

ANALIZA EKONOMICZNA

INTERFERON BETA-1A I.M. (AVONEX®) W TERAPII RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO

Wersja 1.0



HTA Consulting spółka z ograniczoną odpowiedzialnością spółka komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono 27 stycznia 2014 roku
Uzupełnienie projektu: 7 kwietnia 2014 roku

[REDACTED]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Biogen Idec Poland Sp. z o.o

ul. Poleczki 35
02-822 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

Cezary Głogowski
Head of Public Affairs

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	6
STRESZCZENIE	8
1. WPROWADZENIE	11
1.1. Cel	11
1.2. Problem zdrowotny	11
1.3. Zasady prowadzenia terapii w Polsce.....	13
1.4. Technologia oceniana	14
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy opłacalności.....	15
2. METODYKA	17
2.1. Technika analityczna.....	17
2.2. Struktura modelu	17
2.3. Populacja docelowa	19
2.4. Porównywane interwencje	19
2.5. Perspektywa analizy	20
2.6. Horyzont czasowy analizy.....	20
2.7. Źródła danych o efektach zdrowotnych	20
2.8. Pomiar kosztów	21
2.9. [REDAKOWANA]	
2.10. Dyskontowanie	22
2.11. Korekta połowy cyklu	22
2.12. Próg opłacalności	22
2.13. Analiza wrażliwości	23
3. DANE ŹRÓDŁOWE	25
3.1. Charakterystyka pacjentów	25
3.2. Naturalna historia choroby	27
3.2.1. Przebieg choroby według EDSS	27
3.2.2. Rzuty choroby	31
3.2.3. Śmiertelność	33
3.3. Wpływ interferonu beta na przebieg choroby.....	37
3.3.1. Przebieg choroby według EDSS	37

3.3.2.	Rzuty choroby	39
3.3.3.	Śmiertelność	39
3.3.4.	Podsumowanie	39
3.4.	Przerywanie terapii.....	41
3.5.	Użyteczności stanów zdrowia	42
3.5.1.	Użyteczność stanów według EDSS	43
3.5.2.	Spadek użyteczności podczas rzutu	55
3.5.3.	Spadek użyteczności związany z terapią	57
3.5.4.	Podsumowanie	58
3.6.	Koszty.....	59
3.6.1.	Koszty leków	59
3.6.2.	Koszty podania leków	60
3.6.3.	Koszty monitorowania terapii	60
3.6.4.	Leczenie rzutu choroby	60
3.6.5.	Koszty związane ze stopniem niepełnosprawności.....	61
3.6.6.	Koszty stwardnienia rozsianego w innych państwach.....	69
4.	CHARAKTERYSTYKA MODELU.....	74
4.1.	Założenia.....	74
4.2.	Opcje.....	76
4.3.	Zasada działania	77
5.	WYNIKI	80
5.1.	Analiza kosztów-konsekwencji.....	80
5.2.	Wyniki kliniczne	81
5.3.	Wyniki ekonomiczne [REDAKTOWANE]	82
5.3.1.	Perspektywa płatnika publicznego	82
5.3.2.	Perspektywa społeczna	83
5.3.3.	Poszerzona perspektywa płatnika publicznego.....	83
5.4.	[REDAKTOWANE]	84
6.	ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	86
6.1.	Probabilistyczna analiza wrażliwości	86
6.2.	Jednokierunkowa analiza wrażliwości	90
6.2.1.	Scenariusze analizy wrażliwości	90
6.2.2.	Wyniki dla perspektywy płatnika publicznego	91
6.2.3.	Wyniki dla perspektywy społecznej.....	92
6.2.4.	Wyniki dla poszerzonej perspektywy płatnika publicznego	93
6.2.5.	Podsumowanie	94

7. WALIDACJA.....	96
7.1. Walidacja wewnętrzna	96
7.2. Walidacja konwergencji.....	96
7.3. Walidacja zewnętrzna	100
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	103
9. OGRANICZENIA.....	106
10. Dyskusja	107
11. Bibliografia	111
12. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	117
13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	120
14. ANEKS	123
14.1. Strategie wyszukiwania.....	123
14.1.1. Użyteczności.....	123
14.1.2. Analizy ekonomiczne	124
14.1.3. Naturalna historia choroby	127
14.2. Parametry modelu.....	128
14.3. Odnalezione analizy ekonomiczne	133

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Działania niepożądane (<i>Adverse events</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
ARR	Roczna częstość rzutów ogółem (<i>Annualized relapse rate</i>)
BSC	Najlepsza terapia podtrzymująca (<i>Best supportive care</i>)
CADTH	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CEAR	Rejestr analiz ekonomicznych (<i>Cost-effectiveness analysis registry</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
DDD	Zdefiniowana dawka dobową (<i>Defined daily dose</i>)
EDSS	Rozszerzona Skala Niepełnosprawności Ruchowej Kurtzkego (<i>Expanded disability status scale</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
FNG	Fingolimod
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	Hazard względny (<i>Hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health technology assessment</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental cost-utility ratio</i>)
IFNB	Interferon beta
IFNB-1a	Interferon beta-1a
IFNB-1b	Interferon beta-1b
i.m.	Wstrzyknięcie domięśniowe
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Clinical Excellence</i>)

NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OR	Iloraz szans (<i>Odds ratio</i>)
PL	Program lekowy
PLC	Placebo
PPSM	Postać pierwotnie postępująca stwardnienia rozsianego (Primary Progressive MS)
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-adjusted life years</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)
RRSM	Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego (<i>Relapsing-remitting multiple sclerosis</i>)
s.c.	Wstrzyknięcie podskórne
SF-36	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>Short Form 36</i>)
SG	Loteria – metoda oceny użyteczności (<i>Standard gamble</i>)
SM	Stwardnienie rozsiane (<i>Sclerosis multiplex</i>)
SMR	Standaryzowany współczynnik śmiertelności (<i>Standardized mortality ratio</i>)
SPSM	Postać wtórnie postępującą stwardnienia rozsianego (Secondary progressive multiple sclerosis)
VAS	Wizualna skala analogowa – metoda oceny użyteczności (<i>Visual analogue scale</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii interferonem beta-1a i.m. (IFNB-1a i.m., preparat Avonex®) stosowanej tak długo, jak długo jest to uzasadnione względami klinicznymi (proponowany zakres refundacji w ramach programu lekowego), w porównaniu z terapią ograniczoną do maksymalnie 5 lat (obecny zakres refundacji w ramach programu lekowego).

■ Metodyka

Analizę opłacalności zniesienia ograniczenia maksymalnej długości terapii w programie „Leczenie stwardnienia rozsianego” przeprowadzono w oparciu o model symulacyjny stwardnienia rozsianego (model Markowa). Stany modelu zostały określone na podstawie oceny niepełnosprawności w skali EDSS z uwzględnieniem postaci choroby (RRSM/SPSM). Przejścia między stanami modelu możliwe są w 1-rocznych cyklach. Modelowanie przebiegu stwardnienia rozsianego oparte jest na naturalnym rozwoju tej choroby o którym dane uzyskano z brytyjsko-kanadyjskiego rejestru – na tej podstawie wyznaczono roczne prawdopodobieństwa progresji choroby; uwzględniono ponadto dane dotyczące częstości rzutów.

Zastosowanie leczenia immunomodulującego powoduje zmniejszenie prawdopodobieństw progresji choroby i zmniejszenie częstości rzutów – w analizie przyjęto ryzyka względne na poziomie 0,69 dla progresji choroby i 0,74 dla redukcji częstości rzutów (na podstawie badań randomizowanych porównujących interferon beta z placebo). Ryzyka względne są aplikowane tak długo, jak długo pacjent jest leczony.

W analizie uwzględniono koszty interferonu beta [REDAKTOWANE], koszty monitorowania terapii, koszty leczenia rzutów choroby i koszty związane ze stopniem niepełnosprawności. Uwzględniono ponadto koszty pośrednie związane z utraconą produktywnością i opieką nieformalną.

Użyteczności stanów zdrowia określono na podstawie systematycznego przeszukania baz informacji medycznych. Uwzględniono zmiany jakości życia w zależności od stopnia niepełnosprawności, a także spadek użyteczności związany z wystąpieniem rzutu (0,071) oraz z prowadzoną terapią (0,048).

Początkowe charakterystyki pacjentów, w tym także stopień niepełnosprawności w momencie rozpoczęcia leczenia, określono na podstawie badań zidentyfikowanych w ramach analizy efektywności klinicznej.

Opłacalność wydłużenia czasu leczenia w programie oceniono w analizie kosztów-użyteczności, z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy społecznej i także z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Oszacowania dokonano w horyzoncie dożywotnym. Wyniki modelu przedstawiono w formie lat życia skorygowanych o jakość (QALY), całkowitych kosztów oraz inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 111 381 zł.

Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości. [REDACTED]

■ Wyniki

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

■ Wnioski

Zniesienie administracyjnego ograniczenia długości terapii wydłuży od [REDACTED] krotnie okres leczenia: przeciętnie z [REDACTED], w skrajnym przypadku – przy stałym dużym odsetku pacjentów przerywających terapię – z [REDACTED], a przy stałym małym odsetku – z [REDACTED].

W przypadku wszystkich perspektyw analizy terapia IFNB-1a i.m. bez ograniczenia maksymalnego czasu leczenia daje lepsze efekty zdrowotne niż terapia IFNB-1a i.m. stosowana maksymalnie przez 5 lat, generując jednocześnie wyższe koszty, które wynikają głównie z kosztów interferonu. Koszt uzyskania dodatkowego QALY wynosi [REDACTED]. Wynik analizy jest jednak wrażliwy m.in. na założenia dotyczące stóp dyskontowych i spadku użyteczności spowodowanego działaniami niepożądanymi IFNB-1a i.m. W wariantach rozważanych w analizie wrażliwości uzyskano opłacalność przedłużenia terapii z perspektywy społecznej [REDACTED] oraz z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED].

Wartości kosztu na QALY nie odbiegają od poziomów charakteryzujących inne dotychczas oceniane i refundowane terapie: interferony beta, octan glatirameru, fingolimod, natalizumab.

1. WPROWADZENIE

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii interferonem beta-1a (preparat Avonex®) stosowanej tak długo, jak długo jest to uzasadnione względami klinicznymi (proponowany zakres refundacji w ramach programu lekowego), w porównaniu z terapią ograniczoną do maksymalnie 5 lat (obecny zakres refundacji w ramach programu lekowego).

Zasadność przedłużenia terapii interferonem beta potwierdzają badania obserwacyjne [1], rekomendacje dotyczące ocenianej technologii medycznej wydane przez inne instytucje oraz eksperci [2].

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

Populacja

- rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego.

Interwencja/Komparator

- interferon beta-1a i.m. (preparat Avonex®) w dawce 30 µg (6 MIU) domięśniowo jeden raz w tygodniu, prowadzona tak długo, jak długo jest to uzasadnione względami klinicznymi.

Komparator

- interferon beta-1a i.m. (preparat Avonex®) w dawce 30 µg (6 MIU) domięśniowo jeden raz w tygodniu, z ograniczeniem czasu terapii do maksymalnie 5 lat.

Punkty końcowe

- lata życia skorygowane jakością (QALY, *quality-adjusted life years*),
- koszty wyrażone w polskich złotych.

1.2. Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane (MS, *multiple sclerosis*) jest przewlekłym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o nieznannej etiologii, charakteryzującym się postępującym i/lub nawrotowym przebiegiem związanym z występowaniem rozsianych ognisk demielinizacji w centralnym systemie nerwowym. Demielinizacja jest patologicznym procesem polegającym na uszkodzeniu i rozpadzie osłonek mielinowych włókien nerwowych powodującym powstawanie w centralnym systemie nerwowym zmian ogniskowych. [1]

Stwardnienie rozsiane jest najczęstszą przyczyną nieurazowej niepełnosprawności w grupie młodych dorosłych. Szacuje się, że na świecie choruje około 9 mln osób, z czego tylko u 3 mln choroba jest rozpoznana. Zachorowalność na stwardnienie rozsiane stale wzrasta. [1]

Analogicznie do większości chorób autoimmunologicznych, SM częściej dotyczy kobiet. Ocenia się, iż stanowią one około 75–80% chorych, a częstość zachorowania w stosunku do mężczyzn wzrasta wraz z wiekiem. Najwyższa zachorowalność dotyczy osób w 3–5 dekadzie życia. Mogą się jednak zdarzać zachorowania wśród dzieci i młodzieży oraz u osób w wieku podeszłym. Około 3–18% wszystkich przypadków stwardnienia rozsianego rozpoznawanych jest poniżej 18 roku życia, w tym przedziale wiekowym stwierdza się również wzrost zachorowalności dziewczynek w stosunku do chłopców wraz z wiekiem. [1]

Największą częstość występowania notuje się w krajach środkowej i północnej Europy, północnej części USA oraz południowej części Kanady. Z kolei w krajach tropikalnych czy Japonii chorobowość wynosi 1/100 000 mieszkańców. W Polsce jest ona szacowana na poziomie 40–60/100 000 mieszkańców. Zapadalność w Polsce szacuje się na poziomie 1,5–3,7 przypadków/rok/100 000. [1]

Nasilenie objawu już istniejącego lub wystąpienie nowego, trwające co najmniej 24 godziny i powodujące pogorszenie stanu neurologicznego o co najmniej jeden punkt w skali EDSS (*Expanded Disability Status Scale*, rozszerzona skala niewydolności ruchowej Kurtzkiego) nazywane jest rzutem choroby. [1]

W okresie zaawansowanych zmian neurologicznych zwiększa się częstość i nasilenie wymienionych powyżej zaburzeń, a dodatkowo dołączają również objawy zespołu mózdkowego (ataksja, dysmetria, dysartria, drżenia głowy, zawroty głowy), zaburzenia wzroku (osłabienie ostrości, podwójne widzenie, oczopląs), zaburzenia artykulacji (mowa skandowana), zaburzenia czynności płciowych, oddawania moczu i stolca, jak również zaburzenia funkcji poznawczych (pamięć, uwaga, myślenie abstrakcyjne, szybkość przetwarzania informacji) i psychicznych (nieadekwatność, depresja). [1]

Uwzględniając obraz kliniczny i przebieg choroby, w zależności od sekwencji występowania objawów rozróżnia się następujące postacie SM:

- rzutowo-remisyjną (RRSM, *Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*)
- pierwotnie postępującą (PPSM, *Primary Progressive Multiple Sclerosis*)
- wtórnie postępującą (SPSM, *Secondary Progressive Multiple Sclerosis*), rozwijająca się w przebiegu RRSM,
- postępującą z nakładającymi się rzutami. [1]

W naturalnym przebiegu RRSM objawy ulegające nasileniu lub występujące *de novo* w trakcie rzutu mogą ustąpić całkowicie lub tylko częściowo z pozostawieniem ubytku neurologicznego. Częściej zdarza się niepełna remisja objawów, przez co kolejne rzuty powodują typowe dla tej choroby stopniowe narastanie niepełnosprawności. W części przypadków postać RRSM może przechodzić we wtórnie postępującą, charakteryzującą się (podobnie jak pierwotnie postępujące SM) brakiem

typowych okresów zaostrzeń, a jedynie stałym, stopniowym narastaniem objawów neurologicznych i stopnia niepełnosprawności. Czas rozwoju niepełnosprawności jest indywidualny i zależy od aktywności procesu chorobowego. [1]

1.3. Zasady prowadzenia terapii w Polsce

Terapia stwardnienia rozsianego z wykorzystaniem leków modyfikujących przebieg choroby jest w Polsce finansowana w ramach dwóch programów lekowych: „Leczenie stwardnienia rozsianego” oraz „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego” [3]

W ramach programu „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego” finansowane są: fingolimod oraz natalizumab. [3]

Program „Leczenie stwardnienia rozsianego” obejmuje finansowanie interferonu beta-1a, interferonu beta-1b oraz octanu glatirameru. Kryteria kwalifikacji do tego programu to [3]:

- wiek od 12. roku życia;
- rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego – oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda (Polman 2005 [4]); włącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po kontraście;
- uzyskanie co najmniej 15 punktów według punktowego systemu kwalifikacji określonego w programie (Tabela 1);
- pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki podstawowej opieki zdrowotnej obejmującej opieką świadczeniobiorcę.

Kryteria kwalifikacji do terapii octanem glatirameru i interferonami beta są identyczne.

Oceny skuteczności leczenia dokonuje się co 12 miesięcy. Brak skuteczności określa się jako wystąpienie jednej z sytuacji:

- 2 lub więcej rzutów umiarkowanych lub 1 ciężki rzut po 6 miesiącach terapii,
- progresja choroby mimo leczenia (wzrost EDSS o 2 punkty, gdy EDSS <4 lub wzrost o 1 punkt gdy EDSS ≥4),
- zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego (więcej niż jedna nowa zmiana Gd(+), więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2),
- przejście RRSM do SPSM, więcej niż 6 punktów w skali EDSS. [3]

Czas terapii w programie wynosi 2 lata, z możliwością przedłużenia do 5 lat. Warunkiem przedłużenia terapii powyżej 2 lat jest brak rzutów lub rzuty łagodne, lub 1 rzut umiarkowany lub brak progresji choroby w okresie ostatniego roku leczenia, brak wyraźnych cech aktywności i progresji choroby w badaniu kontrastowym wykonanym rezonansem magnetycznym z gadoliną. [3]

Tabela 1.
Punktowy system kwalifikacji do leczenia interferonem beta

Kryterium	Wartość punktowa	
Czas trwania choroby	0–3 lata	6
	3–6 lat	4
	6–10 lat	2
	Powyżej 10 lat	1
Postać choroby	Rzutowa bez objawów ubytkowych	5
Liczba rzutów w ostatnim roku	≥ 3	5
	1–2	4
	Brak	1
Stan neurologiczny w okresie międzyrzutowym (przy rozpoczynaniu leczenia) w skali EDSS	0–2	6
	2,5–4	5
	4,5–5	2
	Powyżej 5	1

Program „Leczenie stwardnienia rozsianego” obowiązuje w obecnym kształcie od 2013 roku, kiedy to rozszerzono zakres refundacyjny dla octanu glatirameru o wszystkich pacjentów leczonych I linią terapii (wcześniej refundowany był tylko w przypadku przeciwwskazań do interferonu beta). **Długość terapii w ramach obowiązującego programu ograniczona jest do maksymalnie 5 lat.** Okres ten został wydłużony z 3 do 5 lat w 2012 roku. W niniejszej analizie rozważa się całkowite zniesienie administracyjnego ograniczenia czasu długości terapii w ramach programu „Leczenie stwardnienia rozsianego”.

1.4. Technologia oceniana

Interferon beta-1a (L03AB07)

Postać farmaceutyczna

Proszek do przygotowania roztworu do wstrzyknięć domięśniowych (30 µg substancji czynnej co jest równe 6 milionów j.m.) lub gotowy roztwór do wstrzyknięć domięśniowych 30 µg / 0,5 ml (6 milionów j.m. / 0,5 ml). [1]

Dawkowanie i schemat leczenia

Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego (RRSM) u pacjentów powyżej 12. i poniżej 65. roku życia: 30 µg interferonu raz w tygodniu, w iniekcjach domięśniowych; zwiększenie dawki nie daje dodatkowych korzyści klinicznych.

U osób powyżej 65 roku życia w oparciu o aktualne wyniki badań klinicznych nie stwierdzono podstaw do modyfikacji wielkości dawki i schematu leczenia.

Ze względu na brak badań dla dzieci poniżej 12 roku życia, nie należy stosować leku w tej populacji.

Miejsce wstrzyknięcia domięśniowego należy zmieniać co tydzień. Aktualnie brak jest danych o optymalnym czasie stosowania leczenia w związku z tym zaleca się podjęcie decyzji o kontynuacji/zaprzestaniu leczenia w oparciu o badanie kliniczne po dwóch latach stosowania leczenia.

Przez 1 dobę przed i po podaniu interferonu, w celu zmniejszenia objawów grypopodobnych, zaleca się stosowanie leków przeciwgorączkowych i przeciwbólowych. [1]

Wskazania do stosowania

- Rzutowo-remisyjna postać SM tj. dwa lub więcej rzutów choroby w okresie ostatnich trzech lat bez oznak postępu choroby między nawrotami.
- Wystąpienie pojedynczego ogniska demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, którego ciężkość kwalifikuje pacjenta do leczenia podawanymi dożylnie kortykosteroidami; jednocześnie zostały wykluczone alternatywne rozpoznania i istnieje duże ryzyko rozwoju klinicznie jawnego stwardnienia rozsianego. [1]

Działania niepożądane

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych zalicza się: objawy grypopodobne, bezpośrednio po podaniu, przejściowe objawy sugerujące nasilenie choroby podstawowej, przejściowe wzmożenie napięcia mięśniowego i/lub ciężkie osłabienie mięśniowe uniemożliwiające wykonywanie ruchów dowolnych, objawy ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunka, utrata apetytu). [1]

1.5. Uzasadnienie metodyki analizy opłacalności

Wyniki analizy efektywności klinicznej [1], której celem była długookresowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa interferonu beta (IFNB) wskazują, że długoterminowe (≥ 5 lat) stosowanie IFNB związane jest z uzyskiwaniem istotnych statystycznie i klinicznie korzyści mierzonych zarówno redukcją liczby rzutów, jak również opóźnieniem stopnia niepełnosprawności. Efektywność rzeczywista preparatów Avonex (IFNB-1a i.m.), Rebif (IFNB-1a s.c.) i (Betaferon IFNB-1b s.c.) wydaje się być porównywalna, a drobne różnice obserwowane w odniesieniu do pojedynczych punktów końcowych wydają się mieć niewielkie znaczenie kliniczne.

Dane pochodzące z włoskiego rejestru SM potwierdzają, że terapia 4-letnia lub dłuższa, jak również terapia trwająca od 2 do 4 lat związana była z większymi korzyściami klinicznymi niż terapia trwająca

do 2 lat. Analogiczne rezultaty uzyskano w 15-letnim horyzoncie czasowym, porównując grupę pacjentów leczonych przez 12 lat z grupą kontrolną leczoną o połowę krócej. [1]

Dłuższy okres leczenia aktywnego i korzyści kliniczne płynące z dłuższego podawania leków będą miały bezpośredni wpływ na jakość życia pacjentów. Zmniejszenie częstości rzutów oraz spowolnienie progresji choroby mierzonej w skali EDSS przyczyni się do poprawy stanu zdrowia pacjentów, zmniejszenia zapotrzebowania na świadczenia medyczne (opiekę, rehabilitację, wizyty u specjalistów, hospitalizacje), niższy stopień niepełnosprawności przyczyni się do zwiększenia aktywności zawodowej. Uwzględnienie tych wszystkich czynników oraz progresywnego i przewlekłego charakteru choroby, a także wiarygodne porównanie uzyskiwanych efektów zdrowotnych i kosztów przy ograniczonym i nieograniczonym okresie leczenia wymaga przeprowadzenia symulacji rozwoju stwardnienia rozsianego.

Wobec powyższych argumentów, opłacalność interferonu beta-1a (przy założeniu nieograniczonej terapii) względem interferonu beta-1a stosowanego przez maksymalnie 5 lat oceniono z wykorzystaniem analizy kosztów-użyteczności opartej na symulacjach przebiegu rozważanej jednostki chorobowej.

2. METODYKA

2.1. Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności dla interferonu beta-1a i.m. (preparat Avonex) stosowanego bez ograniczenia czasu terapii w porównaniu z ograniczeniem czasu terapii do maksymalnie 5 lat. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model ekonomiczny, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju stwardnienia rozsianego w dożywotnym horyzoncie czasowym.

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0,1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż śmierć.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, *incremental cost-utility ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

$$ICUR_{L \text{ vs } K} = \frac{\text{koszt}_L - \text{koszt}_K}{QALY_L - QALY_K}$$

Oceniany lek zostanie uznany za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora. Interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

2.2. Struktura modelu

Zbudowany model symulacyjny jest kohortowym modelem Markowa o długości cyklu wynoszącej 1 rok. Wybór typu modelu i długości cyklu został podyktowany specyfiką analizowanego problemu zdrowotnego: stwardnienie rozsiane jest chorobą przewlekłą rozwijającą się przez wiele lat.

Stany modelu zostały określone na podstawie oceny niepełnosprawności w skali EDSS. Skala ta przyjmuje wartości od 0 (prawidłowe badanie neurologiczne) do 10 (zgon z powodu stwardnienia rozsianego) – dla każdego poziomu EDSS zdefiniowany został odrębny stan w modelu. Uwzględniono ponadto możliwość progresji pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRSM) do postaci wtórnie postępującej (SPSM).

W chwili rozpoczęcia symulacji pacjenci mogą znajdować się w stanach EDSS 0–6 (w postaci RRSM). W kolejnych cyklach modelu pacjenci przemieszczają się między stanami zgodnie z przyjętymi prawdopodobieństwami przejść. Dopuszcza się zarówno możliwość progresji, poprawy (wyłącznie u pacjentów z postacią RRSM), jak i utrzymania obecnego poziomu niepełnosprawności. W każdym cyklu u pewnego odsetka pacjentów występują rzuty choroby, które czasowo zwiększają stopień niepełnosprawności. Dodatkowo, u pacjentów z dowolnym stopniem niepełnosprawności według EDSS, postać rzutowo-remisyjna SM może przekształcić się w postać wtórnie-postępującą (SPSM).

Tempo progresji u pacjentów stosujących leki modyfikujące przebieg choroby modelowane jest dwuetapowo: w pierwszym etapie określone są prawdopodobieństwa naturalnego rozwoju choroby – prawdopodobieństwa progresji, częstość rzutów, przejście do postaci wtórnie postępującej; w drugim etapie przebieg choroby jest modyfikowany za pomocą współczynników ryzyka względnego określających wpływ interwencji na przebieg choroby. Ryzyka względne są uwzględniane tak długo, jak długo pacjent pozostaje na leczeniu aktywnym. Po zaprzestaniu terapii choroba rozwija się zgodnie z jej naturalnym przebiegiem.

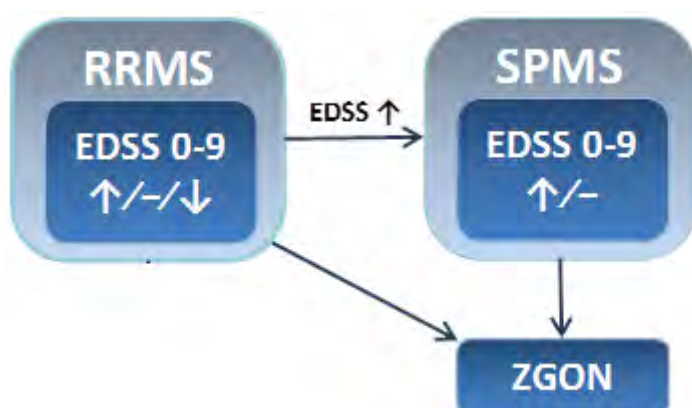
Leczenie immunomodulujące może być prowadzone wyłącznie u pacjentów z RRSM, u których wartość EDSS nie przekracza 6 punktów (zgodnie z zapisami obowiązującego programu lekowego). W każdym cyklu modelu pewien odsetek pacjentów przerywa terapię z powodu wystąpienia działań niepożądanych lub z innych powodów. Pacjenci, u których rozwinię się wtórnie postępujące SM, także zaprzestają leczenia. Działania niepożądane – dla wszystkich interwencji – uwzględnione są przez przypisanie im odpowiednich spadków użyteczności.

Każdemu stanowi przypisano użyteczność, która zależy m.in. od stopnia niepełnosprawności według EDSS i postaci SM (RRSM lub SPSM). Dodatkowo, wystąpienie rzutu wiąże się z czasowym spadkiem użyteczności. Zmniejszenie użyteczności następuje również na skutek stosowania leków immunomodulujących (np. w związku z występowaniem działań niepożądanych).

Najwyższy stopień w skali EDSS (10) oznacza zgon z powodu stwardnienia rozsianego. Śmiertelność z powodu SM w modelu uwzględniona została poprzez przypisanie pacjentom zwiększonego ryzyka zgonu względem populacji ogólnej, uzależnionego od stopnia niepełnosprawności.

Uproszczoną strukturę modelu przedstawiono na poniższym rysunku (Rysunek 1). Strzałki prezentują kierunek progresji choroby, dodatkowo możliwe jest przechodzenie z każdego stanu do zgonu, dopuszcza się ponadto możliwość poprawy stanu chorego (obniżenie EDSS), a także progresję o więcej niż jeden stopień EDSS w ciągu jednego roku (cyklu).

Rysunek 1.
Uproszczony schemat modelu



2.3. Populacja docelowa

Populację docelową dla interferonu beta-1a zdefiniowano na podstawie wskazania rejestracyjnego [5] oraz programu lekowego [3]. Obejmuje ona pacjentów od 12. roku życia z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do programu opisano w rozdziale 1.3.

2.4. Porównywane interwencje

W ramach analizy kosztów-użyteczności porównywano opłacalność terapii interferonem beta-1a i.m.[®] prowadzonej bez ograniczeń czasowych oraz terapii prowadzonej maksymalnie przez okres 5 lat. Założono, że pacjenci przerywający terapię interferonem będą leczeni objawowo (BSC).

Schemat dawkowania i czas trwania terapii dla interferonu beta-1a i.m. przyjęto na podstawie obowiązującego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego” [3] oraz charakterystyki produktu leczniczego [5] (Tabela 2).

Tabela 2.
Schematy dawkowania interferonu beta-1a i.m.

Preparat	Charakterystyka	
Interferon beta-1a i.m. (Avonex [®])	dawka jednorazowa	30 µg
	czas podania	raz w tygodniu

2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy:

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia),
- z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia i pacjenci)
- z perspektywy społecznej.

Stwardnienie rozsiane jest chorobą przewlekłą charakteryzującą się postępującą niepełnosprawnością. Diagnozowane jest przeważnie u osób młodych. Koszty leków modyfikujących przebieg choroby obciążają głównie płatnika publicznego (leki finansowane są w ramach programu lekowego), koszty samej choroby często jednak obciążają w dużej mierze pacjentów (rehabilitacje, pomoce ortopedyczne, dostosowanie domu do potrzeb osób niepełnosprawnych), jak i całe społeczeństwo (koszty związane z niezdolnością do pracy, opieka nieformalna, zwolnienia lekarskie). Szacuje się, że koszty pośrednie stanowią nawet 50% całkowitych kosztów stwardnienia rozsianego (por. rozdział 3.6), dlatego aby przedstawić pełny obraz rozważanego problemu decyzyjnego, analizę przeprowadzono także z perspektywy społecznej.

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w 60-letnim horyzoncie czasowym, który w analizowanej jednostce chorobowej może być utożsamiany z horyzontem dożywotnim.

Przyjęcie dożywotniego horyzontu zostało podyktowane specyfiką stwardnienia rozsianego, którego progresję obserwuje się przez całe życie pacjenta. Stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby spowalnia postęp niepełnosprawności, a różnice w tym zakresie między interwencjami mogą przełożyć się na różnice w rezultatach modelowania. Przyjęcie dożywotniego horyzontu pozwala w takim przypadku uwzględnić wszystkie istotne różnice w zakresie wyników zdrowotnych i ekonomicznych.

2.7. Źródła danych o efektach zdrowotnych

Skuteczność i bezpieczeństwo interferonu beta-1a ustalono na podstawie wyników badań klinicznych porównujących IFNB-1a i.m. z BSC. W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- utrwalona progresja SM (rozdział 3.3.1),
- roczna częstość rzutów (rozdział 3.3.2).

Wpływ leków immunomodulujących na przebieg choroby został określony względem naturalnego przebiegu choroby, a odpowiednie dane uzyskano z rejestrów oraz badań randomizowanych (rozdział 3.2).

Użyteczność poszczególnych stanów zdrowia uzyskano z badań odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania literatury (rozdział 3.5).

2.8. Pomiar kosztów

W analizie uwzględniono koszty ponoszone przez płatnika publicznego i pacjentów oraz koszty pośrednie, związane z farmakoterapią stwardnienia rozsianego (leki immunomodulujące), monitorowaniem skuteczności terapii, podaniem leków, leczeniem rzutów choroby oraz z niepełnosprawnością.

Uwzględniono zarówno bezpośrednie koszty medyczne, koszty bezpośrednie niemedyczne, jak i koszty pośrednie.

Wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podanie leków i monitorowania terapii,
- koszty rzutów choroby,
- koszty niepełnosprawności,
- koszty pośrednie.

Koszty oszacowano na podstawie obecnie obowiązujących zasad rozliczania świadczeń zdrowotnych oraz opublikowanych badań kosztowych. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.6.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.10. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów.

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTM oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [6].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano następujące warianty dotyczące stóp dyskontowych:

- 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

2.11. Korekta połowy cyklu

W modelu uwzględniono korektę połowy cyklu dla kosztów oraz efektów zdrowotnych.

2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 111 381 zł (PKB na jednego mieszkańca w latach 2009–2011 wyniosło 37 127 zł [7]).

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 500 000 zł.

2.13. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od różnych czynników i okoliczności, których nie sposób w obecnej chwili przewidzieć. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA) polega na przypisaniu parametrom modelu odpowiednich rozkładów prawdopodobieństwa, a następnie na przeprowadzeniu wielokrotnych symulacji dla zestawów parametrów każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-żyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (111 381 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariację wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla parametrów ryzyka względnego oraz standaryzowanych współczynników śmiertelności (*standardized mortality ratio*, SMR) przyjęto rozkład lognormalny;
- dla prawdopodobieństw przejść między stanami EDSS w naturalnym przebiegu choroby przyjęto rozkład Dirichleta;
- dla odsetków pacjentów, u których postać rzutowo-remisyjna SM przechodzi w postać wtórnie-postępującą przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1];
- dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład gamma;
- dla parametrów wyznaczających użyteczności przyjęto rozkład normalny. [8]

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości nie uwzględniono parametrów związanych z częstością rzutów choroby. Losowość tych parametrów jest częściowo odzwierciedlona w losowości parametrów ryzyka względnego dla częstości rzutów.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- parametrów względnej efektywności interwencji (progresja choroby, częstość rzutów),
- przerywania terapii.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 6.

3. DANE ŹRÓDŁOWE

3.1. Charakterystyka pacjentów

W celu przeprowadzenia obliczeń w analizie kosztów-użyteczności konieczne było wyznaczenie charakterystyk początkowych kohorty pacjentów, które mają wpływ na proces modelowania. Są to:

- wiek,
- odsetek mężczyzn,
- odsetki pacjentów z poszczególnymi stopniami niepełnosprawności według EDSS.

Wiek oraz struktura płci pacjentów mają wpływ wyłącznie na prawdopodobieństwo zgonu. Struktura zaawansowania choroby według EDSS determinuje początkowy rozkład kohorty między stanami modelu.

Charakterystyki pacjentów z RRSM wyznaczono na podstawie badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej [1]. W większości badań raportowano średni wiek pacjentów, odsetek mężczyzn oraz średni stopień zaawansowania choroby według EDSS. Wyniki badań przedstawiono w poniższej tabeli. Średni wiek pacjentów wyniósł 32 lata, a odsetek mężczyzn – 41% (Tabela 3).

Tabela 3.
Charakterystyki pacjentów włączonych do badań klinicznych

Badanie	Średni wiek	Odsetek mężczyzn	Średni EDSS
ASSURANCE	35,8 (6,95)	22,1%	2,2 (0,83)
Carmona 2008	29,4 (w momencie diagnozy)	31%	2,6
Ebers 2009	35,3 (7,4)	31%	2,9 (1,3)
Trojano 2006	28,1 (8,8)	68%	2,7 (1,6)
Trojano 2007	33,6 (9,6)	31%	2,1 (1,0)
Bencsik 2006	36,0 (8,0)	bd	2,0 (1,2)
Clanet 2004	37,2 (7,8)	32%	3,5 (1,0)
Durelli 2009	bd	bd	bd
PRISM	35,5	bd	bd
Milanese 2005	bd	bd	bd
Paolillo 2002	30,5 (7,3)	31%	2,2 (0,9)
Patti 2006	32,0 (7,5)	41%	2,3 (0,9)
Portaccio 2008	36,6 (9,2) (w momencie diagnozy)	30%	1,9 (1,2)
Rio 2005	33,3 (9,3)	30%	2,1 (1,0)
Ruggieri 2003	bd	40%	bd

Badanie	Średni wiek	Odsetek mężczyzn	Średni EDSS
Tilbery 2006	31,3 (w momencie diagnozy)	25%	bd
Trojano 2005	38,6 (9,6)	31%	2,8 (1,2)
Średnio	32	41%	-

W jednym badaniu (Patti 2006) raportowano odsetki osób w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby (Tabela 4). Średni stopień EDSS jest zbliżony do danych z pozostałych badań (por. Tabela 3). Z tego względu w analizie przyjęto charakterystyki z badania Patti 2006. W badaniu raportowano skumulowany odsetek pacjentów ze stopniem zaawansowania EDSS 0–1,5, zatem oszacowano odsetki pacjentów ze stopniem EDSS 0 i EDSS 1, przy założeniu normalności rozkładu. Charakterystyki pacjentów przyjęte w analizie przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 5).

Tabela 4.
Początkowy stopień niepełnosprawności pacjentów z badania Patti 2006

EDSS	IFNB-1a	IFNB-1b
Średnia	2,21	2,37
SD	0,87	1
<1,5	30,77%	29,09%
2,0-2,5	48,08%	43,64%
3,0-3,5	19,23%	18,18%
4	1,92%	9,09%

Tabela 5
Charakterystyki początkowe pacjentów w analizie ekonomicznej

Parametr	Wartość
Wiek	32 lata
Odsetek mężczyzn	41%
Odsetek osób z EDSS 0	5,3%
Odsetek osób z EDSS 1	24,6%
Odsetek osób z EDSS 2	45,8%
Odsetek osób z EDSS 3	18,7%
Odsetek osób z EDSS 4	5,6%
Odsetek osób z EDSS 5	0%
Odsetek osób z EDSS 6	0%

3.2. Naturalna historia choroby

Opłacalność interferonu beta-1a oceniono przy wykorzystaniu modelu Markowa, w którym stany zdrowia reprezentują poszczególne stopnie zaawansowania choroby wyrażone w skali EDSS z uwzględnieniem postaci SM (RRSM/SPSM). W każdym cyklu symulacji może nastąpić poprawa stanu zdrowia (wyłącznie u pacjentów w RRSM), pogorszenie (w tym przejście z RRSM do SPSM) lub utrzymanie bieżącego stanu zdrowia chorego (według EDSS). U pacjenta mogą także wystąpić rzuty choroby, których częstość uzależniona jest od stopnia zaawansowania i rodzaju stwardnienia rozsianego (RRSM lub SPSM). W kolejnych cyklach występuje ponadto ryzyko zgonu.

Określenie naturalnego rozwoju stwardnienia rozsianego, modyfikowanego przez stosowanie leczenia immunomodulującego, poprzedzone zostało systematycznym przeglądem bazy MEDLINE. Zastosowaną strategię i opis procesu wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 14.1. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 321 rekordów, spośród których na podstawie lektury tytułów i abstraktów wyodrębniono 33 publikacje przeznaczone do lektury w wersji pełnotekstowej. Dodatkowo przeanalizowano źródła danych o naturalnej progresji choroby wykorzystane w odnalezionych analizach ekonomicznych oceniających opłacalność interferonu beta (rozdział 14.2).

3.2.1. Przebieg choroby według EDSS

Wśród 33 publikacji przeznaczonych do lektury pełnotekstowej poszukiwano danych, które umożliwiały oszacowanie prawdopodobieństw przejść pomiędzy poszczególnymi stopniami EDSS w RRSM lub SPSM. Tylko w 1 publikacji (Hirst 2008 [9]) odnaleziono tego rodzaju informacje, jednak sposób ich prezentacji (wyniki przedstawiono dla wybranych przedziałów punktów EDSS) uniemożliwił precyzyjne oszacowanie przejść pomiędzy wszystkimi stopniami zaawansowania choroby. Odnalezione badanie wykorzystano jednak w ramach walidacji zewnętrznej zbudowanego na potrzeby niniejszej analizy modelu (por. rozdział 7.3).

