



IGNORANTIA NOCET

# Gilenya<sup>®</sup> (fingolimod) w leczeniu chorych na szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego

Analiza ekonomiczna  
Wersja 1.1

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Rejtana 17/5  
02 - 516 Warszawa  
Tel. 22 542 41 54  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

Przygotowano dla:  
Novartis Poland Sp. z o.o.

Warszawa, 8 września 2015

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Koncepcja analizy;</li> <li>⊗ Kontrola jakości</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Przeglądy systematyczne - publikacji do oceny jakości życia, innych analiz ekonomicznych;</li> <li>⊗ Gromadzenie danych wejściowych do modelu;</li> <li>⊗ Modelowanie;</li> <li>⊗ Analizy – wrażliwości i progowe;</li> <li>⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy;</li> <li>⊗ Opracowanie wyników;</li> <li>⊗ Wnioski i dyskusja</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Przeglądy systematyczne - publikacji do oceny jakości życia, innych analiz ekonomicznych</li> </ul>

**Konflikt interesów:**

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>7</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>8</b>
<b>1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....</b>	<b>11</b>
<b>2. Strategia analityczna .....</b>	<b>12</b>
<b>3. Perspektywa .....</b>	<b>12</b>
<b>4. Horyzont czasowy .....</b>	<b>13</b>
<b>5. Ocena wyników zdrowotnych.....</b>	<b>13</b>
5.1. Skuteczność kliniczna .....	13
5.2. Profil bezpieczeństwa.....	15
5.3. Jakość życia.....	16
5.3.1. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w analizie ekonomicznej .....	16
5.3.2. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w <i>Analizie klinicznej</i> .....	16
5.3.3. Publikacje oceniające jakość życia wykorzystane w analizie .....	16
<b>6. Technika analityczna.....</b>	<b>19</b>
<b>7. Analiza kosztów.....</b>	<b>20</b>
7.1. Koszt leku .....	21
7.1.1. Fingolimod (Gilenya®) .....	21
7.1.2. Natalizumab (Tysabri®).....	22
7.2. Koszty podania leku .....	22

---

---

7.3. Koszty diagnostyki i monitorowania.....	22
7.4. Koszty leczenia rzutu choroby.....	23
7.5. Koszty leczenia objawowego.....	26
7.6. Koszty pośrednie.....	29
<b>8. Modelowanie.....</b>	<b>30</b>
8.1. Struktura modelu.....	31
8.2. Czas przeżycia całkowitego .....	34
8.3. Niepełnosprawność w skali EDSS.....	35
8.4. Roczna częstość rzutów.....	37
8.5. Jakość życia.....	40
8.5.1. Wpływ niepełnosprawności na jakość życia .....	40
8.5.2. Wpływ występowania rzutów choroby na jakość życia .....	43
8.5.3. Wpływ niepełnosprawności na jakość życia w perspektywie społecznej.....	44
8.5.4. Wpływ drogi podania leku na jakość życia.....	46
8.6. Dyskontowanie.....	48
8.7. Założenia i dane wejściowe.....	48
8.8. Walidacja modelu.....	55
<b>9. Wyniki analizy podstawowej.....</b>	<b>56</b>
9.1. <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> .....	56
9.1.1. Analiza kosztów konsekwencji .....	56
9.1.2. Analiza kosztów-użyteczności .....	57

---

---

9.2. [REDACTED] .....	58
9.2.1. Analiza kosztów konsekwencji .....	58
9.2.2. Analiza kosztów-użyteczności .....	60
<b>10. Wyniki analizy uzupełniającej .....</b>	<b>60</b>
10.1.1. [REDACTED] .....	60
10.1.2. [REDACTED] .....	62
<b>11. Wyniki analizy wrażliwości .....</b>	<b>63</b>
11.1. Analiza wrażliwości dla wartości inkrementalnych .....	64
11.1.1. [REDACTED] .....	64
11.1.2. [REDACTED] .....	73
11.2. Analiza wrażliwości dla wartości całkowitych .....	83
11.2.1. [REDACTED] .....	83
11.2.2. [REDACTED] .....	94
<b>12. Analiza progowa .....</b>	<b>106</b>
<b>13. Ograniczenia i założenia .....</b>	<b>117</b>
<b>14. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>119</b>
<b>15. Dyskusja .....</b>	<b>120</b>
<b>16. Załączniki .....</b>	<b>123</b>
16.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych .....	123
16.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych .....	123
16.1.2. Strategia wyszukiwania .....	123

