



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, z perspektywy wspólnej i z perspektywy społecznej stosowania produktu Plegridy® (peginterferon beta-1a) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego w warunkach polskich

ANALIZA EKONOMICZNA



Kraków, marzec 2015

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

Nazwa firmy i dane kontaktowe wykonawcy raportu	Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792	
Autorzy niniejszego raportu z analizy ekonomicznej	Imię i nazwisko	Wkład pracy
	[REDAKTED]	Zaprojektowanie i przeprowadzenie adaptacji modelu do warunków polskich; sporządzenie polskiej wersji raportu; kontrola ostatecznej wersji raportu
	[REDAKTED]	Kierownictwo prac, konsultacje merytoryczne, kontrola ostatecznej wersji raportu.
Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Biogen Idec Poland Sp. z o.o. Ul. Poleczki 35 Budynek A1 02-822 Warszawa	
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności	

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU	4
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY	5
STRESZCZENIE	6
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ	11
2. PROBLEM DECYZYJNY	11
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA	12
2.2. OCENIANA TECHNOLOGIA	13
2.3. OPCJONALNE TECHNOLOGIE	16
2.4. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ	17
2.5. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH UWZGLĘDNIONYM W ANALIZIE EKONOMICZNEJ	18
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ	20
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA	20
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA	21
3.3. HORYZONT CZASOWY	21
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ	22
3.5. MODELOWANIE I ŹRÓDŁA DANYCH	24
3.6. OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH	55
3.7. OCENA KOSZTÓW	81
3.8. DYSKONTOWANIE	108
3.9. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	109
3.10. WYKAZ ZAŁOŻEŃ ANALIZY EKONOMICZNEJ I OPIS FUNKCJONOWANIA MODELU DECYZYJNEGO	114
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ	120
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ	120
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	128
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY	167
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA	168
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA	168
6.2. OCENA KONWERCENCJI WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI ANALOGICZNYCH PORÓWNAŃ EKONOMICZNYCH – PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH	169
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA	177
7. DYSKUSJA	182
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE	184
9. BIBLIOGRAFIA	187
10. SPIS TABEL	196
11. SPIS RYSUNKÓW I WYKRESÓW	199
12. ANEKS	200
12.1. UZUPEŁNIAJĄCE TABELI	200
12.2. TECHNIKA ANALITYCZNA - SZCZEGÓŁY	227
12.3. TABELI Z WYNIKAMI (tylko wersja elektroniczna)	osobny plik
12.4. MODEL ANALIZY EKONOMICZNEJ (tylko wersja elektroniczna)	osobny plik

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CEA	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> ; Analiza kosztów-efektywności
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> ; Bezwzględny współczynnik kosztów-użyteczności
EDSS	ang. <i>Kurtzke Expanded Disability Status Scale</i> Rozszerzona skala oceny niepełnosprawności Kurtzke'ego
HR	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Względny hazard
ICER	ang. <i>Incremental cost-effectiveness ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>Incremental cost-utility ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
INMB	ang. <i>Incremental net monetary benefit</i> ; Inkrementalna korzyść monetarna netto
IRR	ang. <i>Incidence Rate Ratio</i> ; Względny współczynnik wystąpienia danego zdarzenia w grupie
LCI	ang. <i>lower confidence interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
LY	ang. <i>Life Years</i> ; Lata życia
LYG	ang. <i>Life Years Gained</i> ; Dodatkowe lata życia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia)
Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne)
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
PKB	Produkt Krajowy Brutto
QALY	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość, lata życia w pełnym zdrowiu
QALYG	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years Gained</i> ; Dodatkowe lata życia skorygowane o jakość, lata życia w pełnym zdrowiu
RR	ang. <i>Risk Ratio</i> ; Względne ryzyko; iloraz ryzyka zdarzenia w grupach
RRMS	ang. <i>Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis</i> ; Postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego
SPMS	ang. <i>Secondary-Progressive Multiple Sclerosis</i> ; Postać wtórnie progresywna stwardnienia rozsianego
UCI	ang. <i>upper confidence interval</i> ; Górna granica przedziału ufności

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

- ❖ Oceniono zasadność ekonomiczną objęcia refundacją ze środków publicznych produktu leczniczego Plegridy[®] w programie wielolekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” (kod: 03.0000.329.02). Wnioskowaną technologię porównano z opcjonalnymi technologiami, refundowanymi w ramach analizowanego programu (Avonex[®], Rebif 44[®], Betaferon[®], Extavia[®], Copaxone[®]).
- ❖ Wykorzystano model decyzyjny umożliwiający porównanie efektów i kosztów stosowania analizowanych interwencji z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej i perspektywy społecznej, w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji (50 lat). W modelu uwzględniono m.in. wyniki meta-analizy sieciowej do oceny wartości parametrów skuteczności porównywanych interwencji [41] i opublikowane informacje w zakresie oceny kosztu leczenia stwardnienia rozsianego w Polsce [63], [64], [66].
- ❖ W ramach analizy podstawowej wykazano, że stosowanie produktu Plegridy[®] w analizowanym wskazaniu, przy uwzględnieniu sugerowanego sposobu finansowania ([REDACTED]) jest: i) bardziej skuteczne w odniesieniu do wszystkich opcjonalnych technologii refundowanych; ii) tańsze z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej od stosowania wszystkich opcjonalnych technologii refundowanych za wyjątkiem Extavia[®]; iii) tańsze z perspektywy społecznej od stosowania wszystkich opcjonalnych technologii refundowanych.
Ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii przy uwzględnieniu sugerowanego sposobu finansowania wiąże się z niższym ilorazem kosztów do uzyskiwanych efektów w odniesieniu do wszystkich opcjonalnych technologii refundowanych.
- ❖ Przeprowadzona analiza inkrementalna wykazała opłacalność stosowania wnioskowanej technologii w miejsce wszystkich opcjonalnych technologii lekowych, niezależnie od przyjętej perspektywy ekonomicznej. Ustalono, że stosowanie Plegridy[®] dominuje nad stosowaniem wszystkich opcjonalnych technologii i ze wszystkich rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych za wyjątkiem porównania wnioskowanej technologii z produktem Extavia[®] z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej dla stosowania Plegridy[®] w miejsce Extavia[®] został określony odpowiednio na poziomie: [REDACTED] za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (<119 577 PLN/QALY).
- ❖ Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wnioskowania z analizy podstawowej. Częściową zmianę wniosków w zakresie analizy inkrementalnej zaobserwowano wyłącznie w ramach skrajnie niekorzystnych dla wnioskowanej technologii scenariuszy skuteczności klinicznej porównywanych interwencji.
- ❖ Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości potwierdziły wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej. Ustalono m.in., że: i) przy progu opłacalności wynoszącym 119 577 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość stosowanie wnioskowanej technologii jest najbardziej opłacalne wśród wszystkich interwencji z prawdopodobieństwem wynoszącym: 91% z perspektywy płatnika publicznego, z perspektywy wspólnej i 88% z perspektywy społecznej; ii) stosowanie wnioskowanej technologii wiąże się z najniższym ilorazem kosztów do uzyskiwanych efektów z prawdopodobieństwem $\geq 88\%$, niezależnie od perspektywy ekonomicznej.
- ❖ Do ograniczeń niniejszej analizy ekonomicznej zaliczono przede wszystkim ograniczenia związane z dostępnością dowodów naukowych potwierdzających długookresową skuteczność wnioskowanej technologii (>2 lata) oraz brak uwzględnienia sekwencyjności terapii modułujących przebieg stwardnienia rozsianego.

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ), perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) i perspektywy społecznej finansowania ze środków publicznych produktu Plegridy® (peginterferon beta-1a) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego (RRMS) w ramach programu lekowego.

Oceniono zasadność ekonomiczną wpisania wnioskowanej technologii do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającego stosowanie peginterferonu beta-1a w zarejestrowanej dawce 125 µg podawanej co 2 tygodnie w ramach istniejącego programu wielolekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G35)” [37], [40].

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowią dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego którzy spełniają pozostałe kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego [37], [40] (**P**),
- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu leczniczego Plegridy® (peginterferon beta-1a) w odstępach dwutygodniowych w następujących dawkach: 63 µg przy pierwszym podaniu, 94 µg przy drugim podaniu, 125 µg przy kolejnych podaniach (**I**),
- do opcjonalnych technologii zakwalifikowano stosowanie produktów leczniczych aktualnie refundowanych w ramach programu „leczenie stwardnienia rozlanego” (Avonex®, Rebif 44®, Betaferon®, Extavia®, Copaxone®) [37], [40] (**C**),
- w opracowaniu uwzględniono efekty zdrowotne zastosowania porównywanych interwencji (wykorzystano efektywność eksperymentalną, określoną w ramach randomizowanych badań klinicznych); uwzględniono następujące punkty końcowe badań klinicznych: zmiana tempa progresji choroby w skali EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale*), zmianę częstotliwości występowania rzutów choroby i częstotliwość występowania poszczególnych działań niepożądanych (**O**),
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano przede wszystkim pod postacią: zdyskontowanych lat życia, zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*; QALY), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności (CUR; ang. *cost-utility ratio*), inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR; ang. *incremental cost-utility ratio*) oraz cen zbytu netto, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 i ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (**O**).

Firma Biogen Idec Poland Sp. z o.o. wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Plegridy® w I linii leczenia dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego.

Proponowany sposób refundacji obejmuje włączenie wnioskowanej technologii do istniejącego programu wielolekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G35)” o kodzie 03.0000.329.02 [37], [40].

Założono, że produkt leczniczy Plegridy® w analizowanym programie lekowym będzie finansowany ze środków publicznych w ramach oddzielnej grupy limitowej (brak spełnienia warunków, o których mowa w art. 15 ust. 2. Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku [30]), przy sugerowanej cenie zbytu netto wynoszącej ██████████ za każde opakowanie zawierające 2 jednostki

(ampułkostrzykawki lub wstrzykiwacze automatyczne); koszt 1 opakowania Plegridy® (28 dni terapii) z perspektywy płatnika publicznego ustalono na poziomie ██████████

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy: płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

W opracowaniu uwzględniono także perspektywę społeczną, gdyż ewentualne kategorie kosztów pośrednich mogą mieć znaczenie przy ocenie zasadności ekonomicznej zastosowania peginterferonu beta-1a w analizowanym wskazaniu – rozważany problem zdrowotny dotyczy również pacjentów w wieku produkcyjnym i wiąże się z istotnymi kosztami pośrednimi [63]-[65].

Zidentyfikowano koszty różniące należące do kosztów bezpośrednich medycznych, bezpośrednich niemedyycznych i pośrednich istotnych z perspektywy: płatnika publicznego, świadczeniobiorcy i/albo społecznej.

W opracowaniu uwzględniono oficjalne ceny urzędowe i limity finansowania produktów Avonex®, Rebif 44®, Betaferon®, Extavia®, Copaxone® przedstawione w aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia [37].

Kalkulacji rocznego kosztu stosowania leków dokonano na podstawie ilorazu liczby dni w roku oraz okresu terapii jednym opakowaniem przy założeniu 100% adherencji pacjenta.

Oceny zużycia świadczeń towarzyszących realizacji analizowanego programu lekowego dokonano przy uwzględnieniu informacji dotyczących sposobu podawania i schematu dawkowania porównywanych leków.

W ramach analizy podstawowej koszt opieki wspomagającej stwardnienia rozsianego został określony na podstawie:

- zużycia zasobów medycznych raportowanych przez Orlewska 2005 [63] i aktualnych kosztów jednostkowych z perspektywy płatnika publicznego (uwzględniono wyniki interpolacji danych na wszystkie poziomy niepełnosprawności),
- zaktualizowanej do aktualnych cen różnicy w kosztach z perspektywy wspólnej i perspektywy płatnika publicznego raportowanych w [66] do oceny kosztu z perspektywy świadczeniobiorcy (uwzględniono wyniki interpolacji danych na wszystkie poziomy niepełnosprawności),
- zaktualizowanych kosztów z perspektywy społecznej raportowanych w badaniu Szmurło 2014 [64].

Opcjonalne źródła informacji na temat kosztu opieki wspomagającej testowano w ramach analizy wrażliwości.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa [41].

Horyzont czasowy został ustalony na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji (50 lat; śmiertelność pacjentów z analizowanej populacji z rozpatrywanym horyzoncie czasowym na poziomie >95%).

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowanie pozwalające określić długoterminowe efekty zdrowotne i koszty porównywanych interwencji z wybranej perspektywy ekonomicznej w warunkach praktyki klinicznej, w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji (por. rozdział 3.3.).

W opracowaniu wykorzystano model ekonomiczny dostarczony przez Zamawiającego (model opracowany przez firmę Biogen Idec International GmbH we współpracy z firmą Evidera i dostosowany przez tą firmę do warunków polskich) i będący podstawą wniosków o refundację Plegridy® w innych krajach. Model został przystosowany do warunków polskich poprzez uwzględnienie polskich danych kosztowych oraz wprowadzenie charakterystycznych dla warunków polskich punktów końcowych analizy ekonomicznej (bezwzględne współczynniki kosztów-użyteczności, progowe ceny zbytu netto wnioskowanej technologii).

Zestawiono koszty i konsekwencje oraz przeprowadzono analizę inkrementalną – analizę kosztów-użyteczności. Próg opłacalności (koszt uzyskania jednostki dodatkowego efektu zdrowotnego określający skłonność do zapłaty za uzyskane efekty kliniczne) został w ramach niniejszej analizy ustalony na poziomie 119 577 PLN (por. rozdział 12.2.).

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono estymację bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności, ponieważ w ramach Analizy klinicznej [41] nie zidentyfikowano randomizowanych badań wskazujących na wyższość wnioskowanej technologii nad technologiami aktualnie refundowanymi (Avonex®, Rebif 44®, Betaferon®, Extavia®, Copaxone®) i na tej podstawie uznano, że zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30] (przedstawiono oszacowania, o których mowa w § 5 ust 6 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3]).

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy. Przeprowadzono jednokierunkową, wielokierunkową, wartości skrajnych deterministyczną analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W ramach „deterministycznej” analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania (niepewność strukturalna modelu). W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum – maksimum.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [3].

WYNIKI ANALIZY

W ramach analizy ustalono, że stosowanie produktu Plegridy® w I linii leczenia dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego wiąże się z: dłuższym życiem skorygowanym o jakość wśród pacjentów z analizowanej populacji, nieznacznie niższą utratą lat życia skorygowanych o jakość wśród opiekunów pacjentów z analizowanej populacji, nieznacznie dłuższym przeżyciem całkowitym, dłuższym życiem z niepełnosprawnością na poziomie niższym niż EDSS=5, dłuższym życiem wolnym od konwersji do postaci wtórnie progresywnej choroby, mniejszym tempem postępu niepełnosprawności w obrębie stanu RRMS, nieznacznie niższą (vs. Avonex®) lub nieznacznie wyższą (vs. pozostałe komparatory) częstotliwością rzutów choroby i porównywalnym ryzykiem zgonu, w odniesieniu do stosowania opcjonalnych technologii refundowanych (Extavia®, Betaferon®, Copaxone®, Avonex®, Rebif 44®), w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji (50 lat).

Ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce opcjonalnych technologii refundowanych wiąże się z uzyskaniem następującej liczby lat życia skorygowanych o jakość: i) [REDACTED] (vs. Rebif 44®) [REDACTED] (vs. Extavia® lub Betaferon®) przy uwzględnieniu wyników zdrowotnych pacjentów z analizowanej populacji; ii) [REDACTED] (vs. Rebif 44®) [REDACTED] (vs. Extavia® lub Betaferon®) przy uwzględnieniu wyników zdrowotnych pacjentów z analizowanej populacji i ich opiekunów.

Wyższa skuteczność przełożyła się na niższe koszty leczenia wspomagającego wśród pacjentów z analizowanej populacji w odniesieniu do wszystkich opcjonalnych technologii refundowanych. Niemniej jednak przedłużenie czasu spędzonego w stanach klinicznych cechujących się stosunkowo niskim stopniem niepełnosprawności, ale wysoką częstotliwością rzutów choroby i przedłużenie czasu terapii spowodowało, że stosowanie wnioskowanej technologii, [REDACTED]

[REDACTED] w horyzoncie 50 lat.

Z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej oszczędności obserwowane w odniesieniu do pozostałych komparatorów mieściły się w zakresie [REDACTED] (vs. Betaferon®) [REDACTED] (vs. Rebif 44®).

Oszczędności towarzyszące stosowaniu produktu Plegridy® w miejsce wszystkich opcjonalnych technologii refundowanych z perspektywy społecznej mieściły się w zakresie [REDACTED] (vs. Extavia®) [REDACTED] (vs. Rebif 44®) w horyzoncie 50 lat, [REDACTED]

Z perspektywy społecznej wnioskowana technologia była tańsza od wszystkich komparatorów [REDACTED]

Zestawienie bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności wykazało, że [REDACTED] **wnioskowana technologia będzie się cechowała najniższym ilorazem kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych ze wszystkich rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych.**

Wykazano, że w horyzoncie czasowym ustalonym na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji (50 lat) stosowanie produktu Plegridy® [REDACTED] dominuje (jest tańsze i bardziej skuteczne) nad stosowaniem Betaferon®, Copaxone®, Avonex®, Rebif 44®, niezależnie od przyjętej perspektywy ekonomicznej.

Wykazano wysoką kosztową-efektywność wnioskowanej technologii z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej w odniesieniu do stosowania Extavia®. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności dla stosowania produktu Plegridy® [REDACTED] za dodatkowy QALY z perspektywy płatnika publicznego i [REDACTED] za dodatkowy QALY z perspektywy wspólnej, [REDACTED] w horyzoncie czasu trwania życia pacjenta z analizowanej populacji.

Określone współczynniki były niższe od przyjętego w opracowaniu progu opłacalności (119 577 PLN/QALY) i niższe od produktu krajowego brutto *per capita* (39 859 PLN/QALY) co świadczy o wysokiej opłacalności wnioskowanej technologii w odniesieniu do komparatora.

Z perspektywy społecznej, analogicznie jak w przypadku porównania z pozostałymi komparatorami, wykazano dominację wnioskowanej technologii nad stosowaniem produktu Extavia® w analizowanym wskazaniu.

[REDACTED] dominacja wnioskowanej technologii nad Rebif 44® (ze wszystkich rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych) oraz Copaxone® i Avonex® (z perspektywy społecznej) została wykazana.

Ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii [REDACTED] jest opłacalne w odniesieniu do wszystkich komparatorów [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego. [REDACTED]

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosków otrzymanych w ramach analizy podstawowej. Nie zaobserwowano nieoczekiwanych zmian wniosków w przypadku realizacji wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości. Częściową

zmianę wniosków w zakresie analizy inkrementalnej zaobserwowano wyłącznie w ramach skrajnie niekorzystnych dla wnioskowanej technologii scenariuszy skuteczności klinicznej.

Najwyższy wpływ na wyniki analizy ekonomicznej zaobserwowano w przypadku zmiany horyzontu czasowego testując wartość 2 lat zgodnie z dostępnymi dowodami naukowymi dotyczącymi skuteczności wnioskowanej technologii (brak zmiany wniosków) i zmiany parametrów skuteczności porównywanych interwencji w zakresie zmniejszenia tempa progresji choroby do wyższych stanów niepełnosprawności (częściowa zmiana wniosków, tj. tylko vs. Extavia®, Betaferon® i Avonex®, obserwowana wyłącznie w przypadku realizacji skrajnie niekorzystnych dla wnioskowanej technologii scenariuszy cechujących się prawdopodobieństwem wystąpienia $\leq 0,063\%$).

Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości potwierdziły wysoką stabilność wnioskowania z analizy podstawowej. Ustalono, że przy prognozie opłacalności wynoszącym 119 577 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość stosowanie wnioskowanej technologii jest najbardziej opłacalne wśród wszystkich rozpatrywanych interwencji z prawdopodobieństwem wynoszącym: 90,8% z perspektywy płatnika publicznego; 90,6% z perspektywy wspólnej i 88,2% z perspektywy społecznej.

Prawdopodobieństwo zdarzenia, że wnioskowana technologia jest opłacalna w odniesieniu do poszczególnych komparatorów mieściło się w zakresie od 92,3% (vs. Extavia®) do 99,8% (vs. Copaxone®). [redacted] prawdopodobieństwo opłacalności: nadal jest wysokie (w zakresie: 82,3-92,6%) w odniesieniu do Avonex®, Rebif 44® i Copaxone®; pozostaje na poziomie wyższym od 50% (52-73%) w przypadku porównania z Betaferon® oraz mieści się w zakresie 41 – 67% w odniesieniu do Extavia®, w zależności od perspektywy ekonomicznej.

[redacted] stosowanie wnioskowanej technologii wiązało się z najniższym ilorazem kosztów do uzyskiwanych efektów z prawdopodobieństwem $\geq 88\%$, niezależnie od perspektywy ekonomicznej.

[redacted] spadek ww. prawdopodobieństwa do poziomu: $< 1\%$ z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej; oraz około 51% z perspektywy społecznej.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W ramach analizy ustalono, że stosowanie Plegridy® w I linii leczenia dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w horyzoncie trwania życia jest zasadne z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej i perspektywy społecznej w odniesieniu do wszystkich opcjonalnych technologii refundowanych.

Zasadność ekonomiczna została wykazana zarówno przy uwzględnieniu kryteriów bezwzględnych (minimalizacji ilorazu kosztu do uzyskiwanego efektu zdrowotnego) jak i przy uwzględnieniu kryteriów inkrementalnych (inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności poniżej 119 577 PLN za QALY).

Wyniki analizy [redacted] świadczyły o opłacalności stosowania wnioskowanej technologii w odniesieniu do wszystkich komparatorów i ze wszystkich rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych za wyjątkiem porównania Plegridy® z produktem Extavia® z perspektywy płatnika publicznego.

Zwrócono uwagę, iż opłacalność wnioskowanej technologii może być wykazana również w ramach konserwatywnego podejścia obejmującego zestawienie kosztów stosowania porównywanych interwencji przy założeniu takich samych efektów zdrowotnych.

Do ograniczeń niniejszej analizy ekonomicznej zaliczono przede wszystkim ograniczenia związane z dostępnością dowodów naukowych potwierdzających długookresową skuteczność wnioskowanej technologii (> 2 lata) oraz brak uwzględnienia kolejnych rzutów terapii modulującej przebieg stwardnienia rozsianego.

1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ), perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) i perspektywy społecznej finansowania ze środków publicznych produktu Plegridy® (peginterferon beta-1a) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) w ramach programu lekowego.

Oceniono zasadność ekonomiczną wpisania wnioskowanej technologii do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającego stosowanie peginterferonu beta-1a w zarejestrowanej dawce 125 µg podawanej co 2 tygodnie w ramach istniejącego programu wielolekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” [37], [40].

2. PROBLEM DECYZYJNY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowią dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego którzy spełniają pozostałe kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego [37], [40] **(P)**,
- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu leczniczego Plegridy® (peginterferon beta-1a) w odstępach dwutygodniowych w następujących dawkach: 63 µg przy pierwszym podaniu, 94 µg przy drugim podaniu, 125 µg przy kolejnych podaniach **(I)**,
- do opcjonalnych technologii zakwalifikowano stosowanie produktów leczniczych aktualnie refundowanych w ramach programu „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” (Avonex®, Rebif 44®, Betaferon®, Extavia®, Copaxone®) [37], [40] **(C)**,
- mając na uwadze wyniki przeglądu systematycznego badań klinicznych [41] w opracowaniu uwzględniono efekty zdrowotne zastosowania porównywanych interwencji (wykorzystano efektywność eksperymentalną, określoną w ramach randomizowanych badań klinicznych); uwzględniono następujące punkty końcowe badań klinicznych: zmiana tempa progresji choroby w skali EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale*), zmianę częstotliwości występowania rzutów choroby i częstotliwość występowania poszczególnych działań niepożądanych **(O)**,

- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano przede wszystkim pod postacią: zdyskontowanych lat życia, zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*; QALY), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności (CUR; ang. *cost-utility ratio*), inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR; ang. *incremental cost-utility ratio*) oraz cen zbytu netto, o której mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 i § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (O).

Wyniki niniejszego opracowania pozwolą ocenić zasadność ekonomiczną z wybranej perspektywy ekonomicznej dla podjęcia decyzji o wpisaniu wnioskowanej technologii do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającego stosowanie ocenianego produktu w ramach analizowanego programu lekowego.

2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA

Firma Biogen Idec Poland Sp. z o.o. wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Plegridy® w I linii leczenia dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

Proponowany sposób refundacji obejmuje włączenie wnioskowanej technologii do istniejącego programu wielolekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” o kodzie 03.0000.329.02 [37], [40].

Założono, że produkt leczniczy Plegridy® w proponowanym programie lekowym będzie finansowany ze środków publicznych w ramach nowej grupy limitowej (brak spełnienia warunków, o których mowa w art. 15 ust. 2 i 3 Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku [30]).

Za finansowaniem wnioskowanej technologii w ramach nowej grupy przemawia fakt, że produkt Plegridy® nie ma alternatywy w analizowanym wskazaniu o takiej samej postaci farmaceutycznej i podobnym schemacie dawkowania [40].

Wykazane w ramach Analizy klinicznej różnice w skuteczności stosowania wnioskowanej technologii w miejsce opcjonalnych technologii refundowanych, w tym również technologii uwzględniających interferon beta, mogą wynikać z różnej postaci farmaceutycznej i/albo drogi podawania porównywanych interwencji [41].

Wpisanie wnioskowanej technologii do wspólnej grupy limitowej z innymi produktami zawierającymi interferon beta, przy niższym oficjalnym koszcie jednostkowym wnioskowanej technologii (koszcie o charakterze maksymalny, por. rozdział 3.7.2.), ograniczyłoby dostęp do świadczeń gwarantowanych

pacjentom spełniających kryteria włączenia do programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”. Przy braku odpłatności pacjenta za leki stosowane w programie lekowym [30], różnica pomiędzy limitem finansowania wyznaczanym przez produkt Plegridy® a ceną hurtową pozostałych produktów interferonu beta obciążałaby świadczeniodawcę, który z braku możliwości refinansowania powstałego kosztu zostałby zmuszony do ograniczenia zastosowania schematów droższych od limitu finansowania i tym samym pozbawiłby niektórych pacjentów z analizowanej populacji możliwości kontynuacji stosowania indywidualnie dostosowanego schematu leczenia.

Różnice w zakresie wskazań objętych refundacją (pacjenci między 12 a 18 rokiem życia) również przemawiają za umieszczeniem wnioskowanej technologii w ramach odrębnej grupy limitowej [37], [69].

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii oraz sposobu jej finansowania zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40]. Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [164].

2.2. OCENIANA TECHNOLOGIA

2.2.1. CHARAKTER OCENIANEJ INTERWENCJI

Plegridy® to produkowany przez Biogen Idec, podawany podskórnie lek stosowany w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Substancją czynną analizowanego produktu jest pegylowana forma interferonu beta-1a (peginterferon beta-1a). Dodanie obojętnego klinicznie glikolu polietylenowego do interferonu beta-1a zwiększa masę cząsteczkową i objętość molekuly zwiększając jej czas półtrwania w organizmie pacjenta. Wynikiem tej modyfikacji jest przedłużony okres ekspozycji pacjenta na zastosowaną dawkę przy zmniejszonej liczbie podań leku [70].

Wnioskowaną technologię stanowi stosowanie produktu leczniczego Plegridy® w I linii leczenia dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w ramach programu wielolekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” [37], [40].

Zgodnie z informacjami uzyskanymi od Zamawiającego produkt leczniczy Plegridy® dostępny będzie w następujących prezentacjach (każde opakowanie zawierające po dwie ampułko-strzykawki lub wstrzykiwacze półautomatyczne):

- ampułko-strzykawki w dawce 63 i 94 µg (tzw. „starter”);

- wstrzykiwacze półautomatyczne w dawce 63 i 94 µg (tzw. „starter”);
- ampułko-strzykawki w dawce 125 µg;
- wstrzykiwacze półautomatyczne w dawce 125 µg.

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40].

2.2.2. DAWKOWANIE OCENIANEJ INTERWENCJI

W opracowaniu uwzględniono dawkowanie peginterferonu beta-1a zgodne z: zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania wnioskowanej technologii [69], opisem proponowanego programu lekowego [37] oraz zgodne z warunkami badań klinicznych, których wyniki stanowią dowód na skuteczność wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu [41].

Uwzględniono podawanie peginterferonu beta-1a w odstępach dwutygodniowych w następujących dawkach: 63 µg przy pierwszym podaniu, 94 µg przy drugim podaniu, 125 µg przy kolejnych podaniach [69].

Każde opakowanie ocenianego produktu zawierające po dwie jednostki (ampułkostrzykawki lub wstrzykiwacze półautomatyczne) wystarcza na 28 dni terapii przy założeniu 100% adherencji pacjenta.

Pierwszym opakowaniem stosowanym u pacjenta jest zawsze „starter” zawierający ampułkostrzykawki lub wstrzykiwacze półautomatyczne z mniejszą zawartością substancji czynnej, przeznaczony do miareczkowania dawki leku.

2.2.3. DŁUGOŚĆ STOSOWANIA OCENIANEJ INTERWENCJI

W analizie założono stosowanie peginterferonu beta-1a do zgonu lub spełnienia kryteriów wyłączenia pacjenta z proponowanego programu lekowego.

Długość terapii w programie „leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” określona zostaje przy uwzględnieniu następujących aspektów:

- nietolerancji stosowanej substancji czynnej (wystąpienia nadwrażliwości i/albo nieakceptowanych działań niepożądanych) lub wystąpieniu poważnego stanu klinicznego (np. zdekompensowana niewydolność wątroby, zaburzenia czynności tarczycy);
- ciąży;

- przejścia w postać wtórnie postępującą (SPMS, ang. *Secondary-Progressive Multiple Sclerosis*);
- oceny aktualnego stanu klinicznego chorego w skali EDSS powyżej 4,5 w trakcie remisji (brak leczenia u pacjentów z EDSS ≥ 5 w okresie remisji);
- skuteczności klinicznej dokonywanej w 12-miesięcznych odstępach przy uwzględnieniu liczby rzutów choroby oraz liczby zmian obserwowanych w badaniu rezonansu magnetycznego (opracowano na podstawie załącznika B.29. do obwieszczenia [37]).

Mając na uwadze brak dostępu do indywidualnych danych pacjentów włączonych do badań klinicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego [41], brak możliwości analizowania historii choroby pacjentów poruszających się w modelu Markowa o charakterze kohortowym (np. brak możliwości oceny skali EDSS u danego pacjenta w przeszłych cyklach lub liczby rzutów u danego pacjenta w przeszłości), w opracowaniu bezpośrednio uwzględniono następujące kryteria zaprzestania leczenia:

- progresja do stanu SPMS połączona ze wzrostem EDSS o 1 punkt,
- osiągnięcie RRMS ocenianego na ≥ 5 punktów EDSS (por. rozdział 3.5.).

Pozostałe kryteria zaprzestania stosowania produktu Plegridy[®] (nadwrażliwość, wystąpienie działań niepożądanych, brak skuteczności leczenia) zostały uwzględnione w łącznym punkcie końcowym badań klinicznych opisanym jako „dyskontynuacja leczenia” (por. rozdział 3.6.2.), który w przybliżeniu pozwoli odzwierciedlić warunku praktyki klinicznej w Polsce przy braku bardziej wiarygodnych informacji.

W badaniu klinicznym ADVANCE będącym dowodem na skuteczność wnioskowanej technologii, 72 pacjentów zaprzestało stosowania wnioskowanej technologii podawanej co dwa tygodnie w trakcie pierwszych 48 tygodni. Głównymi powodami zaprzestania leczenia było wystąpienie działań niepożądanych (24 pacjentów z 72) i wycofania z powodu zgonu (35) [71].

W okresie 2 lat obserwacji badania ADVANCE terapii zaprzestało 101 pacjentów z grupy badanej (informacje nieopublikowane dostarczone wraz z modelem decyzyjnym przez Zamawiającego).

Założenie, że pozostałe kryteria wyłączenia z programu lekowego (nadwrażliwość, wystąpienie działań niepożądanych, brak skuteczności leczenia) będą odpowiadały warunkom badań klinicznych stanowi niewątpliwe ograniczenie niniejszej analizy ekonomicznej.

Niemniej, brak wiarygodnych informacji dotyczących długości leczenia stwardnienia rozsianego w Polsce, brak indywidualnych danych pacjentów włączonych do badań klinicznych oraz ograniczenia zastosowanego modelu Markowa (brak możliwości oceny historii indywidualnego pacjenta wynikający

ze specyfiki zastosowanego modelu) uniemożliwiają przeprowadzenie bardziej wiarygodnych oszacowań w tym zakresie.

2.3. OPCJONALNE TECHNOLOGIE

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej jako schematy opcjonalne uwzględniono stosowanie leków aktualnie finansowanych ze środków publicznych w ramach programu „leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” [37].

Uwzględniono podawanie: interferonu beta-1a (Avonex®, Rebif 44®), interferonu beta-1b (Betaferon®, Extavia®) oraz octanu glatimeru (Copaxone®).

Wybór komparatorów uzasadniono przede wszystkim:

- dostępnością dowodów naukowych umożliwiających porównanie skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii i opcjonalnych technologii refundowanych (w ramach przeglądu systematycznego [41] odnaleziono randomizowane badania kliniczne, które umożliwiły porównanie pośrednie skuteczności analizowanych opcji terapeutycznych w ramach meta-analizy sieciowej),
- aktualnym wykorzystaniem wskazanych opcji terapeutycznych (Avonex®, Rebif 44®, Betaferon®, Extavia®, Copaxone®) w analizowanym wskazaniu [37].

Szczegóły dotyczące wyboru komparatorów przedstawiono w przeprowadzonej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa Analizie problemu decyzyjnego [40].

Dawkowanie opcjonalnych technologii refundowanych określono na podstawie załącznika B.29. do aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych [37].

Uwzględnione dawkowanie zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Dawkowanie opcjonalnych technologii refundowanych.

Produkt	Kod EAN	Zawartość opakowania	Droga podania	Dawkowanie	Okres terapii opakowaniem
Avonex®	5909990008148	4 amułko-strzykawki w dawce 30 µg/0,5 ml	Domięśniowo	30 µg (0,5 ml roztworu) raz w tygodniu	28 dni
	5909991001407	4 wstrzykiwacze w dawce 30 µg/0,5 ml		30 µg (0,5 ml roztworu) raz w tygodniu	28 dni
Rebif 44®	5909990728497	4 wkł.a 1,5 ml w dawce 44 µg/0,5 ml	Podskórnice	1,5 ml (44 µg/0,5 ml) podawane raz w tygodniu	28 dni
	5909990874934	12 amp.-strz.a 0,5 ml w dawce 44 µg/0,5		44 µg podawane trzy razy w tygodniu	28 dni
Betaferon®	5909990619375	15 zest. w dawce 250 µg/ml	Podskórnice	250 µg, tj. 1 ml co drugi dzień	30 dni
Extavia®	5909990650996	15 fiol. (+15 amp.-strz. rozp.a 1,2 ml) w dawce 250 µg/ml	Podskórnice	250 µg (8,0 milionów j.m.), tj. 1 ml co drugi dzień	30 dni
Copaxone®	5909990017065	28 amp.-strz. po 1 ml w dawce 20 mg/ml	Podskórnice	20 mg raz na dobę	28 dni

W opracowaniu uwzględniono takie same kryteria zaprzestania leczenia z wykorzystaniem ww. leków jak w przypadku stosowania wnioskowanej technologii (por. rozdział 2.2.3.).

2.4. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ

Charakter analizowanej populacji został określony w oparciu o zakres wnioskowanego wskazania, który pokrywa się z zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania produktu leczniczego Plegridy® [69].

Zarejestrowane wskazanie do stosowania ocenianego leku obejmuje: „stosowanie u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego” [69].

W ramach proponowanego przez Wnioskodawcę sposobu finansowania wnioskowanej technologii populacja docelowa będzie obejmowała dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego spełniających pozostałe kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego (wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją; uzyskanie co najmniej 10 punktów według punktowego systemu kwalifikacji przedstawionego w programie lekowym) i niespełniających kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu [37], [40].

Charakterystyka analizowanej populacji zbliżona jest do charakterystyki pacjentów włączanych do badań klinicznych, których wyniki wykorzystano w ramach niniejszego opracowania.

Do badania klinicznego ADVANCE włączono pacjentów z RRMS, w wieku 18-65 lat, z EDSS ≤ 5 , z co najmniej dwoma udokumentowanymi rzutami choroby w ciągu trzech lat, z czego co najmniej jeden musiał wystąpić w ciągu roku przed włączeniem do badania.

Kluczowe kryteria wyłączenia z badania obejmowały leczenie interferonem przez okres dłuższy niż 4 tygodnie lub dyskontynuacja leczenia w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania (wykluczenie pacjentów, u których z dużym prawdopodobieństwem nie uzyska się odpowiedzi na terapię z wykorzystaniem interferonu i/albo pacjentów, u których manifestuje się skuteczność poprzednio stosowanego leku) [71].

Pełne zestawienie charakterystyk pacjentów włączonych do wszystkich badań klinicznych wykorzystanych w niniejszym opracowaniu przedstawiono w Analizie klinicznej [41].

Szczegóły dotyczące wielkości analizowanej populacji przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [164].

Przy braku wiarygodnych informacji na temat charakterystyki pacjentów w momencie włączenia do programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, w ramach analizy podstawowej wiek, odsetek mężczyzn i rozkład stopni niepełnosprawności EDSS w momencie rozpoczęcia terapii z wykorzystaniem porównywanych opcji ustalono na podstawie charakterystyki pacjentów włączonych do badania klinicznego ADVANCE.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dostępne źródła danych pochodzące z Wielkiej Brytanii. Szczegóły dotyczące wyjściowej charakterystyki pacjentów przedstawiono w rozdziale 3.5.

2.5. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE EKONOMICZNEJ

Stwardnienie rozsiane jest związane z istotnym obciążeniem chorego. Narastanie niepełnosprawności fizycznej i psychicznej związanej ze stwardnieniem rozsianym ma bardzo znaczny wpływ na pacjentów, ograniczając ich funkcje fizyczne i poznawcze i przez to mając istotny wpływ na jakość życia [72].

Nie istnieje lek pozwalający pacjentowi ze stwardnieniem rozsianym w pełni odzyskać zdrowia. Dostępne opcje terapeutyczne spowalniają progresję choroby i zmniejszają częstotliwość rzutów doświadczanych przez pacjenta, przez co wpływają na poprawę jakości życia [40].

W ramach analizy wykorzystano model ekonomiczny zaprojektowany z zamiarem uchwycenia wszystkich możliwych efektów klinicznych zastosowania porównywanych opcji terapeutycznych.

Uwzględniono następujące kryteria doboru punktów końcowych badań klinicznych:

- dostępność dla wszystkich porównywanych opcji terapeutycznych (punkt końcowy musiał być raportowany w badaniach klinicznych dla wszystkich uwzględnionych interwencji);
- przełożenie na warunki praktyki klinicznej (punkt końcowy musiał być uwzględniony pośrednio lub bezpośrednio w ramach istniejącego programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)“);
- korelacja z istotnymi punktami końcowymi analizy ekonomicznej (punkt końcowy musiał być skorelowany z kosztem i/albo QALY, tj. korelacja danego pacjenta z istotnym kosztem z analizowanej perspektywy ekonomicznej, jakością życia lub śmiertelnością musiała zostać udowodniona).

Na podstawie wyników przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. przeglądu systematycznego badań klinicznych [41] ustalono, że stosowanie peginterferonu beta-1a w zarejestrowanej dawce 125 µg co 2 tygodnie wiąże się z:

- wyższą skutecznością kliniczną w odniesieniu do placebo, tj. niższym rocznym wskaźnikiem rzutów choroby, redukcją ryzyka nawrotów choroby wymagających dożylnego podawania steroidów, redukcją ryzyka hospitalizacji, niższym ryzykiem trwałej progresji niesprawności ruchowej, redukcją ryzyka wystąpienia nowych zmian w mózgu oraz poprawą jakości życia pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego;
- podobną skutecznością kliniczną jak stosowanie interferonu beta-1a, interferonu beta-1b lub octanu glatimeru wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wykazała obecność istotnych statystycznie różnic w skuteczności klinicznej wyłącznie w zakresie porównania ryzyka trwałej progresji niesprawności ruchowej w okresie 6 miesięcy od zastosowania peginterferonu beta-1a i interferonu beta-1a w dawce 30 µg na tydzień (Avonex[®]) [41].

Zaobserwowano przewagę kliniczną peginterferonu beta-1a nad wszystkimi uwzględnionymi opcjonalnymi technologiami refundowanymi w zakresie wszystkich punktów końcowych meta-analizy sieciowej jednak przy braku spełnienia kryterium istotności statystycznej ($p < 0,05$) [41].

Na podstawie przytoczonych argumentów w ramach niniejszej analizy ekonomicznej uwzględniono następujące punkty końcowe badań klinicznych:

- zmianę tempa progresji choroby w skali EDSS oraz

- zmianę częstotliwości występowania rzutów choroby.

Efekty zdrowotne uwzględnione w niniejszej analizie ekonomicznej:

- wiążą się z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem, odzwierciedlają wszystkie medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami;
- mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego);
- uwzględnione efekty związane są z kosztem z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych (por. rozdział 3.7.) i/albo mają potencjalny wpływ na jakość życia (por. rozdział 3.6.3.) lub przeżycie pacjenta z analizowanej populacji (por. rozdział 3.5.).

W ramach opracowania uwzględniono również działania niepożądane raportowane w próbach eksperymentalnych ze względu na ich potencjalny wpływ na koszty z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych oraz jakość życia pacjenta z analizowanej populacji.

3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ

3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA

Strategia analityczna niniejszego opracowania uwzględnia wykonanie analizy ekonomicznej w oparciu o przeprowadzony *de novo* przegląd systematyczny medycznych baz danych w celu określenia efektywności analizowanej interwencji.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa [41].

W opracowaniu wykorzystano model ekonomiczny dostarczony przez Zamawiającego („*Plegridy for RRMS CE Analysis*”). Model został przystosowany do warunków polskich przez Zamawiającego przy współpracy z autorami niniejszego opracowania [161].

W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego medycznych baz danych, zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych procedur medycznych [41].

Ocena wiarygodności danych klinicznych została przeprowadzona zgodnie z zasadami Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (ang. *Evidence-Based Medicine*) [4].

W niniejszej analizie wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[29], [34].

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytocznymi AOTM dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [3].

3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz
- płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

W opracowaniu uwzględniono także perspektywę społeczną, gdyż ewentualne kategorie kosztów pośrednich mogą mieć znaczenie przy ocenie zasadności ekonomicznej zastosowania peginterferonu beta-1a w analizowanym wskazaniu – rozważany problem zdrowotny dotyczy również pacjentów w wieku produkcyjnym i wiąże się z istotnymi kosztami pośrednimi [63]-[65].

3.3. HORYZONT CZASOWY

Oceniana interwencja jest stosowana wśród pacjentów z analizowanej populacji do wystąpienia braku odpowiedzi na leczenie, zgonu, lub do momentu zaprzestania leczenia z innych powodów (braku tolerancji, rezygnacji pacjenta, ciąży; por. rozdział 2.2.3.).

Dostępne informacje kliniczne dotyczą okresu stosowania leku wśród pacjentów z analizowanej populacji do 2 lat [41].

Niemniej jednak dostępne są dowody świadczące o możliwości przełożenia dodatkowego efektu klinicznego peginterferonu beta-1a (zmniejszone tempo progresji choroby) na wydłużenie życia pacjenta z analizowanej populacji (zmniejszenie tempa progresji choroby ocenianej w skali EDSS może

wiązać się z dłuższym okresem do wystąpienia stanu klinicznego związanego z wyższą śmiertelnością – por. m.in. wyniki badania [73]).

Na tej podstawie, a także przy uwzględnieniu zapisów rozporządzenia [3], horyzont czasowy analizy ekonomicznej ustalono na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji.

Techniczny horyzont czasowy analizy ekonomicznej ustalono na 50 lat (maksymalny horyzont czasowy dostępny w modelu ekonomicznym, w ramach którego umiera co najmniej 96% pacjentów).

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ ograniczenia długości horyzontu czasowego analizy do okresu obserwacji badania klinicznego ADVANCE – dwóch lat [71].

Horyzont analizy został ustalony na takim samym poziomie zarówno dla kosztów, jak i dla efektów zdrowotnych.

3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono efekty zdrowotne zastosowania porównywanych interwencji. Dostępne źródła wskazują, że stosowanie porównywanych interwencji może przełożyć się na różnice w długości trwania życia, ale przede wszystkim różnice w długości trwania życia skorygowanego o jakość – uwzględnione w opracowaniu stany kliniczne (rzut choroby, zmiana stanu zdrowia ocenianego w skali EDSS) mają istotny wpływ na jakość życia pacjentów z analizowanej populacji (por. rozdział 3.6.3.).

Na tej podstawie w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono analizę kosztów-efektywności uwzględniającą, jako wyniki zdrowotne lata życia skorygowane o jakość (QALY; analiza kosztów-użyteczności).

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej przeprowadzono estymację bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności, ponieważ na etapie Analizy klinicznej [41] nie zidentyfikowano randomizowanych badań wskazujących na wyższość wnioskowanej technologii nad technologiami aktualnie refundowanymi (Avonex®, Rebif 44®, Betaferon®, Extavia®, Copaxone®) i na tej podstawie uznano, że zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30] (przedstawiono oszacowania, o których mowa w § 5 ust 6 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3]).

Próg opłacalności (koszt uzyskania jednostki dodatkowego efektu zdrowotnego określający skłonność do zapłaty za uzyskane efekty kliniczne, a także akceptowalne oszczędności towarzyszących utracie efektu klinicznego) został w ramach niniejszej analizy ustalony na poziomie 119 577 PLN [30], [32], [35], [36] (por. rozdział 12.2.).

Przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę inkrementalną. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [3] jako pierwszorzędowe punkty końcowe niniejszej analizy uwzględniono bezwzględne współczynniki kosztów-użyteczności (ang. *Cost-Utility Ratio*; CUR) i inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*; ICUR).

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono pod postacią:

- zestawienia kosztów-konsekwencji (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 1 rozporządzenia [3]),
- różnicy w koszcie całkowitym i efektach zdrowotnych pomiędzy porównywanymi interwencjami,
- bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności dla wszystkich porównywanych interwencji (zgodnie z § 5 ust 6 pkt 1 i 2 rozporządzenia [3]),
- kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (ICUR; zgodnie z § 5 ust 2 pkt 2 rozporządzenia [3]),
- ceny zbytu netto, przy której inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego (QALY) w odniesieniu do komparatora jest równy 119 577 PLN (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia [3]),
- ceny zbytu netto, przy której bezwzględny współczynnik kosztów-użyteczności dla wnioskowanej technologii nie jest wyższy od żadnego współczynnika kosztów-użyteczności określonego dla opcjonalnych technologii refundowanych (zgodnie z § 5 ust 6 pkt 3 Rozporządzenia [3]).

Przy obliczeniach, o których mowa w § 5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia [3], uwzględniono współczynnik inkrementalnej korzyści monetarnej netto (ang. *incremental net monetary benefit*; INMB), którego wartość obliczana jest ze wzoru:

$$INMB = \Delta E \cdot \lambda - \Delta C$$

gdzie:

INMB – inkrementalny współczynnik monetarnej korzyści netto,

ΔE – różnica w efektach zdrowotnych porównywanych technologii medycznych (QALY),

ΔC – różnica w kosztach porównywanych technologii medycznych,

λ - próg opłacalności.

Wartość INMB wyższa od 0 sugeruje opłacalność ocenianej interwencji w porównaniu do komparatora ze wskazanej perspektywy ekonomicznej, co jest tożsame z wartością ICUR niższą od progu przy wyższej skuteczności ocenianej technologii oraz wartością ICUR wyższą od progu przy niższej skuteczności ocenianej technologii [22] (por. rozdział 12.2.).

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie ww. punkty końcowe analizy (w ramach niniejszego raportu przedstawiono wnioskowanie z przeprowadzonej analizy wrażliwości – wszystkie ww. punkty końcowe dostępne są w modelu dołączonym do niniejszego opracowania, arkuszach „SA multidrug”, „2-way SA”, „PSA Results” i „PSA Outputs” oraz w załączniku 12.3. stworzonym przy wykorzystaniu dołączonego modelu decyzyjnego).

Dodatkowo wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (5000 symulacji) przedstawiono z uwzględnieniem:

- estymacji punktowej punktu końcowego analizy i estymacji przedziałowej (95% obustronny przedział ufności),
- prawdopodobieństwa zdarzenia, że dana technologia cechuje się najniższym współczynnikiem kosztów-użyteczności z wybranej perspektywy ekonomicznej,
- prawdopodobieństwa zdarzenia, że wnioskowana technologia jest kosztowo-użyteczna w odniesieniu do komparatora i z wybranej perspektywy ekonomicznej oraz
- krzywych akceptowalności kosztów-użyteczności dla każdej z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych.

3.5. MODELOWANIE I ŹRÓDŁA DANYCH

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowanie pozwalające określić długoterminowe efekty zdrowotne i koszty porównywanych interwencji z wybranej perspektywy ekonomicznej w warunkach praktyki klinicznej, w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji (por. rozdział 3.3.).

Powody przeprowadzenia modelowania [1]:

- konieczność określenia lat życia lub lat życia skorygowanych o jakość [3] na podstawie wyników badań klinicznych – potrzeba konwersji wyników badań klinicznych na wyniki użyteczności (por. rozdziały: 2.5. i 3.4.),
- konieczność ekstrapolacji wyników badań klinicznych poza horyzont ich obserwacji,
- precyzyjna ocena zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji,

- przypisanie rozpatrywanym stanom klinicznym zasobów medycznych rozliczanych w warunkach polskich,
- pośrednie porównanie skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii w odniesieniu do opcjonalnych technologii refundowanych przy uwzględnieniu wyników użyteczności (konieczna ocena wartości QALY dla porównywanych interwencji w celu określenia ICUR i porównania CUR – spełnienia minimalnych wymagań określonych w ramach rozporządzenia [3]),
- odzwierciedlenie przebiegu leczenia pacjentów z analizowanej populacji w Polsce przy braku dostępnych danych klinicznych dotyczących warunków polskich.

Przeprowadzone modelowanie pozwoliło określić wysokość zużycia zasobów medycznych po zastosowaniu porównywanych interwencji oraz długość życia pacjenta z analizowanej populacji wyrażonego jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

W opracowaniu wykorzystano model ekonomiczny dostarczony przez Zamawiającego („*Plegridy for RRMS CE Analysis*”). Opis metod i uwzględnionych źródeł informacji przeprowadzono na podstawie opracowania dostarczonego przez Zamawiającego [161].

W opracowaniu uwzględniono źródła danych dotyczące warunków polskich, a w przypadku ich braku – dane pochodzące z badań klinicznych (z pierwszeństwem wykorzystania danych z badania klinicznego ADVANCE, do którego danych bezpośrednio wgląd mieli autorzy modelu ekonomicznego) lub dane dotyczące innych warunków (zazwyczaj dane kanadyjskie lub brytyjskie ze względu na ich dostępność i raportowanie umożliwiające przeprowadzenie wiarygodnego modelowania).

W przypadku wykorzystania danych dotyczących innych warunków niż polskie, przeprowadzono ocenę konwergencji z dostępnymi, niepełnymi informacjami dotyczącymi pacjentów leczonych w warunkach polskich.

W rozdziale 3.5.1. opisano ogólne zasady przeprowadzonego modelowania; informacje na temat wykorzystanych źródeł informacji oraz wartości parametrów przedstawiono w rozdziale 3.5.2. oraz rozdziałach: 3.6. (efekt klinicznych porównywanych interwencji, wagi użyteczności) i 3.7. (koszty).

3.5.1. STRUKTURA MODELU I OGÓLNY OPIS MODELOWANEGO PRZEBIEGU CHOROBY

Na Rysunek 1. przedstawiono ogólną strukturę modelu decyzyjnego.

Podstawowy model uwzględnia 21 stanów klinicznych: RRMS EDSS poziom 0, 1 do 1,5, 2 to 2,5, ..., 9 do 9,5; SPMS EDSS poziom 0, 1 do 1,5, 2 to 2,5, ..., 9 do 9,5, i zgon.

Punkt początkowy modelowania obejmuje rozpoczęcie terapii z wykorzystaniem porównywanych interwencji wśród pacjentów z RRMS o scharakteryzowanej strukturze EDSS (w punkcie początkowym wszyscy pacjenci chorują na rzutowo-remisyjną postać choroby).

W każdym cyklu pacjent w stanie RRMS może:

- pozostać w aktualnym stanie klinicznym definiowanym przez postać choroby (RRMS) i stopień niepełnosprawności (EDSS),
- przejść na wyższy stopień niepełnosprawności pozostając w stanie RRMS (progresja w obrębie tego samego stanu RRMS),
- przejść na niższy stopień niepełnosprawności pozostając w stanie RRMS (regresja w obrębie tego samego stanu RRMS),
- przejść na wyższy stan niepełnosprawności i postać wtórnie postępującą choroby (progresja do stanu SPMS połączona z podwyższeniem niepełnosprawności o jeden poziom), lub
- przejść do stanu absorbującego obejmującego pacjentów zmarłych w horyzoncie analizy.

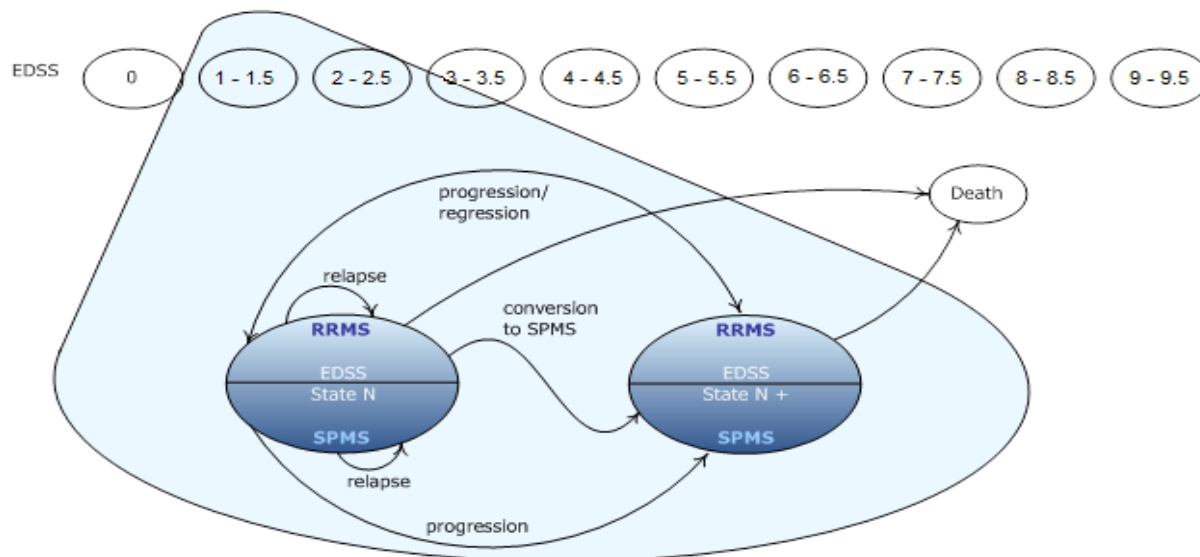
Kiedy pacjent przejdzie do stanu SPMS, nie może u niego wystąpić regresja stopnia niepełnosprawności w skali EDSS lub powrót do stanu RRMS; wśród pacjentów w stanie SPMS model uwzględnia wyłącznie: pozostanie w aktualnym stanie klinicznym definiowanym przez postać choroby (SPMS) i stopień niepełnosprawności (EDSS), progresję stopnia niepełnosprawności w obrębie tego samego stanu SPMS lub przejście do stanu absorbującego obejmującego pacjentów zmarłych w horyzoncie analizy.

Model zakłada możliwość wystąpienia rzutów choroby niezależnie od stanu klinicznego pacjenta (RRMS vs. SPMS) i niezależnie od stopnia niepełnosprawności ocenianego w skali EDSS. Modelowano wystąpienie rzutów choroby niezależnie od zmian stopnia niepełnosprawności i postaci klinicznej stwardnienia rozsianego, mając jednocześnie na uwadze różnice w częstotliwości występowania rzutów wśród pacjentów z różnym stopniem niepełnosprawności i różną postacią choroby – nie zakładano bezpośredniego wpływu rzutu choroby na stan kliniczny chorego w fazie remisji.

Prawdopodobieństwo przejścia pomiędzy stanami określone zostało na podstawie bazowej macierzy prawdopodobieństw przejść (naturalny przebieg choroby) skorygowanej z uwzględnieniem dodatkowego efektu klinicznego wynikającego ze stosowania leku u danego pacjenta. W miarę progresji przez model Markowa, u pacjenta naliczane są specyficzne dla danego stanu klinicznego koszty i efekty zdrowotne (lata życia w danym stanie skorygowane przez odpowiednie wagi użyteczności umożliwiające kalkulację QALY).

Model w czasie rzeczywistym pozwala porównać między sobą dwie wybrane interwencje z jednej perspektywy ekonomicznej (np. Plegridy® vs. Betaferon® z perspektywy płatnika publicznego).

Niemniej jednak w modelu dostępne są procedury umożliwiające automatyczne uzyskanie wyników dla wszystkich uwzględnionych interwencji jednocześnie. Szerzej o tym aspekcie w rozdziale 3.10.



Rysunek 1. Struktura modelu decyzyjnego. EDSS rozszerzona skala niepełnosprawności; RRMS, rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego; SPMS, wtórnie progresywna postać stwardnienia rozsianego; *Death*, stan uwzględniający zmarłych pacjentów niezależnie od przyczyny; *relapse* (ang.), rzut choroby; *progression/regression* (ang.), progresja/regresja choroby w skali EDSS; *conversion to SPMS* (ang.), konwersja do SPMS.

Długość cyklu modelu Markowa ustalono na poziomie 1 roku statystycznego (365,25 dni) przy uwzględnieniu następujących aspektów:

- zmiennej długości trwania rzutu choroby (przy uwzględnieniu cyklu rocznego wszystkie modelowane zdarzenia zostaną zakończone),
- częstotliwości dokonywania oceny skuteczności klinicznej porównywanych interwencji w ramach praktyki klinicznej w Polsce (por. załącznik B.29. do obwieszczenia [37]),
- w ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla leków stosowanych w stwardnieniu rozsianym ustalono, że wszystkie modele ekonomiczne przyjmowały długość cyklu na poziomie ≤ 1 roku [82].

3.5.1.1. SZACOWANIE MACIERZY PRAWDOPODOBIENSTW PRZEJŚĆ MIĘDZY STANAMI

W celu określenia docelowego obsadzenia stanów przez kohortę pacjentów model łączy w sobie macierz prawdopodobieństwa przejścia między poziomami EDSS stanu RRMS (macierz 11x11), z

wektorem prawdopodobieństw przejścia ze stanu RRMS do SPMS (macierz 11x1) zakładając zwiększenie poziomu EDSS o 1 w przypadku konwersji postaci choroby.

Opisana kalkulacja prowadzi do estymacji macierzy prawdopodobieństw przejść między poziomami EDSS, zarówno w obrębie stanu RRMS jak i do stanu SPMS (macierz 11x22). Tak określona macierz zawiera rzędy, które odpowiadają stanowi początkowemu przejścia (i) i kolumny odpowiadające stanom docelowym przejścia (j). Tak, więc każda pozycja macierzy p_{ij} określa prawdopodobieństwo warunkowe pobytu pacjenta w stanie j na koniec cyklu, w przypadku obecności pacjenta w stanie i na początku danego cyklu.

Suma prawdopodobieństw w każdym rzędzie macierzy musi być równa 1, ponieważ po każdym cyklu prawdopodobieństwo przejścia do pewnego stanu od stanu i musi być równe 1 w przypadku stanów klinicznych o charakterze wzajemnie wykluczającym (pacjent może znajdować się tylko w jednym stanie uwzględnionym w macierzy na początku i na końcu cyklu). Wspomniany aspekt zapewnia brak możliwości utraty pacjentów z obserwacji.

Bazowa macierz przejść między stanami jest następnie korygowane przez determinanty skuteczności stosowanego leczenia.

W pierwszej kolejności bazowa macierz prawdopodobieństw przejść ze stanu RRMS jest konwertowana do macierzy zawierającej współczynniki zapadalności (ang. *rates*) zgodnie z formułą: $r_{ij} = -\ln(1 - p_{ij})$, gdzie p_{ij} to prawdopodobieństwo przejścia ze stanu i do stanu j a r_{ij} to współczynnik przejścia ze stanu i do stanu j [12], [13].

Przykładowa macierz współczynników przejść między stanami została zaprezentowana poniżej.

EDSS	RRMS											SPMS										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	1.19	0.23	0.08	0.02	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
1	0.06	1.18	0.17	0.06	0.02	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2	0.02	0.12	0.89	0.18	0.04	0.02	0.02	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.03	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
3	0.01	0.04	0.11	0.66	0.08	0.05	0.11	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
4	0.00	0.02	0.05	0.10	0.49	0.08	0.14	0.02	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	0.00	0.00	0.02	0.04	0.06	0.42	0.21	0.03	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.35	0.00	0.00	0.00	0.00
6	0.00	0.00	0.00	0.02	0.02	0.03	0.83	0.09	0.03	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00	0.00	0.00
7	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.09	0.73	0.13	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.00	0.00
8	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.05	1.45	0.02	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.17	0.00
9	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1000
10	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1000	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

Rysunek 2. Przykładowa macierz przejść między stanami uwzględniająca współczynniki wystąpienia przejść między stanami RRMS a RRMS i SPMS.

Przedstawiony algorytm prowadzi do określenia macierzy zawierającej współczynniki wystąpienia przejść pomiędzy poszczególnymi stanami, które następnie są korygowane przez współczynniki determinujące efekt terapeutyczny zastosowanego leczenia, tj. 1) względny hazard (ang. *hazard rate*,

HR) wystąpienia progresji stopnia niepełnosprawności dla danego leku w odniesieniu do placebo, 2) HR wystąpienia regresji stopnia niepełnosprawności dla danego leku w odniesieniu do placebo, 3) współczynnik wpływu leczenia na konwersję do postaci wtórnie postępującej choroby (SPMS) dla danego leku w odniesieniu do placebo i 4) współczynnik określający hipotetyczne zmniejszenie efektu terapeutycznego leku w miarę upływu czasu (ang. *waning effect*).

HR dla wystąpienia progresji lub regresji stopnia niepełnosprawności równy 1 oznacza brak efektu leku (tempo progresji/regresji jak w przypadku schematu nieuwzględniającego podawanie analizowanych leków); HR większy od 1 oznacza wyższe tempo progresji lub regresji w odniesieniu do schematu nieuwzględniającego podawanie analizowanych leków i analogicznie, HR mniejszy od 1 – niższe tempo zmian stopnia niepełnosprawności.

Współczynnik wystąpienia konwersji do SPMS równy 100% oznacza pełny efekt terapeutyczny; współczynnik konwersji równy 0% oznacza brak bezpośredniego wpływu leczenia na tempo konwersji RRMS do SPMS.

Współczynnik zmniejszania efektu terapeutycznego ustalony na poziomie 100% w danym cyklu oznacza brak zmian efektywności klinicznej leku w czasie (taki sam efekt u pacjenta stosującego lek w badaniach klinicznych jak pacjenta stosującego lek w danym cyklu); współczynnik równy 0% oznacza brak efektu terapeutycznego zastosowania danego leku.

W celu określenia macierzy współczynników przejść między stanami charakterystycznej dla pacjentów poddawanych leczeniu z wykorzystaniem jednej z analizowanych interwencji, w pierwszej kolejności względny hazard wystąpienia progresji stopnia niepełnosprawności (HR_{prog}) jest korygowany przy wykorzystaniu współczynnika określającego hipotetyczne zmniejszenie efektu terapeutycznego leku w miarę upływu czasu przy uwzględnieniu formuły: $1 - (1 - HR_{prog}) \cdot w_k$, gdzie w_k to współczynnik dotyczący zmniejszania się efektu terapeutycznego u leczonego pacjenta w roku k (przyjmujący wartości z przedziału zamkniętego od 0% do 100%).

Współczynniki przejścia zaprezentowane powyżej przekątnej (oznaczonej szarym wypełnieniem) na Rysunek 2. dotyczą progresji stopnia niepełnosprawności w obrębie stanu RRMS; są one korygowane przez określony powyżej HR w celu otrzymania specyficznych dla danego schematu leczenia współczynników progresji stopnia niepełnosprawności.

Analogiczne modyfikacje służą do określenia specyficznych dla danego schematu leczenia współczynników regresji stopnia niepełnosprawności stanu RRMS (modyfikując przejścia

zaprezentowane na Rysunek 2. poniżej przekątnej przez odpowiedni HR), niemniej jednak należy zwrócić uwagę, iż nie są dostępne wiarygodne informacje pozwalające ocenić wpływ wszystkich analizowanych interwencji na tempo regresji stopnia niepełnosprawności w obrębie stanu RRMS i na tej podstawie w ramach analizy nie uwzględniono tego efektu (uwaga aspekt nie dotyczy przejściowych zmian stopnia niepełnosprawności w trakcie trwania rzutu choroby – dotyczy wyłącznie fazy remisji).

Przejścia zaznaczone na przekątnej macierzy po prawej stronie Rysunek 2. (komórki z wypełnieniem błękitnym) dotyczą konwersji RRMS do SPMS przy równoczesnej zmianie stopnia niepełnosprawności o jeden poziom. Określenie specyficznych dla danego schematu leczenia prawdopodobieństwa konwersji do stanu SPMS wymaga korekty bazowych współczynników względem: HR wystąpienia progresji (HR_{prog}), hipotetycznego efektu zmniejszania się efektu terapeutycznego w czasie (w_k) oraz współczynnika wpływu na konwersję do SPMS dla danego leku w odniesieniu do placebo (m). Wykorzystano w tym celu formułę: $(1 - (1 - HR_{prog}) \cdot w_k \cdot m) \cdot r_{ij}$, gdzie r_{ij} określa współczynnik przejścia pomiędzy poziomem EDSS i stanu RRMS a poziomem $j = i + 1$ stanu SPMS.

W ramach niniejszej analizy uwzględniono $m = 0$, tj. przy braku dowodów naukowych [41] pominięto bezpośredni wpływ zastosowanego leczenia na tempo konwersji RRMS do SPMS wśród pacjentów z analizowanej populacji (szerzej na temat oceny dodatkowego efektu klinicznego zastosowania porównywanych interwencji w rozdziale 3.6.1.).

Po wprowadzeniu opisanych powyżej modyfikacji, korekty wymagają jedynie współczynniki określające pozostanie pacjenta w obrębie tego samego poziomu niepełnosprawności stanu RRMS (przejścia zaprezentowane na Rysunek 2. na przekątnej macierzy dotyczącej stanu RRMS oznaczonej szarym wypełnieniem).

Przy założeniu, że prawdopodobieństwo przejścia z poziomu i EDSS stanu RRMS do innego niż $i + 1$ poziomu EDSS stanu SPMS jest równe 0, ocenę charakterystycznych dla danego schematu leczenia przejść w obrębie tego samego poziomu EDSS stanu RRMS dokonano w ramach następującego algorytmu:

- konwersji współczynników wystąpienia przejść (ang. *rates*) innych niż w obrębie tego samego poziomu EDSS na prawdopodobieństwa przejścia z wykorzystaniem formuły $p_{ij} = 1 - e^{-r_{ij}}$ (dla $i \neq j$) [12], [13];
- oceny prawdopodobieństwa pozostania w obrębie danego poziomu EDSS stanu RRMS z wykorzystaniem formuły $p_{ii} = 1 - \sum_{all j; j \neq i} p_{ij}$ (suma prawdopodobieństw w każdym „rzędzie” macierzy równa 1).

