

**Interferon beta-1b (Betaferon®) w
leczeniu długoterminowym
postaci ustępująco-nawracającej
stwardnienia rozsianego**

Analiza ekonomiczna



Warszawa

2014

Autorzy raportu:

[Redacted]

Wkład pracy:

[Redacted]

Adres do korespondencji:

[Redacted]

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Bayer Sp. z o.o.
Pharmaceuticals / Market Access
Al. Jerozolimskie 158, 02-326 Warszawa, Poland

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[Redacted]

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	3
SKRÓTY I AKRONIMY	4
STRESZCZENIE	5
1 CEL ANALIZY	6
2 METODY	7
2.1 Strategia i technika analityczna.....	7
2.2 Horyzont czasowy analizy	7
2.3 Perspektywa	7
2.4 Komparatory.....	7
2.5 Wyniki zdrowotne	7
2.6 Koszty	11
2.6.1.1 Koszty leków	11
2.6.1.2 Koszty programu	12
2.7 Analiza wrażliwości	13
2.8 Dyskontowanie	14
3 WYNIKI	15
3.1 Scenariusz podstawowy	15
3.2 Analiza wrażliwości	17
4 OGRANICZENIA	19
5 Dyskusja	20
5.1 Metody.....	20
5.2 Wyniki innych analiz	20
6 WNIOSKI	22
7 ANEKS	23
7.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.....	23
7.2 Zgodność z minimalnymi wymaganiami	29
SPIS TABEL	32
SPIS RYCIN	33
PIŚMIENNICTWO	34

SKRÓTY I AKRONIMY

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
RSS	instrument podziału ryzyka

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania preparatu Betaferon® w porównaniu do innych leków I rzutu stosowanych w ramach programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego w grupie pacjentów kwalifikujących się do zmienionego programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego.

Metody

Wykonana analiza kliniczna nie wykazała różnic w skuteczności leków, z tego względu analizie ekonomicznej nadano formę analizy minimalizacji kosztów. Brano pod uwagę koszty leków oraz pozostałe koszty programu. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ i wspólnej.

[Redacted text block]

Wyniki

[Redacted text block]

Wnioski

[Redacted text block]

Słowa kluczowe

Betaferon, interferon beta-1b, stwardnienie rozsiane, minimalizacja kosztów

1 CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania preparatu Betaferon® w porównaniu do innych leków I rzutu stosowanych w ramach programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego w grupie pacjentów kwalifikujących się do zmienionego programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego.

Analiza ekonomiczna jest wykonywana w związku z wnioskiem o zmianę zapisów obecnie obowiązującego programu lekowego, co umożliwi stosowanie leków I rzutu u pacjentów po 5 latach dotychczasowego stosowania tych leków.

Tab. 1
Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.

Populacja	Pacjenci w wieku ≥ 12 lat z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego
Interwencja	Betaferon® (interferon beta-1b), stosowany długoterminowo
Komparator	<ul style="list-style-type: none">• interferon beta-1a (Avonex, Rebif)• octan glatirameru (preparat Copaxone)• interferon beta-1b (Extavia)
Wyniki	Koszty leczenia w programie lekowym

2 METODY

2.1 Strategia i technika analityczna

Analiza minimalizacji kosztów jest opcjonalną techniką analityczną dopuszczaną przez rozporządzenia Ministra Zdrowia dt. minimalnych wymagań stawianych analizom HTA. Wykonanie minimalizacji kosztów zgodnie z §5 ust. 3 minimalnych wymagań¹ warunkowane jest stwierdzeniem braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną. Wykonana analiza kliniczna wykazała brak dowodów na przewagę któregośkolwiek leku.² Podsumowanie wyników analizy klinicznej zamieszczono w rozdziale 2.5.

2.2 Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym. Jest to okres, po którym oceniana jest skuteczność leczenia w Programie lekowym, co może prowadzić do jego zakończenia lub przedłużenia o kolejny rok.

2.3 Perspektywa

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami, analizę ekonomiczną przeprowadzono z dwóch perspektyw: płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia oraz wspólnej, tj. NFZ i pacjenta.

Koszty leczenia w ramach programu lekowego ponoszone są w całości przez NFZ. Tym samym koszt z perspektywy wspólnej jest taki sam jak z perspektywy NFZ.

2.4 Komparatory

Komparatorami w analizie będą inne leki I rzutu stosowane w ramach programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego:

- Avonex (interferon beta-1a);
- Rebif (interferon beta-1a);
- Extavia (interferon beta-1b);
- Copaxone (octan glatimeru).

2.5 Wyniki zdrowotne

Zgodnie z wynikami analizy klinicznej odnaleziono dowody naukowe nie wskazują na przewagę któregośkolwiek z ocenianych leków. Skuteczność leczenia długoterminowego interferonem beta-1b rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego można uznać za porównywalną z długoterminowym leczeniem interferonem beta-1a czy octanem glatimeru.²

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 13 badań opisanych w 19 publikacjach. Skuteczność interferonu beta-1b i komparatorów oceniono na podstawie punktów końcowych dotyczących: częstości rzutu choroby, stopnia niepełnosprawności ruchowej ocenianej wg rozszerzonej skali niewydolności ruchowej (EDSS), progresji do postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego, zmian widocznych w obrazowaniu rezonansem magnetycznym w sekwencji T2 oraz po wzmocnieniu gadolinem (Gd+). Długoterminowe bezpieczeństwo oceniano na podstawie raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych.

Odnalezione badania różniły się pomiędzy sobą czasem ekspozycji na lek, okresem obserwacji, definicją ocenianych punktów końcowych i grup, w których prezentowano efekty zdrowotne. Ponadto w trzech badaniach przedstawiono skumulowaną skuteczność interferonów beta (bez rozróżnienia na IFNb-1b i IFNb-1a). Ze względu na powyższą niejednorodność włączonych badań nie kumulowano wyników skuteczności i bezpieczeństwa dla interferonu beta-1b i komparatorów a wyniki poddano wyłącznie analizie jakościowej. Skrócone zestawienie wyników analizy klinicznej zamieszczono poniżej.

Tab. 2
Zestawienie wyników analizy klinicznej.