---

---

16.1.3. Selekcja publikacji.....	124
16.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy .....	125
16.1.5. Metodyka i wyniki włączonych badań do oceny jakości życia chorych.....	126
16.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą .....	130
16.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	131
16.2.2. Strategia wyszukiwania .....	131
16.2.3. Selekcja publikacji.....	132
16.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy .....	133
16.2.5. Metodyka i wyniki włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	134
16.3. Wartości wskaźnika CPI dla lat 2002 – 2014.....	134
16.4. Zestawienie tabelaryczne kosztów leków zawierających prednizon i metyloprednizolon .....	135
<b>17. Spis tabel .....</b>	<b>136</b>
<b>18. Spis rysunków .....</b>	<b>142</b>
<b>19. Bibliografia.....</b>	<b>144</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AOTMiT / AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARR	ang. <i>annual relapse rate</i> - roczna częstość rzutów choroby
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> - analiza kosztów-konsekwencji
CH	cena hurtowa
CMA	ang. <i>cost minimisation analysis</i> – analiza minimalizacji kosztów
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CPI	ang. <i>consumer price index</i> – wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych
CZN	cena zbytu netto
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
EDSS	ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i> – rozszerzona skala niewydolności ruchowej
FIN	fingolimod
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
GUS	Główny Urząd Statystyczny
N	liczba chorych
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NAT	natalizumab
p.	perspektywa
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PL	program lekowy
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
TTO	ang. <i>time trade-off</i> – metoda handlowania czasem
UCZ	urzędowa cena zbytu

---

## Streszczenie

### CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy było określenie opłacalności stosowania w Polsce fingolimodu (Gilenya®) w terapii chorych na szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego. Wnioskowanym sposobem refundacji leku Gilenya® jest *Wykaz refundowanych leków* w kategorii dostępności refundacyjnej – lek dostępny w ramach programu lekowego.

### METODYKA

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego), z perspektywy wspólnej obejmującej płatnika publicznego i świadczeniobiorcę (pacjenta) oraz z perspektywy społecznej. Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym.

W analizie dokonano porównania terapii fingolimodem natalizumabem tj. z komparatorem, wybranym zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696, dalej zwaną *Ustawą o refundacji*) oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań*.

Z uwagi na możliwość przełożenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii na jakość życia chorych, w analizie ekonomicznej efekty określono za pomocą QALY (ang. *quality-adjusted life years*). Zastosowanie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań*. Zgodnie z wymogami określonymi w ww. *Rozporządzeniu* oraz *Wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji* (zwanym dalej *Wytycznymi AOTMiT*) dodatkowo opracowano analizę kosztów-konsekwencji.

Z uwagi na fakt, że w analizie podstawowej wykazano brak różnic w QALY dla porównywanych technologii medycznych, analiza podstawowa ma charakter analizy minimalizacji kosztów. W przypadku niektórych wariantów analizy wrażliwości możliwe było obliczenie wartości ICUR, co też uczyniono. W szczególności obliczenie ICUR było możliwe w analizie uzupełniającej zakładającej obniżenie jakości życia u chorych stosujących

---



---

natalizumab w związku z uciążliwą drogą jego podania, będącej wyszczególnionym przypadkiem analizy wrażliwości.

Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego badań klinicznych, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej* oraz wyników przeglądów wykonanych w ramach niniejszej analizy dotyczących np. jakości życia chorych w rozpatrywanej populacji docelowej.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY) opracowano model deterministyczny. W modelu deterministycznym uwzględniono dane kosztowe oraz komparator odpowiedni dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia – natalizumab (dla którego w *Analizie klinicznej* przedstawiono wyniki pośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie badań). Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto: zmianę stopnia niepełnosprawności w skali EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale* – rozszerzona skala niewydolności ruchowej), roczną częstość rzutów choroby. Do wyznaczenia QALY skorzystano z danych o jakości życia w zależności od stanu zdrowia chorych, które oszacowano za pomocą metod zalecanych w *Wytycznych AOTMiT*.

W analizie, w celu oceny obciążenia finansowego, związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów. W perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej uwzględniono koszt leku; koszty podania leku; koszty diagnostyki i monitorowania; koszty leczenia rzutu choroby; koszty leczenia objawowego. W perspektywie społecznej dodatkowo uwzględniono koszty pośrednie.

Przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

W analizie przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

---

---

**WYNIKI**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**PODSUMOWANIE I WNIOSKI**

[Redacted text block]

## 1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Analiza została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce terapii fingolimodem (Gilenya<sup>®</sup>) w leczeniu chorych na szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego. Wnioskowane będzie finansowanie terapii fingolimodem w obecnie istniejącym *Programie lekowym - Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)*<sup>1</sup>.

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

### Populacja:

- ⊗ chorzy na szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego, definiowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI.

### Interwencja:

- ⊗ fingolimod p.o. w dawce 0,5 mg przyjmowany zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Gilenya<sup>®</sup>*.

### Komparator:

- ⊗ natalizumab w dawce 300 mg, podawany zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Tysabri<sup>®</sup>* oraz programem lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego” (ICD-10 G 35).

### Wyniki:

- ⊗ czynniki mające bezpośredni wpływ na jakość życia w tym efekty zdrowotne:

---

<sup>1</sup> Zwanego dalej *Programem lekowym*

- ⊗ stopień niepełnosprawności w skali EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale* – rozszerzona skala niewydolności ruchowej);
- ⊗ roczna częstość rzutów choroby ARR (ang. *annual relapse rate* - roczna częstość rzutów choroby);
- ⊗ droga podania;
- ⊗ koszty stosowania uwzględnianych technologii medycznych.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie klinicznej* [12].

## 2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na wykonanym od podstaw modelu (model wykonany *de novo*), w którym uwzględniono wyniki badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii fingolimodem oraz natalizumabem.

Ocenę opłacalności terapii fingolimodem w porównaniu z natalizumabem wykonano w populacji chorych na szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego, w warunkach polskich.

## 3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [46], zwanym dalej *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań* analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊗ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych – zwanej dalej perspektywą płatnika publicznego (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [50]),
- ⊗ z perspektywy wspólnej – obejmującej perspektywę płatnika publicznego oraz perspektywę świadczeniobiorcy, czyli pacjenta [46].

Dodatkowo, z uwagi na fakt, że choroba powoduje obniżenie jakości życia osób z najbliższego otoczenia chorych oraz generuje znaczące koszty pośrednie, analizę wykonano także z perspektywy rozszerzonej względem perspektywy wspólnej, tak aby obejmowała wszystkie wymienione konsekwencje choroby. Analizę wykonano więc dodatkowo z perspektywy społecznej.

## 4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)* oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta [1, 46].

W związku z tym, że efekty terapii mogą mieć dożywotni wpływ na jakość ich życia, w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Na podstawie analizy danych dotyczących przeżycia całkowitego chorych i wyników poczynionego modelowania przyjęto, że 40-letni horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej (szczegóły przedstawiono w rozdziale 8.2).

## 5. Ocena wyników zdrowotnych

### 5.1. Skuteczność kliniczna

W *Analizie klinicznej* na podstawie odnalezionych badań, możliwe było wykonanie porównania pośredniego (przez wspólną referencję – placebo) fingolimodu i natalizumabu w kategoriach następujących punktów końcowych:

- ⊗ roczna częstość rzutów;
- ⊗ skumulowane 2-letnie prawdopodobieństwo utrwalonej przez 12 tygodni progresji MS;
- ⊗ liczba chorych z utrwaloną przez 12 tygodni progresją MS;
- ⊗ liczba zmian widocznych po wzmocnieniu Gd;
- ⊗ liczba nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych.

---

Uwzględnienie innych punktów końcowych z analizowanych badań, nie było możliwe, ponieważ wskazane powyżej punkty końcowe były jedynymi, dla jakich można było przeprowadzić porównanie fingolimodu i natalizumabu w populacji RES RRMS (w oparciu o badania *FREEDOMS* i *AFFIRM*).

W toku prac nad niniejszą analizą ustalono, że wpływ na jakość życia chorych na stwardnienie rozsiane mają bezpośrednio związane z chorobą częstość rzutów ARR i niepełnosprawność w skali EDSS. Ponadto na jakość życia może wpływać droga podania leku.

Na podstawie danych z odnalezionych badań, możliwe było określenie, że różnice w częstości rzutów ARR choć dla fingolimodu wykazują przewagę w wartościach bezwzględnych, to różnica ta nie jest istotna statystycznie.