Sposobem opisanym powyżej określono macierz przejść między stanami dla każdego schematu terapeutycznego w każdym cyklu leczenia.

Na uwagę zasługuje, że dodatkowy efekt zastosowania leku został przypisany wyłącznie pacjentom poddawanych terapii z wykorzystaniem porównywanych interwencji – w analizie nie zakładano dodatkowego efektu klinicznego utrzymującego się po zaprzestaniu stosowania leku, aczkolwiek w ramach oceny efektów zdrowotnych uwzględniono dane dotyczące populacji ITT.

Przykładowa macierz przejść między poziomami EDSS stanu SPMS została przedstawiona na Rysunek 3. W analizie nie zakładano dodatkowego efektu klinicznego wśród pacjentów ze stanu SPMS – progresja choroby w obrębie stanu SPMS określona została wyłącznie w ramach tzw. naturalnego przebiegu choroby.

Ze względu na charakter postaci wtórnie postępującej, prawdopodobieństwa przejść do niższego poziomu EDSS zostały ustalone na 0 (brak możliwości regresji stopnia niepełnosprawności w stanie SPMS). Nie zastosowano żadnej korekty macierzy przejść w obrębie stanu SPMS, gdyż zakładano, że nawet w przypadku zezwolenia na stosowanie analizowanych leków wśród pacjentów z SPMS (wariant analizy wrażliwości testującej niepewność strukturalną modelu; por. rozdział 3.9.) nie będzie obserwowany żaden dodatkowy efekt zdrowotny.

		SPMS											
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
SPMS	EDSS												
	0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	1	0.00	0.77	0.15	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	2	0.00	0.00	0.64	0.27	0.06	0.02	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	3	0.00	0.00	0.00	0.63	0.25	0.08	0.03	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00
	4	0.00	0.00	0.00	0.00	0.49	0.35	0.14	0.01	0.02	0.00	0.00	0.00
	5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.63	0.32	0.02	0.03	0.00	0.00	0.00
	6	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.76	0.19	0.04	0.00	0.00	0.00
	7	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.80	0.19	0.01	0.00	0.00
	8	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.93	0.07	0.00	0.00
	9	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.00	0.00	0.00
10	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.00	

Rysunek 3. Przykładowa macierz przejść między stanami uwzględniająca współczynniki wystąpienia przejść w obrębie stanu SPMS.

Na uwagę zasługuje, że mając na celu przejrzystość przedstawionych algorytmów, w ramach niniejszego rozdziału nie uwzględniono śmiertelności pacjentów – została ona opisana w kolejnym rozdziale.

3.5.1.2. KALKULACJA CZASU POBYTU PACJENTA W MODELOWANYCH STANACH

Mając na celu określenie kosztu, lat życia i QALY dla poszczególnych kohort pacjentów włączanych do modelu, niezbędna jest ocena obsadzenia poszczególnych stanów klinicznych modelu Markowa w każdym cyklu horyzontu czasowego analizy.

W modelu każda kohorta pacjentów zostaje podzielona na dwie grupy: pacjentów pozostających na leczeniu („*on-treatment*”) oraz pacjentów niestosujących już porównywanych interwencji („*off-treatment*”). Dla każdej grupy dostępny jest podstawowy model ekonomiczny uwzględniający 21 stanów opisanych w rozdziale 3.5.1.

W każdym cyklu, ocena obsadzenia poszczególnych stanów modelu Markowa przez pacjentów z grupy „*on-treatment*” dokonywana jest w ramach następującego algorytmu:

- wykluczenie pacjentów kończących terapię (przeniesienie do grupy „*off-treatment*”) przy wykorzystaniu ogólnego ryzyka dyskontynuacji leczenia (por. rozdziały 2.2.3. i 3.6.2.);
- przeniesienie zmarłych pacjentów do stanu „Zgon”;
- kalkulacja rzutów choroby;
- przypisanie pacjentom macierzy przejść między stanami;
- wykluczenie pacjentów osiągniętych kryteria zaprzestania leczenia (EDSS ≥ 5 lub konwersja do SPMS w ramach analizy podstawowej; por. rozdział 2.2.3.).

Ocena obsadzenia poszczególnych stanów modelu Markowa przez pacjentów z grupy „*off-treatment*” dokonywana jest w ramach analogicznego algorytmu:

- dodanie do analizowanej grupy pacjentów kończących terapię przy wykorzystaniu ogólnego ryzyka dyskontynuacji leczenia (por. rozdziały 2.2.3. i 3.6.2.);
- przeniesienie zmarłych pacjentów do stanu „Zgon”;
- kalkulacja rzutów choroby;
- przypisanie pacjentom macierzy przejść między stanami;
- dodanie do analizowanej grupy pacjentów osiągniętych kryteria zaprzestania leczenia (EDSS ≥ 5 lub konwersja do SPMS w ramach analizy podstawowej; por. rozdział 2.2.3.).

3.5.1.2.1. DYSKONTYNUACJA LECZENIA

Model umożliwia przypisanie indywidualnej wartości rocznego ryzyka dyskontynuacji leczenia z wykorzystaniem danej interwencji w trakcie pierwszych 10 lat horyzontu czasowego. W kolejnych latach zakładane jest stałe ryzyko na poziomie takim samym jak określono dla 10. roku.

Kalkulacja liczby pacjentów zaprzestających leczenie z powodów innych niż konwersja do SPMS lub osiągnięcie poziomu niepełnosprawności ≥ 5 w skali EDSS dokonywana jest przy uwzględnieniu liczby pacjentów w grupie „on-treatment” na początku każdego cyklu ($n_{on\ i}$) przy uwzględnieniu formuły: $n_{on\ i} \cdot r_i$, gdzie: i to numer cyklu (roku), a r_i to ryzyko dyskontynuacji w roku i .

Tak określona liczba pacjentów jest następnie przenoszona z grupy „on-treatment” do grupy „off-treatment” począwszy od przyszłego cyklu (opis nie uwzględnia na tym etapie korekty połowy cyklu opisanej w rozdziale 3.5.1.3.).

3.5.1.2.2. ŚMIERTELNOŚĆ

Śmiertelność pacjentów z analizowanej populacji modelowana jest na podstawie zależnych od wieku i płci prawdopodobieństw zgonu osób z populacji generalnej, skorygowanych o specyficzne dla pacjentów ze stwardnieniem rozsiałym współczynniki wzrostu ryzyka zgonu określone w ramach dwóch wariantów: ogólnego względnego ryzyka zgonu dla wszystkich pacjentów ze stwardnieniem rozsiałym lub względnego ryzyka zgonu zależnego od poziomu niepełnosprawności ocenianego w EDSS.

W pierwszej kolejności określane jest wypadkowe ryzyko zgonu osoby z populacji ogólnej będącej w wieku pacjenta ze stwardnieniem rozsiałym i przy uwzględnieniu wyjściowej struktury płci analizowanych pacjentów.

Tak określone ryzyko zgonu jest następnie adiustowane poprzez względne ryzyko wystąpienia zgonu w analizowanej grupie pacjentów ze stwardnieniem rozsiałym. Liczba pacjentów umierających w danym cyklu określana jest przy uwzględnieniu wszystkich pacjentów żyjących na początku cyklu ($n_{alive\ yr\ i}$) z wykorzystaniem następującej formuły: $n_{death\ yr\ i} = n_{alive\ yr\ i} \cdot r_i \cdot RR$, gdzie: i to numer cyklu (roku), a r_i to wypadkowe ryzyko zgonu wśród osób z populacji generalnej w roku i , RR to specyficzne dla danej grupy pacjentów (wszyscy pacjenci lub pacjenci z odpowiednim stopniem niepełnosprawności w skali EDSS) względne ryzyko wystąpienia zgonu.

Przedstawiony algorytm jest osobno wdrożony w grupach pacjentów „on-treatment” i „off-treatment”.

Założono, że umierający pacjent w cyklu nie generuje dodatkowych kosztów i efektów zdrowotnych.

3.5.1.2.3. RZUTY CHOROBY

W każdego cyklu określana jest sumaryczna liczba rzutów w danej grupie pacjentów („on-treatment” i „off-treatment”).

W grupie „*off-treatment*” sumaryczna liczba rzutów choroby w trakcie danego cyklu określana jest przy uwzględnieniu: liczby pacjentów zaprzestających stosowania porównywanych interwencji w danym cyklu lub w cyklach poprzednich oraz zależnych od postaci choroby (RRMS vs. SPMS) i stopnia niepełnosprawności (EDSS) rocznych współczynników występowania rzutów choroby (ang. *rates*).

W celu określenia charakterystycznej dla danego schematu terapeutycznego sumarycznej liczby rzutów choroby w cyklu, wśród pacjentów z grupy „*on-treatment*” zależne od stopnia niepełnosprawności roczne współczynniki występowania rzutów w stanie RRMS modyfikowane są przez determinanty skuteczności klinicznej uwzględnionych schematów terapeutycznych, przy uwzględnieniu hipotetycznego efektu zmniejszania się skuteczności leczenia w miarę upływu czasu. Dokonywane jest to analogicznie jak w przypadku progresji choroby opisanej w rozdziale 3.5.1.1. z wykorzystaniem następujących przekształceń: $n_{alive,on\ tmt} \cdot r_{rel} \cdot [1 - (1 - IRR_{rel}) \cdot w_k]$, gdzie: $n_{alive,on\ tmt}$ to liczba pacjentów w trakcie leczenia, r_{rel} to roczne współczynniki występowania rzutów wśród danej grupy pacjentów; IRR_{rel} to iloraz współczynników występowania rzutów choroby po zastosowaniu danego leku w miejsce placebo; w_k to współczynnik dotyczący zmniejszania się efektu terapeutycznego u leczonego pacjenta w roku k (przyjmujący wartości z przedziału zamkniętego od 0% do 100%).

Wśród pacjentów niestosujących porównywanych interwencji ww. formuła ulega skróceniu do: $n_{alive,off\ tmt} \cdot r_{rel}$.

3.5.1.2.4. PRZEJŚCIE MIĘDZY STANAMI

Po odrzuceniu pacjentów umierających w danym cyklu oraz przeniesieniu pacjentów zaprzestających stosowania przypisanego leczenia do grupy „*off-treatment*”, opisane w rozdziale 3.5.1.1. macierze prawdopodobieństw przejść między stanami są wykorzystywane do oceny obsadzenia poszczególnych stanów przez pacjentów z analizowanej kohorty.

Przy ocenie przejść pacjentów ze stanu RRMS do innego poziomu niepełnosprawności stanu RRMS lub do stanu SPMS wykorzystywany jest iloczyn macierzy:

$$(n_1 \quad n_2 \quad \dots \quad n_{11}) \times \begin{pmatrix} p_{1,1} & p_{1,2} & \dots & p_{1,22} \\ p_{2,1} & p_{2,2} & \dots & p_{2,22} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ p_{11,1} & p_{11,2} & \dots & p_{11,22} \end{pmatrix}$$

gdzie: każdy indeks (liczba z zakresu od 1 do 22) określa specyficzny stan modelu (1 to stan EDSS 0 RRMS, 2 to EDSS 1-1,5 RRMS, ..., 12 to EDSS 0 SPMS, ..., 22 to EDSS 10 SPMS), n_i to liczba pacjentów w stanie i przed przejściem, $p_{i,j}$ to prawdopodobieństwo przejścia ze stanu i do stanu j w danym cyklu.

Wynikiem iloczynu jest wektor 1x22 określający obsadzenie wszystkich stanów klinicznych przez pacjentów rozpoczynających dany cykl w stanie RRMS.

Wśród pacjentów z grupy „*off-treatment*” uwzględniona jest macierz prawdopodobieństw przejść określająca naturalny przebieg leczenia; wśród pacjentów z grupy „*on-treatment*” – macierz skorygowana z uwzględnieniem determinantów skuteczności poszczególnych schematów terapeutycznych.

Analogiczny iloczyn macierzy pozwala określić obsadzenie pacjentów w stanie SPMS przy uwzględnieniu pacjentów będących w tym stanie na początku danego cyklu:

$$(n_{12} \quad n_{13} \quad \dots \quad n_{22}) \times \begin{pmatrix} p_{12,12} & p_{12,13} & \dots & p_{12,22} \\ p_{13,12} & p_{13,13} & \dots & p_{13,22} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ p_{22,12} & p_{22,13} & \dots & p_{22,22} \end{pmatrix} = (n_{12} \quad n_{13} \quad \dots \quad n_{22})'$$

3.5.1.2.5. KRYTERIA ZAPRZESTANIA STOSOWANIA PORÓWNYWANYCH INTERWENCJI

Jak opisano w rozdziale 2.2.3., w modelu udostępnione są dwa podstawowe kryteria zaprzestania leczenia z powodów innych niż wystąpienie działań niepożądanych, rezygnacji pacjenta niezależnie od przyczyny, czy braku skuteczności leczenia:

- osiągnięcie zdefiniowanego poziomu niepełnosprawności w skali EDSS;
- progresja do SPMS.

Identyfikacji pacjentów zaprzestających leczenie w wyniku spełnienia ww. kryteriów dokonywana jest w modelu zaraz po ocenie obsadzenia stanów przez pacjentów z analizowanej populacji w ramach modelowanej progresji choroby.

Pacjenci spełniający ww. kryteria zaprzestania stosowania porównywanych interwencji przenoszeni są z grupy „*on-treatment*” do grupy „*off-treatment*” zaraz po etapie implementacji macierzy prawdopodobieństw przejść między stanami, opisanym w poprzednim rozdziale.

3.5.1.2.6. KALKULACJE DOTYCZĄCE KOŃCA CYKLU

Po wprowadzeniu modyfikacji opisanych w rozdziałach 3.5.1.2.1.-3.5.1.2.5., w modelu określane jest obsadzenie poszczególnych stanów klinicznych na koniec każdego cyklu (osobno dla pacjentów z grup „*on-treatment*” i „*off-treatment*”).

Model zakłada, że dystrybucja pacjentów w poszczególnych stanach klinicznych na początku kolejnego cyklu będzie taka sama jak dystrybucja pacjentów pod koniec danego cyklu, co pozwala modelować przebieg analizowanego schorzenia w całym horyzoncie analizy bez utraty pacjentów z obserwacji i przy możliwości wiarygodnej implementacji korekty połowy cyklu.

3.5.1.3. KOREKTA POŁOWY CYKLU

Po przeprowadzeniu wszystkich obliczeń opisanych powyżej, korekta połowy cyklu została uwzględniona w modelu.

W tym celu uśredniono liczbę pacjentów w każdym stanie na początku i na końcu każdego cyklu [74], [75]. Tak określoną dystrybucję pacjentów w poszczególnych stanach wykorzystano do kalkulacji kosztów, lat życia i QALY w cyklu.

3.5.1.4. OCENA UŻYTECZNOŚCI I SZACOWANIE QALY

Model umożliwia ocenę QALY wśród pacjentów z analizowanej populacji oraz utratę użyteczności wśród opiekunów pacjentów z analizowanej populacji.

Dane wejściowe modelu ekonomicznego obejmują zależne od EDSS, wystąpienia rzutu i postaci choroby wagi użyteczności opisane w rozdziale 3.6.3.

Mając na uwadze potencjalne różnice w profilu bezpieczeństwa porównywanych interwencji modelowano także wpływ wystąpienia działań niepożądanych na użyteczność pacjentów z analizowanej populacji (dane wejściowe również opisano w rozdziale 3.6.3.).

W ramach oceny wypadkowej wagi użyteczności pacjenta znajdującego się w danym stanie klinicznym modelu Markowa, któremu przypisano zależną od EDSS i postaci choroby wagę użyteczności, w pierwszej kolejności określone jest prawdopodobieństwo wystąpienia rzutu choroby wśród pacjentów znajdujących się w danym stanie.

W tym celu wykorzystano przekształcenia analogiczne do tych przedstawionych w rozdziale 3.5.1.2.3. konwertując dodatkowo określone współczynniki wystąpienia rzutu na prawdopodobieństwa; wykorzystano następującą formułę:

$$p_{rel,k} = 1 - e^{r_{rel} \cdot [1 - (1 - IRR_{rel}) \cdot w_k]}$$

gdzie: $p_{rel,k}$ to prawdopodobieństwo wystąpienia rzutu w cyklu k ; r_{rel} to zależny od EDSS i postaci choroby współczynnik wystąpienia rzutu (ang. *rate*) w grupie pacjentów niestosujących porównywanych interwencji (naturalny przebieg schorzenia); IRR_{rel} to względny iloraz częstotliwości

występowania rzutów choroby po zastosowaniu danego schematu terapeutycznego w miejsce placebo; w_k to współczynnik dotyczący zmniejszania się efektu terapeutycznego u leczonego pacjenta w roku k (przyjmujący wartości z przedziału zamkniętego od 0% do 100%).

Wśród pacjentów niepoddawanych leczeniu z wykorzystaniem porównywanych opcji terapeutycznych przedstawiona formuła ulega skróceniu do postaci $p_{rel,k} = 1 - e^{r_{rel}}$.

Przedstawione powyżej prawdopodobieństwo określone jest dla każdego stanu klinicznego modelu Markowa i dla każdego kolejnego cyklu, osobno dla pacjentów z grupy „on-treatment” i „off-treatment”.

Następnie określone jest wypadkowa waga użyteczności dla każdego stanu modelu Markowa i w każdym cyklu należącym do horyzontu czasowego analizy przy uwzględnieniu przekształcenia: $U_{i,k} = p_{rel,i,k} \cdot U_{i,rel} + (1 - p_{rel,i,k}) \cdot U_{i,no\ rel}$, gdzie: $U_{i,k}$ to wypadkowa waga użyteczności dla stanu i w cyklu k ; $U_{i,rel}$ to waga użyteczności dla stanu i wśród pacjentów z rzutem choroby; $U_{i,no\ rel}$ to waga użyteczności dla stanu i wśród pacjentów bez rzutu choroby; $p_{rel,i,k}$ to prawdopodobieństwo wystąpienia rzutu choroby wśród pacjentów w stanie i w cyklu k .

Model umożliwia dodatkowo określenie sumarycznej utraty QALY wśród opiekunów pacjentów z analizowanej populacji oraz umożliwia kalkulację zależnej od wieku pacjenta zmiany użyteczności w przypadku pojawienia się wiarygodnych informacji potwierdzających obecność tego efektu.

Wśród pacjentów z grupy „on-treatment” model umożliwia również implementację utraty użyteczności wynikającej z wystąpienia działań niepożądanych w trakcie stosowania porównywanych opcji terapeutycznych. Utraty QALY wynikającej z wystąpienia działań niepożądanych skalkulowana jest w oparciu o następującą formułę: $U = U_{serious} \cdot I \cdot p_{serious} \cdot Dur_{serious} + U_{non\ serious} \cdot I \cdot (1 - p_{serious}) \cdot Dur_{non\ serious}$, gdzie: U to utrata użyteczności wynikająca z wystąpienia danego działania niepożądanego; $U_{serious}$ and $U_{non\ serious}$ są to utraty użyteczności obserwowane w trakcie trwania odpowiednio poważnych i łagodnych działań niepożądanych; I to współczynnik występowania danego działania niepożądanego w grupie; $Dur_{serious}$ and $Dur_{non\ serious}$ są to długości występowania odpowiednio poważnych i łagodnych działań niepożądanych (wyrażone w liczbie cykli, np. 0,01 cyklu odpowiada 3,6525 dniom); $p_{serious}$ to prawdopodobieństwo, że wskazane działanie niepożądane jest poważne.

Następnie wyniki ww. kalkulacji dla wszystkich działań niepożądanych zostają zsumowane i tak określona sumaryczna utrata QALY wynikająca z profilu bezpieczeństwa danej interwencji przypisywana jest pacjentom z grupy „on-treatment”.

Po ocenie wszystkich aspektów związanych z jakością życia (wypadkowej wagi użyteczności w każdym stanie klinicznym modelu, wypadkowej utraty użyteczności opiekunów, utraty użyteczności wynikającej z działań niepożądanych), określone wagi użyteczności mnożone są przez liczbę pacjentów w danym stanie klinicznym, w każdym cyklu. W celu kalkulacji wypadkowej liczby QALY w danej kohorcie pacjentów z analizowanej populacji w analizowanym horyzoncie czasowym wyniki przedstawionych kalkulacji dla poszczególnych cykli zostają zsumowane z lub bez uwzględnienia współczynnika dyskonta.

3.5.1.5. SZACOWANIE KOSZTU

Ocena sumarycznych kosztów zastosowania porównywanych interwencji dokonywana jest na zasadach analogicznych do oceny sumarycznych efektów zdrowotnych (QALY), przy czym sumaryczny koszt leczenia rzutów choroby określany jest bez uprzedniej konwersji współczynników zapadalności na prawdopodobieństwo wystąpienia rzutu w cyklu (iloczyn liczby zdarzeń w cyklu i kosztu zdarzenia).

Wypadkowy koszt leczenia działań niepożądanych określany jest przy uwzględnieniu następującego algorytmu: $C = C_{serious} \cdot I \cdot p_{serious} + C_{non\ serious} \cdot I \cdot (1 - p_{serious})$, gdzie: C to ważony koszt danego działania niepożądanego w grupie; $C_{serious}$ i $C_{non\ serious}$ są to koszty leczenia epizodu ciężkiego i łagodnego działania niepożądanego; I to współczynnik wystąpienia działania niepożądanego w grupie w danym roku; $p_{serious}$ to prawdopodobieństwo, że dane działanie niepożądane jest poważne.

3.5.2. ŹRÓDŁA DANYCH WYKORZYSTANE W ANALIZIE

Dane wejściowe modelu ekonomicznego obejmują następujące kategorie:

- 1) wejściową charakterystykę pacjentów z analizowanej populacji (arkusz „*Patient Characteristics*”);
- 2) naturalny przebieg choroby uwzględniający bazowe macierze prawdopodobieństw przejść między stanami wśród pacjentów niestosujących porównywanych opcji terapeutycznych oraz roczne wskaźniki występowania rzutów choroby wśród pacjentów z RRMS niestosujących porównywanych opcji terapeutycznych i wśród pacjentów z SPMS (arkusz „*Natural History*”);
- 3) determinanty dodatkowego efektu zastosowania porównywanych opcji terapeutycznych (wpływ leczenia na tempo progresji choroby i częstotliwość występowania rzutów choroby), roczne ryzyko dyskontynuacji leczenia oraz wskaźniki występowania działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (arkusze „*Treatment*” i „*Adverse Events*”);
- 4) zależne od postaci choroby, wystąpienia rzutu i stopnia niepełnosprawności wagi użyteczności oraz zależne od stopnia niepełnosprawności utraty użyteczności wśród opiekunów pacjentów z analizowanej populacji (arkusz „*Utilities*”);

- 5) dane dotyczące śmiertelności pacjentów z analizowanej populacji obejmujące zależne od wieku i płci ryzyko zgonu wśród osób z populacji generalnej oraz modyfikatory ryzyka zgonu wśród pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (arkusz „*Mortality*”);
- 6) dane kosztowe obejmujące: zależny od stopnia niepełnosprawności koszt opieki wspomagającej, koszt leczenia rzutu choroby, koszt stosowania porównywanych opcji terapeutycznych, koszt podawania analizowanych opcji terapeutycznych oraz koszt monitorowania leczenia z wykorzystaniem porównywanych opcji terapeutycznych (arkusze „*Costs*” i „*Treatment Costs*”).

W ramach niniejszego rozdziału przedstawiono informacje na temat wszystkich ww. kategorii za wyjątkiem: 3) i 4) omówionych w rozdziale 3.6. oraz 6) omówionej w rozdziale 3.7.

Jak wspomniano na początku niniejszego opracowania w modelu uwzględniono w pierwszej kolejności dane dotyczące pacjentów z analizowanej populacji leczonych w warunkach polskich; w przypadku braku takich danych uwzględniono informacje z badania klinicznego dla wnioskowanej technologii, a jeżeli dane z badania klinicznego nie były wystarczające uwzględniono opublikowane dane dotyczące praktyki klinicznej z innych krajów.

Dane z badania klinicznego ADVANCE zostały częściowo wykorzystane przy ocenie naturalnego przebiegu choroby oraz przy ocenie wag użyteczności. Wyniki meta-analizy sieciowej [41] zostały wykorzystane przy ocenie skuteczności porównywanych interwencji.

Dwa główne źródła danych zostały wykorzystane w ramach modelu do oceny parametrów modelowania przy braku pełnych informacji dotyczących polskich pacjentów i pacjentów włączonych do badania klinicznego ADVANCE: zbiór danych z London, Ontario MS oraz badanie UK MS.

Dane wejściowe, które nie mogły zostać określone na podstawie ww. źródeł zostały oszacowane przy wykorzystaniu innych opublikowanych informacji lub opinii ekspertów współpracujących przy tworzeniu modelu ekonomicznego przez Zamawiającego.

3.5.2.1. INFORMACJE NA TEMAT DODATKOWYCH ŹRÓDEŁ INFORMACJI

3.5.2.1.1. ZBIÓR DANYCH Z LONDON, ONTARIO MS

Baza Londyn, Ontario MS zawiera dane pacjentów z London Multiple Sclerosis Clinic (London Health Sciences Centre, Kanada).

Klinika została założona w 1972 roku i stanowiła ośrodek referencyjny opieki długoterminowej pacjentów ze stwardnieniem rozsianym dla południowo-zachodniej prowincji Ontario. Pacjentów badano raz w roku lub co pół roku bez względu na przebieg choroby. Niepełnosprawność oceniano za pomocą skali stanu niepełnosprawności DSS (ang. *Disability Status Scale*). Zbieranie danych zostało zakończone w 2000 roku.

Pacjentów z Londyn, Ontario MS przepisano do 4 podstawowych grup zgodnie ze zdiagnozowaną postacią choroby: łagodna RRMS, aktywna RRMS, wysoce aktywna RRMS i pierwotnie progresywna postać stwardnienia rozsianego (PPMS, ang. *primary-progressive multiple sclerosis*).

Po zakończeniu 2-letniego okresu wstępnego w ramach którego na podstawie liczby rzutów choroby pacjentów przypisywano do poszczególnych grup, każdy pacjent z RRMS był obserwowany do momentu zgonu lub konwersji do formy wtórnie progresywnej (SPMS) [76]-[78].

Podstawowe informacje na temat charakterystyki wejściowej pacjentów obserwowanych w ramach badania Londyn, Ontario MS [76]-[78] przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Charakterystyka pacjentów z Londyn, Ontario MS [76]-[78].

	PPMS	RRMS (wszyscy)	RRMS (łagodna)	RRMS (aktywna)	RRMS (wysoce aktywna)
Liczba pacjentów	217	806	389	105	246
Odsetek mężczyzn	42,9%	31,3%	31,4%	35,2%	28,5%
Średni wiek w momencie rozpoznania (SD)	38,6 (10,3)	28,5 (8,9)	28,2 (8,8)	28,2 (8,7)	29,0 (9,4)
Średni okres obserwacji, w latach (SD)	21,7 (9,2)	22,0 (10,6)	25,5 (10,9)	21,1 (9,1)	17,8 (7,7)

Bazową macierze prawdopodobieństw przejść między stanami określoną na podstawie wyników analizy tego rejestru wykorzystano w wielu poprzednich ocenach technologii medycznych [79]-[81] i opublikowanych analizach ekonomicznych [82].

We wszystkich przypadkach bazowe macierze przejść między stanami zostały opracowane z wykorzystaniem wielostanowego modelu Markowa (ang. *multi-state Markov, MSM*) zarówno z uwzględnieniem jak i z pominięciem dodatkowych zmiennych określających przykładowo wiek, płeć, czy postać choroby, które mogą zostać uwzględnione w ramach MSM przy wykorzystaniu standardowego modelu proporcjonalności hazardu.

Metoda MSM pozwala określić współczynniki występowania przejść pomiędzy poszczególnymi poziomami niepełnosprawności pacjenta ze stwardnieniem rozsianym. Metoda wymaga dostępu do indywidualnych danych pacjentów i przyjmuje następujące założenia: współczynniki przejść są

podobne w całym badaniu, współczynniki przejść dla danego stanu nie zależą od czasu jaki pacjent spędził w danym stanie.

Zgodnie z uzyskanymi informacjami od Zamawiającego [161], dane Londyn, Ontario MS zostały w 2009 roku poddane intensywnemu procesowi oceny jakości danych prowadzonemu przez grupę ekspertów z Sylvia Lawry Centre. Nieznaczne niespójności danych zostały rozwiązane i po zakończeniu procesu udostępniono informacje o wysokiej jakości dotyczące 949 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, w tym 77% (733) z RRMS.

Każdy MSM opracowany na podstawie danych z Londyn, Ontario MS został poddany walidacji z wykorzystaniem okresu wstępnego badania. W większości analiz zidentyfikowanych w ramach przeglądu [82] wykorzystano macierze przejść między stanami, które pozytywnie przeszłyby ww. proces walidacji.

Szczegółowe informacje na temat wykorzystanej bazy danych znajdują się w publikacjach referencyjnych [76]-[78].

Informacje z Londyn, Ontario MS zostały w ramach niniejszej analizy ekonomicznej wykorzystane przy ocenie: prawdopodobieństw przejść między poziomami niepełnosprawności w ramach stanu RRMS, prawdopodobieństw przejść ze stanu RRMS do SPMS i prawdopodobieństw przejść między poziomami niepełnosprawności w ramach stanu SPMS (por. rozdział 3.5.2.3.).

3.5.2.1.2. BADANIE UK MS

Badanie kwestionariuszowe UK MS zostało wykorzystane przy ocenie wag użyteczności charakteryzujących poszczególne poziomy niepełnosprawności pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Jego wyniki wykorzystano w wielu poprzednich ocenach technologii medycznych [109], [110], [114] i opublikowanych analizach ekonomicznych [82].

Kwestionariusz wykorzystany w badaniu UK MS miał na celu uzyskanie danych demograficznych, informacji na temat schorzenia, ocenę zużycia zasobów medycznych i ocenę jakości życia. Kwestionariusz został przystosowany do warunków brytyjskich przy uwzględnieniu opinii pielęgniarek, neurologów i ekspertów z brytyjskiego funduszu i stowarzyszenia chorych na stwardnienie rozsiane (*Multiple Sclerosis Trust, Multiple Sclerosis Society*) [83].

W badaniu udział wzięło 2048 pacjentów z różną postacią choroby. Wskaźnik odpowiedzi na ankiety został ustalony na 15,8%.

Oceny jakości życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym dokonano przy uwzględnieniu 5-wymiarowego kwestionariusza EuroQol (EQ-5D). Na podstawie danych uzyskanych z ankiet przeprowadzono wielokierunkową regresję liniową w celu identyfikacji istotnych czynników predykcyjnych jakości życia pacjenta ze stwardnieniem rozsianym [83].

Informacje z badania kwestionariuszowego UK MS zostały w ramach niniejszej analizy ekonomicznej wykorzystane przy ocenie: wskaźników występowania rzutów choroby wśród pacjentów w stanie RRMS i SPMS (por. rozdział 3.5.2.3.4.) oraz przy ocenie zależnych od poziomu niepełnosprawności i postaci choroby wag użyteczności (por. rozdział 3.6.3.).

3.5.2.2. WYJŚCIOWA CHARAKTERYSTYKA ANALIZOWANEJ POPULACJI PACJENTÓW

Mając na uwadze brak informacji na temat charakterystyki polskich pacjentów rozpoczynających leczenie w programie „leczenie stwardnienia rozsianego” [37], w opracowaniu uwzględniono charakterystykę pacjentów w momencie włączenia do badania klinicznego ADVANCE.

Populacja pacjentów w punkcie początkowym analizy uwzględnia tym samym 29,2% mężczyzn (95% CI dla rozkładu $Beta[441;1512-441]$: 26,9% – 31,5%) i 70,2% kobiet, w średnim wieku 36,5 lat (zakres: 18 – 61 lat) [71].

Dystrybucję pacjentów w poszczególnych stanach EDSS RRMS w punkcie początkowym analizy podstawowej ustalono na podstawie nieopublikowanych informacji z badania klinicznego ADVANCE.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono opcjonalne źródła informacji na temat charakterystyki pacjentów z analizowanej populacji – dane z badania kwestionariuszowego UK MS [83] (scenariusz „UK MS Survey”) oraz dane pochodzące z Wielkiej Brytanii – dane dotyczące pacjentów ze stwardnieniem rozsianym stosujących leki objęte porozumieniem podziału ryzyka [121] (scenariusz „UK Risk Sharing Scheme”).

Informacje na temat charakterystyki wyjściowej pacjentów z analizowanej populacji zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Charakterystyka pacjentów z analizowanej populacji w punkcie początkowym modelowania.

	Badanie ADVANCE	„UK Risk Sharing Scheme”	„UK MS Survey”
Odsetek mężczyzn	29,2%	25,1%	24,7%
Średni wiek	36,5	39,3	51,4
Dystrybucja EDSS			

	Badanie ADVANCE	„UK Risk Sharing Scheme”	„UK MS Survey”
0	5,62%	2,89%	1,37%
1 – 1,5	25,86%	13,81%	7,37%
2 – 2,5	28,11%	22,86%	8,79%
3 – 3,5	24,27%	20,72%	3,76%
4 – 4,5	12,30%	15,20%	9,42%
5 – 5,5	3,84%	11,02%	15,77%
6 – 6,5	0,00%	13,51%	34,42%
7 – 7,5	0,00%	0,00%	10,25%
8 – 8,5	0,00%	0,00%	8,06%
9 – 9,5	0,00%	0,00%	0,78%

Na uwagę zasługuje, że ze względu na specyficzne dla polskich warunków kryteria wykluczenia ze stosowania porównywanych interwencji (EDSS ≥ 5 , por. rozdział 2.2.3.), część pacjentów z analizowanej kohorty już od pierwszego cyklu będzie wykluczana z dalszego leczenia (3,84% w ramach analizy podstawowej).

Powyższe wynika z nieznacznie odmiennych kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego oraz do badania klinicznego ADVANCE – do badania klinicznego włączano również pacjentów, u których poziom niepełnosprawności oceniany był na EDSS=5 [71].

Przedstawiony aspekt nie ma istotnego wpływu na obserwowane różnice pomiędzy interwencjami, gdyż z każdej kohorty w pierwszym cyklu wykluczany jest ten sam odsetek pacjentów – tylko 3,84% w ramach analizy podstawowej.

3.5.2.3. NATURALNY PRZEBIEG CHOROBY

3.5.2.3.1. PRAWDOPODOBIEŃSTWO PRZEJŚCIA MIĘDZY STANAMI EDSS WŚRÓD PACJENTÓW Z RRMS

W modelu umożliwiające są następujące scenariusze oceny bazowego prawdopodobieństwa przejść między poziomami EDSS stanu RRMS:

- wariant podstawowy uwzględniający indywidualne dane pacjentów włączonych do badania ADVANCE uzupełnione informacjami z bazy Londyn, Ontario MS („ADVANCE Trial + London Ontario”) [71], [76];
- wariant analizy wrażliwości uwzględniający wyłącznie informacje z bazy Londyn, Ontario MS („London Ontario”) [76],
- wariant analizy wrażliwości uwzględniający indywidualne dane pacjentów włączonych do badań klinicznych dla produktu Tecfidera® (fumaran dimetylu; Biogen Idec) uzupełnione informacjami z bazy Londyn, Ontario MS („DEFINE/CONFIRM Trials + London, Ontario”) [76], [84], [85],

- wariant analizy wrażliwości uwzględniający informacje z bazy danych obejmujących pacjentów z Kanady rozpoznanych przed osiągnięciem 28 roku życia („*British Columbia (Age at onset < 28 years)*”) [86],
- wariant uwzględniający informacje z bazy danych obejmujących pacjentów z Kanady rozpoznanych po 28. roku życia („*British Columbia (Age at onset ≥ 28 years)*”) [86].

W ramach analizy podstawowej, przy braku informacji na temat naturalnego przebiegu choroby wśród pacjentów z Polski, uwzględniono dane dotyczące pacjentów włączonych do badania klinicznego będącego dowodem na skuteczność wnioskowanej technologii.

Wariant analizy podstawowej uwzględnia informacje z badania klinicznego ADVANCE przy ocenie prawdopodobieństw przejść między poziomami EDSS z zakresu od 0 do 5 oraz informacje z bazy Londyn, Ontario MS w zakresie oceny prawdopodobieństw przejść między poziomami EDSS 6-9.

Na podstawie indywidualnych danych pacjentów włączonych do ramienia placebo badania ADVANCE, z wykorzystaniem metody MSM określono macierz prawdopodobieństw przejść między poziomami EDSS 0-5 stanu RRMS. Wykorzystano w tym celu pakiet statystyczny R (dodatek MSM).

Wyniki procedury przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Wyniki analizy MSM danych pacjentów z grupy placebo badania ADVANCE (populacja ITT).

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	9–9,5	Suma
0	0,85000	0,05000	0,10000	-	-	-	-	-	-	-	1,00000
1–1,5	0,02460	0,83610	0,11480	0,02460	-	-	-	-	-	-	1,00010
2–2,5	0,01400	0,15390	0,67840	0,10490	0,04900	0,00000	-	-	-	-	1,00020
3–3,5	0,00000	0,00880	0,13270	0,73450	0,08850	0,01770	-	-	-	-	0,98220
4–4,5	0,00000	0,02330	0,00000	0,23250	0,55820	0,09300	-	-	-	-	0,90700
5–5,5	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,06670	0,86670	-	-	-	-	0,93340
6–6,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,00000
7–7,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,00000
8–8,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,00000
9–9,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,00000

Zastosowany algorytm MSM ma naturę iteracyjną doząc do zbieżności w momencie spełnienia odpowiednio zdefiniowanych kryteriów. Z tego powodu macierz wynikowa procedury zawiera rzędy, które nie sumują się do 1 i konieczne jest skalowanie wyników algorytmu.

Dodanie prawdopodobieństw przejść między poziomami EDSS 6-9 z bazy Londyn, Ontario MS [76] skutkuje powstaniem macierzy przedstawionej poniżej.

Ponieważ w bazie Londyn, Ontario MS [76] nie było pacjentów z EDSS=0, pierwszy rząd poniższej tabeli uzupełniono danymi z badania ADVANCE.

Tabela 5. Surowa macierz przejść między stanami RRMS uwzględniająca dane z badania ADVANCE i informacje z bazy Londyn, Ontario MS [76].

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	9–9,5	Suma
0	0,8500	0,05000	0,10000	0,00000	0,00000	0,00000	0,0000	0,0000	0,00000	0,00000	1,00000
1–1,5	0,0246	0,83602	0,11479	0,02460	0,00000	0,00000	0,0057	0,0008	0,00045	0,00000	1,00695
2–2,5	0,0140	0,15387	0,67826	0,10488	0,04899	0,00000	0,0104	0,0005	0,00045	0,00000	1,01135
3–3,5	0,0000	0,00896	0,13510	0,74781	0,09010	0,01802	0,0643	0,0047	0,00404	0,00003	1,07307
4–4,5	0,0000	0,02569	0,00000	0,25634	0,61544	0,10254	0,1409	0,0094	0,00669	0,00006	1,15705
5–5,5	0,0000	0,00000	0,00000	0,00000	0,07146	0,92854	0,3753	0,0278	0,02330	0,00020	1,42660
6–6,5	-	-	-	-	-	-	0,8940	0,0490	0,05627	0,00070	0,99997
7–7,5	-	-	-	-	-	-	-	0,8068	0,18882	0,00440	1,00002
8–8,5	-	-	-	-	-	-	-	-	0,99450	0,00550	1,00000
9–9,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,00000	1,00000

W celu skorelowania wszystkich informacji (zapewnienia sumowania prawdopodobieństw w rzędach do 1) każdy wpis macierzy pochodzący z badania ADVANCE pomnożono przez współczynniki *1-suma wpisów pochodzących z bazy Londyn, Ontario MS* (założono tym samym wyższą wagę wyników badania UK MS, co uzasadniono wyższą wiarygodnością informacji uzyskanych z badania UK MS; wyniki walidacji zewnętrznej potwierdziły zasadność przeprowadzenia tego typu modyfikacji; por. rozdział 6.3.).

Wynikiem tej procedury jest macierz prawdopodobieństw przejść między stanami przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 6. Bazowa macierz prawdopodobieństw przejść między poziomami EDSS stanu RRMS – wariant analizy podstawowej.

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	9–9,5	Suma
0	0,8500	0,0500	0,1000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000
1–1,5	0,0244	0,8302	0,1140	0,0244	0,0000	0,0000	0,0057	0,0008	0,0005	0,0000	1,0000
2–2,5	0,0138	0,1521	0,6706	0,1037	0,0484	0,0000	0,0104	0,0005	0,0005	0,0000	1,0000
3–3,5	0,0000	0,0083	0,1252	0,6932	0,0835	0,0167	0,0643	0,0047	0,0040	0,0000	1,0000
4–4,5	0,0000	0,0217	0,0000	0,2161	0,5188	0,0864	0,1409	0,0094	0,0067	0,0001	1,0000

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	9–9,5	Suma
5–5,5	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0410	0,5324	0,3753	0,0278	0,0233	0,0002	1,0000
6–6,5	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,8940	0,0490	0,0563	0,0007	1,0000
7–7,5	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,8068	0,1888	0,0044	1,0000
8–8,5	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,9945	0,0055	1,0000
9–9,5	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000	1,0000

Uwzględnione w ramach analizy wrażliwości bazowe macierze prawdopodobieństw przejść między poziomami EDSS stanu RRMS zostały opisane poniżej.

Wariant uwzględniający informacje z bazy Londyn, Ontario MS [76] został uzupełniony informacjami z badania klinicznego ADVANCE w zakresie prawdopodobieństw przejść wśród pacjentów rozpoczynających z poziomu EDSS=0 (baza Londyn, Ontario MS nie zawiera informacji na temat takich pacjentów).

Tabela 7. Bazowa macierz prawdopodobieństw przejść między poziomami EDSS stanu RRMS – wariant analizy wrażliwości „London Ontario”.

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	9–9,5	Suma
0	0,8500	0,05000	0,10000	0,0698	0,0163	0,0014	0,0002	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000
1–1,5	0,0000	0,8164	0,1259	0,0430	0,0051	0,0026	0,0057	0,0008	0,0005	0,0000	1,0000
2–2,5	0,0000	0,0000	0,8341	0,1328	0,0147	0,0069	0,0104	0,0005	0,0004	0,0000	1,0000
3–3,5	0,0000	0,0000	0,0000	0,8453	0,0637	0,0178	0,0643	0,0047	0,0040	0,0000	1,0000
4–4,5	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,6882	0,1548	0,1409	0,0094	0,0067	0,0001	1,0000
5–5,5	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,5733	0,3753	0,0278	0,0233	0,0002	1,0000
6–6,5	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,8940	0,0490	0,0563	0,0007	1,0000
7–7,5	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,8068	0,1888	0,0044	1,0000
8–8,5	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,9945	0,0055	1,0000
9–9,5	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000	1,0000

Wariant analizy wrażliwości uwzględniający wyniki badań klinicznych dla fumaranu dimetylu opiera się na informacjach z badań klinicznych CONFIRM i DEFINE [84], [85] przy ocenie prawdopodobieństw przejść między poziomami EDSS z zakresu od 0 do 7 oraz informacje z bazy Londyn, Ontario MS w zakresie oceny prawdopodobieństw przejść między poziomami EDSS 8-9. Bazowa macierz prawdopodobieństw przejść między stanami w ramach tego wariantu została określona w analogiczny sposób jak w przypadku wariantu podstawowego.

Tabela 8. Bazowa macierz prawdopodobieństw przejść między poziomami EDSS stanu RRMS – wariant analizy wrażliwości „DEFINE/CONFIRM Trials + London, Ontario”.

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	9–9,5	Suma
0	0,3113	0,2892	0,3118	0,0698	0,0163	0,0014	0,0002	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000
1–1,5	0,1781	0,2313	0,4193	0,1273	0,0387	0,0039	0,0007	0,0001	0,0005	0,0000	1,0000
2–2,5	0,0598	0,1305	0,4925	0,2150	0,0878	0,0110	0,0025	0,0005	0,0004	0,0000	1,0000
3–3,5	0,0186	0,0550	0,2986	0,3223	0,2412	0,0443	0,0129	0,0029	0,0040	0,0000	1,0000
4–4,5	0,0045	0,0174	0,1267	0,2508	0,4112	0,1206	0,0482	0,0137	0,0067	0,0001	1,0000
5–5,5	0,0008	0,0037	0,0333	0,0961	0,2517	0,2953	0,2108	0,0849	0,0233	0,0002	1,0000
6–6,5	0,0002	0,0008	0,0091	0,0343	0,1229	0,2575	0,3286	0,1896	0,0563	0,0007	1,0000
7–7,5	0,0000	0,0002	0,0027	0,0127	0,0569	0,1687	0,3086	0,2570	0,1888	0,0044	1,0000
8–8,5	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,9945	0,0055	1,0000
9–9,5	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000	1,0000

Dwa ostatnie warianty uwzględniające informacje z bazy pacjentów ze stwardnieniem rozsianym z Kolumbii Brytyjskiej zostały przedstawione w tabeli 3. referencyjnej publikacji [86].

Na uwagę zasługuje, że w ramach niniejszej analizy ekonomicznej dane z [86] nie zostały uwzględnione nawet w ramach analizy wrażliwości.

Powodem tego jest fakt, iż w badaniu [86] łącznie poddano obserwacji pacjentów z RRMS i SPMS co poskutkowało, iż określona macierz przejść nie rozróżnia konwersji między postaciami choroby – zakłada takie same prawdopodobieństwa przejść między poziomami EDSS (regresja i progresja poziomu EDSS) wśród pacjentów z SPMS i RRMS.

Dla wariantów uwzględniających dane z [86], model został zaprojektowany z pominięciem stanu SPMS – naliczane są wówczas wyłącznie koszty i efekty wśród pacjentów w stanie RRMS przy technicznym założeniu braku możliwości przejścia ze stanu RRMS do stanu SPMS (w praktyce stan „RRMS” uwzględnia łącznie pacjentów z RRMS i SPMS).

Wariant uwzględniający dane z [86] nie pozwala tym samym na zastosowanie kryterium zakończenia leczenia w momencie konwersji postaci choroby do SPMS. Tym sposobem zawyża zarówno koszty zastosowanego leczenia jak i jego efekty (zakłada, że nawet u części pacjentów u których wystąpiłaby konwersja do SPMS przypisywany jest dodatkowy efekt pod postacią redukcji tempa progresji i redukcji częstotliwości występowania rzutów choroby).

Użytkownik ma możliwość wyboru ww. wariantów w arkuszu „*Natural History*” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

W przypadku testowania wyników modelu przy uwzględnieniu danych z [86] sugerowane jest również przeprowadzenie następującej modyfikacji: po sprawdzeniu wyników zakładających brak konwersji do SPMS (wariant uwzględniający dane z [86]) należy w komórki z zakresu 'Natural History'!F34:F42

wpisać dane podstawowe opisane w rozdziale 3.5.2.3.2. umożliwiając tym samym otrzymanie wyników modelu przy założeniu, że informacje z [86] dotyczą wyłącznie pacjentów z RRMS.

Przy ww. założeniu zostaną otrzymane wyniki zbliżone do wyników analizy podstawowej (otrzymane wyniki będą nieznacznie bardziej korzystne dla wnioskowanej technologii niż w ramach analizy podstawowej).

3.5.2.3.2. PRAWDOPODOBIENSTWO PRZEJŚCIA MIĘDZY RRMS A SPMS

Zależne od poziomu niepełnosprawności prawdopodobieństwa konwersji postaci choroby z RRMS do SPMS zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 9. Prawdopodobieństwa konwersji do SPMS [76].

EDSS	Prawdopodobieństwo konwersji do SPMS
0	0,0000
1–1,5	0,0030
2–2,5	0,0321
3–3,5	0,1166
4–4,5	0,2104
5–5,5	0,2987
6–6,5	0,2372
7–7,5	0,2535
8–8,5	0,1525
9–9,5	1,0000

3.5.2.3.3. PRAWDOPODOBIENSTWO PRZEJŚCIA MIĘDZY STANAMI EDSS WŚRÓD PACJENTÓW Z SPMS

W opracowaniu wykorzystano jedyne dostępne, wiarygodne źródło informacji dotyczące przejść między poziomami EDSS stanu SPMS – bazę Londyn, Ontario MS [76].

Przedstawiona poniżej macierz prawdopodobieństw przejść między poziomami EDSS stanu SPMS została określona w analogiczny sposób do macierzy stanu RRMS (wykorzystano metodę MSM).

Tabela 10. Bazowa macierz prawdopodobieństw przejść między poziomami EDSS stanu SPMS [76].

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	9–9,5	Suma
0	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	nd
1–1,5	0,0000	0,7692	0,1538	0,0769	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000
2–2,5	0,0000	0,0000	0,6357	0,2713	0,0620	0,0233	0,0078	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000
3–3,5	0,0000	0,0000	0,0000	0,6291	0,2527	0,0769	0,0330	0,0027	0,0055	0,0000	1,0000
4–4,5	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,4854	0,3504	0,1387	0,0073	0,0182	0,0000	1,0000

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	9–9,5	Suma
5–5,5	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,6325	0,3173	0,0221	0,0261	0,0020	1,0000
6–6,5	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,7631	0,1903	0,0446	0,0020	1,0000
7–7,5	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,8046	0,1891	0,0062	1,0000
8–8,5	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,9258	0,0742	1,0000
9–9,5	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000	1,0000

3.5.2.3.4. CZĘSTOTLIWOŚĆ WYSTĘPOWANIA RZUTÓW CHOROBY

W modelu umożliwiono wybór trzech zasadniczych wariantów oceny częstotliwości występowania rzutów choroby w stanie RRMS:

- wariant podstawowy uwzględniający ekstrapolację danych z badania klinicznego ADVANCE przy wykorzystaniu danych z bazy UK MS i badania Patzold 1982 („ADVANCE Trial Extrapolated w/ UK MS Survey & Patzold, 1982”),
- wariant analizy wrażliwości uwzględniający informacje z badania klinicznego ADVANCE uzupełnione danymi z bazy UK MS Survey i badania Patzold 1982 („ADVANCE Trial + UK MS Survey & Patzold, 1982”),
- wariant analizy wrażliwości uwzględniający informacje z bazy UK MS Survey i badania Patzold 1982 („UK MS Survey & Patzold, 1982”),

oraz dwa warianty oceny częstotliwości występowania rzutów choroby w stanie SPMS:

- wariant podstawowy uwzględniający ekstrapolację danych z badania klinicznego ADVANCE przy wykorzystaniu danych z bazy UK MS i badania Patzold 1982 („UK MS Survey & Patzold, 1982 Adjusted w/ ADVANCE Trial”),
- wariant analizy wrażliwości uwzględniający informacje z bazy UK MS Survey i badania Patzold 1982 („UK MS Survey & Patzold, 1982”),

Najpowszechniej wykorzystywane źródło informacji na temat częstotliwości rzutów choroby wśród pacjentów ze stwardnieniem rozsianym [82] – badanie Patzold 1982 [87] przedstawia roczne wskaźniki występowania rzutów choroby w zależności od czasu trwania choroby (tabela poniżej).

Tabela 11. Zależna od czasu jaki upłynął od zdiagnozowania stwardnienia rozsianego częstotliwość rzutów choroby [87].

Liczba lat od diagnozy	Liczba rzutów w roku
1	1,85
2	1,10
3	1,00
4	0,85
5	0,65

Liczba lat od diagnozy	Liczba rzutów w roku
6–7	0,75
8–9	0,25
10–11	0,60
12–13	0,28
14–15	0,30
16+	0,20

Wykorzystując informacje z badania kwestionariuszowego UK MS na temat rozkładu liczby pacjentów doznających rzutów, jako funkcji stopnia niepełnosprawności EDSS i czasu, jaki upłynął od diagnozy (tabele poniżej) możliwe jest określenie współczynników występowania rzutów choroby w zależności od stopnia niepełnosprawności pacjenta i postaci choroby.

Tabela 12. Liczba pacjentów doznających rzutów choroby w funkcji stopnia niepełnosprawności i czasu, jaki upłynął od diagnozy choroby – wyniki badania kwestionariuszowego UK MS [110].

Czas od diagnozy:	1	2	3	4	5	6-7	8-9	10-11	12-13	14-15	16+
RRMS											
EDSS 0	2	2	1	2	6	6	3	2	0	1	3
EDSS 1	11	16	18	11	16	22	15	10	3	10	18
EDSS 2	11	16	7	17	14	13	19	19	9	5	22
EDSS 3	6	4	4	5	7	9	4	1	5	6	6
EDSS 4	6	15	7	12	13	24	8	13	6	2	17
EDSS 5	2	5	12	9	13	18	11	10	4	7	23
EDSS 6	2	3	3	5	2	6	11	2	2	6	20
EDSS 6,5	1	0	2	0	3	3	4	1	2	2	9
EDSS 7	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	3
EDSS 8	0	0	0	0	1	2	1	0	0	0	1
EDSS 9	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
SPMS											
EDSS 2	0	0	0	1	2	2	0	0	0	0	5
EDSS 3	2	0	1	1	0	4	0	1	1	0	1
EDSS 4	1	2	3	3	0	6	6	2	6	1	7
EDSS 5	6	6	5	6	7	14	17	15	10	11	35
EDSS 6	3	5	8	14	11	20	23	21	17	14	74
EDSS 6,5	2	1	3	4	5	18	16	11	19	12	78
EDSS 7	0	1	0	0	3	8	10	9	7	8	63
EDSS 8	0	0	0	0	3	5	4	7	4	5	46
EDSS 9	0	0	0	0	0	1	2	1	2	0	2

Zsumowane rzędami (dla każdego poziomu EDSS) iloczyny poszczególnych pozycji z Tabela 11. i Tabela 12. pozwalają określić zależne od EDSS roczne współczynniki występowania rzutów choroby (tabela poniżej).

Tabela 13. Roczne współczynniki występowania rzutów choroby określone na podstawie wyników badania Patzold 1982 [87] i indywidualnych informacji uzyskanych od pacjentów uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym UK MS. ARR (ang. *Annualized Relapse Rate*).

EDSS	ARR w stanie RRMS	ARR w stanie SPMS
0	0,710	0,000
1	0,730	0,000
2	0,680	0,465
3	0,720	0,875
4	0,710	0,545
5	0,590	0,524
6	0,490	0,453
7	0,508	0,340
8	0,508	0,340
9	0,508	0,340

Dla autorów modelu dostępne były również indywidualne dane pacjentów włączonych do badania ADVANCE. Na podstawie informacji dotyczących pacjentów z grupy placebo (populacja ITT) określono zależne od EDSS roczne współczynniki występowania rzutów choroby w stanie RRMS (tabela poniżej).

Tabela 14. Roczne współczynniki występowania rzutów choroby wśród pacjentów z grupy placebo obserwowanych w ramach badania ADVANCE. ARR (ang. *Annualized Relapse Rate*).

EDSS	ARR w stanie RRMS
0	0,261
1–1,5	0,237
2–2,5	0,460
3–3,5	0,495
4–4,5	0,670
5–5,5	0,181

W ramach analizy podstawowej oceny częstotliwości rzutów choroby wśród pacjentów w stanie RRMS dokonano przy uwzględnieniu ww. danych dla EDSS $\leq 5,5$ oraz danych z Tabela 13. skorygowanych o zależności obserwowane w badaniu ADVANCE wśród pacjentów z EDSS ≥ 6 .

W celu określenia współczynników występowania rzutów choroby wśród pacjentów w stanie RRMS z EDSS ≥ 6 , ARR (ang. *Annualized Relapse Rate*) dla EDSS 5 określony na podstawie danych pacjentów z badania klinicznego ADVANCE był pomnożony przez iloraz ARR dla EDSS ≥ 6 i ARR dla EDSS 5 pochodzących z badania Patzold 1982 [87] (Tabela 13.).

Otrzymano tym samym współczynniki występowania rzutów choroby charakterystyczne dla pacjentów włączonych do badania klinicznego ADVANCE przy zachowaniu względnych zmian częstotliwości rzutów obserwowanych w praktyce klinicznej określonej na podstawie wyników badania Patzold 1982 [87] i badania UK MS.

Analogicznie postępowano przy ocenie częstotliwości rzutów w stanie SPMS – dane z badania klinicznego ADVANCE ekstrapolowano na stan SPMS przy wykorzystaniu względnym zmian rocznych współczynników występowania rzutów choroby obserwowanych w praktyce klinicznej określonej na podstawie wyników badania Patzold 1982 [87] i badania UK MS.

Tabela 15. Roczne współczynniki występowania rzutów choroby (ARR) – wariant analizy podstawowej.

EDSS	ARR dla stanu RRMS	ARR dla stanu SPMS
0	0,261	0,000
1–1,5	0,237	0,000
2–2,5	0,460	0,315
3–3,5	0,495	0,602
4–4,5	0,670	0,515
5–5,5	0,181	0,160
6–6,5	0,150	0,139
7–7,5	0,156	0,104
8–8,5	0,156	0,104
9–9,5	0,156	0,104

W ramach analizy wrażliwości wykorzystano opcjonalne zestawy danych obrazujących zależną od EDSS i postaci choroby częstotliwość występowania rzutów.

Uwzględniono dane z Tabela 13. bez adiestacji względem wyników analizy danych pacjentów włączonych do badania ADVANCE (warianty opisane jako „UK MS Survey & Patzold, 1982” zarówno dla stanu RRMS jak i stanu SPMS).

W przypadku częstotliwości rzutów w stanie RRMS rozpatrywano także wariant uwzględniający dane z badania ADVANCE (dla EDSS $\leq 5,5$) oraz dane z Tabela 13. wśród pacjentów z EDSS ≥ 6 (wariant opisany jako „ADVANCE Trial + UK MS Survey & Patzold, 1982” nieuwzględniający etapu adiestacji uwzględnionych wartości z badania Patzold 1982 [87] w oparciu o wyniki badania ADVANCE).

3.5.2.4. ŚMIERTELNOŚĆ PACJENTÓW Z ANALIZOWANEJ POPULACJI

W ramach analizy wykorzystano zależne od wieku i płci roczne prawdopodobieństwa zgonu osoby z populacji generalnej Polski raportowane przez GUS dla 2013 roku [55] (Tabela 66.).

W modelu dostępne są trzy warianty określenia specyficznego dla pacjenta ze stwardnieniem rozsianym ryzyka zgonu:

- wariant uwzględniający względne ryzyko zgonu wśród wszystkich pacjentów ze stwardnieniem rozsianym określone na podstawie wyników badania Kingwell 2012 (2,88; 95% CI: 2,71 – 3,06) [113],
- wariant uwzględniający zależne od EDSS względne ryzyko zgonu określone na podstawie wyników badania Pokorski 1997 (uwzględniono wartości raportowane w badaniu dla grup z łagodną, umiarkowaną i poważną niepełnosprawnością) [73],
- wariant uwzględniający interpolowane na wszystkie poziomy EDSS względne ryzyko zgonu określone na podstawie wyników badania Pokorski 1997 [73].

Wyniki badania Pokorski 1997 [73] zostały przedstawione tabeli poniżej.

Tabela 16. Zależne od stopnia niepełnosprawności względne ryzyko zgonu [73].

Postać choroby	Obserwowana liczba zgonów	Oczekiwana liczba zgonów	SMR	95%CI ^{s*}	
Łagodna (EDSS 1-3,5)	33	20,67	1,60	1,05	2,14
Umiarkowana (EDSS 4-6,5)	58	31,51	1,84	1,37	2,31
Poważna (EDSS 7+)	24	5,41	4,44	2,66	6,21

* określono przy uwzględnieniu wariancji SMR: obserwowana liczba zgonów / (oczekiwana liczba zgonów)² [6]; SMR standaryzowany współczynnik śmiertelności (ang. *standardized mortality ratio*)

W celu uchwycenia wszystkich możliwych aspektów związanych ze skutecznością porównywanych interwencji (por. rozdział 2.5.) w ramach analizy podstawowej uwzględniono wyniki badania Pokorski 1997 [73] interpolowane na wszystkie rozpatrywane w analizie poziomy niepełnosprawności.

Przeprowadzono regresję wielomianową stopnia 3 na podstawie której ustalono, że względne ryzyko zgonu pacjenta ze stwardnieniem rozsianym cechują się zależnością od stopnia niepełnosprawności pod postacią: $RR_{EDSS} = 0,0219 \cdot EDSS^3 - 0,1972 \cdot EDSS^2 + 0,6069 \cdot EDSS + 1$.

Ustalone na podstawie przedstawionego powyżej równania względne ryzyko zgonu dla poszczególnych poziomów niepełnosprawności przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Zależne od EDSS względne ryzyko zgonu pacjenta ze stwardnieniem rozsianym – na podstawie wyników badania Pokorski 1997 [73].

EDSS	SMR
0	1,000
1–1,5	1,432
2–2,5	1,600
3–3,5	1,637

EDSS	SMR
4–4,5	1,674
5–5,5	1,842
6–6,5	2,273
7–7,5	3,097
8–8,5	4,447
9–9,5	6,454

3.5.3. PODSUMOWANIE INFORMACJI NA TEMAT PRZEPROWADZONEGO MODELOWANIA

Przeprowadzono modelowanie z wykorzystaniem standardowych technik analitycznych. Ze względu na charakter dostępnych informacji klinicznych niezbędne było przyjęcie pewnych założeń i uproszczeń. Wszystkie takie aspekty zostały przedstawione w rozdziale 3.10., po przedstawieniu założeń dotyczących kosztów, efektów zastosowania analizowanych interwencji i jakości życia.

Wykorzystany w niniejszej analizie model Markowa znajduje zastosowanie w ekonomicznej ocenie procedur medycznych, szczególnie w sytuacji, gdy dotyczą postępowania w ramach chorób, w których terapia jest długotrwała.

Najczęściej modele Markowa służą do symulowania przebiegu klinicznego oraz konsekwencji kosztowych chorób przewlekłych i nawracających. Okres trwania choroby dzieli się na stany, którym następnie przypisane są wartości prawdopodobieństw dla przejść z jednego stanu do drugiego oraz koszty związane z przebywaniem w danym stanie. Przypisując każdemu ze stanów koszt i użyteczność, a następnie rozwijając model w serię cykli, można oszacować długoterminowe koszty i wyniki kliniczne związane z leczeniem danego schorzenia.

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model decyzyjny cechuje:

- brak stochastyczności – w ramach analizy podstawowej wykorzystano modelowanie deterministyczne, jednak w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono modelowanie probabilistyczne z uwzględnieniem zmienności parametrów niepewnych,
- brak statyczności (uwzględniono zmienne w czasie charakterystyki pacjentów i prawdopodobieństwo wystąpienia analizowanych zdarzeń; statyczność założono wyłącznie w odniesieniu do zmian poziomów EDSS i konwersji uwzględnionych postaci choroby),
- agregacja (rozpatrywanie losów kohorty pacjentów w miejsce obserwacji każdego pacjenta z osobna),
- ciągłość (zdarzenia mogą wystąpić w dowolnym okresie),
- brak liniowości oraz rozpatrywanie losów pacjentów z jednej kohorty (model zamknięty).

Wartości kluczowych parametrów modelowania dotyczących m.in. efektywności ocenianych technologii medycznych, epidemiologii, a także przeprowadzania i efektów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji określono w oparciu o opublikowane dane oraz o informacje uzyskane ekspertów (tylko przy braku opublikowanych informacji na temat danego zagadnienia uwzględniono informacje uzyskane od ekspertów).

Przyjęte w ramach analizy wartości wszystkich parametrów zostały zestawione z dostępnymi danymi odnalezionymi w wyniku przeglądu medycznych baz danych. Wykorzystano i przedstawiono tylko te informacje, które w zadowalający sposób odzwierciedlały warunki postępowania w Polsce, odpowiadały charakterystyce pacjentów włączonych do niniejszego badania oraz mieściły się w normach europejskich.

Poprawność wykorzystanego w analizie modelu konsultowano z ekspertami klinicznymi i statystykami niezwiązanymi z autorami niniejszego opracowania (eksperti z BIOGEN IDEC INTERNATIONAL GMBH ([REDACTED]) i współpracującej firmy konsultingowej EVIDERA ([REDACTED]).

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model został opracowany w skoroszybie MS Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA; model dołączono do raportu; model zawiera elementy stworzone w *Visual Basic for Applications*, VBA; bazowa wersja modelu jak i adaptacja).

3.6. OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. [41].

Szczegółowe informacje dotyczące skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii przedstawiono w przeglądzie [41].

W rozdziale 3.6.1. opisano założenie związane z modelowanym wpływem porównywanych interwencji na wyniki zdrowotne pacjentów z analizowanej populacji; w rozdziale 3.6.2. omówiono założenia związane z ryzykiem dyskontynuacji ze stosowanego leczenia oraz ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych w trakcie stosowania porównywanych informacji.

W rozdziale 3.6.3. przedstawiono dane wejściowe modelu decyzyjnego dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji. Przedstawiono również wyniki przeglądu systematycznego

medycznych baz danych w zakresie identyfikacji źródeł informacji na temat wag użyteczności pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

W ramach przeglądu systematycznego opublikowanych źródeł informacji określono jakość życia pacjentów z analizowanej populacji oraz podjęto próbę oceny wpływu modelowanych zdarzeń klinicznych (zmiana EDSS, zmiana postaci choroby i wystąpienie rzutu) na ten punkt końcowy.

3.6.1. SKUTECZNOŚĆ STOSOWANIA PORÓWNYWANYCH INTERWENCJI

Jak opisano w rozdziale 3.5.1.1. wykorzystany model ekonomiczny umożliwia włączenie następujących aspektów związanych z dodatkowym efektem porównywanych interwencji w odniesieniu do placebo:

- zmianę tempa progresji stopnia niepełnosprawności w obrębie stanu RRMS,
- zmianę tempa regresji stopnia niepełnosprawności w obrębie stanu RRMS,
- dodatkową zmianę tempa konwersji postaci choroby do SPMS (dodatkową tzn. niewynikającą ze zmiany tempa progresji EDSS w obrębie stanu RRMS, tj. zmianą tempa przejścia do stanów EDSS cechujących się wyższym prawdopodobieństwem konwersji do SPMS),
- dodatkową zmianę obserwowanego efektu klinicznego leku w miarę upływu czasu stosowania leku.

Jako osobny aspekt uwzględniono także wpływ analizowanych interwencji na częstotliwość występowania rzutów choroby w obrębie stanu RRMS (por. rozdział 3.5.1.2.3.).

Założono, że jeżeli pacjent zakończy leczenie nie będą u niego manifestowane efekty kliniczne zastosowanego wcześniej leczenia.

Przy ocenie indukowanej przez porównywane interwencje zmiany tempa progresji stopnia niepełnosprawności w obrębie stanu RRMS oraz zmiany częstotliwości występowania rzutów choroby, w ramach analizy ekonomicznej uwzględniono wyniki meta-analizy sieciowej szczegółowo opisanej w [41].

Wykorzystane w opracowaniu wyniki meta-analizy sieciowej (HR dla potwierdzonej progresji choroby w 3 miesiącu obserwacji oraz IRR występowania rzutów choroby) przedstawiono poniżej.

Tabela 18. Skuteczność kliniczna porównywanych interwencji w odniesieniu do placebo – wyniki meta-analizy sieciowej [41].