	Interferon beta-1b: 1 kontrolowane badanie IFNb-1b vs IFNb-1a bez randomizacji, N=126; 3 badania opisowe, N=314.	Interferon beta-1a: 2 badania opisowe dotyczące skuteczności N=504; 1 badanie opisowe dotyczące wyłącznie bezpieczeństwa; N=382.	Interferony beta (bez rozróżnienia na IFNb-1b i IFNb-1b): 1 badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, N=419; 2 badania opisowe, N=129.	Octan glatirameru: 3 badania opisowe, N=359.
Punkty końcowe dotyczące rzutów	<ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenie średniej rocznej częstości rzutów od 0,07 rzutu/rok do 0,41 rzutu/rok wśród leczonych IFNb-1b przez okres 6 lat. W dwóch badaniach wykazano istotne zmniejszenie średniej rocznej częstości rzutów względem wartości wyjściowej; • brak istotnej różnicy w średniej częstości rzutów na koniec 6-letniej terapii IFNb-1b w porównaniu z IFNb-1a (p=0,43) 	<ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenie średniej rocznej częstości rzutów do poziomu około 0,6 rzutu na rok, zarówno w grupie leczonej IFNb-1a 44 µg jak i IFNb-1a 22 µg w porównaniu z grupą z odroczonym leczeniem (odpowiednio p=0,014 i p <0,001); • istotnie większe prawdopodobieństwo braku rzutu choroby w porównaniu z grupą z odroczonym leczeniem (p=0,027) 	<ul style="list-style-type: none"> • istotne zmniejszenie rocznej częstości rzutów do poziomu 0,67 rzutów na rok (p=0,01), 	<ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenie rocznej częstości rzutów w porównaniu z poziomem wyjściowym od 0,10 rzutów na rok w całej kohorcie pacjentów poddanych obserwacji do 22 lat do 0,56 rzutów na rok w kohorcie pacjentów wycofanych z leczenia octanem glatirameru podczas 15-letniej obserwacji
Punkty końcowe dotyczące niepełnosprawności	<ul style="list-style-type: none"> • mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia znacznej niepełnosprawności (co najmniej 6 punktów wg skali EDSS) w grupie pacjentów stosujących IFNb-1b przez okres ≥ 12,8 roku w porównaniu z grupami stosującymi lek krócej (1,6-12,8 roku i < 1,6 roku); różnica między grupami nie była istotna statystycznie; • brak istotnej różnicy w szansie wystąpienia zwiększenia, zmniejszenia lub braku zmiany stopnia niepełnosprawności wśród pacjentów leczonych przez 6 lat IFNb-1b w porównaniu z leczonymi IFNb-1a 	<ul style="list-style-type: none"> • istotnie mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia 4, 6 i 7 pkt. wg skali EDSS w porównaniu z pacjentami aktualnie nie leczonymi IFNb-1a (odpowiednio p=0,018, p=0,001, 0,002); • istotnie mniejsza średnia końcowa liczbą punktów EDSS oraz średnią zmianą liczby punktów EDSS względem stanu początkowego w grupie aktualnie stosujących IFNb-1a w porównaniu z pacjentami aktualnie nie leczonymi IFNb-1a (p=0,011 w obu przypadkach) 	<ul style="list-style-type: none"> • zwiększeniem średniej liczby punktów wg skali EDSS na koniec okresu obserwacji względem poziomu wyjściowego. W europejskim badaniu obserwacyjnym prawdopodobieństwo osiągnięcia 4 i 6 punktów wg skali EDSS i progresji do postaci wtórnie postępującej była istotnie mniejsza w grupie leczonych interferonami beta w porównaniu z chorymi nie otrzymującymi terapii modyfikującej przebieg choroby; • odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa, stabilizacja lub pogorszenie niepełnosprawności na poziomie 15%, 45% i 40% 	<ul style="list-style-type: none"> • brak istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie szansy wystąpienia poprawy, pogorszenia lub stabilizacji liczby punktów wg skali EDSS; • zwiększenie końcowej liczby punktów wg EDSS względem stanu początkowego przed leczeniem

Punkty końcowe dotyczące progresji do postaci wtórnie postępującej	<ul style="list-style-type: none"> • brak istotnej różnicy w prawdopodobieństwie progresji do postaci wtórnie postępującej zarówno w porównaniu grup o różnym czasie ekspozycji na lek jak i w porównaniu IFNb-1a z IFNb-1b 			<ul style="list-style-type: none"> •w jednym z badań, długoterminowe stosowanie octanu glatirameru wiązało się z istotnie większym prawdopodobieństwem progresji do postaci wtórnie postępującej w czasie 15-letniego okresu obserwacji wśród pacjentów kontynuujących leczenie w porównaniu z wycofanymi z leczenia octanem glatirameru (p=0,004)
Bezpieczeństwo	<p>Długoterminowe stosowanie interferonu beta-1b wiązało się z występowaniem objawów grypopodobnych, gorączki, reakcji w miejscu podania leku, złego samopoczucia, bóli mięśniowych, zmęczenia. Podczas długotrwałego leczenia interferonem beta-1b nie odnotowano zdarzeń niepożądanych nie raportowanych w czasie krótkookresowych badań randomizowanych.</p>	<p>Długoterminowe stosowanie interferonu beta-1a było dobrze tolerowane i wiązało się z zaburzeniami w miejscu podania leku, objawami grypopodobnymi, bólami głowy, bólem mięśni i objawami przeziębienia. Najczęstszą przyczyną rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych były objawy grypopodobne. Podczas długoterminowego stosowania IFNb-1a nie stwierdzono występowania nowych, nie odnotowanych wcześniej zdarzeń niepożądanych.</p>	<p>Leczenie interferonami beta w różnych dawkach było dobrze tolerowane podczas leczenia długoterminowego a większość raportowanych zdarzeń niepożądanych była o łagodnym stopniu nasilenia.</p>	<p>Stosowanie octanu glatirameru było bezpieczne i dobrze tolerowane. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były reakcje w miejscu podania takie jak bolesność, zaczerwienienie, obrzęk i świąd. Nie stwierdzono występowania zdarzeń niepożądanych zależnych od czasu stosowania leku.</p>

2.6 Koszty

W ramach minimalizacji kosztów uwzględniono koszty programu lekowego. Nie zidentyfikowano innych kosztów mogących się różnić pomiędzy porównywanymi interwencjami.

2.6.1.1 Koszty leków

[Redacted content]

Tab. 3

[Redacted content]

Tab. 4

Koszty leków I rzutu stosowanych w ramach programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego na podstawie obwieszczenia MZ.³

Nazwa preparatu	Zawartość opakowania	Kod EAN	Limit finansowania opakowania [zł]	Dawka	Liczba podań w roku*	Roczny koszt terapii [zł]
Avonex	4 amp.-strz. (+ 4 igły)	5909990008148	3572,10	30 mcg 1x/tydzień	52,18	46 596,77
Extavia	15 fiol. (+15 a.-strz. rozp. a 1,2 ml)	5909990650996	3005,10	250 mcg 1x/2 dni	182,63	36 587,09
Copaxone	28 amp.-strz. (4 blist. a 7 amp.-strz. a 1 ml)	5909990017065	3969,00	20 mg 1x dziennie	365,25	51 774,19

Nazwa preparatu	Zawartość opakowania	Kod EAN	Limit finansowania opakowania [zł]	Dawka	Liczba podań w roku*	Roczny koszt terapii [zł]
Rebif	4 wkł. a 1,5 ml	5909990728497	4291,06	44 mcg 3x/tydzień	156,54	55 975,35
Rebif	12 amp.-strz. a 0,5 ml	5909990874934	4291,06	44 mcg 3x/tydzień	156,54	55 975,35
Rebif	2 wkł. a 1,5 ml	5909990728503	3704,78	22 mcg 3x/tydzień	156,54	n.sz.
Rebif	6 amp.strz.0,2 ml+6 amp.strz.0,5 ml	5909990568819	4009,82	22 mcg 3x/tydzień	156,54	n.sz.