Należy dodać, że w analizie ekonomicznej odnaleziono badanie *Prosser 2003* wskazujące na możliwość obniżenia jakości życia chorych w przypadku kiedy droga podania leku jest uciążliwa. Z uwagi na ograniczenia jakie wiążą się z wykorzystaniem tego badania w rozpatrywanym problemie, wyniki badania *Prosser 2003* wykorzystano w analizie uzupełniającej stanowiącej wyszczególniony przypadek analizy wrażliwości.

---

## 5.2. Profil bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w ramach *Analizy klinicznej* została wykonana u chorych uprzednio nieleczonych w populacji ogólnej RRMS dla porównania FIN vs PLC na podstawie badania *FREEDOMS* (publikacja *Kremenutzky 2014*). W I linii leczenia w ramach analizy bezpieczeństwa analizowano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊗ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊗ zdarzenia niepożądane.

Nie wystąpiły istotne statystycznie różnice w przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych, istotne statystycznie różnice dla konkretnych zdarzeń niepożądanych występowały sporadycznie. Należy jednak podkreślić, że w przypadku zdarzeń niepożądanych, w odróżnieniu od działań niepożądanych związek z terapią nie jest potwierdzony.

Dodatkowo, dla porównania fingolimodu z placebo, w ramach *Analizy klinicznej* wykonano analizę bezpieczeństwa w I i II linii leczenia w populacji ogólnej RRMS, na podstawie badania *FREEDOMS* (publikacje *Francis 2014*, *Kappos 2014*, *Kappos 2010* oraz *EMA 2011*). W ramach analizy bezpieczeństwa w I i II linii leczenia analizowano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊗ zgon;
- ⊗ działania niepożądane;
- ⊗ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊗ zdarzenia niepożądane.

W przypadku zgonu, działań niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych nie występowały istotne statystycznie różnice. W przypadku zdarzeń niepożądanych istotne statystycznie różnice zdarzały się sporadycznie. Z uwagi na fakt, że są to wyniki porównania z placebo, należy uznać, że fingolimod ma bardzo dobry profil bezpieczeństwa. W obliczu braku analogicznych danych dotyczących natalizumabu, konserwatywnie przyjęto, że natalizumab również charakteryzuje się bardzo dobrym profilem bezpieczeństwa.

Z przedstawionych wyżej powodów nie modelowano występowania działań niepożądanych i wyodrębnionych kosztów z nimi związanych. Zaznaczyć należy, że w analizie modelowano koszty leczenia objawowego – biorąc pod uwagę korzystny profil bezpieczeństwa fingolimodu można przyjąć, że w razie potrzeby niewielkie koszty leczenia działań niepożądanych odbywają się w ramach leczenia objawowego chorych (rozdział 7.5).

---

## 5.3. Jakość życia

### 5.3.1. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w analizie ekonomicznej

W wykonanym przeglądzie systematycznym badań do oceny jakości życia odnaleziono 20 publikacji mogących zostać wykorzystanymi w ocenie jakości życia chorych na stwardnienie rozsiane. W 18 z tych publikacji odnaleziono zależność jakości życia chorych od stopnia niepełnosprawności w skali EDSS (w tym w 12 publikacjach przedstawiono dodatkowo informacje o obniżaniu jakości życia w przypadku wystąpienia rzutu choroby). W jednej z odnalezionych publikacji wskazano zależność jakości życia opiekunów od stopnia niepełnosprawności w skali EDSS. W jednej publikacji wskazano wpływ podawania leku poprzez iniekcję na obniżenie jakości życia chorych.

Metodykę i wyniki przedstawione w odnalezionych badaniach przedstawiono w rozdziale 16.1.5.

### 5.3.2. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w Analizie klinicznej

W przeglądzie systematycznym wykonanym w *Analizie klinicznej* nie odnaleziono badań, w których byłaby przedstawiona ocena jakości życia chorych w formie użytecznej na potrzeby niniejszej analizy (np. ocena jakości życia za pomocą metody EQ-5D<sup>2</sup>, TTO<sup>3</sup>).

### 5.3.3. Publikacje oceniające jakość życia wykorzystane w analizie

W modelu, jako wartości parametrów, wykorzystano wartości średnie stopnia niepełnosprawności w skali EDSS i ARR, gdyż uznano, że wykonany w oparciu o te dane model będzie cechował się maksymalną prostotą oraz będzie zgodny z charakterystyką populacji docelowej.