W pozostałych 32 odnalezionych publikacjach nie przedstawiono danych umożliwiających oszacowanie prawdopodobieństw przejść pomiędzy stopniami zaawansowania stwardnienia rozsianego, lub były one zbyt ogólne żeby na ich podstawie móc określić prawdopodobieństwa przejść pomiędzy poszczególnymi stanami EDSS oraz RRSM/SPSM (np. ryzyko wyrażano jako czas do osiągnięcia określonego stopnia niepełnosprawności w skali EDSS, lub czas do przejścia z postaci rzutowo-remisyjnej do wtórnie postępującej). W analizie ekonomicznej wykorzystano zatem nieopublikowane dane z jednego z prowadzonych rejestrów pacjentów ze stwardnieniem rozsianym – rejestru London Ontario – oraz z badania AFFIRM, które zostały opracowane w ramach analizy ekonomicznej oceniającej natalizumab, jaką Biogen Idec przedłożył brytyjskiej agencji oceny technologii medycznych (NICE) w 2006 roku [10].

Rejestr London Ontario zawiera dane o przebiegu SM u ponad 5 tys. pacjentów [11]. Zbiór danych, z którego skorzystano w analizie dla NICE zawiera informacje o ponad 1 tys. nieleczonych pacjentów z RRSM lub SPSM, których obserwowano przez średni okres 25 lat.

Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy EDSS w RRSM

Do oszacowania prawdopodobieństw przejść pomiędzy stopniami zaawansowania choroby w skali EDSS skorzystano z danych z rejestru London Ontario oraz z badania AFFIRM (dane dla populacji ogólnej):

- dla progresji w zakresie EDSS ≤ 7 skorzystano z ramienia placebo badania AFFIRM,
- dla progresji w zakresie EDSS > 7 (nieuwzględnionych w badaniu AFFIRM) skorzystano z danych pacjentów z rejestru London Ontario.

Prawdopodobieństwa przejść oszacowano poprzez dopasowanie modelu MSM (*multi-state model*) do danych źródłowych o progresji choroby. Metoda ta pozwala na oszacowanie współczynników progresji pomiędzy różnymi stanami zaawansowania choroby przy założeniu, że prawdopodobieństwa przejść są podobne pomiędzy uwzględnionymi badaniami oraz że są one stałe w czasie.

W celu dopasowania zbioru danych do postaci umożliwiającej jego wykorzystanie w procesie modelowania wykonano następujące czynności:

- usunięto obserwacje nie zawierające oceny stopnia zaawansowania według EDSS,
- wszystkie punkty w skali EDSS zostały zaokrąglone w górę (przykładowo: EDSS 3,5 został zaokrąglony w górę do wartości EDSS 4)
- skumulowano wszystkie obserwacje z EDSS ≥ 7 ,
- usunięto dane pacjentów, dla których raportowana była tylko jedna obserwacja. [10]

Po wykonaniu powyższych czynności uzyskano zbiór 5 019 obserwacji od 526 pacjentów dla grupy SOT (co przekłada się na 4,5 tys. przejść między stopniami zaawansowania według EDSS) [10]. Podczas szacowania prawdopodobieństw progresji nie uwzględniano obserwacji, które uzyskano podczas nieplanowanych wizyt (tj. wizyt wynikających z wystąpienia rzutu). Założenie to wynika z konstrukcji modelu, w którym występowanie rzutów zdrowia symulowane jest niezależnie od EDSS, w związku z czym parametry z nim związane uwzględniane są także osobno (rozdział 3.2.2).

Oszacowane macierze rocznych prawdopodobieństw przejść (uzupełnione o dane pacjentów z rejestru London Ontario dla EDSS > 7) przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 6). Dopuszczona jest zarówno progresja, poprawa, jak i utrzymanie bieżącego stanu zaawansowania SM.

Na podstawie uzyskanych wartości oszacowano uśrednione roczne prawdopodobieństwa progresji choroby. W ciągu jednego roku zaawansowanie stwardnienia rozsianego zwiększa się przeciętnie o około 0,27 punktu w skali EDSS. [10]

Tabela 6.
Macierz przejść pomiędzy stopniami zaawansowania stwardnienia rozsianego według EDSS dla pacjentów z RRSM (prawdopodobieństwa roczne)

Początkowy EDSS (RRSM)	Docelowy EDSS (RRSM)									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	0,268	0,257	0,358	0,085	0,028	0,004	0,001	0	0	0
1	0,139	0,198	0,452	0,139	0,058	0,010	0,004	0	0	0
2	0,055	0,129	0,487	0,193	0,104	0,022	0,009	0,001	0	0
3	0,023	0,071	0,348	0,240	0,214	0,061	0,035	0,006	0,001	0
4	0,008	0,031	0,191	0,219	0,313	0,121	0,098	0,020	0	0
5	0,003	0,012	0,090	0,141	0,272	0,174	0,240	0,060	0,007	0
6	0,001	0,003	0,030	0,065	0,177	0,192	0,403	0,118	0,011	0
7	0	0,001	0,014	0,037	0,118	0,161	0,392	0,131	0,125	0,021
8	0	0	0	0	0	0	0	0	1,000	0
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1,000

Prawdopodobieństwa przejść między kolejnymi stanami EDSS zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA). Wykorzystano w tym celu rozkład Dirichleta [10]. W PSA losowano jedynie prawdopodobieństwa przejść uzyskane na podstawie badania AFFIRM – prawdopodobieństwo wyjścia ze stanów EDSS 0–7. Prawdopodobieństw uzyskanych z rejestru London Ontario nie losowano ze względu na dysproporcję między liczebnością próbki dla danych z rejestru i badania AFFIRM – w rejestrze liczebność była znacznie większa, co skutkowałoby mniejszą wariancją dla prawdopodobieństw przejść (niekonserwatywne podejście). Ponadto liczba pacjentów w najcięższych stanach wg EDSS – modelowanych w oparciu o London Ontario – jest względnie niewielka w porównaniu do pozostałych stanów, dlatego też korzystanie z danych z rejestru do szacowania niepewności wydaje się nie być uzasadnione [10]. Parametry rozkładu Dirichleta wyznaczono na podstawie liczebności zestawionych w kolejnej tabeli (Tabela 7).

Tabela 7.
Liczebność próbki dla prawdopodobieństw progresji EDSS – dane wykorzystane w probabilistycznej analizie wrażliwości

EDSS	Liczebność próbki
0	186
1	379
2	1 545
3	885
4	862
5	252
6	270
7	113

EDSS	Liczebność próbek
■	■
■	■

Prawdopodobieństwa progresji pomiędzy RRSM i SPSM oraz prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami EDSS w SPSM

W przypadku niektórych pacjentów, postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego może przeobrazić się w postać wtórnie postępującą (SPSM), która – odmiennie od postaci RRSM – charakteryzuje się systematycznym nasilaniem się objawów neurologicznych i stopniowym wzrostem stopnia niepełnosprawności [12].

Modelowanie progresji choroby z RRSM do SPSM oraz prawdopodobieństwa rozwoju stopnia niepełnosprawności w skali EDSS u pacjentów z SPSM w analizie NICE 2006 zostało oparte o dane pacjentów z rejestru London Ontario [10]. Roczne prawdopodobieństwa przejść z RRSM do SPSM przyjęte w niniejszej analizie ekonomicznej (zaczepnięte z analizy NICE 2006) przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 8), natomiast roczne prawdopodobieństwa rozwoju stopnia niepełnosprawności według skali EDSS dla pacjentów, u których rozwinęło się SPSM [10], przedstawiono w tabeli następnej (Tabela 9).

Tabela 8.
Roczne prawdopodobieństwo progresji z RRSM do SPSM w zależności od EDSS

EDSS	Prawdopodobieństwo progresji z RRSM do SPSM
1	0,003
2	0,032
3	0,117
4	0,210
5	0,299
6	0,237
7	0,254
8	0,153
9	1,000

Tabela 9.
Roczne prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stopniami zaawansowania EDSS wśród pacjentów z SPSM

Początkowy EDSS (SPSM)	Docelowy EDSS (SPSM)									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	0,769	0,154	0,077	0	0	0	0	0	0	0
1	0	0,636	0,271	0,062	0,023	0,008	0	0	0	0
2	0	0	0,629	0,253	0,077	0,033	0,003	0,005	0	0
3	0	0	0	0,485	0,350	0,139	0,007	0,018	0	0
4	0	0	0	0	0,629	0,315	0,022	0,026	0,002	0,006
5	0	0	0	0	0	0,761	0,190	0,044	0,002	0,003
6	0	0	0	0	0	0	0,802	0,188	0,006	0,004
7	0	0	0	0	0	0	0	0,905	0,072	0,023
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0,890	0,110
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1,000

W probabilistycznej analizie wrażliwości uwzględniono zarówno prawdopodobieństwa przejść z RRSM do SPSM (rozkład beta dla każdego z prawdopodobieństw), jak i prawdopodobieństwa progresji SPSM. Parametry rozkładów dla przejść w obrębie SPSM ustalono na podstawie liczby obserwacji dla tego zbioru danych, wynoszącej 9250. Założono, że obserwacje rozłożone są równomiernie pomiędzy poszczególne stany, tj. na każdy przypada 925 obserwacji [10]. Parametry rozkładu dla przejść z RRSM do SPSM ustalono na podstawie liczby obserwacji pacjentów z RRSM – zgodnie z danymi przedstawionymi w raporcie dla NICE obserwacje te stanowiły 63% z 25 tys. danych, czyli ok. 15 750. Ponownie przyjęto założenie o równomiernym rozkładzie pomiędzy stanami, co skutkuje liczbą 1 575 obserwacji przypadającą na jeden stan. Taką liczbę wykorzystano do ustalenia parametrów rozkładu beta. Szczegółowe wartości przedstawione są w pliku obliczeniowym stanowiącym załącznik do analizy.

3.2.2. Rzuty choroby

Liczba rzutów stwardnienia rozsianego zmniejsza się wraz z czasem trwania choroby (Patzold 1982 [13]). Wśród odnalezionych publikacji nie zidentyfikowano nowszych prac, w których przedstawiono zależność liczby rzutów od czasu od diagnozy, bądź EDSS. Wobec powyższego w niniejszej analizie wykorzystano dane z publikacji Patzold 1982 oraz z badania przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii – UK MS Survey 2005, które opracowane zostały w ramach wspomnianej wcześniej analizy ekonomicznej oceniającej natalizumab, przedłożonej do NICE przez Biogen Idec w 2006 roku [10].

Publikacja Patzold 1982 była prospektywnym badaniem przeprowadzonym w latach 1976–1980 na próbie 102 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Jej celem była ocena zmian związanych z przebiegiem stwardnienia rozsianego w długim okresie. W publikacji raportowano wskaźniki częstości

rzutów na pacjenta, które wykazują tendencję malejącą względem kolejnych lat od diagnozy choroby (Tabela 10).

Tabela 10.
Wskaźniki częstości rzutów w zależności od czasu od diagnozy (Patzold 1982)

Rok od diagnozy	Średnioroczna liczba rzutów na pacjenta
1	1,85
2	1,10
3	1,00
4	0,85
5	0,65
6–7	0,75
8–9	0,25
10–11	0,60
12–13	0,28
14–15	0,30
16+	0,20

Badanie UK MS Survey 2005 było przekrojową częścią ogólnoeuropejskiego badania Kobelt 2006 [14] (por. rozdział 3.5.1), którego celem była ocena zużycia zasobów oraz jakości życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym na terenie wybranych państw europejskich. Wyniki badania przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii uzyskano w oparciu o dane z 2048 kwestionariuszy wypełnionych przez pacjentów lub ich opiekunów. Na podstawie UK MS Survey 2005 liczbę rzutów uzależniono od EDSS a nie od czasu od diagnozy, a także wyróżniono pacjentów z RRSM oraz SPSM [10].

Zgodnie z dostępną wiedzą medyczną o stwardnieniu rozsianym, średnie liczby rzutów są wyższe dla populacji RRSM, niż populacji SPSM. Ostateczne wartości średniorocznej częstości rzutów dla populacji RRSM oraz SPSM uzyskane w źródłowej analizie i wykorzystane w niniejszym opracowaniu przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 11).

Tabela 11.
Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta ze stwardnieniem rozsianym

EDSS	RRSM	SPSM
0	0,709	–
1	0,729	–
2	0,676	0,465
3	0,720	0,875
4	0,705	0,545
5	0,591	0,524
6	0,490	0,453
7	0,508	0,340
8	0,508	0,340
9	0,508	0,340

3.2.3. Śmiertelność

Śmiertelność pacjentów ze stwardnieniem rozsianym oszacowano na podstawie dwóch źródeł danych: tablic trwania życia Głównego Urzędu Statystycznego z 2010 roku [15] oraz badań oceniających względne ryzyko zgonu w populacji chorych na SM w porównaniu z populacją ogólną.

Roczne prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej w 2010 roku z podziałem na wiek oraz płeć przedstawiono na wykresie (Wykres 1) oraz w postaci tabelarycznej (Tabela 12).

Wykres 1.
Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej w 2010 roku według GUS

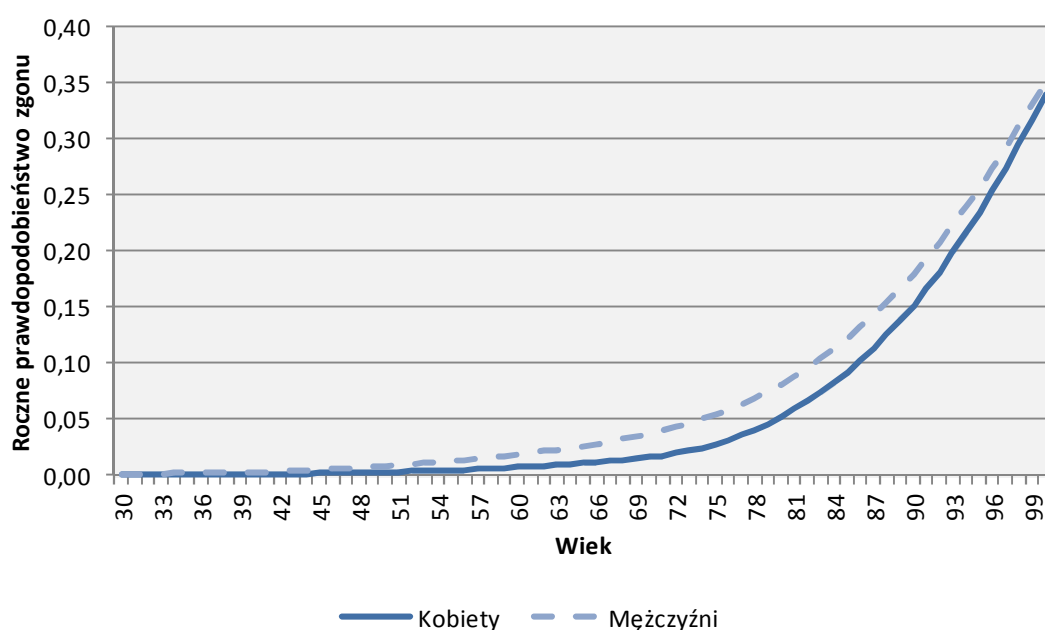


Tabela 12.
Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej w 2010 roku według GUS

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu	
	Kobiety	Mężczyźni		Kobiety	Mężczyźni
30	0,00034	0,00128	66	0,01154	0,02814
31	0,00037	0,00137	67	0,01247	0,03010
32	0,00041	0,00147	68	0,01352	0,03221
33	0,00045	0,00160	69	0,01472	0,03452
34	0,00050	0,00174	70	0,01611	0,03703
35	0,00056	0,00191	71	0,01773	0,03979
36	0,00063	0,00210	72	0,01964	0,04283
37	0,00070	0,00231	73	0,02189	0,04619
38	0,00078	0,00254	74	0,02456	0,04991
39	0,00087	0,00280	75	0,02771	0,05402
40	0,00097	0,00309	76	0,03139	0,05856
41	0,00109	0,00341	77	0,03565	0,06356
42	0,00122	0,00376	78	0,04052	0,06905
43	0,00138	0,00416	79	0,04601	0,07505
44	0,00155	0,00459	80	0,05214	0,08157
45	0,00174	0,00508	81	0,05891	0,08864
46	0,00196	0,00562	82	0,06631	0,09626
47	0,00220	0,00622	83	0,07436	0,10446
48	0,00246	0,00688	84	0,08306	0,11325
49	0,00273	0,00761	85	0,09246	0,12266
50	0,00303	0,00838	86	0,10260	0,13271
51	0,00334	0,00921	87	0,11350	0,14342
52	0,00368	0,01009	88	0,12526	0,15484
53	0,00404	0,01102	89	0,13793	0,16700
54	0,00442	0,01199	90	0,15146	0,17988
55	0,00484	0,01299	91	0,16616	0,19364
56	0,00529	0,01404	92	0,18180	0,20817
57	0,00577	0,01514	93	0,19838	0,22347
58	0,00628	0,01628	94	0,21590	0,23953
59	0,00681	0,01749	95	0,23434	0,25635
60	0,00737	0,01875	96	0,25369	0,27392
61	0,00796	0,02009	97	0,27392	0,29221
62	0,00858	0,02151	98	0,29499	0,31120

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu	
	Kobiety	Mężczyźni		Kobiety	Mężczyźni
63	0,00924	0,02301	99	0,31687	0,33086
64	0,00994	0,02461	100	0,33949	0,35116
65	0,01070	0,02631	–	–	–

W celu uwzględnienia wyższego ryzyka zgonu w populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do populacji ogólnej poszukiwano publikacji, w których raportowano standaryzowane współczynniki śmiertelności (*standardized mortality ratio*, SMR). Wskaźnik ten jest ilorazem liczby zaobserwowanych zgonów w badanej populacji pacjentów i oczekiwanej liczby zgonów w populacji ogólnej, zbliżonej pod względem charakterystyk demograficznych (wiek, płeć, etc.) do populacji badanej. Wartość SMR pozwala wnioskować o wyższej (SMR >1) lub niższej (SMR <1) śmiertelności pacjentów w badanej grupie chorych względem populacji ogólnej.

Poszukiwano publikacji, w których współczynniki SMR raportowano względem stopnia zaawansowania choroby w skali EDSS. Strategię wyszukiwania zaprezentowano w rozdziale 14.1. Uwzględniono ponadto źródła danych odnalezione w trakcie przeglądu analiz ekonomicznych. Wszystkie odnalezione opracowania odwoływały się do publikacji Pokorski 1997 [16]. W pracy tej autor raportował wyniki badania śmiertelności pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, przeprowadzonego na 2348 pacjentach obserwowanych w latach 1972–1985 w Kanadzie (Sadovnick 1992 [17]). Raportowane SMR oszacowano względem trzech podgrup pacjentów, w zależności od stopnia zaawansowania choroby (łagodna, umiarkowana i ciężka) wyrażonego w skali EDSS (Tabela 13).

Tabela 13.
Współczynniki SMR w stwardnieniu rozsianym według badania Pokorski 1997

Stopień zaawansowania	Zakres EDSS	Liczba pacjentów	Liczba zgonów w badaniu	Oczekiwana liczba zgonów	SMR [95%CI]
Łagodny	0–3	1 394	33	20,67	1,60 [0,93; 2,75]
Umiarkowany	4–6	789	58	31,51	1,84 [1,21; 2,81]
Ciężki	7–9	165	24	5,41	4,44 [1,79; 10,99]

Podwyższoną względem populacji ogólnej śmiertelność pacjentów chorujących na stwardnienie rozsiane potwierdzają także inne doniesienia naukowe opublikowane na przestrzeni ostatniej dekady (Bronnum-Hansen 2004 [18], Torkildsen 2008 [19], Sumelahti 2010 [20]).

Celem badania Bronnum-Hansen 2004 była analiza trendów obserwowalnych w przeżyciu oraz przyczynach zgonów pacjentów z duńskiego rejestru stwardnienia rozsianego. Badanie oparto na zbiorze danych 4254 zmarłych pacjentów, u których stwardnienie rozsiane wystąpiło w latach 1949–

1996. Współczynniki SMR wyniosły odpowiednio 2,89 dla całej grupy pacjentów, przy czym SMR był wyższy wśród kobiet (3,01) niż wśród mężczyzn (2,66) (Tabela 14).

W badaniu Torkidsen 2008 przeanalizowano dane 848 norweskich pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, którzy zachorowali w latach 1953–2003. W 88% przypadków choroba objawiła się początkowo w formie RRSM, u 12% w formie PPSM. Spośród całej kohorty pacjentów, 198 zmarło przed 1 stycznia 2005 roku. Współczynnik SMR wyniósł 2,66 dla ogółu chorych, przy czym był on wyższy w grupie kobiet (3,11) niż w grupie mężczyzn (2,23). Wyznaczono także współczynniki dla obu uwzględnionych rodzajów przebiegu stwardnienia rozsianego, dla RRSM wyniósł on 2,57, natomiast dla PPSM 2,99 (Tabela 14).

W publikacji Sumelahti 2010 przeanalizowano śmiertelność oraz przyczyny zgonów fińskich pacjentów ze stwardnieniem rozsianym zdiagnozowanych w latach 1964–1993. Kurs choroby w 67% przypadków określono jako RRSM, w 21% jako PPSM, około 12% przypadków zostało niesklasyfikowanych. SMR wśród ogółu pacjentów ze wszystkich przyczyn wyniósł 2,8 (Tabela 14).

Tabela 14.
Pozostałe odnalezione badania raportujące współczynniki SMR wśród pacjentów ze stwardnieniem rozsianym

Publikacja	Państwo	Liczebność próby	Lata diagnozy choroby	Liczba zgonów	SMR	
Bronnum-Hansen 2004	Dania	9 881	1949–1996	4 254	Ogółem	2,89
					Mężczyźni	3,01
					Kobiety	2,66
Torkildsen 2008	Norwegia	878	1953–2003	198	Ogółem	2,66
					Mężczyźni	3,11
					Kobiety	2,23
					RRSM	2,57
					PPSM	2,99
Sumelahti 2010	Finlandia	1 595	1964–1993	464	Ogółem	2,80

Podsumowując, wyniki badań są relatywnie spójne i raportują zbliżone współczynniki SMR, potwierdzając tym samym, że śmiertelność związana ze stwardnieniem rozsianym jest wyższa, niż w populacji ogólnej (Tabela 14). W 3 spośród 4 odnalezionych publikacji nie raportowano jednak wartości SMR dla poszczególnych stopni zaawansowania choroby według EDSS, w związku z czym ostatecznie nie skorzystano z wyników tychże badań w modelu ekonomicznym. W zamian wykorzystano wyniki badania Pokorski 1997 (Tabela 15). Raportowane w badaniu współczynniki SMR zostały wykorzystane jako mnożniki prawdopodobieństw zgonu w populacji ogólnej Polski, uzyskanych z tablic trwania życia GUS. (Tabela 15).

Tabela 15.
Współczynniki SMR przyjęte w analizie

Stopień zaawansowania	Zakres EDSS	SMR [95%CI]	Analiza podstawowa	SE
Łagodny	0–3	1,60 [0,93; 2,75]	1,60	0,276
Umiarkowany	4–6	1,84 [1,21; 2,81]	1,84	0,216
Ciężki	7–9	4,44 [1,79; 10,99]	4,44	0,462

3.3. Wpływ interferonu beta na przebieg choroby

Skuteczność terapii ustalono na podstawie badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przedłożonego Agencji Oceny Technologii Medycznych w ramach analizy dla natalizumabu [21].

W ramach przeglądu systematycznego dla interferonu beta (Siejka 2011 [1]) zidentyfikowano analizy, których celem była długoterminowa ocena kliniczna interferonu beta.

Praktyka przeprowadzania analiz ekonomicznych dla SM wskazuje, że stosowaną metodyką jest określenie naturalnego przebiegu choroby, a następnie wyznaczenie ryzyk względnych wystąpienia progresji lub rzutów dla ocenianej interwencji względem leczenia objawowego (placebo). Z tego względu w analizie wyznaczono ryzyka względne na podstawie badań randomizowanych porównujących skuteczność terapii interferonem beta i placebo uwzględnionych w przeglądzie systematycznym dla natalizumabu. Zastosowanie takiego podejścia będzie spójne z innymi modelami, w których oceniano opłacalność terapii stosowanych u pacjentów z SM. [10, 22, 23]

3.3.1. Przebieg choroby według EDSS

Stosowanie interferonu beta modyfikuje przebieg stwardnienia rozsianego. Objawia się to w szczególności przez zmniejszenie tempa progresji niepełnosprawności ocenianej w skali EDSS. W badaniach randomizowanych uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej dla natalizumabu, porównujących interferon beta z placebo, raportowano 2 punkty końcowe dotyczące przebiegu choroby wyrażonej według EDSS: utrwaloną progresję oraz utrwaloną poprawę SM, ich definicje różniły się nieznacznie pomiędzy badaniami (Tabela 16). Wyniki porównań leczenia interferonem beta z placebo oraz wyniki badań bezpośrednich w zakresie tych punktów końcowych przedstawiono w oddzielnych tabelach (Tabela 17). W analizie efektywności klinicznej dla natalizumabu interwencje porównywano za pomocą ilorazu szans (OR, *odds ratio*), na potrzeby analizy ekonomicznej wyznaczono dodatkowo ryzyka względne (RR, *relative risk*).

Tabela 16.
Definicje utrwalonej progresji oraz poprawy przebiegu SM w badaniach uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej dla natalizumabu

Punkt końcowy	Utrwalona progresja SM	Utrwalona poprawa SM
IFNB vs PLC (IFNB MS, MSCRG)	Wzrost wyniku EDSS o co najmniej 1 punkt, trwający 24 tyg. (6 mies.)	Utrzymujący się przez okres 24 tyg. spadek punktacji w skali EDSS (tylko MSCRG)
IFNB vs PLC (PRISMS)	Wzrost wyniku EDSS o co najmniej 1 punkt, trwający ≥ 12 tyg. (≥ 3 mies.)	Utrzymujący się przez okres 12 tyg. spadek punktacji w skali EDSS

Utrwaloną progresję choroby definiowano jako utrzymujący się przez 12 lub 24 tygodnie wzrost wyniku w skali EDSS. Wyniki analizy efektywności klinicznej dla IFNB w tym zakresie przedstawiono w kolejnych tabelach (Tabela 17).

IFNB ma istotnie lepszy wpływ na progresję choroby w porównaniu z PLC w przypadku progresji utrzymującej się przez 24 tygodnie. W przypadku progresji utrzymującej się przez 12 tygodni uzyskane wyniki znajdują się na granicy istotności statystycznej.

Najlepsza dostępna terapię objawową (BSC) odpowiada grupie PLC w badaniach klinicznych [24]. Na potrzeby modelowania choroby założono, że efekty zdrowotne BSC odpowiadają tym dla naturalnego przebiegu choroby (BSC tożsame jest z PLC).

Tabela 17.
Wpływ interwencji na utrwaloną progresję SM po 2 latach terapii – porównanie z PLC

Kategoria	Interwencja n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RR [95% CI]
IFNB 12 tyg.	108/373 (29%)	69/187 (37%)	0,70 [0,48; 1,01]	0,78 [0,61; 1,00]
IFNB 24 tyg.	43/209 (21%)	63/210 (30%)	0,60 [0,39; 0,95]	0,69 [0,49; 0,96]

Wyniki dla progresji utrzymującej się przez co najmniej 24 tygodnie mają większe znaczenie kliniczne niż wyniki dla progresji utrzymującej się przez 12 tygodni, gdyż świadczą o bardziej permanentnym postępie choroby. Porównując dane dla progresji utrzymującej się przez 12 i 24 tygodnie można stwierdzić, że istnieje pewien odsetek pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie progresji utrzymującej się przez 12 tyg., jednak nie przez 24 tyg. W związku z przyjętą roczną długością cyklu modelu i określaniem progresji choroby w takich odstępach czasu, bardziej zasadne jest wykorzystanie danych dla progresji utrzymującej się przez dłuższy okres czasu – w tym przypadku przez 24 tygodnie.

W analizie wrażliwości przedstawiono ponadto wyniki dla skrajnych wartości parametrów względnych stanowiących krańce 95% przedziałów ufności parametrów z podstawowej analizy. Zestawienie wartości parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej i wrażliwości przedstawiono w podsumowaniu tego rozdziału (Tabela 19, Tabela 20).

3.3.2. Rzuty choroby

Wpływ porównywanych interwencji na częstość rzutów choroby ustalono na podstawie wyników analizy efektywności klinicznej. Porównanie rocznej częstości rzutów ogółem (ARR, *annualized relapse rate*) – zdefiniowanej jako całkowita liczba zdarzeń podzielona przez liczbę pacjento-lat – dla leczenia immunomodulującego i placebo przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 18). W modelu wykorzystano parametry ryzyka względnego określające ilokrotnie zmniejszona zostaje liczba rzutów przy zastosowaniu interwencji w porównaniu z placebo (naturalnym przebiegiem choroby).

W badaniach uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej dla natalizumabu nie przedstawiono wystarczająco szczegółowych danych pozwalających na wyznaczenie odchyłeń standardowych dla względnej częstości rzutów, ani na przeprowadzenie metaanalizy badań dla IFNB. Z tego względu w analizie głównej uwzględniono względną częstość rzutów odpowiadającą średniej z dwóch przedstawionych wartości, tj. 0,74, a wartości skrajne zostały wykorzystane do wyznaczenia zakresów zmienności oraz rozkładu dla tego parametru. Przyjęto, że lnRR ma rozkład lognormalny o średniej 0,74 i takim odchyleniu, aby skrajne wartości były zbliżone krańcom 95% przedziału ufności (Tabela 19).

Tabela 18.
Wpływ interwencji na częstość rzutów po 2 latach terapii

Interwencja	ARR dla interwencji		ARR dla PLC		Średnia różnica [95% CI]	RR
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
IFNB (IFNB MS)	115	0,84 (bd)	112	1,27(bd)	-0,43 [-0,65; -0,21]	0,66
IFNB (MSCRG)	158	0,67 (bd)	143	0,82 (bd)	-0,15 [-0,29; -0,01]	0,82

3.3.3. Śmiertelność

Wśród pacjentów z badań randomizowanych zidentyfikowanych w analizie efektywności klinicznej [24] zgony występowały rzadko. Wobec powyższego nie można stwierdzić czy i w jakim stopniu badane interwencje wpływają na ryzyko zgonu. W analizie ekonomicznej nie uwzględniono zmiany tego ryzyka w zależności od stosowanej terapii.

Śmiertelność w modelu zależy pośrednio od stosowanej interwencji. Różna skuteczność porównywanych leków rozumiana jako różnice w tempie progresji niepełnosprawności przekłada się na różnice w oczekiwanym przeżyciu pacjentów stosujących poszczególne leki.

3.3.4. Podsumowanie

W analizie ekonomicznej uwzględniono wpływ interwencji na progresję stwardnienia rozsianego oraz na częstość rzutów.

Ryzyka względne utrwalonej progresji choroby w porównaniu z placebo wykorzystano do wyznaczenia prawdopodobieństw przejść dla interferonu beta. W tym celu prawdopodobieństwa przejść do stanów RRSM o wyższej punktacji w skali EDSS dla naturalnego rozwoju choroby przemnożono przez odpowiednie wartości ryzyka względnego. Prawdopodobieństwa przejść do stanów RRSM o niższej punktacji w skali EDSS pozostały niezmienione względem naturalnego rozwoju choroby. Zmniejszenie prawdopodobieństw przejść do bardziej zaawansowanych stanów skutkowało zwiększeniem prawdopodobieństw pozostania w danym stanie – tak aby sumowały się do wartości 1.

W analizie ekonomicznej opracowanej dla NICE przyjęto, że stosowanie leczenia immunomodulującego wpływa także na prawdopodobieństwa przejść ze stanów RRSM do SPSM, jednak w mniejszym stopniu, niż na prawdopodobieństwa przejść między stanami EDSS dla RRSM. Przyjęto, że korzyść ze stosowania interwencji jest o połowę mniejsza, tj. jeżeli np. RR dla prawdopodobieństw przejść między EDSS dla RRSM wynosił 0,6, to RR dla prawdopodobieństw przejść między RRSM i SPSM wynosił 0,8. Założenie takie przyjęto w procesie kalibracji modelu – tj. tak ustalono parametr, by wyniki modelu w zakresie progresji choroby były jak najbliższe tym z ramienia natalizumabu w badaniu AFFIRM [10]. Jednocześnie w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości oszacowano wyniki modelu zakładając nieuwzględnianie współczynnika RR dla prawdopodobieństw przejść między RRSM i SPSM ($RR = 1$) oraz przy założeniu, że RR jest taki sam jak w przypadku przejść między stanami EDSS dla RRSM.

W niniejszej analizie uwzględniono identyczne prawdopodobieństwa dotyczące naturalnej progresji choroby jak w analizie dla NICE, jednak różne parametry ryzyka względnego. Ponadto struktura modelu wykorzystanego w niniejszej analizie nie jest identyczna z tym zbudowanym na potrzeby oceny przez NICE. Wszystkie te czynniki mogą powodować, że w zbudowanym modelu bardziej optymalna mogłaby okazać się inna wartość ryzyka względnego dla prawdopodobieństw przejść z RRSM do SPSM, niemniej jednak nie zostały opublikowane wystarczająco szczegółowe dane pozwalające na przeprowadzenie analogicznej kalibracji jak w modelu dla NICE.

Wartości parametrów ryzyka względnego progresji SM oraz liczby rzutów przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 19). W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawiono wyniki przy założeniu krańcowych wartości tych parametrów, odpowiadających granicom przedstawionych zakresów zmienności (95% przedziałów ufności, Tabela 20).

Ryzyko progresji SM i częstość rzutów są modyfikowane tak długo, jak długo pacjent pozostaje na leczeniu aktywnym – dla porównywanych scenariuszy będzie to odpowiednio maksymalnie 5 lat lub do czasu przerwania leczenia ze względu na stan kliniczny chorego.

Tabela 19.
Wpływ IFNB na przebieg choroby – analiza podstawowa

Interwencja	RR [95% CI]	SE (lnRR)
Wpływ interwencji na progresję SM	0,69 [0,49; 0,96]	0,172
Wpływ interwencji na częstość rzutów	0,74 [0,66; 0,82]	0,055

Tabela 20.
Wpływ IFNB na przebieg choroby – analiza wrażliwości

Interwencja	Minimalny RR	Maksymalny RR
Wpływ interwencji na progresję SM	0,49	0,96
Wpływ interwencji na częstość rzutów	0,66	0,82

3.4. Przerwanie terapii

W modelu założono, że pewien odsetek pacjentów rezygnuje z przyjmowania interferonu beta. Dzieje się tak z powodu uciążliwych dla pacjenta działań niepożądanych, jak również z powodu niezadowolających efektów stosowania danego preparatu. W leczeniu chorób przewlekłych występuje również spadek tzw. *compliance*, czyli spadek zaangażowania pacjenta w terapię (np. omijanie dawek leku). W modelu założono, że pacjenci, którzy zrezygnowali z leczenia interferonem beta są leczeni objawowo i nie wracają już do leczenia aktywnego.

Aby określić odsetek pacjentów przerywających terapię przeanalizowano nierandomizowane badania długookresowe dotyczące utraty pacjentów w terapii interferonem beta zebrane w Siejka 2013 [1] oraz Rutkowski 2011 [25]. Na tej podstawie zidentyfikowano 6 badań, które zawierały informacje na temat przerywania terapii wśród pacjentów stosujących IFNB. Dla każdego z nich oszacowano roczną stopę utraty pacjentów. Dla pięciu badań roczna stopa utraty pacjentów zawierała się w przedziale od 1,03% do 6,10%, natomiast dla badania Portaccio 2008 wyniosła ona 14,13%. W analizie AOTM 2007 [26] przyjęto współczynnik utraty pacjentów z terapii w wysokości 10% dla dwóch pierwszych lat oraz 3% dla kolejnych lat terapii. W niniejszej analizie przyjęto analogiczne założenie o wyższej utracie pacjentów w początkowym okresie terapii (2 lata). Założono, że przerywanie terapii w pierwszych dwóch latach odpowiada wynikowi badania Portaccio 2008 (14,13%), a w kolejnych latach jest średnią z pozostałych uwzględnionych badań, tj. 2,59%. Szczegóły obliczeń przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 21).

Tabela 21.
Utrata pacjentów w nierandomizowanych badaniach długookresowych w terapii IFNB

Publikacja	Liczba pacjentów na początku badania	Liczba pacjentów, którzy ukończyli badanie	Średnia długość terapii lub czas trwania badania	Roczna stopa utraty pacjentów
Pierwsze dwa lata terapii IFNB				
Milanese 2005 [27]	115	84	5 lat	6,10%
Patti 2006 [28]	62	53	6 lat	2,58%
Rio 2005 [29]	165	145	4 lat	3,15%
Ruggieri 2003 [30]	38	28	5 lat	5,84%
Trojano 2005 [31]	395	371	6 lat	1,03%
Średnia ważona roczna utrata pacjentów				2,59%
Kolejne lata terapii IFNB				
Portaccio 2008 [32]	88	43	4,7 lat	14,13%

3.5. Użyteczności stanów zdrowia

Stan kliniczny chorych na stwardnienie rozsiane oceniany jest najczęściej za pomocą rozszerzonej skali niewydolności ruchowej Kurtzkiego (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS). Podczas typowego badania neurologicznego przypisuje się pacjentowi od 1 do 9 punktów, które reprezentują kolejne stopnie postępującej lub ustępującej (w zależności od indywidualnego przebiegu choroby) niepełnosprawności pacjenta. Opis punktacji w skali EDSS przedstawiono w rozdziale 1.2.

W ramach analizy ekonomicznej poszukiwano danych o jakości życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym będących w kolejnych stadiach rozwoju choroby, mierzonego w skali EDSS. Ponadto poszukiwano informacji o wpływie rzutu choroby na użyteczność oraz wpływie terapii na użyteczność.

W tym celu systematycznie przeszukano bazę danych MEDLINE (przez PubMed [33]) oraz bazę CEAR [34]. Zastosowane strategie wyszukiwania doniesień naukowych wraz z ich wynikami przedstawiono w aneksie (rozdział 14.1.1).

Proces wyszukiwania danych

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie MEDLINE zwróciła 2048 wyników. Na podstawie lektury tytułów i abstraktów badań odnalezionych w bazie MEDLINE wyselekcjonowano 274 prace przeznaczone do lektury w wersjach pełnotekstowych. Na etapie lektury pełnych tekstów publikacji wybrane badania włączano do dalszej analizy, jeżeli:

- raportowano w nich użyteczności stanów zdrowia uzyskane dowolną metodą, z podziałem na stopnie zaawansowania choroby według skali EDSS,

- raportowano w nich wyniki (wartości średnie) kwestionariusza SF-36 lub MSQoL-54 (scenariusz SF-36 uzupełniony o domeny specyficzne dla stwardnienia rozsianego) dla wszystkich domen, z podziałem na stopnie zaawansowania choroby według skali EDSS.

Przeszukanie bazy CEAR pod kątem użyteczności stanów zdrowia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym zwróciło 28 publikacji, które zostały uprzednio odnalezione na drodze systematycznego przeglądu bazy MEDLINE pod kątem odnalezienia użyteczności bądź analiz ekonomicznych, lub w których użyteczności stanów zdrowia uzyskano z tychże badań.

Łącznie w analizie uwzględniono 34 badania (w tym 3 doszukane na podstawie referencji), które przeanalizowano i opisano w kolejnych rozdziałach.

3.5.1. Użyteczność stanów według EDSS

Badania w których raportowano użyteczność

Spośród odnalezionych w bazie MEDLINE badań wyróżnia się cykl 11 publikacji [14, 35–44] składających się na jedno, kompleksowe opracowanie dotyczących kosztów stwardnienia rozsianego oraz jakości życia pacjentów zamieszkujących kraje europejskie. W ramach tego badania przeanalizowano dane z 10 państw (Austria [37], Belgia [35], Szwecja [41], Niemcy [38], Włochy [39], Holandia [36], Hiszpania [40], Szwajcaria [42], Wielka Brytania [43] i Francja [44]), dla łącznej liczby ponad 14,5 tys. pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. W każdym z analizowanych państw zastosowano tę samą metodykę badania jakości życia, tj. metodę pośrednią z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D. Wyniki przedstawiano z podziałem na stopień zaawansowania według EDSS, przy czym użyteczności stanów 0 i 1 oraz 8 i 9 skali przedstawiono łącznie (Tabela 22).