* założono, że 1 rok = 365,25 dnia; n.sz. – nie szacowano, ponieważ opakowanie o kodzie EAN 5909990568819 zawiera zestaw pozwalający na rozpoczęcie leczenia, tj. nie jest stosowany przez cały okres długotrwałego leczenia, dodatkowo w okresie od stycznia do grudnia 2013 roku nie odnotowano sprzedaży tego preparatu (Tab. 5), podobnie nie odnotowano sprzedaży preparatu o kodzie EAN 5909990728503, tym samym zaniechano szacowania kosztów terapii dla dawki 22 mcg 3x/tydzień.

Tab. 5
Liczba zrefundowanych opakowań w okresie ostatnich 12 miesięcy na podstawie danych NFZ.⁴

Nazwa preparatu	Zawartość opakowania	Kod EAN	Styczeń-grudzień 2013
Avonex	4 amp.-strz. (+ 4 igły)	5909990008148	11730,124
Betaferon®	15 zest.	5909990619375	31972,661
Extavia	15 fiol. (+15 a.-strz. rozp. a 1,2 ml)	5909990650996	4924,099
Copaxone	28 amp.-strz. (4 blist. a 7 amp.-strz. a 1 ml)	5909990017065	8935,977
Rebif	4 wkł. a 1,5 ml	5909990728497	1738,043
Rebif	12 amp.-strz. a 0,5 ml	5909990874934	6763,457
Rebif	2 wkł. a 1,5 ml	5909990728503	0
Rebif	6 amp.strz.0,2 ml+6 amp.strz.0,5 ml	5909990568819	0

2.6.1.2 Koszty programu

Założono, że koszty podania oraz monitorowania w programie nie zmieniają się po zmianie zapisu programu. Założenie wykonano biorąc pod uwagę, że zmiany zapisu programu wpływają na czas trwania leczenia, nie na koszty obecności w programie.

Koszt podania/wydania leków

Podanie interferonów oraz octanu glatimeru może być wykonane samodzielnie przez pacjenta po przeszkoleniu przez pielęgniarkę. Tym samym w analizie założono, że koszt podania będzie kosztem wizyty ambulatoryjnej (Tab. 6) odbywanej raz w miesiącu w celu wydania zapasu leku na 1 miesiąc terapii. Roczny koszt podania/wydania leku oszacowano na 1 248,00 zł.

Tab. 6

Roczny koszt podania/wydania leków w programie leczenia stwardnienia rozsianego na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 5/2014/DGL.⁵

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt [zł]*	Roczny koszt [zł]†
5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	104,00	1 248,00

1 punkt = 52 zł (patrz Tab. 8); † 12 porad w roku

Koszt diagnostyki

Koszty diagnostyki w programie lekowym dla stwardnienia rozsianego rozliczane są poprzez ryczałt roczny. Tym samym roczny koszt diagnostyki w programie wynosi 1 248 zł (Tab. 7).

Tab. 7

Roczny koszt diagnostyki w programie leczenia stwardnienia rozsianego na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 5/2014/DGL.⁵

Kod	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny [punkty]*	Koszt roczny [zł]
5.08.08.0000036	Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego	24	1 248,00

* 1 punkt = 52,00 zł (patrz Tab. 8)

Tab. 8

Koszt punktu na podstawie kontraktów z 7 losowo wybranych ośrodków z różnych oddziałów wojewódzkich NFZ.⁶

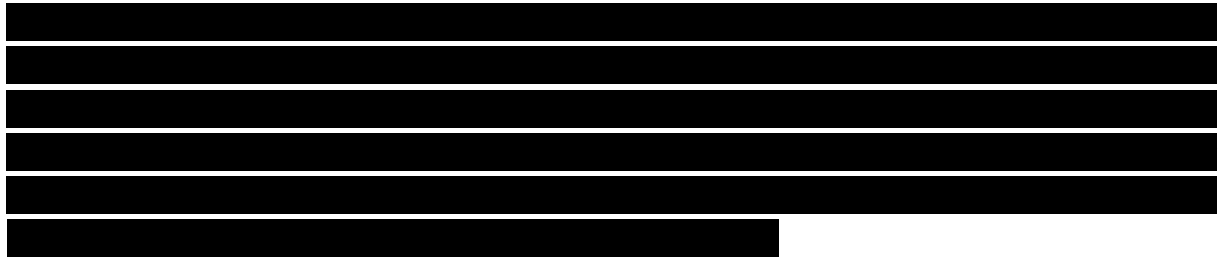
Oddział	Ośrodek	Koszt punktu [zł]
Dolnośląski	4 WOJSKOWY SZPITAL KLINICZNY Z POLIKLINIKĄ SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ WE WROCŁAWIU	52,00
Lubelski	SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL KLINICZNY NR 4 W LUBLINIE	52,00
Śląski	SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL KLINICZNY NR 1 IM PROF. STANISŁAWA SZYSZKO SUM W K-CACH	52,00
Pomorski	UNIWERSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE	52,00
Podkarpacki	SZPITAL WOJEWÓDZKI NR 2 IM. ŚW. JADWIGI KRÓLOWEJ W RZESZOWIE	52,00
Świętokrzyski	WOJEWÓDZKI SZPITAL ZESPOLONY W KIELCACH	52,00
Zachodniopomorski	SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL KLINICZNY NR 1 IM. PROF. TADEUSZA SOKOŁOWSKIEGO PUM	52,00
Średnia		52,00