Interwencja	HR dla progresji stopnia niepełnosprawności	95% CI	IRR dla ARR	95% CI
Plegridy®	0,5790	0,3660–0,8910	0,6500	0,4930–0,8670
Avonex®	0,7850	0,5790–1,0740	0,7440	0,6490–0,8440

Interwencja	HR dla progresji stopnia niepełnosprawności	95% CI	IRR dla ARR	95% CI
Rebif 44[®]	0,6920	0,5100–0,9380	0,6620	0,5730–0,7540
Betaferon[®]	0,8150	0,6220–1,0710	0,6850	0,5840–0,7970
Extavia[®]	0,8150	0,6220–1,0710	0,6850	0,5840–0,7970
Copaxone[®]	0,8190	0,6340–1,0510	0,6480	0,5710–0,7320

HR względny hazard (ang. *hazard ratio*); IRR względny współczynnik zapadalności (ang. *incidence rate ratio*); ARR roczny współczynnik występowania rzutów choroby (ang. *annualized relapse rate*).

Średnie wartości przedstawionych powyżej determinantów skuteczności poszczególnych interwencji zostały wykorzystane w ramach analizy podstawowej; granice 95% przedziału ufności uwzględniono w ramach analizy wrażliwości.

Na uwagę zasługuje, że w ramach analizy założono brak wpływu porównywanych interwencji na tempo regresji stopnia niepełnosprawności w obrębie stanu RRMS (HR=1 dla wszystkich interwencji). Brakuje w chwili obecnej wiarygodnych informacji potwierdzających ten aspekt i jak wykazano w rozdziale 6.3. jego występowanie jest mało prawdopodobne (przy pominięciu wpływu analizowanych interwencji na tempo regresji stopnia niepełnosprawności osiągnięto zmiany stopnia niepełnosprawności w czasie zbliżone do obserwowanych w ramach badań klinicznych).

Dodatkowo, w opracowaniu założono, że wszystkie interwencje nie będą bezpośrednio wpływały na wysokość prawdopodobieństwa wystąpienia konwersji RRMS do SPMS (modyfikator zmiany prawdopodobieństwa konwersji do SPMS równy 0) – założono, że analizowane leki będą spowalniać tempo konwersji do SPMS wyłącznie poprzez spowolnienie progresji choroby w obrębie stanu RRMS (redukcję liczby przejść do stanów związanych z wyższym prawdopodobieństwem konwersji do SPMS), przy niezmienionej wartości prawdopodobieństw wystąpienia konwersji RRMS do SPMS.

W modelu umożliwiono także implementację tzw. *waning effect*, który zakłada stopniowe zmniejszanie się efektu terapeutycznego leku w miarę upływu czasu jego stosowania (przykładowo przez pierwszych kilka lat pacjent doświadcza skuteczność na poziomie takim jak w badaniach klinicznych, a w kolejnym na poziomie 50% efektu obserwowanego w badaniach klinicznych).

Nie odnaleziono żadnych dowodów sugerujących występowanie tego efektu w przypadku stosowania porównywanych interwencji.

Jedynie w przypadku ocen technologii lekowych dla natalizumabu i fumaranu dimetylu przedkładanych NICE [109], [110], [114], [119] uwzględniono ten efekt wykorzystując arbitralnie przyjęte wartości zmiany efektu terapeutycznego w czasie (100% przez pierwsze dwa lata, 75% między 2. a 5. rokiem stosowania i 50% w kolejnych latach).

Mając na uwadze niepewność dotyczącą przyjętych w raportach [109], [110], [114], [119] zmian efektu terapeutycznego analizowanych leków w czasie, brak dowodów potwierdzających ten efekt, a także brak jego uwzględnienia w każdej uprzednio ocenianej przez AOTM analizie ekonomicznej dla leków stosowanych w stwardnieniu rozsianym [66], [67], [68], w ramach niniejszej analizy założono, że efekt terapeutyczny obserwowany w badaniach klinicznych (efekt określony w ramach analizy populacji ITT) będzie się utrzymywał przez cały okres stosowania analizowanych leków.

Na uwagę zasługuje, że przyjęcie danych uwzględnionych w [119] nie ma istotnego wpływu na wyniki niniejszej analizy (zaobserwowano zmianę w zakresie progowych cen zbytu netto nieprzekraczającą 2%; wyniki nieprzedstawione w niniejszym raporcie z powodów opisanych powyżej).

3.6.2. BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA PORÓWNYWANYCH INTERWENCJI

3.6.2.1. RYZYKO DYSKONTYNUACJI STOSOWANIA PORÓWNYWANYCH INTERWENCJI

W modelu dostępne są trzy podstawowe warianty oceny ryzyka dyskontynuacji ze stosowania analizowanych leków:

- wariant podstawowy zakładający takie same ryzyko dyskontynuacji dla wszystkich porównywanych interwencji na poziomie 10% w trakcie pierwszych dwóch lat i 3% w kolejnych latach [66],
- wariant analizy wrażliwości uwzględniający nieadiustowane wyniki badań klinicznych (opisany, jako „*Clinical Trials*” w arkuszu „*Treatment*”),
- wariant analizy wrażliwości pomijający dyskontynuację z leczenia z innych powodów niż śmierć, konwersja do SPMS lub osiągnięcie zdefiniowanego poziomu niepełnosprawności (EDSS ≥ 5 ; „*Assume 0%*”).

Mając na uwadze brak adiustacji przy ocenie ryzyka zaprzestania stosowania leków w ramach badań klinicznych, potencjalnie istotny wpływ tego parametru na obserwowane różnice w kosztach stosowania porównywanych interwencji (wyższe ryzyko dyskontynuacji dla wnioskowanej technologii powoduje, że wyższy odsetek pacjentów będzie przechodzić do stanów związanych z brakiem leczenia i generujących znacznie niższe koszty), w ramach analizy podstawowej uwzględniono takie same ryzyko dyskontynuacji dla wszystkich porównywanych opcji terapeutycznych.

Uwzględniony scenariusz należy traktować, jako konserwatywny, gdyż niweluje możliwość zakwalifikowania danego schematu leczenia jako kosztowo-efektywnego ze względu na wyższe od

pozostałych interwencji ryzyko dyskontynuacji (ryzyko przejścia do stanów modelu związanych z istotnie niższym kosztem).

Parametry określające ryzyko dyskontynuacji wykorzystane w ramach analizy podstawowej przedstawiono poniżej.

Tabela 19. Roczne ryzyko dyskontynuacji – wariant analizy podstawowej [66].

Rok stosowania leku	Roczne ryzyko dyskontynuacji (wszystkie interwencje)
1	10,00%
2	10,00%
3	3,00%
4	3,00%
5	3,00%
6	3,00%
7	3,00%
8	3,00%
9	3,00%
≥10	3,00%

W ramach analizy wrażliwości przy ocenie rocznego ryzyka dyskontynuacji uwzględniono nieskorelowane ze sobą wyniki badań klinicznych lub ryzyko ustalono na 0% (tabela poniżej).

Tabela 20. Roczne ryzyko dyskontynuacji – warianty analizy wrażliwości.

Interwencja	Wariant uwzględniający nieskorelowane wyniki badań klinicznych*	Wariant pomijający zakończenie leczenia z innych powodów niż zgon, konwersja do SPMS i EDSS ≥5*
Plegridy®	10,40%	0%
Avonex®	7,95%	0%
Rebif 44®	12,29%	0%
Betaferon®	6,09%	0%
Extavia®	6,09%	0%
Copaxone®	7,27%	0%

* wariant zakłada takie samo ryzyko każdego roku stosowania leków.

Przy estymacji rocznego ryzyka dyskontynuacji leczenia na podstawie wyników badań klinicznych uwzględniono następujące źródła informacji:

- wyniki badania ADVANCE w przypadku Plegridy® (dane dotyczące pełnych 2 lat obserwacji);
- w przypadku Avonex® uwzględniono wyniki badań: BRAVO [88], CombiRx [89], EVIDENCE [90] oraz wyniki badania Calabrese 2012 [91];

- w przypadku Rebif 44® uwzględniono wyniki badań: EVIDENCE [90], PRISMS [92], REGARD [93], TENERE [94] oraz wyniki badania Calabrese 2012 [91];
- w przypadku Betaferon® uwzględniono wyniki badań: BECOME [95] i BEYOND [96];
- w przypadku Copaxone® uwzględniono wyniki badań: BECOME [95], BEYOND [96], CombiRx [89], REGARD [93], Calabrese 2012 [91] oraz wyniki badania *European and Canadian Glatiramer* [97].

Analogicznie jak w przypadku parametrów skuteczności, w opracowaniu przyjęto, że ryzyko dyskontynuacji dla Extavia® będzie takie samo jak w przypadku Betaferon®.

Dane źródłowe wykorzystane przy estymacji rocznego ryzyka dyskontynuacji dla poszczególnych interwencji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Wyniki badań klinicznych wykorzystane przy ocenie rocznego ryzyka dyskontynuacji.

Badanie	Liczba pacjentów (N)	Liczba kończących leczenie (n)	Długość obserwacji, w tygodniach (t)	Ryzyko dyskontynuacji w okresie badania (p)	Roczne ryzyko dyskontynuacji (r)
Plegridy® – 10,40%					
ADVANCE	512	101	104	19,73%	10,40%
Avonex® – 7,95%					
BRAVO [88]	447	69	104	15,44%	8,04%
Calabrese 2012 [91]	55	8	104	14,55%	7,56%
CombiRx [89]	250	56	156	22,40%	8,11%
EVIDENCE [90]	338	32	64	9,47%	7,76%
Rebif® 44 – 12,29%					
Calabrese 2012 [91]	55	9	104	16,36%	8,55%
EVIDENCE [90]	339	40	64	11,80%	9,70%
PRISMS [92]	184	19	104	10,33%	5,30%
REGARD [93]	386	85	96	22,02%	12,60%
TENERE [94]	104	33	48	31,73%	33,87%
Betaferon® – 6,09%					
BECOME [95]	36	11	104	30,56%	16,67%
BEYOND [96]	897	113	120	12,60%	5,67%
Copaxone® – 7,27%					
BECOME [95]	39	8	104	20,51%	10,84%
BEYOND [96]	448	74	120	16,52%	7,53%
Calabrese 2012 [91]	55	7	104	12,73%	6,58%
CombiRx [89]	259	36	156	13,90%	4,87%
[97]	119	7	36	5,88%	8,38%
REGARD [93]	378	54	96	14,29%	8,01%

Wykorzystując informacje z tabeli powyżej (N całkowita liczba pacjentów w grupie; n liczba pacjentów kończących leczenie przed czasem w okresie trwania badania klinicznego; t czas trwania badania klinicznego, w tygodniach) określono roczne ryzyko dyskontynuacji dla każdego źródła.

W pierwszej kolejności określono ryzyko dyskontynuacji leczenia w okresie obserwacji badania klinicznego, które następnie przekształcono na roczne ryzyko wykorzystując założenia modelu wykładniczego (taki sam hazard w czasie).

Etapu obliczeń [12], [13]:

- kalkulacja ryzyka dyskontynuacji w okresie badania klinicznego dla danej interwencji $p = \frac{n}{N}$;
- określenie parametru modelu wykładniczego przeżycia (średniego tygodniowego współczynnika zaprzestania leczenia) ze wzoru $\lambda = -\frac{1}{t}LN(1 - p)$;
- kalkulacja rocznego ryzyka dyskontynuacji przy uwzględnieniu formuły: $r = 1 - \exp(-52 \cdot \lambda)$.

Jeżeli dla danej interwencji dostępnych było kilka źródeł informacji, w opracowaniu wykorzystano ważoną liczbą uczestników badania, zgodnie ze wzorem:

$$r = \frac{\sum_i r_i \cdot N_i}{\sum_i N_i}$$

3.6.2.2. RYZYKO WYSTĄPIENIA POSZCZEGÓLNYCH DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH

W opracowaniu uwzględniono działania niepożądane spełniające następujące kryteria:

- występowanie u $\geq 5\%$ pacjentów włączonych do badania ADVANCE,
- różnica w ryzyku wystąpienia działania niepożądanego $\geq 3\%$ między pacjentami stosującymi produkt Plegridy[®] a pacjentami z grupy placebo badania klinicznego ADVANCE.

Realizując konserwatywne podejście do rozważanego problemu decyzyjnego, w przypadku opcjonalnych technologii refundowanych uwzględniono wyłącznie działania niepożądane raportowane dla Plegridy[®] tym samym pomijając działania niepożądane, które rzadko występowały w grupie Plegridy[®] a mogły częściej występować w grupie opcjonalnej technologii lekowej.

Ocenę rocznego ryzyka występowania poszczególnych działań niepożądanych dokonano w analogiczny sposób do oceny rocznego ryzyka dyskontynuacji (bez etapu konwersji otrzymanego współczynnika zapadalności na ryzyko wystąpienia zdarzenia, tj. ze wzoru: $-LN\left(1 - \frac{n}{N}\right) \times \frac{52}{t}$), przy uwzględnieniu następujących źródeł informacji:

- wyników badania ADVANCE w przypadku Plegridy[®] (dane dotyczące pełnych 2 lat obserwacji);
- w przypadku Avonex[®] wyników badań: BRAVO [88], CombiRx [89], EVIDENCE [90], MSCRG [98], Etemadifar 2006 [99] oraz wyników badania Calabrese 2012 [91];

- w przypadku Rebif 44® wyników badań: EVIDENCE [90], PRISMS [92], REGARD [93], Etemadifar 2006 [99] oraz wyników badania Calabrese 2012 [91];
- w przypadku Betaferon® wyników badań: BECOME [95], BEYOND [96], IFNB MS [100] oraz wyników badania Etemadifar 2006 [99];
- w przypadku Copaxone® wyników badań: BECOME [95], BEYOND [96], CombiRx [89], REGARD [93], CONFIRM [84], Copolymer [101], Calabrese 2012 [91], Bornstein 1987 [102] oraz wyników badania *European and Canadian Glatiramer* [97].

Tabela 22. Roczne współczynniki występowania poszczególnych działań niepożądanych.

Działanie niepożądane	Plegridy	Avonex	Rebif 44	Betaferon	Extavia	Copaxone
Ból brzucha	<u>0,0199</u>	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0062
Ból brzucha, górna część	<u>0,0179</u>	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0062
Zwiększenie aktywności AIAT	0,0386	0,0369	<u>0,0863</u>	0,0498	0,0498	0,0178
Bóle stawów	<u>0,0701</u>	0,0000	0,0262	0,0635	0,0635	0,0377
Bóle pleców	<u>0,0769</u>	0,0518	0,0368	0,0534	0,0534	0,0473
Ból w klatce piersiowej	0,0010	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	<u>0,0176</u>
Kaszel	<u>0,0292</u>	0,0235	0,0000	0,0000	0,0000	0,0148
Depresja	0,0344	<u>0,1459</u>	0,1202	0,0861	0,0861	0,0523
Biegunka	0,0199	<u>0,0509</u>	0,0000	0,0000	0,0000	0,0241
Zmęczenie	0,0690	<u>0,1496</u>	0,2013	0,1062	0,1062	0,0741
Symptomy grypopodobne	0,3768	<u>0,5659</u>	0,3506	0,3934	0,3934	0,0480
Uderzenie gorąca	0,0029	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	<u>0,0164</u>
Zapalenie żołądka i jelit	<u>0,0099</u>	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0078
Ból głowy	<u>0,3237</u>	0,3051	0,2511	0,2146	0,2146	0,0890
Grypa	0,0230	0,0000	0,0262	<u>0,0496</u>	<u>0,0496</u>	0,0355
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	<u>0,6007</u>	0,1837	0,5782	0,2781	0,2781	0,4047
Leukopenia	0,0000	0,0000	<u>0,1226</u>	0,0000	0,0000	0,0000
Nudności	0,0612	<u>0,1856</u>	0,0368	0,0425	0,0425	0,0416
Ból kończyn	<u>0,0590</u>	0,0000	0,0000	0,0490	0,0490	0,0479
Świąd	0,0230	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	<u>0,0667</u>
Wysypka	0,0089	0,0259	<u>0,0960</u>	0,0000	0,0000	0,0241
Zakażenie dróg moczowych	<u>0,0535</u>	0,0534	0,0247	0,0469	0,0469	0,0507

Odsetek poważnych działań niepożądanych w grupie Plegridy[®] został określony na podstawie wyników badania klinicznego ADVANCE [41].

Ustalono, że tylko 0,03% epizodów zwiększenia aktywności AIAT, 5,88% epizodów depresji, 0,28% epizodów reakcji w miejscu wstrzyknięcia i 1,92% epizodów zakażenia dróg moczowych miało poważny przebieg. Wszystkie pozostałe działania niepożądane obserwowane w grupie pacjentów stosujących wnioskowaną technologię miały przebieg łagodny.

W przypadku opcjonalnych technologii refundowanych na podstawie opublikowanych wyników badań nie udało się ustalić udziału poważnych działań niepożądanych. Z tego powodu konserwatywnie założono, że wszystkie działania niepożądane obserwowane w grupie komparatorów dla wnioskowanej technologii będą miały charakter łagodny (udział poważnych działań niepożądanych równy 0%).

3.6.3. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI

W modelu ekonomicznym możliwe jest uwzględnienie następujących aspektów związanych z jakością życia pacjenta z analizowanej populacji:

- wpływ poziomu niepełnosprawności wg EDSS, postaci choroby (RRMS vs. SPMS), wieku pacjenta, wystąpienia działań niepożądanych i wystąpienia rzutu choroby na wagę użyteczności pacjenta ze stwardnieniem rozsianym (arkusz „*Adverse Events*” i „*Utilities*”) oraz
- wpływ poziomu niepełnosprawności wg EDSS i postaci choroby (RRMS vs. SPMS) pacjenta ze stwardnieniem rozsianym na wagę użyteczności opiekunów (arkusz „*Utilities*”).

Mając na uwadze brak wiarygodnych informacji na temat wpływu wieku pacjenta z analizowanej populacji na jakość życia, w ramach niniejszej analizy efekt ten został pominięty. Na uwagę zasługuje, że pacjenci w wyższym stopniu niepełnosprawności z reguły są starsi od pacjentów z niższym stopniem zaawansowania choroby. Tym samym efekt starzenia populacji został częściowo uwzględniony w modelu poprzez uwzględnienie zależnej od stopnia niepełnosprawności wagi użyteczności. Nie odnaleziono również żadnych informacji (por. rozdział 3.6.3.4.) pozwalających ilościowo, obok efektu zmiany stopnia niepełnosprawności, ocenić wpływ wieku pacjenta na jakość życia (brak badania oceniającego obydwa aspekty jednocześnie i wykazujące istotny wpływ wieku po adiustacji względem różnic w stopniu niepełnosprawności).

3.6.3.1. WAGI UŻYTECZNOŚCI PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI

Zależna od poziomu niepełnosprawności wg EDSS, postaci choroby (RRMS vs. SPMS) i wystąpienia rzutu choroby waga użyteczności pacjenta z analizowanej populacji została określona w ramach dwóch wariantów:

- podstawowego uwzględniającego wyniki badania ADVANCE ekstrapolowane z wykorzystaniem wyników badania kwestionariuszowego UK MS [83] („*ADVANCE Trial Baseline Extrapolated w/ UK MS Survey*”),
- alternatywnego uwzględniającego wyłącznie wyniki badania kwestionariuszowego UK MS [83] („*UK MS Survey*”) [83].

W ramach analizy podstawowej, mając na celu skorelowanie założeń modelu ekonomicznego, wykorzystano wariant podstawowy uwzględniający, jak w przypadku pozostałych danych wejściowych (por. rozdział 3.5.), wyniki badania klinicznego ADVANCE stanowiącego dowód na skuteczność wnioskowanej technologii.

Wyniki badania kwestionariuszowego UK MS [83] zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 23. Wagi użyteczności raportowane wśród pacjentów z RRMS określone w ramach badania UK MS [83].

EDSS	Średnia	95% LCI	95% UCI
0	0,870	0,782	0,958
1–1,5	0,799	0,617	0,981
2–2,5	0,705	0,523	0,886
3–3,5	0,574	0,384	0,763
4–4,5	0,610	0,428	0,791
5–5,5	0,518	0,338	0,698
6	0,458	0,277	0,639
6,5	0,462	0,28	0,644
7–7,5	0,297	0,112	0,481
8–8,5	-0,049	-0,235	0,138
9–9,5	-0,195	-0,428	0,039

Wykorzystane w opracowaniu wyniki badania UK MS [83] zostały zaprezentowane w tabeli poniżej. Wagę użyteczności dla poziomu EDSS 6-6,5 określono jako średnia z wag poziomu EDSS 6 i EDSS 6,5.

Tabela 24. Uwzględnione w opracowaniu wyniki badania UK MS [83]: wagi użyteczności wykorzystane w ramach analizy wrażliwości.

EDSS	RRMS bez rzutu	RRMS z rzutem	SPMS bez rzutu	SPMS z rzutem
0	0,870	Suma wagi dla „RRMS bez rzutu” i – 0,071*	Suma wagi dla „RRMS bez rzutu” i – 0,045**	Suma wagi dla „SPMS bez rzutu” i – 0,071*
1–1,5	0,799			
2–2,5	0,705			
3–3,5	0,574			
4–4,5	0,610			
5–5,5	0,518			
6–6,5	0,460			
7–7,5	0,297			
8–8,5	-0,049			
9–9,5	-0,195			

* 95% CI: -0,096 do -0,046; ** 95% CI: -0,076 do -0,014 [83]

Wyniki badania klinicznego ADVANCE w zakresie wag użyteczności pacjentów z grupy placebo w stopniu niepełnosprawności od 0 do 5 EDSS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Wagi użyteczności określone na podstawie wyników badania ADVANCE.

EDSS	Wyniki badania ADVANCE (pacjenci z grupy placebo: RRMS bez rzutu)
0	0,8787
1–1,5	0,8657
2–2,5	0,7707
3–3,5	0,6615
4–4,5	0,5729
5–5,5	0,5491

Przy uwzględnieniu zależności wag użyteczności dla stanu „RRMS bez rzutu” określonych na podstawie wyników badania UK MS [83] (Tabela 24.) dokonano ekstrapolacji dostępnych wyników badania klinicznego ADVANCE na wyższe poziomy niepełnosprawności. W tym celu dla każdego poziomu EDSS ≥ 6 zastosowano przekształcenie:

$$U_i = U_{ADVANCE\ i-1} \cdot \frac{U_{UK\ MS\ i}}{U_{UK\ MS\ i-1}}$$

gdzie: i to poziom niepełnosprawności z zakresu EDSS 6 – 9 (np. $i=6-6,5$; $7-7,5$, itd.), $i-1$ to poprzedni poziom niepełnosprawności (np. dla $i=6-6,5$ będzie to $5-5,5$); U_i to waga użyteczności poziomu i określona w ramach ekstrapolacji wyników badania ADVANCE przy uwzględnieniu danych z badania UK MS; $U_{ADVANCE\ i-1}$ to waga użyteczności dla poprzedniego poziomu EDSS określona w ramach badania ADVANCE (dla $i=6-6,5$) lub w ramach ekstrapolacji wyników badania ADVANCE (dla wyższych poziomów EDSS); $U_{UK\ MS\ i}$ i $U_{UK\ MS\ i-1}$ są to wagi użyteczności określone w ramach badania klinicznego UK MS (Tabela 24.) odpowiednio dla analizowanego i poprzedzającego poziomu niepełnosprawności.

Od otrzymanych wag użyteczności dla stanu RRMS bez rzutów następnie odjęto raportowane w badaniu UK MS zmiany użyteczności wynikające z wystąpienia rzutu (-0,071) i/albo konwersji do SPMS (-0,045) [83].

Tabela 26. Wagi użyteczności wykorzystane w ramach analizy podstawowej – wyniki badania ADVANCE ekstrapolowane na wyższe poziomy niepełnosprawności (EDSS \geq 6) i na SPMS z wykorzystaniem wyników badania UK MS [83].

EDSS	RRMS bez rzutu	SPMS bez rzutu	RRMS z rzutem	SPMS z rzutem
0	0,8787	0,8337	0,8077	0,7627
1–1,5	0,8657	0,8207	0,7947	0,7497
2–2,5	0,7707	0,7257	0,6997	0,6547
3–3,5	0,6615	0,6165	0,5905	0,5455
4–4,5	0,5729	0,5279	0,5019	0,4569
5–5,5	0,5491	0,5041	0,4781	0,4331
6–6,5	0,4911	0,4461	0,4201	0,3751
7–7,5	0,3281	0,2831	0,2571	0,2121
8–8,5	-0,0179	-0,0629	-0,0889	-0,1339
9–9,5	-0,1639	-0,2089	-0,2349	-0,2799

3.6.3.2. UTRATA UŻYTECZNOŚCI WŚRÓD OPIEKUNÓW PACJENTÓW Z ANALIZOWANEJ POPULACJI

W ramach analizy ekonomicznej z perspektywy społecznej model uwzględnia utratę użyteczności opiekunów pacjentów.

Ze względu na brak wiarygodnych informacji na temat ilościowego wpływu stwardnienia rozsianego na jakość życia opiekuna (por. rozdział 3.6.3.4.), w trakcie oceny wniosku refundacyjnego dla produktu Tysabri®, eksperci zaproponowali kalkulacje utraty użyteczności opiekunów pacjentów ze stwardnieniem rozsianym na podstawie maksymalnej utraty użyteczności wśród opiekunów pacjentów z chorobą Alzheimer (0,14 – na podstawie średniej wagi użyteczności opiekunów pacjentów z Alzheimerem raportowanej w [108]) oraz zależnego od stopnia niepełnosprawności czasu przeznaczanego na opiekę nad pacjentami ze stwardnieniem rozsianym [109], [110].

Wyniki przeprowadzonej analizy zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 27. Utrata użyteczności wśród opiekunów pacjentów z analizowanej populacji [109], [110]. Wartości uwzględnione wyłącznie w ramach analizy z perspektywy społecznej.

EDSS	RRMS	SPMS
0	0,0000	0,0000
1–1,5	-0,0014	0,0000
2–2,5	-0,0032	-0,0032
3–3,5	-0,0091	-0,0091
4–4,5	-0,0090	-0,0090
5–5,5	-0,0199	-0,0199
6–6,5	-0,0272	-0,0272
7–7,5	-0,0534	-0,0534
8–8,5	-0,1070	-0,1070
9–9,5	-0,1400	-0,1400

3.6.3.3. WPŁYW DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH NA JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTÓW Z ANALIZOWANEJ POPULACJI

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 3.5.1.4. do oceny wpływu działań niepożądanych na liczbę lat życia skorygowanych o jakość (QALY) niezbędne są następujące parametry: częstotliwość występowania działania niepożądanego leku, odsetek poważnych epizodów (obydwa aspekty opisane w rozdziale 3.6.2.2.), utrata wagi użyteczności wynikająca z wystąpienia działania niepożądanego oraz czas jego trwania.

Nie są dostępne informacje bezpośrednio oceniające wpływ uwzględnionych w opracowaniu działań niepożądanych na wagę użyteczności pacjenta ze stwardnieniem rozsianym.

Dane wejściowe do modelu w zakresie „utruty użyteczności wynikającej z wystąpienia działań niepożądanych” oraz „czasu trwania poszczególnych działań niepożądanych” (AE tabele 28 i 29) zostały wprowadzone w oparciu o dane od ekspertów klinicznych pozyskane w ramach prac nad opracowaniem przez firmę HERON modelu ekonomicznego dla leku fumaran dimetylu (Tecfidera) [122], [165] (Final appraisal determination – Dimethyl fumarate for treating relapsing–remitting multiple sclerosis. NICE July 2014. Rozdział 3.19 Str. 14).

W proces walidacji struktury oraz danych wejściowych do powyższego modelu zostali zaangażowani dwaj eksperci zewnętrzni: ██████████ (Doradca ds. HTA) pracownik naukowy Zespołu do oceny ekonomicznej i Oceny Technologii Medycznych Centrum Ekonomiki Zdrowia Uniwersytetu w Yorku (Team for Economic Evaluation and Health Technology Assessment; Centre for Health Economics, University of York) oraz ██████████ (Doradca ds. Klinicznych), profesor w Klinice Neurologii, Royal Victoria Infirmary w Newcastle (Professor at the Department of Neurology, The Royal Victoria Infirmary). Rolą doradców była krytyczna ocena poprawności struktury modelu i źródeł danych, a jeśli

to było konieczne i możliwe, zapewnienie alternatywnych źródeł. Model dla leku Tecfidera został przedłożony do NICE i AOTM i pozytywnie zweryfikowany [122], [165], [166].

Utrata użyteczności wynikająca z występowania poszczególnych działań niepożądanych została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 28. Uwzględnione w opracowaniu utraty użyteczności wynikające z wystąpienia działań niepożądanych stosowania porównywanych interwencji.

Działanie niepożądane	Łagodne epizody	Źródło	Poważne epizody	Źródło
Ból brzucha	0,000	[122], [165], [166]	0,000	[122], [165], [166]
Ból brzucha, górna część	0,000	[122], [165], [166]	0,000	[122], [165], [166]
Zwiększenie aktywności AIAT	0,000	[122], [165], [166]	0,000	[122], [165], [166]
Bóle stawów	0,000	[122], [165], [166]	-0,250	Assumption: Same as non-serious back pain
Bóle pleców	-0,250	Parsons 2006 [103]	-0,500	[122], [165], [166]
Ból w klatce piersiowej	-0,250	Założono taki sam efekt jak ból pleców	-0,500	Założono taki sam efekt jak ból pleców
Kaszel	0,000	[122], [165], [166]	0,000	[122], [165], [166]
Depresja	-0,165	NICE 2012 [104]	-0,560	NICE 2012 [104]
Biegunka	0,000	[122], [165], [166]	0,000	[122], [165], [166]
Zmęczenie	0,000	[122], [165], [166]	0,000	[122], [165], [166]
Symptomy grypopodobne	-0,313	Założono że będzie takie samo jak w przypadku grypy o łagodnym przebiegu; określono przy uwzględnieniu utraty QALY na poziomie 0,0075 i średniego czasu trwania wynoszącego 8,75 dnia: (0,0075*365,25) / 8,75 [105]	-0,313	Założono taki sam efekt jak dla łagodnych epizodów
Uderzenie gorąca	0,000	[122], [165], [166]	0,000	[122], [165], [166]
Zapalenie żołądka i jelit	-0,071	Na poziomie wzrostu jakości życia wśród pacjentów z leczonym zespołem jelita drażliwego wg NICE 2012 [106]	-0,071	Założono taki sam efekt jak dla łagodnych epizodów
Ból głowy	-0,140	Xu 2010 [107]; łagodna migrena	-0,493	Xu 2010 [107]; poważna migrena
Grypa	-0,630	van Hoek 2011 [105]	-0,670	van Hoek 2011 [105]
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	0,000	[122], [165], [166]	0,000	[122], [165], [166]
Leukopenia	0,000	[122], [165], [166]	0,000	[122], [165], [166]
Nudności	0,000	[122], [165], [166]	0,000	[122], [165], [166]
Ból kończyn	-0,250	[122], [165], [166]	-0,250	Założono taki sam

Działanie niepożądane	Łagodne epizody	Źródło	Poważne epizody	Źródło
				efekt jak dla łagodnych epizodów
Świąd	0,000	[122], [165], [166]	0,000	[122], [165], [166]
Wysypka	0,000	[122], [165], [166]	0,000	[122], [165], [166]
Zakażenie dróg moczowych	-0,100	[114]	-0,100	[114]

Uwzględnione w opracowaniu założenia dotyczące długości trwania działań niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej.

Informacji zostały określone na podstawie opinii ekspertów (szczegóły w tekście na stronach 67-68 i w [122], [165], [166]) za wyjątkiem czasu trwania grypy, który został określony na podstawie van Hoek 2011 [105].

Tabela 29. Uwzględniony w opracowaniu czas trwania poszczególnych działań niepożądanych.

Działanie niepożądane	Czas trwania epizodu łagodnego	Czas trwania epizodu poważnego
Ból brzucha	10,5 dnia	24,5 dnia
Ból brzucha, górna część	10,5 dnia	24,5 dnia
Zwiększenie aktywności AIAT	28 dni	28 dni
Bóle stawów	10,5 dnia	24,5 dnia
Bóle pleców	10,5 dnia	24,5 dnia
Ból w klatce piersiowej	7 dni	14 dni
Kaszel	7 dni	14 dni
Depresja	75 dni	365,25 dni
Biegunka	10,5 dnia	3,5 tygodnia
Zmęczenie	6 miesięcy	6 miesięcy
Symptomy grypopodobne	1 dzień w tygodniu przez 6 miesięcy	1 dzień w tygodniu przez cały rok
Uderzenie gorąca	1,5 tygodnia	3,5 tygodnia
Zapalenie żołądka i jelit	1,5 tygodnia	3,5 tygodnia
Ból głowy	1,5 tygodnia	3,5 tygodnia
Grypa	8,75 dnia	8,75 dnia
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	0 dni	0 dni
Leukopenia	28 dni	6 miesięcy
Nudności	1,5 tygodnia	3,5 tygodnia
Ból kończyn	1 tydzień	4 tygodnie
Świąd	1,5 tygodnia	3,5 tygodnia
Wysypka	4 tygodnie	6 miesięcy
Zakażenie dróg moczowych	5 dni	5 dni

Mając na uwadze niepewność dotyczącą wpływ działań niepożądanych na jakość życia pacjenta z analizowanej populacji w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano wpływ pominięcia tego aspektu.

3.6.3.4. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia źródeł informacji dotyczących wag użyteczności uwzględnionych stanów zdrowia.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (dostęp przez embase.com), MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44], zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (Polska Bibliografia Lekarska), oraz dodatkowo przeszukano zasoby superbazy DIMDI (głównie bazę raportów HTA; www.dimdi.de), portale internetowe AOTM (www.aotm.gov.pl) i zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych (por. rozdział 6.2.).

Zaprojektowano przegląd z możliwością identyfikacji źródeł informacji na temat wag użyteczności pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Przeszukanie przeprowadzono pod kątem znalezienia informacji na wag użyteczności pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, u których w trakcie stosowania porównywanych technologii wystąpiły zdarzenia związane z punktami końcowymi oceny skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii (w tym przede wszystkim zmiana EDSS, wystąpienie rzutów choroby, konwersja do SPMS, wystąpienie uwzględnionych w opracowaniu działań niepożądanych analizowanych leków).

Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

- pierwotne źródło informacji na temat wagi użyteczności pacjentów ze stwardnieniem rozsianym ze szczególnym uwzględnieniem wpływu EDSS, konwersji do SPMS oraz rzutu choroby (uwzględnionych wyników zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii) na wagę użyteczności, a także przy preferencyjnym wykorzystaniu źródeł dotyczących pacjentów z Polski;
- wtórne opracowania (w tym analizy ekonomiczne) zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych badań pierwotnych, dodatkowe źródła informacji na temat wag użyteczności zdefiniowanych powyżej, wyniki konwersji metod pośrednich (analizę regresji/mapowanie dowolnego kwestionariusza na wagi użyteczności), syntezę ilościową zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo założenia dotyczące wag użyteczności pacjentów z analizowanej populacji;
- pełnotekstowa publikacja.

Kryteria wykluczenia z przeglądu:

- pierwotne źródła nie zawierające informacji na temat wag użyteczności (np. badania przeprowadzonego kwestionariuszem SF-36 nie podające wyników jego konwersji do wag użyteczności – przy dostępie do badań bezpośrednio raportujących wagi użyteczności, w

- opracowaniu nie przeprowadzono konwersji zagregowanych wyników takich kwestionariuszy oceny jakości życia do wag użyteczności, ze względu na ograniczenia dostępnych metod),
- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji, newralgicznych założeń/wniosków dotyczących wag użyteczności lub syntezy ilościowej (w przypadku włączenie do niniejszego przeglądu wszystkich źródeł pierwotnych uwzględnionych w odnalezionym wtórnym opracowaniu),
 - analizy ekonomiczne bez konwersji wyników metod pośrednich i własnych założeń autorów analiz w zakresie oceny jakości życia (w przypadku identyfikacji źródeł pierwotnych),
 - niestandardowe oceny jakości życia,
 - wyniki walidacji opracowanych wcześniej metod pomiaru oceny jakości życia,
 - badania mające na celu mapowanie pomiędzy różnymi kwestionariuszami oceny jakości życia,
 - nieadekwatna populacja (np. tylko pacjenci z bólem, tylko pacjenci z poważną spastycznością),
 - abstrakt konferencyjny/plakat – brak pełnotekstowej publikacji.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie stan zdrowia, punkty końcowe i metodę oceny jakości życia.

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim oraz polskim w przypadku bazy *Polska Bibliografia Lekarska*).

Przy przeszukaniu portalu embase.com nie uwzględniono bazy MEDLINE (uwzględniono unikatowe rekordy pochodzące z EMBASE); przeszukanie MEDLINE przeprowadzono poprzez PubMed.

Na uwagę zasługuje, że w przypadku identyfikacji wtórnego źródła informacji (analiza ekonomiczna) wykorzystującego badanie nie odnalezione w ramach głównego przeszukania (dane z badania pierwotnego bez modyfikacji i dodatkowych założeń), wtórne opracowanie wykluczano z przeglądu odnosząc się wyłącznie do badania pierwotnego (badanie wskazywano wówczas jako odnalezione w ramach przeszukania bibliografii w ramach oceny pełnych tekstów zidentyfikowanych badań).

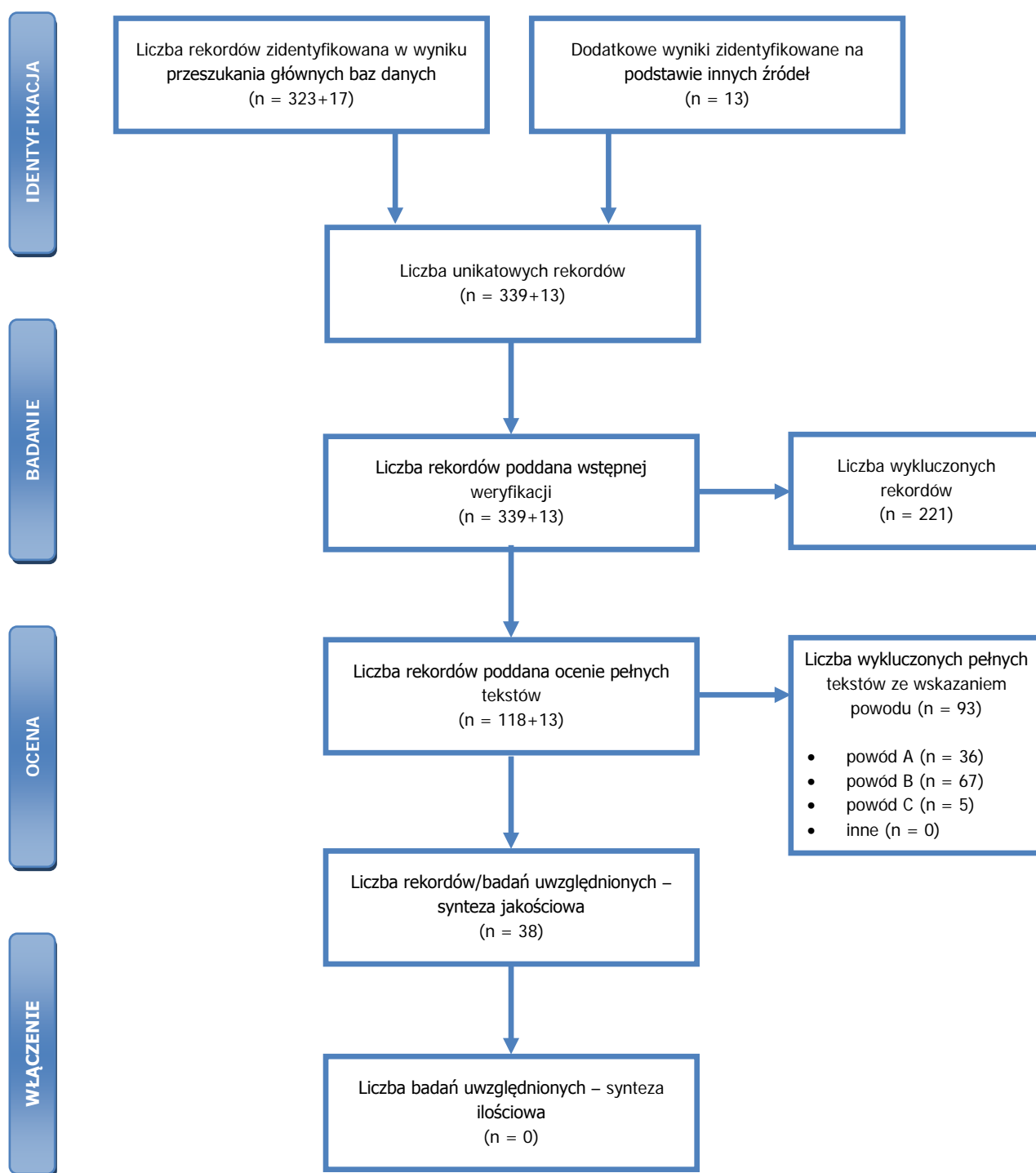
Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 30. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny wag użyteczności (data ostatniej aktualizacji przeglądu: 26.03.2015).

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase
#1	Populacja PubMed: "multiple sclerosis"[MeSH] OR "multiple sclerosis"[tiab] EMBASE: 'multiple sclerosis'/exp/mj OR 'multiple sclerosis':ab,ti	60 064	79 858
#2	Punkty końcowe qaly OR quality OR (quality adjusted life) OR (quality AND (life OR wellbeing)) OR (health gain) OR disutility OR hrqol OR ((state OR health OR health state) AND (utility OR utilities))	302 793	455 249
#3	Metody oceny hui OR (standard gamble) OR (linear AND (analog* OR visual) AND scale) OR vas OR (euro qol) OR (euro qual) OR eq-5d OR eq5d or eq 5d OR euroqol OR euroqual OR sf36 OR (sf 36) OR (short form 36) OR (shortform 36) OR sf 6d OR (short from 6d) OR tto OR (time AND (trade off OR tradeoff)) OR (person AND (trade off OR tradeoff))	77 770	5 861
#4	Wynik przeszukania z limitem dla embase.com: PubMed: #3 AND #2 AND #1 EMBASE: #3 AND #2 AND #1 AND ([embase]/lim NOT [medline]/lim)	323	17
Suma rekordów		323 + 17 = 340	
Liczba unikatowych rekordów:		323 + 16 = 339	
Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		323 + 16 = 339	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o tytuły/streszczenia:		323 + 16 = 339	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		118 + 0 (16 abstraktów konferencyjnych wykluczono) = 118	
Dodatkowe źródła informacji zidentyfikowane: 1) w trakcie przeglądu Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [44] oraz Cochrane Library (tylko: Technology Assessments i Economic Evaluations) dla składowych wyrażeń z zapytania #1, Polskiej Bibliografii Lekarskiej, GBL (hasło: „STWARDNIENIE ROZSIANE” z hasłem głównym „JAKOŚĆ ŻYCIA - - WSZYSTKIE MODYFIKATORY”), 2) w trakcie przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, oraz 3) w trakcie przeszukania bibliografii badań włączonych do oceny pełnych tekstów*:		12 + 1 (materiał uzyskany od Zamawiającego w zakresie wag użyteczności pacjentów włączonych do badania ADVANCE) – materiały poddane weryfikacji w oparciu o streszczenia i pełne teksty	
Liczba wyników	sumarycznie**:	93	

Kwerendy		Wynik
odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	wtórne opracowanie nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu, (powód A):	36
	z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo braku możliwości ich ekstrakcji (powód B):	67
	z powodu nieprawidłowej populacji lub stanu klinicznego (powód C):	5
	inne:	0
Liczba rekordów (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		38

* przedstawiono wyniki po eliminacji na etapie streszczeń; ** tekst mógł zostać odrzucony z kilku powodów.



Rysunek 4. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA).

W ramach przeszukania podstawowych baz danych zidentyfikowano 339 unikatowych rekordów (340 przed usunięciem duplikatu) – wszystkie poddano weryfikacji w oparciu o streszczenia. Z odnalezionych rekordów 118 poddano ocenie pełnych tekstów (na podstawie streszczeń wykluczono 221 rekordów).

W ramach dodatkowych źródeł informacji (CEAR, referencje tekstów włączonych do oceny pełnych tekstów, wąskie przeszukanie GBL, ...) zidentyfikowano 13 dodatkowych rekordów – wszystkie poddano ocenie na poziomie pełnych tekstów (i co jest z tym związane na poziomie streszczeń również) ze względu na źródła z którego pochodziły dodatkowe rekordy.

Tym samym do oceny streszczeń włączono 352 rekordy (339 z głównych baz danych + 13 dodatkowych źródeł).

Do oceny pełnych tekstów w sumie włączono 131 rekordów (118 + 13), z czego do przeglądu włączono 38 rekordów, wykluczając 93 rekordy na poziomie oceny pełnych tekstów.

Szczegółowe informacje na temat odnalezionych źródeł informacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Zidentyfikowane źródła informacji na temat wag użyteczności pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Badanie	Metody / populacja pacjentów	Opis podstawowych wyników i wniosków	Ograniczenia związane z implementacją do modelu
Kobelt 2006 [125]- [134], [150]	Kwestionariusz EQ-5D; wyniki badania osobno raportowane dla poszczególnych państw; sumarycznie włączono kilkanaście tysięcy pacjentów (od kilkuset do 3 tys. w ramach jednej analizy)	Oceniono wpływ wyłącznie stopnia niepełnosprawności (EDSS) na użyteczność; raportowano wyniki łącznie dla wszystkich postaci stwardnienia rozsianego	Brak oceny: wpływu postaci choroby na użyteczności, wpływu rzutu choroby na użyteczność; brak zakresów zmienności dla raportowanych danych (najczęściej na wykresach) wag użyteczności; populacja inna niż polska
Fisk 2005 [135]	Kwestionariusz EQ-5D, HUI-3, SF-6D; 187 pacjentów z Austrii, 40% RRSM	Oceniono wpływ wyłącznie stopnia niepełnosprawności (EDSS) na użyteczność; raportowano wyniki łącznie dla wszystkich postaci stwardnienia rozsianego	Brak oceny: wpływu postaci choroby na użyteczności, wpływu rzutu choroby na użyteczność; brak zakresów zmienności dla raportowanych wag użyteczności (dostępne na wykresie); populacja inna niż polska
Grima 2000 [136]	Kwestionariusz HUI-2; 195 pacjentów z Kanady, 100% RRMS	Oceniono wpływ stopnia niepełnosprawności (EDSS) i wystąpienia rzutu na użyteczność, ale tylko dla EDSS ≤ 6	Brak oceny: wpływu postaci choroby na użyteczności (populacja tylko z RRMS) i brak danych dotyczących pacjentów z EDSS > 6; populacja inna niż polska
Henriksson 2001 [137], [140]	Ocena VAS; 413 pacjentów ze Szwecji, 34% RRMS	Oceniono wpływ grup pacjentów z różnymi stopniami niepełnosprawności (EDSS) [137] i wpływ rzutu [140]	Brak oceny: wpływu postaci choroby na użyteczności; osobna ocena wpływu EDSS i rzutu; brak zakresów zmienności dla raportowanych danych; szerokie grupy EDSS; populacja inna niż polska

Badanie	Metody / populacja pacjentów	Opis podstawowych wyników i wniosków	Ograniczenia związane z implementacją do modelu
TRIBUNE [138], [139], [151]	Kwestionariusz EQ-5D; wyniki badania osobno raportowane dla poszczególnych państw; kilkuset pacjentów z każdego państwa; średnio ¾ pacjentów z RRMS	Oceniono wpływ stopnia niepełnosprawności (EDSS) i wystąpienia rzutu na użyteczność	Osobna ocena wpływu EDSS i rzutu; brak oceny wpływu SPMS; szerokie grupy EDSS; populacja inna niż polska
Moore 2004 [141]	Kwestionariusz HUI-2; 114 pacjentów z Kanady, 62% RRMS	Oceniono wpływ grup pacjentów z różnymi stopniami niepełnosprawności (EDSS)	Brak oceny: wpływu postaci choroby na użyteczności, wpływu rzutu choroby na użyteczność; populacja inna niż polska
Parkin 2000 [142]	Kwestionariusz EQ-5D; 102 pacjentów z Wielkiej Brytanii, 100% RRMS	Oceniono wpływ: grup pacjentów z różnymi stopniami niepełnosprawności (EDSS), rzutu i leczenia interferonem	Brak oceny wpływu postaci choroby na użyteczności;; brak zakresów zmienności dla raportowanych danych; szerokie grupy EDSS; populacja inna niż polska
Prosser 2003 [143]	Metoda SG; 62 pacjentów ze Stanów Zjednoczonych; 100% RRMS	Oceniono wpływ grup pacjentów z różnymi stopniami niepełnosprawności (EDSS)	Brak oceny: wpływu postaci choroby na użyteczności, wpływu rzutu choroby na użyteczność; populacja inna niż polska; brak zakresów zmienności dla raportowanych danych (na wykresie);
Putzki 2009 [144]	Kwestionariusz EQ-5D i ocena VAS; 1157 pacjentów z Niemiec, 100% RRMS	Oceniono wpływ stopnia niepełnosprawności (EDSS); zgrupowano pacjentów z EDSS>6,5	Brak oceny: wpływu postaci choroby na użyteczności, wpływu rzutu choroby na użyteczność; populacja inna niż polska; dane na wykresie
Tappenden 2009 [145]	Kwestionariusz HUI-3; 813 pacjentów z Kanady; brak danych w zakresie postaci choroby pacjentów	Oceniono wpływ grup pacjentów z różnymi stopniami niepełnosprawności (EDSS); poczyniono założenia w zakresie utraty użyteczności w wyniku rzutu	Brak oceny: wpływu postaci choroby na użyteczności, wpływu rzutu choroby na użyteczność (empirycznie potwierdzonego); populacja inna niż polska; dane na wykresie;
Fogarty 2013 [146]	Kwestionariusz EQ-5D-5L (standardowy – 3L); 214 pacjentów z Irlandii, 53% z RRMS	Oceniono wpływ stopnia niepełnosprawności (EDSS)	Brak oceny: wpływu postaci choroby na użyteczności, wpływu rzutu choroby na użyteczność; populacja inna niż polska
Łabuz-Roszak 2013 [147]	Kwestionariusz EQ-5D i ocena VAS; 61 pacjentów z Polski; 42/61 z RRMS	Istotny wpływ na użyteczność: EDSS, zastosowanego leczenia i wieku	Nie raportowano wystandaryzowanych wyników użyteczności; brak raportowania wyników ilościowych oceny: wpływu stopnia niepełnosprawności na użyteczność i wpływu postaci choroby na użyteczności; brak oceny wpływu rzutu choroby na użyteczność
Péntek 2012 [148]	Kwestionariusz EQ-5D i ocena VAS; 68 pacjentów z Węgier; 55/68 z RRMS	Oceniono wpływ stopnia niepełnosprawności (EDSS) i wystąpienia rzutu, ale tylko dla EDSS≤6,5	Brak oceny: wpływu postaci choroby na użyteczności; osobna analiza wpływu rzutu i EDSS; dane tylko na wykresie; brak zakresów zmienności; populacja inna niż polska
Mitosek-Szewczyk 2014 [149]	Kwestionariusz EQ-5D i ocena VAS; 3521 pacjentów z Polski; 74% pacjentów z RRMS	Wstępne wyniki - istotny wpływ na wagę użyteczności dla czasu od zdiagnozowania choroby (ocena wszystkich	Brak raportowania wyników dotyczących wpływu: EDSS, rzutu choroby postaci choroby i innych czynników na

Badanie	Metody / populacja pacjentów	Opis podstawowych wyników i wniosków	Ograniczenia związane z implementacją do modelu
		aspektów w przygotowaniu)	wagi użyteczności (analiza w przygotowaniu)
Kohn 2014 [152]	Kwestionariusz EQ-5D; 3044 pacjentów ze Stanów Zjednoczonych (dane z Rejestrów); brak oceny postaci choroby	Oceniono wpływ stopnia niepełnosprawności (PDSS)	Brak oceny: wpływu postaci choroby na użyteczności, wpływu rzutu choroby na użyteczność; inna skala oceny niepełnosprawności; (PDSS) populacja inna niż polska
Kwiatkowski 2014 [153]	Ocena VAS; 41 pacjentów z Francji otrzymujących natalizumab	Oceniono różnice pomiędzy grupami pacjentów z różnymi stopniami niepełnosprawności (EDSS)	Brak oceny: wpływu postaci choroby na użyteczności, wpływu rzutu choroby na użyteczność; populacja inna niż polska
Chruzander 2014 [154]	Kwestionariusz EQ-5D i ocena VAS; 166 pacjentów ze Szwecji obserwowanych przez 10 lat; 48% z RRMS	Tendencje obrazujące wpływ zakwalifikowania pacjenta do analizowanych grup stopnia niepełnosprawności na wagi użyteczności; brak istotności statystycznej	Brak oceny: wpływu poszczególnych stopni niepełnosprawności na użyteczność; wpływu postaci choroby na użyteczności, wpływu rzutu choroby na użyteczność; populacja inna niż polska
Tosh 2014 [155]	Kwestionariusz EQ-5D i mapowanie do SF-6D; 120 pacjentów; ocena wpływu ćwiczeń na wagi użyteczności	Brak wyników i wniosków dotyczących niniejszego problemu decyzyjnego	Brak oceny: wpływu poszczególnych stopni niepełnosprawności na użyteczność; wpływu postaci choroby na użyteczności, wpływu rzutu choroby na użyteczność;; populacja inna niż polska
DEFINE/CONFIRM [156], [157]	Kwestionariusz EQ-5D i ocena VAS; ocena jakości życia w trakcie randomizowanych badań klinicznych dla dimetylu fumaranu; 100% RRMS	Oceniono wpływ rzutu choroby i zastosowanego leczenia na wagi użyteczności	Brak oceny: wpływu poszczególnych stopni niepełnosprawności na użyteczność; wpływu postaci choroby na użyteczności; populacja inna niż polska
Reese 2013 [158]	Kwestionariusz EQ-5D i ocena VAS; 144 pacjentów z Niemiec	Istotny wpływ postaci choroby na wagę użyteczności; istotny wpływ EDSS na wagę użyteczności (tylko EDSS ≤6,5)	Brak oceny: wpływu rzutu na użyteczność; wpływu postaci choroby na użyteczności (brak adiustacji wobec innych charakterystyk przy raportowanych wynikach dla grup pacjentów); dane raportowane na wykresie w zakresie różnych grup EDSS (tylko EDSS ≤6,5); populacja inna niż polska
Acaster 2013 [159]	Kwestionariusz EQ-5D; 200 opiekunów pacjentów ze stwardnieniem rozsianym; 25% pacjentów z RRMS	Istotny wpływ opieki nad pacjentem na wagę użyteczności opiekunów; zależny od PDSS	Inna skala oceny niepełnosprawności (PDSS); populacja opiekunów głównie pacjentów z innymi postaciami choroby niż RRMS; populacja inna niż polska
Jones 2013 [160]	Kwestionariusz EQ-5D; 4516 pacjentów z Wielkiej Brytanii (dane z rejestru);	Oceniono wpływ postaci choroby, stopnia niepełnosprawności i czynników socjoekonomicznych	brak adiustacji wobec innych charakterystyk przy raportowanych wynikach dla grup pacjentów; populacja inna niż polska; brak oceny/raportowania wpływu rzutu choroby i poszczególnych stopni niepełnosprawności na wagi użyteczności
Orme 2007 [83]	Kwestionariusz EQ-5D; 2048 pacjentów z Wielkiej Brytanii; wielokierunkowa analiza regresji; szczegóły w rozdziale 3.5.2.1.2.	Oceniono wpływ postaci choroby, stopnia niepełnosprawności wg EDSS, rzutu choroby (przed pomiarem) i innych czynników.	Populacja inna niż polska

Badanie	Metody / populacja pacjentów	Opis podstawowych wyników i wniosków	Ograniczenia związane z implementacją do modelu
ADVANCE (data on file)	Ocena jakości życia przeprowadzona w ramach badania klinicznego ADVANCE, por. informacje przedstawione w [41]	Oceniono wpływ stopni niepełnosprawności w grupie placebo dla EDSS<6	Brak danych wśród pacjentów z EDSS ≥6 i SPMS; brak możliwości oceny wpływu rzutu choroby; populacja inna niż polska

Tabela 32. Ocena wpływu rzutu i konwersji do postaci SPMS na wagę użyteczności pacjentów z analizowanej populacji – wyniki przeglądu systematycznego.

Badanie	Spadek użyteczności / utrata QALY
Wpływ rzutu	
Grima 2000 [136]	Spadek użyteczności od około 0,06 do 0,10 (średnio około 0,07-0,08)
Kobelt 2000 [140]	0,021 (utrata QALY)
UK MS [83]	0,071 (ogólny spadek użyteczności w okresie badania po wystąpieniu rzutu ~ utrata QALY)
Parkin 2000 [142]	Spadek użyteczności o 0,468 w okresie trwania rzutu
Tappenden 2009 [145] / Prosser 2003 [143]	Spadek użyteczności o 0,22 w okresie trwania rzutu
Péntek 2012 [148]	0,040 (ogólny spadek użyteczności przy rzucie w okresie ostatnich 12 miesięcy ~ utrata QALY)
DEFINE [156]	0,03 – 0,05 (utrata QALY w okresie do 2 lat obserwacji)
Wpływ konwersji do SPMS	
Reese 2013 [158]	0,190 (bez adiustacji względem czynników zakłócających)
Jones 2013 [160]	0,129 (bez adiustacji względem czynników zakłócających)
UK MS [83]	0,045 (z adiustacją względem czynników zakłócających)

3.6.3.5. PODSUMOWANIE INFORMACJI NA TEMAT OCENY JAKOŚCI ŻYCIA UWZGLĘDNIONEJ W ANALIZIE

W ramach przeglądu systematycznego badań oceniających użyteczność przypisywaną pacjentom ze stwardnieniem rozsianym odnaleziono szereg publikacji dotyczących analizowanego zagadnienia.

Nie odnaleziono badania dotyczącego polskich pacjentów i raportujących wyniki oceny jakości życia w stopniu szczegółowości umożliwiającym wiarygodną implementację do modelu decyzyjnego (m.in. badania przedstawiającego zależne od stopnia niepełnosprawności wagi użyteczności z dokładnością odzwierciedlającą wszystkie możliwe różnice pomiędzy pacjentami w analizowanych stanach).

Wszystkie źródła informacji cechowały się ograniczeniami związanymi przede wszystkim ze szczegółowością raportowanych danych (wyniki tylko na wykresie, brak zakresów zmienności wyników, ocena jednego aspektu jednocześnie – brak wielokierunkowej analizy).

W modelu decyzyjnym (por. załącznik 12.4. i rozdział 3.6.3.1.) do oceny jakości życia pacjentów z analizowanej populacji wykorzystano wyniki badania klinicznego ADVANCE, które zostały ekstrapolowane na wszystkie stany kliniczne modelu z uwzględnieniem badania przeprowadzonego w warunkach brytyjskich [83].

Uwzględniono dane pochodzące z badania klinicznego obejmującego obserwacją pacjentów z analizowanej populacji. W ramach ekstrapolacji oraz jako alternatywne źródło informacji testowane w analizie wrażliwości uwzględniono wyniki badania UK MS [83], które cechuje się wyższą wiarygodnością w odniesieniu do pozostałych źródeł ze względu na następujące aspekty:

- dotyczy warunków europejskich w przeciwieństwie do niektórych źródeł odnalezionych w przeglądzie;
- uwzględnia informacje uzyskane od ponad 2 tysięcy pacjentów, w tym kilkuset pacjentów w stopniu niepełnosprawności ≥ 7 wg EDSS;
- nie uwzględnia estymacji wag użyteczności dla grup pacjentów w szerokim zakresie niepełnosprawności, np. >6 EDSS;
- dotyczy wszystkich uwzględnionych w opracowaniu punktach końcowych skuteczności porównywanych interwencji – jedno źródło informacji przedstawiające wyniki oceny wpływu stopnia niepełnosprawności wg EDSS, konwersji do SPMS i wystąpienia rzutu choroby na wagę użyteczności;
- zostało wykorzystywane w ramach większości analiz ekonomicznych uprzednio składanych AOTM (zbieżność z większością problemów decyzyjnych dotyczących warunków polskich; por. m.in. [67], [68]).

Zgodnie z informacjami uzyskanymi od Zamawiającego wybór użyteczności dla modelu decyzyjnego zaadaptowanego do warunków polskich został poprzedzony przeglądem systematycznym medycznych baz danych w ramach, którego zidentyfikowano 27 badań oceniających jakość życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Do momentu zakończenia niniejszego raportu dostępny był jednakże tylko abstrakt konferencyjny z ww. przeglądu [124]. Niemniej jednak wyniki przeglądu systematycznego badań oceniających jakość życia przedstawionych w poprzednim rozdziale zdają się potwierdzać zasadność wyboru wag użyteczności.

Odnaleziono jedno badania o wysokiej jakości dotyczące 3521 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Polsce [149].

Dostępne dane z publikacji Mitosek-Szewczyk, 2014 [149] świadczą o średniej wadze użyteczności pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Polsce wynoszącej $0,80 \pm 0,20$ (indeks EQ-5D) lub $0,66 \pm 0,22$ (iloraz wyników VAS i 100; nie zastosowano mapowania do wagi użyteczności).

Populacja badania obejmowała 74% pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną chorobą; średni stopień niepełnosprawności pacjentów włączonych do badania wyniósł 3,35 EDSS [149].

W niniejszej analizie wśród pacjentów z EDSS 3-3,5 uwzględniono wagi użyteczności z zakresu od 0,55 do 0,66, w zależności od postaci choroby i wystąpienia rzutu. Uwzględnione wartości odpowiadają wynikom VAS w populacji polskiej [149].

Obserwowany w badaniu [149] średni indeks EQ-5D jest wyższy od uwzględnionych wartości, ale należy zwrócić uwagę na następujące fakty:

- możliwość zawyżenia średniej wartości EDSS przez kilku pacjentów z wysokim poziomem niepełnosprawności (potencjalnie wyższy wpływ na średnią EDSS niż na średni indeks EQ-5D);
- do badania polskiego włączono wszystkich pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych w ośrodkach objętych analizą, w tym potencjalnie również pacjentów niekwalifikujących się do analizowanego programu lekowego.

Na podstawie przytoczonych argumentów, przy braku w pełni wiarygodnych informacji dotyczących pacjentów z Polski (np. wyników przygotowywanej analizy danych zebranych w badaniu Mitosek-Szewczyk, 2014 [149]), oceniono, iż uwzględnione w analizie zestawy wag użyteczności są najbardziej odpowiednie do rozważanego problemu decyzyjnego w chwili obecnej.

3.7. OCENA KOSZTÓW

Celem analizy jest porównanie kosztów leczenia dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego spełniających pozostałe kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu Plegridy® w I linii leczenia stwardnienia rozsianego w odniesieniu do stosowania opcjonalnych technologii refundowanych – Avonex®, Rebif 44®, Betaferon®, Extavia®, Copaxone® (por. rozdział 2.3.).

Analiza kosztów została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązwanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych), perspektywy wspólnej (perspektywy płatnika za świadczenia medyczne: płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) oraz perspektywy społecznej (por. rozdział 3.2.).

W ramach analizy kosztów brano pod uwagę przede wszystkim te dane kosztowe, które były istotne ze wskazanej perspektywy oraz które można zaliczyć do tzw. mierzalnych kosztów różniących, tj. kategorie kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależała od wyboru określonej opcji terapeutycznej (w pierwszej kolejności brano pod uwagę mierzalne koszty, których źródło bezpośrednio wpływało na wysokość kosztu inkrementalnego).

Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów:

- bezpośrednich medycznych, istotnych z perspektyw: płatnika publicznego i/albo świadczeniobiorcy oraz
- pośrednich istotnych z perspektywy społecznej.

Uwzględniono wszystkie kategorie kosztu związane z leczeniem pacjentów z analizowanej populacji, zidentyfikowane na podstawie dostępnej literatury [63], [64], [65], [66], [67], [68].

Dane kosztowe zebrano w okresie od sierpnia do listopada 2014 roku, z aktualizacją przeprowadzoną w marcu 2015 roku (z datą odcięcia 27 marca 2015 roku).

Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ i ich załącznikach [46]-[54] (marzec 2015).

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.) [30] oraz koszt leków zgodny z obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wchodzącym w życie z dniem 1 marca 2015 roku [37].

W opracowaniu uwzględniono dwa algorytmy oceny kosztów:

- identyfikacja częstotliwości rozliczania poszczególnych świadczeń medycznych lub innych zasobów → identyfikacja kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej → ocena sumarycznego kosztu stanowiącego bezpośrednie dane wejściowe modelowania;
- identyfikacja źródeł informacji raportujących sumaryczny koszt mogące zostać wykorzystane jako bezpośrednie dane wejściowe modelowania → identyfikacja roku analizy kosztów zidentyfikowanego źródła → korekta raportowanych kosztów z uwzględnieniem wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych, CPI (ang. *consumer price index*).

Pierwszy algorytm wykorzystano przy ocenie: kosztów jednostkowych związanych z realizacją programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, kosztu opieki wspomagającej z perspektywy płatnika publicznego na podstawie wyników badania Orlewska 2005 [63], zależnego od stopnia niepełnosprawności kosztu pośredniego stwardnienia rozsianego na podstawie wyników badania Orlewska 2005 [63], kosztu leczenia działań niepożądanych, kosztu leczenia rzutu choroby.

Drugi algorytm wykorzystano przy ocenie: kosztu opieki wspomagającej z perspektywy świadczeniobiorcy na podstawie wyników badania Orlewska 2005 [63], [66], kosztu opieki wspomagającej z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy społecznej na podstawie wyników badania Szmurło 2014 uwzględniającego zużycie zasobów określone na podstawie wyników badania przeprowadzonego w Republice Czeskiej [65] i kosztów jednostkowych charakterystycznych dla warunków polskich [64].

3.7.1. ZASOBY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby używane w trakcie codziennej praktyki lekarza prowadzącego terapię pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Polsce.

Zasoby uwzględnione w analizie związane są z kosztami z perspektywy świadczeniobiorcy, płatnika publicznego i/albo społecznej.

W ramach oceny kosztów z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne.

Kategorie kosztów pośrednich uwzględniono wyłącznie w ramach analizy z perspektywy społecznej.

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych:

- koszt stosowania porównywanych leków (Plegridy[®], Avonex[®], Rebif 44[®], Betaferon[®], Extavia[®], Copaxone[®]),
- koszt podania/wydania pacjentowi leku w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”,
- koszt świadczeń diagnostycznych związanych z realizacją analizowanego programu lekowego,
- koszt opieki wspomagającej,
- koszt leczenia rzutu choroby oraz
- koszt leczenia działań niepożądanych.

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

3.7.1.1. OCENA KOSZTU NA PODSTAWIE ZUŻYCIA ZASOBÓW

Wycenę jednostki rozliczeniowej świadczeń z analizowanego zakresu dokonano w oparciu o informacje uzyskane z Informatora o umowach zawartych przez poszczególne oddziały wojewódzkie NFZ ze świadczeniodawcami w 2015 roku [45]. W obliczeniach uwzględniono dane 3 świadczeniodawców z każdego oddziału wojewódzkiego o najwyższej kwocie kontraktu na dany zakres świadczeń obejmujący analizowane świadczenia.

Dysponując ww. danymi określono średnią cenę jednostki rozliczeniowej ważoną liczbą kontraktu dla danego produktu. Ze względu na uwzględnienie z danego województwa głównych świadczeniodawców określony koszt punktu z dużym prawdopodobieństwem odzwierciedla średnie wartości obserwowane dla Polski.