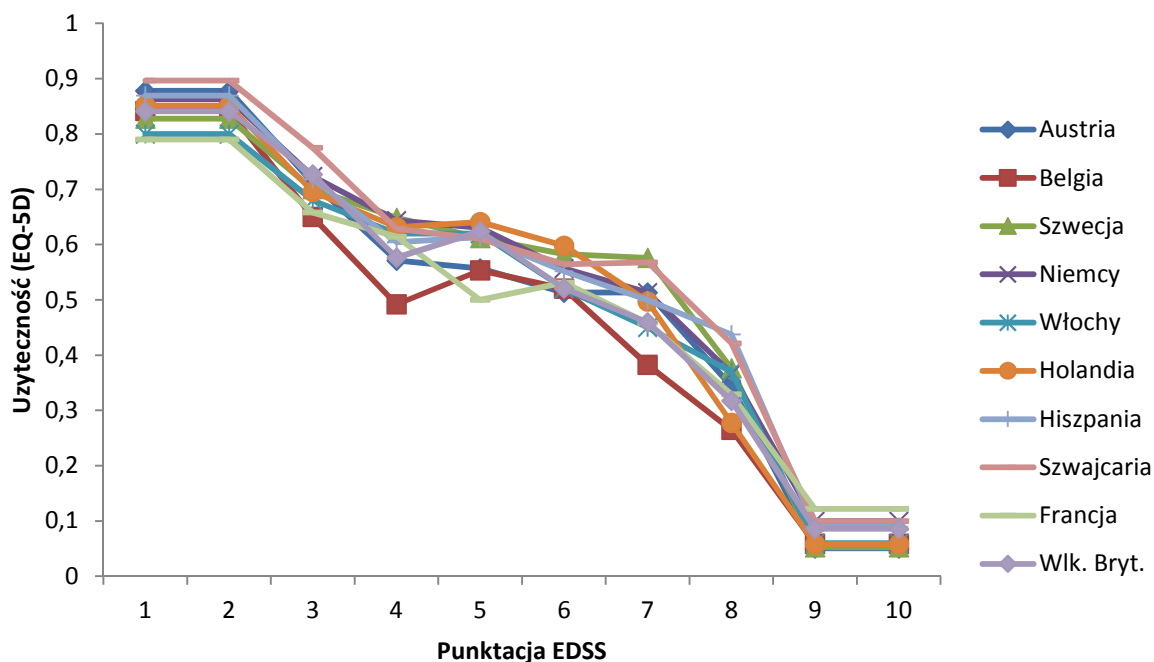
Ze względu na fakt, że wyniki badania w zakresie jakości życia prezentowane były dla każdego państwa na osobnym wykresie (brak danych w tekście za wyjątkiem publikacji z Włoch [39]), sczytano je za pomocą oprogramowania xyExtract w wersji 4.1 (2008). Uzyskane tym sposobem wartości następnie uśredniono ważąc liczebnościami prób badanych z poszczególnych państw. Dane źródłowe wraz z wynikami uśrednionymi przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 22) oraz na poniższych wykresach (Wykres 2 i Wykres 3). Wyniki uzyskane w poszczególnych krajach są względnie spójne.

Tabela 22.
 Użyteczności EQ-5D stanów zdrowia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Europie (Kobel 2006)

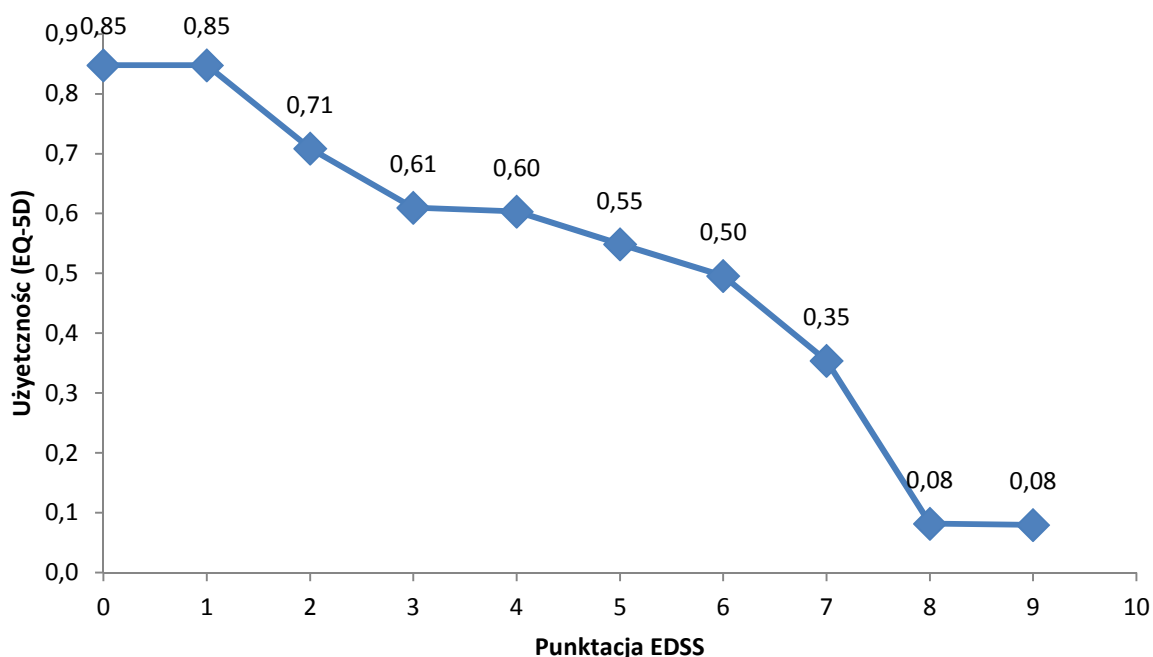
Państwo	Liczebność próby	Punktacja w skali EDSS								
		0-1	2	3	4	5	6	7	8-9	
Austria ^a	1 019	0,88	0,71	0,57	0,56	0,51	0,51	0,34	0,05	
Belgia ^a	799	0,84	0,65	0,49	0,55	0,52	0,38	0,27	0,06	
Szwecja ^a	1 339	0,83	0,70	0,65	0,61	0,58	0,58	0,38	0,05	
Niemcy ^a	2 793	0,86	0,72	0,64	0,63	0,56	0,51	0,37	0,10	
Włochy	921	0,80	0,68	0,62	0,62	0,52	0,45	0,37	0,06	
Holandia ^a	1 549	0,85	0,70	0,63	0,64	0,60	0,50	0,28	0,06	
Hiszpania ^a	1 848	0,87	0,72	0,60	0,61	0,55	0,50	0,44	0,09	
Szwajcaria ^a	1 101	0,90	0,78	0,63	0,61	0,56	0,57	0,42	0,10	
Wlk. Bryt. ^a	1 355	0,84	0,73	0,58	0,62	0,52	0,46	0,32	0,09	
Francja ^a	2 048	0,79	0,66	0,61	0,50	0,53	0,46	0,33	0,12	
Średnia ^b		0,85	0,71	0,61	0,60	0,55	0,50	0,35	0,08	

a) wartości średnie szcztane z wykresu; b) średnia ważona liczebnościami badanych prób

Wykres 2.
 Użyteczności EQ-5D pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w państwach europejskich (Kobel 2006)



Wykres 3.
Średnie ważone użyteczności EQ-5D pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w państwach europejskich (Kobelt 2006)



Wśród odnalezionych publikacji znajdowała się także praca Orme 2007 [45], w której stworzono model zależności użyteczności od EDSS, typu SM, płci, czasu od diagnozy oraz wykształcenia na podstawie danych z brytyjskiej części badania Kobelt 2006. Wartości współczynników regresji przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 23).

Tabela 23.
Wartości współczynników regresji dla użyteczności z badania przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii

Parametr	Współczynnik	95% przedział ufności	SE
Wartość bazowa	0,870	[0,782; 0,958]	0,045
EDSS 1	-0,071	[-0,165; -0,023]	0,048
EDSS 2	-0,165	[-0,259; -0,072]	0,047
EDSS 3	-0,296	[-0,398; -0,195]	0,052
EDSS 4	-0,260	[-0,354; -0,167]	0,047
EDSS 5	-0,352	[-0,444; -0,260]	0,047
EDSS 6	-0,412	[-0,505; -0,319]	0,047
EDSS 6,5	-0,408	[-0,502; -0,314]	0,048
EDSS 7-7,5	-0,573	[-0,670; -0,477]	0,049
EDSS 8-8,5	-0,919	[-1,017; -0,820]	0,051
EDSS 9-9,5	-1,065	[-1,210; -0,919]	0,074
Rzut	-0,071	[-0,096; -0,046]	0,013
SPSM	-0,045	[-0,076; -0,014]	0,016

Parametr	Współczynnik	95% przedział ufności	SE
Płeć męska	0,017	[-0,007; 0,041]	0,012
Rok od diagnozy	0,002	[0,001; 0,003]	0,001
PPSM	-0,033	[-0,067; 0,002]	0,018
Wykształcenie: szkoła wyższa	0,029	[0,002; 0,055]	0,013
Wykształcenie: uniwersytet	0,057	[0,031; 0,082]	0,013
Wykształcenie: podyplomowe	0,058	[0,022; 0,095]	0,019

Oprócz opisanych powyżej badań odnaleziono 12 innych opracowań [46–57] raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym z podziałem na kategorie skali EDSS. W przypadku jednej z nich (Reese 2013 [57]) wyniki badania w zakresie jakości życia prezentowane były jedynie na wykresie (brak danych w tekście), szczytano je za pomocą oprogramowania xyExtract w wersji 4.1 (2008). Charakterystyki poszczególnych badań przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 24), natomiast wartości użyteczności stanów zdrowia raportowane w wymienionych badaniach oraz pracy Orme 2007 przedstawiono w tabeli następnej (Tabela 25).

Tabela 24.
Charakterystyka badań raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym

Publikacja	Państwo	Liczebność próby	Średni wiek	Odsetek kobiet	Odsetek RRSM	Średnia / mediana EDSS pacjentów
Fisk 2005 [46]	Australia	187	51	75%	40%	6,0 ^b
Grima 2000 [47]	Kanada	195	41 / 36 ^d	74% ^e	100%	–
Henriksson 2001 [48]	Szwecja	413	49	71%	34%	–
Prosser 2003 [49]	USA	62	38	79%	100%	2,7 (2,1) ^a
Putzki 2009 [50]	Niemcy	1 157	37,6	72,8%	100%	2,0 (1,5) ^a
Parkin 2000 [51]	Wielka Brytania	102	42	72%	100%	–
Moore 2004 [52]	Kanada	114	45	55%	62%	–
Karampampa 2012 [53]	Kanada	241	44	76,45%	68%	3,0 ^a
Tappenden 2009 [54]	USA	784	–	–	–	–
Kobel't 2000 [55]	Szwecja	413	–	–	–	4,93 ^a
Fogarty 2013 [56]	Irlandia	214	47,8	66,4%	52,8%	3,6 (2,6) ^a
Reese 2013 [57]	Niemcy	144	41	68,3%	66,8%	3,5–4,0 ^b

a) średnia (SD); b) mediana; c) spośród pacjentów potrafiących określić typ SM, na który chorują (84,4% próby); d) pacjenci odpowiednio z remisją / rzutem choroby; e) pacjenci z rzutem choroby

Odnalezione opracowania prezentowały zróżnicowane poziomy szczegółowości – w zdecydowanej większości z nich punkty w skali EDSS przedstawiono na skali przedziałowej, z kolei w innych przypadkach oceniano użyteczności tylko niektórych punktów skali. Najczęściej wykorzystywanym w celu oceny jakości życia był kwestionariusz EQ-5D (8 badań), następnie HUI-2 lub HUI-3 (3 badania).

W dwóch przypadkach użyteczności szacowano przy pomocy wizualnej skali analogowej (*visual analogue scale*, VAS) i w jednym przypadku z wykorzystaniem metody hazardu (*standard gamble*, SG).

Tabela 25.
Użyteczności stanów zdrowia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, w zależności od punktacji w skali EDSS

Publikacja	Metoda pomiaru	Punktacja w skali EDSS																	
		0	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6	6,5	7	7,5	8	8,5	9
Fisk 2005	EQ-5D ^a	–	0,80	0,77	0,73	0,71	0,68	0,71	0,73	0,70	0,67	0,66	0,64	0,62	0,59	0,31	0,02	0,06	0,09
	HUI-3 ^a	–	0,81	0,77	0,73	0,65	0,57	0,58	0,60	0,54	0,48	0,42	0,37	0,34	0,30	0,19	0,07	0,06	0,04
	SF-6D ^a	–	0,69	0,67	0,64	0,59	0,53	0,54	0,53	0,49	0,44	0,47	0,50	0,50	0,49	0,48	0,46	0,52	0,58
Grima 2000	HUI-2 (REM ^b)	–	0,83	–	0,84	–	0,71	–	0,71	–	0,62	–	0,59	–	–	–	–	–	–
	HUI-2 (REL ^{ac})	–	0,74 (EDSS 1–2)			–	0,65 (EDSS 3–4)			–	0,54 (EDSS 5–6)			–	–	–	–	–	–
Henriksson 2001	VAS	0,68 (EDSS ≤3)					0,52 (EDSS 3,5–6)					0,17 (EDSS ≥6)							
Prosser 2003	SG	–	–	–	–	0,954 ^d 0,983 ^e	–	0,946	–	–	0,966	–	0,860	–	–	–	0,698	–	–
Putzki 2009	EQ-5D	0,87	0,84	–	0,77	–	0,68	–	0,65	–	0,59	–	0,51	–	0,35 (EDSS ≥7)				
Parkin 2000	EQ-5D	–	–	–	–	–	0,71	–	0,66	–	0,52	–	0,49	–	–	0,35	–	–	–
Moore 2004	EQ-5D	–	–	–	–	–	0,74 (EDSS 3–6)					0,59 (EDSS > 6)							
Karampampa 2012	EQ-5D	0,767 (EDSS 0–3)					–	0,569 (EDSS 4–6,5)					0,275 (EDSS 7–9)						
Tappenden 2009	HUI-3 ^a	0,78	0,76	0,80	0,69	0,58	0,51	0,50	0,41	0,42	0,43	0,28	0,31	0,31	0,17	0,18	0,12	-0,05	–
Kobelt 2000	EQ-5D	0,677 (EDSS ≤3)					0,534 (EDSS 3,5-4)			0,544 (EDSS 4,5-5)			0,496 (EDSS 5,5-6)		0,333	0,210	-0,027 (EDSS ≥7)		
Fogarty 2013	EQ-5D	0,88	0,80	–	0,75	–	0,67	–	0,61	–	0,54	–	0,46	–	0,31	–	-0,09	–	-0,22
Reese 2013	EQ-5D	0,83	0,93	0,89	0,87	0,88	0,85	0,84	0,77	0,75	0,66	0,71	0,57	0,51	–	–	–	–	–
	VAS	0,71	0,80	0,77	0,67	0,75	0,64	0,62	0,60	0,56	0,53	0,45	0,43	0,46	–	–	–	–	–
Orme 2007	RRSM	0,87	0,80	–	0,71	–	0,58	–	0,62	–	0,52	–	0,47	–	0,30	–	-0,04	–	-0,19
	SPSM	0,83	0,76	–	0,67	–	0,53	–	0,57	–	0,48	–	0,42	–	0,26	–	-0,09	–	-0,23

a) wartości średnie sczytane z wykresu za pomocą programu xyExtract w wersji 4.1 (2008); b) REM – pacjenci w okresie remisji choroby; c) REL – pacjenci w okresie rzutu choroby; d) pacjenci z objawami sensorycznymi (odrętwienie i ból); e) pacjenci z zaburzeniami wzroku (niewyraźne widzenie i łagodny ból oka)

W niektórych odnalezionych pracach (Henriksson 2001, Moore 2004, Karampampa 2012) użyteczności stanów zdrowia zostały przedstawione w stosunkowo szerokich zakresach punktów skali EDSS (np. użyteczność dla EDSS powyżej 6 punktów). Wydaje się być mało prawdopodobne, aby hipotetyczny pacjent poruszający się o lasce lub kulach (EDSS 6) miał użyteczność stanu zdrowia równą użyteczności pacjenta całkowicie unieruchomionego (EDSS 9). Założenie takie mogłoby stanowić znaczne ograniczenie analizy, dlatego wobec dostępności bardziej szczegółowych danych, badań tych nie uwzględniono w dalszej analizie.

W badaniu Prosser 2003 autorzy dokonali oceny preferencji metod terapeutycznych oraz wybranych stanów zdrowia pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Użyteczności uzyskano metodą SG. Uzyskane wyniki porównano z podobnymi preferencjami oszacowanymi na podstawie ankiet wypełnionych przez lokalną społeczność San Diego w USA. Ograniczeniem badania są jednak stosunkowo małe liczebności pacjentów dla poszczególnych punktów skali EDSS (od 26 do 31 osób).

Opracowania Parkin 2000 i Putzki 2009 miały na celu ocenę jakości życia w populacji pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Badano wpływ stosowania interferonu beta-1a lub interferonu beta-1b na koszty terapii i jakość życia. Liczby badanych pacjentów w obu badaniach były jednak istotnie różne: w badaniu Parkin 2000 przebadano 102 osoby, podczas gdy próba badawcza w badaniu Putzki 2009 składała się z ponad 1,1 tys. chorych.

W badaniach Tappenden 2009 i Kobelt 2000 skonstruowano modele Markowa w celu przeprowadzenia analiz kosztów-użyteczności terapii modyfikujących przebieg stwardnienia rozsianego. Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia autorzy uzyskali na podstawie własnych badań przeprowadzonych na próbach pacjentów z diagnozą stwardnienia rozsianego, którzy uzupełnili kwestionariusze HUI-3 lub EQ-5D (odpowiednio 784 i 413 chorych).

W publikacji Grima 2000 celem badania było wyznaczenie całkowitych kosztów leczenia pacjentów chorych na stwardnienie rozsiane oraz jakości ich życia. Opisano także związek wymienionych czynników z występowaniem rzutów i progresją choroby. Badanie to przeprowadzono na próbie 195 osób.

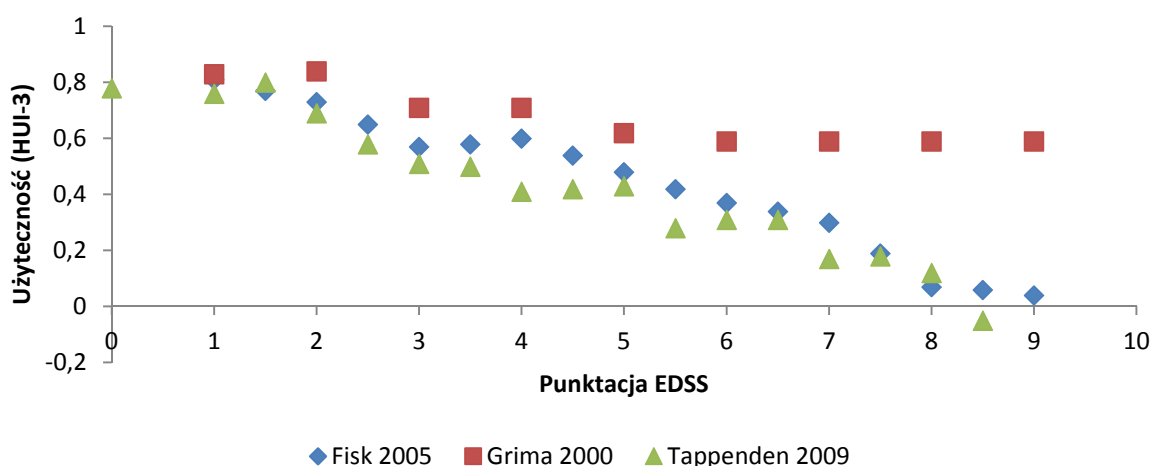
Celem pracy Fogarty 2013 było zbadanie zależności między stopniem zaawansowania choroby wyrażonym w skali EDSS, a użytecznością pacjentów w poszczególnych stadiach SM. Użyteczności uzyskano stosując kwestionariusz EQ-5D (EQ-5D-5L), którzy pacjenci wypełniali samodzielnie. Badanie przeprowadzono w grupie 214 osób chorych na SM.

W pracy Reese 2013 oceniano wpływ SM na stan zdrowia chorych. Użyteczności uzyskano z kwestionariuszy EQ-5D oraz EQ-VAS uzupełnianych przez pacjentów. Oceny stanu zdrowia dokonano za pomocą kilku skal (*Expanded Disability Severity Scale* (EDSS), *Modified Fatigue Impact Scale* (M-FIS), *Functional Assessment of MS* (FAMS), *Beck Depression Inventory* (BDI-II) i *Multiple Sclerosis Functional Composite* (MSFC)). Badaniem objęto próbę 144 osób cierpiących na SM.

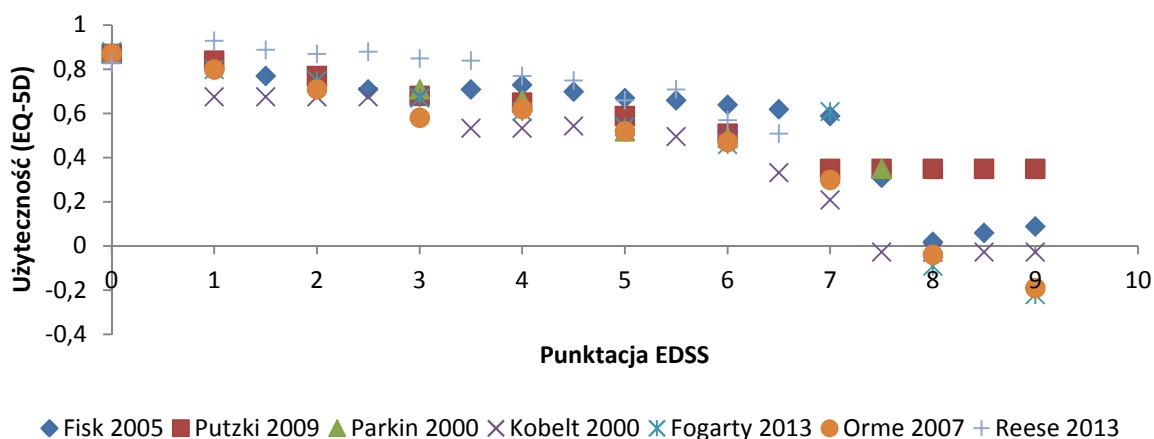
Spośród wszystkich uwzględnionych badań, najbardziej kompleksowym opracowaniem, w którym dokonano pełnej oceny użyteczności stanów zdrowia pacjentów ze wszystkimi stopniami EDSS była publikacja Fisk 2005. W publikacji tej dokonano oceny jakości życia 187 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym na bazie trzech kwestionariuszy: EQ-5D, HUI-3 i SF-6D.

W celach porównawczych, użyteczności stanów zdrowia z 3 badań, w których stosowano kwestionariusze HUI-2 lub HUI-3 przedstawiono na poniższym wykresie (Wykres 4). Sporządzono także analogiczny wykres dla badań, w których pomiar jakości życia został przeprowadzony z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D (Wykres 5). Uwzględniono tylko prace, których wyniki były wystarczająco szczegółowo przedstawione, tj. dla poszczególnych punktów skali EDSS z osobna, lub o szerokości przedziałów mniejszej niż 3 punkty. Grupowanie wyników według zastosowanych kwestionariuszy wykazało stosunkowo dużą spójność wyników pomiędzy poszczególnymi badaniami, w szczególności dla punktacji EDSS mniejszej lub równej od 7. Najprawdopodobniej większe zróżnicowanie wyników dla wyższych wartości skali EDSS jest efektem stosunkowo małych liczebnie grup pacjentów o tych stopniach niepełnosprawności.

Wykres 4.
Użyteczności stanów zdrowia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym na podstawie kwestionariuszy HUI-2/3



Wykres 5.
Użyteczności stanów zdrowia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym na podstawie kwestionariusza EQ-5D

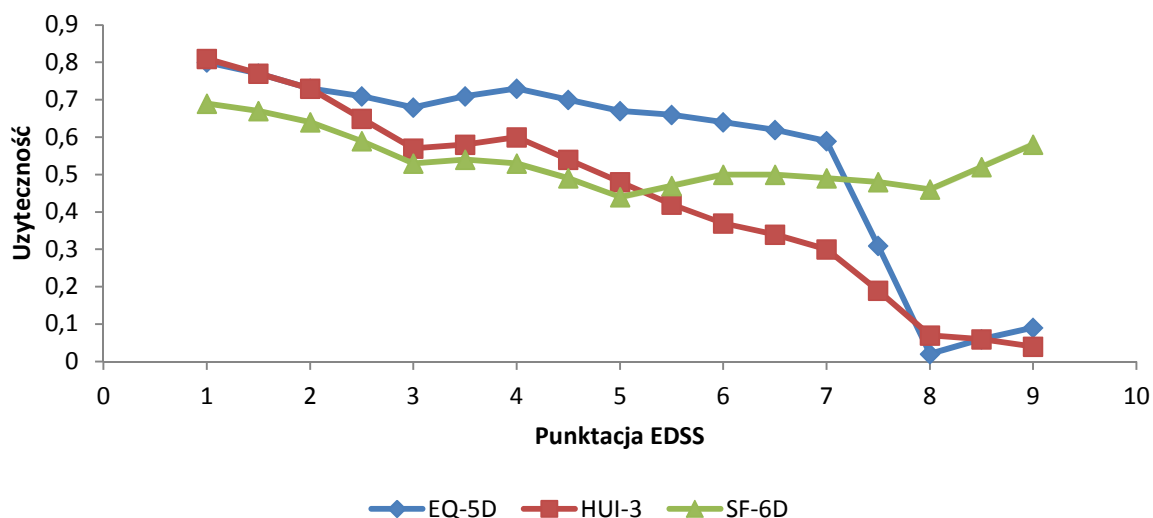


Orme 2007 – przedstawiono wyniki dla RRSM

Zależności pomiędzy użytecznościami uzyskanymi na podstawie EQ-5D, HUI-3 i SF-6D w publikacji Fisk 2005 przedstawiono na kolejnym wykresie (Wykres 6). Wyniki dla poszczególnych metod pomiaru użyteczności wydają się być spójne z oczekiwanymi – wraz ze wzrostem niepełnosprawności obserwuje się spadek użyteczności stanu zdrowia. Osobliwe wydają się być jednak wzrosty użyteczności SF-6D i EQ-5D dla ostatnich punktów skali EDSS, tj. powyżej 8. punktu skali EDSS. Wydaje się, że jakość życia pacjentów w tych stadiach powinna być najniższa. Przyczynę takich wyników można wytłumaczyć niedoreprezentowaniem grupy pacjentów o najwyższej punktacji EDSS w badaniu Fisk 2005 – tylko 8% (15 osób) badanej grupy pacjentów sklasyfikowano na poziomie powyżej 8,5 w skali EDSS.

Odporne na to ograniczenie wydają się jednak być wyniki kwestionariusza HUI-3, w których obserwuje się regularny spadek użyteczności wraz ze wzrostem punktacji w skali EDSS. Potwierdzają to także autorzy badania Fisk 2005, wskazując kwestionariusz HUI-3 jako najbardziej odpowiedni do oceny jakości życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym ze względu na to, że poświęca większą uwagę objawom neurologicznym choroby, niż pozostałe narzędzia.

Wykres 6.
Użyteczności stanów zdrowia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym według publikacji Fisk 2005



Badania w których raportowano wyniki kwestionariusza SF-36

Zidentyfikowano 12 badań, w których metodyka badania jakości życia została oparta o kwestionariusz SF-36 lub jego modyfikację zaprojektowaną do oceny elementów specyficznych dla stwardnienia rozsianego (MSQoL-54).

Kwestionariusz SF-36 jest narzędziem analitycznym przeznaczonym do subiektywnej oceny stanu zdrowia. Składa się z jedenastu pytań, które pozwalają na ocenę ośmiu wskaźników jakości życia, takich jak: funkcjonowanie fizyczne, ogólna percepcja stanu zdrowia, dolegliwości bólowe, witalność, funkcjonowanie społeczne, zdrowie psychiczne, ograniczenia pełnionych ról wynikające z pogorszenia stanu zdrowia oraz ograniczenia pełnionych ról wynikające z pogorszenia stanu emocjonalnego. Kwestionariusz MSQoL-54 stanowi rozszerzenie kwestionariusza SF-36 o dodatkowe 18 pytań, które oceniają elementy charakterystyczne dla stwardnienia rozsianego.

Raportowane w badaniach średnie wartości wyników wraz z odchyleniami standardowymi dla każdej z 8 domen podstawowych posłużyły następnie do oszacowania użyteczności stanów zdrowia zgodnie z metodyką badania Brazier 2002 [58]. Nie uwzględniano dodatkowych domen kwestionariusza MSQoL-54, ponieważ przyjęta metoda mapowania została zwalidowana wyłącznie dla domen podstawowych.

Charakterystykę odnalezionych badań przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 26).

Tabela 26.
Charakterystyka badań raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów oszacowane na podstawie kwestionariuszy SF-36

Publikacja	Państwo	Liczebność próby	Średni wiek / zakres lat	Odsetek kobiet	Odsetek RRSM	Średnia / mediana EDSS pacjentów
Aymerich 2009 [59]	Hiszpania	705	40,4	65%	77,8%	2,5
Drulovic 2007 [60]	Serbia	156	39,9	74,4%	65,4%	4,0 (2,0)
Fuvesi 2008 [61]	Węgry	438	43,3	74%	75,8%	2,6 (1,8)
Miller 2006 [62]	Izrael	214	18–60	75,7%	68,2%	3,0 (2,0)
Moore 2004 [52]	Kanada	114	45	55%	62%	–
Nortvedt 1999 [63]	Norwegia	194	47,2	61%	55,2%	4,1 (2,4)
Pakpour 2009 [64]	Iran	140	34,7	64%	80%	4,0
Parkin 2000 [51]	Wlk. Bryt.	102	42	72%	100%	–
Patti 2003 [65]	Włochy	180	36,8	55,5%	51,6%	4,0
Pfennings [66] 1999	Holandia	90	45,5	64%	–	5,1 (1,6)
Rice 1999 [67]	Kanada	80	42,9	71%	78,8%	3,8 (2,08) ^a
Canadian Burden of Illness Study Group 1998 [68]	Kanada	198	44,9	74%	–	–

We wszystkich odnalezionych badaniach grupowano pacjentów ze względu na stopień rozwoju choroby, mierzony w skali EDSS. W 9 artykułach wydzielono trzy grupy pacjentów: chorzy o łagodnym przebiegu choroby (EDSS <3), pacjenci o umiarkowanym przebiegu choroby (EDSS 3–6) oraz pacjenci z zaawansowanym stwardnieniem rozsianym (EDSS >6). W pozostałych pracach (Drulovic 2007 [60], Fuvesi 2008 [61], Pfennings 1999 [66]) przyjęto inne przedziały, uniemożliwiające syntezę danych. Ze względu na konieczność ujednoczenia sposobu grupowania pacjentów odrzucono artykuły z alternatywnymi sposobami grupowania punktów skali EDSS. Ostatecznie uwzględniono 9 badań ([51, 52, 59, 62–65, 67, 68]).

W celu przeliczenia otrzymanych wyników na jednostki wyrażające jakość życia pacjentów (użyteczności) skorzystano z metodyki opartej na modelowaniu ekonometrycznym, przedstawionej i zwalidowanej w publikacji Brazier 2002. Otrzymane wyniki zostały zaprezentowane w poniższej tabeli (Tabela 27). Na poniższym wykresie (Wykres 7) przedstawiono wyniki przeliczenia wyników kwestionariusza SF-36 dla poszczególnych badań. Wyniki przeliczeń otrzymane dla poszczególnych badań zdają się być wzajemnie spójne, jednak najprawdopodobniej wynika to po części z ograniczeń przyjętej metodyki. Zastosowany algorytm przypisuje użyteczność stanu zdrowia dla wyników kwestionariuszy przydzielonych do predefiniowanych przedziałów liczbowych – jeżeli różnice w wynikach są niewielkie, to istnieje prawdopodobieństwo że dwóm lub więcej zestawom wyników zostanie przypisana ta sama użyteczność stanu zdrowia.

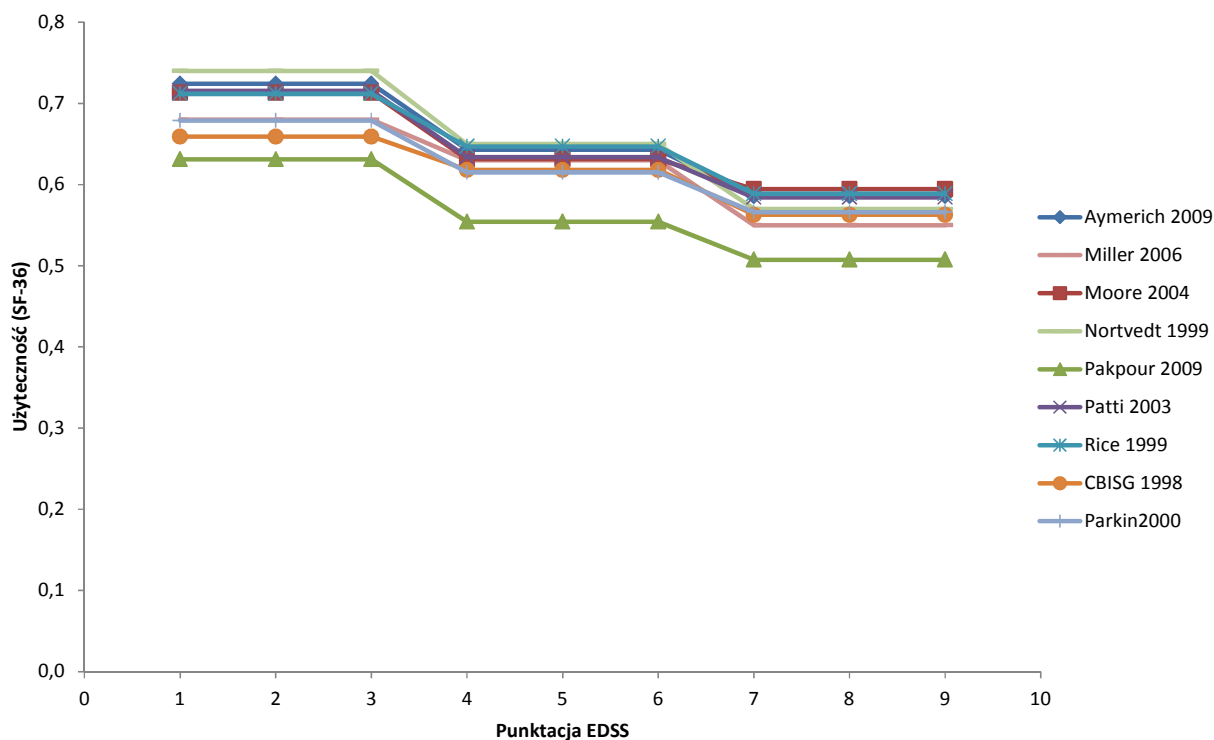
Otrzymane wyniki wskazywały na nieznaczny spadek użyteczności stanu zdrowia wraz z postępem choroby. Różnica użyteczności pomiędzy pacjentem z łagodną postacią stwardnienia rozsianego

(EDSS < 3), a chorym z zaawansowaną chorobą, wyniosła jedynie 0,13. Ze względu to, iż rezultat obliczeń znacząco odbiegał od pozostałych oszacowań użyteczności oraz wydawał się być znacząco zawyżony (osoby z EDSS >6, które nie mogą poruszać się bez pomocy uzyskały wynik 0,57), nie uwzględniono go w analizie.

Tabela 27.
Wyniki mapowania wyników kwestionariusza SF-36 na użyteczności stanów zdrowia

Badanie	EDSS <3	EDSS 3–6	EDSS >6
Aymerich 2009	0,72	0,64	0,59
Miller 2006	0,68	0,63	0,55
Moore 2004	0,71	0,63	0,59
Nortvedt 1999	0,74	0,65	0,57
Pakpour 2009	0,63	0,55	0,51
Patti 2003	0,72	0,63	0,58
Rice 1999	0,71	0,65	0,59
CBISG 1998	0,66	0,62	0,56
Parkin 2000	0,68	0,62	0,57
Średnia	0,70	0,63	0,57

Wykres 7.
Użyteczności stanów zdrowia pacjentów uzyskane na podstawie mapowania średnich wyników kwestionariusza SF-36



Podsumowanie

Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych za pomocą EDSS uzyskano z dwóch grup badań: raportujących bezpośrednio użyteczności oraz raportujących wyniki SF-36 (w tym badań randomizowanych), które zostały przeliczone na użyteczność w ramach niniejszego opracowania.

Użyteczności uzyskane na podstawie kwestionariusza SF-36 wydają się być obarczone największą niepewnością. Wynika to z faktu, że zostały one uzyskane metodą mapowania, co generuje dodatkowy błąd oszacowania. Ponadto, użyteczności te uzyskano tylko w stosunkowo szerokich przedziałach, tj. 0–3, 3–6 oraz powyżej 6 w skali EDSS. Jest mało prawdopodobne, aby pacjenci, których stopień niepełnosprawności wynosił 6 punktów w skali EDSS mieli tę samą użyteczność stanu zdrowia, co pacjenci z 9 punktami.

W analizie użyteczności wyznaczono na podstawie parametrów regresji opublikowanych w pracy Orme 2007. Użyteczności zostały wyznaczone za pomocą kwestionariusza EQ-5D z brytyjskimi normami na próbie ponad 2 tys. pacjentów. Dane te jako jedyne umożliwiły zróżnicowanie użyteczności RRSM oraz SPSM, a także uwzględniały spadek użyteczności z powodu rzutu choroby.

Zestawienie wartości parametrów przyjętych w analizie przedstawiono w podsumowaniu rozdziału (Tabela 32, Tabela 33).

3.5.2. Spadek użyteczności podczas rzutu

Wystąpienie rzutu u pacjenta ze stwardnieniem rozsianym jest związane z tymczasowym pogorszeniem się stopnia niesprawności pacjenta, co przekłada się na obniżoną jakość życia. Spośród odnalezionych opracowań, dane dotyczące spadku użyteczności stanu zdrowia w trakcie rzutu odnaleziono w 5 badaniach. W 1 z nich (Tappenden 2009 [54]) metoda oszacowania wartości nie została opisana.

Sposób szacowania spadku użyteczności w trakcie rzutu w pozostałych 4 badaniach (Parkin 2000 [51], Kobelt 2000 [55], Orme 2007 [45], Henriksson 2001 [48]) był podobny: od użyteczności pacjentów będących w remisji choroby odejmowano użyteczność pacjentów będących w trakcie rzutu.

Na oszacowanie omawianej wartości w analogiczny sposób pozwala również konstrukcja badania Grima 2000 [47], w której pacjenci zostali podzieleni ze względu na obecność lub brak rzutu w trakcie trwania badania. Ze względu na fakt, że w badaniu Grima 2000 użyteczności przedstawiono względem różnych poziomów EDSS, wyliczono średnią wartość spadku (Tabela 28).

Tabela 28.
Spadek użyteczności w trakcie rzutu w badaniu Grima 2000

Punktacja w skali EDSS	Użyteczność pacjentów w remisji choroby	Użyteczność pacjentów w trakcie rzutu	Spadek użyteczności
1	0,83	0,74	0,09
2	0,84	0,74	0,10
3	0,71	0,65	0,06
4	0,71	0,65	0,06
5	0,62	0,54	0,08
6	0,59	0,54	0,05
Wartość średnia			0,073

Zestawienie wszystkich danych dotyczących spadków użyteczności związanych z wystąpieniem rzutu przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 29).

Tabela 29.
Spadki użyteczności w trakcie rzutu według odnalezionych badań

Publikacja	N	Spadek użyteczności w trakcie rzutu
Grima 2000	196	0,073 ^a
Henriksson 2001	413	0,064
Kobel't 2000	413	0,021
Orme 2007	727 ^b	0,071
Parkin 2000	96	0,468
Tappenden 2009	784	0,220
Średnia: Grima 2000, Henriksson 2001, Orme 2007	1 336	0,069

a) oszacowanie własne; b) 35,5% spośród 2048 pacjentów chorowało na rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozsianego

Najwyższą wartość odnotowano w przypadku pacjentów z publikacji Parkin 2000 (ok. 0,47), była to jednak publikacja o najmniejszej liczbie pacjentów. Najmniejszą wartość spadku użyteczności odnotowano wśród pacjentów z analizy Kobel't 2000 (ok. 0,02). Zbliżone wartości spadku użyteczności odnotowano w publikacjach Grima 2000, Henriksson 2001 i Orme 2007 (ok. 0,07). Średni spadek użyteczności z tych 3 badań wyniósł 0,069. Ze względu na to, że do określenia użyteczności stanów choroby według EDSS wykorzystano model z badania Orme 2007, w podstawowej analizie wysokość spadku użyteczności z powodu rzutu choroby także przyjęto na podstawie tego źródła danych. Jak wskazano, jest ona zbliżona do wartości z innych publikacji. Ponadto wykorzystanie użyteczności określonych w jednej populacji chorych i w ramach tego samego badania jest bardziej wiarygodne niż korzystanie z wielu różnych źródeł danych.