2.7 Analiza wrażliwości

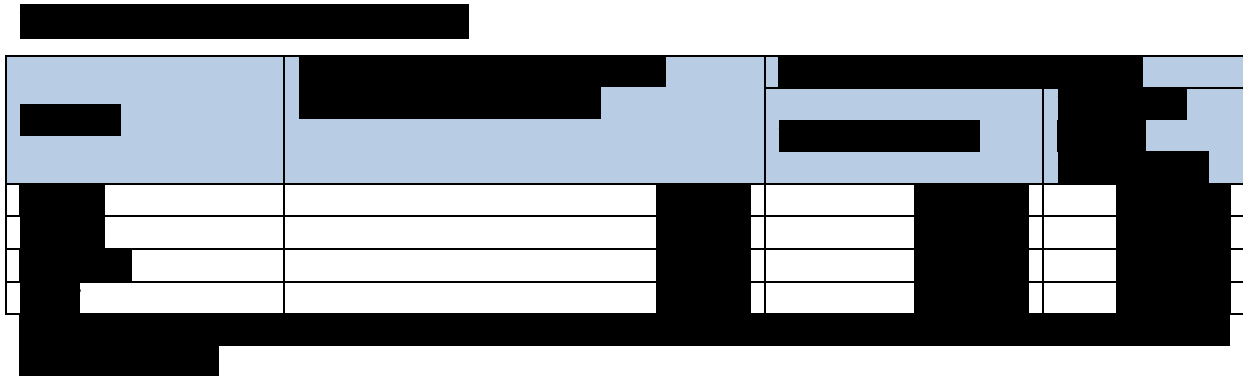
Celem analizy wrażliwości było sprawdzenie wpływu zmiany założeń scenariusza podstawowego na wyniki analizy. Wykonane warianty analizy opisano w tabeli poniżej.

Ze względu na roczny horyzont czasowy oraz uwzględnione w analizie parametry (koszty programu) niepewność założeń i wstawionych do kalkulatora wartości nie jest

duża. Nie jest rozpatrywany scenariusz maksymalny, gdyż zakres zmienności kosztów (monitorowania, podania leku) spodziewany jest tylko ze strony minimalnych wartości.

A table with multiple rows and columns, completely redacted with black bars.

Tab. 9

A table with a header row and several data rows, mostly redacted with black bars. The header row has a light blue background.

2.8 Dyskontowanie

Nie przeprowadzono dyskontowania ze względu na horyzont czasowy analizy nie przekraczający 1 roku.

3 WYNIKI

3.1 Scenariusz podstawowy

[Redacted text block]

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami § 5 ust. 4¹ oszacowano cenę zbytu netto preparatu Betaferon® przy której różnica w kosztach porównywanych technologii wynosi 0. Oszacowanie to w niniejszym dokumencie określono jako analizę progową. Wyniki analizy progowej zamieszczono w Tab. 10.

Tab. 10

[Redacted table caption]

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

3.2 Analiza wrażliwości

[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]

4 OGRANICZENIA

[REDACTED]

5 DYSKUSJA

5.1 Metody

Wykonano analizę minimalizacji kosztów ze względu na brak zidentyfikowania różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologiami opcjonalnymi w przeprowadzonej analizie klinicznej.²

Uwzględniono koszty programu: koszty leków, porad związanych z wydaniem leku a oraz diagnostyki w programie.



5.2 Wyniki innych analiz

Przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych zgodnie z metodyką opisaną w aneksie 7.1. W ramach przeglądu poszukiwano analiz ekonomicznych oceniających leczenie interferonem beta-1b na podstawie wyników badań długookresowych. Odnalezione analizy zestawiono w Tab. 14.

Tab. 14
Analizy ekonomiczne odnalezione w toku przeglądu systematycznego.

Kod publikacji	Kraj analizy	Typ analizy, horyzont czasowy, perspektywa analizy	Skuteczność leczenia	Wyniki analizy	
				QALY	ICUR
Bell 2007 ⁷	USA	Analiza kosztów-użyteczności. Dożywotni horyzont. Perspektywa społeczna.	Wykorzystano dane z faz przedłużonych badań randomizowanych. Uwzględniono wpływ występowania przeciwciał neutralizujących na skuteczność leczenia	Leczenie objawowe – 9,081, Interferon beta-1b – 9,284, Octan glatimeru – 9,303, Interferon beta-1a (domięśniowo) – 9,285, Interferon beta-1a (podskórnie) – 9,279	ICUR względem leczenia objawowego [\$/QALY]: Interferon beta-1b – 310 691, Octan glatimeru – 258 465, Interferon beta-1a (domięśniowo) – 337 968, Interferon beta-1a (podskórnie) – 416 301
Jankovic 2009 ⁸	Serbia	Analiza kosztów-użyteczności. Horyzont 40-letni. Perspektywa społeczna.	Wykorzystano dane z publikacji Bell 2007 ^{7*}	Leczenie objawowe – 9,2, Leki immunomodulujące – 9,8	ICUR względem leczenia objawowego [dinar/QALY]: Interferon beta-1b – 4 022, Octan glatimeru – 1 240, Interferon beta-1a (domięśniowo) – 4 527, Interferon beta-1a (podskórnie) – 4 520 Brak efektywności kosztowej terapii.
Pan 2012 ⁹	USA	Analiza kosztów-użyteczności. Dożywotni horyzont. Perspektywa społeczna.	Na podstawie badania o 12-letnim okresie obserwacyjnym.	Placebo – 12,9, Interferon beta-1b – 14,8	ICUR względem placebo: 46 357 \$/QALY
Imani 2012 ¹⁰	Iran	Analiza kosztów-użyteczności. Dożywotni horyzont. Perspektywa społeczna	Wykorzystano dane z publikacji Bell 2007 ⁷	Leczenie objawowe – 9,081, Interferon beta-1b – 9,284, Interferon beta-1a (domięśniowo) – 9,285, Interferon beta-1a (podskórnie) – 9,279	ICUR względem leczenia objawowego [\$/QALY]: Interferon beta-1b – 1 374 355, Interferon beta-1a (domięśniowo) – 607 397, Interferon beta-1a (podskórnie) – 1 166 515
Nikfar 2013 ¹¹	Iran	Analiza kosztów-użyteczności. Dożywotni horyzont. Perspektywa społeczna	Wykorzystano dane z faz przedłużonych badań randomizowanych.	Brak danych	ICUR względem leczenia objawowego [\$/QALY]: Interferon beta-1b – 15 142, Interferon beta-1a (domięśniowo) – 18 873, Interferon beta-1a (podskórnie) – 13 482

* W publikacji Jankovic 2009 wskazano, że skuteczność leczenia określono na podstawie publikacji Bell 2007, jednak nie opisano dokładnie które dane dotyczące skuteczności leczenia zostały uwzględnione, tj. dla którego okresu leczenia.

6 WNIOSKI

[REDACTED]

7 ANEKS

7.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących stosowania interferonu beta-1b w długotrwałym leczeniu (>5 lat) stwardnienia rozsianego w postaci rzutowej:

- MEDLINE (PubMed): do 12.03.2014,
- EMBASE (embase.com): do 12.03.2014,
- Cochrane Library: do 12.03.2014.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (I.D.), a następnie sprawdzona przez drugiego (D.G.). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 15, Tab. 16, Tab. 17). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku angielskim, niemieckim lub francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (D.G., I.D.). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 1).