Wykorzystanie średnich wartości ocenianych w badaniach klinicznych punktów końcowych wymagało określenia ich średniego wpływu na jakość życia – który w modelu określano na podstawie wartości parametrów dopasowania liniowego do danych z badań.

---

<sup>2</sup> ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach

<sup>3</sup> ang. *Time Trade-Off* – metoda handlowania czasem

---



W literaturze dostępnych jest wiele metod oceny jakości życia chorych na stwardnienie rozsiane. Preferowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach) [28]. EQ-5D jest europejskim kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W każdej z kategorii, na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia jest definiowany jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

W związku z powyższym, w analizie brano przede wszystkim pod uwagę jakość życia chorych mierzoną za pomocą EQ-5D.

W przypadku określenia wpływu zmian stopnia niepełnosprawności w skali EDSS na jakość życia chorych w analizie podstawowej wykorzystano dane z publikacji *Putzki 2009* [43]. O wyborze tej publikacji zdecydowało złożenie trzech czynników. W badaniu tym przedstawiono wartość jakości życia dla ośmiu wartości stopnia niepełnosprawności w skali EDSS, co sprawia, że dopasowana zależność cechuje się dużą dokładnością (zależność jest tym dokładniejsza, im większa jest liczba punktów pomiarowych, na podstawie której została określona). Tylko w trzech innych publikacjach (*Kobelt 2008* [25] i *Orme 2007* [39], *Fogarty 2013* [15]) liczba par danych była wyższa: (na publikację *Orme 2007* powołano się w publikacji *Norman 2011* [33], w związku z czym w tej liczbie nie uwzględniano publikacji *Norman 2011*). Ponadto, *Putzki 2009* to publikacja pochodząca z 2009 roku. Z nie licząc *Fogarty 2013* roku i *Pan 2012*, z 2009 roku pochodzą najnowsze odnalezione w przeglądzie publikacje, co może świadczyć o tym, że reprezentują one obecny stan wiedzy na temat jakości życia chorych na stwardnienie rozsiane (nie wliczając publikacji wydawanych po 2009, powołujących się jednak na dane z publikacji do 2009 roku włącznie). Wykorzystanie wyników uzyskanych na podstawie *Putzki 2009* wydają się zasadne, gdyż są one bliskie średniej i medianie wyników uzyskiwanych z wykorzystaniem pozostałych badań.

W ramach prac nad niniejszą analizą sprawdzono jak wyglądałyby wyniki opłacalności, gdyby wykorzystano informacje z publikacji innych niż przyjęta w analizie podstawowej. Okazało się, że wartości skrajne uzyskano w przypadku wykorzystania danych z publikacji *Philips 2004* oraz *Pan 2012*, dlatego zostały one wykorzystane w analizie wrażliwości.

---

Szczegóły dotyczące modelowania jakości życia chorych w zależności od stopnia ich niepełnosprawności w skali EDSS przedstawiono w rozdziale 8.5.1.

W przypadku określenia wpływu występowania rzutów choroby na jakość życia chorych w analizie podstawowej wykorzystano dane z publikacji *Bell 2007* [3]. Na wartość z tej publikacji powoływano się jeszcze w dwóch innych publikacjach, co oznacza, że w analizie podstawowej przyjęto wartość występującą w trzech z dwunastu publikacji poruszających ten temat (najczęściej powtarzana wartość). Przy wyborze publikacji porównywano także m. in. wielkość badanej populacji i metodykę, ale nie stwierdzono większych różnic między alternatywnymi publikacjami. W analizie wrażliwości wykorzystano informacje z publikacji *Dorsey 2007* [11], które wskazywały na skrajnie niski spadek jakości życia chorych w przypadku wystąpienia rzutu choroby.

Szczegóły dotyczące modelowania jakości życia chorych w zależności od stopnia ich niepełnosprawności w skali EDSS przedstawiono w rozdziale 8.5.2.

W przypadku określenia wpływu zmian stopnia niepełnosprawności w skali EDSS na mającą znaczenie w perspektywie społecznej jakość życia opiekunów chorych, wykorzystano informacje przedstawione w publikacji *Gani 2008* [16]. Była to jedyna odnaleziona publikacja na ten temat, więc została wykorzystana zarówno w analizie podstawowej, jak i w analizie wrażliwości.

Szczegóły dotyczące modelowania jakości życia opiekunów chorych w zależności od niepełnosprawności tych chorych przedstawiono w rozdziale 8.5.3.