Zestawienie wartości parametrów wykorzystanych w analizie przedstawiono w podsumowaniu rozdziału (Tabela 33).

Przyjęto, że czas trwania rzutu, a tym samym czas, przez jaki naliczany jest spadek użyteczności spowodowany rzutem, wynosi 46 dni [26, 54, 69–72].

3.5.3. Spadek użyteczności związany z terapią

Stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby może powodować występowanie działań niepożądanych obniżających jakość życia chorych. W badaniach raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z SM jedynie w pracy Prosser 2003 [49] oceniono wpływ stosowanych leków na użyteczność. Spośród odnalezionych analiz ekonomicznych w 5 uwzględniono zmiany użyteczności związane ze stosowaniem leczenia immunomodulującego (NICE 2006 [10, 70], AOTM 2007 [26], Thompson 2008 [73] oraz Gani 2008 [69]). We wszystkich analizach wykorzystano dane zawarte w publikacji Prosser 2003 [49].

W pracy Prosser 2003 opisano zmianę użyteczności związaną ze sposobem podania 3 hipotetycznych leków. W opisach leków zawarto informację o dożylniej metodzie podania oraz o występowaniu reakcji alergicznych w miejscu podania leku, a także o występowaniu objawów grypopodobnych.

Tabela 30.
Ocena spadków użyteczności związanych z terapią w badaniu Prosser 2003

Lek	Forma podania	Reakcje w miejscu podania leku / działania niepożądane		Spadek użyteczności
A	Lek podawany we wstrzyknięciu raz w tygodniu	Przez 24 godziny po podaniu często występują objawy grypopodobne	Czasami w miejscu podania leku może pojawić się obrzęk. Czasami może dojść do infekcji.	-0,115
B	Lek podawany we wstrzyknięciu co drugi dzień	Przez 24 godziny po podaniu często występują objawy grypopodobne	Czasami w miejscu podania leku może pojawić się obrzęk. Czasami może dojść do infekcji.	-0,204
C	Lek podawany we wstrzyknięciu codziennie	–	Czasami w miejscu podania leku może pojawić się obrzęk. Czasami może dojść do infekcji.	-0,066

Na podstawie tych danych został oszacowany spadek jakości życia związany ze stosowaniem IFNB jako średnia ze spadków dla leków A oraz B, tj. -0,160.

W analizie ekonomicznej dla natalizumabu złożonej do NICE zaznacza się, że prawdopodobnie nie u wszystkich pacjentów zgłaszających działania niepożądane w badaniach klinicznych odnotuje się spadek użyteczności związany z ich występowaniem. Autorzy analizy przeprowadzonej w warunkach brytyjskich zakładają, że spadek użyteczności będzie dotyczył 30% osób stosujących IFNB [10]. Przyjęcie takich odsetków skutkuje średnim spadkiem użyteczności na poziomie 0,047 dla IFNB, podczas gdy przyjęcie minimalnych odsetków pacjentów doświadczających działań niepożądanych z badań randomizowanych prowadzi do spadku użyteczności w wysokości 0,098. W niniejszej analizie

przyjęto identyczne założenia w zakresie odsetków pacjentów doświadczających spadków użyteczności jak w analizie dla NICE, co jest podejściem konserwatywnym i nie przeszacowuje negatywnego wpływu działań niepożądanych na jakość życia pacjentów.

Spadek użyteczności związane z terapią jest stosowany przez cały okres leczenia.

Zestawienie wartości parametrów wykorzystanych w analizie przedstawiono w podsumowaniu rozdziału (Tabela 34).

Tabela 31.
Spadek użyteczności związany z terapią

Parametr	IFNB
Spadek użyteczności	0,160
Odsetek pacjentów jakiego dotyczy spadek użyteczności	30%
Spadek użyteczności związany z terapią	0,048

3.5.4. Podsumowanie

Wartości parametrów dotyczących użyteczności stanów zdrowia oraz spadków użyteczności związanych z występowaniem rzutów oraz terapią przedstawiono w kolejnych tabelach (Tabela 32, Tabela 33, Tabela 34).

Tabela 32.
Zestawy użyteczności uwzględnione w analizie

Postać SM	EDSS										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
RRSM	0,87	0,80	0,71	0,58	0,62	0,52	0,47	0,30	-0,04	-0,19	
SPSM	0,83	0,76	0,67	0,53	0,57	0,48	0,42	0,26	-0,09	-0,23	

a) założono, że użyteczność EDSS 0 jest równa użyteczności EDSS 1

Tabela 33.
Spadek użyteczności w trakcie rzutu uwzględnione w analizie

Parametr	Wartość
Spadek użyteczności w trakcie rzutu	0,071

Tabela 34.
Spadek użyteczności związany z terapią

Parametr	Wartość
Spadek użyteczności związany z terapią IFNB	0,048

3.6. Koszty

3.6.1. Koszty leków

Cenę interferonu beta-1a i.m. uzyskano od Zamawiającego (Tabela 35). Jedno opakowanie produktu Avonex (EAN: 5909990008148) zawiera 4 ampułko-strzykawkę z 1 ml roztworu do wstrzyknięcia domięśniowego. W każdym ml znajduje się 30 µg substancji czynnej (interferonu beta-1a). Jedno opakowanie (4 dawki) wystarcza na czterotygodniową terapię. [REDACTED]

Zgodnie z aktualnie obowiązującym obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 roku [3], preparat Avonex należy do grupy 1024.41 Interferonum beta-1a a 30 mcg i jest jedynym preparatem należącym do tej grupy (zatem wyznacza podstawę limitu). W związku z powyższym, wysokości limitu finansowania jest równa cenie hurtowej brutto. Ze względu na sposób finansowania terapii – w ramach programu lekowego – pacjenci nie współpłacą za lek [74].

Tabela 35.
Cena interferonu beta-1a i.m.

Nazwa handlowa	Substancja czynna	Dawka	Opakowanie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Avonex	Interferon beta-1a	30 µg i.m.	4 amp.-strz. (+ 4 igły)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

a) VAT = 8%; marża hurtowa = 5%

Tabela 36.
Roczny koszt terapii interferonem beta-1a i.m. w programie leczenia SM

Nazwa	Nazwa handlowa	Wielkość dawki	Dawkowanie	[REDACTED]	[REDACTED]
Interferon beta-1a a 30 µg i.m.	Avonex	30 µg	1x / tydzień	[REDACTED]	[REDACTED]

3.6.2. Koszty podania leków

Interferon beta-1a i.m. (preparat Avonex®) podawany jest we wstrzyknięciu domięśniowym jeden raz w tygodniu [5].

Pomimo domięśniowego stosowania preparatu Avonex pacjenci mogą przyjmować lek samodzielnie (odbywają szkolenie jak podawać lek). W związku z tym w analizie założono, że podawanie IFNB-1a i.m. nie generuje kosztów z perspektywy płatnika publicznego. Pacjentom stosującym interferon beta-1a i.m. przypisano natomiast koszty związane z wizytą ambulatoryjną, podczas której zostaje wydany zapas leku na okres 1 miesiąca (1 wizyta na 4 tygodnie). Koszty związane z podaniem leku wyznaczono na podstawie Zarządzenia Nr 42/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 sierpnia 2013 r. [75]. Szczegółowe zestawienie kosztów podania interferonu beta-1a i.m. oraz wartości przyjęte w analizie ekonomicznej przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 37).

Tabela 37.
Świadczenia związane z podaniem leków

Terapia	Kod procedury	Nazwa procedury	Punkty NFZ	Cena punktu [zł]	Koszt jednorazowy [zł]	Średnia liczba świadczeń / rok	Koszt roczny [zł]
IFNB-1a i.m.	5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	52	104	13,04 ^a	1 357

a) 1 wizyta na 4 tygodnie

3.6.3. Koszty monitorowania terapii

W analizie przyjęto, że monitorowanie stanu zdrowia pacjenta prowadzone i rozliczane jest w ramach diagnostyki w programie lekowym. Koszty rocznego ryczałtu za diagnostykę zaczerpnięto z odpowiedniego katalogu NFZ [75] (Tabela 38).

Tabela 38.
Koszty monitorowania terapii

Kod	Nazwa procedury	Punkty NFZ	Cena punktu [zł]	Koszt [zł]
5.08.08.0000036	Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego	24	52 zł	1 248

3.6.4. Leczenie rzutu choroby

Leczenie rzutu choroby odbywa się najczęściej poprzez podanie metylprednizolonu we wlewie dożylnym. Pacjent jest w tym czasie hospitalizowany. Koszty leku są więc wliczone w koszt hospitalizacji. Ostatecznie jako koszt leczenia rzutu przyjęto koszt hospitalizacji poniżej 17 dni dla grupy JGP A36 „Choroby demielinizacyjne” [76]. Cenę jednego punktu przyjęto na podstawie informatora o umowach NFZ na poziomie 52 zł.

Tabela 39.
Koszty leczeniu rzutu choroby

Grupa JGP	Nazwa grupy	Punkty NFZ	Cena punktu [zł]	Koszt leczenia rzutu [zł]
A36	Choroby demielinizacyjne	70	52	3 640

3.6.5. Koszty związane ze stopniem niepełnosprawności

W wyniku przeszukań publikacji pozwalających wyznaczyć koszty związane ze stopniem niepełnosprawności odnaleziono jedną polską publikację – Orlewska 2005 [77]. Dodatkowo odnaleziono analizę ekonomiczną przeprowadzoną przez AOTM [26] oraz raport oceniający opłacalność fingolimodu [78], obie wykorzystujące dane z badania Orlewska 2005.

Orlewska 2005

W Orlewska 2005 przedstawiono dane osobno dla pacjentów z trzema zakresami EDSS: 0–3,5; 4–6 oraz powyżej 6,5. Wyodrębniono następujące kategorie kosztowe: rehabilitacja, hospitalizacja, wizyty ambulatoryjne, wizyty domowe, leki dodatkowe, pomoc pielęgniarska, testy diagnostyczne, transport. Szczegółowe dane dotyczące zużycia zasobów przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 40).

Tabela 40.
Średnie zużycie zasobów według publikacji Orlewska 2005

Kategoria	Jednostka	EDSS<3,5	EDSS 4-6	EDSS>6,5
Rehabilitacja	godzina / osoba / miesiąc	7,19	9,05	9,4
Hospitalizacja	dzień / osoba / miesiąc	0,75	1,25 ^b	1,75
W tym na oddziałach innych niż neurologia	odsetek	29% czasu	48% czasu	74% czasu
Wizyty w trybie ambulatoryjnym	wizyta / osoba / miesiąc	1,2 ^a	1,2 ^a	0,8 ^a
Wizyty domowe	wizyta / osoba / miesiąc	0,5 ^a	1 ^a	2,1 ^a
Leki: oxybutynin	odsetek pacjentów	88%	95%	97%
Leki: baclofen	odsetek pacjentów	0%	95%	97%
Leki: steroidy (prednizon)	odsetek pacjentów	15,8%	27,6%	8,6%
Pomoc pielęgniarki opieki długoterminowej	godzina / osoba / miesiąc	2,5	3	26,1
Testy diagnostyczne	liczba / osoba / miesiąc	0,6	0,6	0,6
Transport	odsetek pacjentów	77%	82%	80%

a) mediana; b) średnia arytmetyczna z wartości dla EDSS<3,5 i EDSS>6,5

W analizie ekonomicznej AOTM, jak i w raporcie oceniającym fingolimod, wykorzystano dane z badania Orlewska 2005, zaktualizowane wskaźnikiem cen towarów i usług konsumpcyjnych. W obu przypadkach, koszty dla poszczególnych stopni zaawansowania niepełnosprawności wg EDSS określono metodą regresji liniowej. W kolejnej tabeli zestawiono roczne koszty związane z niepełnosprawnością z oryginalnej publikacji oraz wartości wykorzystane w analizach farmakoekonomicznych (Tabela 41).

Tabela 41.
Roczna koszty związane z niepełnosprawnością na podstawie zużycia zasobów w badaniu Orlewska 2005

Źródło	Perspektywa	EDSS [Koszty w zł]								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
Fingolimod [78]	NFZ	4 111	4 310	4 509	4 708	4 907	5 106	5 305	5 504	5 703
	NFZ+pacjent	12 839	13 599	14 359	15 119	15 879	16 639	17 399	18 159	18 919
	Spółeczna	21 429	23 592	25 755	27 918	30 081	32 244	34 407	36 570	38 733
AOTM [26]	Koszty bezpośrednie	3 242	3 767	4 291	4 815	5 340	5 864	6 388	6 913	7 437
	Spółeczna	9 147	10 270	11 393	12 517	13 640	14 764	15 887	17 011	18 134
Orlewska [77]	Koszty bezpośrednie	9 766		12 958			14 424			
	Spółeczna	26 290		37 447			44 314			

COMS

Ponadto, w ramach analizy oceniającej opłacalność natalizumabu [79], przeprowadzono oszacowanie aktualnych polskich kosztów stwardnienia rozsianego na podstawie danych o zużyciu zasobów przez czeskich pacjentów. Czeskie badanie kosztowe zostało opublikowane w 2011 roku (COMS, Dusankova 2011 [80]), w 2012 roku we współpracy z autorami tego badania oszacowano koszty w warunkach polskich (praca zgłoszona do publikacji), zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i perspektywy społecznej. Koszty związane z poszczególnymi stopniami niepełnosprawności oszacowano przy uwzględnieniu polskich kosztów jednostkowych z 2012 roku (dane Narodowego Funduszu Zdrowia i Ministerstwa Zdrowia) oraz zużycia zasobów w COMS.

Celem badania COMS było oszacowanie kosztów społecznych związanych z SM w zależności od stopnia niepełnosprawności (mierzonego w skali EDSS). Badanie zostało przeprowadzone w 2007 roku zarówno prospektywnie, jak i retrospektywnie, i objęło 1 027 chorych z siedmiu czeskich szpitali; pacjenci ci stanowili reprezentatywną próbkę chorych leczonych z powodu SM w Czechach. W analizie kosztów uwzględniono dane dotyczące 909 pacjentów. Podstawowe charakterystyki chorych i rozkład między poszczególnymi stopniami niepełnosprawności przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 42).

Tabela 42.
Charakterystyki pacjentów z badania COMS

Parametr	EDSS										
	Ogółem	[0; 1)	[1; 2)	[2; 3)	[3; 4)	[4; 5)	[5; 6)	[6; 7)	[7; 8)	[8; 9)	[9; 10)
Liczba chorych	909	26	239	185	126	94	39	113	58	25	4
Wiek (lata)	40,9	30,4	33,0	37,4	42,8	46,1	46,6	51,2	48,2	53,4	45,3
Czas trwania choroby (lata)	8,4	4,3	3,9	6,2	8,8	10,6	11,1	12,5	16,0	18,9	19,3

Parametr	EDSS										
	Ogółem	[0; 1)	[1; 2)	[2; 3)	[3; 4)	[4; 5)	[5; 6)	[6; 7)	[7; 8)	[8; 9)	[9; 10)
Postać SM (liczba chorych)											
RRSM	594	26	239	183	100	36	7	3	0	0	0
SPSM	241	0	0	0	17	49	27	85	37	22	4
PPSM	74	0	0	2	9	9	5	25	21	3	0

Dane dotyczące zużycia zasobów zostały zebrane za pomocą kwestionariuszy, które chorzy wypełniali w okresie 3 miesięcy od włączenia do badania. Informacje przekazane przez pacjentów zostały porównane ze zużyciem zasobów zarejestrowanych w bazach medycznych.

Na podstawie tak zebranego zużycia zasobów oszacowano koszty bezpośrednie i pośrednie związane z SM. W badaniu uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne i niemedyczne oraz koszty pośrednie.

Koszty medyczne obejmowały:

- farmakoterapię: leki modyfikujące przebieg choroby oraz inne leki stosowane w SM (metylprednizolon, immunoglobulina ludzka, azatiopryna, metotreksat, mykofenolan mofetylu),
- hospitalizacje na oddziale intensywnej terapii, neurologicznym, urologicznym, chirurgii ogólnej, ortopedii i internistycznym,
- opiekę ambulatoryjną: wizyty pielęgniarki neurologicznej; wizyty u neurologa, lekarza ogólnego, internisty, urologa, okulisty, fizjoterapeuty, ortopedy, psychiatry, psychologa i inne wizyty specjalistyczne,
- badania diagnostyczne: tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, kolonoskopia, gastroscopia; badania laboratoryjne;
- rehabilitację,
- sprzęt medyczny,
- opiekę domową.

Koszty niemedyczne obejmowały:

- transport,
- pomoc społeczną.

Koszty pośrednie obejmowały koszty utraconej produktywności z tytułu:

- zwolnień lekarskich,
- wcześniejszego przejście na emeryturę/rentę,
- pomocy nieformalnej.

Na podstawie kosztów wyznaczonych w horyzoncie 3-miesięcznym oszacowano koszty w horyzoncie rocznym. Zestawienie rocznych kosztów z perspektywy społecznej przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 43). Nie uwzględniono kosztów leków modyfikujących przebieg choroby.

Szczegółowy opis metodyki badania, przyjętych założeń, w tym kosztów jednostkowych, znajduje się w publikacji z badania COMS [80] oraz raporcie *Cost of multiple sclerosis in Poland* (raport dostępny na żądanie).

Tabela 43.
Koszty niepełnosprawności w ujęciu rocznym z perspektywy społecznej (COMS)

Kategoria	EDSS									
	[0; 1)	[1; 2)	[2; 3)	[3; 4)	[4; 5)	[5; 6)	[6; 7)	[7; 8)	[8; 9)	[9; 10)
Koszty bezpośrednie [zł]										
Leki stosowane w SM (inne niż modyfikujące przebieg choroby)	60,50	234,60	309,70	513,50	622,60	802,80	782,30	594,70	247,00	114,80
Hospitalizacja	0,00	50,70	25,80	167,40	401,60	191,90	1 379,20	10 240,90	944,60	1 288,20
Opieka ambulatoryjna (neurologia)	233,60	321,50	299,00	338,80	294,70	234,80	276,90	161,80	161,50	188,80
Opieka ambulatoryjna (inne)	148,80	340,80	581,70	604,50	1 069,80	942,50	1 279,80	1 675,90	8 309,10	9 425,30
Badania	1 525,80	1 170,10	667,30	662,90	612,00	348,80	615,70	538,40	484,10	1 309,20
Rehabilitacja – ośrodek rehabilitacji	0,00	32,60	59,00	86,20	114,50	77,80	152,30	180,50	1386,60	1 656,10
Rehabilitacja – szpital	0,00	238,00	594,30	868,90	1 153,50	793,70	1534,80	1 819,30	13 972,50	16 687,70
Sprzęt medyczny	0,00	5,10	71,10	534,60	37,00	126,40	223,30	411,10	111,40	19,80
Opieka domowa	0,00	0,00	0,00	12,80	0,00	200,50	90,30	1982,40	2 751,60	6 806,40
Transport	324,60	340,30	402,70	508,10	475,70	438,60	1 013,50	890,20	981,20	2 123,80
Pomoc społeczna	125,10	172,80	551,60	464,70	996,70	1 580,10	2 099,80	8 458,30	9 335,80	15 294,70
Razem koszty bezpośrednie	2 418,40	2 906,50	3 562,20	4 762,40	5 778,10	5 737,90	9 447,90	26 953,50	38 685,40	54 914,80
Koszty pośrednie [zł]										
Wcześniejsza emerytura	3 415,40	4 644,40	10 920,00	24 666,70	34 480,90	35 861,50	37 131,00	39 806,90	39 072,00	44 400,00
Zwolnienia lekarskie	340,90	1 982,90	2 223,60	2 042,00	911,60	1 906,00	936,50	73,80	0,00	0,00
Opieka nieformalna	0,00	321,10	296,00	898,90	2 106,00	3 180,00	5 437,90	9 941,00	10 558,10	10 530,00
Razem koszty pośrednie	3 756,30	6 948,40	13 439,60	27 607,60	37 498,50	40 947,50	43 505,40	49 821,70	49 630,10	54 930,00
Koszty całkowite [zł]										
Suma	6 174,70	9 854,90	17 001,80	32 370,00	43 276,60	46 685,40	52 953,30	76 775,20	88 315,50	109 844,80

Porównanie danych kosztowych

Koszty związane z niepełnosprawnością z analiz opierających się na publikacji Orlewska 2005 i z badania COMS przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 44) i na wykresie (Wykres 8) – w celu porównywalności dane z analiz przeprowadzonych na podstawie badania Orlewska 2005 zaktualizowano przy użyciu wskaźnikiem cen towarów i usług konsumpcyjnych w zakresie zdrowia do 2012 roku. Ze względu na wykorzystanie tego samego źródła danych i zbliżonej metodyki oszacowań kosztów dla poszczególnych stopni zaawansowania niepełnosprawności wg EDSS, koszty wyznaczone na podstawie Orlewska 2005 są zbliżone. Odmienne założenia dotyczące regresji liniowej powodują różnice w kosztach łagodniejszych stanów.

W badaniu COMS koszty uzyskano niezależnie dla każdego stopnia niepełnosprawności wg EDSS, a zatem nie była konieczna interpolacja wyników tak jak w przypadku dwóch poprzednich zestawów danych. Koszty te wydają się być ponadto bardziej precyzyjne od oszacowań na podstawie badania Orlewska 2005, gdyż wykorzystano aktualnie obowiązującą wycenę świadczeń medycznych i innych zasobów. Ograniczeniem tych danych jest fakt, że zużycie zasobów zostało zebrane w populacji czeskiej, która – ze względu na odmienną organizację systemu opieki zdrowotnej – może się różnić pod tym względem od populacji polskiej.

Koszty z perspektywy płatnika publicznego z raportu COMS dla łagodniejszych stopni niepełnosprawności są niższe od kosztów przyjętych w analizie AOTM. Znaczące różnice obserwuje się dla najcięższych stopni niepełnosprawności: od 7 do 9, gdzie wyniki badania COMS przekraczają 3–4-krotnie koszty przyjęte w analizie (Wykres 8).

Przyczyną znacząco niższych wyników w podstawowej analizie AOTM dla najcięższych stopni niepełnosprawności może być fakt, że w publikacji Orlewska 2005 grupa pacjentów z EDSS > 6,5 była mniej liczna niż pozostałe, dodatkowo nie podano dokładnych danych dotyczących rozkładu poziomów EDSS w tej grupie. Jeżeli w grupie tej większość stanowiły osoby z niższymi wartościami EDSS, tj. 6,5–7, wpływ kosztów generowanych przez pacjentów z wyższymi poziomami EDSS, tj. 8–9 (które mogły być znacznie wyższe, podobnie jak w badaniu czeskim) na uzyskany średni koszt w całej grupie był znikomy, tym samym zastosowanie regresji liniowej prowadzi do zaniżenia kosztów u pacjentów z wyższymi poziomami EDSS. Zgodnie z danymi z poprzedniej tabeli (Tabela 43) koszty opieki szpitalnej i rehabilitacji mogą być wyższe dla najcięższej chorych, co mogło zostać niedoszacowane w wyniku pogrupowania stanów w publikacji Orlewska 2005.

Koszty pośrednie zostały uwzględnione jedynie w analizie dla fingolimodu, dlatego też całkowite koszty oszacowane w badaniu COMS (pośrednie + bezpośrednie) można porównać tylko z założeniami przyjętymi w raporcie dla fingolimodu. W analizie tej koszty pośrednie cechują się znacznie mniejszą dynamiką niż w badaniu COMS, gdzie zależność między stopniem zaawansowania niepełnosprawności a całkowitymi kosztami jest znacznie silniejsza. W analizie dla fingolimodu pacjenci w najgorszym stanie – z niepełnosprawnością w stopniu 9 wg EDSS – generują dwukrotnie

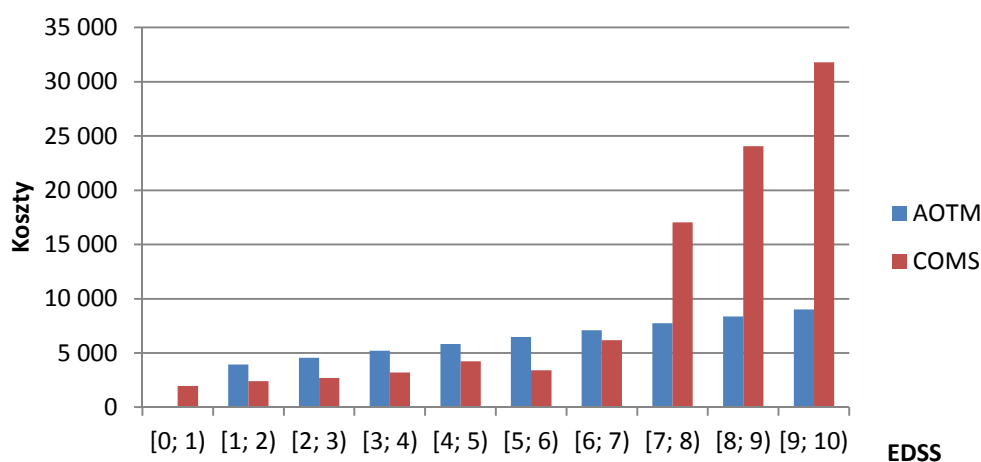
większe koszty niż pacjenci w najlepszym stanie (EDSS 1). Wyniki badania COMS wskazują natomiast, że różnica w kosztach pomiędzy najcięższym a najłagodniejszym stopniem niepełnosprawności jest kilkunastokrotna (Wykres 9).

Dla wiarygodnej oceny opłacalności interwencji stosowanych w SM przy zastosowaniu modelowania w dożywotnim horyzoncie czasowym duże znaczenie ma precyzyjne oszacowanie kosztów początkowych stadiów zaawansowania – koszty odległych stanów (w sensie czasu w jakim one wystąpią) także są istotne, jednak ich wpływ na wyniki jest zmniejszany poprzez zastosowanie dyskontowania. Analizując opłacalność z perspektywy płatnika publicznego, najbardziej wiarygodne wydają się być dane uzyskane z badania COMS (w publikacji Orlewska 2005 grupa pacjentów z EDSS>6,5 była mniej liczna niż pozostałe, dodatkowo nie podano dokładnych danych dotyczących rozkładu poziomów EDSS w tej grupie). Odnosząc się do perspektywy społecznej, znaczące różnice w kosztach z badania COMS oraz analizy dla fingolimodu mogą przełożyć się na istotne różnice we współczynnikach ICUR, gdyż w obu zestawach danych obserwuje się znacząco różną dynamikę przyrostu kosztów wraz z rozwojem niepełnosprawności.

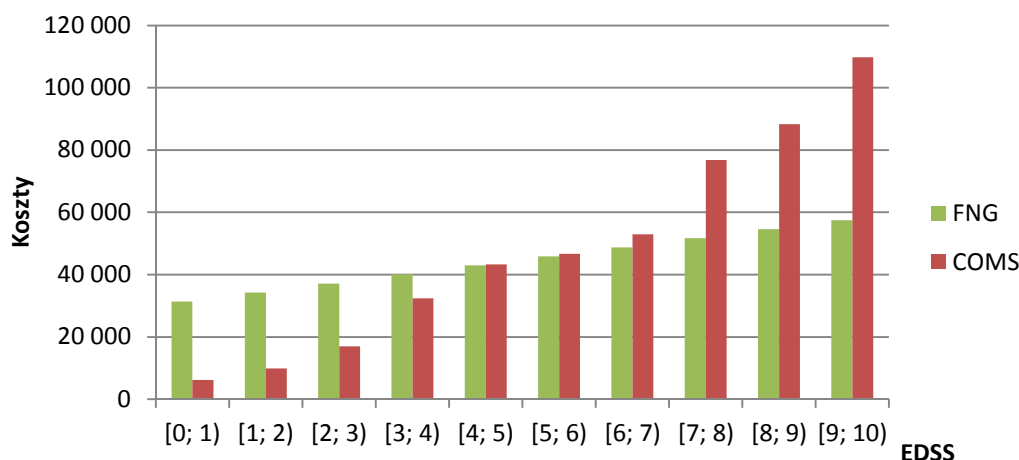
Tabela 44.
Porównanie kosztów związanych ze stopniem niepełnosprawności w ujęciu rocznym

Źródło	EDSS									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Perspektywa płatnika publicznego [zł]										
Analiza AOTM	0	3 927	4 563	5 198	5 833	6 468	7 103	7 739	8 374	9 009
Raport COMS	1 968	2 399	2 691	3 201	4 231	3 400	6 191	17 033	24 045	31 794
Perspektywa społeczna [zł]										
Analiza ekonomiczna dla FNG	31 345	34 249	37 153	40 056	42 960	45 864	48 768	51 672	54 575	57 479
Raport COMS	6 175	9 855	17 002	32 370	43 277	46 685	52 953	76 775	88 316	109 845

Wykres 8.
Porównanie kosztów związanych ze stopniem niepełnosprawności w ujęciu rocznym z perspektywy płatnika publicznego



Wykres 9.
Porównanie kosztów związanych ze stopniem niepełnosprawności w ujęciu rocznym z perspektywy społecznej



Podsumowanie

Perspektywa płatnika publicznego i perspektywa społeczna

W analizie podstawowej, bezpośrednie koszty płatnika publicznego oraz koszty z perspektywy społecznej związane ze stopniem niepełnosprawności przyjęto w oparciu o dane z badania COMS.

W badaniu COMS koszty uzyskano niezależnie dla każdego stopnia niepełnosprawności wg EDSS, a zatem nie była konieczna interpolacja wyników tak jak w przypadku danych z Orlewska 2005 czy też analizy AOTM bądź też analizy dla fingolimodu. Dla wyznaczenia kosztów wykorzystano aktualnie obowiązującą wycenę świadczeń medycznych i innych zasobów co świadczy o większej precyzyjności danych w porównaniu z pracą Orlewska 2005. Dane z raportu COMS pozwalają na wyznaczenie kosztów z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy społecznej.

Perspektywa pacjenta

Na podstawie danych z badania COMS nie jest możliwe wyznaczenie kosztów z perspektywy pacjenta. W związku z czym koszty te wyznaczono aktualizując opublikowane wartości z badania Orlewska 2005 o wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych za lata 2007–2012 oraz za okres od stycznia do sierpnia 2013 roku [81].

Zależność rocznych kosztów płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i pacjentów od EDSS, oszacowaną na podstawie danych z publikacji Orlewska 2005, przedstawiono w analizie ekonomicznej wykonanej przez AOTM [26] (ceny z 2006 roku):

- perspektywa płatnika publicznego: $2\,717,84 \text{ zł} + 524,37 \text{ zł} \times \text{EDSS}$;
- perspektywa płatnika publicznego i pacjenta: $8\,023,24 \text{ zł} + 1\,123,41 \text{ zł} \times \text{EDSS}$.

Korzystając z powyższych zależności wyznaczono koszty pacjenta (jako różnicę kosztów):

$$\text{Koszt} = 5\,305,40 \text{ zł} + 599,04 \text{ zł} \times \text{EDSS}$$

Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych wynosił w latach 2007–2012 kolejno 2,5%; 4,2%; 3,5%; 2,6%; 4,3%, 3,7%, a więc w całym tym okresie wyniósł 22,67%. Zaktualizowane koszty pacjenta (do końca 2012 roku) wynoszą zatem:

$$\text{Koszt pacjenta} = 6\,508,19 \text{ zł} + 734,85 \text{ zł} \times \text{EDSS}$$

Tabela 45.
Koszty związane ze stopniem niepełnosprawności w ujęciu rocznym – analiza podstawowa

Perspektywa	EDSS [Koszty w zł]									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
NFZ	1 968	2 399	2 691	3 201	4 231	3 400	6 191	17 033	24 045	31 794
Pacjent^a	0 ^b	7 243	7 978	8 713	9 448	10 182	10 917	11 652	12 387	13 122
NFZ + Pacjent	1 968	9 642	10 669	11 914	13 679	13 582	17 108	28 685	36 432	44 916
Spoleczna	6 175	9 855	17 002	32 370	43 277	46 685	52 953	76 775	88 316	109 845

a) koszty wyznaczone dla wartości EDSS z początku przedziału, b) koszt stanu EDSS=0 przyjęto na poziomie 0 zł

3.6.6. Koszty stwardnienia rozsianego w innych państwach

Koszty związane ze stwardnieniem rozsianym w warunkach polskich porównano z kosztami z innych państw. W tym celu przeprowadzono przeszukanie baz danych medycznych (PubMed [33], CEA [34], CRD Database [82]) oraz zasobów Internetu w celu odnalezienia publikacji dotyczących kosztów bezpośrednich stwardnienia rozsianego. Odnaleziono jeden przegląd literatury z 2010 roku (Trisolini 2010 [83]) uwzględniający dane na temat kosztów z 15 państw, w tym Polski. Dodatkowo odnaleziono również dwie prace opublikowane w 2011 i 2012 roku (Jennum 2011 [84], Dusankova 2012 [80]).

Przegląd opracowań kosztowych dotyczących stwardnienia rozsianego Trisolini 2010 przeprowadzony został w dwóch etapach: pierwszym było przeszukanie 11 baz informacji medycznej (w tym PubMed [33], PsycINFO [106], CINAHL [107], Cochrane Database of Scientific [108] i innych), następnym etapem było uzupełnienie przeszukania o publikacje przedstawione w referencjach odnalezionych w pierwszym etapie publikacji. Wyodrębniono 1 608 publikacji, do analizy pełnych tekstów zostało wybranych 215. Ostatecznie do przeglądu włączono 24 publikacje opisujące średnie roczne koszty na pacjenta z SM w 15 państwach: Australii, Austrii, Belgii, Kanadzie, Polsce, Francji, Niemczech, Włoszech, Holandii, Norwegii, Hiszpanii, Szwecji, Szwajcarii, Wielkiej Brytanii i Stanach Zjednoczonych. W przeważającej liczbie badań przedstawionych w przeglądzie Trisolini 2010 uwzględniono perspektywę społeczną. W dwóch badaniach uwzględniono perspektywę społeczną lub płatnika (ubezpiezyciela).

Badanie Jennum 2011 dotyczyło populacji duńskiej a dane zebrane zostały z Krajowego rejestru chorych z lat 1998–2006. Opisano koszty leczenia 10 849 pacjentów z SM. Koszty bezpośrednie medyczne uwzględniały koszty hospitalizacji, wizyty ambulatoryjne oraz leki. Dodatkowo wyznaczono koszty utraty produktywności. Koszty oceniano z perspektywy społecznej.

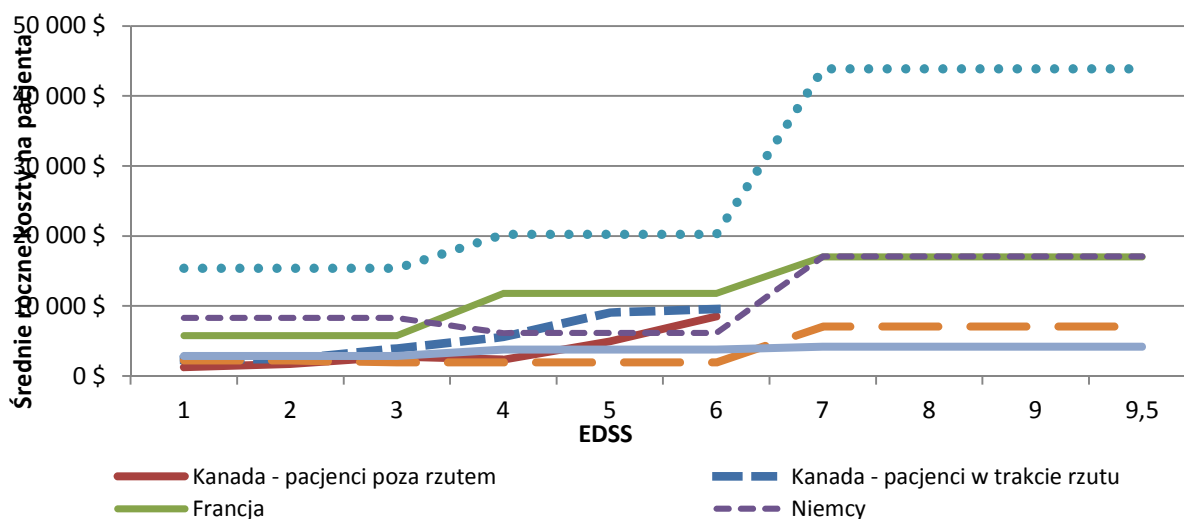
Celem pracy Dusankova 2012 (COMS) było określenie kosztów generowanych przez pacjentów ze stwardnieniem rozsianym z uwzględnieniem ciężkości choroby według skali EDSS (z perspektywy społecznej). Dane dotyczące zużycia zasobów jak również ciężkości choroby zostały zebrane zarówno prospektywnie jak i retrospektywnie od 1 027 pacjentów z 7 szpitali w Republice Czeskiej w 2007 roku. W badaniu uwzględniono zarówno koszty bezpośrednie (medyczne i niemedyczne) jak i koszty pośrednie ponoszone przez pacjentów z SM. Aby ocenić wpływ ciężkości SM na wysokość kosztów całkowitych podzielono pacjentów ze względu na stopień niepełnosprawności według EDSS na trzy grupy:

- łagodna niepełnosprawność – od 0 do 3,5 EDSS,
- umiarkowana niepełnosprawność – od 4 do 6,5 EDSS,
- ciężka niepełnosprawność – od 7 do 9,5 EDSS.

Koszty bezpośrednie medyczne

W skład kosztów bezpośrednich medycznych zaliczono: diagnozowanie i leczenie pacjentów z SM: koszty wizyt lekarskich, leków, hospitalizacji, rehabilitacji, opieki długoterminowej. W pracy Trisolini 2010 oceniono, że powyższe koszty obejmują 15%–69% całkowitych kosztów stwardnienia rozsianego. Koszty te różnią się jednak znacznie pomiędzy państwami. Spośród 15 krajów dla których dostępne były takie dane najniższy średni koszt roczny leczenia pacjenta z SM wyniósł 3 200 USD w Kanadzie, aż do 24 000 USD w USA. Średni roczny koszt na pacjenta z krajów uwzględnionych w przeglądzie, ważony chorobowością SM, to 13 200 USD. Koszty bezpośrednie medyczne są skorelowane z poziomem niepełnosprawności według EDSS. Dla chorych z najwyższym poziomem niepełnosprawności są one od 2 do 7 razy wyższe w porównaniu z najniższym poziomem EDSS. Dane dotyczące kosztów dla poszczególnych państw, w zależności od stopnia niepełnosprawności, przedstawiono na poniższym wykresie (Wykres 10).

Wykres 10.
Średnie roczne koszty bezpośrednie pacjenta z SM w różnych krajach na podstawie danych przedstawionych w Trisolini 2010



W publikacji Jennum 2011 wyznaczone koszty bezpośrednie medyczne wyniosły 3 465 EUR i nie uwzględniono wpływu stopnia niepełnosprawności pacjentów z SM na wysokość tych kosztów.

W badaniu dotyczącym kosztów SM przeprowadzonym na pacjentach w Republice Czeskiej (Dusankova 2012) również uwzględniono wpływ stopnia niepełnosprawności poszczególnych pacjentów na ponoszone wydatki. Koszty bezpośrednie medyczne dla pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niepełnosprawnością wyniosły odpowiednio: 6 859 EUR (SD = 5 510 EUR), 4 242 EUR (SD = 4 949 EUR), 8 371 EUR (SD = 16 309 EUR).

Koszty bezpośrednie niemedyczne

W skład kosztów bezpośrednich niemedycznych w publikacji Trisolini 2010 zaliczono: środki ortopedyczne, koszty dostosowania mieszkań i pojazdów do użytkowania przez pacjentów, koszty opieki domowej płatnej, koszty opieki nad pacjentem ze strony rodziny, transport, przekwalifikowanie w zawodzie, opiekę dodatkową nad dzieckiem, sprząatanie. Oceniono, że powyższe koszty obejmują 11%–42% całkowitych kosztów pacjenta. Spośród 15 państw dla których dostępne były takie dane najniższy roczny koszt na pacjenta wyniósł 2 400 USD w Kanadzie, aż do 21 600 USD w USA. Wyznaczona średnia, ważona chorobowością SM, to 11 400 USD. Największy udział w bezpośrednich kosztach niemedycznych ma dodatkowa płatna opieka.