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

<i>Metoda badania:</i>	analizy ekonomiczne uwzględniające koszty i efekty zdrowotne porównywanych technologii; uwzględnienie w analizie danych o skuteczności z badań trwających >5lat
<i>Populacja:</i>	chorzy na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowej
<i>Rodzaj interwencji:</i>	interferon beta-1b (Betaferon®)
<i>Porównanie:</i>	leki I rzutu stosowane w programie lekowym leczenia stwardnienia rozsianego
<i>Stan publikacji:</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej
<i>Ograniczenia językowe:</i>	angielski, niemiecki, francuski, polski

Publikacje odrzucone na etapie przeglądu pełnych tekstów zamieszczono w Tab. 18 wraz z przyczynami odrzucenia.

Tab. 15
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla interferonu beta-1b, w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 12.03.2014.

1	Multiple Sclerosis[Mesh]	42814
2	Multiple Sclerosis [tw]	55494
3	sclerosis multiplex [tw]	45
4	((sclerosis multiplex [tw]) OR Multiple Sclerosis [tw]) OR Multiple Sclerosis[Mesh]	56112
5	Interferon-beta[Mesh]	7008
6	Interferon beta [tw]	8898
7	betaseron [tw]	142
8	betaferon [tw]	137
9	(((Interferon-beta[Mesh]) OR Interferon beta [tw]) OR betaseron [tw]) OR betaferon [tw]	8920
10	"Economics, Pharmaceutical"[Mesh]	2477
11	"Quality of Life"[Mesh]	112729
12	"Value of Life"[Mesh]	5354
13	"Quality-Adjusted Life Years"[Mesh]	6545
14	"Models, Economic"[Mesh]	9773
15	"Markov Chains"[Mesh]	9232
16	"Monte Carlo Method"[Mesh]	19101
17	"Decision Trees"[Mesh]	8584
18	economic* [tw]	483225
19	cost* [tw]	434425
20	costing* [tw]	2738
21	costly [tw]	20672
22	costed [tw]	219
23	price* [tw]	22882
24	pricing* [tw]	3053
25	pharmacoeconomic* [tw]	2851
26	"quality of life" [tw]	185126
27	qol* [tw]	19789
28	hrqol* [tw]	7444
29	"Quality adjusted life year*" [tw]	2690
30	qaly* [tw]	5068
31	cba [tw]	24564
32	cea [tw]	16761
33	cua [tw]	839
34	utilit* [tw]	118806
35	markov* [tw]	16354
36	"monte carlo" [tw]	36207
37	"decision tree" [tw]	3380
38	"decision model" [tw]	1050
39	((((((((((((((((((((((((((((("Economics, Pharmaceutical"[Mesh]) OR "Quality of Life"[Mesh]) OR "Value of Life"[Mesh]) OR "Quality-Adjusted Life Years"[Mesh]) OR "Models, Economic"[Mesh]) OR "Markov Chains"[Mesh]) OR "Monte Carlo Method"[Mesh]) OR "Decision Trees"[Mesh]) OR economic* [tw]) OR cost* [tw]) OR costing* [tw]) OR costly [tw]) OR costed [tw]) OR price* [tw]) OR pricing* [tw]) OR	1110598

	pharmacoeconomic* [tw]) OR "quality of life" [tw]) OR qol* [tw]) OR hrqol* [tw]) OR "Quality adjusted life year*" [tw]) OR qaly* [tw]) OR cba [tw]) OR cea [tw]) OR cua [tw]) OR utilit* [tw]) OR markov* [tw]) OR "monte carlo" [tw]) OR "decision tree" [tw]) OR "decision model" [tw]	
40	((((((((((((((((((((((((((("Economics, Pharmaceutical"[Mesh]) OR "Quality of Life"[Mesh]) OR "Value of Life"[Mesh]) OR "Quality-Adjusted Life Years"[Mesh]) OR "Models, Economic"[Mesh]) OR "Markov Chains"[Mesh]) OR "Monte Carlo Method"[Mesh]) OR "Decision Trees"[Mesh]) OR economic* [tw]) OR cost* [tw]) OR costing* [tw]) OR costly [tw]) OR costed [tw]) OR price* [tw]) OR pricing* [tw]) OR pharmacoeconomic* [tw]) OR "quality of life" [tw]) OR qol* [tw]) OR hrqol* [tw]) OR "Quality adjusted life year*" [tw]) OR qaly* [tw]) OR cba [tw]) OR cea [tw]) OR cua [tw]) OR utilit* [tw]) OR markov* [tw]) OR "monte carlo" [tw]) OR "decision tree" [tw]) OR "decision model" [tw])) AND (((Interferon-beta[Mesh]) OR Interferon beta [tw]) OR betaseron [tw]) OR betaferon [tw])	520

Tab. 16
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla interferonu beta-1b, w bazie EMBASE, na dzień 12.03.2014.

1	'health economics'/exp AND [embase]/lim	377454
2	'quality of life'/exp AND [embase]/lim	220892
3	'value of life':ab,ti AND [embase]/lim	148
4	'quality adjusted life year'/exp AND [embase]/lim	10460
5	'decision tree'/exp AND [embase]/lim	2433
6	economic*:ab,ti AND [embase]/lim	137772
7	cost*:ab,ti OR costing*:ab,ti OR costly:ab,ti OR costed:ab,ti AND [embase]/lim	344624
8	price*:ab,ti OR pricing*:ab,ti AND [embase]/lim	23020
9	pharmacoeconomic*:ab,ti AND [embase]/lim	5180
10	expenditure*:ab,ti AND [embase]/lim	35430
11	value:ab,ti AND (money:ab,ti OR monetary:ab,ti) AND [embase]/lim	2551
12	'quality of life':ab,ti AND [embase]/lim	167046
13	hrqol*:ab,ti AND [embase]/lim	9346
14	quality:ab,ti AND adjusted:ab,ti AND life:ab,ti AND year*:ab,ti AND [embase]/lim	10162
15	qaly*:ab,ti AND [embase]/lim	7758
16	cba:ab,ti AND [embase]/lim	8585
17	cea:ab,ti AND [embase]/lim	18561
18	cua:ab,ti AND [embase]/lim	559
19	utilit*:ab,ti AND [embase]/lim	127586
20	markov*:ab,ti AND [embase]/lim	11721
21	'monte carlo':ab,ti AND [embase]/lim	19444
22	decision:ab,ti AND (tree*:ab,ti OR analys*:ab,ti OR model*:ab,ti) AND [embase]/lim	58368
23	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	1080623
24	'interferon beta':ab,ti AND [embase]/lim	2922
25	betaseron:ab,ti AND [embase]/lim	157
26	betaferon:ab,ti AND [embase]/lim	250
27	#24 OR #25 OR #26	3105
28	'multiple sclerosis'/exp AND [embase]/lim	63950
29	#27 AND #28	2316

30	#23 AND #29	374
----	-------------	-----

Tab. 17

Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla interferonu beta-1b, w bazie Cochrane, na dzień 12.03.2014.