Uwzględniony w niniejszej analizie koszt jednostek rozliczeniowych za świadczenia medyczne przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Koszt jednostek rozliczeniowych za świadczenia medyczne w 2015 roku [45].

Jednostka rozliczeniowa	Koszt jednostki rozliczeniowej (NFZ)
Punkt w lecznictwie szpitalnym	52,00 PLN*
Punkt w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej (AOS) – świadczenia w zakresie neurologii	8,99 PLN

Jednostka rozliczeniowa	Koszt jednostki rozliczeniowej (NFZ)
Punkt w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej (AOS) – świadczenia w zakresie kardiologii	9,04 PLN
Punkt za świadczenia z zakresu 05.2300.022.02 (rehabilitacja ogólnoustrojowa w ośrodku/ oddziale dziennym)	1,04 PLN
Punkt za świadczenia z zakresu 05.4306.300.02 (rehabilitacja neurologiczna)	1,09 PLN
Koszt świadczenia/osobodnia w pielęgniarskiej opiece długoterminowej domowej	23,80 PLN
Punkt za świadczenia z zakresu 04.1700.001.02 (świadczenia psychiatryczne ambulatoryjne dla dorosłych)	8,55 PLN
Punkt za świadczenia z zakresu 04.4700.021.02 (świadczenia psychiatryczne dla dorosłych)	11,04 PLN

* uwzględniono aktualną wartość wyceny świadczeń szpitalnych w całym kraju

Szczegóły dotyczące kalkulacji średniego kosztu jednostek rozliczeniowych świadczeń medycznych uwzględnionych w opracowaniu przedstawiono w rozdziale 12.1. (Tabela 67. – Tabela 73.).

Wycenę punktową uwzględnionych świadczeń medycznych zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Wycena punktowa świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.

Kod produktu (grupa)	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt jednostkowy w PLN (NFZ)	Źródło
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	3,5 x 8,99 = 31,47 (neurolog)	[46]
			3,5 x 9,04 = 31,64 (kardiolog)	
5.30.00.0000031	W31 Porada udzielana w miejscu pobytu świadczeniobiorcy	7,5	7,5 x 8,99 = 67,425	
5.11.02.9000020	Rehabilitacja ogólnoustrojowa w ośrodku/oddziale dziennym – osobodzeń w rehabilitacji ogólnoustrojowej w ośrodku/oddziale dziennym	70,0	70 x 1,04 = 72,80	[50]
5.11.02.9100034 (RNPS01)	Rehabilitacja neurologiczna przewlekła w szpitalu	100	100 x 1,09 = 109	[51]
14.2142.026.04	Świadczenia w pielęgniarskiej opiece długoterminowej domowej – osobodzeń	-	23,80	[53]
-	Świadczenie transportu sanitarnego „dalekiego” w POZ – przewóz na odległość (tam i z powrotem) 121 - 400 km	-	210,00	[52]
5.08.07.0000001/ 5.08.07.0000003	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu/ hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	9,0	9 x 52 = 468	[48]
5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2,0	2 x 52 = 104	
5.08.08.0000036	Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozlanego	24,0	24 x 52 = 1248	[49]

Kod produktu (grupa)	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt jednostkowy w PLN (NFZ)	Źródło
5.15.12.0000124	Świadczenia psychiatryczne ambulatoryjne dla dorosłych – porada lekarska diagnostyczna	9,0	9 x 8,55 = 76,95	[54]
5.15.12.0000258	Świadczenia psychiatryczne ambulatoryjne dla dorosłych – porada kontrolna	3,0	3 x 8,55 = 25,65	
5.15.12.0000034	Świadczenia psychiatryczne dla dorosłych – osobodzeń w oddziale psychiatrycznym	15,0	15 x 11,04 = 165,60	
5.51.01.0001036 (A36)	Choroby demielinizacyjne	70,0	70 x 52 = 3640	[47]
5.51.01.0001059 (A59)	Bóle głowy	29,0	29 x 52 = 1508	
5.51.01.0006046 (F46)	Choroby jamy brzusznej	31,0	31 x 52 = 1612	
5.51.01.0008023 (H23)	Artroskopia diagnostyczno - lecznicza	29,0	29 x 52 = 1508	
5.51.01.0008057 (H56C)	Zespoły bólowe kręgosłupa < 4 dni	12,0	12 x 52 = 624	
5.51.01.0005054 (E54)	Niewydolność krążenia < 70 r.ż. bez pw	31,0	31 x 52 = 1612	
5.51.01.0006016 (F16)	Choroby żołądka i dwunastnicy	37,0	37 x 52 = 1924	
5.51.01.0009039 (J39)	Duże choroby dermatologiczne	33,0	33 x 52 = 1716	
5.51.01.0011007 (L07)	Zakażenia nerek lub dróg moczowych	24,0	24 x 52 = 1248	

Średnie koszty jednostkowe leków innych niż porównywane (szczegółowo omówione w rozdziale 3.7.2) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Koszty jednostkowe związane z podawaniem leków uwzględnionych w opracowaniu [37], [38], [39], [43].

Produkt / substancja	Jednostka	Koszt jednostkowy (PLN)	
		Płatnik publiczny	Świadczeniobiorca
Reumatol® (0,15g+0,1g)/g, 50 g [39]	1 opakowanie	0,00	13,50
Selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny, SSRI	1 DDD [33]	0,3180	0,2855
<i>Clopidogrelum</i>	75 mg/d	0,6386	0,4351
<i>Bisoprololum</i>	5 mg/d	0,0701	0,1550
<i>Atorvastatinum</i>	20 mg/d	0,1910	0,3163
<i>Methylprednisolonum 1g</i>	1 opakowanie	62,02	33,42
Ranigast® (EAN 5909990206728)	1 opakowanie	0,00*	11,63
<i>Oxybutyninum (Ditropan®)</i>	1 DDD [33]	0,8893	Nie dotyczy**

* założono brak uprawnień pacjentów z analizowanej populacji do stosowania refundowanego produktu (refundowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach [120]); ** uwzględniono wyłącznie przy ocenie kosztu opieki wspomagającej z perspektywy płatnika publicznego.

Uwzględnione w opracowaniu ceny, limity finansowania oraz kwoty refundacji NFZ i odpłatności świadczeniobiorców za leki stosowane w terapii rozpatrywanych stanów klinicznych (leków, których ceny wykorzystano do kalkulacji kosztu przedstawionego w tabeli powyżej), przedstawiono w rozdziale 12.1. (Tabela 74. – Tabela 79.).

W obliczeniach kosztów jednostkowych leków uwzględniono informacje dotyczące sprzedaży poszczególnych produktów w okresie styczeń-grudzień 2014 roku [42].

Przy ocenie kosztu jednostkowego utraty produktywności (wariant analizy wrażliwości uwzględniający informacje na temat kosztów pośrednich z badania Orlewska 2005 [63]) uwzględniono: współczynnik wartości krańcowej, tylko utracone dochody w sektorze finansów publicznych oraz Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego pracującego [57].

Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez Ministerstwo Finansów PKB w 2014 roku wyniósł 1693,6 mld PLN i przeciętna liczba osób zatrudnionych w tym okresie wyniosła 9672 tys. osób [59].

PKB na jednego pracującego wyniosło więc 175 103 PLN.

Uwzględniając dodatkowo korektę produkcji krańcowej (0,65) oraz składniki utraconych dochodów w sektorze finansów publicznych (utracone składki i dochody budżetowe – 29,86% całej kwoty), określono, że utrata dochodów w sektorze finansów publicznych wynosi 33 986,82 PLN na jednego pracującego na rok, co przekłada się na utratę 16,99 PLN za godzinę pracy (przy uwzględnieniu 250 dni pracujących w roku po 8 godzin dziennie) lub 135,94 PLN za dzień pracy [57], [59].

W opracowaniu nie uwzględniono dynamiki zmian ww. wartości w horyzoncie analizy, co należy traktować jako podejście konserwatywne, gdyż opierając się na prognozach przedstawionych w [59] można ocenić że koszt utraconej produktywności wyniesie 20,71 PLN/godzinę w 2018 roku (22% więcej niż uwzględniono w analizie).

Przy ocenie kosztu jednostkowego opieki nieformalnej (wariant analizy wrażliwości uwzględniający informacje na temat kosztów pośrednich z badania Orlewska 2005 [63]), ze względu na brak dokładnych informacji na temat zakresu tej działalności opiekunów założono, że dotyczyć ona będzie wyłącznie opieki nad chorym (m.in. pominięto wyręczanie chorego w obowiązkach domowych).

Założono, że koszt jednej godziny opieki nieformalnej wynosić będzie 11,90 PLN (na podstawie kosztu osobodnia świadczenia pielęgnarskiej opieki długoterminowej zakładającego dwugodzinną opiekę pielęgniarstwa nad pacjentem w danym dniu; por. rozdział 3.7.4.1.).

Przed wszystkim ze względu na ww. założenie (opieka pielęgnarska była raportowana oddzielnie w [63]) wariant oceny kosztów opieki wspomagającej z perspektywy społecznej oparty na wynikach badania Orlewska 2005 [63] został uwzględniony w ramach analizy wrażliwości.

3.7.1.2. UWZGLĘDNIENIE OPUBLIKOWANYCH DANYCH KOSZTOWYCH

W przypadku oceny kosztów uwzględniającej opublikowane informacje przeprowadzono aktualizację raportowanych danych z uwzględnieniem wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) – raportowane dane zaktualizowano do cen obserwowanych w 2015 roku.

Uwzględnione CPI przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Uwzględnione w opracowaniu wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) [56].

Okres	CPI dla usług/ produktów z zakresu „Zdrowie”	Ogólny CPI
2014	100,2%	100,0%
2013	101,8%	100,9%
2012	103,2%	103,7%
2011	104,5%	104,3%
2010	102,9%	102,6%
2009	103,2%	103,5%
2008	103,4%	104,2%
2007	102,1%	102,5%
2006	101,3%	101,0%

W opracowaniu wykorzystano wskaźnik dotyczących wszystkich produktów i usług. Na podstawie przedstawionych informacji możliwa była aktualizacja danych kosztowych raportowanych przy uwzględnieniu cen obowiązujących w 2005 roku.

3.7.2. KATEGORIE KOSZTU BEZPOŚREDNIO ZWIĄZANE ZE STOSOWANIEM PORÓWNYWANYCH INTERWENCJI

3.7.2.1. KOSZT PRODUKTU PLEGRIDY®

Zgodnie z wnioskowanym sposobem refundacji w analizie uwzględniono finansowanie produktu leczniczego Plegridy® w ramach istniejącego programu wielolekowego (por. rozdział 2.1).

Firma Biogen Idec Poland Sp. z o.o. wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Plegridy® w czterech prezentacjach różniących się zawartością substancji czynnej (starter lub pełna dawka) i techniką podawania leku (wstrzykiwacze półautomatyczne lub ampułko-strzykawki).

Sugerowany sposób refundacji obejmuje ustalenie takiej samej ceny na wszystkie prezentacje. Z tego powodu w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono kalkulację cen i limitów finansowania przy uwzględnieniu jednej ceny zbytu na wszystkie prezentacji wnioskowanej technologii.

Sugerowany sposób refundacji uwzględnia wpisanie wnioskowanej technologii do części B Wykazu refundowanych leków („Leki dostępne w ramach programu lekowego”) przy oficjalnej cenie zbytu netto wynoszącej [REDACTED] za każde opakowanie produktu.

W opracowaniu uwzględniono wpisanie produktu leczniczego Plegridy® do osobnej grupy limitowej (por. rozdział 2.1), co wiąże się z ustaleniem limitu finansowania na poziomie własnej ceny hurtowej brutto wnioskowanej technologii.

Przy uwzględnieniu aspektów wyceny leków refundowanych opisanych w Ustawie o refundacji [30], na podstawie sugerowanego przez Wnioskodawcę sposobu refundacji, tj. ceny zbytu netto ([REDACTED] za opakowanie zawierające dwie jednostki) [REDACTED] określono urzędową cenę leku i limit refundacji dla ocenianego produktu (por. tabela poniżej).

Tabela 37. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Plegridy®.

Kategoria	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* cena zbytu netto powiększona o podatek VAT równy 8%; ** również limit finansowania, zgodnie z uwzględnionym sposobem refundacji (por. rozdział 2.1), a także przy uwzględnieniu art. 15. ust. 11. ustawy o refundacji [30].

Maksymalny koszt 1 opakowania Plegridy® z perspektywy płatnika publicznego ustalono na poziomie [REDACTED]

Każde opakowanie produktu Plegridy® zawiera 2 jednostki (wstrzykiwacze półautomatyczne lub ampułko-strzykawki). Zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania wnioskowana technologia będzie podawana co dwa tygodnie (por. rozdział 2.2.2.). Przy założeniu 100% adherencji pacjenta do zalecanego schematu dawkowania (założenie przyjęte dla wszystkich porównywanych interwencji), jedno opakowanie produktu Plegridy® wystarcza na 28 dni terapii.

Zużycie opakowań ocenianego produktu w roku wyznaczono z formuły: $365,25/28$.

W opracowaniu uwzględniono roczny koszt wnioskowanej technologii na poziomie: [REDACTED] (podano wartości zaokrąglone, w

modelu nie przeprowadzono zaokrągleń mając na celu dokładną estymację progowych cen zbytu netto).

[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]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.7.2.2. KOSZT OPCJONALNYCH TECHNOLOGII

W opracowaniu uwzględniono oficjalne ceny urzędowe i limity finansowania produktów Avonex[®], Rebif 44[®], Betaferon[®], Extavia[®], Copaxone[®] przedstawione w aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia [37].

Kalkulacji rocznego kosztu stosowania leków dokonano identycznie jak w przypadku oceny kosztu stosowania Plegridy[®] (iloraz liczby dni w roku oraz okresu terapii jednym opakowaniem przy założeniu 100% adherencji pacjenta; por. tabela poniżej).

Tabela 38. Koszt opcjonalnych technologii refundowanych.

Produkt	Kod EAN	Okres terapii opakowaniem	Limit finansowania (PLN)	Roczny koszt stosowania (PLN)
Avonex [®]	5909990008148	28 dni	3572,10	46 596,77
	5909991001407	28 dni	3572,10	
Rebif 44 [®]	5909990728497	28 dni	4288,59	55 183,33*
	5909990874934	28 dni	4205,24	
Betaferon [®]	5909990619375	30 dni	3210,35	39 086,01
Extavia [®]	5909990650996	30 dni	3005,10	36 587,09
Copaxone [®]	5909990017065	28 dni	3969,00	51 774,19

* przy uwzględnieniu struktury sprzedaży leków w 2014 roku [42], odpowiednio: 30,12% (3187,51512727273 opakowań) i 69,88% (7395,44178783939 opakowań) refundowanych opakowań.

W opracowaniu uwzględniono roczny koszt stosowania opcjonalnych technologii refundowanych z zakresu od 36 587,09 PLN (Extavia[®]) do 55 183,33 PLN (Rebif 44[®]).

Na uwagę zasługuje, że obliczenia przeprowadzono przy uwzględnieniu oficjalnych cen mających charakter maksymalny [30]. Brakuje wiarygodnych informacji pozwalających określić rzeczywiste ceny uwzględnionych produktów. Rzeczywisty koszt jednostkowy leków stosowanych w programach lekowych w Polsce może być niższy od oficjalnych cen i limitów mając na uwadze:

- maksymalny charakter cen i limitów leków z części B Wykazu (producent lub hurtownik ma możliwość sprzedaży leków po cenach niższych niż oficjalnych);
- bezpośrednią sprzedaż producenta do szpitali (jeżeli producent nie posiada hurtowni lub statusu podmiotu prowadzącego obrót hurtowy, sprzedaż bezpośrednia nie będzie uwzględniać marży hurtowej i tym samym koszt refundacji NFZ nie będzie uwzględniał marży hurtowej);
- obecność porozumień podziału ryzyka (RSS) obniżających koszt jednostkowy terapii.



3.7.2.3. KOSZT TOWARZYSZĄCY ANALIZOWANEGO PROGRAMU LEKOWEGO

Oceny zużycia świadczeń towarzyszących realizacji analizowanego programu lekowego dokonano przy uwzględnieniu następujących założeń:

- wizyta w szpitalu (porada ambulatoryjna) jest niezbędna w celu wydania pacjentowi każdego opakowania leku (nie zakładano możliwości wydania pacjentowi większej liczby opakowań);
- pacjenta cechuje 100% adherencja do zalecanego dawkowania, co wiąże się koniecznością odnawiania zapasu leku co 30 (Betaferon®, Extavia®) lub 28 dni (pozostałe leki) w zależności od zawartości jednego opakowania produktu (długości okresu terapii jednym opakowaniem),
- podanie interferonów i octanu glatimeru będzie wykonywane zazwyczaj samodzielnie przez pacjenta.

Mając na uwadze sposób podawania porównywanych leków (z reguły pacjent sam przyjmuje lek po przeszkoleniu przez personel szpitala) w opracowaniu założono, że wydanie (podanie pierwszej dawki) każdego leku z analizowanego rynku będzie wiązało się z dodatkowym kosztem ustalony na poziomie kosztu świadczenia o kodzie 5.08.07.0000004 („przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”) [48].

Uwzględniono również koszt diagnostyki ustalony na poziomie kosztu świadczenia 5.08.08.0000036 („diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego”) [49]. Założono, że analogicznie jak w przypadku pozostałych interferonów świadczenie 5.08.08.0000036 będzie rozliczane również w przypadku stosowania produktu Plegridy®.

Podsumowanie informacji na temat dodatkowych kosztów realizacji programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Koszty towarzyszące realizacji analizowanego programu lekowego.

Produkt	Okres terapii opakowaniem	Liczba wizyt w roku	Roczny koszt wizyt (PLN)	Roczny koszt diagnostyki (PLN)
Plegridy®	28 dni	13,0446	1356,64	1248,00
Avonex®	28 dni	13,0446	1356,64	1248,00
Rebif 44®	28 dni	13,0446	1356,64	1248,00
Betaferon®	30 dni	12,1750	1266,20	1248,00
Extavia®	30 dni	12,1750	1266,20	1248,00
Copaxone®	28 dni	13,0446	1356,64	1248,00

Pacjent może być zaopatrzony w większą liczbę opakowań podczas jednej wizyty w szpitalu i nieregularnie odbywać te wizyty. Na tej podstawie przyjęte powyżej założenia dotyczące różnicy w koszcie realizacji programu lekowego z wykorzystaniem produktów Betaferon® i Extavia® w odniesieniu do wnioskowanej technologii należy traktować jako konserwatywne.

3.7.3. KOSZT LECZENIA DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH

Ocena kosztu leczenia działań niepożądanych stosowania leków tylko na podstawie jednostki chorobowej jest ograniczona przy braku dostępu do pełnej charakterystyki pacjenta, u którego wystąpiły działania niepożądane. Dodatkowo u jednego pacjenta jednocześnie może manifestować się kilka działań niepożądanych składających się na pełny obraz kliniczny reakcji pacjenta na stosowany lek.

Na podstawie przytoczonych aspektów w ramach oceny kosztu jednostkowego leczenia poszczególnych działań niepożądanych (por. rozdział 3.6.2.2.) poczyniono następujące założenia:

- uwzględniono tylko koszt z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy;
- jeżeli określono, że epizod wymaga jedynie konsultacji w ramach podstawowej opieki zdrowotnej, nie uwzględniano kosztu leczenia działania niepożądanego ze względu na obecność stawek kapitałowych [52];
- jeżeli określono, że epizod wymaga stosowania leków OTC będących w powszechnym użyciu nie wskazywano dodatkowego kosztu (nie jest pewne czy wystąpienie działania niepożądanego związane będzie z zakupem nowego opakowania leku OTC czy tylko wykorzystaniem opakowania będącego w posiadaniu pacjenta – np. zamiast utylizacji niewykorzystanego leku);
- uwzględniono następującą definicję poważnych działań niepożądanych – działanie niepożądane wymagające hospitalizacji lub przedłużające pobyt pacjenta w szpitalu, ale tylko w przypadku gdy

wskazana jednostka chorobowa może być niezależnym lub głównym powodem hospitalizacji pacjenta oceniając na podstawie możliwej parametryzacji pobytu pacjenta w szpitalu w ramach JGP (jgp.uhc.com.pl);

- każde działanie niepożądane oceniano niezależnie.

Wyniki oceny zużycia zasobów medycznych w trakcie leczenia poszczególnych działań niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40. Wyniki oceny zużycia zasobów w trakcie leczenia działań niepożądanych.

Działanie niepożądane	Łagodne epizody	Poważne epizody
Ból brzucha	1 wizyta w POZ	Hospitalizacja w grupie F46; 1-3 wizyty w POZ
Ból brzucha, górna część	1 wizyta w POZ	Hospitalizacja w grupie F46; 0-3 wizyty w POZ
Zwiększenie aktywności AIAT	1 wizyta w POZ	Przedłużenie pobytu pacjenta w szpitalu (1 świadczenie 5.08.07.0000001 lub 5.08.07.0000003)
Bóle stawów	1 wizyta w POZ; 1 opakowanie maści zawierającej salicylan metylu (Reumatol®)	Hospitalizacja w grupie H28; 1-3 wizyty w POZ
Bóle pleców	1 wizyta w POZ	Hospitalizacja w grupie H56C; 1-3 wizyty w POZ
Ból w klatce piersiowej	Uwzględniono wytyczne dotyczące podejrzenia dławicy piersiowej: 1 wizyta w POZ; 1 wizyta W11 u kardiologa	Uwzględniono wytyczne/metody leczenia dławicy piersiowej: hospitalizacja w grupie E54; 1 wizyta w POZ; 4 wizyty u kardiologa (W11); clopidogrelum 75 mg/d, bisoprololum 5 mg/d, atorvastatinum 20 mg/d do 12 miesięcy (365,25 dni)
Kaszel	1 wizyta w POZ	1 wizyta w POZ
Depresja	Założono rozpoznanie depresji klinicznej i leczenie zgodnie z wytycznymi: 1 wizyta w POZ; 1 porada lekarska diagnostyczna w poradni zdrowia psychicznego (5.15.12.0000124); 1 porada kontrolna w poradni zdrowia psychicznego (5.15.12.0000258); SSRI (fluoksetinum, fluvoxaminum, paroksetinum lub sertralinum) w dawce na poziomie DDD przez 3 miesiące (91,3125 dni)	Założono rozpoznanie depresji klinicznej (duży epizod) leczenie zgodnie z wytycznymi: 40 dniowy pobyt w oddziale psychiatrycznym (5.15.12.0000034); 1 porada lekarska terapeutyczna w poradni zdrowia psychicznego (5.15.12.0000257); 1 porada kontrolna w poradni zdrowia psychicznego (5.15.12.0000258); SSRI (fluoksetinum, fluvoxaminum, paroksetinum lub sertralinum) w dawce na poziomie DDD do zakończenia 6-miesięcznego okresu leczenia (142,6250 dni)
Biegunka	1 wizyta w POZ	Hospitalizacja w grupie F46; 0-3 wizyty w POZ
Zmęczenie	1 wizyta w POZ (założono, że nie jest chroniczne)	1 wizyta w POZ (założono, że nie jest chroniczne)
Symptomy grypopodobne	Cyklicznie: 1 wizyta w POZ; 1-2 opakowania OTC powszechnego użytku	Cyklicznie: 1 wizyta w POZ; 1-4 opakowania OTC powszechnego użytku
Uderzenie gorąca	1 wizyta w POZ	1 wizyta w POZ
Zapalenie żołądka i jelit	1 wizyta w POZ	Hospitalizacja w grupie F16; 0-3 wizyty w POZ
Ból głowy	1 wizyta w POZ	Hospitalizacja w grupie A59; 0-3 wizyty w POZ

Działanie niepożądane	Łagodne epizody	Poważne epizody
Grypa	1 wizyta w POZ; 1-2 opakowania OTC powszechnego użytku	1 wizyta w POZ; 1-4 opakowania OTC powszechnego użytku
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	1 wizyta w POZ	1 wizyta w POZ
Leukopenia	1 wizyta w POZ	1 wizyta w POZ
Nudności	1 wizyta w POZ	1 wizyta w POZ
Ból kończyn	1 wizyta w POZ	1 wizyta w POZ
Świąd	1 wizyta w POZ	Hospitalizacja w grupie J39; 0-3 wizyty w POZ
Wysypka	1 wizyta w POZ	1 wizyta w POZ
Zakażenie dróg moczowych	1 wizyta w POZ	Hospitalizacja w grupie L07; 0-3 wizyty w POZ

Tabela 41. Uwzględnione w opracowaniu koszty leczenia działań niepożądanych, w PLN.

Działanie niepożądane	Łagodne AE – NFZ	Łagodne AE – NFZ i świadczeniobiorca	Poważne AE – NFZ	Poważne AE – NFZ i świadczeniobiorca
Ból brzucha	0,00	0,00	1612,00	1612,00
Ból brzucha, górna część	0,00	0,00	1612,00	1612,00
Zwiększenie aktywności AIAT	0,00	0,00	468,00	468,00
Bóle stawów	0,00	13,50	1508,00	1508,00
Bóle pleców	0,00	0,00	624,00	624,00
Ból w klatce piersiowej	31,64	31,64	2067,18	2398,24
Kaszel	0,00	0,00	0,00	0,00
Depresja (założono rozpoznanie depresji klinicznej)	131,64	157,71	6746,30	6787,02
Biegunka	0,00	0,00	1612,00	1612,00
Zmęczenie (założono, że nie jest chroniczne)	0,00	0,00	0,00	0,00
Symptomy grypopodobne	0,00	0,00	0,00	0,00
Uderzenie gorąca	0,00	0,00	0,00	0,00
Zapalenie żołądka i jelit	0,00	0,00	1924,00	1924,00
Ból głowy	0,00	0,00	1508,00	1508,00
Grypa	0,00	0,00	0,00	0,00
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	0,00	0,00	0,00	0,00
Leukopenia	0,00	0,00	0,00	0,00
Nudności	0,00	0,00	0,00	0,00
Ból kończyn	0,00	0,00	0,00	0,00
Świąd	0,00	0,00	1716,00	1716,00
Wysypka	0,00	0,00	0,00	0,00
Zakażenie dróg	0,00	0,00	1248,00	1248,00

Działanie niepożądane	Łagodne AE – NFZ	Łagodne AE – NFZ i świadczeniobiorca	Poważne AE – NFZ	Poważne AE – NFZ i świadczeniobiorca
moczowych				

3.7.4. KOSZT OPIEKI WSPOMAGAJĄCEJ

W opracowaniu uwzględniono koszt najlepszej opieki wspomagającej zarówno wśród pacjentów poddawanych terapii z wykorzystaniem porównywanych interwencji jak i wśród pacjentów, u których stosowanie leków Plegridy®, Avonex®, Rebif 44®, Betaferon®, Extavia® lub Copaxone® zostało przerwane.

Do oceny kosztu opieki wspomagającej wykorzystano opublikowane dane dotyczące warunków polskich:

- badanie Orlewska 2005 – jedyne badanie oceniające zużycie zasobów wśród pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Polsce (wykorzystano informacje z publikacji pierwotnej [63] oraz wtórnych opracowań [66], [67], [68]) oraz
- badanie Szmurło 2014 [64] będące oceną kosztów leczenia stwardnienia rozsianego w Polsce przy uwzględnieniu zużycia zasobów wśród pacjentów z Republiki Czeskiej [65] i kosztów jednostkowych charakterystycznych dla warunków polskich.

Obydwa uwzględnione w opracowaniu źródła informacji stanowiły podstawę oceny kosztów leczenia wspomagającego we wszystkich analizach ekonomicznych przedłożonych AOTM (por. m.in. [66], [67], [68]).

Wybrane informacje z ww. źródeł przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Wybrane wyniki uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji na temat kosztu leczenia wspomagającego pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Polsce.

Badanie	Rok kosztów	Perspektywa	EDSS	Koszt w okresie obserwacji (PLN)*	Roczny koszt (2015 PLN)**
Orlewska 2005 [63]; prospektywne badanie 148 pacjentów z Polski	2005	NFZ i świadczeniobiorca	<3,5	4 069,00	12 208,26
			4,0–6,0	5 399,00	16 198,67
			>6,5	6 010,00	18 031,86
		Społeczna	<3,5	10 954,00	32 865,40
			4,0–6,0	15 603,00	46 813,84
			>6,5	18 464,00	55 397,73
Szmurło 2014 [64]; ocena kosztów przy uwzględnieniu zużycia	2012	NFZ***	0–0,5	1 968,00	1 985,71
			1–1,5	2 398,50	2 420,09
			2–2,5	2 689,60	2 713,81
			3–3,5	3 202,10	3 230,92

Badanie	Rok kosztów	Perspektywa	EDSS	Koszt w okresie obserwacji (PLN)*	Roczny koszt (2015 PLN)**
zasobów obserwowanego w Czechach [65]			4-4,5	4 231,20	4 269,28
			5-5,5	3 398,90	3 429,49
			6-6,5	6 191,00	6 246,72
			7-7,5	17 035,50	17 188,82
			8-8,5	24 046,50	24 262,92
			9-9,5	31 795,50	32 081,66
		Społeczna***	0-0,5	6 174,60	3 789,40
			1-1,5	9 852,30	7 012,05
			2-2,5	17 002,70	13 560,76
			3-3,5	32 369,50	27 857,88
			4-4,5	43 275,50	37 836,09
			5-5,5	46 682,60	41 315,22
			6-6,5	52 955,60	43 896,65
			7-7,5	76 776,60	50 271,61
			8-8,5	88 314,00	50 077,17
			9-9,5	109 843,10	55 426,19
AOTM & ScHARR 2007 [66]; wtórna analiza danych z badania Orlewska 2005 (regresja liniowa)	2006	NFZ	-	2717,94 + 524,37 x EDSS	3364,13 + 649,04 x EDSS
		NFZ i świadczeniobiorca	-	8023,24 + 1123,41 x EDSS	9930,78 + 1390,5 x EDSS
		Świadczeniobiorca	-	5305,3 + 599,04 x EDSS	6566,64 + 741,46 x EDSS
AOTM 2012 [67]; wtórna analiza danych z badania Orlewska 2005 (regresja liniowa)	2012	Społeczna	-	19265,91 + 2163,33 x EDSS	19 439,3 + 2182,8 x EDSS

* 5 miesięcy w przypadku Orlewska 2005 oraz rok w pozostałych przypadkach; ** skonwertowany przy uwzględnieniu CPI; *** podane wartości nie uwzględniają kosztów związanych ze stosowaniem leków modyfikujących przebieg stwardnienia rozsianego (tylko koszty opieki wspomagającej) i zostały przekonwertowane do PLN przy kursie 4,1 PLN/EUR [64].

3.7.4.1. PERSPEKTYWA PŁATNIKA PUBLICZNEGO

Oceny kosztów leczenia wspomagającego stwardnienia rozsianego z perspektywy płatnika publicznego dokonano w ramach:

- wariantu uwzględniającego zużycie zasobów raportowane przez Orlewska i wsp. [63] przy uwzględnieniu aktualnych kosztów jednostkowych;
- wariantu uwzględniającego raportowane przez Szmurło i wsp. [64] koszty określone na podstawie zużycia zasobów medycznych w warunkach czeskich (koszty z perspektywy NFZ po wyodrębnieniu kosztu stosowania leków zaktualizowano do cen obowiązujących w 2015 roku; por. Tabela 42.).

Przy ocenie zależnego od stopnia niepełnosprawności kosztu leczenia wspomagającego z perspektywy płatnika publicznego z wykorzystaniem zużycia zasobów raportowanych w [63], ze względu na zmiany rozliczeń świadczeń medycznych oraz brak szczegółowych informacji na temat rozliczanych zasobów poczyniono następujące założenia:

- koszt godziny rehabilitacji został określony na podstawie kosztu świadczenia 5.11.02.9000020 (osobodzień w rehabilitacji ogólnoustrojowej w ośrodku/oddziale dziennym) przy założeniu przeprowadzania średnio 5 godzin rehabilitacji dziennie (minimum 3 godziny) [50],
- hospitalizacja w oddziale neurologicznym została wykluczona ze względu na fakt, iż z wysokim prawdopodobieństwem dotyczy leczenia rzutu choroby, którego koszt został oceniony oddzielnie (por. rozdział 3.7.5.),
- przy braku szczegółowych informacji na temat powodów hospitalizacji i w jakim oddziale przebywa pacjent, założono, że wszystkie hospitalizacje w oddziale innym niż neurologiczny rozliczane będą jak hospitalizacja w oddziale rehabilitacyjnym (5.11.02.9100034, RNPS01 [51]),
- wszystkie porady ambulatoryjnej opieki odbywają się w ramach grupy W11 [46],
- wykluczono domowe wizyty lekarza POZ i prywatne wizyty (50%), zakładając, że 50% wizyt domowych lekarza (neurologa) rozlicza się w ramach grupy W31 [46],
- uwzględniono wyłącznie koszt stosowania *oxybutyninum* (roczny koszt w dawce na poziomie DDD [33]) pomijając baklofen (niskie wykorzystanie w chwili obecnej) i sterydy stosowane zazwyczaj w leczeniu rzutów choroby,
- nie uwzględniono kosztu badań diagnostycznych i testów laboratoryjnych gdyż prawdopodobnie są one rozliczane w ramach porad ambulatoryjnych (świadczenia W11 uwzględnionego powyżej),
- koszt opieki pielęgniarki ustalono na poziomie kosztu świadczenia w pielęgniarskiej opiece długoterminowej domowej przy uwzględnieniu średniego czasu pielęgniarki przeznaczonego na opiekę nad chorym wynoszącego 2 godziny dziennie [53],
- koszt transportu pacjenta do ośrodka medycznego określono w oparciu o roczny ryczałt za przewóz w ramach świadczenia transportu sanitarnego „dalekiego” w POZ – przewóz na odległość (tam i z powrotem) 121 - 400 km [52].

Obliczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

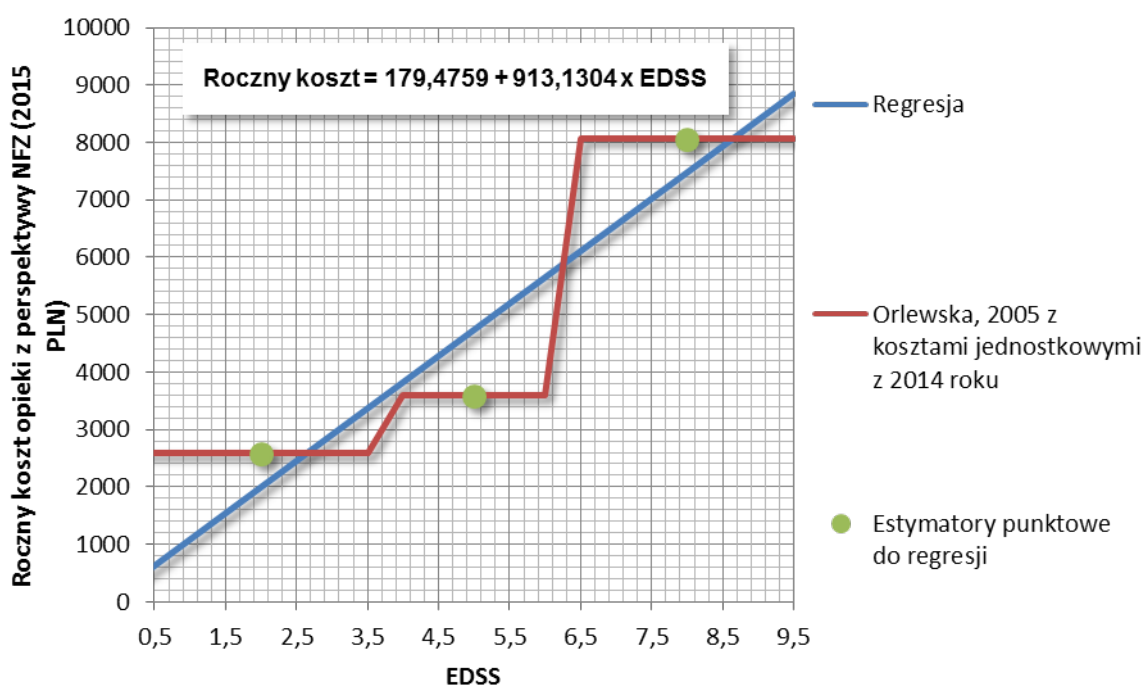
Tabela 43. Ocena kosztu leczenia wspomagającego stwardnienia rozsianego z perspektywy płatnika publicznego przy uwzględnieniu zasobów raportowanych w [63].

Kategoria / jednostka	EDSS <3,5	EDSS 4-6	EDSS >6,5	Koszt jednostkowy
1. Rehabilitacja				
godzina/pacjent/miesiąc	7,19	9,05	9,4	14,56
2. Hospitalizacja				

Kategoria / jednostka	EDSS <3,5	EDSS 4-6	EDSS >6,5	Koszt jednostkowy
dzień/pacjent/miesiąc	0,75	1,25	1,75	-
w innych oddziałach niż neurologiczny, %	29%	48%	74%	-
w oddziale rehabilitacyjnym, %	20%	36%	65%	-
w oddziale neurologicznym, dzień/pacjent/miesiąc	0,53	0,65	0,46	-
w oddziale rehabilitacyjnym, dzień/pacjent/miesiąc	0,15	0,45	1,14	-
w innych oddziale, dzień/pacjent/miesiąc	0,07	0,15	0,16	-
w innym oddziale niż neurologiczny, dzień/pacjent/miesiąc	0,22	0,60	1,30	109,00
3. Ambulatoryjne wizyty lekarskie				
% użytkowników	74%	77%	83%	-
liczba/użytkownik/miesiąc (mediana)	1,20	1,20	0,80	-
liczba/pacjent/miesiąc	0,89	0,92	0,66	31,47
4. Domowe wizyty lekarskie				
% użytkowników	32%	34%	51%	-
liczba/użytkownik/miesiąc (mediana)	0,50	1,00	2,10	-
liczba/pacjent/miesiąc	0,16	0,34	1,07	33,71
5. Leki				
<i>Oxybutyninum</i>	88%	95%	97%	324,82
Baklofen	0%	95%	97%	-
Steroidy	15,8%	27,6%	8,6%	-
6. Pomoc społeczna i płatna opieka domowa				
godzina/miesiąc/pacjent	2,5	3,0	26,1	11,90
7. Badania diagnostyczne i testy laboratoryjne				
% użytkowników	42%	34%	40%	-
liczba/użytkownik/miesiąc	0,60	0,60	0,60	-
liczba/pacjent/miesiąc	0,25	0,20	0,24	-
8. Transport				
% użytkowników	77%	82%	80%	210,00
km/użytkownik/miesiąc, mediana	21,0	37,5	31,5	-
km/użytkownik/miesiąc, średnia	50,0			-
Podsumowanie oceny kosztu rocznego, w PLN				
1. Rehabilitacja	1 256,24	1 581,22	1 642,37	-
2. Hospitalizacja	284,49	784,80	1 693,86	-
3. Ambulatoryjne wizyty lekarskie	335,29	348,88	250,71	-
4. Domowe wizyty lekarski	64,73	137,55	433,27	-
5. Leki	285,84	308,58	315,08	-

Kategoria / jednostka	EDSS <3,5	EDSS 4-6	EDSS >6,5	Koszt jednostkowy
6. Pomoc społeczna i płatna opieka domowa	357,00	428,40	3 727,08	-
7. Badania diagnostyczne i testy laboratoryjne	n/a	n/a	n/a	-
8. Transport	161,70	172,20	168,00	-
Sumaryczny koszt (2015 PLN)	2 583,59	3 589,43	8 062,37	-

Wyniki interpolacji otrzymanych kosztów leczenia wspomagającego z perspektywy płatnika publicznego przedstawiono na wykresie poniżej i w Tabeli 80.



Wykres 1. Regresja liniowa wyników oceny kosztu leczenia wspomagającego z perspektywy płatnika publicznego.

Uwzględniając wynik przeprowadzonej regresji oceniono zależny od EDSS średni roczny koszt leczenia wspomagającego z perspektywy NFZ.

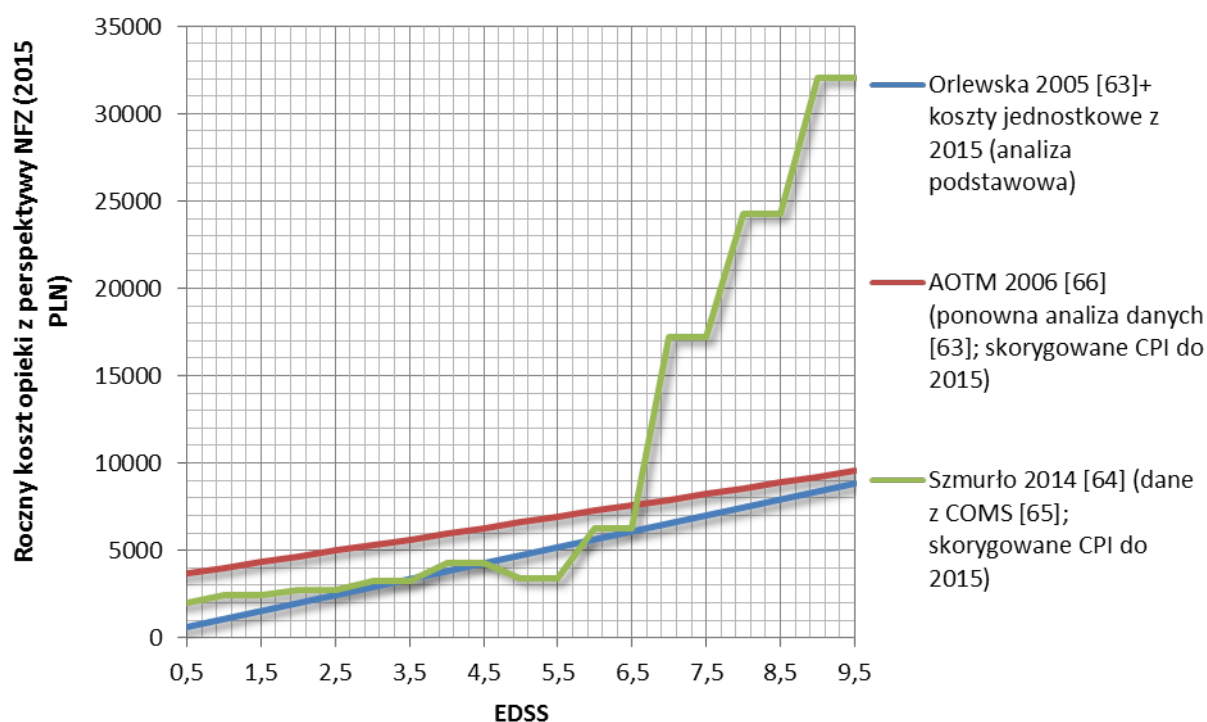
W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wyniki badania Szmurło i wsp. w [64] przedstawione w Tabeli 42.; wyniki obydwu wariantów zestawiono poniżej.

Tabela 44. Uwzględnione w opracowaniu roczne koszty leczenia wspomagającego z perspektywy płatnika publicznego. Wartości w PLN, zaokrąglone.

Poziom EDSS	Wariant podstawowy (Orlewska 2005 [63])	Alternatywny wariant (Szmurło 2014 [64])
0–0,5	407,76	1 985,71
1–1,5	1 320,89	2 420,09

Poziom EDSS	Wariant podstawowy (Orlewska 2005 [63])	Alternatywny wariant (Szmurło 2014 [64])
2–2,5	2 234,02	2 713,81
3–3,5	3 147,15	3 230,92
4–4,5	4 060,28	4 269,28
5–5,5	4 973,41	3 429,49
6–6,5	5 886,54	6 246,72
7–7,5	6 799,67	17 188,82
8–8,5	7 712,80	24 262,92
9–9,5	8 625,93	32 081,66

Podsumowanie uwzględnionych wariantów oceny kosztu leczenia wspomagającego z perspektywy płatnika publicznego przedstawiono na wykresie poniżej.



Wykres 2. Zestawienie wyników oceny kosztu leczenia wspomagającego z perspektywy płatnika publicznego.

3.7.4.2. PERSPEKTYWA ŚWIADCZENIOBIORCY

Nie są dostępne informacje na temat zużycia zasobów istotnych z perspektywy pacjenta zarówno w ramach badania Orlewska 2005 [63] jak w ramach badania Szmurło 2014 [64].

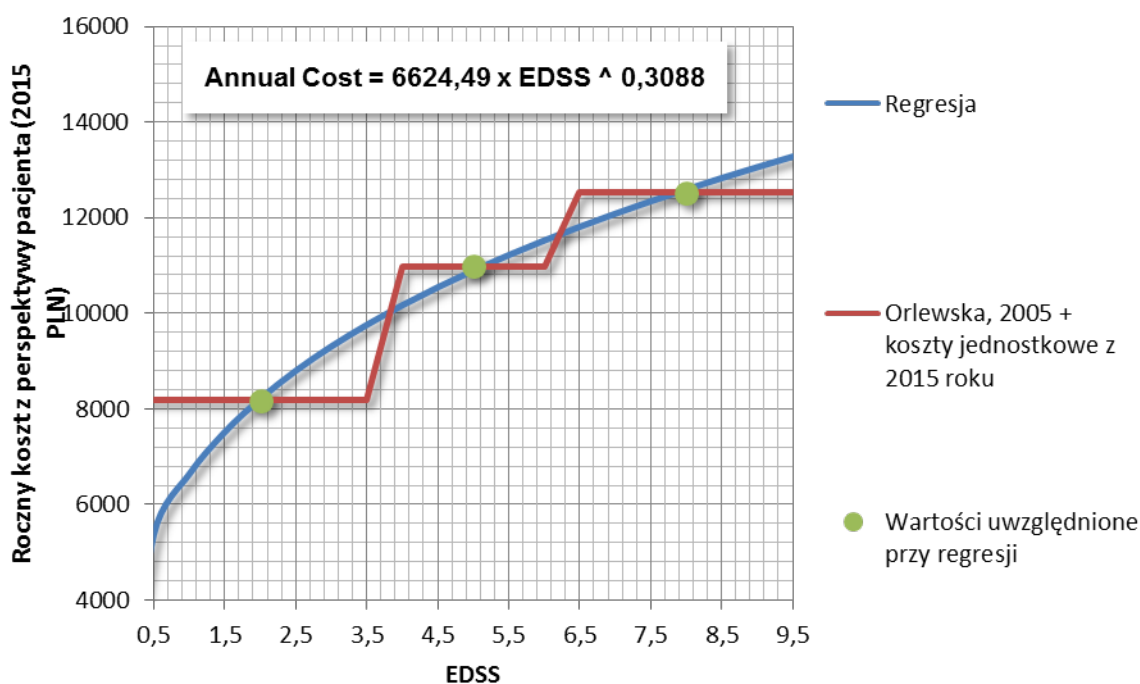
Z tego powodu różnicę w kosztach z perspektywy wspólnej i kosztach z perspektywy płatnika publicznego raportowaną w [66] dla poszczególnych grup pacjentów różniących się stopniem niepełnosprawności, po zaktualizowaniu do cen obowiązujących w 2015 roku, poddano interpolacji z wykorzystaniem regresji wykładniczej.

Dane wejściowe regresji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 45. Ocena średniego kosztu leczenia wspomagającego z perspektywy świadczeniobiorcy.

	EDSS <3,5	EDSS 4-6	EDSS >6,5
Średni koszt z perspektywy wspólnej (2006 PLN) [66]	10 588,00	14 049,00	15 639,00
Średni koszt z perspektywy NFZ (2006 PLN) [66]	3 977,09	5 179,06	5 522,80
Średni koszt z perspektywy świadczeniobiorcy (2006 PLN)	6 610,91	8 869,94	10 116,20
Średni koszt z perspektywy świadczeniobiorcy (2015 PLN)	8 182,66	10 978,78	12 521,34

Wyniki regresji wykładniczej przedstawiono na wykresie poniżej i w Tabela 81.



Wykres 3. Regresja wykładnicza wyników oceny kosztu leczenia wspomagającego z perspektywy świadczeniobiorcy.

Na uwagę zasługuje, że w opracowaniu uwzględniono regresję wykładniczą, gdyż przy uwzględnieniu regresji liniowej dla niskich poziomów niepełnosprawności wg EDSS możliwe jest osiągnięcie nieracjonalnych wyników, w tym wyższych kosztów z perspektywy wspólnej niż kosztów z perspektywy społecznej opisanych w kolejnym rozdziale.

Zestawienie wyników oceny kosztu leczenia wspomagającego przy uwzględnieniu obydwu typów regresji w tabeli poniżej.

Tabela 46. Koszt leczenia wspomagającego z perspektywy świadczeniobiorcy.

EDSS	Regresja liniowa (2015 PLN) [66]	Regresja wykładnicza (2015 PLN)*	Względna różnica
0–0,5	6 752,01	4 317,64	-36%
1–1,5	7 493,47	7 097,03	-5,3%
2–2,5	8 234,94	8 509,43	3,3%
3–3,5	8 976,40	9 532,65	6,2%
4–4,5	9 717,86	10 355,92	6,6%
5–5,5	10 459,32	11 054,16	5,7%
6–6,5	11 200,79	11 665,60	4,1%
7–7,5	11 942,25	12 212,67	2,3%
8–8,5	12 683,71	12 709,78	0,2%
9–9,5	13 425,17	13 166,82	-1,9%

* wyniki uwzględnione w niniejszym opracowaniu

Tylko w przypadku pierwszego poziomu niepełnosprawności otrzymano istotną różnicę w wysokości kosztu leczenia wspomagającego określonego z wykorzystaniem porównywanych metod regresji.

W przypadku pozostałych stanów nie obserwowano różnicy wyższej niż 6,6% (638,06 PLN). Wyniki otrzymane metodą regresji wykładniczej są bardziej prawdopodobne – uważa się, że pacjent u którego praktycznie nie manifestuje się niepełnosprawność (EDSS ≤0,5) nie powinien generować wysokich kosztów.

3.7.4.3. PERSPEKTYWA SPOŁECZNA

W ramach opracowania przy ocenie kosztów z perspektywy społecznej uwzględniono koszty pośrednie stwardnienia rozsianego oraz bezpośrednie medyczne i niemedyczne koszty istotne z perspektywy społecznej.

Zgodnie z propozycją przedstawioną w opracowaniu [57] oraz zapisami Wytycznych (pkt. 4.7.4.) [1] utratę produktywności określono metodą kapitału ludzkiego [63], [64].

Ponieważ w opracowaniu koszty pośrednie obok kosztów bezpośrednich zostały uwzględniono przy kalkulacji inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności z perspektywy społecznej, w ramach analizy wyceny kosztu jednostkowego utraty produktywności dokonano przy uwzględnieniu propozycji przedstawionych w opracowaniu [57] (dotyczy tylko wariantu uwzględniającego dane z Orlewska 2005; szczegóły w rozdziale 3.7.1.1.).

Przeprowadzono dwa warianty oceny kosztu leczenia wspomagającego z perspektywy społecznej:

- wariant uwzględniający zużycie zasobów raportowane przez Orlewska i wsp. w [63] i aktualne koszty jednostkowe (w ramach tego wariantu określono wysokość kosztów pośrednich, które przy zsumowaniu z kosztem z perspektywy płatnika publicznego oraz z kosztem z perspektywy świadczeniodawcy będą obrazowały całkowity koszt leczenia wspomagającego z perspektywy społecznej);
- wariant uwzględniający raportowane przez Szmurło 2014 [64] koszty z perspektywy społecznej określone na podstawie zużycia zasobów medycznych w warunkach czeskich (całkowite koszty z perspektywy społecznej po wyodrębnieniu kosztu stosowania leków zaktualizowano do cen obowiązujących w 2015 roku; por. Tabela 42.).

Należy zwrócić uwagę na różnice w ww. wariantach. Pierwszy uwzględnia tylko koszty pośrednie jako koszty specyficzne dla perspektywy społecznej, podczas gdy drugi wariant dodatkowo uwzględnia koszty bezpośrednie medyczne i niemedyczne istotne z perspektywy społecznej.

Z tego powodu bezpośrednio dane wejściowe modelowania (dodatkowe koszty z każdej perspektywy, tj. w przypadku perspektywy społecznej – dodatkowy koszt w odniesieniu do kosztu z perspektywy wspólnej) skalkulowano w dwojaki sposób.

Wyniki regresji liniowej kosztów pośrednich obserwowanych w badaniu Orlewska 2005 [63] stanowiły bezpośrednio dane wejściowe modelowania (wariant analizy wrażliwości ze względu na ograniczenia metody oceny kosztu opieki nieformalnej opisanego w rozdziale 3.7.1.1.), podczas gdy dane wejściowe wariantu podstawowego obejmowały różnicę w kosztach z perspektywy społecznej określonych na podstawie danych raportowanych przez Szmurło 2014 [64] (wartości przedstawione w Tabeli 42. uwzględniające wszystkie koszty z perspektywy społecznej poza kosztem stosowania leków modyfikujących przebieg choroby, tj. dane z tabeli 4. publikacji [64]: różnicę w kategoriach kosztowych „*Total costs*” i „*Disease Modifying drugs*” przekonwertowaną do PLN i zaktualizowaną przy uwzględnieniu CPI) i sumy kosztów z perspektywy świadczeniobiorcy (por. rozdział 3.7.4.2.) i perspektywy płatnika publicznego (por. rozdział 3.7.4.1.).

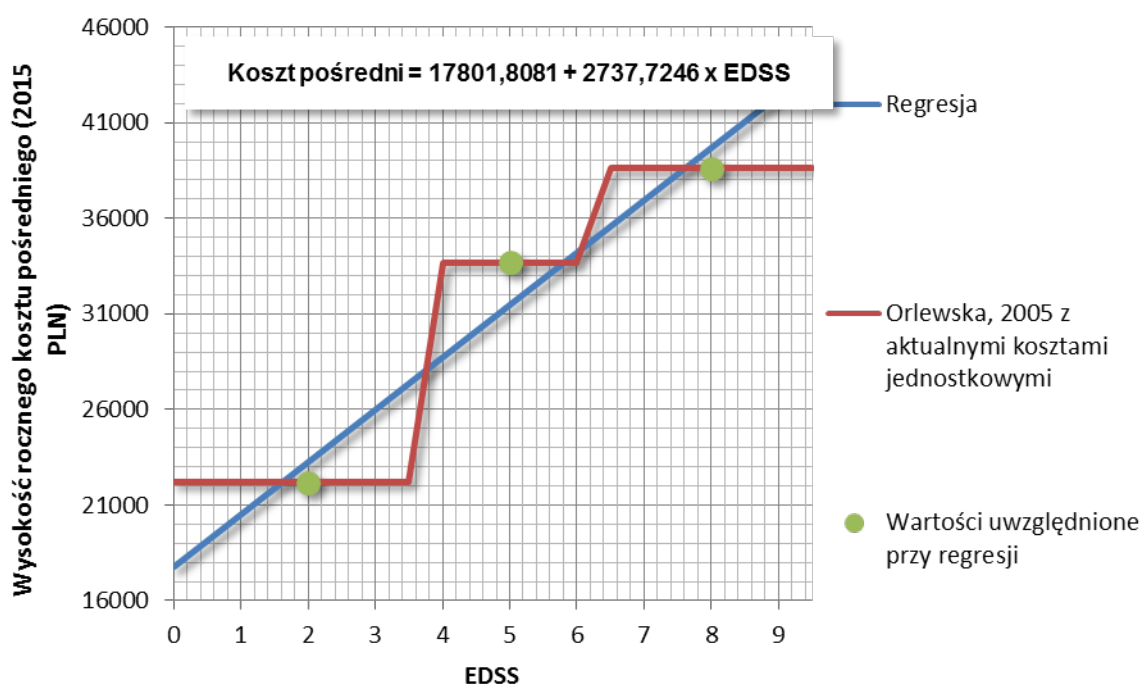
Tym sposobem w analizie podstawowej, przy ograniczonej możliwości wpisywania danych do modelu ekonomicznego, uwzględniono całkowite koszty opieki wspomagającej z perspektywy społecznej na poziomie określonym przy uwzględnieniu badania Szmurło 2014 [64].

Dane wejściowe obliczeń wariantu pierwszego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 47. Ocena kosztu pośredniego stwardnienia rozsianego przy uwzględnieniu zasobów raportowanych w [63].

Kategoria	Jednostka	EDSS<3,5	EDSS 4-6	EDSS>6,5	Koszt jednostkowy
1. Utrata produktywności	dni/pacjent/miesiąc	10,9	14,38	16,8	135,94
2. Opieka nieformalna	godziny/pacjent/miesiąc	30,85	71,52	78,48	11,90
Podsumowanie rocznych kosztów					
1. Utrata produktywności		17 781,38	23 458,37	27 406,16	-
2. Opieka nieformalna		4 405,38	10 213,06	11 206,94	-
Całkowity koszt pośredni		22 186,76	33 671,43	38 613,11	-

Wyniki regresji przedstawiono na wykresie poniżej i w Tabeli 82.



Wykres 4. Regresja liniowa wyników oceny kosztu pośredniego.

Uwzględnione w opracowaniu dane wejście modelu dotyczące dodatkowego kosztu opieki wspomagającej z perspektywy społecznej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 48. Dodatkowy koszt opieki wspomagającej z perspektywy społecznej.

EDSS	Wariant analizy podstawowej – inkrementalny koszt na podstawie [64]	Wariant analizy wrażliwości – inkrementalny koszt na podstawie [63]
0–0,5	1 504,77	18 486,24
1–1,5	1 523,05	21 223,96
2–2,5	6 412,27	23 961,69

EDSS	Wariant analizy podstawowej – inkrementalny koszt na podstawie [64]	Wariant analizy wrażliwości – inkrementalny koszt na podstawie [63]
3–3,5	19 981,03	26 699,41
4–4,5	29 248,78	29 437,14
5–5,5	31 075,18	32 174,86
6–6,5	35 880,06	34 912,59
7–7,5	58 455,25	37 650,31
8–8,5	68 686,24	40 388,04
9–9,5	89 038,94	43 125,76

3.7.4.4. PODSUMOWANIE KOSZTU OPIEKI WSPOMAGAJĄCEJ

W ramach analizy podstawowej koszt opieki wspomagającej stwardnienia rozsianego został określony na podstawie:

- zużycia zasobów medycznych raportowanych przez Orlewska 2005 [63] i aktualnych kosztów jednostkowych z perspektywy płatnika publicznego (uwzględniono wyniki interpolacji danych na wszystkie poziomy niepełnosprawności),
- zaktualizowanej do aktualnych cen różnicy w kosztach z perspektywy wspólnej i perspektywy płatnika publicznego raportowanych w [66] do oceny kosztów z perspektywy świadczeniobiorcy (uwzględniono wyniki interpolacji danych na wszystkie poziomy niepełnosprawności),
- zaktualizowanych do aktualnych cen kosztów z perspektywy społecznej raportowanych w badaniu Szmurło 2014 [64].

W ramach analizy wrażliwości testowano opcjonalne źródła informacji na temat kosztu opieki wspomagającej.

W ramach scenariusza 1. analizy wrażliwości uwzględniono informacje z badania Szmurło 2014 [64] przy ocenie kosztów z perspektywy płatnika publicznego oraz informacje z badania Orlewska 2005 [63] przy ocenie dodatkowych kosztów z perspektywy społecznej.

W ramach scenariusza 2. analizy wrażliwości uwzględniono informacje z badania Orlewska 2005 [63] zarówno przy ocenie kosztów z perspektywy płatnika publicznego jak i przy ocenie dodatkowych kosztów z perspektywy społecznej.

Ze względu na brak danych, w opracowaniu założono takie same koszty leczenia wspomagającego: wśród pacjentów stosujących analizowane produktu lecznicze oraz wśród pacjentów niepoddawanych terapii modyfikującej przebieg choroby, wśród pacjentów z RRMS oraz wśród pacjentów z SPMS.

Zakres zmienności kosztu opieki wspomagającej w ramach analizy wrażliwości został określony na podstawie zakresu zmienności oryginalnych danych z badania Orlewska 2005 [63].

Tabela 49. Zakres zmienności kosztu leczenia wspomagającego – dane oryginalne raportowane w [63].

	EDSS	Średni koszt	95% LCI	95% UCI	Względna zmiana LCI	Względna zmiana UCI
Koszty bezpośrednie	<3,5	4069	2384	5774	-41%	42%
	4,0–6,0	5399	4217	6581	-22%	22%
	>6,5	6010	4478	7542	-25%	25%
Koszty całkowite	<3,5	10954	7821	14089	-29%	29%
	4,0–6,0	15603	13201	18005	-15%	15%
	>6,5	18464	15468	21460	-16%	16%

Maksymalny, zaokrąglony do pełnych dziesiątek punktów procentowych zakres zmienności kosztu leczenia wspomagającego został określony na poziomie $\pm 40\%$. Został on wykorzystany w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przy zdefiniowaniu zakresu zmienności wszystkich parametrów dotyczących kosztu opieki wspomagającej.

Analogicznie, w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości błąd standardowy kosztu leczenia wspomagającego ustalono na poziomie 20% (zaokrąglony do pełnych dziesiątek punktów procentowych iloraz przedstawionej powyżej względnej zmiany obrazującej 95% przedział ufności i 1,96).

3.7.5. KOSZT RZUTU CHOROBY

Nie są dostępne w pełni wiarygodne informacje na temat średniego kosztu leczenia rzutu w warunkach polskich.

Opierając się na założeniach analiz ekonomicznych składanych AOTM [66], [67], [68] należy stwierdzić, iż w przeważającej liczbie analiz koszt leczenia rzutu jest określany na podstawie kosztu pobytu pacjenta w szpitalu rozliczanego w ramach grupy A36.

W ramach analizy podstawowej, opierając się na informacjach przedstawionych w referencyjnych dokumentach i publikacjach [60], [61], [62] założono, że:

- związany z leczeniem rzutu choroby pobyt pacjenta w szpitalu rozliczany będzie w ramach świadczenia A36,
- każdy rzut choroby będzie wymagał hospitalizacji pacjenta średnio przez 4 dni (mediana i moda okresu hospitalizacji w grupie A36) [60],
- w trakcie hospitalizacji oraz po jej zakończeniu pacjent stosować będzie metyloprednizolon w dawce 1g/d dożylnie przez 5 dni (w tym jeden dzień w warunkach ambulatoryjnych) [61], [62],
- w warunkach ambulatoryjnych pacjent będzie przyjmował dodatkowo ranitydynę jako suplement (uwzględniono tylko 1 opakowanie produktu zawierającego 60 dawek po 150 mg ze względu na

przyjmowanie dożylnie metyloprednizolonu; w przypadku dłuższej terapii steroidami przyjmowanymi doustnie należałoby uwzględnić większą liczbę opakowań ranitydyny),

- nie uwzględniono kosztów pośrednich wystąpienia rzutu choroby gdyż nie było możliwe wyodrębnienie kosztów pośrednich związanych z rzutem z kategorii kosztu opieki wspomagającej - uniemożliwiono tym samym potencjalne zdublowanie wpływu rzutu choroby na koszty pośrednie.

Przy uwzględnieniu ww. założeń określono, że koszt leczenia rzutu choroby wynosi:

- 3702,02 PLN z perspektywy płatnika publicznego,
- 45,05 PLN z perspektywy świadczeniobiorcy*.

Na podstawie dostępnych informacji [66], [67], [68] ustalono, że maksymalny zakres kosztu leczenia rzutu uwzględniony w wariantach podstawowych analiz przedłożonych AOTM wynosi od 2124,42 PLN (wizyta W11 u 42% pacjentów i hospitalizacja w grupie A36 u 58%) [68] do około 7869 PLN [67].

Ww. wartości zostały uwzględnione w ramach analizy wrażliwości dotyczącej kosztu leczenia rzutu; ich wybór umożliwiają również zdefiniowane scenariusze w arkuszu „Costs” opisane jako: „SA minimum cost scenario (AOTM-OT-431-9/2011; AOTM-OT-430-7/2011)” i „SA maximum cost scenario (AOTM-OT-4351-15/2012)”.

Wskazane wartości uwzględniono w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości dla kosztu leczenia rzutu z perspektywy płatnika publicznego (zgodnie z opinią autorów analizy ekonomicznej dla Gilenya® [67] koszt z perspektywy NFZ stanowi główną składową wskazanego kosztu leczenia rzutu choroby).

3.8. DYSKONTOWANIE

Ze względu na horyzont czasowy przekraczający 1 rok (por. rozdział 3.3.) w ramach analizy uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych (lat życia, lat życia skorygowanych o jakość) przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0% [1], [3].

W ramach dwukierunkowej analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie:

- 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych oraz
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów [1].

* $70 \text{ pkt} \cdot 52 \text{ PLN} + 62,02 \text{ PLN} \cdot (5 - 4) \text{ dni} = 3702,02 \text{ PLN}$; $33,42 \text{ PLN} \cdot (5 - 4) \text{ dni} + 11,63 \text{ PLN} = 45,05 \text{ PLN}$

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano także zmienność rocznej stopy dyskontowej dla kosztów w zakresie ± 5 punktów procentowych od wartości podstawowej (5%), a rocznej stopy dyskontowej dla efektów w zakresie od -3,5 do +1,5 punktów procentowych wartości podstawowej (3,5%).

Każdego cyklu horyzontu czasowego analizy punkty końcowe modelu ekonomicznego korygowano w oparciu o czynnik:

$$\frac{1}{(1+r)^t}$$

gdzie r to roczna stopa dyskontowa, a t to czas (w latach), jaki upłynął od punktu początkowego analizy.

3.9. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy.

Przeprowadzono jedno-, wielokierunkową (w tym wartości skrajnych) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji, niepewność strukturalną modelu oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania.

3.9.1. JEDNOKIERUNKOWA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości mając na celu sprawdzenie zakresu zmian wyników modelu w odniesieniu do zmiany poszczególnych parametrów modelu i sprawdzenie, czy wyniki modelu są wrażliwe na różnice w wartości poszczególnych parametrów.

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono systematycznie zmieniając jeden parametr (jedną grupę parametrów) modelu pozostawiając wszystkie pozostałe bez zmian.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum - maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiającą określenie 95% CI.

Model ekonomiczny wymusza pewne uproszczenia przy definiowaniu zakresu niepewności testowanego w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości (np. brak możliwości bezpośredniego

uwzględnienie wartości dolnej/górnej 95% CI tylko konieczność uwzględnienie względnych zmian wartości podstawowej, przykładowo $\pm 40\%$).

Testowany zakres zmienności parametrów wraz z jego uzasadnieniem przedstawiono tabeli poniżej.

Tabela 50. Zakres zmienności parametrów testowany w ramach jednokierunkowej analizie wrażliwości.