W badaniu Dusankova 2012 bezpośrednie koszty niemedyczne wynosiły odpowiednio: 192 EUR (SD = 1 236 EUR), 591 EUR (SD = 1 312 EUR), 1 836 EUR (SD = 5 613 EUR) rocznie dla pacjenta z łagodną, umiarkowaną i ciężką niepełnosprawnością.

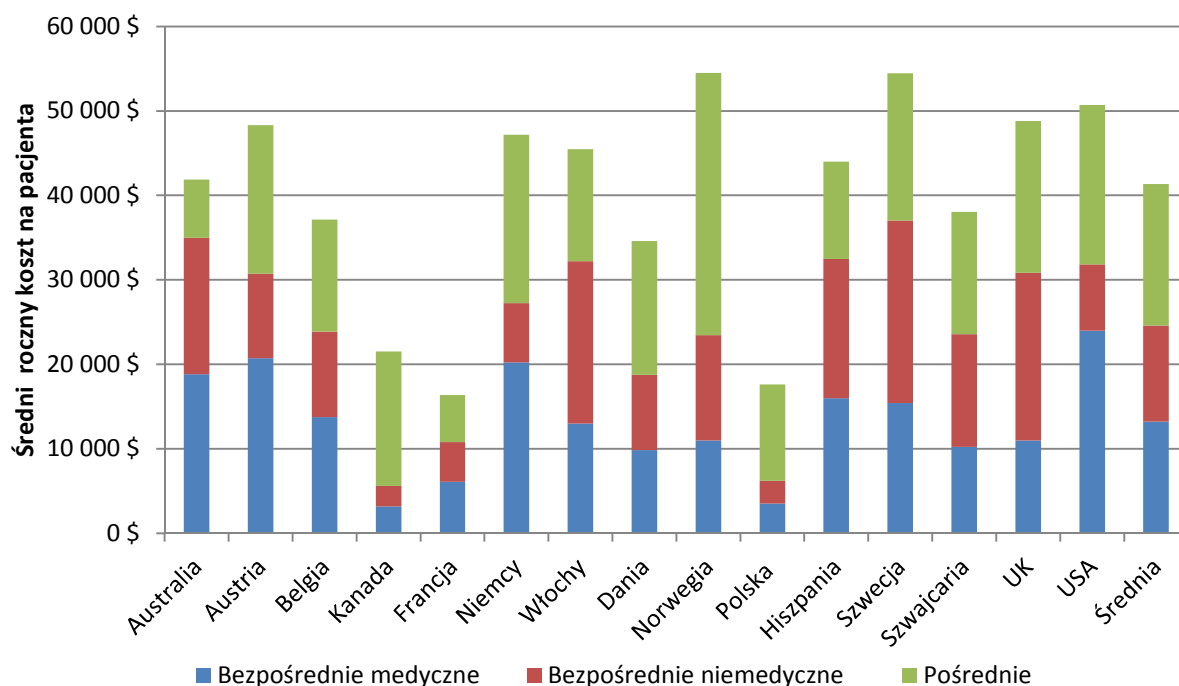
Całkowite koszty bezpośrednie

Całkowite roczne koszty bezpośrednie na pacjenta wynosiły średnio od 5 600 USD w Kanadzie do 37 000 USD w Szwecji. Wyznaczona średnia całkowitych kosztów bezpośrednich związanych z SM, ważona chorobowością, to 24 600 USD. Na podstawie przeprowadzonej analizy oceniono, że powyższe koszty obejmują 26%–87% całkowitych kosztów pacjenta ze stwardnieniem rozsiałym (Tabela 46, Wykres 11).

Tabela 46.
Koszty stwardnienia rozsianego według rodzaju w poszczególnych krajach

Kraj	Całkowite bezpośrednie koszty medyczne (2007)	Całkowite bezpośrednie koszty niemedyczne (2007)	Całkowite koszty pośrednie (2007)	Koszty całkowite (2007)
Australia	\$18 809	\$16 167	\$6 890	\$41 866
Austria	\$20 738	\$10 010	\$17 569	\$48 317
Belgia	\$13 746	\$10 108	\$13 267	\$37 121
Kanada	\$3 162	\$2 421	\$15 932	\$21 514
Francja	\$6 078	\$4 718	\$5 582	\$16 378
Niemcy	\$20 246	\$6 986	\$19 946	\$47 178
Włochy	\$13 001	\$19 225	\$13 237	\$45 462
Dania	\$9 845	\$8 910	\$15 849	\$34 605
Norwegia	\$10 995	\$12 472	\$31 023	\$54 489
Polska	\$3 495	\$2 713	\$11 423	\$17 631
Hiszpania	\$15 973	\$16 498	\$11 544	\$44 015
Szwecja	\$15 431	\$21 607	\$17 427	\$54 465
Szwajcaria	\$10 211	\$13 365	\$14 473	\$38 048
Wielka Brytania	\$10 969	\$19 858	\$17 995	\$48 822
Stany Zjednoczone Ameryki	\$23 975	\$7 844	\$18 888	\$50 707
Średnia ważona chorobowością SM	\$13 198	\$11 383	\$16 755	\$41 335

Wykres 11.
Koszty stwardnienia rozsianego według rodzaju w poszczególnych państwach



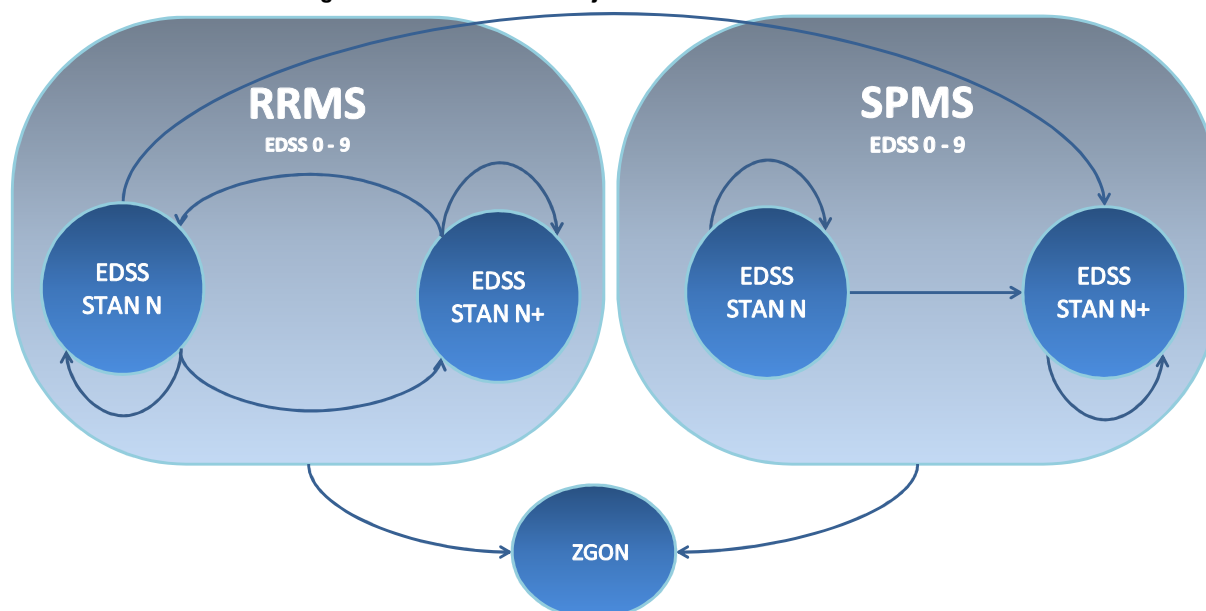
W publikacji Jennum 2011 koszty bezpośrednie medyczne wraz z kosztami utraconej produktywności wyniosły dla pacjentów z SM 14 575 EUR. Dla porównania: we wcześniejszym badaniu przeprowadzonym w Danii, które zostało uwzględnione w przeglądzie Trisolini 2010, koszty całkowite bezpośrednie wyniosły ok. 19 000 EUR. Mniejsza wartość oszacowanych kosztów w badaniu z 2011 może wynikać z uwzględnienia jedynie kosztów utraconej produktywności w tym badaniu.

Średnie całkowite koszty bezpośrednie na pacjenta w publikacji Dusankova 2012 w zależności od stopnia niepełnosprawności wynoszą odpowiednio: 7 051 EUR, 4 833 EUR, 10 207 EUR dla pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niepełnosprawnością.

4. CHARAKTERYSTYKA MODELU

Oceny opłacalności interferonu beta w terapii bez ograniczenia czasowego w porównaniu z interferonem beta w terapii 5-letniej w stwardnieniu rozsianym w Polsce dokonano w oparciu o stworzony w tym celu model symulacyjny. Zbudowany model należy do klasy modeli Markowa, będących powszechnie akceptowanymi narzędziami wykorzystywanymi w modelowaniu przebiegu chorób przewlekłych. Uproszczony schemat modelu przedstawiono na poniższym rysunku (Rysunek 2), natomiast przyjęte założenia przedstawiono w rozdziale 4.1

Rysunek 2.
Schemat modelu zastosowanego w analizie ekonomicznej



Konstrukcja modelu oraz założenia przyjęte w niniejszej analizie są w dużej mierze zgodne z założeniami wcześniejszych zwalidowanych modeli stwardnienia rozsianego [69, 70, 85–87].

4.1. Założenia

Metodyka

- Rozwój stwardnienia rozsianego modelowany jest z wykorzystaniem kohortowego modelu Markowa, w którym długość cyklu wynosi 1 rok.
- 60-letni horyzont czasowy określono jako horyzont dożywności.
- Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią SM.
- Porównywane interwencje stosowane są w monoterapii. Nie uwzględniono stosowania kolejnych linii leczenia w przypadku zakończenia terapii ocenianymi lekami.

- Dawkowanie leków ustalone zostało na podstawie obowiązującego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego” oraz ChPL.
- Założono, że leczenie lekami immunomodulującymi prowadzone może być tylko u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią SM, u których stopień niepełnosprawności w skali EDSS nie przekracza 6 (zgodnie z PL).
- Założono, że po przerwaniu terapii nie ma możliwości jej wznowienia.
- Uwzględniono korektę połowy cyklu dla kosztów i efektów zdrowotnych.
- Przyjęto zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej [88], że próg opłacalności wynosi 111 381 zł.

Charakterystyka populacji

- Kohorta definiowana jest za pomocą następujących cech: wiek, płeć, zaawansowanie niepełnosprawności w skali EDSS.
- Charakterystykę kohorty wyznaczono na podstawie badania Patti 2006.

Naturalna historia choroby

- Uwzględniono trzy aspekty naturalnego przebiegu stwardnienia rozsianego: progresję choroby wyrażoną w skali EDSS, częstość występowania rzutów choroby oraz zwiększoną śmiertelność w odniesieniu do populacji ogólnej.
- Dane dotyczące progresji choroby w skali EDSS uzyskano z rejestru London Ontario oraz badania AFFIRM.
- Konstrukcja macierzy przejść między stanami EDSS umożliwia:
 - dowolne przejścia pomiędzy stanami EDSS dla pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią SM – progresja choroby (wzrost EDSS), pozostanie w tym samym stanie, poprawa stanu zdrowia (spadek EDSS);
 - przejście z dowolnego stanu w postaci rzutowo-remisyjnej SM do bardziej zaawansowanego stanu (tj. do wyższego EDSS) w postaci wtórnej postępującej SM;
 - progresję lub pozostanie w tym samym stanie EDSS dla pacjentów z wtórnie postępującą postacią SM.
- Częstość występowania rzutów choroby oszacowano w oparciu o dane z publikacji Patzold 1982, UK MS Survey 2005 oraz badania AFFIRM. Częstość występowania rzutów jest zależna od stopnia zaawansowania choroby w skali EDSS oraz postaci choroby (RRSM/SPSM).
- Prawdopodobieństwa zgonu oszacowano na podstawie tablic trwania życia Głównego Urzędu Statystycznego z 2010 roku oraz publikacji Pokorski 1997. Uwzględniono zwiększone ryzyko zgonu względem populacji ogólnej u pacjentów o poszczególnych stopniach niepełnosprawności w skali EDSS.

Efektywność i bezpieczeństwo leczenia immunomodulującego

- Dane o efektywności (wpływie interwencji na utrwaloną progresję SM oraz częstość rzutów choroby) i bezpieczeństwie leczenia immunomodulującego uzyskano z przeglądu

systematycznego przedłożonego Agencji Oceny Technologii Medycznych w ramach analizy dla natalizumabu.

- Uwzględniono możliwość przerywania leczenia z powodu występowania działań niepożądanych oraz braku skuteczności terapii.

Użyteczności

- Uwzględniono użyteczności zależne od stopnia niepełnosprawności według EDSS, postaci SM i płci oraz spadki użyteczności związane z występowaniem rzutów choroby oraz prowadzeniem terapii.
- Użyteczności dla stanów EDSS (zależne również od postaci SM i płci) oraz spadek użyteczności podczas rzutu wyznaczono na podstawie regresji opublikowanej w pracy Orme 2007 (użyteczności zostały wyznaczone za pomocą kwestionariusza EQ-5D z brytyjskimi normami).
- Spadek użyteczności związany z terapią oszacowano na podstawie danych zamieszczonych w pracy Prosser 2003. Założono, że spadek użyteczności związany z terapią są stosowane przez cały okres leczenia.

Koszty

- Uwzględniono koszty z perspektywy płatnika publicznego, poszerzonej perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy społecznej.
- Uwzględniono koszty ocenianych leków i ich podania, koszty monitorowania terapii, koszty leczenia rzutów choroby i koszty związane ze stopniem niepełnosprawności.
- Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych.
- Koszty podania i monitorowania terapii przyjęto zgodnie z wyceną obowiązującą w ramach PL w listopadzie 2013.
- Jako koszt leczenia rzutu przyjęto koszt hospitalizacji poniżej 17 dni dla grupy JGP A36 „Choroby demielinizacyjne”.
- Koszty związane ze stopniem niepełnosprawności oszacowano na podstawie raportu *Cost of multiple sclerosis in Poland*.

4.2. Opcje

Model ekonomiczny stworzony z wykorzystaniem aplikacji Microsoft Excel® 2007 zaimplementowany został z wykorzystaniem języka programowania VBA. W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wykorzystywane są domyślne wartości oraz zakresy zmienności parametrów. Wyodrębniono ponadto szereg opcji, z pomocą których Użytkownik otrzymuje możliwość przeprowadzenia symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych przy różnych założeniach. Dostępne opcje opisano w dalszej części rozdziału. W poniższej tabeli przedstawiono zawartość arkusza kalkulacyjnego (Tabela 47).

Tabela 47.
Opis arkuszy pliku obliczeniowego analizy

Arkusz	Charakterystyka
Description	Strona tytułowa zawierająca informacje na temat celu analizy, perspektywy, horyzontu czasowego, uwzględnionych efektów zdrowotnych oraz kosztów.
Settings	Arkusz umożliwiający Użytkownikowi zmianę domyślnych wartości parametrów modelu.
Parameters	Arkusz wyświetlający bieżące wartości parametrów, ustalone w oparciu o wybrane ustawienia w zakładce „Settings”.
ParametersTab	Arkusz wyświetlający bieżące wartości parametrów tablicowych, ustalone w oparciu o wybrane ustawienia w zakładce „Settings”.
Deterministic Results	Zestawienie wyników analizy deterministycznej.
PSA Results	Zestawienie wyników analizy probabilistycznej.
Detailed Results	Szczegółowe, łączne zestawienie wyników analizy deterministycznej i PSA.
Data	Zestawienie danych o naturalnym przebiegu SM, wpływie ocenianych leków na przebieg choroby i innych aspektach związanych ze stosowaniem leków, charakterystyce wejściowej populacji docelowej, użytecznościach i śmiertelności.
Cost data	Zestawienie danych kosztowych.
Simulations	Szczegółowe wyniki kolejnych iteracji symulacji PSA wraz z wynikiem analizy deterministycznej.

Arkusz *Settings*, umożliwiający wprowadzenie zmian w domyślnych wartościach parametrów analizy, został podzielony na 4 sekcje, odpowiadających kategoriom danych uwzględnionych w modelu:

- *Patient characteristics* – umożliwia ustalenie charakterystyki początkowej pacjentów – odsetka mężczyzn w badanej populacji, średniego wieku chorych oraz odsetka pacjentów w poszczególnych stopniach niepełnosprawności w skali EDSS (w zakresie 0-6).
- *Drug efficacy* – umożliwia ustalenie wartości danych dotyczących efektywności ocenianych interwencji, tj. ich wpływu na szybkość progresji choroby i liczbę występujących rzutów.
- *Cost parameters* – umożliwia ustalenie kosztów jednostkowych IFNB-1a i.m. oraz wybór opcji dotyczących kosztów stanów zdrowia oraz rzutów choroby.
- *Utilities & other parameters* – umożliwia wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu, wartości parametrów związanych z przerywaniem terapii, śmiertelnością, oraz ustalenie wartości pozostałych parametrów, takich jak horyzont czasowy, perspektywa analizy, stopy dyskontowe, próg opłacalności dla QALY/LY oraz liczbę iteracji w PSA.

4.3. Zasada działania

Model symulacyjny zbudowany na potrzeby niniejszej analizy jest kohortowym modelem Markowa o długości cyklu wynoszącej 1 rok. W modelu wyodrębniono 21 stanów, w których w trakcie trwania symulacji znaleźć może się pewna część symulowanej kohorty pacjentów:

- 20 stanów określonych na podstawie oceny niepełnosprawności w skali EDSS z uwzględnieniem postaci choroby:

- 10 stanów w rzutowo-remisyjnej postaci SM – EDSS 0 do EDSS 9,
- 10 stanów we wtórnie postępującej postaci SM – EDSS 0 do EDSS 9,
- zgon (stan równoważny EDSS 10).

W chwili rozpoczęcia symulacji u wszystkich pacjentów występuje rzutowo-remisyjna postać SM. Dla kohorty określone zostają odsetki pacjentów znajdujących się w poszczególnych stanach EDSS w zakresie od 0 do 6 (dotyczy wyłącznie postaci RRSM), wiek oraz odsetek mężczyzn.

Ponadto przypisane zostają dane dotyczące naturalnego przebiegu SM, tj. przebiegu choroby w przypadku braku stosowania aktywnego leczenia. Wspomniane dane obejmują macierz przejść między poszczególnymi stanami EDSS w obrębie RRSM i SPSM oraz średnią ilość rzutów występującą w ciągu roku u pacjentów w zależności od stanu EDSS i postaci choroby (RRSM/SPSM).

Możliwe przejścia między poszczególnymi stanami EDSS z uwzględnieniem postaci choroby (RRSM/SPSM) przedstawiono w rozdziale 4.1. Ponadto u pacjentów znajdujących się w dowolnym stanie EDSS (w postaci RRSM lub SPSM) może wystąpić zgon, przy czym jego prawdopodobieństwo zależne jest od stanu EDSS (szczegóły w rozdziale 4.1).

W przypadku prowadzenia aktywnego leczenia prawdopodobieństwa przejść między poszczególnymi stanami EDSS (także progresji z RRSM do SPSM, w zależności od wybranej opcji analizy) oraz dane dotyczące rocznej ilości rzutów występującej u pacjentów są modyfikowane z uwzględnieniem odpowiednich współczynników ryzyka względnego określających wpływ interwencji na przebieg choroby. W przypadku macierzy przejść między stanami EDSS współczynniki RR wpływają na:

- zmniejszenie prawdopodobieństwa przejścia do wyższego EDSS w postaci RRSM,
- jednoczesne zwiększenie prawdopodobieństwa pozostania w tym samym stanie,
- pozostają bez wpływu na prawdopodobieństwa spadku EDSS (poprawy stanu zdrowia).

W zależności od wybranej opcji analizy współczynniki RR uwzględniane mogą być również (w sposób analogiczny do przedstawionego powyżej) przy przejściach z postaci RRSM do wyższych stanów w postaci SPSM.

W każdym cyklu modelu pewien odsetek pacjentów poddawanych aktywnemu leczeniu przerywa terapię z powodu wystąpienia działań niepożądanych lub z innych powodów, bez możliwości wznowienia leczenia (lekiem który stosowany był wcześniej). Przyczynami przerwania terapii oprócz działań niepożądanych i braku skuteczności terapii mogą być:

- przejście do stanu EDSS >6, bądź też do postaci wtórnie postępującej SM,
- osiągnięcie maksymalnego czasu terapii określonego dla danego leku (o ile parametr ten został określony),
- zgon pacjenta.

Każdemu stanowi w modelu przypisano użyteczność, która zależy m.in. od stopnia niepełnosprawności według EDSS i postaci SM (RRSM lub SPSM). Dodatkowo uwzględniane są

spadki użyteczności związane z występowaniem rzutów (czasowy spadek użyteczności) oraz zmniejszenie użyteczności na skutek stosowania leków immunomodulujących (np. w związku z występowaniem działań niepożądanych).

Oprócz użyteczności, w każdym cyklu modelu pacjentom naliczane są koszty stanów zdrowia i rzutów oraz, o ile w danym cyklu prowadzona jest terapia, koszty leków oraz koszty podania leków i monitorowania terapii.

[Redacted]

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

5.3. Wyniki ekonomiczne [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted Title]

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

[Redacted Title]

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

[Redacted Title]

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

6. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

6.1. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Perspektywa płatnika publicznego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Perspektywa społeczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Poszerzona perspektywa płatnika publicznego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

6.2. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

6.2.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Wartości parametrów uwzględnione w jednokierunkowych analizach wrażliwości wraz z ich wartościami domyślnymi w analizie podstawowej zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 59).

Tabela 59.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Sce nari usz	Zmieni any parametr (domyśl na wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym	Uzasadnienie zakresu zmienności
Parametry ogólne				
1a		5% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych		
1b	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Costs discount rate/Outcomes discount rate	Scenariusze zgodne z wytycznymi AOTM
1c		5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych		
Skuteczność terapii				
2a	Wpływ interwencji na progresję SM (Tabela 19)	Minimalne wartości (Tabela 20)	Progression RR data	Zakres zmienności odpowiada krańcom przedziałów ufności dla rozważanych parametrów
2b		Maksymalne wartości (Tabela 20)		
3a	Wpływ interwencji na częstość rzutów (Tabela 19)	Minimalne wartości (Tabela 20)	Relapse rate RR data	
3b		Maksymalne wartości (Tabela 20)		
4a	RR dla przejść między RRSM a SPSM (korzyść ze stosowania interwencji o połowę mniejsza niż w przypadku przejść między EDSS dla RRSM)	1,00	Progression to SPSM - RR assumption	Skrajne scenariusze, w których zakłada się brak wpływu interwencji na przejścia z RRSM i SPSM (4a) lub taki sam wpływ na przejścia z RRSM do SPSM jak dla progresji w obrębie RRSM
4b		Wartości RR jak dla przejść między EDSS dla RRSM		
Inne parametry				
5a	Roczne prawdopodobieństwo przerwania terapii (14,13% w pierwszych dwóch latach, 2,59% w następnych)	2,59% we wszystkich latach	Withdrawal from treatment	Przyjęcie stałego rocznego prawdopodobieństwa przerwania terapii – średniej wartości z badań o rocznym prawdopodobieństwie przerwania terapii ≤ 6,1% lub maksymalnej wartości ze wszystkich uwzględnionych badań (14,13%)
5b		14,13% we wszystkich latach		
6	Spadek użyteczności związany z terapią (0,048)	0	AE_IFNB_Disutility	Skrajne założenie o braku wpływu terapii na jakość życia pacjentów

6.2.2. Wyniki dla perspektywy płatnika publicznego

Tabela 60.
Wyniki analizy wrażliwości –perspektywa płatnika publicznego

Wariant	Wariant bazowy		Wariant 1		Wariant 2	
	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
Wariant bazowy						
Wariant bazowy	100	100	100	100	100	100
Wzrost 10%	110	110	110	110	110	110
Wzrost 20%	120	120	120	120	120	120
Wzrost 30%	130	130	130	130	130	130
Wzrost 40%	140	140	140	140	140	140
Wzrost 50%	150	150	150	150	150	150
Wzrost 60%	160	160	160	160	160	160
Wzrost 70%	170	170	170	170	170	170
Wzrost 80%	180	180	180	180	180	180
Wzrost 90%	190	190	190	190	190	190
Wzrost 100%	200	200	200	200	200	200
Wariant 1						
Wariant 1	100	100	100	100	100	100
Wzrost 10%	110	110	110	110	110	110
Wzrost 20%	120	120	120	120	120	120
Wzrost 30%	130	130	130	130	130	130
Wzrost 40%	140	140	140	140	140	140
Wzrost 50%	150	150	150	150	150	150
Wzrost 60%	160	160	160	160	160	160
Wzrost 70%	170	170	170	170	170	170
Wzrost 80%	180	180	180	180	180	180
Wzrost 90%	190	190	190	190	190	190
Wzrost 100%	200	200	200	200	200	200

6.2.3. Wyniki dla perspektywy społecznej

Tabela 61.
Wyniki analizy wrażliwości –perspektywa społeczna

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

6.2.4. Wyniki dla poszerzonej perspektywy płatnika publicznego

Tabela 62.
Wyniki analizy wrażliwości –poszerzona perspektywa płatnika publicznego

Wariant	Scenariusz bazowy		Scenariusz optymistyczny		Scenariusz pesymistyczny	
	Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek
Wariant 1						
1	1	1	1	1	1	1
2	1	1	1	1	1	1
3	1	1	1	1	1	1
4	1	1	1	1	1	1
5	1	1	1	1	1	1
6	1	1	1	1	1	1
7	1	1	1	1	1	1
8	1	1	1	1	1	1
9	1	1	1	1	1	1
10	1	1	1	1	1	1
11	1	1	1	1	1	1
12	1	1	1	1	1	1
13	1	1	1	1	1	1
14	1	1	1	1	1	1
15	1	1	1	1	1	1
16	1	1	1	1	1	1
17	1	1	1	1	1	1
18	1	1	1	1	1	1
19	1	1	1	1	1	1
20	1	1	1	1	1	1
Wariant 2						
1	1	1	1	1	1	1
2	1	1	1	1	1	1
3	1	1	1	1	1	1
4	1	1	1	1	1	1
5	1	1	1	1	1	1
6	1	1	1	1	1	1
7	1	1	1	1	1	1
8	1	1	1	1	1	1
9	1	1	1	1	1	1
10	1	1	1	1	1	1
11	1	1	1	1	1	1
12	1	1	1	1	1	1
13	1	1	1	1	1	1
14	1	1	1	1	1	1
15	1	1	1	1	1	1
16	1	1	1	1	1	1
17	1	1	1	1	1	1
18	1	1	1	1	1	1
19	1	1	1	1	1	1
20	1	1	1	1	1	1

6.2.5. Podsumowanie

Uwzględnienie dyskontowania w analizie zmniejsza wartość odległych efektów zdrowotnych. Celem leczenia stwardnienia rozsianego jest spowolnienie rozwoju choroby i zapobiegnięcie ciężkiej niepełnosprawności, która wiąże się z największymi kosztami i najgorszą jakością życia. Wyniki analizy wrażliwości w zakresie stóp dyskontowych potwierdzają te zależności – brak dyskontowania efektów zdrowotnych zwiększa różnicę między porównywanymi strategiami, zwiększając tym samym opłacalność zniesienia ograniczenia czasu terapii. W przypadku dyskontowania kosztów stopą 5% i niedyskontowania efektów zdrowotnych, wyznaczone ICURy wskazują na opłacalność zniesienia ograniczenia czasu terapii (ICUR ██████████ z perspektywy odpowiednio płatnika publicznego, poszerzonej perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy społecznej).

Spśród dwóch parametrów dot. efektywności terapii – utrwalonej progresji i częstości rzutów, zdecydowanie większe znaczenie ma wpływ terapii na zmniejszenie ryzyka utrwalonej progresji. W podstawowym scenariuszu analizy ryzyko względne wynosi 0,69, a w scenariuszach skrajnych: 0,49 lub 0,96. Spowolnienie tempa progresji choroby o połowę (RR=0,49) zmniejsza ICURy do poziomu ██████████ z perspektywy płatnika publicznego i ██████████ z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów, a w przypadku perspektywy społecznej – wskazuje na opłacalność zniesienia ograniczenia czasu terapii (ICUR=██████████). Przyjęcie bardzo niskiej efektywności – RR=0,96 – powoduje, że zniesienie ograniczenia czasu terapii staje się zdominowane – skutki uboczne terapii przeważają nad korzyściami związanymi ze spowolnieniem tempa rozwoju niepełnosprawności.

Spadek użyteczności związany z działaniami niepożądanymi IFNB ma znaczny wpływ na uzyskiwane wyniki. W podstawowej analizie przyjęto, że przeciętny spadek użyteczności z tego tytułu wynosi 0,048 na pacjenta, a w analizie wrażliwości nie uwzględniono spadku użyteczności z powodu terapii. Założenie przyjęte w analizie wrażliwości spowodowało spadek ICUR o ok. 30%, w przypadku perspektywy społecznej taki wynik znajduje się dość blisko progu opłacalności (ICUR=██████████).

Duży wpływ na wyniki ma także założenie wpływu interwencji na tempo przechodzenia z RRSM do SPSM. W podstawowej analizie przyjęto, że efekt w tym zakresie jest połową efektu w zakresie progresji choroby w obrębie RRSM. Przy skrajnym założeniu – że efekt ten nie występuje – uzyskiwane współczynniki ICUR są o ok. 30% większe niż w analizie podstawowej.

W analizie podstawowej założono, że roczny odsetek utraty pacjentów wynosi 14,13% w pierwszych dwóch latach i 2,59% w latach następnych. W przypadku przyjęcia stałego rocznego odsetka pacjentów przerywających terapię dla wszystkich lat (2,59% lub 14,13%) ICURy nie zmieniają się znacząco. W przypadku przyjęcia wartości 2,59% dla każdego roku przeciętny czas na terapii wydłuża się z ██████████ dla nieograniczonej terapii oraz z ██████████ dla terapii ograniczonej do maksymalnie 5 lat, natomiast dla wartości 14,13% we wszystkich latach przeciętny czas na terapii ulega skróceniu z ██████████ oraz z ██████████ odpowiednio dla terapii nieograniczonej czasowo i ograniczonej do 5 lat.

Tabela 63.
Skrajne scenariusze jednokierunkowej analizy wrażliwości

Scenariusz	Optymistyczne	Pesymistyczne
IFNB-1a i.m. (bez ogr.) vs IFNB-1a i.m. (5 lat)	1c, 2a	2b

7. WALIDACJA

7.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

7.2. Walidacja konwergencji

Odnaleziono 40 analiz ekonomicznych, w których oceniano opłacalność IFNB w porównaniu z pozostałymi lekami modyfikującymi przebieg SM (strategię wyszukiwania wraz z liczbą uzyskanych wyników przedstawiono w rozdziale 14.1.2). W walidacji konwergencji uwzględniono wyniki raportowane w 8 pracach (Bell 2007 [89], Nuijten 2002 [90], Gani 2008 [69], Dembek 2013 [91], Pan 2012 [92], Analiza dla fingolimodu po przeszukaniu AOTM [78], Tappenden 2006 [93], Janković 2009 [94]). Ze względu na sposób raportowania (przedstawiono np. tylko wyniki inkrementalne) bądź też brak informacji dotyczących horyzontu czasowego lub horyzont czasowy krótszy niż 30 lat z walidacji wykluczono pozostałe odnalezione publikacje. Dodatkowo, w walidacji konwergencji uwzględniono analizę AOTM [26] oceniającą interferon w Polsce – jedyną jak dotąd opublikowaną analizę przeprowadzoną w warunkach polskich.

Analizę Bell 2007 przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym. W pracy oceniano leczenie preparatami: IFNB-1a i.m., IFNB-1a s.c., IFNB-1c s.c., GA. Terapię tymi preparatami porównano z leczeniem BSC. Efekty zdrowotne poddano dyskontowaniu z uwzględnieniem 3% stopy dyskontowej.

Celem analizy ekonomicznej Nuijten 2002 było porównanie leczenia IFNB z leczeniem BSC pacjentów z RRMS. Analiza objęła dożywotni horyzont czasowy. Efektów zdrowotnych nie poddano dyskontowaniu.

W analizie ekonomicznej Gani 2008 porównywano 3 leki modyfikujące przebieg SM: natalizumab, IFNB i octan glatirameru (GA) w leczeniu pacjentów z wysoce aktywną postacią RRSM. Uwzględniono także leczenie symptomatyczne (BSC). W modelu przyjęto 30-letni horyzont czasowy oraz stopę dyskontową dla efektów zdrowotnych równą 3,5%.

W analizie ekonomicznej Dembek 2013 oceniano IFNB-1a i.m., IFNB-1a s.c., IFNB-1b s.c. oraz GA w porównaniu do BSC w leczeniu pacjentów z RRSM. W modelu przyjęto 30-letni horyzont czasowy oraz 3% stopę dyskontową dla efektów zdrowotnych.

W publikacji Pan 2012 oceniano leczenie IFNB-1b s.c. vs placebo. Ocenie poddano zastosowanie leków u pacjentów z SM. Analiza objęła dożywotni horyzont czasowy. Efekty zdrowotne dyskontowano z zastosowaniem 3% stopy dyskontowej.

W analizie dla fingolimodu porównywano 2 leki modyfikujące przebieg SM: fingolimod i IFNB-1a w leczeniu pacjentów z RRMS. Dodatkowo uwzględniono brak terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby. Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym z założeniem 3,5% stopy dyskontowej dla efektów zdrowotnych.

Praca Tappenden 2006 objęła pacjentów z SPMS oraz RRMS. Oceniano leczenie IFNB-1a i.m., IFNB-1a s.c., IFNB 1b s.c., GA oraz placebo. Analizę przeprowadzono z uwzględnieniem dożywotniego horyzontu czasowego oraz 5% stopy dyskontowej dla efektów zdrowotnych.

W analizie ekonomicznej Janković 2009 porównywano leczenie GA, IFNB-1a s.c., IFNB-1a i.m., IFNB-1b s.c. i BSC pacjentów z RRMS. W modelu przyjęto 40-letni horyzont czasowy oraz 3% stopę dyskontową.

Zestawienie uzyskanych w opisanych powyżej badaniach QALY dla IFNB wraz z wartościami parametrów takich jak horyzont czasowy i stopa dyskontowa przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 64).

Tabela 64.
Zestawienie QALY z odnalezionych analiz ekonomicznych

Publikacja	Państwo	Horyzont czasowy	Stopa dyskontowa efektów zdrowotnych	QALY (IFNB)
Bell 2007 [89]	USA	dożywotni	3%	IFNB-1a i.m.: 9,285 IFNB-1a s.c.: 9,279 IFNB-1b s.c.: 9,284
Nuijten 2002 [90]	Wielka Brytania	dożywotni	brak dyskontowania	28,2
Gani 2008 [69]	Wielka Brytania	30 lat	3,5%	5,5
Dembek 2013 [91]	Hiszpania	30 lat	3%	IFNB-1a i.m.: 13,94 IFNB-1b s.c.: 13,78 IFNB-1a s.c.: 13,85
Pan 2012 [92]	USA	dożywotni	3%	14,8
Analiza dla fingolimodu [78]	Polska	dożywotni (ok. 25 lat)	3,5%	12,27 (perspektywa płatnika) 12,35 (perspektywa społeczna)
Tappenden 2006 [93]	USA	dożywotni	5%	IFNB-1a i.m. 6MIU (podanie przez lekarza): 2,87 IFNB-1a i.m. 6MIU (podanie samodzielne): 2,87 IFNB-1a s.c. 22µg: 2,7 IFNB-1a s.c. 44µg: 2,85 IFNB-1b s.c. 8MIU (RRMS): 2,72 IFNB-1b s.c. 8MIU (RRMS i SPMS): 2,89
Janković 2009 [94]	Serbia	40 lat	3%	IFNB-1a s.c.: 9,8 IFNB-1a i.m.: 9,8 IFNB-1b s.c.: 9,8

Publikacja	Państwo	Horyzont czasowy	Stopa dyskontowa efektów zdrowotnych	QALY (IFNB)
Analiza AOTM [26]	Polska	20 lat	5%	IFNB-1a i.m.: 6,99 IFNB-1a s.c., 22µg: 6,76 IFNB-1a s.c., 44µg: 6,97 IFNB-1b s.c.: 6,79

a) w publikacji źródłowej lub niniejszej analizie nie uwzględniono takiego porównania; b) dane uzyskane z posteru konferencyjnego

Tabela 65.
Wyniki kliniczne prezentowanego modelu

Kategoria	IFNB (bez ogr.)	IFNB (5 lat)
QALY	■	■

Wyniki wygenerowane w modelu opisanym w Bell 2007 oraz modelu przygotowanym na potrzeby niniejszej analizy różnią się od siebie pomimo zbieżnych horyzontów czasowych obu analiz (dożywni horyzont czasowy). Przyczyną różnic mogą być różne stopy dyskontowe dla efektów zdrowotnych w modelu Bell 2007 oraz w niniejszej analizie. Dodatkowo, różnice mogą być spowodowane odmiennymi charakterystykami początkowymi pacjentów w modelu Bell 2007 (w szczególności wiek), których porównanie nie było możliwe ze względu na brak danych w tym zakresie w doniesieniu opisującym model Bell 2007.

Niewątpliwie, różnice pomiędzy wynikami QALY w opisywanym modelu i w modelu z Nuijten 2002 spowodowane są znaczącymi rozbieżnościami pomiędzy przyjmowanymi wartościami użyteczności w modelu zastosowanym w niniejszej analizie oraz w modelu prezentowanym w doniesieniu Nuijten 2002. Także istotnym czynnikiem powodującym obserwowane różnice w wynikach jest brak dyskontowania efektów zdrowotnych w pracy Nuijten 2002.

Różnice pomiędzy wynikami modelu opisanego w Gani 2008 a wynikami modelu opisanego w niniejszej analizie wynikają najprawdopodobniej z różnych charakterystyk pacjentów (brak szczegółów dotyczących populacji w pracy Gani 2008). Na rozbieżności w wynikach QALY mogą mieć również wpływ różnice w przyjętych wartościach użyteczności i prawdopodobieństw przejść. Jednak, brak danych w tym zakresie w doniesieniu Gani 2008 uniemożliwia zweryfikowanie rozbieżności odpowiednich danych.

Początkowe charakterystyki pacjentów z opisywanego modelu oraz modelu prezentowanego w publikacji Dembek 2013 różnią się między sobą. Wszyscy pacjenci rozważani w pracy Dembek 2013 początkowo znajdują się w stanach EDSS 1 lub EDSS 2 podczas gdy, w rozważanym w niniejszej analizie modelu, ok 5% pacjentów znajduje się w stanie EDSS 0 oraz ponad 20% pacjentów jest w stanie EDSS 3 i EDSS 4. Lepszy stan pacjentów na początku analizy w Dembek 2013 powoduje wyższe wyniki QALY.

Użyteczności przypisane poszczególnym stanom w modelu z publikacji Pan 2012 są wyższe od tych przyjętych w niniejszej analizie. W szczególności, stanowi EDSS 8–9,5 w opracowaniu Pan 2012

przypisano użyteczność na poziomie 0,533, podczas gdy w modelu z niniejszej analizy, użyteczności stanów EDSS 8 i EDSS 9 są ujemne (-0,04 i -0,19, odpowiednio). Rozbieżności pomiędzy zastosowanymi wartościami użyteczności wpływają na wyższe wyniki analizy z opracowania Pan 2012. Dodatkowym czynnikiem wyjaśniającym różnice mogą być różnice charakterystyk początkowych pacjentów oraz inne stopy dyskontowe obu analiz.