1	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees	1729
2	multiple sclerosis:ti,ab,kw	3464
3	Interferon-beta:ti,ab,kw	852
4	betaseron:ti,ab,kw	38
5	betaferon:ti,ab,kw	28
6	MeSH descriptor: [Interferon-beta] explode all trees	495
7	#1 or #2	3468
8	#3 or #4 or #5 or #6	864
9	#7 and #8	638
10	#9 in Methods Studies	3
11	#9 in Technology Assessments	21
12	#9 in Economic Evaluations	26

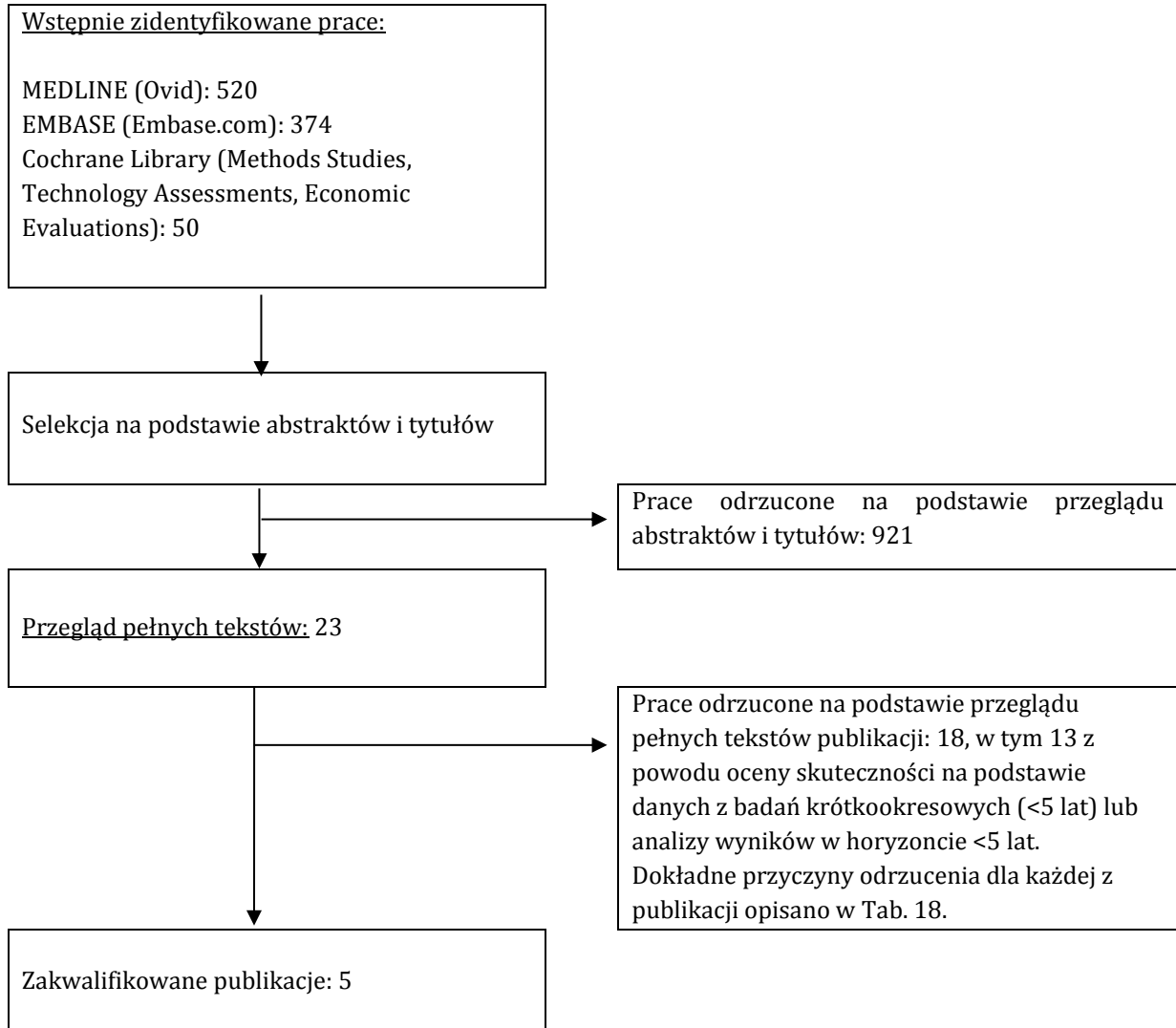
Tab. 18

Prace odrzucone na etapie przeglądu pełnych tekstów w ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Kod publikacji	Przyczyny odrzucenia
Brown 2000 ¹²	Analiza oparta na 1 badaniu randomizowanym, którego okres obserwacji był krótszy niż 5 lat.
McNamee 1998 ¹³	Referencja z bazy Centre for Reviews and Dissemination kieruje do publikacji Parkin 1998. ¹⁴
Parkin 1998 ¹⁴	Dane dotyczące skuteczności wykorzystane w analizie nie pochodziły z długookresowych badań.
Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment 1996 ¹⁵	Nie odnaleziono pełnego tekstu publikacji.
Beta-interferon treatment in RRMS and secondary progressive multiple sclerosis 1999 ¹⁶	Język duński.
Horizon Scanning Centre 2012	Publikacja nie zawiera analizy ekonomicznej.
Interferon beta treatment for multiple sclerosis 1999 ¹⁷	Dotyczy postaci wtórnej stwardnienia rozsianego.
Chilcott 2003 ¹⁸	Dane o skuteczności leków z badań o maksymalnie 3-letnim okresie obserwacji.
Nujiten 2002 ¹⁹	Dane o skuteczności leków z badań o maksymalnie 3-letnim okresie obserwacji
Prosser 2004 ²⁰	Dotyczy mieszanej populacji uwzględniającej oprócz chorych z postacią rzutową także z postacią wtórnie postępującą.
Tappenden 2004 ²¹	Publikacja dotyczy metodyki modelowania.
Mandel 2008 ²²	Analiza tylko dla leku Avonex.
Tappenden 2009 ²³	Dane o skuteczności interferonu beta-1b z badań krótkookresowych.
Newton 2011 ²⁴	2-letni horyzont czasowy analizy.