Parametr	Analiza podstawowa	Dolna wartość	Górna wartość	Uzasadnienie
Horyzont czasowy, w latach	50	2	50	Długość okresu obserwacji badania klinicznego ADVANCE [71] oraz maksymalny horyzont modelu
Roczna stopa dyskontowa dla kosztów	5%	0%	10%	Zakres wynikający ze scenariuszy definiowanych przez Wytyczne [3]; por. rozdział 3.8.
Roczna stopa dyskontowa dla efektów zdrowotnych	3,5%	0%	5%	
Odsetek mężczyzn	29,2%	26,9%	31,5%	95% CI dla populacji włączonej do badania ADVANCE [71]; por. rozdział 3.5.2.2.
Wiek w punkcie początkowym	36,5	18,0	61,0	Zakres wieku populacji włączonej do badania ADVANCE [71]; por. rozdział 3.5.2.2.
Kryterium zaprzestania terapii: EDSS ≥ 5	Tak	Nie	Tak	Niepewność strukturalna testowana w ramach walidacji wewnętrznej
Kryterium zaprzestania terapii: konwersja do SPMS	Tak	Nie	Tak	
IRR dla ARR – Plegridy®	0,650	0,493	0,867	95% CI dla wyników meta-analizy sieciowej; por. rozdział 3.6.1.
IRR dla ARR – wszystkie komparatory	Średnia	95% LCI	95% UCI	
HR dla progresji stopnia niepełnosprawności – Plegridy®	0,579	0,366	0,891	
HR dla progresji stopnia niepełnosprawności – wszystkie komparatory	Średnia	95% LCI	95% UCI	
Koszt leczenia działań niepożądanych	Średnia	-40%	+40%	Uwzględniono taki sam zakres zmienności jak w przypadku kosztu opieki wspomagającej – na podstawie 95% CI z badania Orlewska 2005 [63]; por. rozdział 3.7.4.4.
Utrata użyteczności związana z wystąpieniem działań niepożądanych	Średnia	-36%	+36%	Uwzględniono taki sam zakres zmienności jak w przypadku wag użyteczności – na podstawie 95% CI parametrów z badania Orme, 2007 [83]
Okres trwania działania niepożądanego	Średnia	-36%	+36%	
Uwzględnij koszty leczenia działań niepożądanych – Plegridy®	Tak	Nie	Tak	Niepewność strukturalna testowana w ramach walidacji wewnętrznej; testowanie wpływu uwzględnienia działań niepożądanych; por. rozdział 3.6.3.3.
Uwzględnij koszty leczenia działań niepożądanych – wszystkie komparatory	Tak	Nie	Tak	
Uwzględnij utratę użyteczności dla działań niepożądanych – Plegridy®	Tak	Nie	Tak	
Uwzględnij utratę użyteczności dla działań niepożądanych – wszystkie komparatory	Tak	Nie	Tak	

Parametr	Analiza podstawowa	Dolna wartość	Górna wartość	Uzasadnienie
Waga użyteczności – RRMS, bez rzutu	Średnia	-36%	+36%	Na podstawie średniej zmiany określonej dla 95% CI wag użyteczności dla wszystkich stanów EDSS z badania Orme, 2007 [83] (Tabela 23.)
Waga użyteczności – RRMS, z rzutem	Średnia	-36%	+36%	
Waga użyteczności – SPMS, bez rzutu	Średnia	-36%	+36%	
Waga użyteczności – SPMS, z rzutem	Średnia	-36%	+36%	
Uwzględnić utratę użyteczności opiekunów	Nie/Tak	Nie	Tak	Niepewność strukturalna testowana w ramach walidacji wewnętrznej;
Utrata użyteczności – opiekunowie, RRMS	Średnia	-36%	+36%	Uwzględniono taki sam zakres zmienności jak w przypadku wag użyteczności – na podstawie 95% CI parametrów z badania Orme, 2007 [83]
Utrata użyteczności – opiekunowie, SPMS	Średnia	-36%	+36%	
Koszt leczenia rzutu – NFZ (w PLN)	3702,02	2124,42	7869,00	Minimalny i maksymalny scenariusz; por. rozdział 3.7.5.
Koszt opieki – NFZ, RRMS	Średnia	-40%	+40%	Na podstawie maksymalnej zmienności (maks. 95% CI) wyników badania Orlewska 2005 [63]; por. rozdział 3.7.4.4.
Koszt opieki – NFZ, SPMS	Średnia	-40%	+40%	
Koszt opieki – społeczna, RRMS	Średnia	-40%	+40%	
Koszt opieki – społeczna, SPMS	Średnia	-40%	+40%	
Koszt opieki – pacjent, RRMS	Średnia	-40%	+40%	
Koszt opieki – pacjent, SPMS	Średnia	-40%	+40%	
Wpływ stwardnienia rozsianego na śmiertelność	Zależny od EDSS SMR	Ogólny SMR	Zależny od EDSS SMR	Ocena alternatywnego scenariusza
Ogólny SMR	2,88	2,71	3,06	95% CI z badania Kingwell 2012 [113]
Zależny od EDSS SMR dla stanu RRMS	Średnia	-40%	+40%	Maksymalny zakres zmienności (maks. 95% CI) wyników badania Pokorski 1997 [73] (Tabela 16.)
Zależny od EDSS SMR dla stanu SPMS	Średnia	-40%	+40%	

Założenia jednokierunkowej analizy wrażliwości dostępne są z poziomu modelu (załącznik 12.4. do niniejszego opracowania) w arkuszu „*Sensitivity Analysis Inputs*”. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości znajdują się w arkuszach: „*SA Tornado Results*”, „*SA Tabular Results*” (dla wybranej pary leków) oraz „*SA multidrug*” (dla wszystkich leków uwzględnionych w analizie).

Dodatkowo w celu spełnienia wszystkich wymagań stawianym analizom ekonomicznym [3] do niniejszego raportu (załącznik 12.3.) dołączono skoroszyt zawierający wyniki analizy wrażliwości wygenerowane z wykorzystaniem modelu ekonomicznego (arkusze z wyrażeniem „OWSA” w nazwie zawierają wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości).

3.9.2. DWUKIERUNKOWA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I ANALIZA WRAŻLIWOŚCI TESTUJĄCA OPCJONALNE ŹRÓDŁA INFORMACJI

Scenariusze wielokierunkowej analizy wrażliwości (w tym analizy wartości skrajnych i analizy testującej opcjonalne założenia do przyjętych w analizie podstawowej) zdefiniowano w tabeli poniżej.

Zakres niepewności parametrów testowanych w ramach dwukierunkowej analizy wrażliwości był taki sam jak podano przy jednokierunkowej analizie wrażliwości.

Tabela 51. Scenariusze analizy wielokierunkowej.

Scenariusz analizy wrażliwości, zgodnie z nazwą w modelu ekonomicznym	Opis
<i>Discount rates: 0% for costs and health outcomes</i>	Scenariusze wysokości stóp dyskontowych zgodne z Wytocznymi AOTM [1]; por. rozdział 3.8.
<i>Discount rates: 5% for costs and health outcomes</i>	
<i>Discount rates: 5% for costs and 0% for health outcomes</i>	
<i>Relapse Rate ratio & Disability progression HR (optimistic scenario): LCI for Plegridy and UCI for other treatments</i>	Optymistyczny scenariusz skuteczności zakładający HR progresji i IRR dla ARR (por. rozdział 3.6.1.): 95% LCI dla Plegridy®; 95% UCI dla wszystkich pozostałych interwencji
<i>Relapse Rate ratio & Disability progression HR (pessimistic scenario): UCI for Plegridy and LCI for other treatments</i>	Pesymistyczny scenariusz skuteczności zakładający HR progresji i IRR dla ARR (por. rozdział 3.6.1.): 95% UCI dla Plegridy®; 95% LCI dla wszystkich pozostałych interwencji
<i>PATIENT CHARACTERISTICS - UK Risk Sharing Scheme</i>	Opcjonalne źródła informacji na temat wejściowej charakterystyki pacjentów; por. rozdział 3.5.2.2.
<i>PATIENT CHARACTERISTICS - UK MS Survey</i>	
<i>ANNUAL RELAPSE RATES BY EDSS SCORE, RRMS: ADVANCE Trial + UK MS Survey & Patzold, 1982</i>	Opcjonalne scenariusze częstotliwości występowania rzutów choroby; por. rozdział 3.5.2.3.4.
<i>ANNUAL RELAPSE RATES BY EDSS SCORE, RRMS: UK MS Survey & Patzold, 1982</i>	
<i>ANNUAL RELAPSE RATES BY EDSS SCORE, SPMS: UK MS Survey & Patzold, 1982</i>	
<i>EDSS Changes During Relapsing-Remitting Phase - London Ontario</i>	Opcjonalne scenariusze macierzy prawdopodobieństwa przejść między poziomami EDSS stanu RRMS; por. rozdział 3.5.2.3.1.
<i>EDSS Changes During Relapsing-Remitting Phase - DEFINE/CONFIRM Trials + London, Ontario</i>	
<i>UTILITY BY EDSS SCORE - UK MS Survey</i>	Alternatywny scenariusz zależnych od EDSS, wystąpienia rzutu i postaci choroby wag użyteczności; por. rozdział 3.6.3.1.
<i>COST OF RELAPSE - SA minimum cost scenario (AOTM-OT-431-9/2011; AOTM-OT-430-7/2011)</i>	Skrajne scenariusze wysokości kosztu leczenia rzutu, por. rozdział 3.7.5.
<i>COST OF RELAPSE - SA maximum cost scenario (AOTM-OT-4351-15/2012)</i>	
<i>MANAGEMENT COSTS BY EDSS SCORE (PER CYCLE) - NHF, NHF+Patients, Societal - SA #1</i>	Opcjonalne scenariusze kosztu opieki wspomagającej; por. rozdział 3.7.4.
<i>MANAGEMENT COSTS BY EDSS SCORE (PER CYCLE) - NHF, NHF+Patients, Societal - SA #2</i>	
<i>RR for mortality by EDSS score - not-interpolated results from Pokorski, 1997</i>	Alternatywny, nieuwzględniający interpolacji scenariusz zależnego od EDSS wzrostu ryzyka zgonu wśród pacjentów ze stwardnieniem rozsianym; por. rozdział 3.5.2.4.
<i>ANNUAL DISCONTINUATION RISK - Clinical Trials</i>	Opcjonalne scenariusze dyskontynuacji z leczenia z powodów

Scenariusz analizy wrażliwości, zgodnie z nazwą w modelu ekonomicznym	Opis
<i>ANNUAL DISCONTINUATION RISK - Assume 0%</i>	innych niż zgon, EDSS ≥ 5 , konwersja do SPMS; por. rozdział 3.6.2.1.

Wyniki dwukierunkowej analizy wrażliwości i analizy wrażliwości testującej opcjonalne źródła informacji znajdują się w arkuszu „2-way SA” (dla wszystkich leków uwzględnionych w analizie).

Dodatkowo w celu spełnienia wszystkich wymagań stawianym analizom ekonomicznym [3] do niniejszego raportu (załącznik 12.3.) dołączono skoroszyt zawierający wyniki analizy wrażliwości wygenerowane z wykorzystaniem modelu ekonomicznego (arkusze z wyrażeniem „2-waySA” w nazwie zawierają wyniki dwukierunkowej analizy wrażliwości).

3.9.3. PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA) w celu zbadania wpływu zmienności podstawowych parametrów modelowania na wyniki analizy ekonomicznej.

PSA przeprowadzono przy uwzględnieniu założeń odnoszących się do zakresu zmienności analizowanych parametrów określonych na podstawie zdefiniowanego w rozdziale 3.9.1 zakresu zmienności (uwzględniono 95% CI na podstawie, którego określono błąd standardowy wykorzystany przy parametryzacji rozkładów prawdopodobieństwa). Uwzględniono niepewność następujących parametrów:

- determinantów skuteczności klinicznej (IRR dla częstotliwości występowania rzutów i HR dla progresji choroby przy uwzględnieniu 95% CI; rozdział 3.6.1.), częstotliwości występowania działań niepożądanych (SE=25%), parametrów wzrostu śmiertelności w populacji chorych ze stwardnieniem rozsianym (ogólnego SMR w zakresie 95% CI przy uwzględnieniu SE na poziomie 3% [113]; zależnych od EDSS SMR przy uwzględnieniu najszerszego zakresu 95% CI przy uwzględnieniu SE równego 20% [73]) – przy uwzględnieniu rozkładu log-normalnego,
- prawdopodobieństw konwersji RRMS do SPMS (SE=25%; rozdział 3.5.2.3.2.), rocznego ryzyka dyskontynuacji leczenia (SE=25%; rozdział 3.6.2.1.), udziału poważnych działań niepożądanych (SE=25%; rozdział 3.6.2.2.), wag użyteczności, spadku użyteczności opiekunów i parametrów utraty użyteczności wynikającej z wystąpienia działań niepożądanych (SE=25% [83]) – przy uwzględnieniu rozkładu beta,
- parametrów dotyczących kosztu opieki wspomagającej, kosztu leczenia działań niepożądanych i kosztu leczenia rzutu choroby (SE=20% [63]; rozdziały: 3.7.3., 3.7.4., 3.7.5.) i parametrów dotyczących okresu trwania poszczególnych działań niepożądanych (SE=25% [83]) – przy uwzględnieniu rozkładu gamma,

- macierzy prawdopodobieństw przejść w obrębie stanu RRMS lub SPMS przy uwzględnieniu rozkładu Driehlet'a sparametryzowanego zgodnie z konserwatywnym założeniem, że każdy rząd macierzy zbudowano przy wykorzystaniu danych 100 pacjentów (istotne zwiększenie zmienności parametrów, podczas gdy w rzeczywistości do kalkulacji macierzy przejść wykorzystano informacje o przebiegu choroby u kilkuset – kilku tysięcy pacjentów; por. rozdział 3.5.2.3.)

Na uwagę zasługuje, że jeżeli błąd standardowy nie był dostępny lub trudny do ustalenia ze względu na poczynione przekształcenia oryginalnych danych, przy parametryzacji rozkładów prawdopodobieństwa zakładano błąd standardowy na poziomie 25% wartości podstawowej – standardowe postępowanie w wieloaspektowych modelach ekonomicznych [111], [112].

Założenia probabilistycznej analizy wrażliwości dostępne są z poziomu modelu (załącznik 12.4. do niniejszego opracowania) w arkuszu „PSA Inputs”. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości znajdują się w arkuszach: „PSA Results” oraz „PSA Outputs” (dla wszystkich leków uwzględnionych w analizie).

Dodatkowo w celu spełnienia wszystkich wymagań stawianym analizom ekonomicznym [3] do niniejszego raportu (załącznik 12.3.) dołączono skoroszyt zawierający wyniki analizy wrażliwości wygenerowane na podstawie modelu ekonomicznego (arkusze z „PSA” w nazwie zawierają wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości).

3.10. WYKAZ ZAŁOŻEŃ ANALIZY EKONOMICZNEJ I OPIS FUNKCJONOWANIA MODELU DECYZYJNEGO

W analizie przyjęto pewne założenia umożliwiające przeprowadzenie modelowania w sytuacji braku innych danych lub w przypadku, gdy ograniczenia dostępnych danych istotnie wpływały na zakres i elastyczność modelowanego przebiegu choroby.

Do najważniejszych założeń modelu zaliczono (szczegóły na temat każdego założenia zostały przedstawione w rozdziałach 3.5.-3.7.):

- brak wpływu historii choroby pacjenta na prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń wśród pacjentów w danym stanie – założenie związane z wyborem modelu Markowa; nie odnaleziono informacji umożliwiających przeprowadzenie bardziej złożonego modelowania;
- modelowanie progresji stopnia niepełnosprawności oraz częstotliwości rzutów choroby przeprowadzono niezależnie uwzględniając dwa nieskorelowane ze sobą efekty stosowanych leków;
- nie przeprowadzono modelowania sekwencyjnego umożliwiającego przejście pacjentów pomiędzy różnymi schematami terapeutycznymi – założono, że w przypadku dyskontynuacji z leczenia z

powodu innego niż zgon u pacjenta stosowana jest wyłącznie najlepsza opieka wspomagająca (w praktyce klinicznej, w zależności od powodów zaprzestania stosowania danego leku, pacjent z analizowanej populacji może rozpocząć leczenie z wykorzystaniem innego schematu dostępnego w programie „leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, rozpocząć terapię fingolimodem lub natalizumabem w programie „leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” [37] lub kontynuować najlepszą opiekę wspomagającą, ale bez stosowania leków modyfikujących przebieg schorzenia);

- uwzględniono działania niepożądane na podstawie częstotliwości ich występowania w badaniu ADVANCE teoretycznie pomijając istotne działania niepożądane występujące w ramach leczenia z wykorzystaniem opcjonalnych technologii refundowanych;
- ze względu na brak odpowiednich informacji w opublikowanych raportach z badań klinicznych dla opcjonalnych technologii refundowanych, poważne działania niepożądane uwzględniono wyłącznie w przypadku stosowania wnioskowanej technologii (założono brak poważnych działań niepożądanych w grupie opcjonalnych technologii refundowanych);
- modelowanie naturalnego przebiegu choroby zostało przeprowadzone przy pominięciu bezpośredniego przejścia do poziomu EDSS=10 (zgon związany ze stwardnieniem rozsianym); wykorzystano wskaźniki wzrostu śmiertelności pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w odniesieniu do osób z populacji generalnej modelując przejście do stanu zgon niezależnie od powodu;
- modelowano wystąpienie rzutów choroby niezależnie od stopnia ich zaawansowania – założono, że wszystkie rzuty cechuje taki sam koszt i wpływ na jakość życia (wykorzystano średnie wartości parametrów oceny wpływu rzutu na koszt i jakość życia bez podziału na stopnie jego nasilenia);
- modelowano dodatkowy efekt kliniczny analizowanych leków tylko w okresie ich stosowania – nie zakładano, że korzystny wpływ leczenia utrzyma się przez okres dłuższy niż okres ekspozycji na dany lek;
- założono, że dodatkowy efekt kliniczny obserwowany w badaniach klinicznych utrzyma się przez cały okres stosowania leku u danego pacjenta – nie modelowano potencjalnego obniżenia skuteczności leczenia w miarę przedłużenia ekspozycji pacjenta na lek;
- uwzględniono wpływ analizowanych leków na: częstotliwość występowania rzutów choroby, tempo progresji stopnia niepełnosprawności w obrębie rzutowo-remisyjnej postaci choroby, przy braku wpływu na tempo regresji i braku bezpośredniego wpływu na tempo konwersji postaci choroby do SPMS (poprzez zmianę tempa przejść do stanów związanych z wyższym prawdopodobieństwem konwersji do SPMS zaobserwowano jednakże pośredni wpływ zastosowanego leczenia na tempo konwersji postaci choroby do SPMS);

- uwzględniono pośredni wpływ analizowanych leków na długość życia pacjentów z analizowanej populacji – to konsekwencja struktury modelu umożliwiającego uchwycenie różnicy w śmiertelności pacjentów na różnych poziomach niepełnosprawności (leki zmniejszając tempo progresji do poziomów EDSS związanych z wyższą śmiertelnością pośrednio wpływają na przeżycie całkowite pacjentów z analizowanej populacji);
- uwzględniono zaprzestanie stosowania porównywanych leków w przypadku: wystąpienia konwersji do postaci SPMS, osiągnięcia zdefiniowanego poziomu niepełnosprawności (EDSS ≥ 5) w obrębie RRMS, wystąpienia odpowiednich działań niepożądanych i braku skuteczności leczenia zgodnie z aktualnym kształtem programu wielolekowego „leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, niemniej jednak oceny momentu zaprzestania leczenia z powodu działań niepożądanych i braku skuteczności leczenia dokonano na podstawie założeń modelu ekonomicznego AOTM i SCHARR albo informacji dotyczących warunków eksperymentalnych;
- przy ocenie wpływu działań niepożądanych na efekty zdrowotne i koszty nie podjęto działań mających na celu modelowanie zaprzestania leczenia po wystąpieniu specyficznych działań niepożądanych, tj. założono występowanie danego działania niepożądanego cyklicznie u pacjenta kontynuującego leczenie, podczas gdy w przypadku wystąpienia części działań niepożądanych (poważnych) leczenie jest przerywane i efekt/koszt epizodu nie jest powtarzany w przyszłości;
- każdego cyklu śmiertelność pacjentów modelowana jest przy uwzględnieniu obsadzenia stanów modelu na początku cyklu;
- w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości nie było możliwości założenia korelacji poszczególnych parametrów modelu – uwzględniono niezależne rozkłady prawdopodobieństwa; dodatkowo część założeń związanych z przypisywanymi rozkładami prawdopodobieństwa opiera się na opiniach ekspertów;
- w opracowaniu wykorzystano opublikowane źródła danych, nieopublikowane informacje z raportów dotyczących badań dostępnych dla ekspertów przygotowujących model ekonomiczny oraz opinie ekspertów w przypadku braku opublikowanych i nieopublikowanych źródeł informacji w danym zakresie;
- opinie ekspertów wykorzystano wyłącznie przy ocenie wpływu poszczególnych działań niepożądanych na wyniki analizy ekonomicznej (zarówno koszty jak i jakość życia); niemniej jednak ocena wpływu działań niepożądanych analizowanych leków na jakość życia i koszty została dokonana niezależnie mając na uwadze, że generowane koszty będą zależeć od diagnozy postawionej u pacjenta z danym działaniem niepożądanym, a wpływ na jakość życia będzie zależeć przede wszystkim od preferencji pacjenta – odczuwanego stanu; na tej podstawie poczyniono pewne założenia pozornie obrazujące różnice we wpływie na jakość życia i koszty (np. w przypadku bólu w klatce piersiowej uwzględniono wpływ na jakość życia analogiczny jak w przypadku bólu pleców podczas gdy przy ocenie kosztów założono, że ból w klatce piersiowej o

przebiegu poważnym, tj. najczęściej związany z hospitalizowaniem pacjenta, będzie rozliczany analogicznie jak dławica piersiowa); mając na uwadze ograniczenia związane z modelowanym wpływem działań niepożądanych, zaprojektowano analizę wrażliwości umożliwiającą ocenę wpływu tego aspektu na wyniki niniejszej analizy;

- w opracowaniu wykorzystano opublikowane informacje w zakresie oceny kosztów stosowania porównywanych interwencji, przy czym część informacji na temat zużycia zasobów nie była dostępna (w takich przypadkach uwzględniono końcowe wyniki oceny kosztów raportowane w badaniach referencyjnych z adiustacją względem inflacji);
- przy ocenie kosztu stosowanych leków uwzględniono oficjalne, maksymalne ceny leków zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia, zakładając 100% adherencję pacjenta do przypisywanych schematów dawkowania.

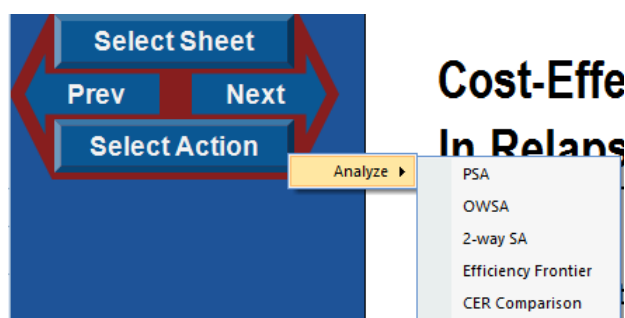
Model decyzyjny został dołączony do niniejszego opracowania (załącznik 12.4.). Model umożliwia modyfikację podstawowych założeń i danych wejściowych w arkuszach oznaczonych kolorem niebieskim („*Settings*”, „*Patient Characteristics*”, „*Natural History*”, „*Treatment*”, „*Adverse Events*”, „*Utilities*”, „*Costs*”, „*Treatment Costs*”, „*Mortality*”).

Model w czasie rzeczywistym (po zmianie założeń/danych wejściowych ulega automatycznemu aktualizowaniu, tj. wyświetla wyniki w arkuszu „*Results*” z uwzględnieniem zmian) tylko dla dwóch wybranych interwencji i tylko z jednej perspektywy ekonomicznej.

Wybór porównywanych w danym momencie interwencji oraz perspektywy ekonomicznej Użytkownik ma możliwość dokonać z poziomu arkusza „*Settings*”.

Po wprowadzeniu wszelkich zmian w modelu wyniki dla wybranego porównania automatycznie zostaną zaktualizowane i przedstawiane w arkuszu „*Results*”. Niemniej jednak wszystkie pozostałe procedury udostępnione w modelu (analizy wrażliwości, wielolekowe porównania) należy osobno przeprowadzić po dokonywanej zmianie.

Przycisk w górnym lewym rogu każdego arkusza („*Select Action*”) przedstawiony na rysunku poniżej umożliwia przeprowadzenie odpowiednich kalkulacji w modelu.



Rysunek 5. Uruchamianie zdefiniowanych procedur obliczeniowych w modelu decyzyjnym.

Wybór opcji „PSA” umożliwia uruchomienie probabilistycznej analizy wrażliwości przy uwzględnieniu założeń dotyczących rozkładów prawdopodobieństwa opisanych w arkuszu „PSA Inputs” i wyników przedstawianych w arkuszach „PSA Results” i „PSA Outputs”.

Należy zauważyć, że w przypadku zmiany wyłącznie porównywanych interwencji nie jest konieczne ponowne uruchamianie probabilistycznej analizy wrażliwości – jej procedury uwzględniają jednoczesne porównanie wszystkich uwzględnionych interwencji.

Opcja „OWSA” dotyczy przeprowadzenia jednokierunkowej analizy wrażliwości dla parametrów i założeń zdefiniowanych w arkuszu „Sensitivity Analysis Inputs”. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla wybranej pary leków znajdują się w arkuszach „SA Tornado Results” (diagramy tornado dla wybranego porównania) i „SA Tabular Results” (tabelaryczne zestawienie wyników analizy wrażliwości dla wybranego porównania – wyniki uwzględnione na diagramach tornado). W celu aktualizacji danych przedstawianych na diagramach tornado („SA Tornado Results”, „SA Tabular Results”) niezbędne jest uruchomienie procedury „OWSA” po każdym wyborze interwencji z poziomu arkusza „Settings”.

W celu spełnienia „minimalnych wymagań” stawianym analizom ekonomicznym w warunkach polskich [3], do modelu dodano arkusz „SA multidrug”, który zawiera zestawienie wymaganych punktów końcowych jednokierunkowej analizy wrażliwości. W ramach procedury „OWSA” arkusz ten jest aktualizowany przy uwzględnieniu wyników dla wszystkich interwencji uwzględnionych w modelu.

Opcja „2-way SA” umożliwia przeprowadzenie dwukierunkowej analizy wrażliwości i analizy wrażliwości testującej opcjonalne źródła informacji na temat parametrów modelu (uwzględniono w niej opcjonalne źródła informacji opisane w poprzednich rozdziałach).

Wyniki tej analizy (dla wszystkich interwencji jednocześnie) przedstawione są w arkuszu „2-way SA”. Użytkownik ma możliwość modyfikacji zdefiniowanych scenariuszy „2-way SA” tylko poprzez modyfikację procedury VBA „TWSA”.

Model umożliwia dodatkowo przeprowadzenie dwóch typów analiz wielolekowych:

- „Efficiency Frontier” umożliwiającej jednoczesne porównanie inkrementalnych wyników analizy ekonomicznej dla wszystkich uwzględnionych interwencji i ocenę interwencji kosztowo-użytecznej w odniesieniu do wszystkich pozostałych – porównania opłacalności interwencji na podstawie ICER odnoszących się do dwóch kolejnych interwencji uszeregowanych zgodnie ze wzrastającym kosztem całkowitym (arkusz „*Efficiency Frontier*”).
- „CER Comparison” umożliwiającej jednoczesne zestawienie bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności z wybranej perspektywy ekonomicznej dla wszystkich uwzględnionych interwencji i jednoczesne zestawienie wszystkich progowych cen zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej zapewniających spełnienie kryteriów o których mowa w rozporządzeniu [3] (arkusz „*CER Comparison*”).

Na uwagę zasługuje, że bezpośrednie dane wejściowe modelu ekonomicznego dotyczące kosztu porównywanych interwencji obejmują sumaryczny roczny koszt ich stosowania (arkusz „*Costs*”, kategoria „*Treatment Costs*”).



The table content is redacted with black bars. The structure appears to be a list of items, each with a small yellow square in the left margin, possibly indicating a specific category or status. The redaction covers the main text of each row.

Dwa ostatnie warianty oceny kosztu leków oraz arkusz „*Treatment Costs*” zostały dodane do modelu w celu umożliwienia Użytkownikowi zmian cen jednostkowych leków uwzględnionych w obliczeniach, np. w ramach testowania poprawności progowych cen zbytu netto skalkulowanych dla wnioskowanej technologii zgodnie z zapisami rozporządzenia [3] i/albo w przypadku wystąpienia istotnych zmian cen analizowanych leków w trakcie procedowania wniosku refundacyjnego przez Ministerstwo Zdrowia i AOTMiT.

4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ

Zestawienie kosztów-konsekwencji stosowania porównywanych technologii lekowych w I linii leczenia dorosłych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w horyzoncie 50 lat przedstawiono w tabelach poniżej. [REDACTED]

Szczegółowe wyniki przedstawiono w załączniku elektronicznym (rozdział 12.3.).

Tabela 52. Wyniki analizy podstawowej – zestawienie konsekwencji zdrowotnych stosowania porównywanych technologii lekowych w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie 50 lat (wartości zaokrąglone).

	Plegridy®	Extavia®	Betaferon®	Copaxone®	Avonex®	Rebif 44®
Wyniki użyteczności						
Lata życia	■	■	■	■	■	■
QALY (pacjenci i opiekunowie)	■	■	■	■	■	■
QALY (tylko pacjenci)	■	■	■	■	■	■
Zmiana QALY wśród opiekunów	■	■	■	■	■	■
Stopień niepełnosprawności EDSS						
Średni początkowy EDSS	■	■	■	■	■	■
Zmiana EDSS w horyzoncie analizy	■	■	■	■	■	■
Lata spędzone w stanie EDSS <5	■	■	■	■	■	■
Rzuty choroby						
Liczba w horyzoncie analizy	■	■	■	■	■	■
Średnia roczna częstotliwość	■	■	■	■	■	■
SPMS						
Lata spędzone bez konwersji do SPMS	■	■	■	■	■	■
% czasu spędzonego w RRMS	■	■	■	■	■	■
% w stanie SPMS po 50 latach	■	■	■	■	■	■
Średnie roczne ryzyko	■	■	■	■	■	■
Zakończenie leczenia						
Średnie roczne ryzyko zaprzestania leczenia (z wykluczeniem zgonu)	■	■	■	■	■	■
% EDSS ≥5	■	■	■	■	■	■
% Konwersja do SPMS	■	■	■	■	■	■
% Inne z wykluczeniem zgonu	■	■	■	■	■	■
% zmarłych w horyzoncie analizy	■	■	■	■	■	■
Średnie roczne ryzyko zgonu	■	■	■	■	■	■

Tabela 53. Wyniki analizy podstawowej – zestawienie kosztów w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie 50 lat (wartości zaokrąglone).

	Plegridy®	Plegridy®	Extavia®	Betaferon®	Copaxone®	Avonex®	Rebif 44®
Perspektywa płatnika publicznego							
Koszt opieki wspomagającej							
Koszt leków							
Koszt wizyt i diagnostyki w programie							
Koszt leczenia rzutu							
Koszt leczenia działań niepożądanych							
Perspektywa świadczeniobiorcy							
Koszt opieki wspomagającej							
Koszt leczenia rzutu							
Koszt leczenia działań niepożądanych							
Dodatkowe koszty z perspektywy społecznej							
Koszt opieki wspomagającej							
Koszt leczenia rzutu							
Koszt całkowity z wybranej perspektywy ekonomicznej							
Perspektywa płatnika publicznego							
Perspektywa wspólna							
Perspektywa społeczna							

Tabela 54. Wyniki analizy podstawowej – zestawienie bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności (CUR) w horyzoncie 50 lat (wartości zaokrąglone).

	Plegridy®	Plegridy®	Extavia®	Betaferon®	Copaxone®	Avonex®	Rebif 44®
Perspektywa płatnika publicznego							
Perspektywa wspólna							
Perspektywa społeczna							

Na podstawie zaprezentowanych wyników analizy podstawowej ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii wiąże się z:

- dłuższym życiem skorygowanym o jakość wśród pacjentów z analizowanej populacji,
- nieznacznie niższą utratą lat życia skorygowanych o jakość wśród opiekunów pacjentów z analizowanej populacji,
- nieznacznie dłuższym przeżyciem całkowitym,
- dłuższym życiem z niepełnosprawnością na poziomie niższym niż EDSS=5,
- dłuższym życiem wolnym od konwersji do postaci wtórnie progresywnej choroby,
- mniejszym tempem postępu niepełnosprawności w obrębie stanu RRMS,
- nieznacznie niższą (vs. Avonex[®]) lub nieznacznie wyższą (vs. pozostałe) częstotliwością rzutów choroby,
- porównywalnym ryzykiem zgonu,

w odniesieniu do stosowania opcjonalnych technologii refundowanych (Extavia[®], Betaferon[®], Copaxone[®], Avonex[®], Rebif 44[®]) w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji.

Ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce opcjonalnych technologii refundowanych wiąże się z uzyskaniem dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość z zakresu:

[REDACTED]

Przedstawione różnice w efektach zdrowotnych potwierdzają również wyniki analizy kosztów. Zaobserwowano:

- redukcję kosztu opieki wspomagającej w grupie pacjentów stosujących Plegridy[®] w odniesieniu do wszystkich opcjonalnych technologii refundowanych, niezależnie od perspektywy ekonomicznej,
- z perspektywy płatnika publicznego wzrost kosztu leczenia działań niepożądanych w odniesieniu do wszystkich opcjonalnych technologii refundowanych i

[REDACTED]

Wyższa skuteczność przełożyła się na niższe koszty leczenia wspomagającego wśród pacjentów z analizowanej populacji w odniesieniu do wszystkich opcjonalnych technologii refundowanych, niemniej jednak przedłużenie czasu spędzonego w stanach klinicznych cechujących się stosunkowo niskim stopień niepełnosprawności, ale wysoką częstotliwością rzutów choroby i przedłużenie czasu podawania leku spowodowało, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] wnioskowana technologia będzie się cechowała najniższym ilorazem kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych ze wszystkich rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych.

[REDACTED]

Wyniki analizy inkrementalnej dla porównania wnioskowanej technologii z każdą opcjonalną technologią refundowaną osobno zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 55. Wyniki analizy podstawowej – analiza inkrementalna dla porównania Plegridy® vs. komparator.

Plegridy® vs.:	Extavia®	Betaferon®	Copaxone®	Avonex®	Rebif 44®
[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]	[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]	[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]

* Plegridy® dominuje nad komparatorem, tj. jest tańsze i bardziej skuteczne (ICUR <0 wskazujący na oszczędności towarzyszące uzyskaniu dodatkowego efektu zdrowotnego).

Wykazano, że w horyzoncie czasowym ustalonym na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji (50 lat) stosowanie produktu Plegridy®, przy wpisaniu ocenianego produktu do Katalogu leków refundowanych [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

Określone współczynniki są niższe od przyjętego w opracowaniu proggu opłacalności (119 577 PLN/QALY) i produktu krajowego brutto *per capita* (39 859 PLN/QALY) co świadczy o wysokiej kosztowej-efektywności wnioskowanej technologii w odniesieniu do komparatora.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 56. Wyniki analizy podstawowej – ceny zbytu netto produktu Plegridy®, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt. 4 i ust. 6 pkt. 3 rozporządzenia [3]. Wartości w PLN, zaokrąglone.

Plegridy® vs.	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Perspektywa społeczna	
	§ 5 ust. 6 pkt. 3	§ 5 ust. 2 pkt. 4	§ 5 ust. 6 pkt. 3	§ 5 ust. 2 pkt. 4	§ 5 ust. 6 pkt. 3	§ 5 ust. 2 pkt. 4
[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]

Plegridy® vs.	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Perspektywa społeczna	
[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]

Przedstawione ceny potwierdzają wyniki analizy podstawowej – [redacted]

Jak opisano w rozdziale 3.7.2.1. przedstawione powyżej ceny progowe dotycząc cen zbytu netto odnoszących się do sugerowanej ceny zbytu netto na poziomie [redacted]

Poprawność przedstawionych wartości można sprawdzić wpisując w/w progowe ceny zbytu netto w zakładce „Treatment Costs” załącznika 12.4. (komórka E8) [redacted]

[redacted] Możliwe są tylko drobne różnice, gdyż wartości przedstawione w tabelach powyżej zaokrąglono do 1/10.000 podczas gdy w ramach kalkulacji nie stosowano zaokrągleń.

Plegridy® vs.	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Perspektywa społeczna	
	§ 5 ust. 6 pkt. 3	§ 5 ust. 2 pkt. 4	§ 5 ust. 6 pkt. 3	§ 5 ust. 2 pkt. 4	§ 5 ust. 6 pkt. 3	§ 5 ust. 2 pkt. 4
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Extavia®	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Betaferon®	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Avonex®	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Copaxone®	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rebif 44®	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Minimum	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Extavia®	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Betaferon®	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Copaxone®	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Avonex®	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rebif 44®	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Minimum	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Na podstawie w/w danych możliwa jest również kalkulacja progowych cen zbytu netto: [REDACTED]

Tabela 58. Wyniki analizy podstawowej [REDACTED]

[REDACTED] Wartości w PLN, zaokrąglone.

Plegridy® vs.	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Perspektywa społeczna	
	§ 5 ust. 6 pkt. 3	§ 5 ust. 2 pkt. 4	§ 5 ust. 6 pkt. 3	§ 5 ust. 2 pkt. 4	§ 5 ust. 6 pkt. 3	§ 5 ust. 2 pkt. 4
Extavia®	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Betaferon®	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Avonex®	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Copaxone®	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rebif 44®	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Minimum	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Extavia®	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Betaferon®	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Copaxone®	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Avonex®	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rebif 44®	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Minimum	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

4.2.1. JEDNOKIERUNKOWA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dotyczące kosztów całkowitych z danej perspektywy ekonomicznej, lat życia, lat życia skorygowanych o jakość, różnicy w kosztach całkowitych z każdej z analizowanych perspektyw ekonomicznych, wysokości bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności i inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności z każdej z

analizowanych perspektyw ekonomicznych oraz cen zbytu netto, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 i ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia [3] przedstawiono w załączniku elektronicznym (12.3.).

Ze względu na obszerność wymaganych wyników analizy wrażliwości nie zostały one skopiowane do niniejszego raportu.

Podstawowe wnioski z przeprowadzonych scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 59. Podstawowe wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Parametr/ scenariusz	Wartość	Najniższy CUR	ICUR vs. Avonex®	ICUR vs. Rebif 44®	ICUR vs. Betaferon®	ICUR vs. Extavia®	ICUR vs. Copaxone®
Analiza podstawowa	-						
Horizont, lata	2						
	50						
Stopa dyskontowa – koszty	0%						
	10%						
Stopa dyskontowa – efekty	0%						
	5%						
% mężczyzn	26,9%						
	31,5%						
Wiek w latach	18						
	61						
Przerwanie leczenia dla EDSS ≥5	Nie						
	Tak						
Przerwanie leczenia dla SPMS	Nie						
	Tak						
IRR dla ARR – Plegridy	0,493						
	0,867						
IRR dla ARR – komparatory	95% LCI						
	95% UCI						
HR progresji – Plegridy	0,366						
	0,891						
HR progresji – komparatory	95% LCI						
	95% UCI						
Koszt AE	-40%						
	+40%						

Parametr/ scenariusz	Wartość	Najniższy CUR	ICUR vs. Avonex®	ICUR vs. Rebif 44®	ICUR vs. Betaferon®	ICUR vs. Extavia®	ICUR vs. Copaxone®
Utrata użyteczności AE	-36%	■	■	■	■	■	■
	+36%	■	■	■	■	■	■
Okres trwania AE	-36%	■	■	■	■	■	■
	+36%	■	■	■	■	■	■
Uwzględnij koszt AE – Plegridy	Nie	■	■	■	■	■	■
	Tak	■	■	■	■	■	■
Uwzględnij koszt AE – komparatory	Nie	■	■	■	■	■	■
	Tak	■	■	■	■	■	■
Uwzględnij wpływ AE na QoL – Plegridy	Nie	■	■	■	■	■	■
	Tak	■	■	■	■	■	■
Uwzględnij wpływ AE na QoL – komparatory	Nie	■	■	■	■	■	■
	Tak	■	■	■	■	■	■
Waga użyteczności – RRMS, brak rzutu	-36%	■	■	■	■	■	■
	+36%	■	■	■	■	■	■
Waga użyteczności – SPMS, brak rzutu	-36%	■	■	■	■	■	■
	+36%	■	■	■	■	■	■
Waga użyteczności – RRMS, rzut	-36%	■	■	■	■	■	■
	+36%	■	■	■	■	■	■
Waga użyteczności – SPMS, rzut	-36%	■	■	■	■	■	■
	+36%	■	■	■	■	■	■
Uwzględnij utratę QoL opiekunów	Nie	■	■	■	■	■	■
	Tak	■	■	■	■	■	■
Utrata użyteczności opiekunów, RRMS	-36%	■	■	■	■	■	■
	+36%	■	■	■	■	■	■
Utrata użyteczności opiekunów, SPMS	-36%	■	■	■	■	■	■
	+36%	■	■	■	■	■	■
Koszt leczenia rzutu - NFZ	2124,37	■	■	■	■	■	■

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, z perspektywy wspólnej i z perspektywy społecznej stosowania produktu Plegridy® (peginterferon beta-1a) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego w warunkach polskich



Parametr/ scenariusz	Wartość	Najniższy CUR	ICUR vs. Avonex®	ICUR vs. Rebif 44®	ICUR vs. Betaferon®	ICUR vs. Extavia®	ICUR vs. Copaxone®
	7869	█	█	█	█	█	█
Koszt leczenia wspomagającego – NFZ, RRMS	-40%	█	█	█	█	█	█
	+40%	█	█	█	█	█	█
Koszt leczenia wspomagającego – NFZ, SPMS	-40%	█	█	█	█	█	█
	+40%	█	█	█	█	█	█
Koszt leczenia wspomagającego – społeczeństwo, RRMS	-40%	█	█	█	█	█	█
	+40%	█	█	█	█	█	█
Koszt leczenia wspomagającego – społeczeństwo, SPMS	-40%	█	█	█	█	█	█
	+40%	█	█	█	█	█	█
Koszt leczenia wspomagającego – pacjenci, RRMS	-40%	█	█	█	█	█	█
	+40%	█	█	█	█	█	█
Koszt leczenia wspomagającego – pacjenci, SPMS	-40%	█	█	█	█	█	█
	+40%	█	█	█	█	█	█
SMR dla stwardnienia rozsianego	Ogólny	█	█	█	█	█	█
	Zależny od EDSS	█	█	█	█	█	█
Ogólny SMR	2,71	█	█	█	█	█	█
	3,06	█	█	█	█	█	█
Zależny od EDSS SMR - RRMS	-40%	█	█	█	█	█	█
	+40%	█	█	█	█	█	█
Zależny od EDSS SMR - SPMS	-40%	█	█	█	█	█	█
	+40%	█	█	█	█	█	█
Analiza podstawowa	-	█	█	█	█	█	█
Horizont, lata	2	█	█	█	█	█	█

Parametr/ scenariusz	Wartość	Najniższy CUR	ICUR vs. Avonex®	ICUR vs. Rebif 44®	ICUR vs. Betaferon®	ICUR vs. Extavia®	ICUR vs. Copaxone®
	50	█	█	█	█	█	█
Stopa dyskontowa – koszty	0%	█	█	█	█	█	█
	10%	█	█	█	█	█	█
Stopa dyskontowa – efekty	0%	█	█	█	█	█	█
	5%	█	█	█	█	█	█
% mężczyzn	26.9%	█	█	█	█	█	█
	31.5%	█	█	█	█	█	█
Wiek w latach	18	█	█	█	█	█	█
	51	█	█	█	█	█	█
Przerwanie leczenia dla EDSS ≥5	Nie	█	█	█	█	█	█
	Tak	█	█	█	█	█	█
Przerwanie leczenia dla SPMS	Nie	█	█	█	█	█	█
	Tak	█	█	█	█	█	█
IRR dla ARR – Plegridy	0,493	█	█	█	█	█	█
	0,867	█	█	█	█	█	█
IRR dla ARR – komparatory	95% LCI	█	█	█	█	█	█
	95% UCI	█	█	█	█	█	█
HR progresji – Plegridy	0,366	█	█	█	█	█	█
	0,891	█	█	█	█	█	█
HR progresji – komparatory	95% LCI	█	█	█	█	█	█
	95% UCI	█	█	█	█	█	█
Koszt AE	-40%	█	█	█	█	█	█
	+40%	█	█	█	█	█	█
Utrata użyteczności AE	-36%	█	█	█	█	█	█
	+36%	█	█	█	█	█	█
Okres trwania AE	-36%	█	█	█	█	█	█
	+36%	█	█	█	█	█	█

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, z perspektywy wspólnej i z perspektywy społecznej stosowania produktu Plegridy® (peginterferon beta-1a) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego w warunkach polskich



Parametr/ scenariusz	Wartość	Najniższy CUR	ICUR vs. Avonex®	ICUR vs. Rebif 44®	ICUR vs. Betaferon®	ICUR vs. Extavia®	ICUR vs. Copaxone®
Uwzględnij koszt AE – Plegridy	Nie	■	■	■	■	■	■
	Tak	■	■	■	■	■	■
Uwzględnij koszt AE – komparatory	Nie	■	■	■	■	■	■
	Tak	■	■	■	■	■	■
Uwzględnij wpływ AE na QoL – Plegridy	Nie	■	■	■	■	■	■
	Tak	■	■	■	■	■	■
Uwzględnij wpływ AE na QoL – komparatory	Nie	■	■	■	■	■	■
	Tak	■	■	■	■	■	■
Waga użyteczności – RRMS, brak rzutu	-36%	■	■	■	■	■	■
	+36%	■	■	■	■	■	■
Waga użyteczności – SPMS, brak rzutu	-36%	■	■	■	■	■	■
	+36%	■	■	■	■	■	■
Waga użyteczności – RRMS, rzut	-36%	■	■	■	■	■	■
	+36%	■	■	■	■	■	■
Waga użyteczności – SPMS, rzut	-36%	■	■	■	■	■	■
	+36%	■	■	■	■	■	■
Uwzględnij utratę QoL opiekunów	Nie	■	■	■	■	■	■
	Tak	■	■	■	■	■	■
Utrata użyteczności opiekunów, RRMS	-36%	■	■	■	■	■	■
	+36%	■	■	■	■	■	■
Utrata użyteczności opiekunów, SPMS	-36%	■	■	■	■	■	■
	+36%	■	■	■	■	■	■
Koszt leczenia rzutu - NFZ	2124,37	■	■	■	■	■	■
	7869	■	■	■	■	■	■
Koszt leczenia wspomagającego – NFZ, RRMS	-40%	■	■	■	■	■	■
	+40%	■	■	■	■	■	■

Parametr/ scenariusz	Wartość	Najniższy CUR	ICUR vs. Avonex®	ICUR vs. Rebif 44®	ICUR vs. Betaferon®	ICUR vs. Extavia®	ICUR vs. Copaxone®
Koszt leczenia wspomagającego – NFZ, SPMS	-40%	■	■	■	■	■	■
	+40%	■	■	■	■	■	■
Koszt leczenia wspomagającego – społeczeństwo, RRMS	-40%	■	■	■	■	■	■
	+40%	■	■	■	■	■	■
Koszt leczenia wspomagającego – społeczeństwo, SPMS	-40%	■	■	■	■	■	■
	+40%	■	■	■	■	■	■
Koszt leczenia wspomagającego – pacjenci, RRMS	-40%	■	■	■	■	■	■
	+40%	■	■	■	■	■	■
Koszt leczenia wspomagającego – pacjenci, SPMS	-40%	■	■	■	■	■	■
	+40%	■	■	■	■	■	■
SMR dla stwardnienia rozlanego	Ogólny	■	■	■	■	■	■
	Zależny od EDSS	■	■	■	■	■	■
Ogólny SMR	2,71	■	■	■	■	■	■
	3,06	■	■	■	■	■	■
Zależny od EDSS SMR - RRMS	-40%	■	■	■	■	■	■
	+40%	■	■	■	■	■	■
Zależny od EDSS SMR - SPMS	-40%	■	■	■	■	■	■
	+40%	■	■	■	■	■	■
■							
Analiza podstawowa	-	■	■	■	■	■	■
Horizont, lata	2	■	■	■	■	■	■
	50	■	■	■	■	■	■
Stopa dyskontowa – koszty	0%	■	■	■	■	■	■
	10%	■	■	■	■	■	■
Stopa dyskontowa –	0%	■	■	■	■	■	■

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, z perspektywy wspólnej i z perspektywy społecznej stosowania produktu Plegridy® (peginterferon beta-1a) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego w warunkach polskich



Parametr/ scenariusz	Wartość	Najniższy CUR	ICUR vs. Avonex®	ICUR vs. Rebif 44®	ICUR vs. Betaferon®	ICUR vs. Extavia®	ICUR vs. Copaxone®
efekty	5%	■	■	■	■	■	■
% mężczyzn	26.9%	■	■	■	■	■	■
	31.5%	■	■	■	■	■	■
Wiek w latach	18	■	■	■	■	■	■
	51	■	■	■	■	■	■
Przerwanie leczenia dla EDSS ≥5	Nie	■	■	■	■	■	■
	Tak	■	■	■	■	■	■
Przerwanie leczenia dla SPMS	Nie	■	■	■	■	■	■
	Tak	■	■	■	■	■	■
IRR dla ARR – Plegridy	0,493	■	■	■	■	■	■
	0,867	■	■	■	■	■	■
IRR dla ARR – komparatory	95% LCI	■	■	■	■	■	■
	95% UCI	■	■	■	■	■	■
HR progresji – Plegridy	0,366	■	■	■	■	■	■
	0,891	■	■	■	■	■	■
HR progresji – komparatory	95% LCI	■	■	■	■	■	■
	95% UCI	■	■	■	■	■	■
Koszt AE	-40%	■	■	■	■	■	■
	+40%	■	■	■	■	■	■
Utrata użyteczności AE	-36%	■	■	■	■	■	■
	+36%	■	■	■	■	■	■
Okres trwania AE	-36%	■	■	■	■	■	■
	+36%	■	■	■	■	■	■
Uwzględnij koszt AE – Plegridy	Nie	■	■	■	■	■	■
	Tak	■	■	■	■	■	■
Uwzględnij koszt AE – komparatory	Nie	■	■	■	■	■	■
	Tak	■	■	■	■	■	■

Parametr/ scenariusz	Wartość	Najniższy CUR	ICUR vs. Avonex®	ICUR vs. Rebif 44®	ICUR vs. Betaferon®	ICUR vs. Extavia®	ICUR vs. Copaxone®
Uwzględnij wpływ AE na QoL – Plegridy	Nie	■	■	■	■	■	■
	Tak	■	■	■	■	■	■
Uwzględnij wpływ AE na QoL – komparatory	Nie	■	■	■	■	■	■
	Tak	■	■	■	■	■	■
Waga użyteczności – RRMS, brak rzutu	-36%	■	■	■	■	■	■
	+36%	■	■	■	■	■	■
Waga użyteczności – SPMS, brak rzutu	-36%	■	■	■	■	■	■
	+36%	■	■	■	■	■	■
Waga użyteczności – RRMS, rzut	-36%	■	■	■	■	■	■
	+36%	■	■	■	■	■	■
Waga użyteczności – SPMS, rzut	-36%	■	■	■	■	■	■
	+36%	■	■	■	■	■	■
Uwzględnij utratę QoL opiekunów	Nie	■	■	■	■	■	■
	Tak	■	■	■	■	■	■
Utrata użyteczności opiekunów, RRMS	-36%	■	■	■	■	■	■
	+36%	■	■	■	■	■	■
Utrata użyteczności opiekunów, SPMS	-36%	■	■	■	■	■	■
	+36%	■	■	■	■	■	■
Koszt leczenia rzutu - NFZ	2124,37	■	■	■	■	■	■
	7869	■	■	■	■	■	■
Koszt leczenia wspomagającego – NFZ, RRMS	-40%	■	■	■	■	■	■
	+40%	■	■	■	■	■	■
Koszt leczenia wspomagającego – NFZ, SPMS	-40%	■	■	■	■	■	■
	+40%	■	■	■	■	■	■
Koszt leczenia wspomagającego – społeczeństwo, RRMS	-40%	■	■	■	■	■	■
	+40%	■	■	■	■	■	■

Parametr/ scenariusz	Wartość	Najniższy CUR	ICUR vs. Avonex®	ICUR vs. Rebif 44®	ICUR vs. Betaferon®	ICUR vs. Extavia®	ICUR vs. Copaxone®
Koszt leczenia wspomagającego – społeczeństwo, SPMS	-40%	■	■	■	■	■	■
	+40%	■	■	■	■	■	■
Koszt leczenia wspomagającego – pacjenci, RRMS	-40%	■	■	■	■	■	■
	+40%	■	■	■	■	■	■
Koszt leczenia wspomagającego – pacjenci, SPMS	-40%	■	■	■	■	■	■
	+40%	■	■	■	■	■	■
SMR dla stwardnienia rozsianego	Ogólny	■	■	■	■	■	■
	Zależny od EDSS	■	■	■	■	■	■
Ogólny SMR	2,71	■	■	■	■	■	■
	3,06	■	■	■	■	■	■
Zależny od EDSS SMR - RRMS	-40%	■	■	■	■	■	■
	+40%	■	■	■	■	■	■
Zależny od EDSS SMR - SPMS	-40%	■	■	■	■	■	■
	+40%	■	■	■	■	■	■

Tabela 60. Podstawowe wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Parametr/ scenariusz	Wartość	Najniższy CUR	ICUR vs. Avonex®	ICUR vs. Rebif 44®	ICUR vs. Betaferon®	ICUR vs. Extavia®	ICUR vs. Copaxone®
Analiza podstawowa	-	■	■	■	■	■	■
Horyzont, lata	2	■	■	■	■	■	■
	50	■	■	■	■	■	■
Stopa dyskontowa –	0%	■	■	■	■	■	■

Parametr/ scenariusz	Wartość	Najniższy CUR	ICUR vs. Avonex®	ICUR vs. Rebif 44®	ICUR vs. Betaferon®	ICUR vs. Extavia®	ICUR vs. Copaxone®
koszty	10%	■	■	■	■	■	■
Stopa dyskontowa – efekty	0%	■	■	■	■	■	■
	5%	■	■	■	■	■	■
% mężczyzn	26,9%	■	■	■	■	■	■
	31,5%	■	■	■	■	■	■
Wiek w latach	18	■	■	■	■	■	■
	61	■	■	■	■	■	■
Przerwanie leczenia dla EDSS ≥5	Nie	■	■	■	■	■	■
	Tak	■	■	■	■	■	■
Przerwanie leczenia dla SPMS	Nie	■	■	■	■	■	■
	Tak	■	■	■	■	■	■
IRR dla ARR – Plegridy	0,493	■	■	■	■	■	■
	0,867	■	■	■	■	■	■
IRR dla ARR – komparatory	95% LCI	■	■	■	■	■	■
	95% UCI	■	■	■	■	■	■
HR progresji – Plegridy	0,366	■	■	■	■	■	■
	0,891	■	■	■	■	■	■
HR progresji – komparatory	95% LCI	■	■	■	■	■	■
	95% UCI	■	■	■	■	■	■
Koszt AE	-40%	■	■	■	■	■	■
	+40%	■	■	■	■	■	■
Utrata użyteczności AE	-36%	■	■	■	■	■	■
	+36%	■	■	■	■	■	■
Okres trwania AE	-36%	■	■	■	■	■	■
	+36%	■	■	■	■	■	■
Uwzględnić koszt AE – Plegridy	Nie	■	■	■	■	■	■ 8
	Tak	■	■	■	■	■	■

Parametr/ scenariusz	Wartość	Najniższy CUR	ICUR vs. Avonex®	ICUR vs. Rebif 44®	ICUR vs. Betaferon®	ICUR vs. Extavia®	ICUR vs. Copaxone®
Uwzględnij koszt AE – komparatory	Nie	■	■	■	■	■	■
	Tak	■	■	■	■	■	■
Uwzględnij wpływ AE na QoL – Plegridy	Nie	■	■	■	■	■	■
	Tak	■	■	■	■	■	■
Uwzględnij wpływ AE na QoL – komparatory	Nie	■	■	■	■	■	■
	Tak	■	■	■	■	■	■
Waga użyteczności – RRMS, brak rzutu	-36%	■	■	■	■	■	■
	+36%	■	■	■	■	■	■
Waga użyteczności – SPMS, brak rzutu	-36%	■	■	■	■	■	■
	+36%	■	■	■	■	■	■
Waga użyteczności – RRMS, rzut	-36%	■	■	■	■	■	■
	+36%	■	■	■	■	■	■
Waga użyteczności – SPMS, rzut	-36%	■	■	■	■	■	■
	+36%	■	■	■	■	■	■
Uwzględnij utratę QoL opiekunów	Nie	■	■	■	■	■	■
	Tak	■	■	■	■	■	■
Utrata użyteczności opiekunów, RRMS	-36%	■	■	■	■	■	■
	+36%	■	■	■	■	■	■
Utrata użyteczności opiekunów, SPMS	-36%	■	■	■	■	■	■
	+36%	■	■	■	■	■	■
Koszt leczenia rzutu - NFZ	2124,37	■	■	■	■	■	■
	7869	■	■	■	■	■	■
Koszt leczenia wspomagającego – NFZ, RRMS	-40%	■	■	■	■	■	■
	+40%	■	■	■	■	■	■
Koszt leczenia wspomagającego – NFZ, SPMS	-40%	■	■	■	■	■	■
	+40%	■	■	■	■	■	■

Parametr/ scenariusz	Wartość	Najniższy CUR	ICUR vs. Avonex®	ICUR vs. Rebif 44®	ICUR vs. Betaferon®	ICUR vs. Extavia®	ICUR vs. Copaxone®
Koszt leczenia wspomagającego – społeczeństwo, RRMS	-40%	■	■	■	■	■	■
	+40%	■	■	■	■	■	■
Koszt leczenia wspomagającego – społeczeństwo, SPMS	-40%	■	■	■	■	■	■
	+40%	■	■	■	■	■	■
Koszt leczenia wspomagającego – pacjenci, RRMS	-40%	■	■	■	■	■	■
	+40%	■	■	■	■	■	■
Koszt leczenia wspomagającego – pacjenci, SPMS	-40%	■	■	■	■	■	■
	+40%	■	■	■	■	■	■
SMR dla stwardnienia rozсіяnego	Ogólny	■	■	■	■	■	■
	Zależny od EDSS	■	■	■	■	■	■
Ogólny SMR	2,71	■	■	■	■	■	■
	3,06	■	■	■	■	■	■
Zależny od EDSS SMR - RRMS	-40%	■	■	■	■	■	■
	+40%	■	■	■	■	■	■
Zależny od EDSS SMR - SPMS	-40%	■	■	■	■	■	■
	+40%	■	■	■	■	■	■
■							
Analiza podstawowa	-	■	■	■	■	■	■
Horyzont, lata	2	■	■	■	■	■	■
	50	■	■	■	■	■	■
Stopa dyskontowa – koszty	0%	■	■	■	■	■	■ ³
	10%	■	■	■	■	■	■
Stopa dyskontowa – efekty	0%	■	■	■	■	■	■
	5%	■	■	■	■	■	■
% mężczyzn	26.9%	■	■	■	■	■	■

Parametr/ scenariusz	Wartość	Najniższy CUR	ICUR vs. Avonex®	ICUR vs. Rebif 44®	ICUR vs. Betaferon®	ICUR vs. Extavia®	ICUR vs. Copaxone®
	31.5%						
Wiek w latach	18						
	51						
Przerwanie leczenia dla EDSS ≥5	Nie						
	Tak						
Przerwanie leczenia dla SPMS	Nie						
	Tak						
IRR dla ARR – Plegridy	0,493						
	0,867						
IRR dla ARR – komparatory	95% LCI						
	95% UCI						
HR progresji – Plegridy	0,366						
	0,891						
HR progresji – komparatory	95% LCI						
	95% UCI						
Koszt AE	-40%						
	+40%						
Utrata użyteczności AE	-36%						
	+36%						
Okres trwania AE	-36%						
	+36%						
Uwzględnij koszt AE – Plegridy	Nie						
	Tak						
Uwzględnij koszt AE – komparatory	Nie						
	Tak						
Uwzględnij wpływ AE na QoL – Plegridy	Nie						
	Tak						

Parametr/ scenariusz	Wartość	Najniższy CUR	ICUR vs. Avonex®	ICUR vs. Rebif 44®	ICUR vs. Betaferon®	ICUR vs. Extavia®	ICUR vs. Copaxone®
Uwzględnij wpływ AE na QoL – komparatory	Nie	■	■	■	■	■	■
	Tak	■	■	■	■	■	■
Waga użyteczności – RRMS, brak rzutu	-36%	■	■	■	■	■	■
	+36%	■	■	■	■	■	■
Waga użyteczności – SPMS, brak rzutu	-36%	■	■	■	■	■	■
	+36%	■	■	■	■	■	■
Waga użyteczności – RRMS, rzut	-36%	■	■	■	■	■	■
	+36%	■	■	■	■	■	■
Waga użyteczności – SPMS, rzut	-36%	■	■	■	■	■	■
	+36%	■	■	■	■	■	■
Uwzględnij utratę QoL opiekunów	Nie	■	■	■	■	■	■
	Tak	■	■	■	■	■	■
Utrata użyteczności opiekunów, RRMS	-36%	■	■	■	■	■	■
	+36%	■	■	■	■	■	■
Utrata użyteczności opiekunów, SPMS	-36%	■	■	■	■	■	■
	+36%	■	■	■	■	■	■
Koszt leczenia rzutu - NFZ	2124,37	■	■	■	■	■	■
	7869	■	■	■	■	■	■
Koszt leczenia wspomagającego – NFZ, RRMS	-40%	■	■	■	■	■	■
	+40%	■	■	■	■	■	■
Koszt leczenia wspomagającego – NFZ, SPMS	-40%	■	■	■	■	■	■
	+40%	■	■	■	■	■	■
Koszt leczenia wspomagającego – społeczeństwo, RRMS	-40%	■	■	■	■	■	■
	+40%	■	■	■	■	■	■
Koszt leczenia wspomagającego – społeczeństwo, SPMS	-40%	■	■	■	■	■	■
	+40%	■	■	■	■	■	■

Parametr/ scenariusz	Wartość	Najniższy CUR	ICUR vs. Avonex®	ICUR vs. Rebif 44®	ICUR vs. Betaferon®	ICUR vs. Extavia®	ICUR vs. Copaxone®
Koszt leczenia wspomagającego – pacjenci, RRMS	-40%	■	■	■	■	■	■
	+40%	■	■	■	■	■	■
Koszt leczenia wspomagającego – pacjenci, SPMS	-40%	■	■	■	■	■	■
	+40%	■	■	■	■	■	■
SMR dla stwardnienia rozsianego	Ogólny	■	■	■	■	■	■
	Zależny od EDSS	■	■	■	■	■	■
Ogólny SMR	2,71	■	■	■	■	■	■
	3,06	■	■	■	■	■	■
Zależny od EDSS SMR - RRMS	-40%	■	■	■	■	■	■
	+40%	■	■	■	■	■	■
Zależny od EDSS SMR - SPMS	-40%	■	■	■	■	■	■
	+40%	■	■	■	■	■	■
Warianty parametrów							
Analiza podstawowa	-	■	■	■	■	■	■
Horyzont, lata	2	■	■	■	■	■	■
	50	■	■	■	■	■	■
Stopa dyskontowa – koszty	0%	■	■	■	■	■	■
	10%	■	■	■	■	■	■
Stopa dyskontowa – efekty	0%	■	■	■	■	■	■
	5%	■	■	■	■	■	■
% mężczyzn	26.9%	■	■	■	■	■	■
	31.5%	■	■	■	■	■	■
Wiek w latach	18	■	■	■	■	■	■
	51	■	■	■	■	■	■
Przerwanie leczenia dla	Nie	■	■	■	■	■	■

Parametr/ scenariusz	Wartość	Najniższy CUR	ICUR vs. Avonex®	ICUR vs. Rebif 44®	ICUR vs. Betaferon®	ICUR vs. Extavia®	ICUR vs. Copaxone®
EDSS ≥5	Tak						
Przerwanie leczenia dla SPMS	Nie						
	Tak						
IRR dla ARR – Plegridy	0,493						
	0,867						
IRR dla ARR – komparatory	95% LCI						
	95% UCI						
HR progresji – Plegridy	0,366						
	0,891						
HR progresji – komparatory	95% LCI						
	95% UCI						
Koszt AE	-40%						
	+40%						
Utrata użyteczności AE	-36%						
	+36%						
Okres trwania AE	-36%						
	+36%						
Uwzględni koszt AE – Plegridy	Nie						
	Tak						
Uwzględni koszt AE – komparatory	Nie						
	Tak						
Uwzględni wpływ AE na QoL – Plegridy	Nie						
	Tak						
Uwzględni wpływ AE na QoL – komparatory	Nie						
	Tak						
Waga użyteczności – RRMS, brak rzutu	-36%						
	+36%						

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, z perspektywy wspólnej i z perspektywy społecznej stosowania produktu Plegridy® (peginterferon beta-1a) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego w warunkach polskich



Parametr/ scenariusz	Wartość	Najniższy CUR	ICUR vs. Avonex®	ICUR vs. Rebif 44®	ICUR vs. Betaferon®	ICUR vs. Extavia®	ICUR vs. Copaxone®
Waga użyteczności – SPMS, brak rzutu	-36%	■	■	■	■	■	■
	+36%	■	■	■	■	■	■
Waga użyteczności – RRMS, rzut	-36%	■	■	■	■	■	■
	+36%	■	■	■	■	■	■
Waga użyteczności – SPMS, rzut	-36%	■	■	■	■	■	■
	+36%	■	■	■	■	■	■
Uwzględnij utratę QoL opiekunów	Nie	■	■	■	■	■	■
	Tak	■	■	■	■	■	■
Utrata użyteczności opiekunów, RRMS	-36%	■	■	■	■	■	■
	+36%	■	■	■	■	■	■
Utrata użyteczności opiekunów, SPMS	-36%	■	■	■	■	■	■
	+36%	■	■	■	■	■	■
Koszt leczenia rzutu - NFZ	2124,37	■	■	■	■	■	■
	7869	■	■	■	■	■	■
Koszt leczenia wspomagającego – NFZ, RRMS	-40%	■	■	■	■	■	■
	+40%	■	■	■	■	■	■
Koszt leczenia wspomagającego – NFZ, SPMS	-40%	■	■	■	■	■	■
	+40%	■	■	■	■	■	■
Koszt leczenia wspomagającego – społeczeństwo, RRMS	-40%	■	■	■	■	■	■
	+40%	■	■	■	■	■	■
Koszt leczenia wspomagającego – społeczeństwo, SPMS	-40%	■	■	■	■	■	■
	+40%	■	■	■	■	■	■
Koszt leczenia wspomagającego – pacjenci, RRMS	-40%	■	■	■	■	■	■
	+40%	■	■	■	■	■	■
Koszt leczenia	-40%	■	■	■	■	■	■

Parametr/ scenariusz	Wartość	Najniższy CUR	ICUR vs. Avonex®	ICUR vs. Rebif 44®	ICUR vs. Betaferon®	ICUR vs. Extavia®	ICUR vs. Copaxone®
wspomagającego – pacjenci, SPMS	+40%	■	■	■	■	■	■
SMR dla stwardnienia rozlanego	Ogólny	■	■	■	■	■	■
	Zależny od EDSS	■	■	■	■	■	■
Ogólny SMR	2,71	■	■	■	■	■	■
	3,06	■	■	■	■	■	■
Zależny od EDSS SMR - RRMS	-40%	■	■	■	■	■	■
	+40%	■	■	■	■	■	■
Zależny od EDSS SMR - SPMS	-40%	■	■	■	■	■	■
	+40%	■	■	■	■	■	■

Przeprowadzono 72 scenariusze analizy wrażliwości w ramach których zbadano niepewność dotyczącą wartości 36 parametrów.

Stosowanie wnioskowanej technologii przy uwzględnieniu sugerowanego sposobu finansowania [redacted] wiązało się z najniższym bezwzględnym współczynnikiem kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej we wszystkich rozpatrywanych 72 scenariuszach jednokierunkowej analizy wrażliwości.