Analizę dla fingolimodu przeprowadzono dla osób z RRMS, w II linii leczenia. Na podstawie danych z publikacji Orme 2007 autorzy wyznaczyli funkcję regresji dla zmiany użyteczności w zależności od stanu zdrowia ocenianego w skali EDSS. Uzyskane w ten sposób wartości różnią się od tych przyjętych w niniejszej analizie. Użyteczności dla pacjentów w stanach EDSS 1–3 oraz 8 i 9 wykorzystane w analizie dla fingolimodu są wyższe o ok. 0,1 (w przypadku EDDS 9 o 0,17). Niższe wartości w analizie dla fingolimodu (o ok. 0,1 w porównaniu z niniejszą analizą) przyjęto dla stanów EDSS 4–7. Dodatkowo, wartość użyteczności związanej z rzutem różni się pomiędzy analizami (-0,468 w analizie dla fingolimodu oraz 0,071 w niniejszej analizie). Różnice pomiędzy zastosowanymi w obliczeniach wartościami użyteczności oraz inne niemożliwe do zidentyfikowania rozbieżności (np. początkowy rozkład pacjentów pomiędzy stopniami niepełnosprawności) w rozważanych analizach mogą wyjaśniać niespójność wyników QALY. Ponadto, w analizie opisywanej w niniejszym dokumencie, nie wyróżniono linii leczenia, co wskazuje na różnice pomiędzy rozważanymi populacjami. A zatem porównywanie wyników obu analiz może prowadzić do błędnych wniosków.

W analizie ekonomicznej Tappenden 2006 zastosowano 5% stopę dyskontową dla efektów zdrowotnych, podczas gdy rozważana w niniejszej analizie stopa wynosi 3,5%. Różnice pomiędzy zastosowanymi stopami dyskontowymi mają niewątpliwie wpływ na różnice QALY. Dodatkowymi czynnikami powodującymi obserwowane rozbieżności mogą być różnice pomiędzy zastosowanymi użytecznościami lub prawdopodobieństwami przejść. Użyteczności w pracy Tappenden 2006 uzyskano za pomocą kwestionariusza HUI3 podczas gdy w niniejszej analizie wykorzystano dane uzyskane z wyników kwestionariusza EQ-5D. Dla większości stanów EDSS wartości te są niższe w opracowaniu Tappenden 2006 (jedynie dla EDSS 8 użyteczność z Tappenden 2006 jest wyższa niż wartość przyjęta w niniejszej analizie), co jest prawdopodobnie kolejną przyczyną niższych wyników QALY z analizy publikowanej w Tappenden 2006.

Wartości użyteczności wykorzystane w publikacji Janković 2009 są znacząco wyższe niż te przyjęte w niniejszej analizie, co prawdopodobnie prowadzi do różnic w wynikach QALY (wyższe w pracy Janković 2009). Dodatkową przyczyną wyższych wyników analizy prezentowanej w opracowaniu Janković 2009 jest niewątpliwie niższa stopa dyskontowa efektów zdrowotnych tam zastosowana. Ponadto, wpływ na różnice w wynikach może mieć również inna charakterystyka początkowa pacjentów rozważanych w niniejszej analizie oraz w analizie z Janković 2009. Początkowa charakterystyka pacjentów z Janković 2009 wskazuje na gorszy początkowy stan rozważanej populacji (prawie 15% pacjentów u których stopień niepełnosprawności w skali EDSS przekracza 6), co mogłoby prowadzić do niższych wyników QALY, jednak ze względu na inne rozbieżności (w tym wspomniane już różnice w wartościach użyteczności) sugerujące zawyżenie wyników QALY

niemożliwe jest porównanie wyników pomiędzy analizami. Dodatkowo, warto zauważyć, iż niniejsza analiza została przeprowadzona przy założeniu iż leczenie lekami immunomodulującymi prowadzone może być tylko u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią SM, u których stopień niepełnosprawności w skali EDSS nie przekracza 6.

Wyniki kliniczne prezentowanego modelu są wyższe od wyników analizy AOTM przeprowadzonej w 2007 roku [26] dla interferonów w warunkach polskich: ██████████. Analiza AOTM została przeprowadzona w 20-letnim horyzoncie czasowym, podczas gdy niniejsza analiza obejmuje horyzont dożywni. Ponadto, stopy dyskontowe dla efektów zdrowotnych różnią się pomiędzy porównywanymi analizami (5% w analizie AOTM, 3,5% w niniejszej analizie). Różnice w horyzontach czasowych oraz w uwzględnionych stopach dyskontowych sugerują, że liczba QALY uzyskana w niniejszej analizie powinna być wyższa niż w analizie AOTM. W dokumencie opisującym analizę AOTM nie przedstawiono danych dotyczących zastosowanych wartości użyteczności (oszacowania na podstawie danych poufnych). Różnice pomiędzy wartościami użyteczności w rozważanych analizach (o ile takie występują), mogą również wpływać na rozbieżność wyników. Niemniej jednak wydaje się, że wyniki obu analiz – biorąc pod uwagę czynniki różniące – nie odbiegają od siebie w istotny sposób.

7.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych. [95] Badania te zostały zidentyfikowane na drodze przeszukania bazy MEDLINE (przez PubMed [33]) zgodnie ze strategią przedstawioną w rozdziale 14.1. Badania uwzględniano w walidacji zewnętrznej, jeżeli raportowano w nich zmiany stopnia zaawansowania choroby według EDSS w długoterminowym horyzoncie czasowym, w sposób umożliwiający ocenę prawdopodobieństwa progresji stopnia zaawansowania choroby. W oparciu o tak zdefiniowane kryterium włączenia publikacji, spośród 33 odnalezionych badań uwzględniono 1 badanie (Hirst 2008 [9]).

Badanie Hirst 2008 było badaniem populacyjnym przeprowadzonym metodą ankietową w 20-letnim horyzoncie czasowym (1985–2005) wśród 379 pacjentów z hrabstwa South Glamorgan znajdującego się w Walii. Zdecydowana większość pacjentów (99,7% pierwotnej próby z 1985 roku liczącej 441 osób) nigdy nie została poddana terapii immunomodulującej. Celem badania była ocena średniej zmiany stopnia zaawansowania choroby według EDSS oraz śmiertelności pacjentów na przestrzeni 20 lat. W poniższej tabeli (Tabela 66) zestawiono odsetki pacjentów, wśród których wystąpiło pogorszenie lub poprawienie stopnia zaawansowania według EDSS. Na etapie obliczeń usunięto obserwacje, dla których nieznaną była ocena stopnia niesprawności w początkowym (1985 rok) lub końcowym (2005 rok) etapie badania (n = 110).

Tabela 66.
Odsetki pacjentów, u których nastąpił rozwój stopnia zaawansowania choroby w badaniu Hirst 2008

EDSS 1985 ^b	EDSS 2005 ^b					Ogółem
	0-3,0	3,5-5,5	6,0-7,5	8,0-9,5	Zgon ^a	
0-3,0	8 (13,1%)	10 (16,4%)	17 (27,9%)	8 (13,1%)	18 (29,5%)	61 (100%)
3,5-5,5	1 (1,5%)	7 (10,3%)	17 (25%)	11 (16,2%)	32 (47,1%)	68 (100%)
6,0-7,5	1 (1,5%)	0 (0%)	5 (7,4%)	12 (17,6%)	50 (73,5%)	68 (100%)
8,0-9,5	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (8,3%)	66 (91,7%)	72 (100%)

a) zgony wynikające ze stwardnienia rozsianego i z pozostałych przyczyn; b) nie uwzględniono pacjentów z nieznanymi stopniami EDSS

W celu przeprowadzenia walidacji zewnętrznej, dostosowano wartości parametrów modelu ekonomicznego w taki sposób, aby móc porównać przebieg choroby pacjentów według grup EDSS zbliżonych do grup uwzględnionych w badaniu Hirst 2008. Ze względu na fakt, że w opracowanym modelu stopnie zaawansowania EDSS mogą przyjmować tylko wartości całkowite, symulację w modelu przeprowadzono dla hipotetycznej grupy pacjentów: z początkowymi EDSS z przedziału 0–3 (jest to jedyny przedział wartości całkowitych EDSS raportowany w badaniu Hirst 2008), którzy rozdeleni zostali proporcjonalnie do poszczególnych wartości zawierających się w tym przedziale (tj. 25% pacjentów w każdym ze stopni zaawansowania 0, 1, 2 i 3 EDSS).

W ramach przeprowadzonej symulacji nie uwzględniono leczenia (pacjenci z badania Hirst 2008 w 99,7% przypadków nigdy nie zostali poddani terapii) oraz przyjęto 20-letni horyzont czasowy, odpowiadający horyzontowi z badania Hirst 2008. Średni wiek kohorty (SOT) również dostosowano do poziomu tego parametru z badania Hirst 2008 na poziomie 48 lat. Pacjentów rozdzielono proporcjonalnie pomiędzy poszczególne punkty EDSS z zakresu 0–3. Uzyskane wyniki symulacji przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 67).

Tabela 67.
Rozwój stopnia zaawansowania choroby w opracowanym modelu ekonomicznym w przypadku braku leczenia

EDSS początkowe ^a	EDSS końcowe ^b				Zgon ^a	Ogółem
	0-3,0	4-5	6-7	8-9		
0-3,0	10,26%	11,40%	24,69%	17,38%	36,28%	100%

a) EDSS na początku symulacji, pacjentów rozdzielono proporcjonalnie pomiędzy punkty przedziału; b) EDSS na końcu 20-letniej symulacji

Porównanie danych z badania Hirst 2008 (Tabela 66) i wyników modelu ekonomicznego (Tabela 67) dla zakresu EDSS 0–3, wykazuje istnienie różnic w rozkładach EDSS pacjentów po 20 latach leczenia. Różnice te wynikają częściowo z różnych rozkładów kohort wewnątrz analizowanego przedziału, tj. 0–3 EDSS. Rozkład pacjentów względem punktacji EDSS w przedziale 0–3 w badaniu Hirst 2008 jest nieznaną, wobec czego w modelu w ramach walidacji zewnętrznej konserwatywnie rozdzielono pacjentów proporcjonalnie pomiędzy każdy ze stopni zaawansowania. Zaobserwowane różnice można też wytłumaczyć faktem, że w modelu nie dopuszczono możliwości posiadania połowicznych wartości EDSS (2,5; 3,5; itd.), co utrudnia porównanie uzyskanych rezultatów z wynikami z badania Hirst 2008. Ponadto, w badaniu Hirst 2008 86% pacjentów miało pewną lub

prawdopodobną diagnozę SM, natomiast w przypadku pozostałych 14% istniało tylko podejrzenie choroby; ich uwzględnienie w analizie mogło skutkować zawyżeniem przeżycia kohorty. Należy także zaznaczyć, że dane prezentowane w badaniu Hirst 2008 są niepełne o blisko 110 obserwacji, dla których nieznanym był stopień zaawansowania choroby według EDSS na początku lub końcu badania.

8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Analizę opłacalności zniesienia ograniczenia maksymalnej długości terapii w programie „Leczenie stwardnienia rozsianego” przeprowadzono w oparciu o model symulacyjny stwardnienia rozsianego (model Markowa). Stany modelu zostały określone na podstawie oceny niepełnosprawności w skali EDSS z uwzględnieniem postaci choroby (RRSM/SPSM). Przejścia między stanami modelu możliwe są w 1-rocznych cyklach. Modelowanie przebiegu stwardnienia rozsianego oparte jest na naturalnym rozwoju tej choroby o którym dane uzyskano z brytyjsko-kanadyjskiego rejestru – na tej podstawie wyznaczono roczne prawdopodobieństwa progresji choroby; uwzględniono ponadto dane dotyczące częstości rzutów.

Zastosowanie leczenia immunomodulującego powoduje zmniejszenie prawdopodobieństw progresji choroby i zmniejszenie częstości rzutów – w analizie przyjęto ryzyka względne na poziomie 0,69 dla progresji choroby i 0,74 dla redukcji częstości rzutów (na podstawie badań randomizowanych porównujących interferon beta z placebo). Ryzyka względne są aplikowane tak długo, jak długo pacjent jest leczony.

W analizie uwzględniono koszty interferonu beta [REDAKTOWANE], koszty monitorowania terapii, koszty leczenia rzutów choroby i koszty związane ze stopniem niepełnosprawności. Uwzględniono ponadto koszty pośrednie związane z utraconą produktywnością i opieką nieformalną.

Użyteczności stanów zdrowia określono na podstawie systematycznego przeszukania baz informacji medycznych. Uwzględniono zmiany jakości życia w zależności od stopnia niepełnosprawności, a także spadek użyteczności związany z wystąpieniem rzutu (0,071) oraz z prowadzoną terapią (0,048).

Początkowe charakterystyki pacjentów, w tym także stopień niepełnosprawności w momencie rozpoczęcia leczenia, określono na podstawie badań zidentyfikowanych w ramach analizy efektywności klinicznej.

Opłacalność wydłużenia czasu leczenia w programie oceniono w analizie kosztów-użyteczności, z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy społecznej i także z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Oszacowania dokonano w horyzoncie dożywotnim. Wyniki modelu przedstawiono w formie lat życia skorygowanych o jakość (QALY), całkowitych kosztów oraz inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 111 381 zł.

Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości. [REDAKTOWANE]

Wyniki

Oszacowana w modelu średnia długość życia skorygowana jakością wyniosła [REDACTED] dla nieograniczonej terapii IFNB-1a i.m. i [REDACTED] dla 5-letniej terapii IFNB-1a i.m.. Różnica w QALY wynosi [REDACTED] na korzyść IFNB-1a i.m. z nieograniczonym czasem terapii. Przeciętna długość leczenia pacjentów w grupie nieograniczonej terapii IFNB-1a i.m. wynosi [REDACTED], a w grupie pacjentów leczonych przez maksymalnie 5 lat: [REDACTED]. Zniesienie administracyjnego ograniczenia długości terapii wydłuża [REDACTED] okres leczenia immunomodulującego.

Perspektywa płatnika publicznego

W dożywotnim horyzoncie czasowym całkowity koszt nieograniczonej terapii IFNB-1a i.m. [REDACTED] wyniósł [REDACTED], natomiast koszt 5-letniej terapii IFNB-1a i.m. wyniósł [REDACTED]. Koszty leków immunomodulujących wynoszą odpowiednio [REDACTED] dla nieograniczonego i 5-letniego czasu terapii. Zniesienie ograniczenia czasu terapii będzie wiązało się z dodatkowymi kosztami w wysokości [REDACTED]

Koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość w przypadku zniesienia ograniczenia czasu terapii wynosi [REDACTED]

Perspektywa społeczna

W dożywotnim horyzoncie czasowym całkowity koszt nieograniczonej terapii IFNB-1a i.m. [REDACTED] wyniósł [REDACTED], natomiast koszt 5-letniej terapii IFNB-1a i.m. wyniósł [REDACTED]. Koszty leków immunomodulujących wynoszą odpowiednio [REDACTED] zł dla nieograniczonego i 5-letniego czasu terapii. Zniesienie ograniczenia czasu terapii będzie wiązało się z dodatkowymi kosztami w wysokości [REDACTED]

Koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość w przypadku zniesienia ograniczenia czasu terapii wynosi [REDACTED]

Analiza wrażliwości

Znaczący wpływ na wyniki analizy ma założenie o spadku użyteczności związanym z terapią interferonem, w podstawowej analizie przyjęto przeciętny spadek na pacjenta na poziomie -0,048. Przy nieuwzględnieniu spadku użyteczności inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności zmniejszyły się o ok. 30%.

Duże znaczenie ma także stopa dyskontowa dla efektów zdrowotnych. Przy braku dyskontowania QALY koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu wskazuje na opłacalność wydłużenia terapii.

Odsetek pacjentów przerywających terapię nie wpływa istotnie na inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności, jednak ma znaczenie dla przeciętnej długości terapii. Przy przyjęciu stałej

wartości tego parametru dla wszystkich lat równej 2,59% zamiast 14,13% dla pierwszych dwóch lat i 2,59% dla lat następnych średnia długość leczenia immunomodulującego wydłuża się z [REDACTED] dla nieograniczonej terapii oraz z [REDACTED] dla terapii ograniczonej do maksymalnie 5 lat. Natomiast przy założeniu 14,13% dla każdego roku średni czas terapii ulega skróceniu z [REDACTED] oraz z [REDACTED] odpowiednio dla terapii nieograniczonej czasowo i ograniczonej do 5 lat.

Wnioski

Zniesienie administracyjnego ograniczenia długości terapii wydłuży [REDACTED] okres leczenia: przeciętnie z [REDACTED], w skrajnym przypadku – przy stałym dużym odsetku pacjentów przerywających terapię – z [REDACTED], a przy stałym małym odsetku – z [REDACTED].

W przypadku wszystkich perspektyw analizy terapia IFNB-1a i.m. bez ograniczenia maksymalnego czasu leczenia daje lepsze efekty zdrowotne niż terapia IFNB-1a i.m. stosowana maksymalnie przez 5 lat, generując jednocześnie wyższe koszty, które wynikają głównie z kosztów interferonu. Koszt uzyskania dodatkowego QALY wynosi od [REDACTED] i przekracza obowiązujący próg opłacalności. Wynik analizy jest jednak wrażliwy m.in. na założenia dotyczące stóp dyskontowych i spadku użyteczności spowodowanego działaniami niepożądanymi IFNB-1a i.m.. W wariantach rozważanych w analizie wrażliwości uzyskano opłacalność przedłużenia terapii z perspektywy społecznej [REDACTED] oraz z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED].

Wartości kosztu na QALY nie odbiegają od poziomów charakteryzujących inne dotychczas oceniane i refundowane terapie: interferony beta, octan glatirameru, fingolimod, natalizumab.

9. OGRANICZENIA

- Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z wykorzystaniem modelu symulacyjnego bazującego na wynikach badań randomizowanych oceniających wpływ interferonu beta na progresję choroby i częstość rzutów. Model jest jedynie uproszczeniem rzeczywistości i w przybliżony sposób pozwala przewidzieć rozwój modelowanej choroby.
- Założono, że skuteczność leków jest stała w czasie.
- Założono, że w przypadku zakończenia terapii ze względu na osiągnięcie maksymalnego czasu terapii, pacjenci nie są poddawani dalszemu leczeniu lekami immunomodulującymi, tj. uwzględniono wyłącznie jedną linię leczenia.
- Założono, że odsetek pacjentów przerywających terapię z powodu działań niepożądanych lub braku skuteczności nie zależy od stanów zdrowia, w których znajdują się pacjenci.
- Przy szacowaniu prawdopodobieństwa przejść ze stanów RRSM do SPSM przyjęto, że korzyść ze stosowania interwencji jest o połowę mniejsza niż korzyść dla przejść między stanami EDSS dla RRSM (założenie takie przyjęto w procesie kalibracji modelu). W analizie wrażliwości rozważono scenariusz zakładający nieuwzględnianie współczynnika RR dla prawdopodobieństw przejść między RRSM i SPSM oraz scenariusz zakładający, że jest on taki sam jak w przypadku przejść między stanami EDSS dla RRSM.
- Założono, że wszyscy pacjenci, u których wystąpił rzut, są poddawani hospitalizacji, której koszt oparto o wycenę grupy JGP A36 „Choroby demienilizacyjne”. W analizie nie uwzględniono ponadto potencjalnych kosztów dłuższej niż przewiduje to ryczałt hospitalizacji.
- Koszty związane z niepełnosprawnością oszacowano na podstawie danych o zużyciu zasobów przez czeskich pacjentów, gdyż były to dane pozwalające w najbardziej precyzyjny sposób oszacować te koszty. Praktyka kliniczna w Czechach zapewne różni się od praktyki klinicznej w Polsce, np. ze względu na różnice w systemach opieki zdrowotnej, co przyczynia się do niepewności przeprowadzonych oszacowań.

10. DYSKUSJA

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności stosowania interferonu beta bez administracyjnego ograniczenia długości terapii w porównaniu do terapii ograniczonej do maksymalnie 5 lat.

Opłacalność leczenia immunomodulującego przeprowadzono na podstawie modelu symulacyjnego stwardnienia rozsianego. Modelowanie rozwoju choroby zostało przeprowadzone na podstawie danych o naturalnej jej historii z rejestru obejmującego dane ponad 5 tys. pacjentów. Dane te zostały już wielokrotnie wykorzystane w procesie oceny technologii medycznych, w szczególności w analizach opracowywanych w warunkach brytyjskich, gdzie uznane zostały przez NICE jako wiarygodne [10, 96], lecz także w warunkach polskich – w analizie ekonomicznej z 2007 roku opracowanej przez AOTM we współpracy z Uniwersytetem Sheffield, w której oceniono opłacalność IFNB oraz GA w porównaniu z BSC [26]. Wykorzystanie tych samych danych o naturalnym rozwoju SM również w niniejszej analizie jest mocną stroną tego opracowania.

Efekty zdrowotne dla leków immunomodulujących są szacowane przez modyfikowanie prawdopodobieństw progresji choroby oraz występowania rzutów SM wynikających z naturalnego rozwoju stwardnienia rozsianego. Modyfikacje te polegają na zastosowaniu odpowiednich wartości ryzyk względnych, które uzyskano w randomizowanych badaniach klinicznych. Względną skuteczność interwencji oszacowano na podstawie przeglądu systematycznego badań RCT przedłożonego Agencji Oceny Technologii Medycznych wraz z wnioskiem o refundację natalizumabu. W przeglądzie tym zidentyfikowano badania RCT porównujące skuteczność terapii interferonem beta w porównaniu z leczeniem objawowym. W analizie klinicznej dla interferonu beta-1a i.m. uwzględniono badania porównujące skuteczność związaną z krótko- i długotrwałym stosowaniem interferonu beta. Przyjęcie takiej metodyki identyfikacji źródeł danych jak w analizie dla natalizumabu powoduje, że ocena parametrów względnych dokonana jest na podstawie najlepszych dostępnych dowodów naukowych. Niemniej jednak różnice w zakresie badanych populacji między zidentyfikowanymi badaniami mogą przyczyniać się do heterogeniczności wyników i prowadzić do ograniczeń we wnioskowaniu na podstawie porównań przeprowadzonych w analizie ekonomicznej. Kwestia heterogeniczności badań zidentyfikowanych w ramach niniejszego raportu została przedyskutowana w ramach analizy efektywności klinicznej.

Przewlekły i postępujący charakter stwardnienia rozsianego wiąże się z negatywnym wpływem na funkcje motoryczne i poznawcze chorego, czego rezultatem jest ograniczenie możliwości aktywnej partycypacji w życiu społecznym. Jest to szczególnie dotkliwe ze względu na fakt, że przeciętny wiek zachorowania oscyluje wokół 30. roku życia, a więc w okresie największej aktywności zawodowej. W kontekście braku leczenia przyczynowego stwardnienia rozsianego, istotnym elementem oceny technologii medycznych stosowanych w leczeniu objawowym jest kompleksowa ocena jakości życia pacjentów.

W ramach niniejszej analizy jakość życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym została wyrażona poprzez wartości użyteczności przypisane poszczególnym stanom zdrowia uwzględnionym w modelu. Jest to powszechnie stosowana w modelach farmakoekonomicznych, zwalidowana metoda uwzględniania jakości życia pacjentów, jednak niepozbawiona ograniczeń. W szczególności, każda z metod pomiaru użyteczności mierzy jakość życia rozumianą w swoisty sposób. Użyteczności uzyskane z kwestionariuszy pomiaru ogólnej jakości życia (EQ-5D, SF-36 lub HUI-3) mogą w niedostatecznym stopniu odzwierciedlać rzeczywistą jakość życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, ponieważ zawarte w kwestionariuszach pytania nie przystają do problemów zdrowotnych z jakimi zmagają się na co dzień pacjenci [45]. Jednocześnie kwestionariusze specyficzne dla jednostki chorobowej nie umożliwiają uzyskania na ich podstawie użyteczności stanów zdrowia, których ocena odbywa się poprzez odniesienie do norm użyteczności uzyskanych dla całego społeczeństwa.

W analizie ekonomicznej skorzystano z zestawu użyteczności uzyskanego na podstawie kwestionariusza EQ-5D w populacji pacjentów brytyjskich [45]. Za uwzględnieniem wyników badania Orme 2007 jako źródła danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia przemawia fakt, że jako jedyne spośród odnalezionych umożliwiają oszacowanie użyteczności zarówno dla RRSM, jak i SPSM, przy jednoczesnym uwzględnieniu wpływu płci pacjenta oraz rzutu choroby na końcową użyteczność. Zależność użyteczności od rozważanych cech została wyestymowana na podstawie próbki danych uzyskanej od ponad 2 tys. pacjentów. To samo źródło danych stanowiło ponadto podstawę oceny użyteczności w kilku modelach SM przedłożonych do brytyjskiej agencji oceny technologii medycznych (NICE).

Wyniki badań obserwacyjnych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego Siejka 2011 [1] wskazują, że wieloletnie stosowanie interferonu beta u pacjentów z RRMS przyczynia się do zmniejszenia stopnia niepełnosprawności, opóźnienia progresji choroby, zmniejszenia częstości rzutów, a także poprawy jakości życia w porównaniu z terapią trwającą krócej lub z brakiem terapii. Średnie pogorszenie wyniku w skali EDSS u pacjentów leczonych interferonem beta w 5-letnim horyzoncie czasowym wynosiło około 0,5 pkt. niezależnie od rodzaju stosowanego preparatu. Można więc przyjąć, że średnia progresja niepełnosprawności w populacji leczonej interferonem beta była mniejsza od klinicznie istotnej zmiany (wzrost o 1 pkt. w skali EDSS) [1]. Długoterminowe stosowanie interferonu beta związane jest zatem z uzyskiwaniem istotnych statystycznie i klinicznie korzyści i, z punktu widzenia pacjentów, stanowi możliwość przedłużenia czasu bezobjawowego przebiegu choroby.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku uwzględnienia nieograniczonego czasu leczenia IFNB-1a i.m. zamiast leczenia IFNB-1a i.m. z maksymalnym czasem trwania terapii wynoszącym 5 lat wynosi od [REDACTED]. Współczynniki przekraczają próg opłacalności określony w ustawie o refundacji, niemniej jednak zostały wyznaczone przy uwzględnieniu kilku upraszczających założeń, które powodują przeszacowanie kosztów w modelu. W szczególności kontynuowanie terapii IFNB-1a

i.m. zgodnie z obowiązującym programem lekowych warunkowane jest dobrą odpowiedzią na leczenie określanej jako nie wystąpienie następujących zdarzeń po 12 miesiącach terapii:

- lub więcej rzutów umiarkowanych lub 1 ciężki rzut po 6 miesiącach terapii,
- progresja choroby mimo leczenia (wzrost EDSS o 2 punkty, gdy EDSS <4 lub wzrost o 1 punkt gdy EDSS ≥4),
- zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego (więcej niż jedna nowa zmiana Gd(+), więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2),
- przejście RRSM do SPSM, więcej niż 6 punktów w skali EDSS.

W modelu uwzględniono przerywanie terapii u pacjentów, u których RRSM przechodzi w SPSM oraz u których EDSS wynosi więcej niż 6. Nie uwzględniono natomiast bezpośrednio przerywania terapii u pacjentów, u których w ciągu roku nastąpił wzrost EDSS o 2 punkty, gdy EDSS <4, lub o 1 punkt, gdy EDSS ≥4. Przerywanie terapii uwzględniono jedynie w formie nie powiązanej z odpowiedzią na leczenie – na podstawie częstości przerywania leczenia w odnalezionych badaniach długookresowych. W podstawowej analizie przyjęto wartość 14,13% rocznie dla pierwszych dwóch lat i 2,59% dla lat następnych, jednak w analizie wrażliwości przedstawiono także wyniki przy założeniu stałego rocznego odsetka pacjentów przerywających terapię – 2,59% lub 14,13%. Wyniki dla tych scenariuszy analizy wrażliwości nie różnią się znacząco od wyników analizy podstawowej, wobec czego można wnioskować, iż pominięcie kryterium przerywania terapii u pacjentów u których występuje progresja choroby mimo leczenia (wzrost EDSS o 2 punkty, gdy EDSS <4 lub wzrost o 1 punkt gdy EDSS ≥4) nie wpływa znacząco na wiarygodność podstawowych oszacowań w zakresie opłacalności. Niemniej jednak przyjęcie stałego odsetka pacjentów przerywających terapię zmienia wartość przeciętnego czasu leczenia. W podstawowej analizie wyniósł on przeciętnie [REDACTED] na terapii przy braku ograniczeń czasowych oraz [REDACTED] przy ograniczeniu do maksymalnie 5 lat. W przypadku przyjęcia stałego mniejszego odsetka chorych przerywających terapię (2,59%) długość terapii wzrosła odpowiednio do [REDACTED], natomiast przy założeniu stałego większego odsetka (14,13%) przeciętny czas terapii uległ skróceniu do odpowiednio [REDACTED].

W podstawowej analizie wyniki zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i perspektywy społecznej, znajdują się powyżej progu opłacalności. Wydłużenie terapii IFNB-1a i.m. przy zniesieniu ograniczeń czasu leczenia z jednej strony poprawia rokowania chorych przez spowolnienie tempa rozwoju niepełnosprawności, z drugiej strony związane jest z występowaniem działań niepożądanych które przyczyniać się będą do obniżenia jakości życia pacjentów. W analizie wrażliwości wykazano, że spadek użyteczności związany z leczeniem ma znaczny wpływ na wysokość współczynnika ICUR – nieuwzględnienie spadku użyteczności związanego ze stosowaniem IFNB-1a i.m. obniża ICUR o ponad 30%. Przyjęcie średniego spadku użyteczności w niniejszej analizie na poziomie 0,048 ma swoje ograniczenia: przede wszystkim źródło tej danej jest odmienne od źródła pozostałych użyteczności zastosowanych w analizie co powoduje niepewność związaną z różnymi metodami pomiaru czy też różną populacją badaną. Spadek użyteczności dla terapii określono zadając badanym pytanie o hipotetyczną terapię wiążącą się z określonymi skutkami ubocznymi, a nie np. pytając się o stan zdrowia pacjentów leczonych IFNB-1a i.m.. Wszystkie te aspekty sugerują, że negatywny wpływ

terapii na jakość życia pacjentów może być przeszacowanym, tym bardziej jeżeli porówna się go do spadku użyteczności podczas rzutu: -0,071.

Drugim istotnym aspektem w kontekście opłacalności przedłużenia czasu terapii IFNB-1a i.m. jest kwestia dyskontowania efektów zdrowotnych i kosztów. Najbardziej kosztowne stany zdrowia, które zarazem wiążą się z najniższą jakością życia, wystąpią dopiero po kilkunastu latach od rozpoczęcia terapii. Zastosowanie dyskontowania powoduje, że wpływ na wyniki wysokich kosztów leczenia pacjentów z najwyższymi stopniami niepełnosprawności zostaje zminimalizowany. Podobnie zyski w użytecznościach ujawniające się po kilkunastu latach terapii mają stosunkowo niewielkie znaczenie dla opłacalności ocenianej zgodnie z przyjętą metodyką. Zależności te obrazują analizy wrażliwości przeprowadzone ze względu na wysokość stóp dyskontowych. W przypadku dyskontowania kosztów i niedyskontowania efektów zdrowotnych wyniki analizy wskazują na opłacalność wydłużenia czasu terapii – koszt uzyskania dodatkowego roku w pełnym zdrowiu z perspektywy płatnika wynosi ██████████, a z perspektywy społecznej – ██████████.

W 2007 roku AOTM we współpracy z Uniwersytetem w Sheffield dokonało oceny opłacalności IFNB względem BSC (w ramach tej samej analizy porównano także octan glatirameru i BSC). Wyniki zdrowotne i ekonomiczne oszacowano w 20-letnim horyzoncie czasowym. W podstawowej analizie współczynniki ICUR dla porównania IFNB z BSC oszacowano wówczas na 250-450 tys. zł (w zależności od rodzaju IFNB oraz dawki), a dla porównania GA vs BSC na 1 mln zł (perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, wyniki z perspektywy płatnika publicznego były zbliżone). Oceny opłacalności dokonano w populacji ogólnej. Zarówno IFNB oraz octan glatirameru mimo niskiej opłacalności (współczynników ICUR znacząco przekraczających obecnie obowiązujący próg opłacalności) uzyskały status technologii finansowanych ze środków publicznych. Sytuacja taka sugeruje, iż ówczesna ocena leków dokonana została pod szerokim kątem, przy szczególnym uwzględnieniu aspektów etycznych i społecznych, które najprawdopodobniej przeważały nad wysokimi współczynnikami ICUR dla IFNB oraz GA podczas podejmowania decyzji o przyznaniu refundacji.

Współczynniki ICUR dla zniesienia 5-letniego ograniczenia czasu terapii IFNB wynosiły ██████████ w zależności od perspektywy. Są to wartości niższe lub zbliżone do tych jakie uzyskano przy podejmowaniu decyzji o refundacji IFNB oraz octanu glatirameru, czy też natalizumabu i fingolimodu. Konsekwentnie zatem, także w tym przypadku uzyskane wyniki powinny prowadzić do rozszerzenia dostępności terapii dla pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, tj. zniesienia administracyjnego ograniczenia jej długości.

11. BIBLIOGRAFIA

1. ██████████ Analiza kliniczna. Interferon beta w długoterminowym leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. HTA Consulting 2013.
2. Opinia Prezesa AOTM w sprawie Zasadność przedłużenia okresu stosowania interferonu beta w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego”. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/255/OPZ/OP-AOTM_SM.pdf (31.10.2013).
3. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m111111&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=&ma=033091> (9.1.2014).
4. Polman CH, Reingold SC, Edan G, i in. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the „McDonald Criteria”. *Annals of neurology*. 2005; 58(6):840–846.
5. Charakterystyka produktu leczniczego interferon beta-1a (Avonex). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000102/WC500029425.pdf (21.3.2012).
6. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf (21.5.2012).
7. GUS - Główny Urząd Statystyczny - Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2009-2011. http://www.stat.gov.pl/gus/5840_14807_PLK_HTML.htm (4.11.2013).
8. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. *Decision modelling for health economic evaluation*.
9. Hirst C, Ingram G, Swingle R, i in. Change in disability in patients with multiple sclerosis: a 20-year prospective population-based analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2008; 79(10):1137–1143.
10. 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> (21.5.2012).
11. Hurwitz BJ. Registry studies of long-term multiple sclerosis outcomes: description of key registries. *Neurology*. 2011; 76(1 Suppl 1):S3–6.
12. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Natalizumab w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. HTA Consulting 2012.
13. Patzold U, Pocklington PR. Course of multiple sclerosis. First results of a prospective study carried out of 102 MS patients from 1976-1980. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1982; 65(4):248–266.
14. Kobelt G. Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2006; 77(8):918–926.
15. Trwanie życia 1990-2010. Główny Urząd Statystyczny. <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/TrwanieZycia.aspx> (27.5.2012).
16. Pokorski RJ. Long-term survival experience of patients with multiple sclerosis. *Journal of Insurance Medicine (New York, N.Y.)*. 1997; 29(2):101–106.
17. Sadovnick AD, Ebers GC, Wilson RW, i in. Life expectancy in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology*. 1992; 42(5):991–994.
18. Bronnum-Hansen H. Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis. *Brain*. 2004; 127(4):844–850.
19. Grytten Torkildsen N, Lie S, Aarseth J, i in. Survival and cause of death in multiple sclerosis: results from a 50-year follow-up in Western Norway. *Multiple Sclerosis*. 2008; 14(9):1191–1198.
20. Sumelahti M-L, Hakama M, Elovaara I, i in. Causes of death among patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(12):1437–1442.
21. Analiza kliniczna do zlecenia 104/2012. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/104/AW/104_AW_OT_4351_24_TYSABRI_AKL_KOMPLET_2012.12.20.pdf (4.11.2013).

22. Analiza ekonomiczna do zlecenia 104/2012. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/104/AW/104_AW_OT_4351_24_TYSABRI_AE_KOMPLET_2012.12.20.pdf (4.11.2013).
23. Prosser LA, Kuntz KM, Bar-Or A, i in. Cost-effectiveness of interferon beta-1a, interferon beta-1b, and glatiramer acetate in newly diagnosed non-primary progressive multiple sclerosis. *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2004; 7(5):554–568.
24. ██████████ Analiza kliniczna. Natalizumab (Tysabri) w terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. HTA Consulting 2012.
25. ██████████ Analiza ekonomiczna. Interferon Beta-1a (Avonex®) w terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. HTA Consulting 2011.
26. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Analiza kosztów-użyteczności terapii immunomodulujących w stwardnieniu rozsianym w Polsce. Raport Oceny Technologii Medycznej na zlecenie Ministra Zdrowia. http://www.archiwum.aotm.gov.pl/pliki/bad/hta/Raport_CUA_%20SM_v1.01_fin.pdf.
27. Milanese C, Beghi E, Giordano L, i in. A post-marketing study on immunomodulating treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis in Lombardia: preliminary results. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2005; 26 Suppl 4:S171–173.
28. Patti F, Pappalardo A, Florio C, i in. Effects of interferon beta-1a and -1b over time: 6-year results of an observational head-to-head study. *Acta neurologica Scandinavica*. 2006; 113(4):241–247.
29. Ríó J, Tintoré M, Nos C, i in. Interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis. An eight years experience in a specialist multiple sclerosis centre. *Journal of neurology*. 2005; 252(7):795–800.
30. Ruggieri RM, Settipani N, Viviano L, i in. Long-term interferon-beta treatment for multiple sclerosis. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2003; 24(5):361–364.
31. Trojano M, Paolicelli D, Zimatore GB, i in. The IFNbeta treatment of multiple sclerosis (MS) in clinical practice: the experience at the MS Center of Bari, Italy. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2005; 26 Suppl 4:S179–182.
32. Portaccio E, Zipoli V, Siracusa G, i in. Long-term adherence to interferon beta therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *European neurology*. 2008; 59(3-4):131–135.
33. PubMed. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (19.4.2012).
34. CEA Registry. <https://research.tufts-nemc.org/cear4/> (18.5.2012).
35. Kobelt G. Costs and quality of life for patients with multiple sclerosis in Belgium. *The European Journal of Health Economics: HEPAC: Health Economics in Prevention and Care*. 2006; 7 Suppl 2:S24–33.
36. Kobelt G, Berg J, Lindgren P. Costs and quality of life in multiple sclerosis in The Netherlands. *The European Journal of Health Economics*. 2006; 7(S02):55–64.
37. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, i in. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Austria. *The European Journal of Health Economics*. 2006; 7(S02):14–23.
38. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, i in. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Germany. *The European Journal of Health Economics*. 2006; 7(S02):34–44.
39. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, i in. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Italy. *The European Journal of Health Economics*. 2006; 7(S02):45–54.
40. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, i in. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Spain. *The European Journal of Health Economics*. 2006; 7(S02):65–74.
41. Berg J, Lindgren P, Fredrikson S, i in. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Sweden. *The European Journal of Health Economics*. 2006; 7(S02):75–85.
42. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, i in. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Switzerland. *The European Journal of Health Economics*. 2006; 7(S02):86–95.
43. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, i in. Costs and quality of life of multiple sclerosis in the United Kingdom. *The European Journal of Health Economics*. 2006; 7(S02):96–104.
44. Kobelt G, Texier-Richard B, Lindgren P. The long-term cost of multiple sclerosis in France and potential changes with disease-modifying interventions. *Multiple Sclerosis*. 2009; 15(6):741–751.
45. 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.
46. Fisk JD. A comparison of health utility measures for the evaluation of multiple sclerosis treatments. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2005; 76(1):58–63.
47. Grima DT, Torrance GW, Francis G, i in. Cost and health related quality of life consequences of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2000; 6(2):91–98.
48. Henriksson F, Fredrikson S, Masterman T, i in. Costs, quality of life and disease severity in multiple sclerosis: a cross-sectional study in Sweden. *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2001; 8(1):27–35.