Kod publikacji	Przyczyny odrzucenia
Owens 2013 ²⁵	Artykuł zawiera analizę rocznych kosztów leczenia na podstawie bazy danych oraz przegląd innych analiz ekonomicznych.
Palace 2014 ²⁶	Brak analizy ekonomicznej, publikacja dotyczy danych wejściowych do modelu
Macias-Islas 2013 ²⁷	Badanie obserwacyjne restrospektywne; brak informacji o czasie trwania choroby.
Parkin 2000 ²⁸	5-letni horyzont czasów analizy.
Ellis 2000 ²⁹	List do redakcji.
Richards 2000 ³⁰	List do redakcji.
Bryant 2000 ³¹	List do redakcji.
Napier 2003 ³²	List do redakcji.
Wessex Institute for Health Research and Development 1999 ³³	Nie odnaleziono pełnego tekstu publikacji.
ECRI Institute 2002 ³⁴	Nie odnaleziono pełnego tekstu. Zgodnie z opisem na stronie jest to „evidence report”, tj. publikacja dotycząca tylko skuteczności leczenia.
Health Council of the Netherlands/Gezondheidsraad 1996 ³⁵	Nie odnaleziono pełnego tekstu publikacji.
Nicholson 1997 ³⁶	Nie odnaleziono pełnego tekstu publikacji.
Phillips 2001 ³⁷	Brak porównania z innymi lekami immunomodulującymi.
Dembek 2013 ³⁸	Skuteczność terapii pochodziła z badań randomizowanych o 2-letnim okresie obserwacji.
Gani 2008 ³⁹	Skuteczność terapii interferonem pochodziła z badań randomizowanych o 2-letnim okresie obserwacji. Wyniki zgrupowane dla interferonów.
Kendrick 2000 ⁴⁰	Analiza ekonomiczna w długim horyzoncie czasowym na podstawie badania randomizowanego o krótkim horyzoncie.
Kobelt 2003 ⁴¹	Skuteczność terapii określono na podstawie badania randomizowanego o horyzoncie czasowym wynoszącym 54 miesiące.
Brandes 2013 ⁴²	2-letni horyzont czasowy analizy.
Becker 2011 ⁴³	2-letni horyzont czasowy analizy.

Ryc. 1
Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych interferonu beta-1b (diagram QUOROM).



7.2 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 19

Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).

Wymaganie	Rozdział / 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.	Dane z obwieszczenia MZ z 24.02.2014.
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> • analizę podstawową; 	Rozdział 3.1
<ul style="list-style-type: none"> • analizę wrażliwości; 	Rozdział 3.2
<ul style="list-style-type: none"> • przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...). 	Aneks 7.1, Rozdział 5.2
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> • zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...); 	Wyniki zdrowotne: Rozdział 2.5 Koszty: Rozdział 3
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią; 	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> • 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; 	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> • 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 progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy; 	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> • zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...); 	Rozdział 2.6
<ul style="list-style-type: none"> • wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...); 	
<ul style="list-style-type: none"> • dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...). 	Dołączono
§ 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 (...).	Uzasadnienie znajduje się w rozdziale 2.1.
§ 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.	Tab. 10

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 5.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	
<ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka; bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. 	Przedstawiono: Tab. 11
§ 5.6 Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> 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; oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...); 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. 	Przeprowadzono minimalizację kosztów
§ 5.7 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.	W analizie uwzględniono roczny horyzont
§ 5.8 Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Nie dotyczy
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań; uzasadnienie zakresów zmienności; 	Rozdział 2.7
<ul style="list-style-type: none"> oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej. 	Rozdział 3.2
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych; z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. 	Rozdział 2.3
§ 5.11 Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 2.2
§ 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.	Opis metodyki przeglądów w aneksie 7.1
§ 8 Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
<ul style="list-style-type: none"> dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji; 	Piśmiennictwo

Wymaganie	Rozdział / Tabela
<ul style="list-style-type: none">wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

SPIS TABEL

Tab. 1 Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.	6
Tab. 2 Zestawienie wyników analizy klinicznej.	9
Tab. 3 Roczny koszt stosowania preparatu Betaferon® (15 zest., EAN 5909990619375) na podstawie obwieszczenia MZ oraz danych przekazanych przez zleceniodawcę.	11
Tab. 4 Koszty leków I rzutu stosowanych w ramach programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego na podstawie obwieszczenia MZ.	11
Tab. 5 Liczba zrefundowanych opakowań w okresie ostatnich 12 miesięcy na podstawie danych NFZ.	12
Tab. 6 Roczny koszt podania/wydania leków w programie leczenia stwardnienia rozsianego na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 5/2014/DGL.	13
Tab. 7 Roczny koszt diagnostyki w programie leczenia stwardnienia rozsianego na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 5/2014/DGL.	13
Tab. 8 Koszt punktu na podstawie kontraktów z 7 losowo wybranych ośrodków z różnych oddziałów wojewódzkich NFZ.	13
Tab. 9 Wartości dla analizy wrażliwości.	14
Tab. 10 Wyniki analizy progowej dla scenariusza podstawowego.	15
Tab. 11 Wyniki analizy – scenariusz podstawowy.	16
Tab. 12 Wyniki analizy progowej dla analizy wrażliwości.	17
Tab. 13 Wyniki analizy – analiza wrażliwości.	18
Tab. 14 Analizy ekonomiczne odnalezione w toku przeglądu systematycznego.	21
Tab. 15 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla interferonu beta-1b, w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 12.03.2014.	24
Tab. 16 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla interferonu beta-1b, w bazie EMBASE, na dzień 12.03.2014.	25
Tab. 17 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla interferonu beta-1b, w bazie Cochrane, na dzień 12.03.2014.	26
Tab. 18 Prace odrzucone na etapie przeglądu pełnych tekstów w ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	26
Tab. 19 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).	29

SPIS RYCIN

Ryc. 1 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych interferonu beta-1b (diagram QUOROM).	28
--	----

PIŚMIENNICTWO

¹ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

² Jaškowiak K, Golicki D, Dworakowska I, Niewada M. Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu długoterminowym postaci ustępująco-nawracającej stwardnienia rozsianego. Analiza kliniczna. HealthQuest, Warszawa 2014.

³ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r.

⁴ Komunikaty DGL na stronie NFZ: dla okresu styczeń-grudzień 2013
<http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6043> [dostęp: 01.04.2014].

⁵ Zarządzenie 5/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 12 lutego 2014.

⁶ Informator o umowach NFZ z 2014 roku.
<http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483> [dostęp: 11.03.2014].

⁷ Bell C, Graham J, Earnshaw S, Oleen-Burkey M, Castelli-Haley J, Johnson K. Cost-effectiveness of four immunomodulatory therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a Markov model based on long-term clinical data. *J Manag Care Pharm* 2007; 13(3):245-261.

⁸ Jankovic SM, Kostic M, Radosavljevic M, Tesic D, Stefanovic-Stoimenov N, Stevanovic I et al. Cost-effectiveness of four immunomodulatory therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a Markov model based on data a Balkan country in socioeconomic transition. *Vojnosanit Pregl* 2009; 66(7):556-562.

⁹ Pan F, Goh JW, Cutter G, Su W, Pleimes D, Wang C. Long-term cost-effectiveness model of interferon beta-1b in the early treatment of multiple sclerosis in the United States. *Clin Ther* 2012; 34(9):1966-1976.