Wpływ jaki na obniżenie jakości życia chorych ma podanie leku poprzez iniekcję określono w oparciu o publikację *Prosser 2003* [45]. Szczegóły dotyczące tej kwestii przedstawiono w rozdziale 8.5.3.

Należy podkreślić, że z uwagi na fakt braku istotnych statystycznie różnic między EDSS u chorych stosujących porównywane technologie, niezależnie od wyboru badań na podstawie których będą wykonywane przeliczenia niepełnosprawności na jakość życia – wyniki inkrementalne będą takie same (różnić się jednak będą całkowite wartości QALY uzyskiwane dla porównywanych technologii). Na różnicę w QALY ewentualny wpływ może mieć tylko obniżenie jakości życia chorych związane z podaniem leku.

---

---

W przypadku wystąpienia zgonu, w analizie przyjmowano zerową jakość życia chorych oraz brak obniżenia jakości życia ich opiekunów.

## 6. Technika analityczna

Z uwagi na brak danych potwierdzający występowanie między fingolimodem i komparatorem istotnych statystycznie różnic w skuteczności związanej z postępowaniem niepełnosprawności mierzonym w skali EDSS i częstości rzutów – analizę wykonano techniką minimalizacji kosztów (CMA – ang. *cost minimisation analysis*). Zgodnie z wykonanym przeglądem publikacji oceniających jakość życia, w rozpatrywanej populacji właśnie te parametry mają potwierdzony wpływ na jakość życia chorych.

Istnieją publikacje pozwalające przypuszczać, że może występować związek między drogą podania leku chorym na stwardnienie a ich jakością życia. Z pewnymi ograniczeniami można przyjąć, że sytuacja taka może mieć miejsce w przypadku natalizumabu. Przyjmując założenie, że droga podania natalizumabu ma wpływ na obniżenie jakości życia chorych wykonano analizę dodatkową, stanowiącą szczególny element analizy wrażliwości, w ramach której przygotowano analizę kosztów-użyteczności (CUA - ang. *cost-utility analysis*).

Analiza kosztów-użyteczności została wykonana dla wszystkich wariantów analizy wrażliwości, które wskazywałyby na możliwość wystąpienia między porównywanymi terapiami różnic w wartości efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY, ang. *quality adjusted life years* – lata życia skorygowane o jakość).

W ramach analizy minimalizacji kosztów porównywano koszty będące następstwem zastosowanych terapii. W związku z zachodzeniem okoliczności o których mowa w art. 13.3 *Ustawy o refundacji* jako uzupełnienie przedstawiono także wartość współczynników CUR, będących ilorazem całkowitych kosztów i efektów zdrowotnych dla porównywanych terapii.

W ramach analizy kosztów-użyteczności oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), mówiący o koszcie uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu lub określono charakter fingolimodu względem komparatora – dominujący bądź zdominowany. Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*

---

---

(Dz. U. Nr 122, poz. 696) - zwanej dalej *Ustawą o refundacji* [51] oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań* [46].

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań* oraz *Wytycznymi AOTMiT* [1], przeprowadzona została również analiza **kosztów i konsekwencji** (CCA, ang. *cost-consequences analysis* - analiza kosztów-konsekwencji).

## 7. Analiza kosztów

W analizie uwzględniono istotne koszty, związane ze zużyciem zasobów będących następstwem zastosowania terapii fingolimodem bądź natalizumabem. Uwzględniono, występujące w zależności od obranej perspektywy, różnice w wielkościach kosztów w poszczególnych kategoriach kosztowych.

W analizie, w celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego płatnika publicznego i pacjentów, związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów, tj. koszty bezpośrednie. W wykonanej dodatkowo analizie, obejmującej perspektywę społeczną, uwzględniono także koszty pośrednie.

Dokładna analiza porównywanych technologii medycznych i aktualnej, polskiej praktyki klinicznej sprawiła, że w analizie z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej uwzględniono następujące kategorie kosztowe (dla obu wskazanych perspektyw, występują koszty we wskazanych kategoriach, choć ich wysokość może się różnić):

- ⊗ koszty leków;
- ⊗ koszt podania leku;
- ⊗ monitorowania i diagnostyki;
- ⊗ koszty leczenia rzutu choroby;
- ⊗ koszty leczenia objawowego.