49. Prosser LA, Kuntz KM, Bar-Or A, i in. Patient and community preferences for treatments and health states in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2003; 9(3):311–319.
50. Putzki N, Fischer J, Gottwald K, i in. Quality of life in 1000 patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*. 2009; 16(6):713–720.
51. Parkin D, Jacoby A, McNamee P, i in. Treatment of multiple sclerosis with interferon beta: an appraisal of cost-effectiveness and quality of life. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2000; 68(2):144–149.
52. Moore F, Wolfson C, Alexandrov L, i in. Do general and multiple sclerosis-specific quality of life instruments differ? *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*. 2004; 31(1):64–71.
53. Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, i in. Treatment experience, burden, and unmet needs (TRIBUNE) in multiple sclerosis: the costs and utilities of MS patients in Canada. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology = Journal De La Thérapeutique Des Populations Et De La Pharmacologie Clinique*. 2012; 19(1):e11–25.
54. Tappenden P, McCabe C, Chilcott J, i in. Cost-effectiveness of disease-modifying therapies in the management of multiple sclerosis for the Medicare population. *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2009; 12(5):657–665.
55. Kobelt G, Jönsson L, Henriksson F, i in. Cost-utility analysis of interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2000; 16(3):768–780.
56. Fogarty E, Walsh C, Adams R, i in. Relating health-related Quality of Life to disability progression in multiple sclerosis, using the 5-level EQ-5D. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2013; 19(9):1190–1196.
57. Reese JP, Wienemann G, John A, i in. Preference-based Health status in a German outpatient cohort with multiple sclerosis. *Health and quality of life outcomes*. 2013; 11(1):162.
58. Brazier J, Roberts J, Deverill M. The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. *Journal of health economics*. 2002; 21(2):271–292.
59. Aymerich M, Guillaómon I, Jovell AJ. Health-related quality of life assessment in people with multiple sclerosis and their family caregivers. A multicenter study in Catalonia (Southern Europe). *Patient preference and adherence*. 2009; 3:311–321.
60. Drulovic J, Pekmezovic T, Matejic B, i in. Quality of life in patients with multiple sclerosis in Serbia. *Acta neurologica Scandinavica*. 2007; 115(3):147–152.
61. Füvesi J, Bencsik K, Benedek K, i in. Cross-cultural adaptation and validation of the «Multiple Sclerosis Quality of Life Instrument» in Hungarian. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2008; 14(3):391–398.
62. Miller A, Dishon S. Health-related quality of life in multiple sclerosis: The impact of disability, gender and employment status. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2006; 15(2):259–271.
63. Nortvedt MW, Riise T, Myhr KM, i in. Quality of life in multiple sclerosis: measuring the disease effects more broadly. *Neurology*. 1999; 53(5):1098–1103.
64. Pakpour AH, Yekaninejad MS, Mohammadi NK, i in. Health-related quality of life in Iranian patients with multiple sclerosis: a cross-cultural study. *Neurologia i neurochirurgia polska*. 2009; 43(6):517–526.
65. Patti F, Cacopardo M, Palermo F, i in. Health-related quality of life and depression in an Italian sample of multiple sclerosis patients. *Journal of the neurological sciences*. 2003; 211(1-2):55–62.
66. Pfenning L, Cohen L, Adèr H, i in. Exploring differences between subgroups of multiple sclerosis patients in health-related quality of life. *Journal of neurology*. 1999; 246(7):587–591.
67. Rice GP, Oger J, Duquette P, i in. Treatment with interferon beta-1b improves quality of life in multiple sclerosis. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*. 1999; 26(4):276–282.
68. Burden of illness of multiple sclerosis: Part II: Quality of life. The Canadian Burden of Illness Study Group. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*. 1998; 25(1):31–38.
69. Gani R, Giovannoni G, Bates D, i in. Cost-effectiveness analyses of natalizumab (Tysabri) compared with other disease-modifying therapies for people with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK. *PharmacoEconomics*. 2008; 26(7):617–627.
70. The effectiveness and cost-effectiveness of natalizumab for multiple sclerosis: an evidence review of the submission from Biogen. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11701/35004/35004.pdf> (12.4.2012).
71. Prosser L. *The Cost Effectiveness of Treatments for Multiple Sclerosis*. Cambridge, MA: Harvard University. 2006;

72. Tappenden P, Chilcott J, O'Hagan A. Cost effectiveness of beta interferons and glatiramer acetate in the management of multiple sclerosis. Sheffield: Centre for Bayesian Statistics in Health Economics, School of Health and Related Research (ScHARR), 2001 Jul. 2001;
73. Thompson JP, Noyes K, Dorsey ER, i in. Quantitative risk-benefit analysis of natalizumab. *Neurology*. 2008; 71(5):357–364.
74. Zarządzenie Nr 48/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 6 września 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe). <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5651> (29.10.2013).
75. Zarządzenie Nr 42/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 sierpnia 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe) oraz zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5618> (29.10.2013).
76. Zarządzenie Nr 45/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5636> (29.10.2013).
77. 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: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2005; 12(1):31–39.
78. Zlecenie MZ 070/2012. Gilenya (fingolimod) 0,5 mg, kapsułki twarde, 28 kaps. Kod EAN: 5909990856480 we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego: leczenie stwardnienia rozsianego fingolimodem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu ICD-10 G.35. <http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2012/193-zlecenie-070-2012> (24.10.2012).
79. Analiza ekonomiczna. Natalizumab (Tysabri) w terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. HTA Consulting 2012. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/104/AW/104_AW_OT_4351_24_TYSABRI_AE_K_OMPLETE_2012.12.20.pdf (11.12.2013).
80. Blahova Dusankova J, Kalincik T, Dolezal T, i in. Cost of multiple sclerosis in the Czech Republic: The COMS study. *Multiple Sclerosis Journal*. 2011; 18(5):662–668.
81. GUS - Główny Urząd Statystyczny - Ceny w gospodarce narodowej Archiwum. http://www.stat.gov.pl/gus/5840_1318_PLK_HTML.htm (14.1.2011).
82. Centre for Reviews and Dissemination - Home page. <http://www.york.ac.uk/inst/crd/index.htm> (18.5.2012).
83. Trisolini M, Honeycutt A, Wiener J, i in. *Global Economic Impact of Multiple Sclerosis*. 2010.
84. Jennum P, Wanscher B, Frederiksen J, i in. The socioeconomic consequences of multiple sclerosis: A controlled national study. *European Neuropsychopharmacology*. 2012; 22(1):36–43.
85. Earnshaw SR, Graham J, Oleen-Burkey M, i in. Cost effectiveness of glatiramer acetate and natalizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Applied Health Economics and Health Policy*. 2009; 7(2):91–108.
86. 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 (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2008; 14(5):679–690.
87. Holmoy T, Celius EG. Cost-effectiveness of natalizumab in multiple sclerosis. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. 2008; 8(1):11–21.
88. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <http://isap.sejm.gov.pl/Download?id=WDU20111220696&type=2>.
89. Bell C, Graham J, Earnshaw S, i in. Cost-effectiveness of four immunomodulatory therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a Markov model based on long-term clinical data. *Journal of Managed Care Pharmacy: JMCP*. 2007; 13(3):245–261.
90. Nuijten MJC, Hutton J. Cost-effectiveness analysis of interferon beta in multiple sclerosis: a Markov process analysis. *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2002; 5(1):44–54.
91. Dembek C, White LA, Quach J, i in. Cost-effectiveness of injectable disease-modifying therapies for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis in Spain. *The European journal of health economics: HEPAC: health economics in prevention and care*. 2013;
92. Pan F, Goh JW, Cutter G, i in. Long-term cost-effectiveness model of interferon beta-1b in the early treatment of multiple sclerosis in the United States. *Clinical therapeutics*. 2012; 34(9):1966–1976.
93. Tappenden, McCabe, Simpson, i in. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of interferon-beta and glatiramer acetate in the management of relapsing/remitting and secondary-progressive multiple sclerosis. Agency for Healthcare Research and Quality http://www.cms.gov/Medicare/Demonstration-Projects/DemoProjectsEvalRpts/downloads/MMA641_Multiple_Sclerosis.pdf.

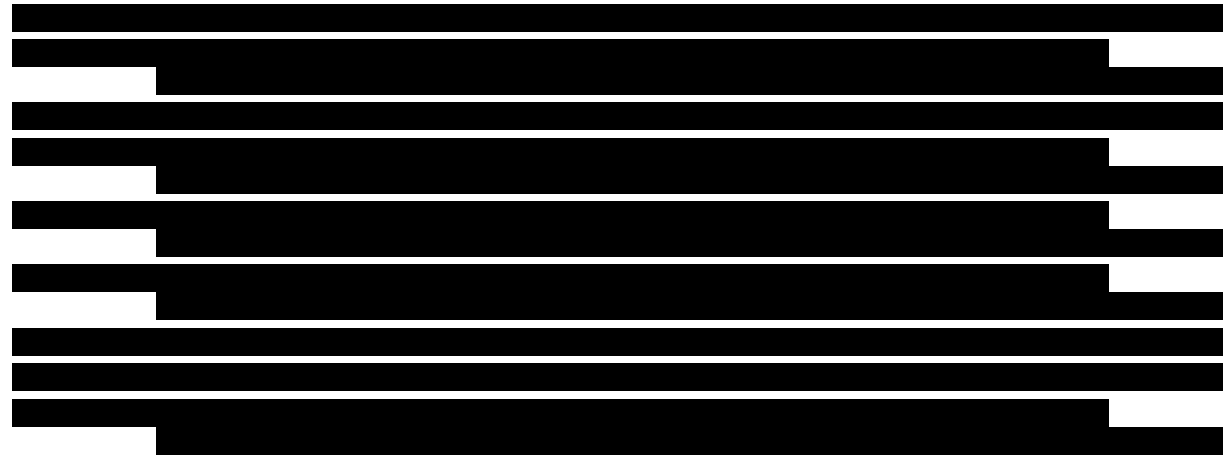
94. Janković SM, Kostić M, Radosavljević M, i in. Cost-effectiveness of four immunomodulatory therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a Markov model based on data a Balkan country in socioeconomic transition. *Vojnosanitetski Pregled. Military-Medical and Pharmaceutical Review*. 2009; 66(7):556–562.
95. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf (17.11.2009).
96. Fingolimod for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Adults. Novartis Pharmaceuticals UK Ltd. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12170/55812/55812.pdf> (27.5.2012).
97. International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research. <http://www.ispor.org/> (18.5.2012).
98. National Institute for Health and Clinical Excellence. <http://www.nice.org.uk/> (18.5.2012).
99. CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <http://cadth.ca/> (18.5.2012).
100. Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). <http://www.aotm.gov.pl/> (18.5.2012).
101. Department of Health and Ageing - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/Pharmaceutical+Benefits+Advisory+Committee-1> (18.5.2012).
102. Scottish Medicines Consortium Home. <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home> (18.5.2012).
103. Sharac J, McCrone P, Sabes-Figuera R. Pharmacoeconomic considerations in the treatment of multiple sclerosis. *Drugs*. 2010; 70(13):1677–1691.
104. Castrop F, Haslinger B, Hemmer B, i in. Review of the pharmacoeconomics of early treatment of multiple sclerosis using interferon beta. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2013; 9:1339–1349.
105. Owens GM, Olvey EL, Skrepnek GH, i in. Perspectives for managed care organizations on the burden of multiple sclerosis and the cost-benefits of disease-modifying therapies. *Journal of managed care pharmacy: JMCP*. 2013; 19(1 Suppl A):S41–53.
106. Lazzaro C, Bianchi C, Peracino L, i in. Economic evaluation of treating clinically isolated syndrome and subsequent multiple sclerosis with interferon β -1b. *Neurological Sciences*. 2009; 30(1):21–31.
107. Phillips C, Gilmour L, Gale R, i in. A cost utility model of interferon beta-1b in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of Medical Economics*. 2001; 4(1-4):35–50.
108. Parkin D, McNamee P, Jacoby A, i in. A cost-utility analysis of interferon beta for multiple sclerosis. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 1998; 2(4):iii–54.
109. Iskedjian M, Walker JH, Gray T, i in. Economic evaluation of Avonex® (interferon beta-1a) in patients following a single demyelinating event. *Multiple Sclerosis*. 2005; 11(5):542–551.
110. Chilcott J, McCabe C, Tappenden P, i in. Modelling the cost effectiveness of interferon beta and glatiramer acetate in the management of multiple sclerosis. Commentary: evaluating disease modifying treatments in multiple sclerosis. *BMJ (Clinical Research Ed.)*. 2003; 326(7388):522; discussion 522.
111. Noyes K, Bajorska A, Chappel A, i in. Cost-effectiveness of disease-modifying therapy for multiple sclerosis: a population-based study. *Neurology*. 2011; 77(4):355–363.
112. Nuijten M, Mittendorf T. A health-economic evaluation of disease-modifying drugs for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis from the German societal perspective. *Clinical therapeutics*. 2010; 32(4):717–728.
113. Touchette DR, Durgin TL, Wanke LA, i in. A cost-utility analysis of mitoxantrone hydrochloride and interferon beta-1b in the treatment of patients with secondary progressive or progressive relapsing multiple sclerosis. *Clinical Therapeutics*. 2003; 25(2):611–634.
114. Kobelt G, Jönsson L, Fredrikson S. Cost-utility of interferon beta1b in the treatment of patients with active relapsing-remitting or secondary progressive multiple sclerosis. *The European Journal of Health Economics: HEPAC: Health Economics in Prevention and Care*. 2003; 4(1):50–59.
115. Nikfar S, Kebriaeezadeh A, Dinarvand R, i in. Cost-effectiveness of different interferon beta products for relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis: Decision analysis based on long-term clinical data and switchable treatments. *Daru: journal of Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences*. 2013; 21(1):50.
116. Lee S, Baxter DC, Limone B, i in. Cost-effectiveness of fingolimod versus interferon beta-1a for relapsing remitting multiple sclerosis in the United States. *Journal of medical economics*. 2012; 15(6):1088–1096.
117. Pan, Goh, Wang, i in. Cost-minimization analysis of IFNB-1b and fingolimod among multiple sclerosis patients in Germany. *Meeting / Value in Health Info: ISPOR 14th Annual European Congress*; listopad 2011; Madryt. .
118. Szabo, Dembek, Moore, i in. Estimating net health benefits of intramuscular interferon beta-1a and fingolimod in treating patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Meeting / Value in Health Info: ISPOR 14th Annual European Congress*; listopad 2011; Madryt. .
119. Assessment report on the use of beta interferon and glatiramer acetate for multiple sclerosis (SchARR report) Assessment report on the use of beta interferon and glatiramer acetate for multiple sclerosis

- (SchARR report) - msscharreport.pdf. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/msscharreport.pdf> (18.11.2013).
120. Goldberg LDD, Edwards NC, Fincher C, i in. Comparing the cost-effectiveness of disease-modifying drugs for the first-line treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of managed care pharmacy: JMCP*. 2009; 15(7):543–555.
 121. Becker RV 3rd, Dembek C. Effects of cohort selection on the results of cost-effectiveness analysis of disease-modifying drugs for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of Managed Care Pharmacy: JMCP*. 2011; 17(5):377–381.
 122. Sánchez-de la Rosa R, Sabater E, Casado MA, i in. Cost-effectiveness analysis of disease modifying drugs (interferons and glatiramer acetate) as first line treatments in relapsing-relapsing multiple sclerosis patients. *Journal of medical economics*. 2012; 15(3):424–433.
 123. Bell, Graham, Earnshaw, i in. Assessing the cost-effectiveness of immunomodulatory therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis based on long-term data. *Meeting / Value in Health Info: ISPOR Eleventh Annual International Meeting*; maj 2006; Filadelfia. .
 124. Lang, Tuomari, Kobelt, i in. Long-term effects on costs and quality adjusted life years of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with laquinimod: results based on the Allegro and Bravo trials. *Meeting / Value in Health Info: ISPOR 15th Annual European Congress*; listopad 2012; Berlin. .
 125. Lundy, Coons. Cost-effectiveness of MS disease modifying agents: a Markov and value of information analysis. *Meeting / Value in Health Info: ISPOR Eleventh Annual International Meeting*; maj 2006; Filadelfia. .
 126. McCabe. The importance of the long term: an illustration for beta interferon 1a in multiple sclerosis. *Meeting / Value in Health Info: ISPOR Sixth Annual International Meeting*; maj 2001; Arlington, VA, USA. .
 127. Munschauer, Rich. Cost-effectiveness of screening for neutralizing antibodies to interferon betas in the treatment of multiple sclerosis. *Meeting / Value in Health Info: ISPOR Ninth Annual International Meeting*; maj 2004; Arlington, VA, USA. .
 128. Nishikawa, Paladini, Lamas, i in. Cost-utility analyses of natalizumab versus interferon beta-1a 44 mcg for rapidly evolving severe relapsing-remitting multiple sclerosis (RESEEMS) patients in Brazil. *Meeting / Value in Health Info: ISPOR 16th Annual European Congress*; listopad 2013; Dublin. .
 129. Noyes, Bajorska, Chappel, i in. Cost-effectiveness of disease-modifying therapy for multiple sclerosis: a population-based evaluation. *Meeting / Value in Health Info: ISPOR 14th Annual International Meeting*; maj 2009; Orlando. .
 130. Rubio-Terrés, Medina, Aristegui, i in. Cost-utility analysis of the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis with glatiramer acetate of interferon beta in Spain. *Meeting / Value in Health Info: ISPOR Eighth Annual International Meeting*; maj 2003; Arlington, VA, USA. .
 131. Su, Walker, Sarda, i in. The cost effectiveness of BG-12 (dimethyl fumarate) for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in Canada. *Meeting / Value in Health Info: ISPOR 16th Annual European Congress*; listopad 2013; Dublin. .
 132. Imani, Golestani, Tabrizi, i in. Cost-utility analysis of disease-modifying drugs in relapsing-remitting multiple sclerosis in Iran. *Dublin*; listopad 2013; *Meeting / Value in Health Info: ISPOR 16th Annual European Congress*,.

12. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW

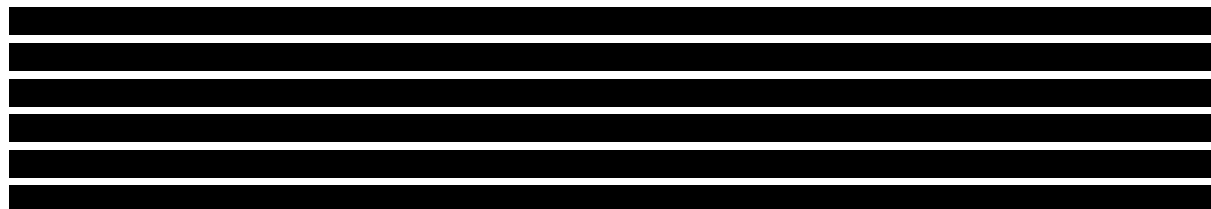
Spis tabel

Tabela 1.	Punktowy system kwalifikacji do leczenia interferonem beta.....	14
Tabela 2.	Schematy dawkowania interferonu beta-1a i.m.....	19
Tabela 3.	Charakterystyki pacjentów włączonych do badań klinicznych.....	25
Tabela 4.	Początkowy stopień niepełnosprawności pacjentów z badania Patti 2006.....	26
Tabela 5.	Charakterystyki początkowe pacjentów w analizie ekonomicznej.....	26
Tabela 6.	Macierz przejść pomiędzy stopniami zaawansowania stwardnienia rozsianego według EDSS dla pacjentów z RRSM (prawdopodobieństwa roczne).....	29
Tabela 7.	Liczebność próbek dla prawdopodobieństw progresji EDSS – dane wykorzystane w probabilistycznej analizie wrażliwości.....	29
Tabela 8.	Roczne prawdopodobieństwo progresji z RRSM do SPSM w zależności od EDSS.....	30
Tabela 9.	Roczne prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stopniami zaawansowania EDSS wśród pacjentów z SPSM.....	31
Tabela 10.	Wskaźniki częstości rzutów w zależności od czasu od diagnozy (Patzold 1982).....	32
Tabela 11.	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta ze stwardnieniem rozsianym.....	33
Tabela 12.	Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej w 2010 roku według GUS.....	34
Tabela 13.	Współczynniki SMR w stwardnieniu rozsianym według badania Pokorski 1997.....	35
Tabela 14.	Pozostałe odnalezione badania raportujące współczynniki SMR wśród pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.....	36
Tabela 15.	Współczynniki SMR przyjęte w analizie.....	37
Tabela 16.	Definicje utrwalonej progresji oraz poprawy przebiegu SM w badaniach uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej dla natalizumabu.....	38
Tabela 17.	Wpływ interwencji na utrwaloną progresję SM po 2 latach terapii – porównanie z PLC.....	38
Tabela 18.	Wpływ interwencji na częstość rzutów po 2 latach terapii.....	39
Tabela 19.	Wpływ IFNB na przebieg choroby – analiza podstawowa.....	41
Tabela 20.	Wpływ IFNB na przebieg choroby – analiza wrażliwości.....	41
Tabela 21.	Utrata pacjentów w nierandomizowanych badaniach długookresowych w terapii IFNB.....	42
Tabela 22.	Użyteczności EQ-5D stanów zdrowia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Europie (Kobelt 2006).....	44
Tabela 23.	Wartości współczynników regresji dla użyteczności z badania przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii.....	45
Tabela 24.	Charakterystyka badań raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.....	46
Tabela 25.	Użyteczności stanów zdrowia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, w zależności od punktacji w skali EDSS.....	48
Tabela 26.	Charakterystyka badań raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów oszacowane na podstawie kwestionariuszy SF-36.....	53
Tabela 27.	Wyniki mapowania wyników kwestionariusza SF-36 na użyteczności stanów zdrowia.....	54
Tabela 28.	Spadek użyteczności w trakcie rzutu w badaniu Grima 2000.....	56
Tabela 29.	Spadki użyteczności w trakcie rzutu według odnalezionych badań.....	56
Tabela 30.	Ocena spadków użyteczności związanych z terapią w badaniu Prosser 2003.....	57
Tabela 31.	Spadek użyteczności związany z terapią.....	58
Tabela 32.	Zestawy użyteczności uwzględnione w analizie.....	58
Tabela 33.	Spadek użyteczności w trakcie rzutu uwzględnione w analizie.....	58
Tabela 34.	Spadek użyteczności związany z terapią.....	58
Tabela 35.	Cena interferonu beta-1a i.m.....	59
Tabela 36.	Roczny koszt terapii interferonem beta-1a i.m. w programie leczenia SM.....	59
Tabela 37.	Świadczenia związane z podaniem leków.....	60

Tabela 38.	Koszty monitorowania terapii.....	60
Tabela 39.	Koszty leczeniu rzutu choroby.....	61
Tabela 40.	Średnie zużycie zasobów według publikacji Orlewska 2005.....	61
Tabela 41.	Roczna koszty związane z niepełnosprawnością na podstawie zużycia zasobów w badaniu Orlewska 2005.....	62
Tabela 42.	Charakterystyki pacjentów z badania COMS.....	62
Tabela 43.	Koszty niepełnosprawności w ujęciu rocznym z perspektywy społecznej (COMS).....	65
Tabela 44.	Porównanie kosztów związanych ze stopniem niepełnosprawności w ujęciu rocznym.....	67
Tabela 45.	Koszty związane ze stopniem niepełnosprawności w ujęciu rocznym – analiza podstawowa.....	69
Tabela 46.	Koszty stwardnienia rozsianego według rodzaju w poszczególnych krajach.....	72
Tabela 47.	Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy.....	77
Tabela 48.	Analiza kosztów-konsekwencji.....	80
Tabela 49.	Wyniki kliniczne.....	82
		
Tabela 59.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości.....	90
Tabela 60.	Wyniki analizy wrażliwości –perspektywa płatnika publicznego.....	91
Tabela 61.	Wyniki analizy wrażliwości –perspektywa społeczna.....	92
Tabela 62.	Wyniki analizy wrażliwości –poszerzona perspektywa płatnika publicznego.....	93
Tabela 63.	Skrajne scenariusze jednokierunkowej analizy wrażliwości.....	95
Tabela 64.	Zestawienie QALY z odnalezionych analiz ekonomicznych.....	97
Tabela 65.	Wyniki kliniczne prezentowanego modelu.....	98
Tabela 66.	Odsetki pacjentów, u których nastąpił rozwój stopnia zaawansowania choroby w badaniu Hirst 2008.....	101
Tabela 67.	Rozwój stopnia zaawansowania choroby w opracowanym modelu ekonomicznym w przypadku braku leczenia.....	101
Tabela 68.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku.....	120
Tabela 69.	Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w bazie MEDLINE.....	123
Tabela 70.	Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w bazie CEAR.....	123
Tabela 71.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazie MEDLINE.....	125
Tabela 72.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej ^a	125
Tabela 73.	Strategia wyszukiwania publikacji o naturalnym przebiegu stwardnienia rozsianego w bazie MEDLINE.....	127
Tabela 74.	Wartości parametrów przyjęte w modelu ekonomicznym.....	128
Tabela 75.	Charakterystyka oraz wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych.....	133

Spis wykresów

Wykres 1.	Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej w 2010 roku według GUS.....	33
Wykres 2.	Użyteczności EQ-5D pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w państwach europejskich (Kobelt 2006).....	44
Wykres 3.	Średnie ważone użyteczności EQ-5D pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w państwach europejskich (Kobelt 2006).....	45
Wykres 4.	Użyteczności stanów zdrowia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym na podstawie kwestionariuszy HUI-2/3.....	50
Wykres 5.	Użyteczności stanów zdrowia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym na podstawie kwestionariusza EQ-5D.....	51
Wykres 6.	Użyteczności stanów zdrowia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym według publikacji Fisk 2005.....	52
Wykres 7.	Użyteczności stanów zdrowia pacjentów uzyskane na podstawie mapowania średnich wyników kwestionariusza SF-36.....	54
Wykres 8.	Porównanie kosztów związanych ze stopniem niepełnosprawności w ujęciu rocznym z perspektywy płatnika publicznego.....	67
Wykres 9.	Porównanie kosztów związanych ze stopniem niepełnosprawności w ujęciu rocznym z perspektywy społecznej.....	68
Wykres 10.	Średnie roczne koszty bezpośrednie pacjenta z SM w różnych krajach na podstawie danych przedstawionych w Trisolini 2010.....	71
Wykres 11.	Koszty stwardnienia rozsianego według rodzaju w poszczególnych państwach.....	73



Spis rysunków

Rysunek 1.	Uproszczony schemat modelu.....	19
Rysunek 2.	Schemat modelu zastosowanego w analizie ekonomicznej.....	74
Rysunek 3.	Schemat selekcji publikacji o jakości życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym zgodnie z QUOROM.....	124
Rysunek 4.	Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego zgodnie z QUOROM.....	126

13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 68.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Ceny, poziom i sposób finansowania zgodne z obwieszczeniem Ministra Zdrowia obowiązującym od 1 stycznia 2014 roku (rozdział 3.6)
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Wyniki analizy podstawowej – rozdz. 5
2. analizę wrażliwości	Wyniki analizy wrażliwości – rozdz. 6
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. 14.1.2, 14.3
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdz. 5
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości prognozy, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 2–3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Załącznik do analizy
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Nie dotyczy
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<p>Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:</p>	
§ 5.6	
<p>10. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia</p> <p>11. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)</p> <p>12. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.</p>	<p>Nie dotyczy</p>
§ 5.7	
<p>Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.</p>	<p>Rozdz. 0</p>
§ 5.8	
<p>Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).</p>	<p>Rozdz. 3.5, 14.1.1</p>
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
<p>13. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań</p>	
<p>14. uzasadnienie zakresów zmienności</p>	<p>Podsumowanie zakresów zmienności, odwołania do miejsc w dokumencie z uzasadnieniem zakresów, wyniki analizy wrażliwości – rozdz. 6</p>
<p>15. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej</p>	
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
<p>16. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</p>	<p>Założenia dot. przyjętej perspektywy – rozdział 2.5.</p>
<p>17. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</p>	<p>Wyniki analizy – rozdz. 5, 6</p>
§ 5.11	
<p>Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.</p>	<p>Rozdz. 2.6</p>

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.12	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdz. 14.1.1, 14.1.2
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
18. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 11
19. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Wszystkie źródła danych zebrano w bibliografii, rozdz. 11

14. ANEKS

14.1. Strategie wyszukiwania

14.1.1. Użyteczności

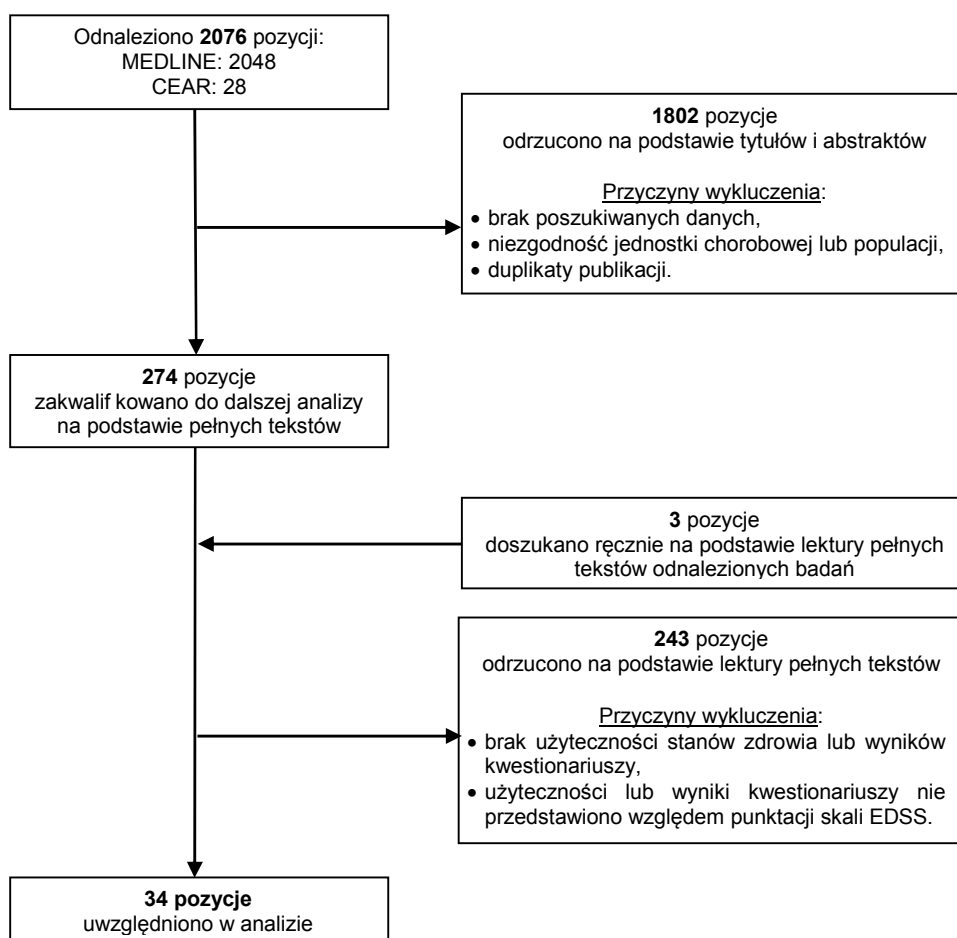
Tabela 69.
Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w bazie MEDLINE

Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#1	multiple sclerosis OR sclerosis multiplex	58 507
#2	utility OR utilities OR "quality of life"	289 969
#3	#1 AND #2 Filters: Publication date from 1990/01/01; Polish; English	2 048
Data przeszukania: 18 listopada 2013		

Tabela 70.
Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w bazie CEAR

Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#1	multiple sclerosis OR sclerosis multiplex	28
Data przeszukania: 20 listopada 2013		

Rysunek 3.
Schemat selekcji publikacji o jakości życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym zgodnie z QUOROM



14.1.2. Analizy ekonomiczne

Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których oceniano koszty i efekty zdrowotne stosowania interferonu beta w rozważanej populacji, przeprowadzono przeszukując następujące bazy danych medycznych:

- MEDLINE (przez Pubmed) [33],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [97],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [98],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [99],
- AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych) [100],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [101],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [102],
- CEAR (*Cost-Effectiveness Analyses Registry*) [34],
- DARE (*The Database of Abstracts of Reviews of Effects*) [82].

Przeszukanie przeprowadzono w sposób systematyczny w dniach 5 listopada – 8 listopada 2013 roku. Zaimplementowane strategie zawierały słowa klucze określające jednostkę chorobową oraz rozważane interwencje. Szczegółowy opis strategii oraz wyniki przeprowadzonego przeszukania w poszczególnych bazach przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 71, Tabela 72).

Tabela 71.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazie MEDLINE

Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#1	(economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model")	837 060
#2	avonex	1 510
#3	interferon* beta	26 021
#4	IFNB	198
#5	betaferon	1 067
#6	rebif	1 499
#7	multiple sclerosis OR MS	247 860
#8	#1 AND (#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6) AND #7	233
Data przeszukania: 5 listopada 2013		

Tabela 72.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej^a

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik							
		ISPOR ^b	NICE	CADTH	AOTM	PBAC	SMC	CEAR ^c	DARE ^d
1	avonex	12	4	2	0	20	1	2	5
2	rebif	11	4	6	0	21	0	0	6
3	betaferon	5	4	0	0	19	0	0	4
4	interferon beta	38	62	13	39	142	5	17	86
Data przeszukania: 8 listopada 2013									

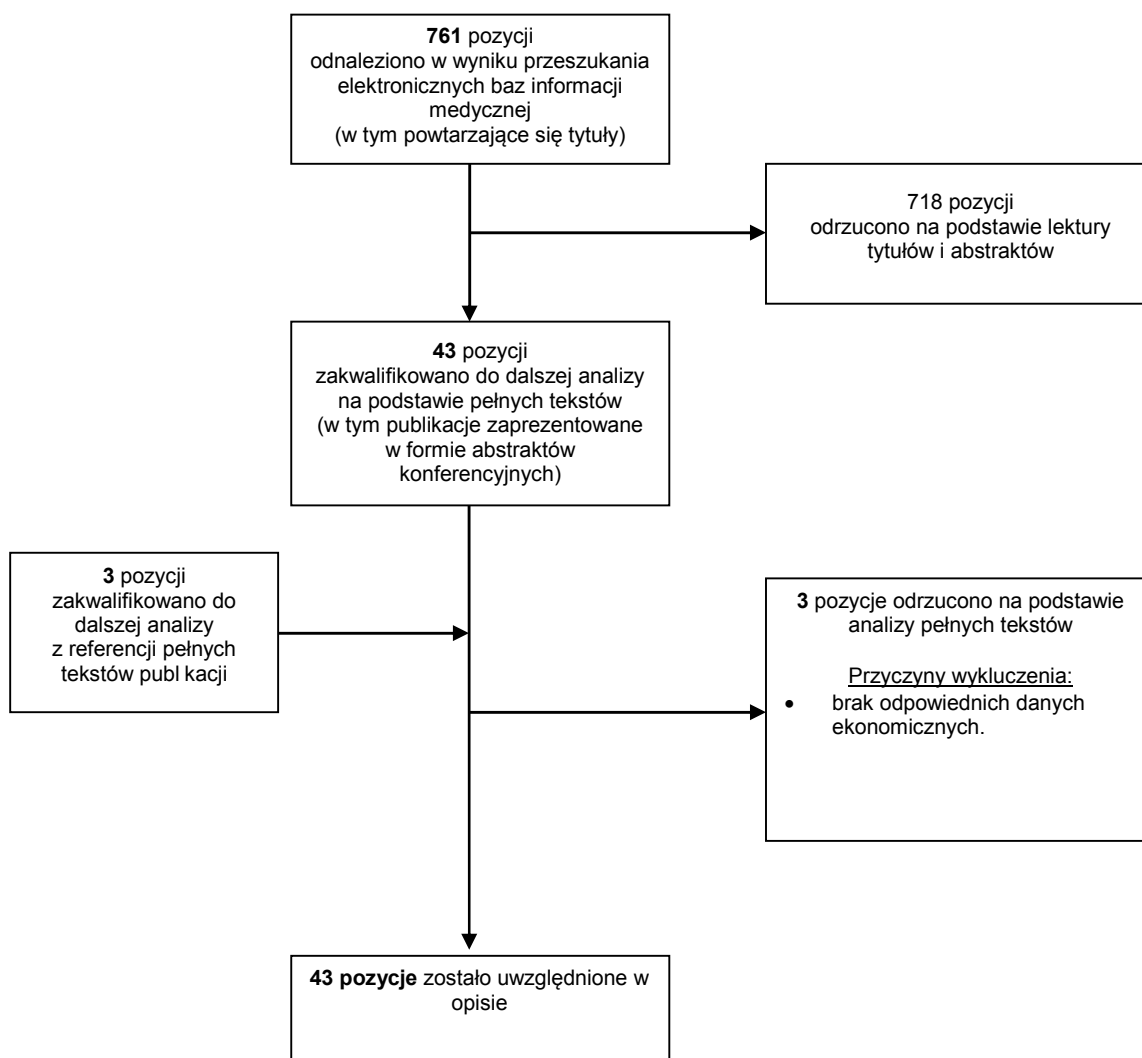
a) Tabela zawiera zestawienie wszystkich wyników, które pojawiły się po wpisaniu słowa kluczowego w wyszukiwarki umożliwiające przeszukiwanie odpowiednich baz danych, b) przeszukiwanie zawężono do 'multiple sclerosis' oraz 'cost studies', c) słów kluczowych szukano w artykułach, d) przeszukiwanie przeprowadzono w bazach DARE, NHS EED oraz HTA

W wyniku przeszukania bazy MEDLINE odnaleziono 233 analizy. W pozostałych bazach danych po wpisaniu słów kluczowych pojawiło się łącznie 528 wyników. W sumie wraz z ewentualnymi powtórzeniami odnaleziono 761 wyników. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na poziomie tytułów i abstraktów, przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Na tym etapie uwzględniono także analizy z referencji nieuwzględnione we wcześniejszych etapach przeszukania. Łącznie z referencjami przeanalizowano 46 prac w wersji pełnotekstowej,

3 opracowania wykluczono ze względu na brak odpowiednich danych ekonomicznych. Ostatecznie zidentyfikowano 43 prace spełniające kryteria przeprowadzonego przeglądu systematycznego, w których opisano 40 analiz ekonomicznych. 15 analiz dostępnych jest jedynie w postaci abstraktów i posterów. Wśród odnalezionych publikacji znajdują się 3 przeglądy systematyczne (Sharac 2010 [103], Castrop 2013 [104], Owens 2013 [105]).

Odnalezione przeglądy systematyczne Sharac 2010 [103], Castrop 2013 [104] i Owens 2013 [105] dotyczyły efektywności kosztowej terapii stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego. Zawierały one wyniki trzech analiz dotyczących interferonu beta, nieuwzględnionych wcześniej: Kobelt 2008 [86], Lazzaro 2009 [106] i Phillips 2001 [107].

Rysunek 4.
Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego zgodnie z QUOROM



14.1.3. Naturalna historia choroby

Przegląd publikacji zawierających informację na temat naturalnego przebiegu choroby w rozważanej populacji przeprowadzono przeszukując bazę MEDLINE (przez Pubmed). [33]

Przeszukanie przeprowadzono w dniu 16 maja 2012 roku. Zaimplementowane strategie zawierały słowa klucze określające jednostkę chorobową oraz słowa określające naturalny przebieg choroby. Szczegółowy opis strategii oraz wyniki przeprowadzonego przeszukania przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 73).

Tabela 73.
Strategia wyszukiwania publikacji o naturalnym przebiegu stwardnienia rozsianego w bazie MEDLINE

Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#1	natural history	45 736
#2	natural course	14 358
#3	multiple sclerosis	52 581
#4	sclerosis multiplex	210
#5	(#1 OR #2) AND (#4 OR #5) Filters: Publication date from 2000/01/01; English; Polish	321
Data przeszukania: 16 maja 2012		

W wyniku przeszukania bazy MEDLINE odnaleziono łącznie 321 publikacji. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na poziomie tytułów i abstraktów zamówiono 33 prace, które przeanalizowano w wersjach pełnotekstowych.