[redacted]

W zakresie wyników analizy inkrementalnej zmianę wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej (opłacalność ↔ brak opłacalności) zaobserwowano wyłącznie w ramach ww. scenariusza. Brak opłacalności stosowania wnioskowanej technologii lekowej w odniesieniu do stosowania produktu Extavia® zaobserwowano w ramach jednego scenariusza – przyjęcia górnej granicy zakresu zmienności HR wystąpienia progresji po zastosowaniu Plegridy® (scenariusz generujący zmianę wniosków w odniesieniu do analizy podstawowej ze wszystkich rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych).

Brak opłacalności stosowania wnioskowanej technologii lekowej w odniesieniu do stosowania produktu Betaferon® zaobserwowano w ramach przyjęcia górnej granicy zakresu zmienności HR wystąpienia progresji po zastosowaniu Plegridy® – zmianę wniosków zaobserwowano wyłącznie z perspektywy społecznej.

Wykazano tym samym, że wyniki [redacted] cechuje wysoka stabilność – tylko jeden scenariusz jednokierunkowej analizy wrażliwości z 72 przebadanych spowodowały częściową zmianę wniosków w odniesieniu do analizy podstawowej.

[redacted]

Zaobserwowano, że najwyższy wpływ na wysokość współczynników kosztów-użyteczności (zarówno inkrementalnych jak bezwzględnych) mają założenia dotyczące: wpływu leków na tempo progresji poziomu niepełnosprawności w obrębie stanu RRMS (HR progresji choroby), długości horyzontu czasowego, wysokości stóp dyskontowych, wieku pacjenta w punkcie początkowym modelowania i wartości parametrów określających wagi użyteczności stanu RRMS (wartości bez wpływu rzutu choroby).

Zmiana pozostałych parametrów niepewnych modelu generowała zmianę wartości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności nieprzekraczającą z reguły $\pm 10\%$ wartości określonej w ramach analizy podstawowej.

[Redacted]

[Redacted]

W trakcie testowania 68 scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy społecznej wnioskowana technologia miała najniższy CUR, ustępując wyłącznie Extavia[®] w przypadku testowania: dolnej granicy niepewności horyzontu czasowego, górnej granicy niepewności wieku pacjenta w punkcie początkowym analizy, górnej granicy zakresu zmienności HR wystąpienia progresji po zastosowaniu Plegridy[®] oraz dolnej granicy zakresu zmienności HR wystąpienia progresji po zastosowaniu komparatora.

[Redacted]

Do parametrów generujących zmianę wniosków zaliczono: długość horyzontu czasowego, wysokość stóp dyskontowych, wiek pacjenta w punkcie początkowym analizy, HR progresji stopnia niepełnosprawności, uwzględnienie wpływu działań niepożądanych na jakość życia, wagi użyteczności stanu RRMS, zależne od EDSS wskaźniki śmiertelności pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

4.2.2. DWUKIERUNKOWA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Wyniki dwukierunkowej analizy wrażliwości dotyczące kosztów całkowitych z danej perspektywy ekonomicznej, lat życia, lat życia skorygowanych o jakość, różnicy w kosztach całkowitych z każdej z analizowanych perspektyw ekonomicznych, wysokości bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności i inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności z każdej z analizowanych perspektyw ekonomicznych oraz cen zbytu netto, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 i ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia [3] przedstawiono w załączniku elektronicznym (12.3.).

Ze względu na obszerność wymaganych wyników analizy wrażliwości nie zostały one skopiowane do niniejszego raportu.

W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości wykazano stabilność wnioskowania z analizy podstawowej.

W przypadku testowania wpływu uwzględnienia opcjonalnych źródeł informacji oraz alternatywnych scenariuszy dotyczących newralgicznych założeń (20 scenariuszy wielokierunkowej analizy wrażliwości), zaobserwowano zmianę wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej tylko w przypadku testowania skrajnego, pesymistycznego scenariusza skuteczności porównywanych technologii lekowych (prawdopodobieństwo wystąpienia scenariusza w praktyce można oszacować na [REDACTED]).

W przypadku pesymistycznego scenariusza skuteczności klinicznej, stosowanie produktu Extavia® cechowało się najniższym bezwzględnym współczynnikiem kosztów-użyteczności niezależnie od rozpatrywanej perspektywy ekonomicznej.

W trakcie pozostałych 19 scenariuszy wielokierunkowej analizy wrażliwości, stosowanie wnioskowanej technologii wiązało się z najniższym bezwzględnym współczynnikiem kosztów-użyteczności z każdej rozpatrywanej perspektywy ekonomicznej i przy uwzględnieniu proponowanego porozumienia podziału ryzyka.

Na uwagę zasługuje, że w przypadku pesymistycznego scenariusza skuteczności klinicznej, stosowanie wnioskowanej technologii nadal było kosztowo-użyteczne w odniesieniu do stosowania produktu Copaxone® z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej oraz Rebif 44® z perspektywy płatnika publicznego.

Podstawowe wyniki dwukierunkowej analizy wrażliwości i analizy testującej opcjonalne źródła informacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 61. Podstawowe wyniki dwukierunkowej analizy wrażliwości.

Scenariusz	Najniższy CUR	ICUR vs. Avonex®	ICUR vs. Rebif 44®	ICUR vs. Betaferon®	ICUR vs. Extavia®	ICUR vs. Copaxone®
Analiza podstawowa						
Stopa dyskontowa dla kosztów i efektów 0%						
Stopa dyskontowa dla kosztów i efektów 5%						
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów						
Optymistyczny scenariusz skuteczności: IRR dla ARR i HR progresji: LCI dla Plegridy i UCI dla komparatorów						
Pesymistyczny scenariusz skuteczności: IRR dla ARR i HR progresji: UCI dla Plegridy i LCI dla komparatorów						
Charakterystyka pacjentów - scenariusz "UK Risk Sharing Scheme"						
Charakterystyka pacjentów - scenariusz „UK MS Survey”						
Scenariusz oceny liczby rzutów choroby stanu RRMS „ADVANCE Trial + UK MS Survey & Patzold, 1982”						
Scenariusz oceny liczby rzutów choroby stanu RRMS „UK MS Survey & Patzold, 1982”						
Scenariusz oceny liczby rzutów choroby stanu SPMS „UK MS Survey & Patzold, 1982”						
Scenariusz prawdopodobieństw przejść między poziomami EDSS stanu RRMS "London Ontario"						
Scenariusz prawdopodobieństw przejść między poziomami EDSS stanu RRMS „DEFINE/CONFIRM Trials + London, Ontario"						
Wagi użyteczności – scenariusz "UK MS Survey"						
Minimalny scenariusz kosztu leczenia rzutu z perspektywy płatnika publicznego						

Scenariusz	Najniższy CUR	ICUR vs. Avonex®	ICUR vs. Rebif 44®	ICUR vs. Betaferon®	ICUR vs. Extavia®	ICUR vs. Copaxone®
Maksymalny scenariusz kosztu leczenia rzutu z perspektywy płatnika publicznego	■	■	■	■	■	■
Koszt leczenia wspomagającego – scenariusz 1 analizy wrażliwości	■	■	■	■	■	■
Koszt leczenia wspomagającego – scenariusz 2 analizy wrażliwości	■	■	■	■	■	■
Ocena wpływu EDSS na śmiertelność pacjentów – wyniki badania Pokorski, 1997 bez interpolacji	■	■	■	■	■	■
Roczne ryzyko dyskontynuacji leczenia określone na podstawie wyników badań klinicznych	■	■	■	■	■	■
Roczne ryzyko dyskontynuacji leczenia na poziomie 0%	■	■	■	■	■	■
Analiza podstawowa						
Stopa dyskontowa dla kosztów i efektów 0%	■	■	■	■	■	■
Stopa dyskontowa dla kosztów i efektów 5%	■	■	■	■	■	■
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów	■	■	■	■	■	■
Optymistyczny scenariusz skuteczności: IRR dla ARR i HR progresji: LCI dla Plegridy i UCI dla komparatorów	■	■	■	■	■	■
Pesymistyczny scenariusz skuteczności: IRR dla ARR i HR progresji: UCI dla Plegridy i LCI dla komparatorów	■	■	■	■	■	■
Charakterystyka pacjentów - scenariusz "UK Risk Sharing Scheme"	■	■	■	■	■	■
Charakterystyka pacjentów - scenariusz „UK MS Survey”	■	■	■	■	■	■
Scenariusz oceny liczby rzutów choroby stanu RRMS „ADVANCE Trial + UK MS Survey & Patzold, 1982”	■	■	■	■	■	■
Scenariusz oceny liczby rzutów choroby stanu	■	■	■	■	■	■

Scenariusz	Najniższy CUR	ICUR vs. Avonex®	ICUR vs. Rebif 44®	ICUR vs. Betaferon®	ICUR vs. Extavia®	ICUR vs. Copaxone®
RRMS „UK MS Survey & Patzold, 1982”						
Scenariusz oceny liczby rzutów choroby stanu SPMS „UK MS Survey & Patzold, 1982”	■	■	■	■	■	■
Scenariusz prawdopodobieństw przejść między poziomami EDSS stanu RRMS “London Ontario”	■	■	■	■	■	■
Scenariusz prawdopodobieństw przejść między poziomami EDSS stanu RRMS „DEFINE/CONFIRM Trials + London, Ontario”	■	■	■	■	■	■
Wagi użyteczności – scenariusz “UK MS Survey”	■	■	■	■	■	■
Minimalny scenariusz kosztu leczenia rzutu z perspektywy płatnika publicznego	■	■	■	■	■	■
Maksymalny scenariusz kosztu leczenia rzutu z perspektywy płatnika publicznego	■	■	■	■	■	■
Koszt leczenia wspomagającego – scenariusz 1 analizy wrażliwości	■	■	■	■	■	■
Koszt leczenia wspomagającego – scenariusz 2 analizy wrażliwości	■	■	■	■	■	■
Ocena wpływu EDSS na śmiertelność pacjentów – wyniki badania Pokorski, 1997 bez interpolacji	■	■	■	■	■	■
Roczne ryzyko dyskontynuacji leczenia określone na podstawie wyników badań klinicznych	■	■	■	■	■	■
Roczne ryzyko dyskontynuacji leczenia na poziomie 0%	■	■	■	■	■	■
■						
Analiza podstawowa	■	■	■	■	■	■
Stopa dyskontowa dla kosztów i efektów 0%	■	■	■	■	■	■
Stopa dyskontowa dla kosztów i efektów 5%	■	■	■	■	■	■
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów	■	■	■	■	■	■
Optymistyczny scenariusz skuteczności: IRR dla ARR i HR progresji: LCI dla Plegridy i UCI dla	■	■	■	■	■	■

Scenariusz	Najniższy CUR	ICUR vs. Avonex®	ICUR vs. Rebif 44®	ICUR vs. Betaferon®	ICUR vs. Extavia®	ICUR vs. Copaxone®
komparatorów						
Pesymistyczny scenariusz skuteczności: IRR dla ARR i HR progresji: UCI dla Plegridy i LCI dla komparatorów						
Charakterystyka pacjentów - scenariusz "UK Risk Sharing Scheme"						
Charakterystyka pacjentów - scenariusz „UK MS Survey”						
Scenariusz oceny liczby rzutów choroby stanu RRMS „ADVANCE Trial + UK MS Survey & Patzold, 1982”						
Scenariusz oceny liczby rzutów choroby stanu RRMS „UK MS Survey & Patzold, 1982”						
Scenariusz oceny liczby rzutów choroby stanu SPMS „UK MS Survey & Patzold, 1982”						
Scenariusz prawdopodobieństw przejść między poziomami EDSS stanu RRMS “London Ontario”						
Scenariusz prawdopodobieństw przejść między poziomami EDSS stanu RRMS „DEFINE/CONFIRM Trials + London, Ontario”						
Wagi użyteczności – scenariusz “UK MS Survey”						
Minimalny scenariusz kosztu leczenia rzutu z perspektywy płatnika publicznego						
Maksymalny scenariusz kosztu leczenia rzutu z perspektywy płatnika publicznego						
Koszt leczenia wspomagającego – scenariusz 1 analizy wrażliwości						
Koszt leczenia wspomagającego – scenariusz 2 analizy wrażliwości						
Ocena wpływu EDSS na śmiertelność pacjentów – wyniki badania Pokorski, 1997 bez interpolacji						
Roczne ryzyko dyskontynuacji leczenia określone						

Scenariusz	Najniższy CUR	ICUR vs. Avonex®	ICUR vs. Rebif 44®	ICUR vs. Betaferon®	ICUR vs. Extavia®	ICUR vs. Copaxone®
na podstawie wyników badań klinicznych						
Roczne ryzyko dyskontynuacji leczenia na poziomie 0%	■	■	■	■	■	■

Tabela 62. Podstawowe wyniki dwukierunkowej analizy wrażliwości.

Scenariusz	Najniższy CUR	ICUR vs. Avonex®	ICUR vs. Rebif 44®	ICUR vs. Betaferon®	ICUR vs. Extavia®	ICUR vs. Copaxone®
Analiza podstawowa	■	■	■	■	■	■
Stopa dyskontowa dla kosztów i efektów 0%	■	■	■	■	■	■
Stopa dyskontowa dla kosztów i efektów 5%	■	■	■	■	■	■
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów	■	■	■	■	■	■
Optymistyczny scenariusz skuteczności: IRR dla ARR i HR progresji: LCI dla Plegridy i UCI dla komparatorów	■	■	■	■	■	■
Pesymistyczny scenariusz skuteczności: IRR dla ARR i HR progresji: UCI dla Plegridy i LCI dla komparatorów	■	■	■	■	■	■
Charakterystyka pacjentów - scenariusz "UK Risk Sharing Scheme"	■	■	■	■	■	■
Charakterystyka pacjentów - scenariusz „UK MS Survey”	■	■	■	■	■	■
Scenariusz oceny liczby rzutów choroby stanu RRMS „ADVANCE Trial + UK MS Survey & Patzold, 1982”	■	■	■	■	■	■
Scenariusz oceny liczby rzutów choroby stanu RRMS „UK MS Survey & Patzold, 1982”	■	■	■	■	■	■
Scenariusz oceny liczby rzutów choroby stanu	■	■	■	■	■	■

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, z perspektywy wspólnej i z perspektywy społecznej stosowania produktu Plegridy® (peginterferon beta-1a) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego w warunkach polskich



Scenariusz	Najniższy CUR	ICUR vs. Avonex®	ICUR vs. Rebif 44®	ICUR vs. Betaferon®	ICUR vs. Extavia®	ICUR vs. Copaxone®
SPMS „UK MS Survey & Patzold, 1982”						
Scenariusz prawdopodobieństw przejść między poziomami EDSS stanu RRMS „London Ontario”	■	■	■	■	■	■
Scenariusz prawdopodobieństw przejść między poziomami EDSS stanu RRMS „DEFINE/CONFIRM Trials + London, Ontario”	■	■	■	■	■	■
Wagi użyteczności – scenariusz „UK MS Survey”	■	■	■	■	■	■
Minimalny scenariusz kosztu leczenia rzutu z perspektywy płatnika publicznego	■	■	■	■	■	■
Maksymalny scenariusz kosztu leczenia rzutu z perspektywy płatnika publicznego	■	■	■	■	■	■
Koszt leczenia wspomagającego – scenariusz 1 analizy wrażliwości	■	■	■	■	■	■
Koszt leczenia wspomagającego – scenariusz 2 analizy wrażliwości	■	■	■	■	■	■
Ocena wpływu EDSS na śmiertelność pacjentów – wyniki badania Pokorski, 1997 bez interpolacji	■	■	■	■	■	■
Roczne ryzyko dyskontynuacji leczenia określone na podstawie wyników badań klinicznych	■	■	■	■	■	■
Roczne ryzyko dyskontynuacji leczenia na poziomie 0%	■	■	■	■	■	■
■						
Analiza podstawowa	■	■	■	■	■	■
Stopa dyskontowa dla kosztów i efektów 0%	■	■	■	■	■	■
Stopa dyskontowa dla kosztów i efektów 5%	■	■	■	■	■	■
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów	■	■	■	■	■	■
Optymistyczny scenariusz skuteczności: IRR dla ARR i HR progresji: LCI dla Plegridy i UCI dla komparatorów	■	■	■	■	■	■
Pesymistyczny scenariusz skuteczności: IRR dla	■	■	■	■	■	■

Scenariusz	Najniższy CUR	ICUR vs. Avonex®	ICUR vs. Rebif 44®	ICUR vs. Betaferon®	ICUR vs. Extavia®	ICUR vs. Copaxone®
ARR i HR progresji: UCI dla Plegridy i LCI dla komparatorów						
Charakterystyka pacjentów - scenariusz "UK Risk Sharing Scheme"	■	■	■	■	■	■
Charakterystyka pacjentów - scenariusz „UK MS Survey”	■	■	■	■	■	■
Scenariusz oceny liczby rzutów choroby stanu RRMS „ADVANCE Trial + UK MS Survey & Patzold, 1982”	■	■	■	■	■	■
Scenariusz oceny liczby rzutów choroby stanu RRMS „UK MS Survey & Patzold, 1982”	■	■	■	■	■	■
Scenariusz oceny liczby rzutów choroby stanu SPMS „UK MS Survey & Patzold, 1982”	■	■	■	■	■	■
Scenariusz prawdopodobieństw przejść między poziomami EDSS stanu RRMS "London Ontario"	■	■	■	■	■	■
Scenariusz prawdopodobieństw przejść między poziomami EDSS stanu RRMS „DEFINE/CONFIRM Trials + London, Ontario”	■	■	■	■	■	■
Wagi użyteczności – scenariusz "UK MS Survey”	■	■	■	■	■	■
Minimalny scenariusz kosztu leczenia rzutu z perspektywy płatnika publicznego	■	■	■	■	■	■
Maksymalny scenariusz kosztu leczenia rzutu z perspektywy płatnika publicznego	■	■	■	■	■	■
Koszt leczenia wspomagającego – scenariusz 1 analizy wrażliwości	■	■	■	■	■	■
Koszt leczenia wspomagającego – scenariusz 2 analizy wrażliwości	■	■	■	■	■	■
Ocena wpływu EDSS na śmiertelność pacjentów – wyniki badania Pokorski, 1997 bez interpolacji	■	■	■	■	■	■
Roczne ryzyko dyskontynuacji leczenia określone na podstawie wyników badań klinicznych	■	■	■	■	■	■
Roczne ryzyko dyskontynuacji leczenia na	■	■	■	■	■	■

Scenariusz	Najniższy CUR	ICUR vs. Avonex®	ICUR vs. Rebif 44®	ICUR vs. Betaferon®	ICUR vs. Extavia®	ICUR vs. Copaxone®
Maksymalny scenariusz kosztu leczenia rzutu z perspektywy płatnika publicznego	████	████	████	████	████	████
Koszt leczenia wspomagającego – scenariusz 1 analizy wrażliwości	████	████	████	████	████	████
Koszt leczenia wspomagającego – scenariusz 2 analizy wrażliwości	████	████	████	████	████	████
Ocena wpływu EDSS na śmiertelność pacjentów – wyniki badania Pokorski, 1997 bez interpolacji	████	████	████	████	████	████
Roczne ryzyko dyskontynuacji leczenia określone na podstawie wyników badań klinicznych	████	████	████	████	████	████
Roczne ryzyko dyskontynuacji leczenia na poziomie 0%	████	████	████	████	████	████

Największe zmiany wartości inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności generowały scenariusze dotyczące wysokości stóp dyskontowych oraz skrajne scenariusze wartości parametrów skuteczności porównywanych interwencji.

Dodatkowo zaobserwowano stosunkowo istotny wpływ scenariuszy dotyczących ryzyka dyskontynuacji. Scenariusz uwzględniający ryzyko dyskontynuacji określone na podstawie wyników badań klinicznych poprawiał opłacalność wnioskowanej technologii w odniesieniu do wszystkich komparatorów za wyjątkiem Rebif 44® (lek o najwyższym ryzyku dyskontynuacji oceniając na podstawie wyników badań klinicznych; por. rozdział 3.6.2.1.).

Pominięcie zaprzestania leczenia z powodów innych niż zgon, progresja do stanu EDSS \geq 5 i konwersja do SPMS, spowodowało nieznaczne pogorszenie wyników inkrementalnych analizy ekonomicznej, przy poprawie wyników analizy opartej na bezwzględnych współczynnikach kosztów-użyteczności.

[Redacted text block]

Z perspektywy społecznej zmianę wniosków spowodowała wyłącznie realizacja skrajnych scenariuszy skuteczności klinicznej porównywanych interwencji.

Zmianę wniosków z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej spowodowała realizacja scenariuszy dotyczących: wysokości stóp dyskontowych (vs. Betaferon®, Extavia®), charakterystyki wejściowej pacjentów (vs. Betaferon®), kosztu opieki wspomagającej (vs. Extavia®) i ryzyka dyskontynuacji (vs. Extavia®).

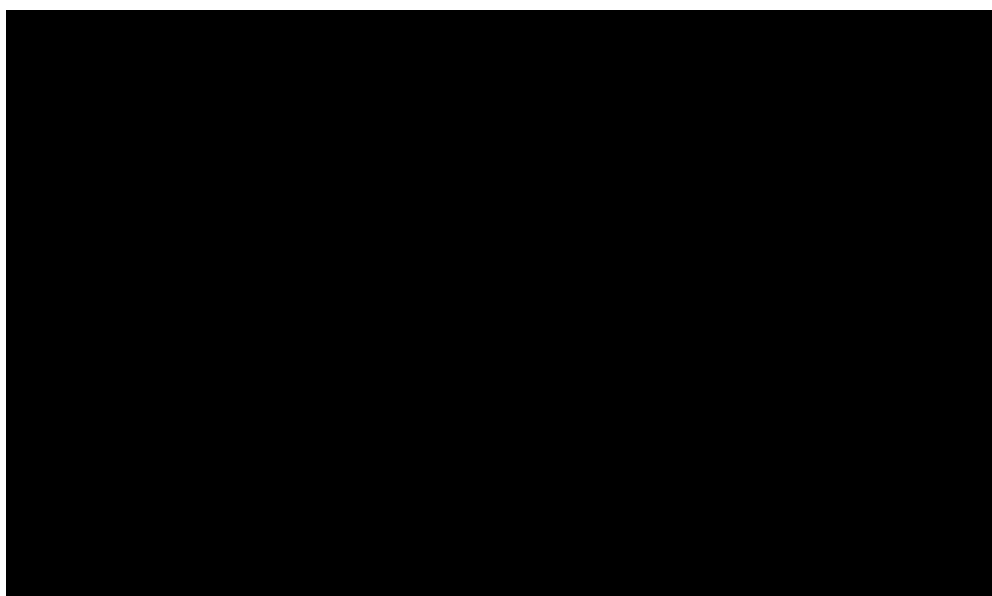
[Redacted text block]

4.2.3. **PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI**

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dotyczące zakresu zmienności wszystkich wyników analizy podstawowej przedstawiono w załączniku 12.3.

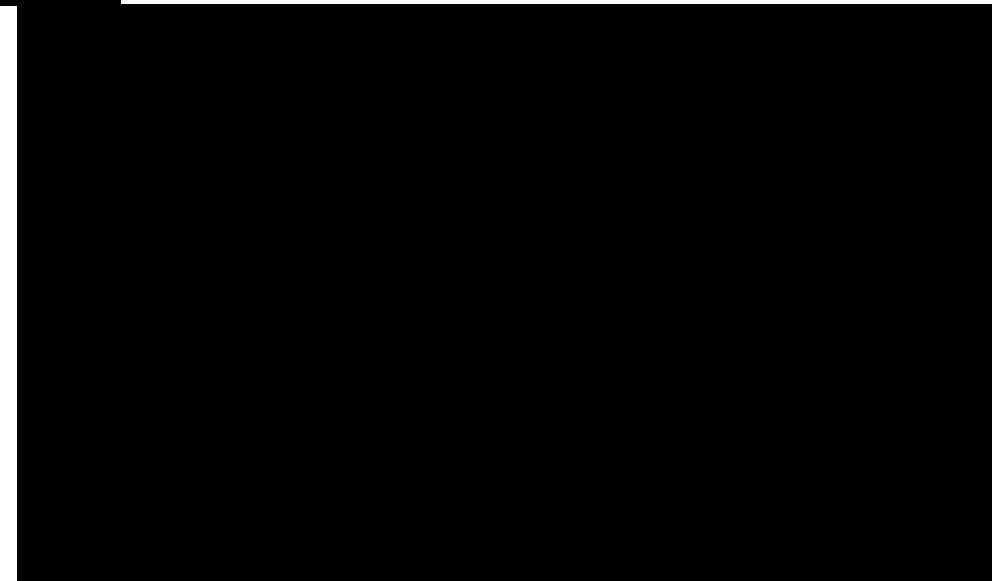
Ze względu na obszerność wymaganych wyników nie zostały one skopiowane do niniejszego raportu.

Krzywe akceptowalności kosztów-użyteczności przedstawiono na wykresach poniżej.



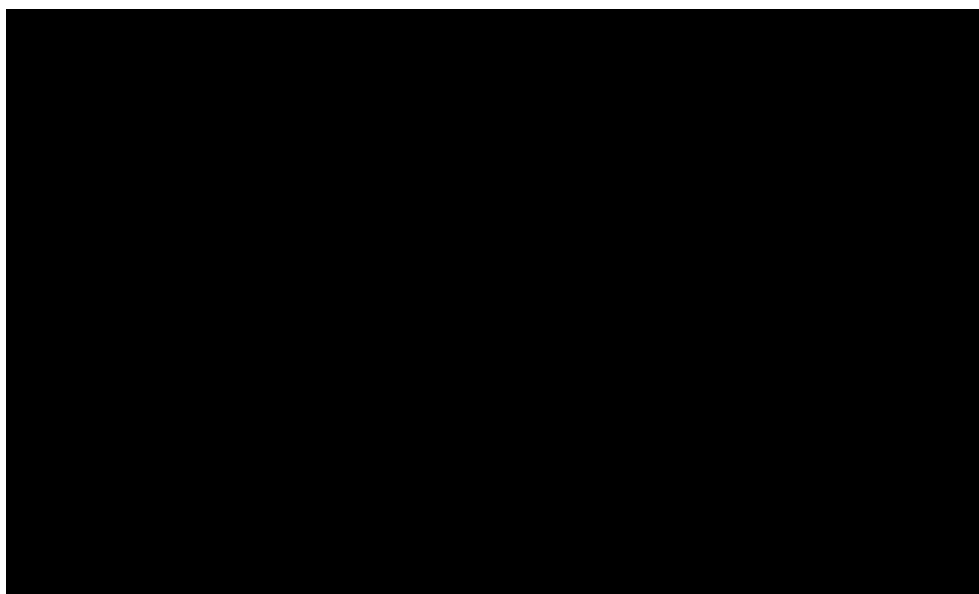
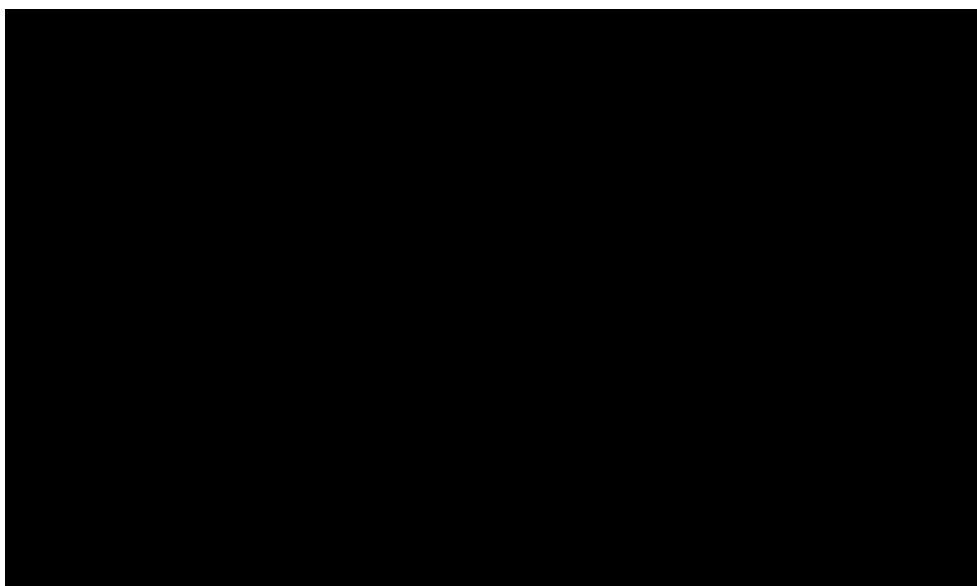
[Redacted text]

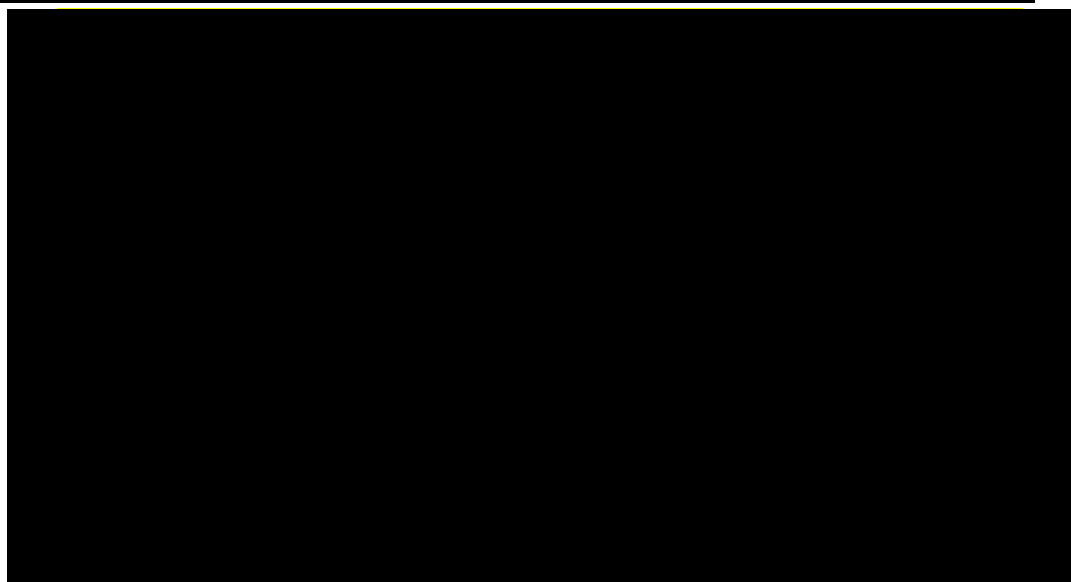
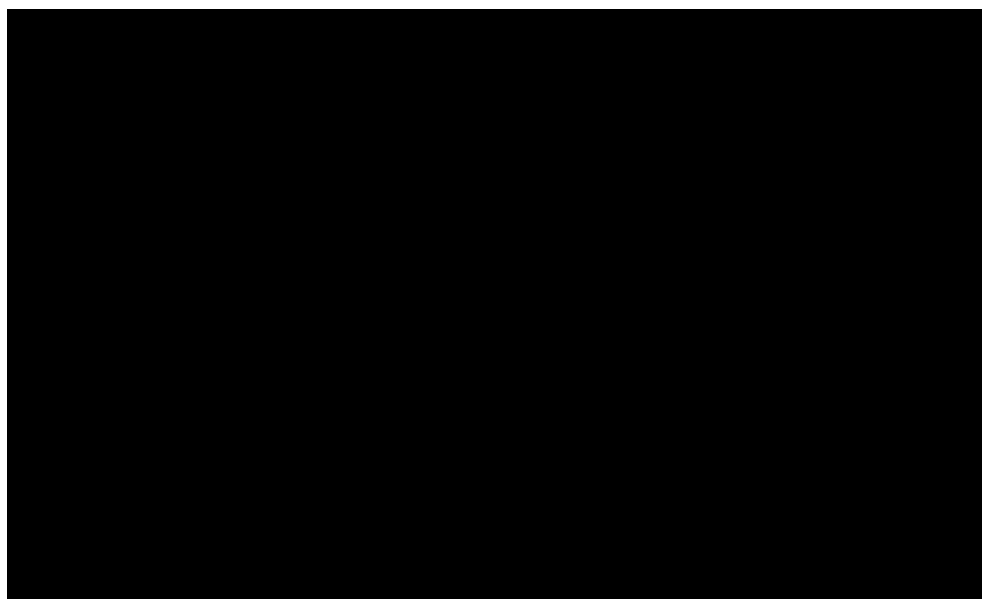
[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]





Ustalono, że przy skłonności do zapłaty za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość wyższej od około 10 000 i 7500 PLN stosowanie wnioskowanej technologii jest optymalne pod względem kosztowej-użyteczności odpowiednio z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej [redacted].

[redacted] Niezależnie od wysokości progu opłacalności stosowanie produktu Plegridy® w analizowanym wskazaniu jest optymalne pod względem kosztów-użyteczności z perspektywy społecznej.



[Redacted text block]

Określone na podstawie krzywych akceptowalności kosztów-użyteczności (w ramach minimalizacji współczynnika korzyści monetarnej netto) prawdopodobieństwa zdarzenia, że dana interwencja jest optymalna pod względem kosztowej-użyteczności przy progu wynoszącym 119 577 PLN za QALY przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 63. Prawdopodobieństwo zdarzenia, że wskazany schemat jest najbardziej opłacalny przy skłonności do zapłaty za dodatkowy QALY równej 119 577 PLN (optymalny wybór).

Perspektywa	Plegridy®	Avonex®	Rebif®	Betaferon®	Extavia®	Copaxone®
NFZ						
Wspólna						
Spoleczna						
NFZ						
Wspólna						
Spoleczna						

[Redacted text block]

Zestawienie prawdopodobieństw zdarzenia, że stosowanie wnioskowanej technologii jest opłacalne w odniesieniu do stosowania poszczególnych komparatorów oraz prawdopodobieństw zdarzenia, że stosowanie wnioskowanej technologii dominuje nad danym komparatorem przedstawiono poniżej.

Tabela 64. Prawdopodobieństwo opłacalności i dominacji wnioskowanej technologii nad poszczególnymi komparatorami.

Zdarzenie	Perspektywa	Avonex®	Rebif®	Betaferon®	Extavia®	Copaxone®
Plegridy® opłacalne*	Płatnik publiczny					
	Płatnik publiczny i świadczeniobiorca					

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykazano wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej.


5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY

Modelowanie przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych [82]. Model został zaprojektowany mając na celu wyeliminowaniu większości ograniczeń dostępnych modeli ekonomicznych.

Modelowanie przeprowadzono z uwzględnieniem ograniczonych informacji na temat długookresowych wyników zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu (dostępne dane dotyczyły okresu 2 lat) i przy braku badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z opcjonalnymi technologiami refundowanymi – por. rozdziały: 2.5. i 3.6. niniejszego opracowania.

Niemniej jednak należy zauważyć, że pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii może być podjęta na okres 2 lat [30]; wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej dla 2-letniego horyzontu czasowego nie zmieniają istotnie wniosków z przeprowadzonej oceny zasadności ekonomicznej finansowania wnioskowanej technologii.

Do ograniczeń modelowania należy zaliczyć również dostępność informacji na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji w warunkach praktyki klinicznej w Polsce. Przy braku innych wiarygodnych źródeł informacji w opracowaniu wykorzystano opublikowane źródła, których ograniczenia wymagały przyjęcia pewnych założeń (por. rozdział 3.7.).

W opracowaniu uwzględniono maksymalne koszty jednostkowe porównywanych interwencji co było uwarunkowane brakiem wiarygodnych informacji na temat rzeczywistych kosztów terapii w analizowanym programie. 



Najważniejszym ograniczeniem wykorzystanego modelu ekonomicznego jest założenie braku sekwencyjności terapii modulującej przebieg stwardnienia rozsianego – założono, że po zaprzestaniu

leczenia z wykorzystaniem porównywanych opcji terapeutycznych pacjent poddawany jest wyłącznie opiece wspomagającej. To założenie, powielane przez większość modeli ekonomicznych dla stwardnienia rozsianego [82], jest problematyczne w przypadku uwzględnienia interwencji cechujących się wysokim ryzykiem dyskontynuacji z powodu działań niepożądanych – wysokim ryzykiem przejścia do stanu związanego z istotnie niższym kosztem opieki. Może prowadzić do wykazania opłacalności danej interwencji tylko w rezultacie wysokiego ryzyka dyskontynuacji. Z tego powodu w opracowaniu uwzględniono takie samo ryzyko dyskontynuacji dla wszystkich porównywanych technologii lekowych.

Wszystkie założenia przedstawione w rozdziale 3.10. można zakwalifikować do grona ograniczeń przeprowadzonego modelowania. Większość, jeżeli nie wszystkie, odzwierciedlają założenia innych analiz ekonomicznych przeprowadzanych w warunkach polskich [66], [67], [68].

Na uwagę zasługuje, również fakt, iż ze względu na charakter modelu dostarczonego przez Zamawiającego nie było możliwe zaimplementowanie w nim wszystkich kalkulacji przeprowadzonych w ramach niniejszego opracowania. Niemniej jednak w części zasadniczej opracowania oraz Aneksie opisano i przedstawiono (patrz zaimplementowane arkusze kalkulacyjne do oceny kosztów leczenia wspomagającego) wszystkie przeprowadzone obliczenia. Sposób raportowania wyników w modelu ekonomicznym (wyniki ograniczone tylko z jednej perspektywy ekonomicznej i tylko dla jednego porównania w czasie rzeczywistym) również uzasadniają konieczność dodania elektronicznego załącznika uwzględniającego wszystkie wyniki raportowane w niniejszym opracowaniu.

6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA

6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA

Skonstruowany na potrzeby analizy model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych (również w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości nie zaobserwowano istotnych różnic w wynikach poszczególnych symulacji przy prognozie wynoszącej $p=0,05$).

6.2. OCENA KONWERGENCJI WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI ANALOGICZNYCH PORÓWNAŃ EKONOMICZNYCH – PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH

Mając na uwadze ograniczenia modelu, przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia analogicznego porównania ekonomicznego.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (dostęp przez embase.com), MEDLINE (dostęp przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb; baza aktualizowana do końca 2014 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44], Web of Knowledge, zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL; *Polska Bibliografia Lekarska*), bazę raportów HTA przy DIMDI (www.dimdi.de), *ISPOR Scientific Presentations Database* oraz portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych, w tym m.in.:

- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia,
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada,
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Wielka Brytania,
- *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja,
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy,
- *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia,
- *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja,
- *Belgian Health Care Knowledge Centre* (KCE), Belgia,
- *National Center for Pharmacoeconomics* (NCPE), Irlandia,
- *State Institute for Drug Control* (SUKL), Czechy.

Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wyników analizy ekonomicznej (CUA, CEA, CMA, CBA itd., zgodnie z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej przedstawianej przez Drummond i wsp. [2]) zastosowania wnioskowanej technologii w I linii leczenia pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego; uwzględniono zarówno abstrakty konferencyjne, publikacje pełno-tekstowe jak i oceny technologii medycznych (pełne raporty lub streszczenia z raportów),
- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo dodatkowe źródła informacji na temat samych kosztów lub zarówno kosztów jak i efektów klinicznych zastosowania porównywanych technologii medycznych.

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub opisu ograniczeń włączonych badań,
- analizy ekonomiczne uwzględniające pacjentów z istotnie innej populacji od wnioskowanej,
- analizy ekonomiczne niezawierające wnioskowanej interwencji,
- inne badania niespełniające kryteriów analizy ekonomicznej.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie interwencję oraz punkty końcowe (koszt, wynik zdrowotny zgodny z problemem zdrowotnym) i typ badania (zgodna z definicją Drummond i wsp. [2] analiza ekonomiczna, również jako części raportu oceny technologii lekowej).

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim lub polskim w przypadku GBL).

W opracowaniu wykorzystano filtr dla analizy ekonomicznych opracowany przez analityków tworzących *National Health Service Economic Evaluation Database* (NHS EED) i uważany za jeden z najbardziej czułych tego typu narzędzi [117]. W opracowaniu uwzględniono opublikowane tłumaczenie filtra NHS EED (zaprojektowanego do przeszukiwania baz OVIDSP) na kwerendę PubMed [116] oraz własne tłumaczenie na kwerendę bazy EMBASE (dostęp przez www.embase.com).

W trakcie przeszukania CRD uwzględniono tylko zasoby NHS EED (wykorzystujących filtr uwzględniony w opracowaniu przy przeszukaniu OVIDSP) oraz zasoby bazy HTA. Pominięto tym samym bazę DARE ze względu na charakter rekordów w niej uwzględnionych – przeglądy systematyczne.

Przy przeszukaniu portalu embase.com nie uwzględniono bazy MEDLINE (uwzględniono unikatowe rekordy pochodzące z EMBASE); przeszukanie MEDLINE przeprowadzono poprzez PubMed.

Zestawienie kwerend wykorzystanego filtra NHS EED przedstawiono poniżej. Na uwagę zasługuje, że ze względu na obecność wyrażeń Emtree w miejsce Mesh w bazie EMBASE, w opracowaniu wykorzystano sugerowane przez pliki pomocy i przeglądarkę Emtree tłumaczenia wyrażeń Mesh (przeprowadzono przeszukanie o nieznacznie niższej dokładności i praktycznie takiej samej czułości jak przy uwzględnieniu wyrażeń Mesh oceniając na podstawie analiz ekonomicznych dostępnych tylko z baz MEDLINE poprzez embase.com).

Tabela 65. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda)	Nr	PubMed	Nr	EMBASE.COM
1	economics/	1	"Economics"[Mesh:NoExp]	1	'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj
2	exp "costs and cost analysis"/	2	"Costs and Cost Analysis"[Mesh]		
3	economics, dental/	3	"Economics, Dental"[Mesh:NoExp]		
4	Exp "economics, hospital"/	4	"Economics, Hospital"[Mesh]		
5	economics, medical/	5	"Economics, Medical"[Mesh:NoExp]		
6	economics, nursing/	6	"Economics, Nursing"[Mesh]		
7	economics, pharmaceutical/	7	"Economics, Pharmaceutical"[Mesh]		
8	(economic\$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic\$).ti,ab.	8	economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]	2	(economic\$ OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmacoeconomic\$):ab,ti
9	(expenditure\$ not energy).ti,ab.	9	expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]	3	expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti
10	value for money.ti,ab.	10	value for money[tiab]	4	'value for money':ab,ti
11	budget\$.ti,ab.	11	budget*[tiab]	5	budget\$:ab,ti
12	or/1–11	12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
13	((energy or oxygen) adj cost).ti,ab.	13	energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]	7	((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti
14	(metabolic adj cost).ti,ab.	14	metabolic cost[tiab]	8	(metabolic NEAR/1 cost):ab,ti
15	((energy or oxygen) adj expenditure).ti,ab.	15	energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]	9	((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti
16	or/13–15	16	#13 OR #14 OR #15	10	#7 OR #8 OR #9
17	12 not 16	17	#12 NOT #16	11	#6 NOT #10
18	letter.pt.	18	letter[pt]	12	letter:it
19	editorial.pt.	19	editorial[pt]	13	editorial:it
20	historical article.pt.	20	historical article[pt]	14	'historical article':it
21	or/18–20	21	#18 OR #19 OR #20	15	#12 OR #13 OR #14
22	17 not 21	22	#17 NOT #21	16	#11 NOT #15
23	Animals/	23	animals[mesh:noexp]	17	'animal'/de

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda)	Nr	PubMed	Nr	EMBASE.COM
24	Humans/	24	humans[mesh]	18	'human'/exp
25	23 not (23 and 24)	25	#23 NOT (#23 AND #24)	19	#17 NOT (#17 AND #18)
26	22 not 25	26	#22 NOT #25	20	#16 NOT #19

Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli poniżej i na rysunku poniżej.

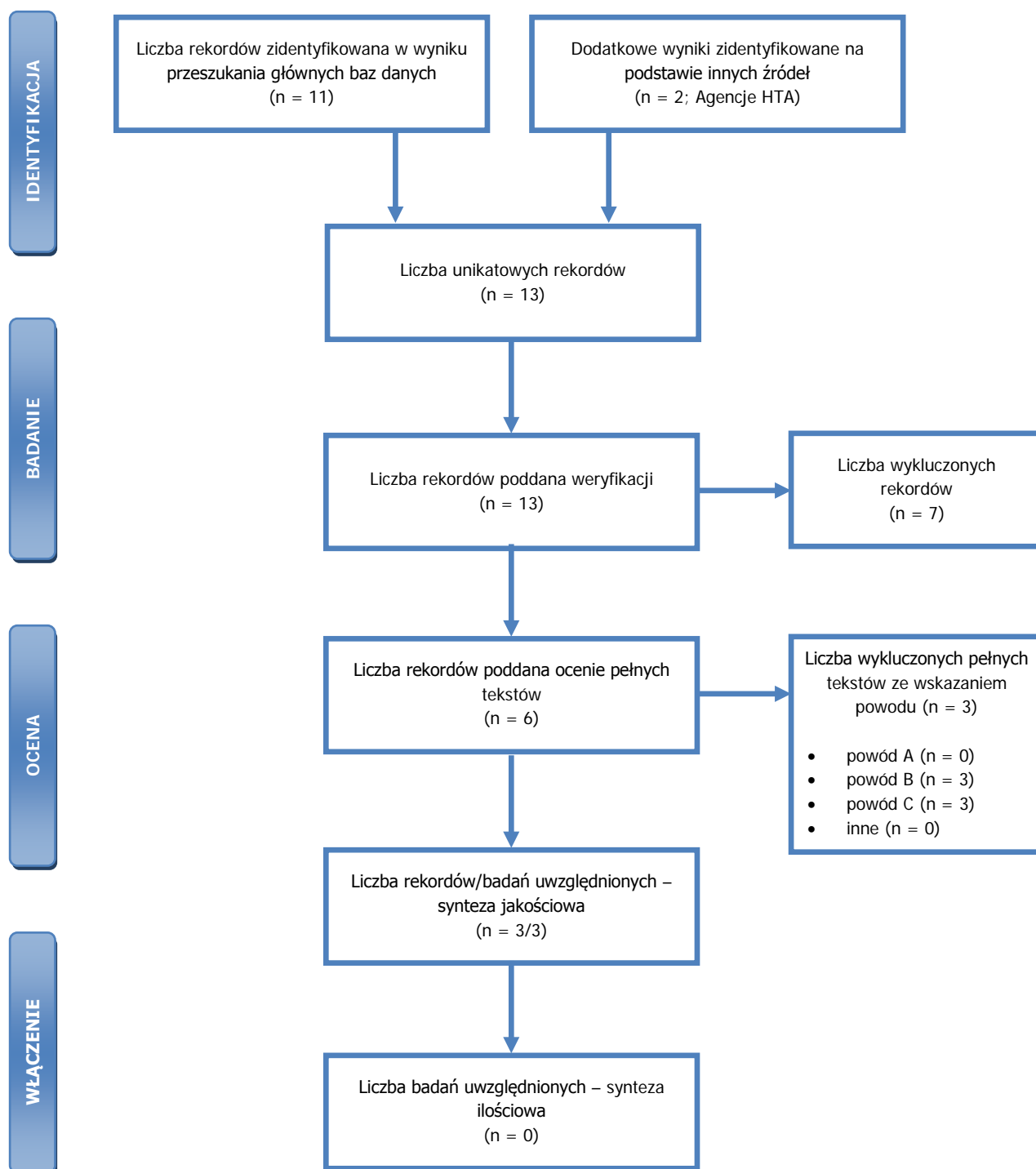
Tabela 66. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 26.03.2015).

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD (do 1 sty 2015)	PubMed	Embase.com
#1	<p>Interwencja</p> <p>CRD: <i>plegridy OR (pegylated AND interferon) OR peginterferon</i></p> <p>PubMed: <i>plegridy OR (pegylated AND interferon) OR peginterferon</i></p> <p>EMBASE: <i>'plegridy'/exp OR plegridy OR pegylated NEAR/3 interferon OR 'peginterferon'/exp OR peginterferon</i></p>	201	7975	19 950
#2	<p>Rozpoznanie</p> <p>CRD: <i>(multiple sclerosis) OR MeSH DESCRIPTOR Multiple Sclerosis EXPLODE ALL TREES</i></p> <p>PubMed: <i>"multiple sclerosis"[MeSH] OR "multiple sclerosis"[tiab]</i></p> <p>EMBASE: <i>'multiple sclerosis'/exp/mj OR 'multiple sclerosis':ab,tl</i></p>	422	60 064	79 532
#3	<p>Punkty końcowe / typ badania – filtr NHS EED</p> <p>PubMed: <i>((((((((((((((budget*[tiab] OR value for money[tiab]) OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR ((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab]</i></p>	Nie dotyczy (CRD wykorzystuje filtr NHS EED)	565 401	760 825

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD (do 1 sty 2015)	PubMed	Embase.com
	<p><i>OR pharmacoeconomic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp] OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh])) OR "Economics"[Mesh:NoExp] NOT (((((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]))) OR metabolic cost[tiab] OR (energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]))) NOT (((historical article[pt] OR editorial[pt] OR letter[pt]))) NOT ((animals[mesh:noexp] NOT ((humans[mesh] AND animals[mesh:noexp]))</i></p> <p>EMBASE: 'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))</p>			
#3	<p>Podsumowanie CRD: (#1 AND #2) IN NHSEED, HTA</p> <p>PubMed: #1 AND #2 AND #3</p> <p>EMBASE (z pominięciem rekordów tylko z bazy MEDLINE): #1 AND #2 AND #3 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim</p>	0	0	11
Suma rekordów		0 + 0 + 11 = 11		
Liczba unikatowych rekordów:		0 + 0 + 11 = 11		
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		0 + 0 + 11 = 11		
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		0 + 0 + 4 = 4		
Dodatkowe źródła informacji*:		2 (SMC, PBAC)		

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD (do 1 sty 2015)	PubMed	Embase.com
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie:	3		
	• z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):	0		
	• z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo opracowania wtórnego nie wnoszącego dodatkowych informacji (powód B):	3		
	• z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C):	3		
	• inne:	0 + 0 + 0 + 0 = 0		
Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		1 + 0 + 0 + 2 = 3		

* na podstawie bibliografii doniesień włączonych do analizy pełnych tekstów, przeszukania ogólnodostępnych przeglądarek internetowych (tylko dla wyrażania dotyczącego interwencji – przedstawiono wyniki po weryfikacji w oparciu o streszczenia lub pełne teksty), czy wyniki przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, *Cochrane Library* (sprawdzenie czy dostęp przez CRD pozwolił zidentyfikować wszystkie raporty HTA) czy *NIHR Health Technology Assessment programme* (identyfikacja najnowszych raportów potencjalnie nieuwzględnionych w CRD).



Rysunek 6. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.

W ramach przeglądu zidentyfikowano 13 unikatowych rekordów. Po weryfikacji na podstawie streszczeń/opisów do oceny pełnych tekstów zakwalifikowano 6 rekordy (4 abstrakty konferencyjne i 2 streszczenia z oceny technologii medycznych).

W ramach oceny „pełnych tekstów” odrzucono 3 rekordy, gdyż zawierały przeglądy systematyczne analiz ekonomicznych dla pegylowanych postaci interferonów stosowanych w jednostkach chorobowych innych niż stwardnienie rozsiane. Wprawdzie celem wszystkich odrzuconych badań była ocena ekonomiczna stosowania peginterferonu w leczeniu stwardnienia rozsianego, badania zawierały jedynie jakościową analizę.

Do przeglądu włączono jeden abstrakt konferencyjny [123] zawierający porównanie wyselekcjonowanych kategorii kosztów stosowania produktu Plegridy® i placebo w horyzoncie trwania badania klinicznego ADVANCE.

Zestawiono wyłącznie koszty opieki nad pacjentem przedstawiając bezpośrednie oszczędności wynikające ze stosowania Plegridy® w miejsce placebo przy wykorzystaniu dodatkowego efektu klinicznego peginterferonu wykazanego w ramach badania klinicznego ADVANCE (uwzględniono wpływ leku na częstotliwość hospitalizacji, podawanie dożylnych steroidów i częstotliwość występowania rzutów choroby). W badaniu [123] wykazano, że stosowanie peginterferonu beta-1a w analizowanym wskazaniu wiązać się będzie z oszczędnościami w odniesieniu do placebo wynoszącymi w skali roku: \$1297 (redukcja hospitalizacji), \$62 (redukcja podawania steroidów w warunkach ambulatoryjnych) i \$1941 (redukcja częstotliwości występowania rzutów choroby).

Włączono również dwa streszczenia raportów HTA przedłożonych zagranicznym agencjom: SMC [163] i PBAC [162].

W ramach oceny technologii medycznej dokonanej przez PBAC dokonano oszacowania ekwiwalentnych dawek porównywanych leków na podstawie dostępnych badań klinicznych i przy wnioskowanej podobnej skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych leków zestawiono roczne koszty stosowania Plegridy® i interferonu beta-1a. Wykazano, że przy wnioskowanej cenie roczny koszt stosowania Plegridy® jest taki sam jak koszt stosowania interferonu beta-1a podawanego raz na tydzień [162].

W ramach analizy ekonomicznej przedłożonego SMC przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności w horyzoncie 30-letnim. Wykazano, że stosowanie Plegridy® w analizowanym wskazaniu wiąże się z najwyższą liczbą QALY i dominuje nad stosowaniem Betaferon®, Extavia®, Rebif®, Avonex®, oraz jest kosztowo-użyteczne w odniesieniu do octanu glatimeru (ICUR = £17 821/QALY) i Rebif® (ICUR = £4121/QALY) [163]. W modelowaniu wykorzystano model producenta (prawdopodobnie ten sam, który został opisany w niniejszym opracowaniu), ale przy uwzględnieniu kosztów jednostkowych komparatorów ze Szkocji (stąd różnice we wnioskowaniu w odniesieniu do poszczególnych leków).

Do podstawowych ograniczeń modelu wskazanych przez SMC należały: uwzględnienie utraty QALY wśród opiekunów w analizie podstawowej (w ramach niniejszej analizy uwzględniono ten aspekt wyłącznie z perspektywy społecznej) oraz wykorzystanie w modelowaniu nieistotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami. Niemniej jednak stwierdzono, że wyniki analizy przeprowadzonej przy założeniu takich samych efektów zdrowotnych w większości przypadków potwierdzają wnioski analizy podstawowej [163]. Analogicznie, w rozdziale „Dyskusja” sprawdzono w/w aspekt przeprowadzając analizę minimalizacji rocznych kosztów stosowania porównywanych leków.

Nie odnaleziono żadnej pełnotekstowej analizy ekonomicznej dla rozważanego problemu decyzyjnego.

6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA

Nie zidentyfikowano opublikowanych informacji mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich.

W celu przeprowadzenia walidacji wykorzystano dostępne autorom modelu nieopublikowane informacje z badań klinicznych dla leków produkowanych przez Biogen Idec i oceniono zbieżność wyników modelu i wyników wspomnianych badań w zakresie częstotliwości występowania rzutów choroby oraz struktury populacji pacjentów pod koniec okresu obserwacji badań klinicznych w zakresie stopnia niepełnosprawności EDSS.

Uwzględniono:

- wyniki grupy placebo i obydwu grup Plegridy® (podawanie peginterferonu co 2 i 4 tygodnie) badania ADVANCE dla 1 roku obserwacji,
- wyniki grupy Tecfidera® i grupy placebo badań DEFINE i CONFIRM dla 1 i 2 lat obserwacji.

Na potrzeby walidacji założono, że zgon i dyskontynuacja leczenia nie występuje, co odzwierciedla charakter wykorzystanych danych i umożliwia łatwiejsze otrzymanie wyników modelu do walidacji.

Wyniki przedstawiono na wykresach poniżej.

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

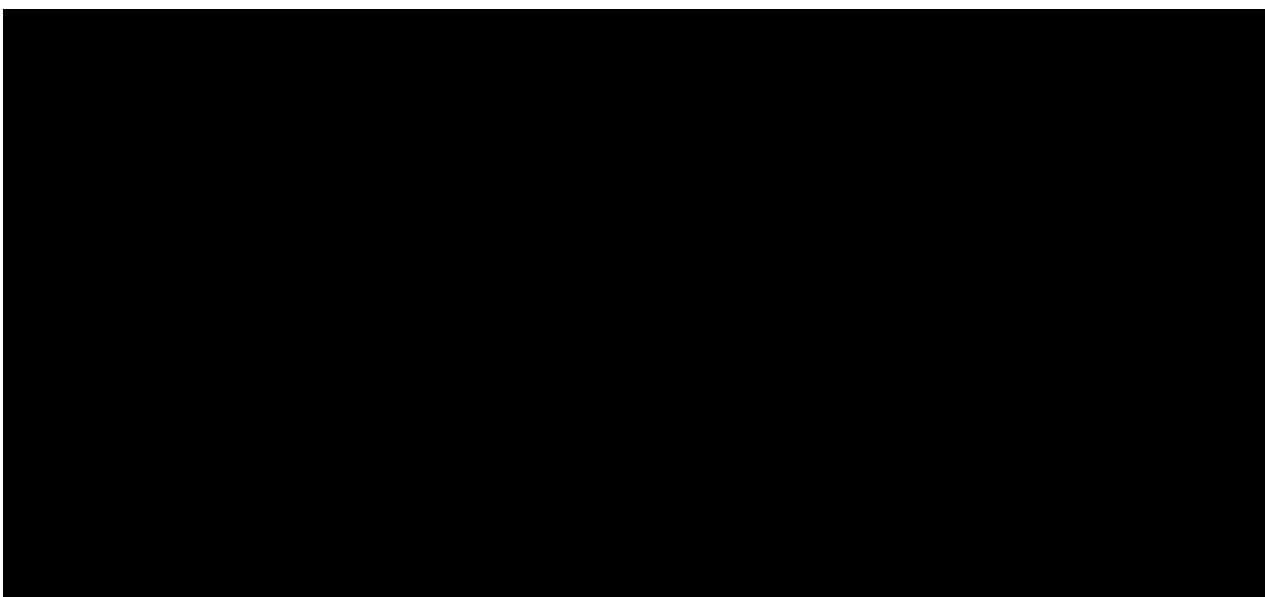
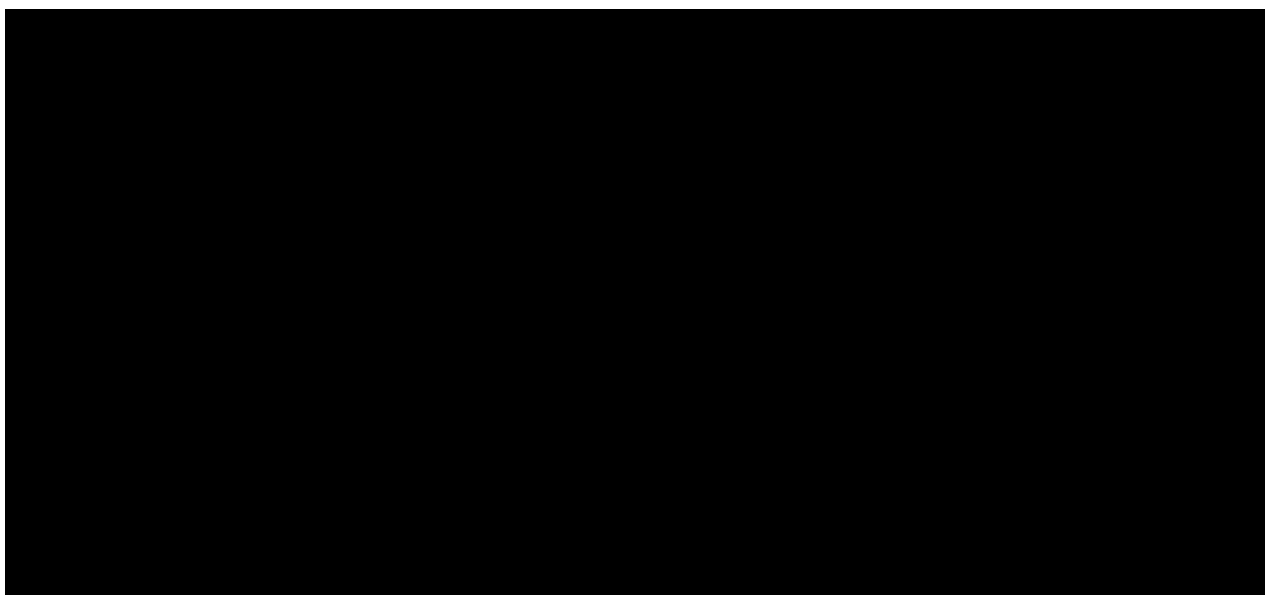
[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]



Zaobserwowano, że pierwszorzędowe wyniki zdrowotne modelu w zadowalającym stopniu odzwierciedlają wyniki badań klinicznych. Świadczy to o poprawności modelowanego przebiegu choroby zarówno w odniesieniu do pacjentów z grupy niepoddawanej leczeniu jak i przy uwzględnieniu pacjentów poddawanych terapii z wykorzystaniem porównywanych interwencji.

7. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna stosowania produktu Plegridy® w I linii leczenia pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w warunkach programu wielolekowego „leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” [37], [40].

Oceniono adekwatność ceny i proponowanego sposobu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych do uzyskiwanych efektów zdrowotnych.

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano opublikowane źródła informacji, a w przypadku ich braku informacje nieopublikowane uzyskane przez ekspertów tworzących model ekonomiczny [161].

Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowanie pozwalające, w horyzoncie czasowym ustalonym na poziomie długości trwania życia pacjenta z analizowanej populacji, ocenić wysokość kosztów i efektów zdrowotnych zastosowania porównywanych interwencji.

Na podstawie wyników badania klinicznego ADVANCE wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii lekowej wiąże się z dodatkowym efektem klinicznym w odniesieniu do placebo pod postacią zmniejszenia tempa progresji choroby i redukcji częstotliwości występowania rzutów [41]. Nie są dostępne informacje dotyczące długotrwałego efektu stosowania wnioskowanej technologii ani porównanie efektów jej zastosowania w odniesieniu do opcjonalnych technologii, refundowanych w warunkach polskich.

Przeprowadzone modelowanie pozwoliło wykazać, że w horyzoncie 50 lat stosowanie produktu Plegridy® opóźnia tempo progresji choroby i tempo konwersji do SPMS w odniesieniu do wszystkich uwzględnionych interwencji. Rezultatem wspomnianego efektu jest uzyskanie większej liczby lat życia skorygowanych o jakość wśród pacjentów z analizowanej populacji i mniejszej liczby utraconych lat życia skorygowanych o jakość wśród opiekunów pacjentów w odniesieniu do stosowania produktów Avonex®, Rebif 44®, Betaferon®, Extavia®, Copaxone®.

Zaobserwowano, że pozostałe punkty końcowe modelowanie, tj. częstotliwość występowania rzutów, liczba lat życia i średnie ryzyko zgonu, były porównywalne między interwencjami.

Obserwowane nieznacznie wyższa liczba rzutów choroby wśród pacjentów stosujących wnioskowaną technologię wynika z przedłużenia przez nią czasu spędzonego w stanach związanych z wyższą częstotliwością występowania rzutów nawet przy porównywalnej lub wyższej względnej redukcji częstotliwości rzutów (por. rozdziały: 3.5.2.3.4. i 3.6.1.).

Zestawienie bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności wykazało, że praktycznie niezależnie od założeń modelu i wartości parametrów niepewnych, stosowanie wnioskowanej technologii lekowej przy uwzględnieniu proponowanego porozumienia podziału ryzyka wiąże się z najniższym ilorazem kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych z każdej rozpatrywanej perspektywy ekonomicznej.

[REDACTED]

[REDACTED]

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła wysoką stabilność przedstawionych wniosków. Szczegółowa interpretacja wyników niniejszej analizy została przedstawiona w rozdziałach 4.1. – 4.2.

Na uwagę zasługuje, że wnioski z niniejszej analizy ekonomicznej są tożsame z wnioskami otrzymanymi w ramach analizy wykorzystującej odrębną technikę analityczną – analizę minimalizacji kosztów zakładającą takie same efekty wszystkich porównywanych technologii.

[REDACTED]

Finansowanie substancji czynnych w programie lekowym oznacza precyzyjne i jednorodne dla całego kraju kryteria i zasady kwalifikacji pacjentów do leczenia oraz jasne zdefiniowanie kryteriów monitorowania i odpowiedzi pacjenta na leczenie. Pozwala to płatnikowi publicznemu lepiej kontrolować wydatki na leczenie. W przypadku jasno zdefiniowanej populacji chorych taka właściwość zasad funkcjonowania programów lekowych wydaje się mieć duże znaczenie biorąc pod uwagę ograniczony budżet płatnika publicznego.

Analiza SWOT (ang. *Strengths, Weaknesses, Opportunities, and Threats*; Mocne Strony, Słabe Strony, Szanse, Zagrożenia) uwzględniająca przedstawione w niniejszej analizie ekonomicznej aspekty dotyczące finansowania ze środków publicznych produktu Plegridy® została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 67. Analiza SWOT.

Parametr	Wartość
Decyzja	Objęcie refundacją i wpisanie wnioskowanej technologii do istniejącego programu wielolekowego
Mocne strony	<ul style="list-style-type: none"> wnioskowana technologia wpływa na poprawę zdrowia pacjentów z analizowanej populacji; wyniki przeprowadzonego modelowania, a także dostępne modele predykcyjne świadczą, że wnioskowana technologia może poprawić jakość życia pacjentów z analizowanej populacji przy praktycznie zaniedbywalnym wpływie na przeżycie całkowite; dostępne dowody naukowe potwierdzają wpływ wnioskowanej technologii na jakość życia [41]; wnioskowaną technologię cechuje oparta na dowodach naukowych skuteczność kliniczna przy akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa [41]; spełnione kryteria świadczenia gwarantowanego; wnioskowana technologia z dużym prawdopodobieństwem będzie tańsza od obecnie refundowanych leków stosowanych w analizowanym wskazaniu, wykazana opłacalność w odniesieniu do wszystkich opcjonalnych technologii refundowanych; wyższy komfort dla pacjenta związany z niższą częstotliwością podawania leku;
Słabe strony	nie zidentyfikowane
Szanse	<ul style="list-style-type: none"> brak sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi; brak konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach; finansowanie zgodne z prawem pacjenta do świadczeń gwarantowanych; zapewnienie równego dostępu do świadczeń gwarantowanych; zwiększenie poziomu satysfakcji świadczeniobiorców z otrzymanej opieki medycznej ze względu na udostępnienie pacjentowi skutecznego i wygodnego w stosowaniu produktu; rozszerzenie grona dostępnych technologii dla pacjenta; utrzymanie dyscypliny finansowej wynikającej z wdrożenia programu lekowego;
Zagrożenia	nie zidentyfikowano

8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE

Wyniki niniejszej analizy ekonomicznej świadczą, że stosowanie produktu Plegridy® w I linii leczenia dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego przy uwzględnieniu sugerowanego sposobu finansowania (sugerowanej ceny zbytu netto na poziomie [REDACTED]; osobnej grupy limitowej: [REDACTED]) jest:

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

- tańsze z perspektywy społecznej od stosowania wszystkich opcjonalnych technologii refundowanych.

Zestawienie bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności świadczy, iż zastosowanie wnioskowanej technologii przy uwzględnieniu sugerowanego sposobu finansowania wiąże się z niższym ilorazem kosztów do uzyskiwanych efektów w odniesieniu do wszystkich opcjonalnych technologii refundowanych.