¹⁰ Imani A, Golestani M. Cost-utility analysis of disease-modifying drugs in relapsing-remitting multiple sclerosis in Iran. *Iran J Neurol* 2012; 11(3):87-90.

¹¹ Nikfar S, Kebriaeezadeh A, Dinarvand R, Abdollahi M, Sahraian MA, Henry D et al. 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* 2013; 21(1):50.

¹² Brown MG, Murray TJ, Sketris IS, Fisk JD, LeBlanc JC, Schwartz CE et al. Cost-effectiveness of interferon beta-1b in slowing multiple sclerosis disability progression. First estimates. *Int J Technol Assess Health Care* 2000; 16(3):751-767.

¹³ McNamee P, Parkin D. Cost-effectiveness of interferon beta for multiple sclerosis: the implications of new information on clinical effectiveness (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* 1998;1.

¹⁴ Parkin D, McNamee P, Jacoby A, Miller P, Thomas S, Bates D. A cost-utility analysis of interferon beta for multiple sclerosis. *Health Technol Assess* 1998; 2(4):1-45.

- ¹⁵ A therapeutic and economic assessment of Betaseron in multiple sclerosis - systematic review. Health Technology Assessment Database 1996.
- ¹⁶ Beta-interferon treatment in RRMS and secondary progressive multiple sclerosis (Structured abstract). Health Technology Assessment Database 1999.
- ¹⁷ Interferon beta treatment for multiple sclerosis (funded by DIHTA) (Structured abstract). Health Technology Assessment Database 1999;167.
- ¹⁸ Chilcott J, McCabe C, Tappenden P, O'Hagan A, Cooper NJ, Abrams K et al. Modelling the cost effectiveness of interferon beta and glatiramer acetate in the management of multiple sclerosis (Structured abstract). *BMJ* 2003; 326:522-525.
- ¹⁹ Nuijten MJ, Hutton J. Cost-effectiveness analysis of interferon beta in multiple sclerosis: a Markov process analysis. *Value Health* 2002; 5(1):44-54.
- ²⁰ Prosser LA, Kuntz KM, Bar-Or A, Weinstein MC. Cost-effectiveness of interferon beta-1a, interferon beta-1b, and glatiramer acetate in newly diagnosed non-primary progressive multiple sclerosis. *Value Health* 2004; 7(5):554-568.
- ²¹ Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C. Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-beta and glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Health Technol Assess* 2004; 8(27):iii, 1-iii,78.
- ²² Mandel M, Betensky RA. Estimating time-to-event from longitudinal ordinal data using random-effects Markov models: application to multiple sclerosis progression. *Biostatistics* 2008; 9(4):750-764.
- ²³ Tappenden P, McCabe C, Chilcott J, Simpson E, Nixon R, Madan J et al. Cost-effectiveness of disease-modifying therapies in the management of multiple sclerosis for the Medicare population. *Value Health* 2009; 12(5):657-665.
- ²⁴ Newton AN, Stica CM. A comprehensive cost-effectiveness analysis of treatments for multiple sclerosis. *Int J MS Care* 2011; 13(3):128-135.
- ²⁵ Owens GM, Olvey EL, Skrepnek GH, Pill MW. Perspectives for managed care organizations on the burden of multiple sclerosis and the cost-benefits of disease-modifying therapies. *J Manag Care Pharm* 2013; 19(1 Suppl A):S41-S53.
- ²⁶ Palace J, Bregenzer T, Tremlett H, Oger J, Zhu F, Boggild M et al. UK multiple sclerosis risk-sharing scheme: a new natural history dataset and an improved Markov model. *BMJ Open* 2014; 4(1):e004073.
- ²⁷ Macias-Islas MA, Soria-Cedillo IF, Velazquez-Quintana M, Rivera VM, Baca-Muro VI, Lemus-Carmona EA et al. Cost of care according to disease-modifying therapy in Mexicans with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg* 2013; 113(4):415-420.
- ²⁸ Parkin D, Jacoby A, McNamee P, Miller P, Thomas S, Bates D. Treatment of multiple sclerosis with interferon beta: an appraisal of cost-effectiveness and quality of life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68(2):144-149.
- ²⁹ Ellis SJ. Cost utility of drugs for multiple sclerosis. Analysis goes too far. *BMJ* 2000; 320(7247):1475-1476.
- ³⁰ Richards R, Burls A, Payne N. Cost utility of drugs for multiple sclerosis. Methods used don't calculate true benefit. *BMJ* 2000; 320(7247):1475-1476.
- ³¹ Bryant J, Clegg A, Milne R. Cost utility of drugs for multiple sclerosis. Systematic review places study in contrast. *BMJ* 2000; 320(7247):1474-1475.
- ³² Napier JC, Francis R, Wright G. Shared scheme for assessing drugs for multiple sclerosis: cost effective provision of effective treatments for multiple sclerosis. *BMJ* 2003; 326(7400):1212.

- ³³ Nicholson T, Milne R. Beta intererons (1a and 1b) in elapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. Health Technology Assessment Database 1999.
- ³⁴ ECRI. Interferon beta [IFNβ] -1a and -1b for treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. Health Technology Assessment Database 2002;54.
- ³⁵ Interferon-beta-1b in patients with multiple sclerosis. Health Technology Assessment Database 1996.
- ³⁶ Nicholson T, Stein K. Interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. Health Technology Assessment Database 1997.
- ³⁷ Phillips CJ, Gilmour L, Gale R, Palmer M. A cost utility model of interferon beta-1b in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Med Econ* 2001; 4(35-50):35-50.
- ³⁸ Dembek C, White LA, Quach J, Szkurhan A, Rashid N, Blasco MR. Cost-effectiveness of injectable disease-modifying therapies for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis in Spain. *Eur J Health Econ* 2013;1-10.
- ³⁹ Gani R, Giovannoni G, Bates D, Kemball B, Hughes S, Kerrigan J. 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.
- ⁴⁰ Kendrick M, Johnson KI. Long-term treatment of multiple sclerosis with interferon-beta may be cost effective. *PharmacoEconomics* 2000; 18(1):45-53.
- ⁴¹ Kobelt G, Jonsson L, Fredrikson S. Cost-utility of interferon beta1b in the treatment of patients with active relapsing-remitting or secondary progressive multiple sclerosis. *Eur J Health Econ* 2003; 4(1):50-59.
- ⁴² Brandes DW, Raimundo K, Agashivala N, Kim E. Implications of real-world adherence on cost-effectiveness analysis in multiple sclerosis. *J Med Econ* 2013; 16(4):547-551.
- ⁴³ Becker RV, III, Dembek C. Effects of cohort selection on the results of cost-effectiveness analysis of disease-modifying drugs for relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Manag Care Pharm* 2011; 17(5):377-381.