14.2. Parametry modelu

Tabela 74.
Wartości parametrów przyjęte w modelu ekonomicznym

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Zakres zmienności	Analiza wrażliwości	Opis
Ustawienia						
TimeHorizon	60	–	–	–	–	Długość horyzontu czasowego w latach (rozdz. 2.6)
Threshold	111 381	–	–	–	–	Próg opłacalności w warunkach polskich (rozdz. 2.12)
CostDiscountRate	5,0%	–	–	–	5% i 5%,0% i 0%, 5% i 0%	Roczna stopa dyskontowa dla kosztów (rozdz. 0)
OutcomeDiscountRate	3,5%	–	–	–		Roczna stopa dyskontowa dla efektów zdrowotnych (rozdz. 0)
Charakterystyka kohorty						
Age	32	–	–	–	–	Średni wiek w populacji (rozdz. 3.1)
Males_proportion	41,0%	–	–	–	–	Odsetek mężczyzn w populacji (rozdz. 3.1)
EDSS_0_proportion	5,3%	–	–	–	–	Odsetek osób w stanie EDSS 0 (%) (rozdz. 3.1)
EDSS_1_proportion	24,6%	–	–	–	–	Odsetek osób w stanie EDSS 1-1,5 (%) (rozdz. 3.1)
EDSS_2_proportion	45,8%	–	–	–	–	Odsetek osób w stanie EDSS 2-2,5 (%) (rozdz. 3.1)
EDSS_3_proportion	18,7%	–	–	–	–	Odsetek osób w stanie EDSS 3-3,5 (%) (rozdz. 3.1)
EDSS_4_proportion	5,6%	–	–	–	–	Odsetek osób w stanie EDSS 4-4,5 (%) (rozdz. 3.1)
EDSS_5_proportion	0,0%	–	–	–	–	Odsetek osób w stanie EDSS 5 (%) (rozdz. 3.1)
EDSS_6_proportion	0,0%	–	–	–	–	Odsetek osób w stanie EDSS >=5,5 (%) (rozdz. 3.1)

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Zakres zmienności	Analiza wrażliwości	Opis
Parametry leków						
Withdrawal_IFNB_Years_1_2	14,13%				2,59% i 2,59%, 14,13% i 14,13%	Prawdopodobieństwo przerwania terapii IFNB w pierwszym i drugim roku (rozdz. 3.4)
Withdrawal_IFNB_FollowingYears	2,59%					Prawdopodobieństwo przerwania terapii IFNB w latach następnych (rozdz. 3.4)
Efektywność						
Progression_RR_IFNB	0,69	0,172	lognormalny	[0,49; 0,96]	Min / max zakresu zmienności	Ryzyko względne progresji SM dla IFNB (rozdz. 3.3.1)
RelapseRate_RR_IFNB	0,74	0,055	lognormalny	[0,66; 0,82]	Min / max zakresu zmienności	Ryzyko względne liczby rzutów dla IFNB (rozdz. 3.3.2)
Użyteczności						
RelapseDuration	46	-	-	-	-	Czas trwania rzutu choroby (rozdz. 3.5.2)
AE_IFNB_Disutility	-0,048	-	-	[-0,16; 0]	Min zakresu zmienności	Spadek użyteczność związany z terapią IFNB (rozdz. 3.5.4)
DuringRelapseDisutility	-0,071	0,013	normalny	[-0,096; -0,046]	-	Spadek użyteczności w trakcie rzutu (rozdz. 3.5.1, 3.5.2)
ReferenceCaseUtility	0,87	0,045	normalny	[0,782; 0,958]		Wartość bazowa dla użyteczności (rozdz. 3.5.1)
UtilitiesCoeff_SPSM	-0,045	0,016	normalny	[-0,076; -0,014]		Współczynnik użyteczności dla SPSM (rozdz. 3.5.1)
UtilitiesCoeff_Male	0,017	0,012	normalny	[-0,007; 0,041]		Współczynnik użyteczności dla mężczyzn (rozdz. 3.5.1)
UtilitiesCoeff_EDSS EDSS 1	-0,071	0,048	normalny	[-0,165; -0,023]		Współczynnik użyteczności dla EDSS 1 (rozdz. 3.5.1)
UtilitiesCoeff_EDSS EDSS 2	-0,165	0,047	normalny	[-0,259; -0,072]		Współczynnik użyteczności dla EDSS 2 (rozdz. 3.5.1)
UtilitiesCoeff_EDSS EDSS 3	-0,296	0,052	normalny	[-0,398; -0,195]		Współczynnik użyteczności dla EDSS 3 (rozdz. 3.5.1)
UtilitiesCoeff_EDSS EDSS 4	-0,26	0,047	normalny	[-0,354; -0,167]		Współczynnik użyteczności dla EDSS 4 (rozdz. 3.5.1)
UtilitiesCoeff_EDSS EDSS 5	-0,352	0,047	normalny	[-0,444; -0,26]		Współczynnik użyteczności dla EDSS 5 (rozdz. 3.5.1)
UtilitiesCoeff_EDSS EDSS 6	-0,412	0,047	normalny	[-0,505; -0,319]		Współczynnik użyteczności dla EDSS 6 (rozdz. 3.5.1)
UtilitiesCoeff_EDSS EDSS 7	-0,573	0,049	normalny	[-0,670; -0,477]		Współczynnik użyteczności dla EDSS 7 (rozdz. 3.5.1)

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Zakres zmienności	Analiza wrażliwości	Opis
UtilitiesCoeff_EDSS EDSS 8	-0,919	0,051	normalny	[-1,017; -0,82]		Współczynnik użyteczności dla EDSS 8 (rozdz. 3.5.1)
UtilitiesCoeff_EDSS EDSS 9	-1,065	0,074	normalny	[-1,21; -0,919]		Współczynnik użyteczności dla EDSS 9 (rozdz. 3.5.1)
Śmiertelność						
General_Mortality	Wartości zależne od wieku (Tabela 12)	-	-	-	-	Roczne prawdopodobieństwo zgonu dla mężczyzn/kobiet (rozdz. 3.2.3)
MortalityRateMplier_EDSS EDSS 0						SMR dla EDSS0 (rozdz. 3.2.3)
MortalityRateMplier_EDSS EDSS 1	1,60	0,276	lognormalny	[0,93; 2,75]	-	SMR dla EDSS1(rozdz. 3.2.3)
MortalityRateMplier_EDSS EDSS 2						SMR dla EDSS2 (rozdz. 3.2.3)
MortalityRateMplier_EDSS EDSS 3						SMR dla EDSS3 (rozdz. 3.2.3)
MortalityRateMplier_EDSS EDSS 4						SMR dla EDSS4 (rozdz. 3.2.3)
MortalityRateMplier_EDSS EDSS 5	1,84	0,216	lognormalny	[1,21; 2,81]	-	SMR dla EDSS5 (rozdz. 3.2.3)
MortalityRateMplier_EDSS EDSS 6						SMR dla EDSS6 (rozdz. 3.2.3)
MortalityRateMplier_EDSS EDSS 7						SMR dla EDSS7 (rozdz. 3.2.3)
MortalityRateMplier_EDSS EDSS 8	4,44	0,462	lognormalny	[1,79; 10,99]	-	SMR dla EDSS8 (rozdz. 3.2.3)
MortalityRateMplier_EDSS EDSS 9						SMR dla EDSS9 (rozdz. 3.2.3)
Koszty						
IFNB_cost		-	-	-	-	Roczny koszt IFNB(rozdz. 3.6.1)
TtQualification_IFNB_cost	0	-	-	-	-	Jednorazowy koszt kwalifikacji do leczenia IFNB (rozdz. 3.6.2)

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Zakres zmienności	Analiza wrażliwości	Opis
Diagnostics_IFNB_cost	2 605	-	-	-	-	Roczny koszt diagnostyki i podania IFNB (rozdz. 3.6.2, 3.6.3)
Relapse_cost	3 640	-	-	-	-	Koszt rzutu choroby (za zdarzenie) (rozdz. 3.6.4)
Costs_EDSS (NHF) EDSS 0	1 968	276	gamma	-	-	Roczny koszt związany z niepełnosprawnością EDSS 0 (rozdz. 3.6.5)
Costs_EDSS (NHF) EDSS 1	2 399	336	gamma	-	-	Roczny koszt związany z niepełnosprawnością EDSS 1 (rozdz. 3.6.5)
Costs_EDSS (NHF) EDSS 2	2 691	377	gamma	-	-	Roczny koszt związany z niepełnosprawnością EDSS 2 (rozdz. 3.6.5)
Costs_EDSS (NHF) EDSS 3	3 201	448	gamma	-	-	Roczny koszt związany z niepełnosprawnością EDSS 3 (rozdz. 3.6.5)
Costs_EDSS (NHF) EDSS 4	4 231	592	gamma	-	-	Roczny koszt związany z niepełnosprawnością EDSS 4 (rozdz. 3.6.5)
Costs_EDSS (NHF) EDSS 5	3 400	476	gamma	-	-	Roczny koszt związany z niepełnosprawnością EDSS 5 (rozdz. 3.6.5)
Costs_EDSS (NHF) EDSS 6	6 191	867	gamma	-	-	Roczny koszt związany z niepełnosprawnością EDSS 6 (rozdz. 3.6.5)
Costs_EDSS (NHF) EDSS 7	17 033	2 385	gamma	-	-	Roczny koszt związany z niepełnosprawnością EDSS 7 (rozdz. 3.6.5)
Costs_EDSS (NHF) EDSS 8	24 045	3 366	gamma	-	-	Roczny koszt związany z niepełnosprawnością EDSS 8 (rozdz. 3.6.5)
Costs_EDSS (NHF) EDSS 9	31 794	4 451	gamma	-	-	Roczny koszt związany z niepełnosprawnością EDSS 9 (rozdz. 3.6.5)
Naturalny przebieg choroby						
RRSM EDSS 0	0,709	-	-	-	-	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w RRSM w stanie EDSS 0 (rozdz. 3.2.2)
RRSM EDSS 1	0,729	-	-	-	-	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w RRSM w stanie EDSS 1 (rozdz. 3.2.2)
RRSM EDSS 2	0,676	-	-	-	-	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w RRSM w stanie EDSS 2 (rozdz. 3.2.2)

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Zakres zmienności	Analiza wrażliwości	Opis
RRSM EDSS 3	0,720	–	–	–	–	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w RRSM w stanie EDSS 3 (rozdz. 3.2.2)
RRSM EDSS 4	0,705	–	–	–	–	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w RRSM w stanie EDSS 4 (rozdz. 3.2.2)
RRSM EDSS 5	0,591	–	–	–	–	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w RRSM w stanie EDSS 5 (rozdz. 3.2.2)
RRSM EDSS 6	0,490	–	–	–	–	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w RRSM w stanie EDSS 6 (rozdz. 3.2.2)
RRSM EDSS 7	0,508	–	–	–	–	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w RRSM w stanie EDSS 7 (rozdz. 3.2.2)
RRSM EDSS 8	0,508	–	–	–	–	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w RRSM w stanie EDSS 8 (rozdz. 3.2.2)
RRSM EDSS 9	0,508	–	–	–	–	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w RRSM w stanie EDSS 9 (rozdz. 3.2.2)
SPSM EDSS 0	0,00	–	–	–	–	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w SPSM w stanie EDSS 0 (rozdz. 3.2.2)
SPSM EDSS 1	0,00	–	–	–	–	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w SPSM w stanie EDSS 1 (rozdz. 3.2.2)
SPSM EDSS 2	0,465	–	–	–	–	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w SPSM w stanie EDSS 2 (rozdz. 3.2.2)
SPSM EDSS 3	0,875	–	–	–	–	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w SPSM w stanie EDSS 3 (rozdz. 3.2.2)
SPSM EDSS 4	0,545	–	–	–	–	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w SPSM w stanie EDSS 4 (rozdz. 3.2.2)
SPSM EDSS 5	0,524	–	–	–	–	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w SPSM w stanie EDSS 5 (rozdz. 3.2.2)
SPSM EDSS 6	0,453	–	–	–	–	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w SPSM w stanie EDSS 6 (rozdz. 3.2.2)
SPSM EDSS 7	0,340	–	–	–	–	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w SPSM w stanie EDSS 7 (rozdz. 3.2.2)

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Zakres zmienności	Analiza wrażliwości	Opis
SPSM EDSS 8	0,340	–	–	–	–	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w SPSM w stanie EDSS 8 (rozdz. 3.2.2)
SPSM EDSS 9	0,340	–	–	–	–	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w SPSM w stanie EDSS 9 (rozdz. 3.2.2)
Prawdopodobieństwa przejść	Wartości w Tabela 6, Tabela 8, Tabela 9	–	–	–	–	Prawdopodobieństwa przejść między stanami (rozdz. 3.2.1)

14.3. Odnalezione analizy ekonomiczne

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono 40 analiz ekonomicznych dotyczących kosztów i efektów stosowania interferonu beta u pacjentów z RRMS. Zestawienie odnalezionych badań zaprezentowano poniżej w formie tabelarycznej.

Tabela 75.
Charakterystyka oraz wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych

Autor, rok, typ analizy	Populacja	Porównywane interwencje	Metoda	Horyzont czasowy	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki analizy ekonomicznej	Stopy dyskontowe
Analiza AOTM [26] CUA	RRMS	Wszystkie postaci IFNB i GA vs leczenie objawowe	model Markowa	20 lat	Polska, płatnik publiczny	IFNB-1a i.m.: 6,99 QALY IFNB-1a s.c.: 6,76 QALY IFNB-1a s.c.: 6,97 QALY IFNB-1b s.c.: 6,79 QALY GA (Copaxone®): 6,54 QALY ICER: IFNB-1a i.m. vs BSC: 361 065 zł/QALY IFNB-1a s.c. 22µg vs BSC: 258 385 zł/QALY IFNB-1a s.c. 44µg vs BSC: 372 750 zł/QALY IFNB-1b s.c. vs BSC: 441 352 zł/QALY GA (Copaxone®) vs BSC: 1 052 282 zł/QALY	Koszty i efekty zdrowotne: 5%

Autor, rok, typ analizy	Populacja	Porównywane interwencje	Metoda	Horyzont czasowy	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki analizy ekonomicznej	Stopy dyskontowe
Parkin 1998 [108] CUA	RRMS	IFNB-1a vs BSC (dodatkowo: IFNB-1a vs BSC)	uproszczony model statystyczny	2 lata	Wielka Brytania, płatnik publiczny	IFNB-1b: 1,32 QALY IFNB-1a: 1,35 QALY W 2-letnim horyzoncie czasowym inkrementalny wskaźnik kosztów-efektywności (ICER) wynosił: IFNB-1b vs BSC: 327 300 £/QALY IFNB-1a vs BSC: 354 900 £/QALY	Koszty: 6%
Prosser 2004 [23] CUA	nowozdiagnozowani pacjenci z RRMS	IFNB-1a i.m., IFNB-1b s.c., GA (Copaxone), BSC	model Markowa	10 lat	USA, płatnik publiczny	Kobiety: IFNB-1a i.m.: 7,955 QALY IFNB-1b s.c.: 7,911 QALY Mężczyźni: IFNB-1a i.m.: 7,891 QALY IFNB-1b s.c.: 7,845 QALY W 10-letnim horyzoncie czasowym IFNB-1a i.m. okazał się terapią dominującą nad IFNB-1b s.c., zaś dla porównania IFNB-1a i.m. vs BSC inkrementalny wskaźnik kosztów-efektywności (ICER – incremental cost-effectiveness ratio) wynosił: dla kobiet: 2 217 736 \$/QALY, dla mężczyzn: 1 838 227 \$/QALY.	Koszty i efekty zdrowotne: 3%
Iskedjian 2005 [109] CEA	pacjenci z jednym ogniskiem demielinizacji (do zdiagnozowania MS potrzeba dwóch ognisk)	IFNB-1a i.m. vs BSC	zmodyfikowane drzewo decyzyjne	12 lat dla CEA, 15 lat dla CUA	USA i Kanada, płatnik publiczny	W 12-letnim horyzoncie czasowym inkrementalny wskaźnik kosztów-efektywności (ICER) wynosił: IFNB-1a i.m. vs BSC: 53 100 \$/MLY z perspektywy płatnika publicznego i 44 789\$/MLY z perspektywy płatnika i pacjenta (MLY – lata do zdiagnozowania drugiego ogniska). W 15-letnim horyzoncie czasowym inkrementalny wskaźnik kosztów-efektywności (ICER – incremental cost-effectiveness ratio) wynosił: IFNB-1a i.m. vs BSC: 227 586 \$/QALY z perspektywy płatnika publicznego i 189 286\$/QALY z perspektywy płatnika i pacjenta (QALY – lata do zdiagnozowania drugiego ogniska skorygowane o jakość).	Koszty i efekty zdrowotne: 5%
Bell 2007 [89] CUA	RRMS	IFNB-1a i.m. vs BSC; IFNB-1a s.c. vs BSC; IFNB-1b s.c. vs BSC; Copaxone vs BSC	model Markowa	dożywotni	USA, płatnik publiczny	IFNB-1a i.m.: 9,285 QALY IFNB-1a s.c.: 9,279 QALY Betaferon: 9,284 QALY Wskaźniki kosztów-efektywności (ICER) wynosiły: IFNB-1a i.m. vs BSC : 337 968 \$/QALY, IFNB-1a s.c. vs BSC: 416 301 \$/QALY, IFNB-1b s.c. vs BSC: 310 691 \$/QALY.	Koszty i efekty zdrowotne: 3%
Nuijten 2002 [90] CUA	RRMS	IFNB vs BSC	model Markowa	dożywotni	Wielka Brytania, płatnik publiczny	IFNB: 28,2 QALY BSC: 24,9 QALY Wskaźniki kosztów-efektywności (ICER) wynosiły: IFNB vs BSC : 51 582 £/QALY	Koszty: 6%

Autor, rok, typ analizy	Populacja	Porównywane interwencje	Metoda	Horyzont czasowy	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki analizy ekonomicznej	Stopy dyskontowe
Chilcott 2003 [110] CUA	RRMS i SPMS	IFNB-1a i.m. vs BSC; IFNB-1a s.c. vs BSC; IFNB-1b s.c. vs BSC; Copaxone vs BSC	model Markowa	20 lat	Wielka Brytania płatnik publiczny	W 20-letnim horyzoncie czasowym inkrementalny wskaźniki kosztów-efektywności (ICER) wynosiły: IFNB-1a i.m. vs BSC : 42 041 £/QALY, IFNB-1a s.c. vs BSC: 60 963 £/QALY (dla dawki 44µg) i 71 732 £/QALY (dla dawki 22µg), IFNB-1b s.c. vs BSC: 49 664 £/QALY.	Koszty: 6%, efekty zdrowotne: 1,5%
Gani 2008 [69] CUA	Bardzo aktywna postać RRMS	Natalizumab vs BSC, IFNB lub GA	model Markowa	30 lat	Wielka Brytania perspektywa rządowa	NAT: 7,4 QALY IFNB: 5,5 QALY GA: 5,1 QALY BSC: 4,7 QALY Systemu opieki zdrowotnej (healthcare) Natalizumab był bardziej efektywny kosztowo. Inkrementalny koszt na QALY wyniósł: 2300 £/QALY dla porównania NAT i IFNB; 2000 £/QALY dla porównania NAT i GA; 8200 £/QALY dla porównania NAT i BSC	Koszty i efekty zdrowotne: 3,5%
Parkin 2000 [51] CUA	RRMS	IFNB-1b vs standardowe leczenie	Model obliczający całkowite koszty leczenia, redukcję kosztów oraz QALY płynące z redukcji liczby rzutów. Model oparty na stanach zdrowotnych, pomiędzy którymi przechodzą pacjenci w czasie.	5 i 10 lat	Wielka Brytania system opieki zdrowotnej	5 lat: ICER 328 300£/QALY (model z wpływem na progresję) (leczenie standardowe: 3,08 QALY, IFNB: 3,21 QALY) 10 lat: ICER 228 300£/QALY (model z wpływem na progresję) (leczenie standardowe: 5,32 QALY, IFNB: 5,65 QALY)	Koszty i efekty zdrowotne: 6%

Autor, rok, typ analizy	Populacja	Porównywane interwencje	Metoda	Horyzont czasowy	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki analizy ekonomicznej	Stopy dyskontowe
Noyes 2011 [111] CUA	RRMS i SPMS	Octan galtirameru, IFNB-1a s.c., IFNB-1b s.c., IFNB-1a i.m. vs leczenie podtrzymujące	model Markowa	10 lat	USA perspektywa społeczna	GA 6,582 QALY, IFNB-1a s.c. 6,626 QALY, IFNB-1b s.c. 6,673 QALY, IFNB-1a i.m. 6,692 QALY, najlepsze leczenie podtrzymujące: 6,5 QALY W 10-letnim horyzoncie czasowym inkrementalny wskaźniki kosztów-efektywności (ICER – incremental cost-effectiveness ratio) dla wariantu podstawowego wynosiły: GA 2 178 555 \$/QALY, IFNB-1a s.c. 1 487 306 \$/QALY, IFNB-1b s.c. 1 123 162 \$/QALY, IFNB-1a i.m. 901 319 \$/QALY	–
Nuijten 2010 [112] CUA	RRMS	IFNB-1a s.c. 44 µg vs IFNB-1a i.m. IFNB-1b s.c. vs GA	model Markowa	4 lata	Niemcy perspektywa społeczna	ICER za un knięcie nawrotu: (wyniki dla każdej opcji leczenia porównane z brakiem aktywnego leczenia, perspektywa społeczna lub ubezpieczenia zdrowotnego): IFNB-1a i.m. 30 µg: 0,49 €/QALY GA: 0,79 €/QALY IFNB-1b s.c.: 1,20 €/QALY IFNB-1a s.c. 44 µg: 1,34 €/QALY	Koszty i efekty zdrowotne: 5%
Touchette 2003 [113] CUA	SPMS lub RRMS	mitoksantron, IFNB-1b vs standardowe leczenie podtrzymujące	model Markowa	20 lat	USA perspektywa płatnik publicznego lub społeczna	IFNB-1b: 228 934\$/QALY	Koszty i efekty zdrowotne: 5%

Autor, rok, typ analizy	Populacja	Porównywane interwencje	Metoda	Horyzont czasowy	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki analizy ekonomicznej	Stopy dyskontowe
Tappende n 2009 [54] CUA	RRMS i SPMS	IFNB-1a (samodzielne podanie), IFNB-1a (podawany przez lekarza), IFNB-1b, GA vs leczenie podtrzymujące	Model oparty na macierzy przejścia, makro-symulacja naturalnego przebiegu SM.	50 lat	USA, perspektywa płatnika publicznego	<p>Scenariusz I (skuteczność w oparciu o badania porównujące z placebo, bez przerywania leczenia, perspektywa płatnika publicznego): IFNB-1a 6 MIU (podanie przez lekarza) vs BSC: 111 138\$/QALY IFNB-1a 6 MIU (samodzielne podanie) vs BSC:103 762\$/QALY IFNB-1a 22 mg vs BSC: 189 174\$/QALY IFNB-1a 44 mg vs BSC:128 728\$/QALY IFNB-1b 8 MIU dla RRMS vs BSC: 158 466\$/QALY GA 20 mg vs BSC: 309 173\$/QALY IFNB-1b 8 MIU dla RRMS i SPMS vs BSC: 312 344\$/QALY</p> <p>Scenariusz II (na podstawie badań porównujących z placebo oraz badań bezpośrednio porównujących IFNB, bez przerywania leczenia, perspektywa płatnika publicznego): IFNB-1a 6 MIU (podanie przez lekarza) vs BSC: 233 967\$/QALY IFNB-1a 6 MIU (samodzielne podanie) vs BSC:218 206\$/QALY IFNB-1a 22 mg vs BSC: 189 174\$/QALY IFNB-1a 44 mg vs BSC:172 438\$/QALY IFNB-1b 8 MIU dla RRMS vs BSC: 91 515\$/QALY GA 20 mg vs BSC: 309 173\$/QALY IFNB-1b 8 MIU dla RRMS i SPMS vs BSC: 207 394\$/QALY</p> <p>Scenariusz III (skuteczność w oparciu o badania porównujące z placebo, przerywanie leczenia dla EDSS 7.0, perspektywa płatnika publicznego): IFNB-1a 6 MIU (podanie przez lekarza) vs BSC: 66 082\$/QALY IFNB-1a 6 MIU (samodzielne podanie) vs BSC:60 052\$/QALY IFNB-1a 22 mg vs BSC: 120 688\$/QALY IFNB-1a 44 mg vs BSC:79 002\$/QALY IFNB-1b 8 MIU dla RRMS vs BSC: 97 382\$/QALY GA 20 mg vs BSC: 202 648\$/QALY IFNB-1b 8 MIU dla RRMS i SPMS vs BSC: 122 202\$/QALY</p> <p>Scenariusz IV (skuteczność w oparciu o badania porównujące z placebo, bez przerywania leczenia, perspektywa CMS^a): IFNB-1a 6 MIU (podanie przez lekarza) vs BSC: 120 853\$/QALY IFNB-1a 6 MIU (samodzielne podanie) vs BSC:116 987\$/QALY IFNB-1a 22 mg vs BSC: 199 189\$/QALY IFNB-1a 44 mg vs BSC:141 135\$/QALY IFNB-1b 8 MIU dla RRMS vs BSC: 168 793\$/QALY GA 20 mg vs BSC: 316 128\$/QALY IFNB-1b 8 MIU dla RRMS i SPMS vs BSC: 278 739\$/QALY</p>	Koszty i efekty zdrowotne: 3%
Kobelt 2003 [114] CUA	RRMS lub SPMS	Placebo vs IFNB-1b	model Markowa	10 lat	Szwecja perspektywa społeczna	ICER: 38 700€	Koszty i efekty zdrowotne: 3%

Autor, rok, typ analizy	Populacja	Porównywane interwencje	Metoda	Horyzont czasowy	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki analizy ekonomicznej	Stopy dyskontowe
Nikfar 2013 [115] CUA	RRMS	IFNB-1a i.m., IFNB-1a s.c., IFNB-1b s.c. vs placebo	model Markowa	dożywotni	Iran perspektywa społeczna	ICER: IFNB-1a i.m. vs placebo: 18 873\$/QALY (oparte na literaturze), 20 370\$/QALY (VAS), 18 050\$/QALY (EQ-5D), 20 104\$/QALY (HUI 3) IFNB-1a s.c. vs placebo: 13 482\$/QALY (oparte na literaturze), 13 885\$/QALY (VAS), 12 347\$/QALY (EQ-5D), 13 092\$/QALY (HUI 3) IFNB-1b s.c. vs placebo: 15 142\$/QALY (oparte na literaturze), 16 452\$/QALY (VAS), 14 808\$/QALY (EQ-5D), 15 663\$/QALY (HUI 3)	Koszty: 7,2%, efekty zdrowotne: 3%
Dembek 2013 [91] CUA	RRMS	IFNB-1a i.m., IFNB-1a s.c., IFNB-1b s.c., GA vs BSC	model Markowa	30 lat	Hiszpania perspektywa społeczna	BSC: 13,0712 QALY, IFNB-1a i.m.: 13,9424 QALY, IFNB-1b s.c.: 13,7849 QALY, IFNB-1a s.c.: 13,8523 QALY, GA: 13,5708 QALY ICER (vs BSC): IFNB-1a i.m.: 168 628€/QALY, IFNB-1b s.c.: 231 853€/QALY, IFNB-1a s.c.: 295 638€/QALY, GA: 318 818€/QALY	Koszty i efekty zdrowotne: 3%
Lee 2012 [116] d CUA	RRMS	Fingolimod vs IFNB-1a	model Markowa	10 lat	USA perspektywa społeczna	Fingolimod: 6,7663 QALY, IFNB-1a: 5,9503 QALY. ICER (fingolimod vs IFNB-1a): 73 975 \$/QALY	–
Kobelt 2008 [86] CUA	RRMS lub SPMS	Natalizumab vs DMT, IFNB-1a, IFNB-1b, GA	model Markowa	20 lat	Szwecja perspektywa społeczna	NAT dominuje pozostałe terapie. Jest tańszy o 3 830 € i ma wyższą liczbę QALY o 0,34. Gdy brano pod uwagę wyłącznie koszty systemu ochrony zdrowia cena za jedno QALY wyniosła 38 145 €.	Koszty i efekty zdrowotne: 3%
Lazzaro 2009 [106] CMA	CIS, CDMS	IFNB-1b od momentu diagnozy CIS ^b vs IFNB-1b od zdiagnozowani a CDMS ^c	–	25 lat	Włochy perspektywa społeczna oraz systemu opieki zdrowotnej	IFNB-1b od diagnozy CDMS: 7,49 QALY IFNB-1b od diagnozy CIS: 7,84 QALY Z perspektywy płatnika publicznego: ICER wskazuje, że wcześniejsze leczenie interferonem pacjentów CIS zamiast opóźnionego leczenia zdiagnozowanego SM aż do CDMS kosztowałoby płatnika 2 574.94 € Z perspektywy społecznej: leczenie IFNB do momentu diagnozy CIS dominuje	Koszty i efekty zdrowotne: 3%
Phillips 2001 [107] e CUA	RRMS	IFNB-1b vs tradycyjna opieka	–	10 i 20 lat	Wielka Brytania perspektywa społeczna	10 lat: ICER 14 600 £/QALY 20 lat: ICER 3 000 £/QALY	Koszty: 6%
Pan 2012 [92] CUA	SM	IFNB-1b vs placebo	model Markowa	dożywotni	USA perspektywa społeczna	IFNB-1b: 14,8 QALY, placebo: 12,9 QALY ICER: 46 357 \$/QALY	Koszty i efekty zdrowotne: 3%

Autor, rok, typ analizy	Populacja	Porównywane interwencje	Metoda	Horyzont czasowy	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki analizy ekonomicznej	Stopy dyskontowe
Analiza dla fingolimodu [78] CUA	RRMS	Fingolimod vs IFNB-1a oraz vs brak terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby	–	dożywotni (ok. 25 lat)	Polska, perspektywa poszerzona płatnika, perspektywa społeczna	Perspektywa płatnika publicznego: Fingolimod: 12,34 QALY IFNB-1a: 12,27 QALY Brak DMT: 12,05 QALY Perspektywa społeczna: Fingolimod: 12,41 QALY IFNB-1a: 12,35 QALY Brak DMT: 12,08 QALY	Koszty: 5%, efekty zdrowotne: 3,5%
Pan 2011 CMA [117] CMA	MS	IFNB-1b vs fingolimod	model Markowa	20 lat	Niemcy perspektywa społeczna	Perspektywa społeczna: IFNB-1b: 400 419 844 € Fingolimod: 442 012 480 € Perspektywa płatnika publicznego: IFNB-1b: 229 086 137 € Fingolimod: 270 929 618 €	Koszty: 5%
Szabo 2011 [118] CUA	RRMS	IFNB-1a vs fingolimod	model Markowa	5 lat (10 lat w analizie wrażliwości)	–	Fingolimod: 3,76 QALY IFNB-1a: 3,73 QALY	Efekty zdrowotne: 5%
Tappenden 2001 CUA [119] CUA	RRMS i SPMS	IFNB vs GA	model Markowa	20 lat	Wielka Brytania, perspektywa płatnika publicznego	IFNB-1a i.m.: 112 251 £, 9,84 QALY IFNB-1a s.c. 22mcg: 112 796 £, 9,68 QALY IFNB-1a s.c. 44mcg: 131 455 £, 9,73 QALY IFNB-1b s.c. 8 MIU (RRMS): 102 133 £, 9,57 QALY Octan glatirameru: 101 831 £, 9,27 QALY IFNB-1b s.c. 8MIU (RRMS i SPMS): 110 097 £, 9,95 QALY Brak leczenia: 68 453£, 8,93 QALY IFNB-1a i.m. vs brak leczenia: 48 085 £/QALY IFNB-1a s.c. 22mcg vs brak leczenia: 58 817 £/QALY IFNB-1a s.c. 44mcg vs brak leczenia: 78 556 £/QALY IFNB-1b i.m. 8 MIU (RRMS) vs brak leczenia: 52 523 £/QALY Octan glatirameru vs brak leczenia: 97 690 £/QALY IFNB-1b s.c. 8MIU (RRMS i SPMS) vs brak leczenia: 40 685 £/QALY	Koszty: 6%, efekty zdrowotne: 1,5%

Autor, rok, typ analizy	Populacja	Porównywane interwencje	Metoda	Horyzont czasowy	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki analizy ekonomicznej	Stopy dyskontowe
Tappenden 2006 [93] CUA	RRMS, SPMS	IFNB-1a i.m., IFNB-1a s.c., IFNB-1b s.c., octan glatirameru vs placebo	model Markowa	dożywotni	USA perspektywa płatnika publicznego	IFNB-1a i.m. 6MIU (podanie przez lekarza): 2,87 QALY IFNB-1a i.m. 6MIU (podanie samodzielne): 2,87 QALY IFNB-1a s.c. 22µg: 2,7 QALY IFNB-1a s.c. 44µg: 2,85 QALY IFNB-1b s.c. 8MIU (RRMS): 2,72 QALY Octan glatirameru: 2,55 QALY IFNB-1b s.c. 8MIU (RRMS i SPMS): 2,89 QALY BSC: 2,4 QALY IFNB-1a i.m. 6MIU (podanie przez lekarza) vs BSC: 112 531 \$/QALY IFNB-1a i.m. 6MIU (podanie samodzielne) vs BSC: 104 199 \$/QALY IFNB-1a s.c. 22µg vs BSC: 198 483 \$/QALY IFNB-1a s.c. 44µg vs BSC: 131 949 \$/QALY IFNB-1b s.c. 8MIU (RRMS) vs BSC: 164 096 \$/QALY Octan glatirameru vs BSC: 332 006 \$/QALY IFNB-1b s.c. 8MIU (RRMS i SPMS) vs BSC: 295 186 \$/QALY	Koszty i efekty zdrowotne: 5%
Janković 2009 [94] CUA	RRMS	GA, IFNB-1a i.m., IFNB-1a s.c., IFNB-1b s.c. vs leczenie objawowe	model Markowa	40 lat	Serbia, perspektywa społeczna	GA: 9,8 QALY IFNB-1a s.c.: 9,8 QALY IFNB-1a i.m.: 9,8 QALY IFNB-1b s.c.: 9,8 QALY leczenie objawowe: 9,2 QALY GA vs leczenie objawowe: 1 240 RSD/QALY ^f IFNB-1a s.c. vs leczenie objawowe: 4 520 RSD/QALY IFNB-1a i.m. vs leczenie objawowe: 4 527 RSD/QALY IFNB-1b s.c. vs leczenie objawowe: 4 022 RSD/QALY	Koszty i efekty zdrowotne: 3%
Goldberg 2009 [120] CEA	RRMS	GA, IFNB-1a i.m., IFNB-1a s.c., IFNB-1b s.c.	model wykonany w akurszu kalkulacyjnym Excel	2 lata	USA, perspektywa płatnika publicznego	IFNB-1a i.m.: Całkowite koszty: 58 986\$ Koszt na uniknięcie rzutu: 141 721\$ IFNB-1a s.c.: Całkowite koszty: 59 446\$ Koszt na uniknięcie rzutu: 80 589\$ IFNB-1b s.c.: Całkowite koszty: 61 241\$ Koszt na uniknięcie rzutu: 87 061\$ Octan glatirameru: Całkowite koszty: 58 605\$ Koszt na uniknięcie rzutu: 88 310\$	Koszty i efekty zdrowotne: 3%

Autor, rok, typ analizy	Populacja	Porównywane interwencje	Metoda	Horyzont czasowy	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki analizy ekonomicznej	Stopy dyskontowe
Becker 2011 ^h [121] CEA	RRMS	GA, IFNB-1a i.m., IFNB-1a s.c., IFNB-1b s.c.	model wykonany w akurszu kalkulacyjnym Excel	2 lata	USA, perspektywa płatnika publicznego	IFNB-1a i.m.: Całkowite koszty: 57 995\$ Koszt na uniknięcie rzutu: 77 980\$ IFNB-1a s.c.: Całkowite koszty: 59 916\$ Koszt na uniknięcie rzutu: 80 121\$ IFNB-1b s.c.: Całkowite koszty: 61 733\$ Koszt na uniknięcie rzutu: 86 572\$ Octan glatirameru: Całkowite koszty: 59 044\$ Koszt na uniknięcie rzutu: 87 767\$	–
Sanchez-de la Rosa 2012 ^g [122] CUA	RRMS	IFNB-1a i.m., IFNB-1a s.c., IFNB-1b s.c., GA	–	20 lat	Hiszpania perspektywa społeczna	IFNB-1a i.m. vs IFNB-1a s.c.: IFNB-1a i.m – terapia dominująca, IFNB-1a i.m. vs IFNB-1b s.c.: IFNB-1a i.m – terapia dominująca, IFNB-1a i.m. vs GA: ICER: 117 914 €/QALY	–
Bell 2006 [123] CUA	RRMS	leczenie objawowe, GA, IFNB-1a i.m., IFNB-1a s.c., IFNB-1b s.c.	model Markowa	–	USA	Octan glatirameru vs leczenie objawowe: 258 465\$ IFNB-1a i.m. vs leczenie objawowe: 303 008\$ IFNB-1a s.c. vs leczenie objawowe: 395 686\$ IFNB-1b s.c. vs leczenie objawowe: 310 691\$	Koszty i efekty zdrowotne: 3%
Lang 2012 [124] CUA	RRMS	Laquinimod, placebo, IFNB-1a i.m.	model Markowa	40 lat	Szwecja perspektywa społeczna	Laquinimod vs placebo: 0,21 QALY, 28 000 SEK IFNB-1a i.m. vs placebo: 0,09 QALY, 13 000 SEK	Koszty i efekty zdrowotne: 3%
Lundy 2006 [125] CUA	MS	Natalizumab vs IFNB-1a, brak leczenia	model Markowa	–	USA	brak leczenia: 175 790\$, 30,971 QALY IFNB-1a: 830 861\$, 34,391 QALY Natalizumab: 1 076 327\$, 34,497 QALY IFNB-1a vs brak leczenia: 191 541\$/QALY Natalizumab vs brak leczenia: 255 399\$/QALY	–
McCabe 2001 [126] CUA	MS	IFNB-1a s.c. vs brak leczenia	model Markowa	15 lat	Wielka Brytania	IFNB-1a s.c. (22mcg) vs brak leczenia: 45 100 £/QALY IFNB-1a s.c. (44mcg) vs brak leczenia: 49 600 £/QALY	–

Autor, rok, typ analizy	Populacja	Porównywane interwencje	Metoda	Horyzont czasowy	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki analizy ekonomicznej	Stopy dyskontowe
Munschauer 2004 [127] CUA	RRMS	IFNB-1a i.m., IFNB-1a s.c., IFNB-1b s.c. oraz brak terapii	model Markowa	–	–	75 300 \$/QALY (IFNB-1a i.m.), 135 900 \$/QALY (IFNB-1b s.c.) Nab screening powoduje oszczędności kosztowe (na 10 lat): IFNB-1a s.c.: 5 100 \$ na pacjenta, IFNB-1b s.c.: 3 000\$, vs 800 \$ dodatkowe koszty dla IFNB-1a i.m.	Efekty zdrowotne: 3%
Nishikawa 2013 [128] CUA	MS	natalizumab vs IFNB-1a s.c. (44 mcg)	model Markowa	20 lat	Brazylia perspektywa płatnika publicznego	Natalizumab: 9,27 QALY, 119 977 \$ IFNB-1a s.c. (44mcg): 8,75 QALY, 132 446\$	Koszty i efekty zdrowotne: 5%
Noyes 2009 [129] CUA	MS	IFNB, GA, brak terapii DMT	model Markowa	10 lat		IFNB generują wyższy zysk QALY (0,187 QALY) w porównaniu do octanu glatirameru lub terapii bez DMT	–
Rubio-Terres 2003 [130] CUA	RRMS	GA, IFNB	model Markowa	–	Hiszpania perspektywa społeczna	GA (Copaxone): 1 243 906 €, IFNB (wszystkie łącznie): 1 818 149 €, IFNB-1a i.m. 1 763 263 €, IFNB-1a s.c.: 1 987 153 €, IFNB-1b s.c.: 1 704 031 € Copaxone 10,977 QALY, IFNB: 6,917 QALY 4,060 QALY/patient dla Copaxone	–
Su 2013 [131] CUA	RRMS	BG-12 (fumaran dimetylu) vs inne leki modyfikujące przebieg choroby (DMT)	model Markowa	dożywotni	Kanada perspektywa płatnika publicznego	BG-12 vs GA: 0,396 QALYs (inkrementalne), 22 437 CAD (inkrementalne), ICER: 56 649 CAD/QALY BG-12 vs IFNB-1a s.c.: ICER 10 669 CAD/QALY	Koszty i efekty zdrowotne: 5%
Imani 2013 [132] CUA	RRMS	leczenie objawowe, IFNB-1a i.m., IFNB-1a s.c., IFNB-1b s.c., CinnoVex	model Markowa	dożywotni	Iran perspektywa płatnika publicznego	Leczenie objawowe: 20 285\$, IFNB-1a i.m.: 144 194\$, IFNB-1b s.c.: 299 279\$, IFNB-1a s.c.: 251 255\$, CinnoVex: 69 796\$ IFNB-1a i.m. vs leczenie objawowe: 607 397\$/QALY, IFNB-1b s.c. vs leczenie objawowe: 1 374 355\$/QALY, IFNB-1a s.c. vs leczenie objawowe: 1 166 515\$/QALY, CinnoVex vs leczenie objawowe: 1 010 429 \$/QALY	Koszty: 7,2%

a) Centers for Medicare and Medicaid Services, b) clinically isolated syndrome, c) clinically definite multiple sclerosis, d) dostępny jedynie abstrakt, e) brak pełnego tekstu analizy (wyniki raportowane w Owens 2013), f) RSD – dinar serbski, g) publikacja niedostępna, wyniki na podstawie analizy dla Copaxone, h) reanaliza dla Goldberg 2009