Przeprowadzona analiza inkrementalna wykazała, że stosowanie Plegridy® w analizowanym wskazaniu:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wnioskowania z analizy podstawowej. Nie zaobserwowano nieoczekiwanych zmian wniosków w przypadku realizacji wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości. Częściową zmianę wniosków w zakresie analizy inkrementalnej zaobserwowano wyłącznie w ramach skrajnie niekorzystnych dla wnioskowanej technologii scenariuszy skuteczności klinicznej.

Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości potwierdziły wysoką stabilność wnioskowania z analizy podstawowej.

Ustalono, że przy progu opłacalności wynoszącym 119 577 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość stosowania Plegridy® jest opłacalne w odniesieniu do wszystkich komparatorów z prawdopodobieństwem wynoszącym około: 91% z perspektywy płatnika publicznego; 91% z perspektywy wspólnej i 88% z perspektywy społecznej.

Stosowanie wnioskowanej technologii wiązało się z najniższym ilorazem kosztów do uzyskiwanych efektów z prawdopodobieństwem $\geq 88\%$, niezależnie od perspektywy ekonomicznej.



Zwrócono uwagę, iż opłacalność wnioskowanej technologii może być wykazana również w ramach konserwatywnego podejścia obejmującego zestawienie kosztów stosowania porównywanych interwencji przy założeniu takich samych efektów zdrowotnych.

9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych. Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 roku. www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1.pdf (dostęp: 26 marca 2015).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: *Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia*. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2012 r. poz. 388).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: *Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny*. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: *Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures*. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: *Biostatistical methods in epidemiology*. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: *Prognozowanie ekonomiczne*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: *Statistical analysis of cost-effectiveness data*. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. *J Clin Epidemiol*. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. *Statistical Methods in Medical Research*. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. *Med Decis Making* 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. *Med Decis Making* 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. *Annu Rev Public Health* 2002. 23:377-401.
- [15] 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- β and glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Health Technol Assess* 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in *Statistical Distributions*, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. *Bioscience* 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. *Medical Decision Making*, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? *Value Health*. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. *Statistics in Medicine*; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. *Continuous Univariate Distributions*, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.

- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. *Pharmacoeconomics*. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Bingefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. *Pharmacoeconomics*. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics*. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. *Population Biology: Concepts and Models*. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. *BMC Med Res Methodol*. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. *Pharmacoeconomics*. 2013, 31:663–675.
- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. *Pharmacoeconomics*. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.
- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm., tj. Dz.U. 2012 poz. 95.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm. tj. Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, Nr 216, poz. 1367, Nr 225, poz. 1486, Nr 227, poz. 1505, Nr 234, poz. 1570, Nr 237, poz. 1654, z 2009 r. Nr 6, poz. 33, Nr 22, poz. 120, Nr 26, poz. 157, Nr 38, poz. 299, Nr 92, poz. 753, Nr 97, poz. 800, Nr 98, poz. 817, Nr 111, poz. 918, Nr 118, poz. 989, Nr 157, poz. 1241, Nr 161, poz. 1278, Nr 178, poz. 1374, z 2010 r. Nr 50, poz. 301, Nr 107, poz. 679, Nr 125, poz. 842 i Nr 127, poz. 857, Nr 165, poz. 1116, Nr 182, poz. 1228, Nr 205, poz. 1363, Nr 225, poz. 1465, Nr 238, poz. 1578, Nr 257, poz. 1723 i 1725, z 2011 r. Nr 45, poz. 235, Nr 73, poz. 390, Nr 81, poz. 440, Nr 106, poz. 622, Nr 112, poz. 654, Nr 113, poz. 657, Nr 122, poz. 696, Nr 138, poz. 808, Nr 149, poz. 887, Nr 171, poz. 1016, Nr 205, poz. 1203, Nr 232, poz. 1378, z 2012 r. poz. 123, poz. 1016, 1342, 1548, z 2013 r. poz. 154 (tekst ujednolicony).
- [32] Ustawa 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 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: 27 marca 2015).
- [34] Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics*. 2013 May;31(5):361-7.
- [35] Komunikaty Agencji Oceny Technologii Medycznych z 13 listopada 2014 roku w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=909> (ostatni dostęp: 27 marca 2015).
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012. M.P. 2014 nr 0 poz. 1043.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2015 r. (Dz.Urz.15.09).
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: 27 marca 2015).
- [39] Katalog produktów leczniczych OSOZ (Bazy Leków i Środków Ochrony Zdrowia KS-BLOZ udostępniona przez firmę Kamsoft), <https://www.osoz.pl/osoz-www/leki/szczegoly/8090303> (ostatnia aktualizacja: 27 marca 2015).

- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, marzec 2015 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, marzec 2015 roku.
- [42] Komunikat DGL z 26.03.2015 r. Kwoty refundacji i liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do grudnia 2014 r.; www.nfz.gov.pl.
- [43] Komunikat DGL z 07.07.2014 r. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do grudnia 2013 r.; www.nfz.gov.pl.
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: www.cearegistry.org (ostatnia aktualizacja: 27 marca 2015).
- [45] Informacje o zawartych umowach przez Wojewódzkie Oddziały NFZ w 2015 roku, aplikacje.nfz.gov.pl/umowy (ostatnia aktualizacja: 27 marca 2015).
- [46] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 5a do zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r.
- [47] Katalog grup. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniający załącznik nr 1a do zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ.
- [48] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 14/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 11 marca 2015 r. zmieniający załącznik nr 1k do zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r.
- [49] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 14/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 11 marca 2015 r. zmieniający załącznik nr 1l do zarządzenia nr 7/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r.
- [50] Katalog zakresów świadczeń. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 90/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 18 grudnia 2014 r. zmieniający załącznik nr 1n do zarządzenia Nr 80/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 16 grudnia 2013 r..
- [51] Katalog Jednorodnych Grup Pacjentów w stacjonarnej rehabilitacji leczniczej. Załącznik nr 1r do zarządzenia Nr 80/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2013 r.
- [52] Wartości stawek kapitacyjnych, porad i ryczałtów w POZ. Załącznik Nr 1 do zarządzenia Nr 86/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2014 r.
- [53] Katalog świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych dla świadczeń gwarantowanych. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 69/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 6 listopada 2014 r. zmieniający Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 87/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r.
- [54] Katalog zakresów świadczeń opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 78/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 27 listopada 2014 r. zmieniający załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 79/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 13 grudnia 2013 r.
- [55] GUS. Trwanie życia w 2013 r. http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2013-r-_2.8.html.
- [56] Główny Urząd Statystyczny, GUS. Biuletyn Statystyczny nr 2/2015, 12/2012, 12/2010, 12/2008 i 12/2007. stat.gov.pl.
- [57] EY. Metodyka pomiaru kosztów pośrednich w polskim systemie ochrony zdrowia. Warszawa 2013. [www.ey.com/Publication/vwLUAssets/Raport_Metodyka_pomiaru_kosztow_posrednich_17.09/\\$FILE/Raport_Metodyka%20pomiaru%20kosztow%20posrednich_17.09.pdf](http://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/Raport_Metodyka_pomiaru_kosztow_posrednich_17.09/$FILE/Raport_Metodyka%20pomiaru%20kosztow%20posrednich_17.09.pdf)
- [58] Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 20 stycznia 2015 r. w sprawie przeciętnego miesięcznego wynagrodzenia w sektorze przedsiębiorstw, włącznie z wypłatami z zysku, w czwartym kwartale 2014 r. (M.P. 2015 nr 0 poz. 135)

- [59] Wytyczne dotyczące stosowania jednolitych wskaźników makroekonomicznych będących podstawą oszacowania skutków finansowych projektowanych ustaw. Aktualizacja październik 2014. http://www.mf.gov.pl/documents/764034/1002167/2014_10_wytyczne.pdf
- [60] NFZ. Statystyka JGP w 2013. Grupa A36. <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/Grupa.aspx?id=tKscXU34RY0%3d>
- [61] Członkowska A. Stwardnienie rozsiane - współczesna diagnostyka i leczenie. *Przew Lek* 2003, 6, 1, 6-15
- [62] Hassan-Smith G, Douglas MR. Management and prognosis of multiple sclerosis. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2011;72(11):M174-6.
- [63] Orlewska E, Mierzejewski P, Zaborski J, Kruszewska J, Wicha W, Fryze W, Drozdowski W, Skibicka I, Mirowska-Guzel D, Czlonkowski A, Czlonkowska A. A prospective study of the financial costs of multiple sclerosis at different stages of the disease. *Eur J Neurol*. 2005;12(1):31-9.
- [64] Szmurło D, Fundament T, Ziobro M, Kruntorádová K, Doležal T, Głogowski C. Costs of multiple sclerosis - extrapolation of Czech data to Polish patients. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2014 Jun;14(3):451-8. doi: 10.1586/14737167.2014.906305.
- [65] Bláhova Dusankova J, Kalincik T, Dolezal T, Kobelt G, Havrdova E. Cost of multiple sclerosis in the Czech Republic: the COMS study. *Mult Scler*. 2012 May;18(5):662-8. doi: 10.1177/1352458511424422.
- [66] Agencja Oceny Technologii Medycznych i School of Health and Related Research – SchHARR. Analiza kosztów-żyteczności terapii immunomodulujących w stwardnieniu rozsianym w Polsce. Warszawa, marzec 2007. www.aotm.gov.pl
- [67] Materiały do zlecenia Ministra Zdrowia nr 070/2012. <http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2012/193-zlecenie-070-2012>
- [68] AOTM. Terapeutyczny Program Zdrowotny „Leczenie stwardnienia rozsianego” Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej Nr: AOTM-OT-431-9/2011 AOTM-OT-430-7/2011. Warszawa, wrzesień 2011.
- [69] Charakterystyka Produktu Leczniczego Plegridy. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002827/WC500170302.pdf
- [70] Hu X, Miller L, Richman S, et al. A novel PEGylated interferon beta-1a for multiple sclerosis: safety, pharmacology, and biology. *Journal of clinical pharmacology*. Jun 2012;52(6):798-808
- [71] Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko A, Pelletier J, Liu S, Zhu Y, Seddighzadeh A, Hung S, Deykin A; ADVANCE Study Investigators. Pegylated interferon β -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol*. 2014 Jul;13(7):657-65. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70068-7.
- [72] Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, Eckert B. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from five European countries. *Multiple Sclerosis Journal*. June 1, 2012 2012;18(2 suppl):7-15.
- [73] Pokorski RJ. Long-term survival experience of patients with multiple sclerosis. *Journal of insurance medicine*. 1997;29(2):101-106.
- [74] Barendregt JJ. The half-cycle correction: banish rather than explain it. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*. Jul-Aug 2009;29(4):500-502.
- [75] Barendregt JJ. The life table method of half cycle correction: getting it right. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*. Apr 2014;34(3):283-285.
- [76] Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain : a journal of neurology*. Dec 1989;112 (Pt 6):1419-1428
- [77] Cottrell DA, Kremenchutzky M, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*. Apr 1999;122 (Pt 4):625-639.
- [78] Kremenchutzky M, Rice GP, Baskerville J, Wingerchuk DM, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. *Brain : a journal of neurology*. Mar 2006;129(Pt 3):584-594

-
- [79] NICE. NICE technology appraisal guidance 32: Beta interferon and glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis 2002. www.nice.org.uk/guidance/ta32/resources/guidance-beta-interferon-and-glatiramer-acetate-for-the-treatment-of-multiple-sclerosis-pdf
- [80] CRD and CHE Technology Assessment Group: Fingolimod for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. Centre for Reviews and Dissemination/Centre for Health Economics; 2011. www.nets.nihr.ac.uk/_data/assets/pdf_file/0003/82569/ERGReport-08-247-01.pdf
- [81] NICE. NICE technology appraisal guidance 254: Fingolimod for the treatment of highly active relapsing–remitting multiple sclerosis April 2012. www.nice.org.uk/guidance/ta254/resources/guidance-fingolimod-for-the-treatment-of-highly-active-relapsingremitting-multiple-sclerosis-pdf
- [82] Guo S, Pelligra C, Saint-Laurent Thibault C, Hernandez L, Kansal A. Cost-effectiveness analyses in multiple sclerosis: a review of modelling approaches. *Pharmacoeconomics*. 2014 Jun;32(6):559-72.
- [83] Orme M, Kerrigan J, Tyas D, Russell N, Nixon R. The effect of disease, functional status, and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. Jan-Feb 2007;10(1):54-60
- [84] Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012 Sep 20;367(12):1087-97
- [85] Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012 Sep 20;367(12):1098-107.
- [86] Palace J, Bregenzer T, Tremlett H, et al. UK multiple sclerosis risk-sharing scheme: a new natural history dataset and an improved Markov model. *BMJ open*. 2014;4(1):e004073.
- [87] 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*. Apr 1982;65(4):248-266.
- [88] Vollmer TL, Sorensen PS, Selmaj K, et al. A randomized placebo-controlled phase III trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *Journal of neurology*. Apr 2014;261(4):773-783.
- [89] Lublin FD, Cofield SS, Cutter GR, et al. Randomized study combining interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. Mar 2013;73(3):327-340.
- [90] Schwid SR, Panitch HS. Full results of the Evidence of Interferon Dose-Response-European North American Comparative Efficacy (EVIDENCE) study: a multicenter, randomized, assessor-blinded comparison of low-dose weekly versus high-dose, high-frequency interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *Clinical therapeutics*. Sep 2007;29(9):2031-2048
- [91] Calabrese M, Bernardi V, Atzori M, et al. Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. Apr 2012;18(4):418-424.
- [92] Ebers GCR, G. Lesaux, J. Paty, D. Oger, J. Li, D.K.B. Beall, S. Devonshire, V. Hashimoto, S. Hooge, J. Kastrukoff, L. Krieger, C. Mezei, M. Seland, P. Vorobeychi, G. Morrison, W. Nelson, J. Freedman, M.S. Christie, S. Nelson, R. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon (beta)-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet*. 1998;352(9139):1498-1504.
- [93] Mikol DD, Barkhof F, Chang P, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol*. Oct 2008;7(10):903-914.
- [94] Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LM, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler*. May 2014;20(6):705-716.
- [95] Cadavid D, Wolansky LJ, Skurnick J, et al. Efficacy of treatment of MS with IFNbeta-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. *Neurology*. Jun 9 2009;72(23):1976-1983
-

- [96] O'Connor P, Filippi M, Arnason B, et al. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol.* Oct 2009;8(10):889-897.
- [97] Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging--measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. *Ann Neurol.* Mar 2001;49(3):290-297.
- [98] Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol.* Mar 1996;39(3):285-294.
- [99] Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V. Comparison of Betaferon, Avonex, and Rebif in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Acta neurologica Scandinavica.* May 2006;113(5):283-287.
- [100] Sibley WA. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology.* Jul 1995;45(7):1277-1285.
- [101] Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology.* Jul 1995;45(7):1268-1276.
- [102] Bornstein MB, Miller A, Slagle S, et al. A pilot trial of Cop 1 in exacerbating-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med.* Aug 13 1987;317(7):408-414.
- [103] Parsons S, Carnes D, Pincus T, et al. Measuring troublesomeness of chronic pain by location. *BMC musculoskeletal disorders.* 2006;7:34.
- [104] NICE. NICE technology appraisal guidance 90: Depression in adults. The treatment and management of depression in Adults October 2009. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg90/resources/guidance-depression-in-adults-pdf>
- [105] van Hoek AJ, Underwood A, Jit M, Miller E, Edmunds WJ. The impact of pandemic influenza H1N1 on health-related quality of life: a prospective population-based study. *PLoS One.* 2011;6(3):e17030.
- [106] NICE. NICE technology appraisal guidance 61: Irritable bowel syndrome in adults. Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care. February 2008. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg61/resources/guidance-irritable-bowel-syndrome-in-adults-pdf>
- [107] Xu R, Insinga RP, Golden W, Hu XH. EuroQol (EQ-5D) health utility scores for patients with migraine. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation.* May 2011;20(4):601-608.
- [108] Loveman E, Green C, Kirby J, et al. The clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine for Alzheimer's disease. *Health technology assessment (Winchester, England).* Jan 2006;10(1):iii-iv, ix-xi, 1-160.
- [109] 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.
- [110] Biogen Idec Single Technology Appraisal (STA) Submission to The NICE. Natalizumab (Tysabri®) for the Treatment of Adults with Highly Active Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta127/resources/multiple-sclerosis-natalizumab-manufacturer-submissions-biogen-idec-uk-and-elan-pharma-international-ltd-joint-development-agreement-confidential-information-removed2>
- [111] Getsios D, Blume S, Ishak KJ, Maclaine GD. Cost effectiveness of donepezil in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease: a UK evaluation using discrete-event simulation. *Pharmacoeconomics.* 2010;28(5):411-427
- [112] Guo S, Getsios D, Hernandez L, et al. Florbetaben PET in the Early Diagnosis of Alzheimer's Disease: A Discrete Event Simulation to Explore Its Potential Value and Key Data Gaps. *International journal of Alzheimer's disease.* 2012;2012:548157.

- [113] Kingwell E, van der Kop M, Zhao Y, et al. Relative mortality and survival in multiple sclerosis: findings from British Columbia, Canada. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Jan 2012;83(1):61-66
- [114] NICE. NICE technology appraisal guidance 127: Natalizumab for the treatment of adults with highly active relapsing–remitting multiple sclerosis. August 2007. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta127/resources/guidance-natalizumab-for-the-treatment-of-adults-with-highly-active-relapsingremitting-multiple-sclerosis-pdf>
- [115] Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for the treatment of recurrent ovarian cancer: A Multiple Technology Appraisal. BMJ-TAG, London, 2013. (Review of TA 91 & TA 222). <http://guidance.nice.org.uk/TA/WaveR/139>
- [116] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. *Pharmacoeconomics*. 2013 Dec;31(12):1087-90.
- [117] Glanville J, Kaunelis D, Mensinkai S. How well do search filters perform in identifying economic evaluations in MEDLINE and EMBASE. *Int J Technol Assess Health Care*. 2009 Oct;25(4):522-9.
- [118] McKinlay RJ, Wilczynski NL, Haynes RB; Hedges Team. Optimal search strategies for detecting cost and economic studies in EMBASE. *BMC Health Serv Res*. 2006 Jun 6;6:67.
- [119] NICE. *NICE technology appraisal guidance 320: Dimethyl fumarate for treating relapsing-remitting multiple sclerosis*. August 2014. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta320/resources/guidance-dimethyl-fumarate-for-treating-relapsingremitting-multiple-sclerosis-pdf>
- [120] Charakterystyka produktu leczniczego Ranigast. http://leki.urpl.gov.pl/files/Ranigast_talpowl_150mg.pdf.
- [121] Pickin M, Cooper CL, Chater T, O'Hagan A, Abrams KR, Cooper NJ, Boggild M, Palace J, Ebers G, Chilcott JB, Tappenden P, Nicholl J. The Multiple Sclerosis Risk Sharing Scheme Monitoring Study--early results and lessons for the future. *BMC Neurol*. 2009 Jan 6;9:1. doi: 10.1186/1471-2377-9-1.
- [122] Norman G, Rice S, O'Connor J, Lewis-Light K, Craig D, McDaid C. Dimethyl fumarate for treating relapsing-remitting multiple sclerosis: A Single Technology Appraisal, CRD and CHE Technology Assessment Group, 2013. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta320/documents/multiple-sclerosis-relapsingremitting-dimethyl-fumarate-evaluation-report4>
- [123] O'Day K., Meyer K., Mitchell M., Agarwal S., Kinter E. Peginterferon beta-1a reduces relapse-associated costs in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* April 8, 2014 vol. 82 no. 10 Supplement P4.146.
- [124] Ashaye A.O., Cadarette S., Kinter E.T. Multiple sclerosis and variation in health utilities: A systematic review of the literature. *Multiple Sclerosis* 2014 20:1 SUPPL. 1 (74).
- [125] Kobelt G. Costs and quality of life for patients with multiple sclerosis in Belgium. *Eur J Health Econ*. 2006 Sep;7 Suppl 2:S24-33.
- [126] Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Plesnilla C, Baumhackl U, Berger T, Kolleger H, Vass K. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Austria. *Eur J Health Econ*. 2006 Sep;7 Suppl 2:S14-23.
- [127] Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Elias WG, Flachenecker P, Freidel M, König N, Limmroth V, Straube E. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Germany. *Eur J Health Econ*. 2006 Sep;7 Suppl 2:S34-44.
- [128] Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Battaglia M, Lucioni C, Uccelli A. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Italy. *Eur J Health Econ*. 2006 Sep;7 Suppl 2:S45-54.
- [129] Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Izquierdo G, Sánchez-Soliño O, Pérez-Miranda J, Casado MA; Asociación Española de Esclerosis Múltiple. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Spain. *Eur J Health Econ*. 2006 Sep;7 Suppl 2:S65-74.
- [130] Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Gerfin A, Lutz J. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Switzerland. *Eur J Health Econ*. 2006 Sep;7 Suppl 2:S86-95.
- [131] Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Kerrigan J, Russell N, Nixon R. Costs and quality of life of multiple sclerosis in the United Kingdom. *Eur J Health Econ*. 2006 Sep;7 Suppl 2:S96-104.

- [132] Kobelt G, Berg J, Atherly D, Hadjimichael O. Costs and quality of life in multiple sclerosis: a cross-sectional study in the United States. *Neurology*. 2006 Jun 13;66(11):1696-702.
- [133] Kobelt G1, Berg J, Lindgren P, Anten B, Ekman M, Jongen PJ, Polman C, Uitdehaag B. Costs and quality of life in multiple sclerosis in The Netherlands. *Eur J Health Econ*. 2006 Sep;7 Suppl 2:S55-64.
- [134] Kobelt G, Texier-Richard B, Lindgren P. The long-term cost of multiple sclerosis in France and potential changes with disease-modifying interventions. *Mult Scler*. 2009 Jun;15(6):741-51.
- [135] Fisk JD, Brown MG, Sketris IS, Metz LM, Murray TJ, Stadnyk KJ. A comparison of health utility measures for the evaluation of multiple sclerosis treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Jan;76(1):58-63.
- [136] Grima DT, Torrance GW, Francis G, Rice G, Rosner AJ, Lafortune L. Cost and health related quality of life consequences of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2000 Apr;6(2):91-8.
- [137] Henriksson F, Fredrikson S, Masterman T, Jönsson B. Costs, quality of life and disease severity in multiple sclerosis: a cross-sectional study in Sweden. *Eur J Neurol*. 2001 Jan;8(1):27-35.
- [138] Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, Kindundu CM, Selchen DH. Treatment experience, burden, and unmet needs (TRIBUNE) in multiple sclerosis: the costs and utilities of MS patients in Canada. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2012;19(1):e11-25. Epub 2012 Jan 10.
- [139] Karampampa K, Gustavsson A, van Munster ET, Hupperts RM, Sanders EA, Mostert J, Sinnige OL, de Graaf J, Pop P, Miltenburger C, Groot MT, Relleke M, van der Hel WS. Treatment experience, burden, and unmet needs (TRIBUNE) in Multiple Sclerosis study: the costs and utilities of MS patients in The Netherlands. *J Med Econ*. 2013 Jul;16(7):939-50.
- [140] Kobelt G, Jönsson L, Henriksson F, Fredrikson S, Jönsson B. Cost-utility analysis of interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis. *Int J Technol Assess Health Care*. 2000 Summer;16(3):768-80.
- [141] Moore F, Wolfson C, Alexandrov L, Lapierre Y. Do general and multiple sclerosis-specific quality of life instruments differ? *Can J Neurol Sci*. 2004 Feb;31(1):64-71.
- [142] 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 Feb;68(2):144-9.
- [143] Prosser LA, Kuntz KM, Bar-Or A, Weinstein MC. Patient and community preferences for treatments and health states in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2003 Jun;9(3):311-9.
- [144] Putzki N, Fischer J, Gottwald K, Reifschneider G, Ries S, Siever A, Hoffmann F, Käfferlein W, Kausch U, Liedtke M, Kirchmeier J, Gmünd S, Richter A, Schicklmaier P, Niemczyk G, Wernsdörfer C, Hartung HP; "Mensch im Mittelpunkt" Study Group. Quality of life in 1000 patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2009 Jun;16(6):713-20.
- [145] Tappenden P, McCabe C, Chilcott J, Simpson E, Nixon R, Madan J, Fisk JD, Brown M. Cost-effectiveness of disease-modifying therapies in the management of multiple sclerosis for the Medicare population. *Value Health*. 2009 Jul-Aug;12(5):657-65. doi: 10.1111/j.1524-4733.2008.00485.x.
- [146] Fogarty E, Walsh C, Adams R, McGuigan C, Barry M, Tubridy N. Relating health-related Quality of Life to disability progression in multiple sclerosis, using the 5-level EQ-5D. *Mult Scler*. 2013 Aug;19(9):1190-6. doi: 10.1177/1352458512474860. Epub 2013 Feb 11.
- [147] Łabuz-Roszak B, Kubicka-Baczyk K, Pierzchała K, Horyniecki M, Machowska-Majchrzak A, Augustyńska-Mutryn D, Kosałka K, Michalski K, Pyszak D, Wach J. Quality of life in multiple sclerosis--association with clinical features, fatigue and depressive syndrome. *Psychiatr Pol*. 2013 May-Jun;47(3):433-42.
- [148] Péntek M, Gulácsi L, Rózsa C, Simó M, Iljicsov A, Komoly S, Brodszky V. Health status and costs of ambulatory patients with multiple sclerosis in Hungary. *Ideggyogy Sz*. 2012 Sep 30;65(9-10):316-24.
- [149] Mitosek-Szewczyk K, Kułakowska A, Bartosik-Psujek H, Hożejowski R, Drozdowski W, Stelmasiak Z. Quality of life in Polish patients with multiple sclerosis. *Adv Med Sci*. 2014 Mar;59(1):34-8. doi: 10.1016/j.advms.2013.07.002.
- [150] Berg J, Lindgren P, Fredrikson S, Kobelt G. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Sweden. *Eur J Health Econ*. 2006 Sep;7 Suppl 2:S75-85.

- [151] Karabudak R, Karampampa K, Calışkan Z. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from Turkey. *J Med Econ*. 2014 Aug 12:1-30. [Epub ahead of print]
- [152] Kohn CG, Sidovar MF, Kaur K, Zhu Y, Coleman CI. Estimating a minimal clinically important difference for the EuroQol 5-Dimension health status index in persons with multiple sclerosis. *Health Qual Life Outcomes*. 2014 May 5;12:66. doi: 10.1186/1477-7525-12-66.
- [153] Kwiatkowski A, Marissal JP, Pouyfaucou M, Vermersch P, Hautecoeur P, Dervaux B. Social participation in patients with multiple sclerosis: correlations between disability and economic burden. *BMC Neurol*. 2014 May 27;14:115. doi: 10.1186/1471-2377-14-115.
- [154] Chruzander C, Ytterberg C, Gottberg K, Einarsson U, Widén Holmqvist L, Johansson S. A 10-year follow-up of a population-based study of people with multiple sclerosis in Stockholm, Sweden: changes in health-related quality of life and the value of different factors in predicting health-related quality of life. *J Neurol Sci*. 2014 Apr 15;339(1-2):57-63. doi: 10.1016/j.jns.2014.01.020.
- [155] Tosh J, Dixon S, Carter A, Daley A, Petty J, Roalfe A, Sharrack B, Saxton J. Cost effectiveness of a pragmatic exercise intervention (EXIMS) for people with multiple sclerosis: economic evaluation of a randomised controlled trial. *Mult Scler*. 2014 Jan 13;20(8):1123-1130.
- [156] Kappos L, Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, Sarda SP, Agarwal S, Zhang A, Sheikh SI, Seidman E, Dawson KT. Quality of life outcomes with BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the DEFINE study. *Mult Scler*. 2014 Feb;20(2):243-52. doi: 10.1177/1352458513507817.
- [157] Kita M, Fox RJ, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Sarda SP, Agarwal S, Kong J, Zhang A, Vigiotta V, Sheikh SI, Seidman E, Dawson KT. Effects of BG-12 (dimethyl fumarate) on health-related quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: findings from the CONFIRM study. *Mult Scler*. 2014 Feb;20(2):253-7. doi: 10.1177/1352458513507818.
- [158] Reese JP, Wienemann G, John A, Linnemann A, Balzer-Geldsetzer M, Mueller UO, Eienbröcker C, Tackenberg B, Dodel R. Preference-based Health status in a German outpatient cohort with multiple sclerosis. *Health Qual Life Outcomes*. 2013 Oct 3;11:162. doi: 10.1186/1477-7525-11-162.
- [159] Acaster S, Perard R, Chauhan D, Lloyd AJ. A forgotten aspect of the NICE reference case: an observational study of the health related quality of life impact on caregivers of people with multiple sclerosis. *BMC Health Serv Res*. 2013 Sep 9;13:346. doi: 10.1186/1472-6963-13-346.
- [160] Jones KH, Ford DV, Jones PA, John A, Middleton RM, Lockhart-Jones H, Peng J, Osborne LA, Noble JG. How people with multiple sclerosis rate their quality of life: an EQ-5D survey via the UK MS register. *PLoS One*. 2013 Jun 11;8(6):e65640. doi: 10.1371/journal.pone.0065640.
- [161] Wstępne wyniki i opis modelu ekonomicznego „Cost-effectiveness Analysis for Plegridy™ in Relapsing-remitting Multiple Sclerosis in Poland”. Model Technical Report. October 2014.
- [162] <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-11/files/peginterferon-beta-1a-psd-11-2014.pdf>
- [163] http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/peginterferon_beta_1a_Plegridy_FINAL_Dec_2014_for_website.pdf
- [164] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, marzec 2015 roku.
- [165] Biogen Idec. Cost-effectiveness analysis of dimethyl fumarate (DMF) in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. Version 2.0 Technical report. July 2014. *Data on file*.
- [166] Analiza weryfikacyjna AOTMIT nr AOTM-OT-4351-30/2014 [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/228/AWA/228_AWA_OT_4351_30_Tecfidera_\[fumaran_dimetylu\]_2014.11.20.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/228/AWA/228_AWA_OT_4351_30_Tecfidera_[fumaran_dimetylu]_2014.11.20.pdf)

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Dawkowanie opcjonalnych technologii refundowanych.	17
Tabela 2. Charakterystyka pacjentów z Londyn, Ontario MS [76]-[78].	40
Tabela 3. Charakterystyka pacjentów z analizowanej populacji w punkcie początkowym modelowania.....	42
Tabela 4. Wyniki analizy MSM danych pacjentów z grupy placebo badania ADVANCE (populacja ITT).....	44
Tabela 5. Surowa macierz przejść między stanami RRMS uwzględniająca dane z badania ADVANCE i informacje z bazy Londyn, Ontario MS [76].	45
Tabela 6. Bazowa macierz prawdopodobieństw przejść między poziomami EDSS stanu RRMS – wariant analizy podstawowej..	45
Tabela 7. Bazowa macierz prawdopodobieństw przejść między poziomami EDSS stanu RRMS – wariant analizy wrażliwości „London Ontario”.....	46
Tabela 8. Bazowa macierz prawdopodobieństw przejść między poziomami EDSS stanu RRMS – wariant analizy wrażliwości „DEFINE/CONFIRM Trials + London, Ontario”.	47
Tabela 9. Prawdopodobieństwa konwersji do SPMS [76].	48
Tabela 10. Bazowa macierz prawdopodobieństw przejść między poziomami EDSS stanu SPMS [76].	48
Tabela 11. Zależna od czasu jaki upłynął od zdiagnozowania stwardnienia rozsianego częstotliwość rzutów choroby [87].	49
Tabela 12. Liczba pacjentów doznających rzutów choroby w funkcji stopnia niepełnosprawności i czasu, jaki upłynął od diagnozy choroby – wyniki badania kwestionariuszowego UK MS [110].	50
Tabela 13. Roczne współczynniki występowania rzutów choroby określone na podstawie wyników badania Patzold 1982 [87] i indywidualnych informacji uzyskanych od pacjentów uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym UK MS. ARR (ang. <i>Annualized Relapse Rate</i>).....	51
Tabela 14. Roczne współczynniki występowania rzutów choroby wśród pacjentów z grupy placebo obserwowanych w ramach badania ADVANCE. ARR (ang. <i>Annualized Relapse Rate</i>).....	51
Tabela 15. Roczne współczynniki występowania rzutów choroby (ARR) – wariant analizy podstawowej.	52
Tabela 16. Zależne od stopnia niepełnosprawności względne ryzyko zgonu [73].	53
Tabela 17. Zależne od EDSS względne ryzyko zgonu pacjenta ze stwardnieniem rozsianym – na podstawie wyników badania Pokorski 1997 [73].	53
Tabela 18. Skuteczność kliniczna porównywanych interwencji w odniesieniu do placebo – wyniki meta-analizy sieciowej [41].	56
Tabela 19. Roczne ryzyko dyskontynuacji – wariant analizy podstawowej [66].	59
Tabela 20. Roczne ryzyko dyskontynuacji – warianty analizy wrażliwości.....	59
Tabela 21. Wyniki badań klinicznych wykorzystane przy ocenie rocznego ryzyka dyskontynuacji.....	60
Tabela 22. Roczne współczynniki występowania poszczególnych działań niepożądanych.	62
Tabela 23. Wagi użyteczności raportowane wśród pacjentów z RRMS określone w ramach badania UK MS [83].	64
Tabela 24. Uwzględnione w opracowaniu wyniki badania UK MS [83]: wagi użyteczności wykorzystane w ramach analizy wrażliwości.....	65
Tabela 25. Wagi użyteczności określone na podstawie wyników badania ADVANCE.	65
Tabela 26. Wagi użyteczności wykorzystane w ramach analizy podstawowej – wyniki badania ADVANCE ekstrapolowane na wyższe poziomy niepełnosprawności (EDSS ≥ 6) i na SPMS z wykorzystaniem wyników badania UK MS [83].	66
Tabela 27. Utrata użyteczności wśród opiekunów pacjentów z analizowanej populacji [109], [110]. Wartości uwzględnione wyłącznie w ramach analizy z perspektywy społecznej.....	67
Tabela 28. Uwzględnione w opracowaniu utraty użyteczności wynikające z wystąpienia działań niepożądanych stosowania porównywanych interwencji.	68
Tabela 29. Uwzględniony w opracowaniu czas trwania poszczególnych działań niepożądanych.....	69
Tabela 30. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny wag użyteczności (data ostatniej aktualizacji przeglądu: 26.03.2015). ...	72

Tabela 31. Zidentyfikowane źródła informacji na temat wag użyteczności pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.....	75
Tabela 32. Ocena wpływu rzutu i konwersji do postaci SPMS na wagę użyteczności pacjentów z analizowanej populacji – wyniki przeglądu systematycznego.....	78
Tabela 33. Koszt jednostek rozliczeniowych za świadczenia medyczne w 2015 roku [45].	83
Tabela 34. Wycena punktowa świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.	84
Tabela 35. Koszty jednostkowe związane z podawaniem leków uwzględnionych w opracowaniu [37], [38], [39], [43].....	85
Tabela 36. Uwzględnione w opracowaniu wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) [56].	87
Tabela 37. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Plegridy®	88
Tabela 38. Koszt opcjonalnych technologii refundowanych.	91
Tabela 39. Koszty towarzyszące realizacji analizowanego programu lekowego.....	93
Tabela 40. Wyniki oceny zużycia zasobów w trakcie leczenia działań niepożądanych.....	94
Tabela 41. Uwzględnione w opracowaniu koszty leczenia działań niepożądanych, w PLN.	95
Tabela 42. Wybrane wyniki uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji na temat kosztu leczenia wspomagającego pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Polsce.....	96
Tabela 43. Ocena kosztu leczenia wspomagającego stwardnienia rozsianego z perspektywy płatnika publicznego przy uwzględnieniu zasobów raportowanych w [63].....	98
Tabela 44. Uwzględnione w opracowaniu roczne koszty leczenia wspomagającego z perspektywy płatnika publicznego. Wartości w PLN, zaokrąglone.	100
Tabela 45. Ocena średniego kosztu leczenia wspomagającego z perspektywy świadczeniobiorcy.	102
Tabela 46. Koszt leczenia wspomagającego z perspektywy świadczeniobiorcy.	103
Tabela 47. Ocena kosztu pośredniego stwardnienia rozsianego przy uwzględnieniu zasobów raportowanych w [63].....	105
Tabela 48. Dodatkowy koszt opieki wspomagającej z perspektywy społecznej.....	105
Tabela 49. Zakres zmienności kosztu leczenia wspomagającego – dane oryginalne raportowane w [63].	107
Tabela 50. Zakres zmienności parametrów testowany w ramach jednokierunkowej analizie wrażliwości.	110
Tabela 51. Scenariusze analizy wielokierunkowej.....	112
Tabela 52. Wyniki analizy podstawowej – zestawienie konsekwencji zdrowotnych stosowania porównywanych technologii lekowych w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie 50 lat (wartości zaokrąglone).....	121
Tabela 53. Wyniki analizy podstawowej – zestawienie kosztów w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie 50 lat (wartości zaokrąglone).	122
Tabela 54. Wyniki analizy podstawowej – zestawienie bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności (CUR) w horyzoncie 50 lat (wartości zaokrąglone).	122
Tabela 55. Wyniki analizy podstawowej – analiza inkrementalna dla porównania Plegridy® vs. komparator.	125
Tabela 56. Wyniki analizy podstawowej – ceny zbytu netto produktu Plegridy®, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt. 4 i ust. 6 pkt. 3 rozporządzenia [3]. Wartości w PLN, zaokrąglone.	126
Tabela 57. Wyniki analizy podstawowej [redacted] Wartości w PLN, zaokrąglone.....	127
Tabela 58. Wyniki analizy podstawowej [redacted] Wartości w PLN, zaokrąglone.	128
Tabela 59. Podstawowe wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości. [redacted]	130
Tabela 60. Podstawowe wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości [redacted]	138
Tabela 61. Podstawowe wyniki dwukierunkowej analizy wrażliwości. [redacted]	151

Tabela 62. Podstawowe wyniki dwukierunkowej analizy wrażliwości. [REDACTED]	155
Tabela 63. Prawdopodobieństwo zdarzenia, że wskazany schemat jest najbardziej opłacalny przy skłonności do zapłaty za dodatkowy QALY równej 119 577 PLN (optymalny wybór).	164
Tabela 64. Prawdopodobieństwo opłacalności i dominacji wnioskowanej technologii nad poszczególnymi komparatorami.	164
Tabela 65. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE	171
Tabela 66. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 26.03.2015).	172
Tabela 67. Analiza SWOT	184
Tabela 68. Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji generalnej Polski, w 2013 roku [55].	200
Tabela 69. Ocena kosztu 1 punktu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS) w 2015 roku - świadczenia w zakresie neurologii.	203
Tabela 70. Ocena kosztu osobodnia w zakresie 05.2300.022.02 (rehabilitacja ogólnoustrojowa w ośrodku/ oddziale dziennym) w 2015 roku.	205
Tabela 71. Ocena kosztu osobodnia świadczeń z zakresu rehabilitacja neurologiczna (05.4306.300.02) w 2015 roku.	207
Tabela 72. Ocena kosztu świadczenia w pielęgniarstwie długoterminowej domowej w 2015 roku.	209
Tabela 73. Ocena kosztu 1 punktu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS) w 2015 roku – świadczenia z zakresu kardiologii.	211
Tabela 74. Ocena kosztu 1 punktu w zakresie świadczenia psychiatryczne ambulatoryjne dla dorosłych (04.1700.001.02) w 2015 roku.	214
Tabela 75. Ocena kosztu punktu za świadczenia psychiatryczne dla dorosłych (np. osobodzień w oddziale psychiatrycznym) w 2015.	216
Tabela 76. Ocena kosztu jednostkowego <i>oxybutyninum</i> .	219
Tabela 77. Ocena kosztu jednostkowego <i>methylprednisolonum</i> 1g.	219
Tabela 78. Ocena kosztu jednostkowego <i>clopidogrelum</i> 75 mg.	220
Tabela 79. Ocena kosztu jednostkowego <i>bisoprololum</i> 5 mg.	221
Tabela 80. Ocena kosztu jednostkowego <i>atorvastatinum</i> 20 mg.	221
Tabela 81. Ocena kosztu jednostkowego SSRI w DDD (fluoksetinum 20 mg; fluvoxaminum 100 mg; paroksetinum 20 mg; sertralinum 50 mg).	222
Tabela 82. Interpolacja kosztu leczenia wspomagającego z perspektywy płatnika publicznego (arkusz Excel).	224
Tabela 83. Interpolacja kosztu leczenia wspomagającego z perspektywy świadczeniobiorcy (arkusz Excel).	225
Tabela 84. Interpolacja kosztu pośredniego (arkusz Excel).	226

11. SPIS RYSUNKÓW I WYKRESÓW

Rysunek 1. Struktura modelu decyzyjnego. EDSS rozszerzona skala niepełnosprawności; RRMS, rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego; SPMS, wtórnie progresywna postać stwardnienia rozsianego; <i>Death</i> , stan uwzględniający zmarłych pacjentów niezależnie od przyczyny; <i>relapse</i> (ang.), rzut choroby; <i>progression/regression</i> (ang.), progresja/regresja choroby w skali EDSS; <i>conversion to SPMS</i> (ang.), konwersja do SPMS.....	27
Rysunek 2. Przykładowa macierz przejść między stanami uwzględniająca współczynniki wystąpienia przejść między stanami RRMS a RRMS i SPMS.	28
Rysunek 3. Przykładowa macierz przejść między stanami uwzględniająca współczynniki wystąpienia przejść w obrębie stanu SPMS.	31
Rysunek 4. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA).....	74
Rysunek 5. Uruchamianie zdefiniowanych procedur obliczeniowych w modelu decyzyjnym.	118
Rysunek 6. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.	175
Wykres 1. Regresja liniowa wyników oceny kosztu leczenia wspomagającego z perspektywy płatnika publicznego.	100
Wykres 2. Zestawienie wyników oceny kosztu leczenia wspomagającego z perspektywy płatnika publicznego.	101
Wykres 3. Regresja wykładnicza wyników oceny kosztu leczenia wspomagającego z perspektywy świadczeniobiorcy.	102
Wykres 4. Regresja liniowa wyników oceny kosztu pośredniego.	105
Wykres 5. Krzywa akceptowalności kosztowej-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego. [REDACTED]	161
Wykres 6. Krzywa akceptowalności kosztowej-użyteczności z perspektywy wspólnej. [REDACTED]	161
Wykres 7. Krzywa akceptowalności kosztowej-użyteczności z perspektywy społecznej. [REDACTED]	162
Wykres 8. Krzywa akceptowalności kosztowej-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego. [REDACTED]	162
Wykres 9. Krzywa akceptowalności kosztowej-użyteczności z perspektywy wspólnej. [REDACTED]	163
Wykres 10. Krzywa akceptowalności kosztowej-użyteczności z perspektywy społecznej. [REDACTED]	163
Wykres 11. Prawdopodobieństwo zdarzenia, że stosowanie danego leku wiąże się z najniższym bezwzględnym współczynnikiem kosztów-użyteczności ze wskazanej perspektywy ekonomicznej. [REDACTED]	166
Wykres 12. Prawdopodobieństwo zdarzenia, że stosowanie danego leku wiąże się z najniższym bezwzględnym współczynnikiem kosztów-użyteczności ze wskazanej perspektywy ekonomicznej. [REDACTED]	166
Wykres 13. Walidacja zewnętrzna – roczny wskaźnik występowania rzutów choroby.....	178
Wykres 14. Walidacja zewnętrzna – dystrybucja EDSS po roku trwania badania ADVANCE. Grupa Plegridy® podawanie co 2 tygodnie.	178
Wykres 15. Walidacja zewnętrzna – dystrybucja EDSS po roku trwania badania ADVANCE. Grupa placebo.....	179
Wykres 16. Walidacja zewnętrzna – dystrybucja EDSS po roku trwania badania ADVANCE. Grupa Plegridy® podawanie co 4 tygodnie.	179
Wykres 17. Walidacja zewnętrzna – dystrybucja EDSS po roku trwania badań DEFINE/CONFIRM. Grupa placebo.....	180
Wykres 18. Walidacja zewnętrzna – dystrybucja EDSS po 2 latach trwania badań DEFINE/CONFIRM. Grupa placebo.....	180
Wykres 19. Walidacja zewnętrzna – dystrybucja EDSS po roku trwania badań DEFINE/CONFIRM. Grupa Tecfidera®.	181
Wykres 20. Walidacja zewnętrzna – dystrybucja EDSS po 2 latach trwania badań DEFINE/CONFIRM. Grupa Tecfidera®.	181

12. ANEKS

12.1. UZUPEŁNIAJĄCE TABELLE

Tabela 68. Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji generalnej Polski, w 2013 roku [55].

Wiek	Kobiety	Mężczyźni
0	0,00418	0,00496
1	0,00026	0,00027
2	0,00019	0,00022
3	0,00013	0,00017
4	0,00010	0,00014
5	0,00009	0,00012
6	0,00008	0,00011
7	0,00008	0,00011
8	0,00008	0,00011
9	0,00009	0,00011
10	0,00010	0,00012
11	0,00011	0,00013
12	0,00013	0,00015
13	0,00015	0,00018
14	0,00018	0,00024
15	0,00021	0,00033
16	0,00023	0,00047
17	0,00025	0,00065
18	0,00026	0,00080
19	0,00025	0,00091
20	0,00024	0,00097
21	0,00023	0,00099
22	0,00022	0,00100
23	0,00022	0,00101
24	0,00022	0,00101
25	0,00023	0,00102
26	0,00024	0,00103
27	0,00026	0,00105
28	0,00027	0,00108
29	0,00030	0,00113
30	0,00032	0,00118
31	0,00034	0,00124

Wiek	Kobiety	Mężczyźni
32	0,00037	0,00132
33	0,00041	0,00142
34	0,00045	0,00154
35	0,00050	0,00168
36	0,00055	0,00185
37	0,00061	0,00203
38	0,00069	0,00224
39	0,00077	0,00247
40	0,00086	0,00272
41	0,00097	0,00299
42	0,00109	0,00329
43	0,00122	0,00362
44	0,00138	0,00399
45	0,00155	0,00440
46	0,00174	0,00486
47	0,00195	0,00537
48	0,00219	0,00595
49	0,00244	0,00659
50	0,00273	0,00729
51	0,00304	0,00805
52	0,00337	0,00887
53	0,00374	0,00976
54	0,00415	0,01070
55	0,00458	0,01170
56	0,00505	0,01277
57	0,00556	0,01390
58	0,00610	0,01509
59	0,00668	0,01635
60	0,00729	0,01768
61	0,00794	0,01906
62	0,00863	0,02050
63	0,00935	0,02200
64	0,01011	0,02355
65	0,01091	0,02517
66	0,01176	0,02686
67	0,01267	0,02865
68	0,01365	0,03056

Wiek	Kobiety	Mężczyźni
69	0,01473	0,03262
70	0,01595	0,03489
71	0,01735	0,03741
72	0,01899	0,04022
73	0,02094	0,04337
74	0,02327	0,04689
75	0,02604	0,05084
76	0,02933	0,05523
77	0,03317	0,06008
78	0,03760	0,06542
79	0,04266	0,07124
80	0,04833	0,07755
81	0,05462	0,08436
82	0,06154	0,09166
83	0,06908	0,09949
84	0,07725	0,10785
85	0,08607	0,11678
86	0,09560	0,12633
87	0,10585	0,13650
88	0,11690	0,14737
89	0,12883	0,15899
90	0,14157	0,17131
91	0,15545	0,18456
92	0,17024	0,19857
93	0,18597	0,21336
94	0,20262	0,22890
95	0,22019	0,24522
96	0,23868	0,26228
97	0,25805	0,28008
98	0,27829	0,29860
99	0,29936	0,31781
100	0,32120	0,33768

Tabela 69. Ocena kosztu 1 punktu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS) w 2015 roku - świadczenia w zakresie neurologii.

Województwo	Nazwa jednostki	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu	Średnia cena produktu	Udział
Małopolskie	UNIWERSYTECKIE LECZNICTWO SZPITALNE	48 098	9,30 PLN	4,1%
	AMBULATORYJNE LECZNICTWO SPECJALISTYCZNE	59 821	9,30 PLN	5,1%
	SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. LUDWIKA RYDYGIERA W KRAKOWIE - LECZNICTWO SZPITALNE	31 143	9,30 PLN	2,7%
Dolnośląskie	WOJEWÓDZKIE CENTRUM MEDYCZNE "DOBRZYŃSKA"	11 940	9,20 PLN	1,0%
	"MIEDZIOWE CENTRUM ZDROWIA" S.A. W LUBINIE	10 080	9,20 PLN	0,9%
	UNIWERSYTECKI SZPITAL KLINICZNY IM. JANA MIKULICZA-RADECKIEGO WE WROCŁAWIU	11 718	9,20 PLN	1,0%
Kujawsko-Pomorskie	REGIONALNY SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. DR WŁADYSŁAWA BIEGAŃSKIEGO W GRUDZIĄDZU	18 968	8,50 PLN	1,6%
	SZPITAL UNIWERSYTECKI NR 2 IM. DR JANA BIZIELA W BYDGOSZCZY	11 500	8,50 PLN	1,0%
	WOJEWÓDZKI SZPITAL ZESPOLONY IM. L. RYDYGIERA W TORUNIU	8 541	8,50 PLN	0,7%
Lubelskie	SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL WOJEWÓDZKI IM. PAPIEŻA JANA PAWŁA II W ZAMOŚCIU	20 644	8,70 PLN	1,8%
	"LEKARZE SPECJALIŚCI" SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	19 850	8,70 PLN	1,7%
	WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY	42 488	9,70 PLN	3,6%
Lubuskie	ALDEMED CENTRUM MEDYCZNE	9 000	8,90 PLN	0,8%
	105 SZPITAL WOJSKOWY Z PRZYCHODNIĄ SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ W ŻARACH	19 698	8,90 PLN	1,7%
	SZPITAL WOJEWÓDZKI SPZOZ W ZIELONEJ GÓRZE	1 003	8,90 PLN	0,1%
Łódzkie	WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. M. KOPERNIKA W ŁODZI	14 810	8,90 PLN	1,3%
	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ UNIWERSYTECKI SZPITAL KLINICZNY NR 1 IM. NORBERTA BARLICKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZ	31 424	9,00 PLN	2,7%
	SZPITAL WOJEWÓDZKI IM. PRYMASA KARDYNAŁA STEFANA WYSZYŃSKIEGO W SIERADZU	29 011	8,10 PLN	2,5%
Mazowieckie	CENTRALNY SZPITAL KLINICZNY MSW W WARSZAWIE	126 743	10,00 PLN	10,9%
	SZPITAL KLINICZNY DZIECIĄTKA JEZUS	13 018	10,00 PLN	1,1%
	CENTRUM ONKOLOGII - INSTYTUT IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE	1 963	10,00 PLN	0,2%
Opolskie	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ W KĘDZIERZYNIE-KOŹLU	3 444	10,00 PLN	0,3%
	MEDICUS W OPOLU	10 666	9,50 PLN	0,9%

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, z perspektywy wspólnej i z perspektywy społecznej stosowania produktu Plegridy® (peginterferon beta-1a) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego w warunkach polskich



Województwo	Nazwa jednostki	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu	Średnia cena produktu	Udział
	ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ W NYSIE	1 161	9,50 PLN	0,1%
Podkarpackie	WOJEWÓDZKI ZESPÓŁ SPECJALISTYCZNY W RZESZOWIE	43 408	8,50 PLN	3,7%
	ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ NR 2	65 077	8,50 PLN	5,6%
	WOJEWÓDZKI SZPITAL PODKARPACKI IM. JANA PAWŁA II W KROŚNIE	18 971	8,50 PLN	1,6%
Podlaskie	UNIwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku	15 948	9,30 PLN	1,4%
	SP ZOZ WOJEWÓDZKI SZPITAL ZESPOLONY IM. J. ŚNIADECKIEGO	6 604	8,40 PLN	0,6%
	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ MINISTERSTWA SPRAW WEWNĘTRZNYCH W BIAŁYMSTOKU	35 780	9,30 PLN	3,1%
Pomorskie	UNIwersyteckie Centrum Kliniczne	18 837	8,50 PLN	1,6%
	Szpital im. Mikołaja Kopernika	61 175	8,46 PLN	5,3%
	Nadmorskie Centrum Medyczne	50 313	8,04 PLN	4,3%
Śląskie	ZESPÓŁ WOJEWÓDZKICH PRZYCHODNI SPECJALISTYCZNYCH	11 570	8,90 PLN	1,0%
	"CENTRUM MEDYCZNE" SP. Z O. O	4 653	9,30 PLN	0,4%
	FUNDACJA "UNIA BRACKA"	82 102	8,85 PLN	7,1%
Świętokrzyskie	ŚWIĘTOKRZYSKIE CENTRUM ONKOLOGII W KIELCACH	7 911	8,64 PLN	0,7%
	"ARTIMED" NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ W KIELCACH	29 132	8,53 PLN	2,5%
	POWIATOWY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ	17 224	9,00 PLN	1,5%
Warmińsko-Mazurskie	PRZYCHODNIA SPECJALISTYCZNA W OLSZTYNIE	16 461	8,80 PLN	1,4%
	"PRO-MEDICA" W EŁKU SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	11 945	9,00 PLN	1,0%
	WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY W OLSZTYNIE	6 297	9,00 PLN	0,5%
Wielkopolskie	NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ EUROMED SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	24 214	9,00 PLN	2,1%
	CENTRUM MEDYCZNE HCP SPÓŁKA Z O.O. NZOZ CENTRUM MEDYCZNE HCP LECZNICTWO AMBULATORYJNE	18 531	9,20 PLN	1,6%
	Szpital Wojewódzki w Poznaniu	30 862	9,20 PLN	2,7%
Zachodnio-Pomorskie	SAMODZIELNY PUBLICZNY WOJEWÓDZKI SZPITAL ZESPOLONY	12 390	8,57 PLN	1,1%
	Szpital Wojewódzki im. M. Kopernika w Koszalinie	14 968	8,57 PLN	1,3%
	SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL KLINICZNY NR 2 POMORSKIEGO UNIwersYTETU	3 302	8,57 PLN	0,3%

Województwo	Nazwa jednostki	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu	Średnia cena produktu	Udział
	MEDYCZNEGO			
Średni ważony koszt 1 pkt w AOS (świadczenia w zakresie neurologii)				8,99 PLN

Tabela 70. Ocena kosztu osobodnia w zakresie 05.2300.022.02 (rehabilitacja ogólnoustrojowa w ośrodku/ oddziale dziennym) w 2015 roku.

Województwo	Nazwa jednostki	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu	Średnia cena produktu	Udział
Małopolskie	ORNR "KRZESZOWICE" - LECZNICTWO SZPITALNE	723 898	1,05 PLN	1,9%
	SZPITAL REHABILITACYJNY	667 968	1,10 PLN	1,8%
	KRAKOWSKIE CENTRUM REHABILITACJI I ORTOPEDII - LECZNICTWO SZPITALNE	916 905	1,10 PLN	2,5%
Dolnośląskie	ZESPÓŁ PROFILAKTYKI I REHABILITACJI W JANOWICACH WIELKICH - S.P.Z.O.Z.	1 799 089	1,08 PLN	4,8%
	SZPITAL IM. ŚW. JADWIGI ŚLĄSKIEJ W TRZEBNICY	340 725	1,15 PLN	0,9%
	WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY WE WROCŁAWIU	1 402 594	1,20 PLN	3,8%
Kujawsko-Pomorskie	WOJEWÓDZKI SZPITAL DZIECIĘCY IM. J. BRUDZIŃSKIEGO W BYDGOSZCZY	204 000	1,25 PLN	0,5%
	MIEJSKA PRZYCHODNIA SPECJALISTYCZNA W TORUNIU	299 520	1,00 PLN	0,8%
	SP ZOZ 22 WOJSKOWY SZPITAL UZDROWISKOWO REHABILITACYJNY SP ZOZ CIECHOCINEK	230 303	0,99 PLN	0,6%
Lubelskie	SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL KLINICZNY NR 4 W LUBLINIE	1 556 332	0,90 PLN	4,2%
	SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL WOJEWÓDZKI IM. PAPIEŻA JANA PAWŁA II W ZAMOŚCIU	596 264	0,90 PLN	1,6%
	1 WOJSKOWY SZPITAL KLINICZNY Z POLIKLINIKĄ SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ W LUBLINIE	1 622 674	0,90 PLN	4,4%
Lubuskie	NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ "SOLECKO"	115 080	0,90 PLN	0,3%
	SZPITAL MIĘDZYRZECKI SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	120 840	1,10 PLN	0,3%
	ALDEMED CENTRUM MEDYCZNE	329 822	0,99 PLN	0,9%
Łódzkie	PABIANICKIE CENTRUM MEDYCZNE SP. Z O.O.	339 280	1,00 PLN	0,9%
	III SZPITAL MIEJSKI IM. DR KAROLA JONSCHERA W ŁODZI	374 867	0,90 PLN	1,0%
	SAMODZIELNY SZPITAL WOJEWÓDZKI IM. MIKOŁAJA KOPERNIKA W PIOTRKOWIE TRYBUNALSKIM	415 500	1,00 PLN	1,1%
Mazowieckie	NIEPUBLICZNY ZESPÓŁ LECZNICZO-REHABILITACYJNY CENTRUM KOMPLEKSOWEJ REHABILITACJI SP. Z O.O.	5 430 732	1,10 PLN	14,6%

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, z perspektywy wspólnej i z perspektywy społecznej stosowania produktu Plegridy® (peginterferon beta-1a) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego w warunkach polskich



Województwo	Nazwa jednostki	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu	Średnia cena produktu	Udział
	MAZOWIECKIE CENTRUM REHABILITACJI STOCER SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	2 248 886	1,15 PLN	6,0%
	CENTRALNY SZPITAL KLINICZNY MSW W WARSZAWIE	1 188 838	1,10 PLN	3,2%
Opolskie	OPOLSKIE CENTRUM REHABILITACJI	670 746	1,12 PLN	1,8%
	STOBRAWSKIE CENTRUM MEDYCZNE SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ Z SIEDZIBĄ W KUP	264 768	1,03 PLN	0,7%
	BRZESKIE CENTRUM MEDYCZNE	227 535	1,03 PLN	0,6%
Podkarpackie	SZPITAL WOJEWÓDZKI NR 2 IM. ŚW. JADWIGI KRÓLOWEJ W RZESZOWIE	140 000	1,11 PLN	0,4%
	NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ "FIZJOTERAPIA" ZAKŁAD REHABILITACJI MEDYCZNEJ, RUCHOWEJ I MEDYCYNY FIZYKALNEJ S. C.	360 000	1,11 PLN	1,0%
	NOWE TECHNIKI MEDYCZNE SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. ŚW RODZINY SP. Z O.O.	432 432	1,05 PLN	1,2%
Podlaskie	SZPITAL WOJEWÓDZKI IM.KARDYNAŁA STEFANA WYSZYŃSKIEGO	1 069 740	1,00 PLN	2,9%
	SP ZOZ OŚRODEK REHABILITACJI W SUWAŁKACH	324 240	0,91 PLN	0,9%
	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ W HAJNÓWCE	306 039	1,00 PLN	0,8%
Pomorskie	SZPITALE TCZEWSKIE	377 822	0,95 PLN	1,0%
	WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. JANUSZA KORCZAKA	379 480	0,95 PLN	1,0%
	WOJEWÓDZKI ZESPÓŁ REUMATOLOGICZNY IM.DR JADWIGI TITZ-KOSKO W SOPOCIE	264 600	1,00 PLN	0,7%
Śląskie	PRZEDSIĘBIORSTWO UZDROWISKOWE "USTROŃ" S.A.	86 400	0,93 PLN	0,2%
	BESKIDZKI ZESPÓŁ LECZNICZO-REHABILITACYJNY SZPITAL OPIEKI DŁUGOTERMINOWEJ	224 960	0,84 PLN	0,6%
	ZESPÓŁ SANATORYJNO-SZPITALNY REHABILITACJI NARZĄDU RUCHU "GWAREK"	738 940	0,84 PLN	2,0%
Świętokrzyskie	"UZDROWISKO BUSKO-ZDRÓJ" SPÓŁKA AKCYJNA	469 282	1,00 PLN	1,3%
	ŚWIĘTOKRZYSKIE CENTRUM REHABILITACJI W CZARNIECKIEJ GÓRZE	1 502 004	1,00 PLN	4,0%
	WOJEWÓDZKI SZPITAL ZESPOLONY W KIELCACH	1 448 567	0,90 PLN	3,9%
Warmińsko-Mazurskie	WOJEWÓDZKI SZPITAL REHABILITACYJNY DLA DZIECI W AMERYCE	765 579	1,15 PLN	2,1%
	ELBLĄSKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY Z PRZYCHODNIĄ SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ W ELBLĄGU	647 860	1,05 PLN	1,7%
	"PRO-MEDICA" W EŁKU SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	272 462	1,05 PLN	0,7%
Wielkopolskie	ORTOPEDYCZNO-REHABILITACYJNY SZPITAL KLINICZNY IM. WIKTORA DEGI	4 262 328	1,00 PLN	11,4%

Województwo	Nazwa jednostki	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu	Średnia cena produktu	Udział
	UNIwersytetu medycznego im. Karola Marcinkowskiego			
	BONIFRATERSKIE CENTRUM ZDROWIA SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	177 104	1,00 PLN	0,5%
	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ W KOŚCIANIE	176 474	0,90 PLN	0,5%
Zachodnio-Pomorskie	REGIONALNY SZPITAL W KOŁOBRZEGU	110 097	0,93 PLN	0,3%
	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZESPÓŁ ZAKŁADÓW OPIEKI ZDROWOTNEJ W GRYFICACH	70 000	1,15 PLN	0,2%
	SZPITAL WOJEWÓDZKI IM. M. KOPERNIKA W KOSZALINIE	590 386	1,15 PLN	1,6%
Średni ważony koszt 1 osobodnia				1,04 PLN

Tabela 71. Ocena kosztu osobodnia świadczeń z zakresu rehabilitacja neurologiczna (05.4306.300.02) w 2015 roku.

Województwo	Nazwa jednostki	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu	Średnia cena produktu	Udział
Małopolska	ORNR "KRZESZOWICE" - LECZNICTWO SZPITALNE	1 783 416	1,09 PLN	1,9%
	WOJEWÓDZKI SZPITAL REHABILITACYJNY IM. DR. S. JASIŃSKIEGO W ZAKOPANEM - LECZNICTWO SZPITALNE	1 345 776	1,09 PLN	1,5%
	KRAKOWSKIE CENTRUM REHABILITACJI I ORTOPEDII - LECZNICTWO SZPITALNE	1 325 028	1,09 PLN	1,4%
Dolnośląskie	DOLNOŚLĄSKIE CENTRUM REHABILITACJI SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	1 871 560	1,09 PLN	2,0%
	WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY WE WROCŁAWIU	1 394 793	1,20 PLN	1,5%
	ZESPÓŁ PROFILAKTYKI I REHABILITACJI W JANOWICACH WIELKICH - S.P.Z.O.Z.	1 829 310	1,10 PLN	2,0%
Kujawsko-Pomorskie	REGIONALNY SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. DR. WŁADYSŁAWA BIEGAŃSKIEGO W GRUDZIĄDZU	1 454 187	1,15 PLN	1,6%
	SPZOZ 10 WOJSKOWY SZPITAL KLINICZNY Z POLIKLINIKĄ	1 920 000	1,50 PLN	2,1%
	SZPITAL UNIwersYTECKI NR 1 IM. DR. ANTONIEGO JURASZA W BYDGOSZCZY	1 861 333	1,50 PLN	2,0%
Lubelskie	SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL KLINICZNY NR 4 W LUBLINIE	1 548 542	1,00 PLN	1,7%
	SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL WOJEWÓDZKI IM. PAPIEŻA JANA PAWŁA II W ZAMOŚCIU	1 654 156	1,00 PLN	1,8%
	1 WOJSKOWY SZPITAL KLINICZNY Z POLIKLINIKĄ SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ W LUBLINIE	608 798	1,00 PLN	0,7%
Lubuskie	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ MINISTERSTWA SPRAW WEWNĘTRZNYCH W ZIELONEJ GÓRZE	2 266 650	1,15 PLN	2,5%

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, z perspektywy wspólnej i z perspektywy społecznej stosowania produktu Plegridy® (peginterferon beta-1a) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego w warunkach polskich



Województwo	Nazwa jednostki	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu	Średnia cena produktu	Udział
	WIELOSPECJALISTYCZNY SZPITAL WOJEWÓDZKI W GORZOWIE WLKP. SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	1 832 940	1,15 PLN	2,0%
	SZPITAL WOJEWÓDZKI SPZOZ W ZIELONEJ GÓRZE	2 168 100	1,15 PLN	2,4%
Łódzkie	SZPITAL WOJEWÓDZKI IM. PRYMASA KARDYNAŁA STEFANA WYSZYŃSKIEGO W SIERADZU	1 240 356	1,09 PLN	1,3%
	PABIANICKIE CENTRUM MEDYCZNE SP. Z O.O	1 514 000	1,00 PLN	1,6%
	III SZPITAL MIEJSKI IM. DR KAROLA JONSCHERA W ŁODZI	2 156 317	1,09 PLN	2,3%
Mazowieckie	NIEPUBLICZNY ZESPÓŁ LECZNICZO-REHABILITACYJNY CENTRUM KOMPLEKSOWEJ REHABILITACJI SP. Z O.O.	3 241 478	1,00 PLN	3,5%
	MAZOWIECKIE CENTRUM REHABILITACJI STOCER SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	1 182 466	1,00 PLN	1,3%
	CENTRALNY SZPITAL KLINICZNY MSW W WARSZAWIE	2 702 102	1,00 PLN	2,9%
Opolskie	OPOLSKIE CENTRUM REHABILITACJI	2 476 076	1,06 PLN	2,7%
	SAMODZIELNY WOJEWÓDZKI SZPITAL DLA NERWOWO I PSYCHICZNIE CHORYCH IM. KS. BISKUPA NATHANA W BRANICACH	3 043 212	1,06 PLN	3,3%
	BRZESKIE CENTRUM MEDYCZNE	1 382 242	1,06 PLN	1,5%
Podkarpackie	SZPITAL WOJEWÓDZKI NR 2 IM. ŚW. JADWIGI KRÓLOWEJ W RZESZOWIE	1 900 000	1,11 PLN	2,1%
	WOJEWÓDZKI SZPITAL PODKARPACKI IM. JANA PAWŁA II W KROŚNIE	1 400 000	1,11 PLN	1,5%
	CENTRUM MEDYCZNE W ŁAŃCUCIE	1 547 362	1,11 PLN	1,7%
Podlaskie	SZPITAL WOJEWÓDZKI IM.KARDYNAŁA STEFANA WYSZYŃSKIEGO	1 460 986	1,02 PLN	1,6%
	SP ZOZ OŚRODEK REHABILITACJI W SUWAŁKACH	1 600 699	1,02 PLN	1,7%
	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ W HAJNÓWCE	1 598 580	1,02 PLN	1,7%
Pomorskie	NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ "NEPTUN"	1 555 978	0,95 PLN	1,7%
	SZPITAL SPECJALISTYCZNY W KOŚCIERZYŃE SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	2 850 200	1,05 PLN	3,1%
	SZPITAL IM. MIKOŁAJA KOPERNIKA	1 740 000	1,05 PLN	1,9%
Śląskie	SP ZOZ "REPTY" GÓRNOŚLĄSKIE CENTRUM REHABILITACJI	6 472 335	0,89 PLN	7,0%
	PRZEDSIĘBIORSTWO UZDROWISKOWE "USTRONI" S.A.	378 000	1,00 PLN	0,4%
	BESKIDZKI ZESPÓŁ LECZNICZO-REHABILITACYJNY SZPITAL OPIEKI DŁUGOTERMINOWEJ	1 759 858	1,00 PLN	1,9%

Województwo	Nazwa jednostki	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu	Średnia cena produktu	Udział
Świętokrzyskie	WOJEWÓDZKI SZPITAL ZESPOLONY W KIELCACH	464 284	1,05 PLN	0,5%
	ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ W KOŃSKICH	1 083 354	1,05 PLN	1,2%
	POWIATOWY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ	717 020	1,05 PLN	0,8%
Warmińsko-Mazurskie	WOJEWÓDZKI SZPITAL REHABILITACYJNY DLA DZIECI W AMERYCE	1 581 702	1,15 PLN	1,7%
	ELBLĄSKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY Z PRZYCHODNIĄ SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ W ELBLĄGU	907 026	1,15 PLN	1,0%
	"PRO-MEDICA" W ELKU SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	1 339 025	1,15 PLN	1,5%
Wielkopolskie	ORTOPEDYCZNO-REHABILITACYJNY SZPITAL KLINICZNY IM. WIKTORA DEGI UNIwersytetu MEDYCZNEGO IM.KAROLA MARCINKOWSKIEGO	1 854 828	1,50 PLN	2,0%
	BONIFRATERSKIE CENTRUM ZDROWIA SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	5 381 179	1,10 PLN	5,8%
	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ MSW CENTRUM REHABILITACJI W GÓRZNIE	2 177 661	1,10 PLN	2,4%
Zachodnio-Pomorskie	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ W CHOSZCZNI	2 870 400	1,07 PLN	3,1%
	REGIONALNE CENTRUM MEDYCZNE W BIAŁOGARDZIE SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	4 305 600	1,07 PLN	4,7%
	SAMODZIELNY PUBLICZNY WIELOSPECJALISTYCZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ W STARGARDZIE SZCZECIŃSKIM	1 291 680	1,07 PLN	1,4%
Średni ważony koszt 1 osobodnia				1,09 PLN

Tabela 72. Ocena kosztu świadczenia w pielęgniarstwie w długoterminowej domowej w 2015 roku.

Województwo	Nazwa jednostki	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu	Średnia cena produktu	Udział
Małopolska	CENTRUM MEDYCZNE "BETAMED"	200 385	24,30 PLN	6,3%
	SPECJALMED	81 030	24,30 PLN	2,5%
	NZOZ CENTRUM OPIEKI DOMOWEJ "MEDICA"	81 030	24,20 PLN	2,5%
Dolnośląskie	ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ CARITAS DIECEZJI LEGNICKIEJ	5 752	28,00 PLN	0,2%
	WIELOSPECJALISTYCZNY SZPITAL -SAMODZIELNY PUBLICZNY ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ W ZGORZELCU	4 314	28,00 PLN	0,1%
	EKUMENICZNA STACJA OPIEKI - CENTRUM PIELĘGNIARSTWA RODZINNEGO, REHABILITACJI	64 921	28,00 PLN	2,0%

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, z perspektywy wspólnej i z perspektywy społecznej stosowania produktu Plegridy® (peginterferon beta-1a) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego w warunkach polskich



Województwo	Nazwa jednostki	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu	Średnia cena produktu	Udział
	I OPIEKI PALIATYWNEJ WE WROCŁAWIU			
Kujawsko-Pomorskie	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ IM. MACIEJA Z MIECHOWA W ŁASINIE	4 500	26,00 PLN	0,1%
	NIEPUBLICZNY ZAKŁAD PIELĘGNACYJNO-OPIEKUŃCZY	35 000	25,00 PLN	1,1%
	NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ ARS MEDICA SP. Z O.O. W BRODNICY	1 137	26,00 PLN	0,0%
Lubelskie	NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ OPIEKUN	14 560	21,56 PLN	0,5%
	NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ PIELĘGNIARSKA OPIEKA DOMOWA S.C	81 686	21,56 PLN	2,6%
	BETAMED SPÓŁKA AKCYJNA	62 870	21,56 PLN	2,0%
Lubuskie	SZPITAL NA WYSPIE SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	1 825	24,00 PLN	0,1%
	CENTRUM MEDYCZNE "BETAMED"	39 420	21,60 PLN	1,2%
	DOMMED	19 345	21,60 PLN	0,6%
Łódzkie	SPECJALISTYCZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ 'FEL-MED' SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	13 693	22,50 PLN	0,4%
	NZOZ "MEDICALL"	7 775	22,50 PLN	0,2%
	NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ "MOŻ-MED"	2 148	22,50 PLN	0,1%
Mazowieckie	MEDI-SYSTEM NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ	21 535	25,00 PLN	0,7%
	PALIUM SP. Z O. O. - OPIEKA DŁUGOTERMINOWA	10 950	25,00 PLN	0,3%
	"KAŚMIN" S.C. DOM SENIORA	23 178	22,00 PLN	0,7%
Opolskie	NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ CARITAS DIECEZJI OPOLSKIEJ	144 482	23,61 PLN	4,5%
	CENTRUM MEDYCZNE "BETAMED"	123 586	23,40 PLN	3,9%
	CENTRUM MEDYCZNE "APOMED" PIOTR NOWAK	98 494	23,40 PLN	3,1%
Podkarpackie	ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ NR 2	1 472	25,75 PLN	0,0%
	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ "SANATORIUM" IM. JANA PAWŁA II W GÓRNI	18 064	26,00 PLN	0,6%
	CENTRUM MEDYCZNE W ŁAŃCUCIE	2 576	26,00 PLN	0,1%
Podlaskie	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZESPÓŁ OPIEKI PALIATYWNEJ IM. JANA PAWŁA II W SUWAŁKACH	2 196	23,50 PLN	0,1%
	NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ OMNI-MED.	42 067	21,61 PLN	1,3%
	NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ PIELĘGNIARSKA OPIEKA DOMOWA S.C.	40 113	21,50 PLN	1,3%

12.1. Uzupełniające tabele

Województwo	Nazwa jednostki	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu	Średnia cena produktu	Udział
Pomorskie	SZPITALE TCZEWSKIE	4 380	25,20 PLN	0,1%
	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ	4 380	28,00 PLN	0,1%
	NIEPUBLICZNY ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ "ZŁOTA JESIEŃ"	4 380	25,20 PLN	0,1%
Śląskie	CENTRUM MEDYCZNE "BETAMED"	1 056 682	23,60 PLN	33,1%
	CENTRUM MEDYCZNE TOMMED SP. Z O.O.	188 488	23,40 PLN	5,9%
	OŚRODEK PIELĘGNIARSTWA POMOC W ZDROWIU I W CHOROBIĘ SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	11 040	25,50 PLN	0,3%
Świętokrzyskie	CENTRUM MEDYCZNE "ZDROWIE" W KIELCACH	198 907	25,20 PLN	6,2%
	CENTRUM MEDYCZNE "BETAMED"	115 117	25,20 PLN	3,6%
	ZAKŁAD PIELĘGNIARSKIEJ OPIEKI DOMOWEJ W KIELCACH	75 252	25,20 PLN	2,4%
Warmińsko-Mazurskie	CARITAS ARCHIDIECEZJI WARMIŃSKIEJ	27 065	28,00 PLN	0,8%
	ZGROMADZENIE SIÓSTR MIŁOSIĘDZIA ŚW. WINCENTEGO A PAULO PROWINCJA CHEŁMIŃSKO-POZNAŃSKA	3 300	28,00 PLN	0,1%
	CERTUSVIA SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	4 009	28,00 PLN	0,1%
Wielkopolskie	ZAKŁAD PIELĘGNIACZYNO - OPIEKUŃCZY "HANNA"	57 959	26,00 PLN	1,8%
	SZPITAL POWIATOWY W RAWICZU SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	5 110	26,00 PLN	0,2%
	NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ ZESPÓŁ PORADNI SPECJALISTYCZNYCH "MEDYK"	5 775	26,00 PLN	0,2%
Zachodnio-Pomorskie	ZAKŁAD DOMOWEJ OPIEKI DŁUGOTERMINOWEJ	93 788	21,60 PLN	2,9%
	ANNA NOWAK - "HELP - MED"	48 190	21,60 PLN	1,5%
	NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ "MEDICAL CARE" JACEK MATUSIAK	37 859	22,16 PLN	1,2%
Średni ważony koszt 1 osobodnia				23,80 PLN

Tabela 73. Ocena kosztu 1 punktu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS) w 2015 roku – świadczenia z zakresu kardiologii.

Województwo	Nazwa jednostki	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu	Średnia cena produktu	Udział
Małopolska	UNIWERSYTECKIE LECZNICTWO SZPITALNE	149 669	9,10 PLN	5,6%
	AMBULATORYJNE LECZNICTWO SPECJALISTYCZNE	65 516	9,00 PLN	2,5%

Województwo	Nazwa jednostki	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu	Średnia cena produktu	Udział
	SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. LUDWIKA RYDYGIERA W KRAKOWIE - LECZNICTWO SZPITALNE	21 925	8,97 PLN	0,8%
Dolnośląskie	WOJEWÓDZKIE CENTRUM MEDYCZNE "DOBRZYŃSKA"	62 260	9,20 PLN	2,3%
	"MIEDZIOWE CENTRUM ZDROWIA" S.A. W LUBINIE	72 451	9,20 PLN	2,7%
	UNIwersytecki Szpital Kliniczny Im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu	53 913	9,20 PLN	2,0%
Kujawsko-Pomorskie	REGIONALNY SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. DR WŁADYSŁAWA BIEGAŃSKIEGO W GRUDZIĄDZU	44 000	8,80 PLN	1,7%
	SZPITAL UNIwersytecki Nr 2 Im. Dr Jana Biziele w Bydgoszczy	68 089	8,80 PLN	2,6%
	WOJEWÓDZKI SZPITAL ZESPOLONY IM. L. RYDYGIERA W TORUNIU	63 008	8,80 PLN	2,4%
Lubelskie	SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL WOJEWÓDZKI IM. PAPIEŻA JANA PAWŁA II W ZAMOŚCIU	210 434	9,00 PLN	7,9%
	WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY	102 863	9,00 PLN	3,9%
	SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL KLINICZNY NR 1 W LUBLINIE	17 539	8,10 PLN	0,7%
Lubuskie	WIELOSPECJALISTYCZNY SZPITAL WOJEWÓDZKI W GORZOWIE WLKP. SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	41 696	8,90 PLN	1,6%
	105 SZPITAL WOJSKOWY Z PRZYCHODNIĄ SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ W ŻARACH	28 007	8,90 PLN	1,1%
	SZPITAL WOJEWÓDZKI SPZOZ W ZIELONEJ GÓRZE	19 406	8,50 PLN	0,7%
Łódzkie	WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. M. KOPERNIKA W ŁODZI	39 791	8,50 PLN	1,5%
	SP ZOZ UNIwersytecki Szpital Kliniczny Im. Wojskowej Akademii Medycznej UM w Łodzi - Centralny Szpital Weteranów	171 502	8,45 PLN	6,4%
	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ UNIwersytecki Szpital Kliniczny Nr 1 Im. Norberta Barlickiego Uniwersytetu Medycznego	42 850	9,00 PLN	1,6%
Mazowieckie	CENTRALNY SZPITAL KLINICZNY MSW W WARSZAWIE	167 684	9,99 PLN	6,3%
	SZPITAL KLINICZNY DZIECIĄTKA JEZUS	83 157	10,00 PLN	3,1%
	CENTRUM ONKOLOGII - INSTYTUT IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE	13 704	10,00 PLN	0,5%
Opolskie	PUBLICZNY SAMODZIELNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ WOJEWÓDZKIE CENTRUM MEDYCZNE W OPOLU	69 741	10,00 PLN	2,6%
	SZPITAL WOJEWÓDZKI W OPOLU - SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ	33 099	10,00 PLN	1,2%
	MEDICUS W OPOLU	20 734	10,00 PLN	0,8%

Województwo	Nazwa jednostki	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu	Średnia cena produktu	Udział
Podkarpackie	WOJEWÓDZKI ZESPÓŁ SPECJALISTYCZNY W RZESZOWIE	75 439	8,80 PLN	2,8%
	ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ NR 2	60 534	8,80 PLN	2,3%
	WOJEWÓDZKI SZPITAL PODKARPACKI IM. JANA PAWŁA II W KROŚNIE	45 182	8,80 PLN	1,7%
Podlaskie	UNIwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku	58 903	9,50 PLN	2,2%
	SP ZOZ WOJEWÓDZKI SZPITAL ZESPOLONY IM. J. ŚNIADECKIEGO	22 376	8,55 PLN	0,8%
	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ MINISTERSTWA SPRAW WEWNĘTRZNYCH W BIAŁYMSTOKU	35 780	9,30 PLN	1,3%
Pomorskie	UNIwersyteckie Centrum Kliniczne	126 360	8,01 PLN	4,7%
	Szpital im. Mikołaja Kopernika	28 431	8,01 PLN	1,1%
	Nadmorskie Centrum Medyczne	51 239	8,01 PLN	1,9%
Śląskie	ZESPÓŁ WOJEWÓDZKICH PRZYCHODNI SPECJALISTYCZNYCH	81 198	9,20 PLN	3,0%
	"CENTRUM MEDYCZNE" SP. Z O. O	38 845	9,20 PLN	1,5%
	FUNDACJA "UNIA BRACKA"	21 047	9,15 PLN	0,8%
Świętokrzyskie	ŚWIĘTOKRZYSKIE CENTRUM ONKOLOGII W KIELCACH	19 697	8,86 PLN	0,7%
	POWIATOWY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ	32 870	8,85 PLN	1,2%
	ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ W KOŃSKICH	5 591	9,10 PLN	0,2%
Warmińsko-Mazurskie	"PRO-MEDICA" W EŁKU SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	44 620	9,30 PLN	1,7%
	WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY W OLSZTYNIE	25 052	9,30 PLN	0,9%
	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ MINISTERSTWA SPRAW WEWNĘTRZNYCH Z WARMIŃSKO-MAZURSKIM CENTRUM ONKOLOGII W OLSZTYNIE	10 790	9,30 PLN	0,4%
Wielkopolskie	SZPITAL KLINICZNY PRZEMIENIENIA PAŃSKIEGO UNIwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	109 237	9,20 PLN	4,1%
	POZNAŃSKI OŚRODEK SPECJALISTYCZNY USŁUG MEDYCZNYCH	52 199	9,00 PLN	2,0%
	NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ EUROMED SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	28 076	8,46 PLN	1,1%
Zachodnio-Pomorskie	NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ "POLMED - PRZYCHODNIA" SP Z O.O.	9 650	8,57 PLN	0,4%
	NAFIS S.A.	12 289	9,13 PLN	0,5%
	NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ W GARDNIE	5 946	8,93 PLN	0,2%

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, z perspektywy wspólnej i z perspektywy społecznej stosowania produktu Plegridy® (peginterferon beta-1a) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego w warunkach polskich



Województwo	Nazwa jednostki	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu	Średnia cena produktu	Udział
Średni ważony koszt 1 pkt w AOS (świadczenia w zakresie kardiologii)				9,04 PLN

Tabela 74. Ocena kosztu 1 punktu w zakresie świadczenia psychiatryczne ambulatoryjne dla dorosłych (04.1700.001.02) w 2015 roku.

Województwo	Nazwa jednostki	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu	Średnia cena produktu	Udział
Małopolska	SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. DR. J. BABIŃSKIEGO W KRAKOWIE - LECZNICTWO SZPITALNE	253 951	8,00 PLN	6,5%
	WOJEWÓDZKI SZPITAL PSYCHIATRYCZNY	66 901	8,00 PLN	1,7%
	UNIwersyteckie LECZNICTWO SZPITALNE	151 273	8,00 PLN	3,9%
Dolnośląskie	WOJEWÓDZKI SZPITAL DLA NERWOWO I PSYCHICZNIE CHORYCH W LUBIĄŻU	7 162	9,00 PLN	0,2%
	WOJEWÓDZKI SZPITAL DLA NERWOWO I PSYCHICZNIE CHORYCH W BOLESŁAWCU	23 526	9,00 PLN	0,6%
	DOLNOŚLĄSKIE CENTRUM ZDROWIA PSYCHICZNEGO SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	70 261	9,00 PLN	1,8%
Kujawsko-Pomorskie	WOJEWÓDZKI SZPITAL DLA NERWOWO I PSYCHICZNIE CHORYCH IM. DR JÓZEFA BEDNARZA W ŚWIECIU	11 334	9,00 PLN	0,3%
	WOJEWÓDZKI SZPITAL ZESPOLONY IM. L. RYDYGIERA W TORUNIU	242 126	9,00 PLN	6,2%
	REGIONALNY SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. DR WŁADYSŁAWA BIEGAŃSKIEGO W GRUDZIĄDZU	21 200	9,00 PLN	0,5%
Lubelskie	SZPITAL NEUROPSYCHIATRYCZNY IM. PROF. MIECZYŚLAWA KACZYŃSKIEGO SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ W LUBLINIE	58 604	7,40 PLN	1,5%
	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ W ŁUKOWIE	25 707	7,70 PLN	0,7%
	SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL KLINICZNY NR 1 W LUBLINIE	84 093	7,70 PLN	2,1%
Lubuskie	WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY DLA NERWOWO I PSYCHICZNIE CHORYCH SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ W CIBORZU	70 510	9,03 PLN	1,8%
	SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL DLA NERWOWO I PSYCHICZNIE CHORYCH W MIĘDZYRZECZU	29 088	9,00 PLN	0,7%
	WIELOSPECJALISTYCZNY SZPITAL WOJEWÓDZKI W GÓRZOWIE WLKP. SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	43 140	9,00 PLN	1,1%
Łódzkie	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ CENTRALNY SZPITAL KLINICZNY INSTYTUT STOMATOLOGII UNIwersYTETU MEDYCZNEGO W ŁODZI	223 027	10,00 PLN	5,7%

Województwo	Nazwa jednostki	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu	Średnia cena produktu	Udział
	SZPITAL WOJEWÓDZKI IM. JANA PAWŁA II W BĘŁCHATOWIE	36 516	8,91 PLN	0,9%
	SPECJALISTYCZNY PSYCHIATRYCZNY ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ W ŁODZI	493 076	8,88 PLN	12,6%
Mazowieckie	MAZOWIECKIE SPECJALISTYCZNE CENTRUM ZDROWIA IM.PROF. JANA MAZURKIEWICZA W PRUSZKOWIE	45 833	9,00 PLN	1,2%
	INSTYTUT PSYCHIATRII I NEUROLOGII	226 009	9,00 PLN	5,8%
	SAMODZIELNY WOJEWÓDZKI PUBLICZNY ZESPÓŁ ZAKŁADÓW PSYCHIATRYCZNEJ OPIEKI ZDROWOTNEJ IM. DR BARBARY BORZYM W RADOMIU	83 831	9,00 PLN	2,1%
Opolskie	SAMODZIELNY WOJEWÓDZKI SZPITAL DLA NERWOWO I PSYCHICZNIE CHORYCH IM. KS. BISKUPA NATHANA W BRANICACH	7 300	8,35 PLN	0,2%
	WOJEWÓDZKI SPECJALISTYCZNY ZESPÓŁ NEUROPSYCHIATRYCZNY IM. ŚW. JADWIGI	86 842	8,35 PLN	2,2%
	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ W GŁUCHOŁAZACH	23 983	8,14 PLN	0,6%
Podkarpackie	SPECJALISTYCZNY PSYCHIATRYCZNY ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ IM. PROFESORA ANTONIEGO KĘPIŃSKIEGO W JAROSŁAWIU	73 136	8,60 PLN	1,9%
	WOJEWÓDZKI PODKARPACKI SZPITAL PSYCHIATRYCZNY IM. PROF. EUGENIUSZA BRZEZICKIEGO W ŻURAWICY	37 970	8,60 PLN	1,0%
	ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ W DĘBICY	34 927	8,60 PLN	0,9%
Podlaskie	SAMODZIELNY PUBLICZNY PSYCHIATRYCZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ IM. DR. STANISŁAWA DERESZA W CHOROSZCZY	71 967	8,80 PLN	1,8%
	SPECJALISTYCZNY PSYCHIATRYCZNY SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ W SUWAŁKACH	28 556	8,80 PLN	0,7%
	CENTRUM ZDROWIA PSYCHICZNEGO STASZICA	78 193	8,80 PLN	2,0%
Pomorskie	SZPITAL DLA NERWOWO I PSYCHICZNIE CHORYCH IM. ST. KRYZANA	97 145	8,24 PLN	2,5%
	SAMODZIELNY PUBLICZNY SPECJALISTYCZNY PSYCHIATRYCZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ	62 359	7,93 PLN	1,6%
	NIEPUBLICZNY SPECJALISTYCZNY PSYCHIATRYCZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ "SON"	121 600	8,24 PLN	3,1%
Śląskie	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ PAŃSTWOWY SZPITAL DLA NERWOWO I PSYCHICZNIE CHORYCH W RYBNIKU	18 739	9,00 PLN	0,5%
	WOJEWÓDZKI SZPITAL NEUROPSYCHIATRYCZNY IM. DR EMILA CYRANA W LUBLIŃCU	9 704	9,00 PLN	0,2%
	SP ZOZ SZPITAL PSYCHIATRYCZNY	9 912	9,00 PLN	0,3%

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, z perspektywy wspólnej i z perspektywy społecznej stosowania produktu Plegridy® (peginterferon beta-1a) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego w warunkach polskich



Województwo	Nazwa jednostki	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu	Średnia cena produktu	Udział
Świętokrzyskie	ŚWIĘTOKRZYSKIE CENTRUM PSYCHIATRII W MORAWICY	115 702	7,20 PLN	3,0%
	SZPITAL SPECJALISTYCZNY DUCHA ŚWIĘTEGO W SANDOMIERZU	35 908	8,00 PLN	0,9%
	NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ "NADZIEJA RODZINIE" W KIELCACH	33 756	7,20 PLN	0,9%
Warmińsko-Mazurskie	WOJEWÓDZKI ZESPÓŁ LECZNICTWA PSYCHIATRYCZNEGO W OLSZTYNIE	102 000	8,30 PLN	2,6%
	SZPITAL PSYCHIATRYCZNY SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ	54 924	8,40 PLN	1,4%
	ELBLĄSKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY Z PRZYCHODNIĄ SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ W ELBLĄGU	16 408	8,40 PLN	0,4%
Wielkopolskie	SPZOZ WOJEWÓDZKI SZPITAL DLA NERWOWO I PSYCHICZNIE CHORYCH "DZIEKANKA" IM. ALEKSANDRA PIOTROWSKIEGO	30 360	8,00 PLN	0,8%
	SZPITAL KLINICZNY IM. KAROLA JONSCHERA UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU	7 248	8,00 PLN	0,2%
	ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ MULTIMED S.C.	286 982	8,00 PLN	7,3%
Zachodnio-Pomorskie	SAMODZIELNY PUBLICZNY SPECJALISTYCZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ "ZDROJE"	123 609	8,70 PLN	3,2%
	MEDISON SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ W KOSZALINIE	34 183	8,68 PLN	0,9%
	SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL KLINICZNY NR 1 IM. PROF.TADEUSZA SOKOŁOWSKIEGO PUM	40 909	8,70 PLN	1,0%
Średni ważony koszt 1				8,55 PLN

Tabela 75. Ocena kosztu punktu za świadczenia psychiatryczne dla dorosłych (np. osobodzień w oddziale psychiatrycznym) w 2015.

Województwo	Nazwa jednostki	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu	Średnia cena produktu	Udział
Małopolska	SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. DR. J. BABIŃSKIEGO W KRAKOWIE - LECZNICTWO SZPITALNE	1 849 032	11,00 PLN	4,2%
	WOJEWÓDZKI SZPITAL PSYCHIATRYCZNY	572 455	11,00 PLN	1,3%
	UNIWERSYTECKIE LECZNICTWO SZPITALNE	361 295	11,00 PLN	0,8%
Dolnośląskie	WOJEWÓDZKI SZPITAL DLA NERWOWO I PSYCHICZNIE CHORYCH W LUBIĄŻU	602 282	10,70 PLN	1,4%
	WOJEWÓDZKI SZPITAL DLA NERWOWO I PSYCHICZNIE CHORYCH W BOLESŁAWCU	122 796	10,70 PLN	0,3%
	DOLNOŚLĄSKIE CENTRUM ZDROWIA PSYCHICZNEGO SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	935 203	10,70 PLN	2,1%

Województwo	Nazwa jednostki	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu	Średnia cena produktu	Udział
Kujawsko-Pomorskie	WOJEWÓDZKI SZPITAL DLA NERWOWO I PSYCHICZNIE CHORYCH IM. DR JÓZEFA BEDNARZA W ŚWIECIU	1 595 322	12,35 PLN	3,6%
	WOJEWÓDZKI SZPITAL ZESPOLONY IM. L. RYDYGIERA W TORUNIU	668 447	12,45 PLN	1,5%
	REGIONALNY SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. DR WŁADYSŁAWA BIEGAŃSKIEGO W GRUDZIĄDZU	405 150	12,35 PLN	0,9%
Lubelskie	SZPITAL NEUROPSYCHIATRYCZNY IM. PROF. MIECZYSLAWA KACZYŃSKIEGO SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ W LUBLINIE	1 647 765	10,51 PLN	3,8%
	SAMODZIELNY PUBLICZNY WOJEWÓDZKI SZPITAL PSYCHIATRYCZNY W RADECNICY	592 810	9,77 PLN	1,4%
	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ W ŁUKOWIE	560 260	9,46 PLN	1,3%
Lubuskie	WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY DLA NERWOWO I PSYCHICZNIE CHORYCH SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ W CIBORZU	640 575	10,50 PLN	1,5%
	SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL DLA NERWOWO I PSYCHICZNIE CHORYCH W MIĘDZYRZECZU	629 625	9,70 PLN	1,4%
	WIELOSPECJALISTYCZNY SZPITAL WOJEWÓDZKI W GORZOWIE WLKP. SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	525 600	9,70 PLN	1,2%
Łódzkie	SPECJALISTYCZNY PSYCHIATRYCZNY ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ W ŁODZI	1 690 176	10,50 PLN	3,9%
	SZPITAL WOJEWÓDZKI IM. PRYMASA KARDYNAŁA STEFANA WYSZYŃSKIEGO W SIERADZU	1 307 636	11,00 PLN	3,0%
	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ CENTRALNY SZPITAL KLINICZNY INSTYTUT STOMATOLOGII UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO W ŁODZI	590 546	11,60 PLN	1,3%
Mazowieckie	MAZOWIECKIE SPECJALISTYCZNE CENTRUM ZDROWIA IM.PROF. JANA MAZURKIEWICZA W PRUSZKOWIE	1 764 893	12,00 PLN	4,0%
	INSTYTUT PSYCHIATRII I NEUROLOGII	1 145 997	12,00 PLN	2,6%
	SAMODZIELNY WOJEWÓDZKI PUBLICZNY ZESPÓŁ ZAKŁADÓW PSYCHIATRYCZNEJ OPIEKI ZDROWOTNEJ IM. DR BARBARY BORZYM W RADOMIU	1 642 500	12,00 PLN	3,8%
Opolskie	SAMODZIELNY WOJEWÓDZKI SZPITAL DLA NERWOWO I PSYCHICZNIE CHORYCH IM. KS. BISKUPA NATHANA W BRANICACH	661 596	10,62 PLN	1,5%
	WOJEWÓDZKI SPECJALISTYCZNY ZESPÓŁ NEUROPSYCHIATRYCZNY IM. ŚW. JADWIGI	753 019	11,55 PLN	1,7%
	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ W GŁUCHOŁAZACH	149 441	9,66 PLN	0,3%
Podkarpackie	SPECJALISTYCZNY PSYCHIATRYCZNY ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ IM. PROFESORA ANTONIEGO KĘPIŃSKIEGO W JAROSŁAWIU	1 120 191	10,60 PLN	2,6%

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, z perspektywy wspólnej i z perspektywy społecznej stosowania produktu Plegridy® (peginterferon beta-1a) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego w warunkach polskich



Województwo	Nazwa jednostki	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu	Średnia cena produktu	Udział
	WOJEWÓDZKI PODKARPACKI SZPITAL PSYCHIATRYCZNY IM. PROF. EUGENIUSZA BRZEZICKIEGO W ŻURAWICY	517 851	10,60 PLN	1,2%
	ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ W DĘBICY	540 155	10,60 PLN	1,2%
Podlaskie	SAMODZIELNY PUBLICZNY PSYCHIATRYCZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ IM. DR. STANISŁAWA DERESZA W CHOROSZCZY	1 084 050	10,20 PLN	2,5%
	SPECJALISTYCZNY PSYCHIATRYCZNY SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ W SUWAŁKACH	416 100	10,20 PLN	1,0%
	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ W HAJNÓWCE	295 650	10,20 PLN	0,7%
Pomorskie	SZPITAL DLA NERWOWO I PSYCHICZNIE CHORYCH IM. ST. KRYZANA	856 992	10,51 PLN	2,0%
	WOJEWÓDZKI SZPITAL PSYCHIATRYCZNY IM. PROF. TADEUSZA BILIKIEWICZA W GDAŃSKU	1 467 300	11,24 PLN	3,4%
	SAMODZIELNY PUBLICZNY SPECJALISTYCZNY PSYCHIATRYCZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ	273 750	10,08 PLN	0,6%
Śląskie	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ PAŃSTWOWY SZPITAL DLA NERWOWO I PSYCHICZNIE CHORYCH W RYBNIKU	1 628 763	11,00 PLN	3,7%
	WOJEWÓDZKI SZPITAL NEUROPSYCHIATRYCZNY IM. DR EMILA CYRANA W LUBLIŃCU	1 799 789	11,00 PLN	4,1%
	SP ZOZ SZPITAL PSYCHIATRYCZNY	1 125 294	11,00 PLN	2,6%
Świętokrzyskie	SZPITAL SPECJALISTYCZNY DUCHA ŚWIĘTEGO W SANDOMIERZU	274 500	10,45 PLN	0,6%
	ŚWIĘTOKRZYSKIE CENTRUM PSYCHIATRII W MORAWICY	2 485 650	11,50 PLN	5,7%
	-	-	-	0,0%
Warmińsko-Mazurskie	WOJEWÓDZKI ZESPÓŁ LECZNICTWA PSYCHIATRYCZNEGO W OLSZTYNIE	1 079 282	10,60 PLN	2,5%
	SZPITAL PSYCHIATRYCZNY SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ	505 865	10,60 PLN	1,2%
	SAMODZIELNY PUBLICZNY SPECJALISTYCZNY PSYCHIATRYCZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ WE FROMBORKU	825 677	10,60 PLN	1,9%
Wielkopolskie	WOJEWÓDZKI SZPITAL NEUROPSYCHIATRYCZNY IM. OSKARA BIELAWSKIEGO W KOŚCIANIE	2 081 477	11,50 PLN	4,8%
	SPZOZ WOJEWÓDZKI SZPITAL DLA NERWOWO I PSYCHICZNIE CHORYCH "DZIEKANKA" IM. ALEKSANDRA PIOTROWSKIEGO	1 700 127	11,50 PLN	3,9%
	SZPITAL KLINICZNY IM. KAROLA JONSCHERA UNIwersYTETU MEDYCZNEGO IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU	447 336	11,50 PLN	1,0%
Zachodnio-	SAMODZIELNY PUBLICZNY SPECJALISTYCZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ "ZDROJE"	911 417	10,50 PLN	2,1%

Województwo	Nazwa jednostki	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu	Średnia cena produktu	Udział
Pomorskie	MEDISON SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ W KOSZALINIE	417 120	10,50 PLN	1,0%
	SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL KLINICZNY NR 1 IM. PROF.TADEUSZA SOKOŁOWSKIEGO PUM	491 087	10,50 PLN	1,1%
Średni ważony koszt 1				11,04 PLN

Tabela 76. Ocena kosztu jednostkowego *oxybutyninum*.

Produkt	Zawartość opakowania	EAN	Cena detaliczna	Dopłata świadczeniobiorcy	Kwota refundacji NFZ	Sprzedaż opakowań w 2014	Kształt rynku DDD (15mg)
Ditropan, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990163519	15,40 PLN	6,50 PLN	8,90 PLN	94 593,0	50,6%
Ditropan, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909997013947	14,43 PLN	5,53 PLN	8,90 PLN	4 956,0	2,7%
Driptane, tabl., 5 mg	60 tabl.	5909990783816	25,43 PLN	7,63 PLN	17,80 PLN	40 219,0	43,0%
Driptane, tabl., 5 mg	60 tabl.	5909997065892	24,88 PLN	7,46 PLN	17,74 PLN	3 431,5	3,7%
Ważony rynkiem sprzedaży koszt 1 DDD z perspektywy NFZ (wartości zaokrąglone)							0,8893 PLN
Roczny koszt terapii w dawce 1 DDD z perspektywy NFZ (wartości zaokrąglone)							324,82 PLN

Tabela 77. Ocena kosztu jednostkowego *methylprednisolonum* 1g.

Lek	zawartość opakowania	EAN	Cena detaliczna	Dopłata świadczeniobiorcy	Kwota refundacji NFZ	Sprzedaż opakowań w 2014	Kształt rynku
Meprelon, 1000 mg	1 fiol. (+1 rozp.)	5909990939220	65,22 PLN	3,20 PLN	62,02 PLN	232,0	9,8%
Solu-Medrol, 1000 mg	1 fiol. (+1 rozp.)	5909990236817	98,73 PLN	36,71 PLN	62,02 PLN	2 133,0	90,2%
Ważony rynkiem sprzedaży koszt 1 opakowania z perspektywy NFZ							62,02 PLN
Ważony rynkiem sprzedaży koszt 1 opakowania z perspektywy świadczeniobiorcy							33,42 PLN

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, z perspektywy wspólnej i z perspektywy społecznej stosowania produktu Plegridy® (peginterferon beta-1a) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego w warunkach polskich



Tabela 78. Ocena kosztu jednostkowego *clopidogrelum* 75 mg.

Lek	Zawartość opakowania	EAN	Cena detaliczna	Dopłata świadczeniobiorcy	Kwota refundacji NFZ	Sprzedaż opakowań w 2014	Kształt rynku
Agregex, tabl. powl., 75 mg	28	5909990754748	25,97 PLN	7,79 PLN	18,18 PLN	135 562,0	16,5%
Areplex, tabl. powl., 75 mg	28	5909991167011	37,26 PLN	19,08 PLN	18,18 PLN	307 986,5	37,5%
Carder, tabl. powl., 75 mg	28	5909990760244	23,65 PLN	7,10 PLN	16,55 PLN	2 418,0	0,3%
Clopidix, tabl. powl., 75 mg	28	5909990625826	25,97 PLN	7,79 PLN	18,18 PLN	88 531,3	10,8%
Clopidogrel Apotex, tabl. powl., 75 mg	28	5909990774401	26,41 PLN	8,23 PLN	18,18 PLN	27 857,0	3,4%
Clopidogrel Genoptim, tabl. powl., 75 mg	28	5909990762194	22,11 PLN	6,63 PLN	15,48 PLN	-	0,0%
Clopidogrel GSK, tabl. powl., 75 mg	28	5909990768776	24,10 PLN	7,23 PLN	16,87 PLN	30 471,8	3,7%
Clopidogrel KRKA, tabl. powl., 75 mg	28	5909991029388	24,84 PLN	7,45 PLN	17,39 PLN	5 597,0	0,7%
Clopidogrel Teva, tabl. powl., 75 mg	28	5909990718245	26,89 PLN	8,71 PLN	18,18 PLN	9 888,0	1,2%
Clopigamma, tabl. powl., 75 mg	28	5909990775750	23,70 PLN	7,11 PLN	16,59 PLN	148,0	0,0%
Cloropid, tabl. powl., 75 mg	28	5909990851300	22,78 PLN	6,83 PLN	15,95 PLN	4 741,0	0,6%
Grepid, tabl. powl., 75 mg	28	5909990727667	22,06 PLN	6,62 PLN	15,44 PLN	10 541,0	1,3%
Pegorel, tabl. powl., 75 mg	28	5909990793730	22,12 PLN	6,64 PLN	15,48 PLN	58 322,0	7,1%
Plavocorin, tabl. powl., 75 mg	28	5909990762729	28,81 PLN	10,63 PLN	18,18 PLN	62 495,0	7,6%
Trombex, tabl. powl., 75 mg	28	5909990712793	31,64 PLN	13,46 PLN	18,18 PLN	1 533,0	0,2%
Trombex, tabl. powl., 75 mg	30	5909990712809	33,72 PLN	14,24 PLN	19,48 PLN	-	0,0%
Trombex, tabl. powl., 75 mg	90	5909990712830	94,88 PLN	36,44 PLN	58,44 PLN	-	0,0%
Vixam, tabl., 75 mg	30	5909990866533	29,03 PLN	9,55 PLN	19,48 PLN	-	0,0%
Zyllt, tabl. powl., 75 mg	28	5909991109219	26,41 PLN	8,23 PLN	18,18 PLN	76 282,5	9,3%
Ważony rynkiem sprzedaży koszt dawki 75 mg/tabł. z perspektywy NFZ							0,6386 PLN
Ważony rynkiem sprzedaży koszt dawki 75 mg/tabł. z perspektywy świadczeniobiorcy							0,4351 PLN

Tabela 79. Ocena kosztu jednostkowego *bisoprololum* 5 mg.

Lek	Zawartość opakowania	EAN	Cena detaliczna	Dopłata świadczeniobiorcy	Kwota refundacji NFZ	Sprzedaż opakowań w 2014	Kształt rynku
Bicardef 5 mg, tabl. powł., 5 mg	90	5909991197063	15,05 PLN	4,80 PLN	10,25 PLN	-	0,0%
Bicardef 5 mg, tabl. powł., 5 mg	60	5909991197070	10,28 PLN	3,20 PLN	7,08 PLN	-	0,0%
Bisoprolol Actavis, tabl., 5 mg	30	5909990813483	5,39 PLN	3,32 PLN	2,07 PLN	13,0	0,0%
Bisoratio 5, tabl., 5 mg	30	5909991015015	6,77 PLN	4,70 PLN	2,07 PLN	913 502,0	54,1%
Coronal 5, tabl. powł., 5 mg	30	5909990633791	6,74 PLN	4,67 PLN	2,07 PLN	651 671,0	38,6%
Coronal 5, tabl. powł., 5 mg	60	5909990633807	10,55 PLN	3,22 PLN	7,33 PLN	3,0	0,0%
Sobycor, tabl. powł., 5 mg	30	5909991097400	6,74 PLN	4,67 PLN	2,07 PLN	87 234,0	5,2%
Sobycor, tabl. powł., 5 mg	60	5909991097448	13,24 PLN	5,91 PLN	7,33 PLN	36 504,5	2,2%
Ważony rynkiem sprzedaży koszt dawki 5 mg/tabł. z perspektywy NFZ							0,0701 PLN
Ważony rynkiem sprzedaży koszt dawki 5 mg/tabł. z perspektywy świadczeniobiorcy							0,1550 PLN

Tabela 80. Ocena kosztu jednostkowego *atorvastatinum* 20 mg.

Lek	Zawartość opakowania	EAN	Cena detaliczna	Dopłata świadczeniobiorcy	Kwota refundacji NFZ	Sprzedaż opakowań w 2014	Kształt rynku
Apo-Atorva, tabl. powł., 20 mg	30	5909990787609	18,50 PLN	12,77 PLN	5,73 PLN	194 836,0	2,1%
Atorgamma, tabl. powł., 20 mg	30	5909990792573	11,53 PLN	5,80 PLN	5,73 PLN	117,0	0,0%
Atoris, tabl. powł., 20 mg	90	5909990419173	40,81 PLN	23,63 PLN	17,18 PLN	203 560,5	2,2%
Atoris, tabl. powł., 20 mg	30	5909990991914	14,25 PLN	8,52 PLN	5,73 PLN	1 808 274,0	19,9%
Atoris, tabl. powł., 20 mg	60	5909991013806	27,92 PLN	16,47 PLN	11,45 PLN	226 031,9	2,5%
Atorvagen, tabl. powł., 20 mg	30	5909990938926	10,62 PLN	4,89 PLN	5,73 PLN	62 668,0	0,7%
Atorvastatin Arrow, tabl. powł., 20 mg	30	5909990961474	11,12 PLN	5,39 PLN	5,73 PLN	118 931,0	1,3%
Atorvastatin Bluefish, tabl. powł., 20 mg	30	5909990887279	10,73 PLN	5,00 PLN	5,73 PLN	173 150,0	1,9%
Atorvastatin Genoptim, tabl. powł., 20 mg	30	5909990899920	9,88 PLN	4,15 PLN	5,73 PLN	33 879,0	0,4%
Atorvastatinum 123ratio, tabl. powł., 20 mg	30	5909990849086	11,19 PLN	5,46 PLN	5,73 PLN	95 222,0	1,0%
Atorvasterol, tabl. powł., 20 mg	30	5909990077939	20,15 PLN	14,42 PLN	5,73 PLN	943 168,3	10,4%
Atorvox, tabl. powł., 20 mg	30	5909990573530	17,20 PLN	11,47 PLN	5,73 PLN	411 757,9	4,5%
Atractin, tabl. powł., 20 mg	30	5909990078264	16,02 PLN	10,29 PLN	5,73 PLN	245 567,3	2,7%
Atrox 20, tabl. powł., 20 mg	30	5909991124717	15,39 PLN	9,66 PLN	5,73 PLN	817 651,7	9,0%

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, z perspektywy wspólnej i z perspektywy społecznej stosowania produktu Plegridy® (peginterferon beta-1a) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego w warunkach polskich



Lek	Zawartość opakowania	EAN	Cena detaliczna	Dopłata świadczeniobiorcy	Kwota refundacji NFZ	Sprzedaż opakowań w 2014	Kształt rynku
Corator, tabl. powł., 20 mg	30	5909991151010	16,52 PLN	10,79 PLN	5,73 PLN	215 546,0	2,4%
Lambrinex, tabl. powł., 20 mg	30	5909990905638	11,11 PLN	5,38 PLN	5,73 PLN	742 426,0	8,2%
Larus, tabl. powł., 20 mg	30	5909990078707	13,94 PLN	8,21 PLN	5,73 PLN	70 058,0	0,8%
Pharmastatin, tabl. powł., 20 mg	30	5909990745579	12,77 PLN	7,04 PLN	5,73 PLN	18 851,0	0,2%
Storvas, tabl. powł., 20 mg	30	5909990755561	14,13 PLN	8,40 PLN	5,73 PLN	62 371,0	0,7%
Storvas CRT, tabl. powł., 20 mg	30	5909991042103	11,20 PLN	5,47 PLN	5,73 PLN	47 874,0	0,5%
Torvacard 20, tabl. powł., 20 mg	30	5909990338368	15,33 PLN	9,60 PLN	5,73 PLN	643 923,0	7,1%
Torvalipin, tabl. powł., 20 mg	30	5909990053230	15,27 PLN	9,54 PLN	5,73 PLN	710 742,0	7,8%
Tulip, tabl. powł., 20 mg	30	5909990998913	16,98 PLN	11,25 PLN	5,73 PLN	829 779,5	9,1%
Tulip, tabl. powł., 20 mg	60	5909990998920	29,06 PLN	17,61 PLN	11,45 PLN	321 623,8	3,5%
Tulip, tabl. powł., 20 mg	90	5909990998937	41,71 PLN	24,53 PLN	17,18 PLN	105 270,1	1,2%
Ważony rynkiem sprzedaży koszt dawki 20 mg/tabł. z perspektywy NFZ							0,1910 PLN
Ważony rynkiem sprzedaży koszt dawki 20 mg/tabł. z perspektywy świadczeniobiorcy							0,3163 PLN

Tabela 81. Ocena kosztu jednostkowego SSRI w DDD (fluoksetinum 20 mg; fluvoxaminum 100 mg; paroksetinum 20 mg; sertralinum 50 mg).

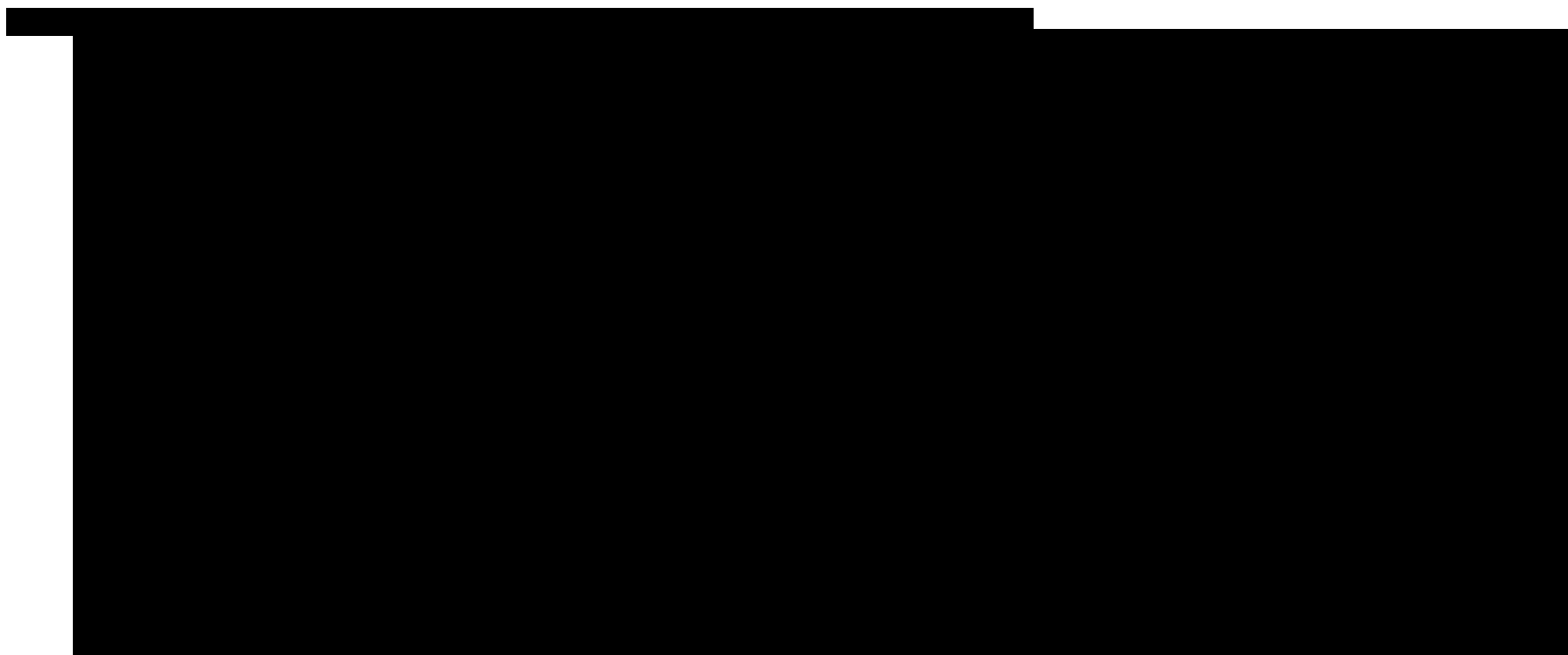
Substancja czynna	Lek	EAN	Zawartość opakowania	Cena detaliczna	Dopłata świadczeniobiorcy	Kwota refundacji NFZ	Sprzedaż opakowań w 2014	Kształt rynku
Fluoksetinum	Andepin, kaps. twarde, 20 mg	5909991065515	30	18,26 PLN	8,64 PLN	9,62 PLN	135 396,9	3,75%
Fluoksetinum	Bioxetin, tabl., 20 mg	5909990372317	30	22,93 PLN	13,31 PLN	9,62 PLN	158 785,7	4,40%
Fluoksetinum	Deprexetin, kaps., 20 mg	5909990747610	30	19,98 PLN	10,36 PLN	9,62 PLN	4 162,0	0,12%
Fluoksetinum	Fluoksetyna EGIS, kaps. twarde, 20 mg	5909990776955	28	15,83 PLN	6,85 PLN	8,98 PLN	70 232,0	1,82%
Fluoksetinum	Fluoxetin Polpharma, kaps. twarde, 20 mg	5909990770311	30	19,42 PLN	9,80 PLN	9,62 PLN	76 298,5	2,12%
Fluoksetinum	Fluxemed, kaps. twarde, 20 mg	5909990742509	30	14,43 PLN	4,81 PLN	9,62 PLN	75 278,7	2,09%
Fluoksetinum	Seronil, tabl. powł., 10 mg	5909990374311	30	16,34 PLN	11,52 PLN	4,82 PLN	91 976,0	1,27%
Fluoksetinum	Seronil, tabl. powł., 10 mg	5909990374328	100	47,58 PLN	31,54 PLN	16,04 PLN	11 908,8	0,55%
Fluoksetinum	Seronil, kaps. twarde, 20 mg	5909990374410	30	24,00 PLN	14,38 PLN	9,62 PLN	141 145,2	3,91%
Fluoksetinum	Seronil, kaps. twarde, 20 mg	5909990374427	100	66,99 PLN	34,91 PLN	32,08 PLN	37 293,7	3,45%
Fluvoxaminum	Fevarin, tabl. powł., 50 mg	5909990347728	60	46,36 PLN	36,74 PLN	9,62 PLN	23 713,0	0,66%
Fluvoxaminum	Fevarin, tabl. powł., 100 mg	5909990347827	30	46,36 PLN	36,74 PLN	9,62 PLN	20 694,0	0,57%
Paroksetinum	Arketis tabletki 20 mg, tabl., 20 mg	5909990047109	30	23,39 PLN	13,77 PLN	9,62 PLN	80 827,2	2,24%
Paroksetinum	Parogen, tabl. powł., 20 mg	5902023772368	30	13,04 PLN	3,91 PLN	9,13 PLN	-	0,00%

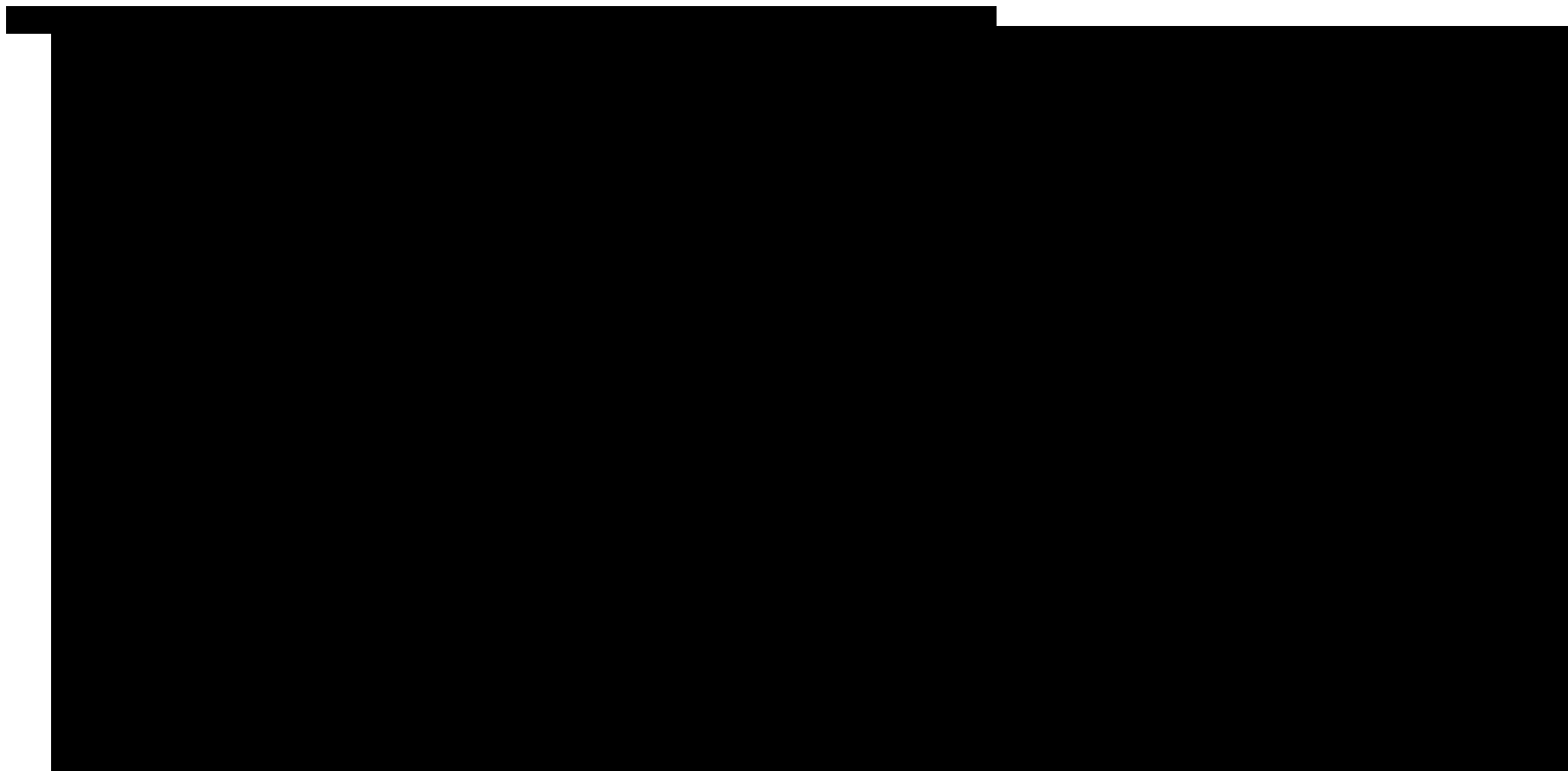
Substancja czynna	Lek	EAN	Zawartość opakowania	Cena detaliczna	Dopłata świadczeniobiorcy	Kwota refundacji NFZ	Sprzedaż opakowań w 2014	Kształt rynku
Paroxetinum	Parogen, tabl. powł., 20 mg	5902023772375	60	24,57 PLN	7,37 PLN	17,20 PLN	-	0,00%
Paroxetinum	Parogen, tabl. powł., 20 mg	5909990425877	30	21,68 PLN	12,06 PLN	9,62 PLN	140 859,0	3,90%
Paroxetinum	Parogen, tabl. powł., 20 mg	5909990425884	60	41,85 PLN	22,60 PLN	19,25 PLN	44 785,0	2,48%
Paroxetinum	Parogen, tabl. powł., 20 mg	5909997225579	30	12,84 PLN	3,85 PLN	8,99 PLN	-	0,00%
Paroxetinum	Paroxetine Aurobindo, tabl. powł., 20 mg	5909990655724	30	13,05 PLN	3,92 PLN	9,13 PLN	849,0	0,02%
Paroxetinum	Paroxinor, tabl. powł., 20 mg	5909990798346	30	13,18 PLN	3,95 PLN	9,23 PLN	214 410,3	5,94%
Paroxetinum	Paxtin 20, tabl. powł., 20 mg	5909990010189	30	22,82 PLN	13,20 PLN	9,62 PLN	47 363,0	1,31%
Paroxetinum	Paxtin 40, tabl. powł., 40 mg	5909990010202	30	44,12 PLN	24,87 PLN	19,25 PLN	5 888,0	0,33%
Paroxetinum	Rexetin, tabl. powł., 20 mg	5909991006310	30	24,38 PLN	14,76 PLN	9,62 PLN	98 542,7	2,73%
Paroxetinum	Xetanor 20 mg, tabl. powł., 20 mg	5909990570515	30	23,39 PLN	13,77 PLN	9,62 PLN	60 335,0	1,67%
Sertralinum	ApoSerta, tabl. powł., 50 mg	5909991106898	30	13,75 PLN	4,13 PLN	9,62 PLN	944,0	0,03%
Sertralinum	ApoSerta, tabl. powł., 100 mg	5909991106904	30	25,97 PLN	7,79 PLN	18,18 PLN	280,0	0,02%
Sertralinum	Asentra, tabl. powł., 50 mg	5909990963218	28	19,92 PLN	10,94 PLN	8,98 PLN	148 080,6	3,83%
Sertralinum	Asentra, tabl. powł., 100 mg	5909990963317	28	34,79 PLN	16,82 PLN	17,97 PLN	34 841,0	1,80%
Sertralinum	Asertin 100, tabl. powł., 100 mg	5909990422685	30	28,81 PLN	9,56 PLN	19,25 PLN	115 943,0	6,43%
Sertralinum	Asertin 50, tabl. powł., 50 mg	5909990422692	30	13,75 PLN	4,13 PLN	9,62 PLN	428 752,7	11,89%
Sertralinum	Miravil, tabl. powł., 50 mg	5909990804344	30	13,18 PLN	3,95 PLN	9,23 PLN	34 067,9	0,94%
Sertralinum	Miravil, tabl. powł., 100 mg	5909990804368	30	24,84 PLN	7,45 PLN	17,39 PLN	9 502,0	0,53%
Sertralinum	Sertagen, tabl. powł., 100 mg	5909990046621	28	22,32 PLN	6,70 PLN	15,62 PLN	28 738,0	1,49%
Sertralinum	Sertagen, tabl. powł., 50 mg	5909990046690	28	11,87 PLN	3,56 PLN	8,31 PLN	95 376,0	2,47%
Sertralinum	Sertralina KRKA, tabl. powł., 50 mg	5909990919888	30	12,05 PLN	3,62 PLN	8,43 PLN	13 047,0	0,36%
Sertralinum	Sertralina KRKA, tabl. powł., 100 mg	5909990919987	30	22,57 PLN	6,77 PLN	15,80 PLN	5 669,0	0,31%
Sertralinum	Sertraline Aurobindo, tabl. powł., 50 mg	5909990636129	28	11,74 PLN	3,52 PLN	8,22 PLN	869,0	0,02%
Sertralinum	Sertraline Bluefish, tabl. powł., 50 mg	5909991041106	30	11,36 PLN	3,41 PLN	7,95 PLN	1 779,0	0,05%
Sertralinum	Sertraline Bluefish, tabl. powł., 100 mg	5909991041199	30	21,21 PLN	6,36 PLN	14,85 PLN	868,0	0,05%
Sertralinum	Sertralinum 123ratio, tabl. powł., 50 mg	5909990049943	30	14,08 PLN	4,46 PLN	9,62 PLN	98,0	0,00%
Sertralinum	Sertralinum 123ratio, tabl. powł., 100 mg	5909990049981	30	24,84 PLN	7,45 PLN	17,39 PLN	69,0	0,00%
Sertralinum	Sertranorm, tabl. powł., 50 mg	5909990663040	30	13,63 PLN	4,09 PLN	9,54 PLN	26 113,0	0,72%
Sertralinum	Sertranorm, tabl. powł., 100 mg	5909990663163	30	26,88 PLN	8,06 PLN	18,82 PLN	7 323,0	0,41%
Sertralinum	Setalof, tabl. powł., 50 mg	5909990571925	30	13,75 PLN	4,13 PLN	9,62 PLN	402 181,8	11,15%
Sertralinum	Setalof, tabl. powł., 100 mg	5909990571963	30	28,81 PLN	9,56 PLN	19,25 PLN	122 006,7	6,76%
Sertralinum	Stimuloton, tabl. powł., 50 mg	5909990994816	30	23,39 PLN	13,77 PLN	9,62 PLN	24 701,0	0,68%
Sertralinum	Zolof, tabl. powł., 50 mg	5909990753116	28	29,39 PLN	20,41 PLN	8,98 PLN	61 191,0	1,58%

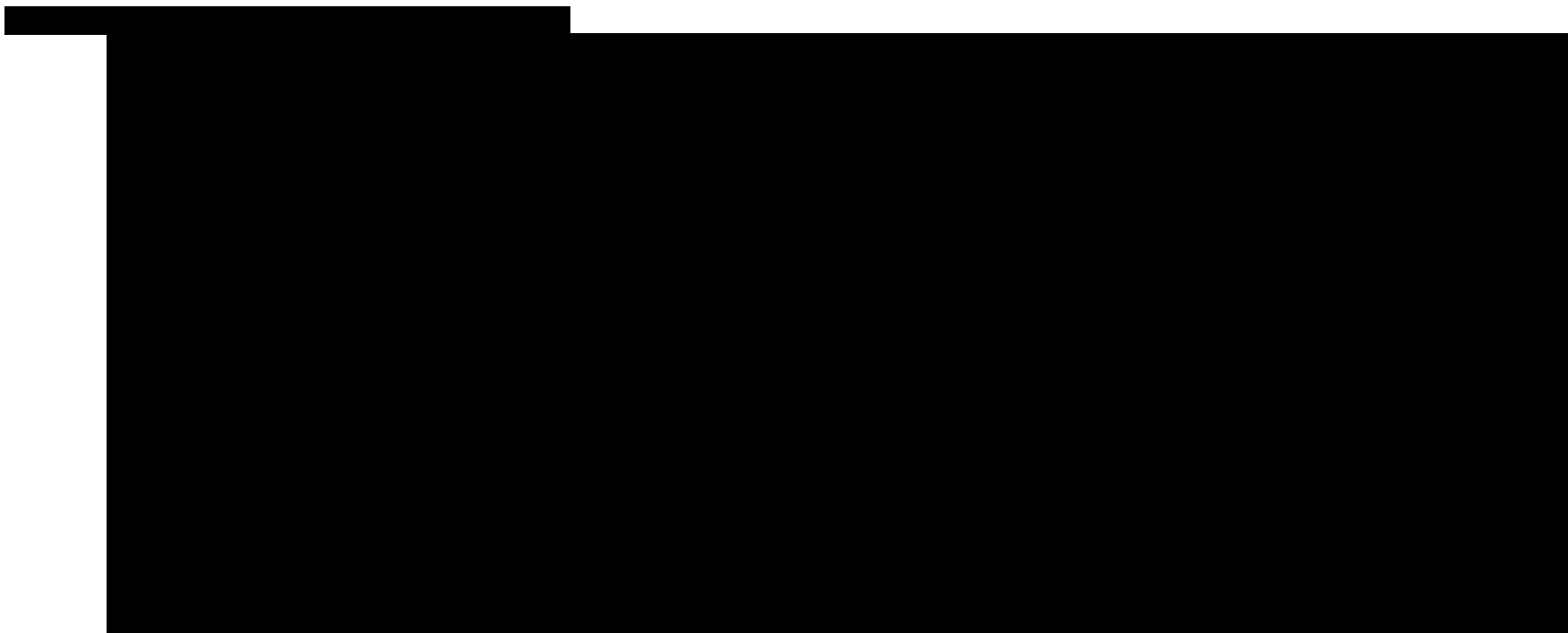
Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, z perspektywy wspólnej i z perspektywy społecznej stosowania produktu Plegridy® (peginterferon beta-1a) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego w warunkach polskich



Substancja czynna	Lek	EAN	Zawartość opakowania	Cena detaliczna	Dopłata świadczeniobiorcy	Kwota refundacji NFZ	Sprzedaż opakowań w 2014	Kształt rynku
Sertralinum	Zoloft, tabl. powl., 100 mg	5909990753215	28	50,26 PLN	32,29 PLN	17,97 PLN	7 647,0	0,40%
Sertralinum	Zotral, tabl. powl., 50 mg	5909990013982	28	19,92 PLN	10,94 PLN	8,98 PLN	80 636,0	2,09%
Sertralinum	Zotral, tabl. powl., 100 mg	5909990569472	28	34,79 PLN	16,82 PLN	17,97 PLN	12 547,0	0,65%
Ważony rynkiem sprzedaży koszt DDD z perspektywy NFZ								0,3180 PLN
Ważony rynkiem sprzedaży koszt DDD z perspektywy świadczeniobiorcy								0,2855 PLN



A large black rectangular redaction box covers the entire content area of the page, obscuring the supplementary table mentioned in the header.



12.2. TECHNIKA ANALITYCZNA - SZCZEGÓŁY

Analiza kosztów-efektywności (ang. *Cost-Effectiveness Analysis*; CEA) ma za zadanie wykazać skalę dodatkowych nakładów finansowych lub uzyskanych oszczędności wynikających z zastąpienia jednego sposobu postępowania z pacjentem - innym, w celu uzyskania dodatkowej korzyści klinicznej. W analizie kosztów-efektywności jednostką wyniku jest efektywność, a miarą efektywności są zyskane lata życia (ang. *Life Years Gained*; LYG); celem opracowania jest obliczenie kosztu marginalnego związanego z uzyskaniem dodatkowego roku życia w przypadku przeciętnego pacjenta (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*; ICER).

Specyficznym rodzajem analizy kosztów-efektywności jest analiza kosztów-użyteczności, w której jednostką wyniku jest użyteczność, a miarą użyteczności są zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*; QALY); celem opracowania jest obliczenie kosztu marginalnego, związanego z uzyskaniem dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu w przypadku przeciętnego pacjenta (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*; ICUR).

Analizę ekonomiczną przeprowadza się w celu określenia kosztu marginalnego pacjentów z rozpatrywanej populacji w przeliczeniu na zyskany rok życia (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*; ICER) lub zyskany rok życia skorygowany o jakość (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*; ICUR).

Technologię medyczną uznaje się za opłacalną lub kosztowo-użyteczną, jeżeli inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego (QALY), w wyniku zastąpienia komparatora przez oceniany schemat, jest niższy od progu opłacalności (jeżeli efekt kliniczny jest wyższy w grupie ocenianej interwencji) lub wyższy od progu opłacalności (jeżeli efekt kliniczny jest niższy w grupie ocenianej interwencji).

Matematycznie warunek kosztowej-użyteczności można przedstawić w formie:

$$\text{jeżeli } \Delta E > 0 \text{ to } ICUR = \frac{\Delta C}{\Delta E} < \lambda$$

$$\text{jeżeli } \Delta E < 0 \text{ to } ICUR = \frac{\Delta C}{\Delta E} > \lambda$$

gdzie:

ICUR – inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego,

ΔE – różnica w efektach zdrowotnych porównywanych technologii medycznych (QALY),

ΔC – różnica w kosztach porównywanych technologii medycznych,

λ - próg opłacalności.

Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków [30] wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca. Zgodnie z ustawą z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto [32] Prezes Głównego Urzędu Statystycznego oblicza średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat.

Mając na uwadze ww. przepisy oraz obwieszczenie [36], zgodnie z którym szacunek wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010-2012 w Polsce określony został na kwotę 39 859 PLN, obowiązująca do 31.11.2015 r. wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 119 577 PLN (3 x 39 859 PLN) [35].

Tym samym, oceniany schemat jest wysoce kosztowo-użyteczny w przypadku w którym ICUR jest mniejszy od 37 127 PLN.

Oceniany schemat terapeutyczny jest kosztowo-użyteczny, jeżeli: jest skuteczniejszy klinicznie (QALYG>0) oraz ICUR < 3 x 39 859 PLN (119 577 PLN) lub jeżeli jest gorszy klinicznie (QALYG<0) oraz ICUR > 3 x 39 859 PLN (119 577 PLN).

Miarą kosztowej-użyteczności może być również współczynnik inkrementalnej korzyści monetarnej netto (ang. *incremental net monetary benefit*; INMB), którego wartość obliczana jest ze wzoru:

$$INMB = \Delta E \cdot \lambda - \Delta C$$

gdzie:

INMB – inkrementalny współczynnik monetarnej korzyści netto,

ΔE – różnica w efektach zdrowotnych porównywanych technologii medycznych (QALY),

ΔC – różnica w kosztach porównywanych technologii medycznych,

λ - próg opłacalności.

Wartość INMB wyższa od 0 sugeruje kosztową-użyteczność ocenianej interwencji w porównaniu do komparatora ze wskazanej perspektywy ekonomicznej.

Takie podejście ma tą przewagę nad oceną ICUR, iż w przypadku QALYG = 0 nadal istnieje bezpośrednie rozwiązanie dla oceny zasadności ekonomicznej stosowania ocenianej interwencji w miejsce komparatora [22].

Informacja o Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa

www.centrumhta.com

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; www.aotm.gov.pl)**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
 - analizę problemu decyzyjnego,
 - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.