W analizie wykonanej z perspektywy społecznej uwzględniono wszystkie wcześniej wskazane kategorie kosztowe oraz:

- ⊗ koszty pośrednie.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty medyczne. Do kosztów różniących należy zaliczyć jedynie koszty leków oraz podania leków. Jednym z powodów uwzględnienia wszystkich kosztów (nie tylko różniących) jest fakt, że tylko takie podejście

---

umożliwia określenie współczynnika CUR, przedstawionego w związku z zachodzeniem okoliczności o których mowa w art. 13.3 *Ustawy o refundacji*. Uwzględnienie kosztów nieróżniących nie zaburza wartości współczynnika ICUR, dla wykonanej w analizie wrażliwości analizy kosztów-użyteczności. W analizie podstawowej inkrementalne koszty nie zależą od tego czy uwzględnia się tylko koszty różniące czy też wszystkie koszty, więc przyjęte podejście nie ma wpływu na wynik. W odpowiednich rozdziałach przedstawiono koszty terapii z uwzględnieniem wszystkich bądź tylko różniących kosztów. Innym z powodów uwzględnienia nie tylko kosztów różniących jest chęć przedstawienia pełnego obrazu kosztów związanych z leczeniem rozpatrywanej populacji, co ma znaczenie zwłaszcza w oszacowaniu aktualnych wydatków na leczenie rozpatrywanej populacji, stanowiącym część *Analizy wpływu na system ochrony zdrowia*.

## 7.1. Koszt leku

### 7.1.1. Fingolimod (Gilenya®)

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text]

Fingolimod podawany jest codziennie - raz na dobę; opakowanie leku zawierające 28 kapsułek twardych po 0,5 mg wystarcza na 28 dni terapii.

### 7.1.2. Natalizumab (Tysabri®)

Natalizumab w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji jest substancją czynną leku Tysabri®, refundowanego w ramach *Programu lekowego - Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)* – opisanego w załączniku B.46. *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków* [35].

Zgodnie z *Obwieszczeniem MZ w sprawie refundowanych leków*, charakterystyka kosztowa Tysabri® przedstawia się tak jak w poniższej tabeli.

**Tabela 2.**  
**Charakterystyka kosztowa Tysabri®**

	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CH [PLN]	Limit [PLN]
Tysabri® (300 mg x 1 fiol.)	5 896,11	6 367,80	6 686,19	6 686,19

Źródło: opracowanie własne na podstawie [6, 30, 51]

Zawartość każdego opakowanie pozwala wykonanie jednego podania co cztery tygodnie.

W analizie wrażliwości rozpatrywano również koszt Tysabri® wynoszący 6 138,85 PLN, który jest średnim kosztem refundacji według Komunikatu NFZ [30] z okresu styczeń-grudzień 2014.

## 7.2. Koszty podania leku

Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Tysabri®* [6] lek ten jest podawany we wlewie dożylnym podawanym w ciągu około jednej godziny, po czym należy prowadzić obserwację chorego w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych nadwrażliwości.

W analizie przyjęto, że podanie leku będzie wiązało się z „hospitalizacją w trybie jednodniowym związaną z wykonaniem programu” której koszt wynosi 468 PLN (9 pkt x 52 PLN) [52, 19].

## 7.3. Koszty diagnostyki i monitorowania

Diagnostyka i monitorowanie terapii fingolimodem i natalizumabem odbywać się będzie w ramach *Programu lekowego - Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii*

lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35). Wartość ryczałtu za diagnostykę i monitorowanie w tym programie wynosi rocznie 24 punkty. Finansowanie terapii fingolimodem w rozpatrywanej populacji nie powinno zwiększyć obecnej wartości ryczałtu. Praktyka pokazuje, że płatnik publiczny nie decyduje się na szybkie zwiększanie ryczałtu za diagnostykę i monitorowanie w przypadku rozszerzania populacji kwalifikującej się do leczenia w istniejącym programie lekowym – co mieści się w jego koncepcji ryczałtu. Z tego względu założono, że ryczałt za diagnostykę i monitorowanie w *Programie lekowym* nie ulegnie zmianie po umożliwieniu terapii fingolimodem w rozpatrywanej populacji, w ramach tego programu lekowego. Ewentualne zmiany dotyczyłyby wszystkich leków dostępnych w tym samym programie lekowym jest zawsze taka sama, z tego względu w kontekście analizy kosztów-efektywności stanowią one koszty nieróżniące, nie mające wpływu na inkrementalną wartość kosztów a co za tym idzie ostateczną ocenę opłacalności. Całość kosztu ryczałtu ponosi płatnik publiczny.

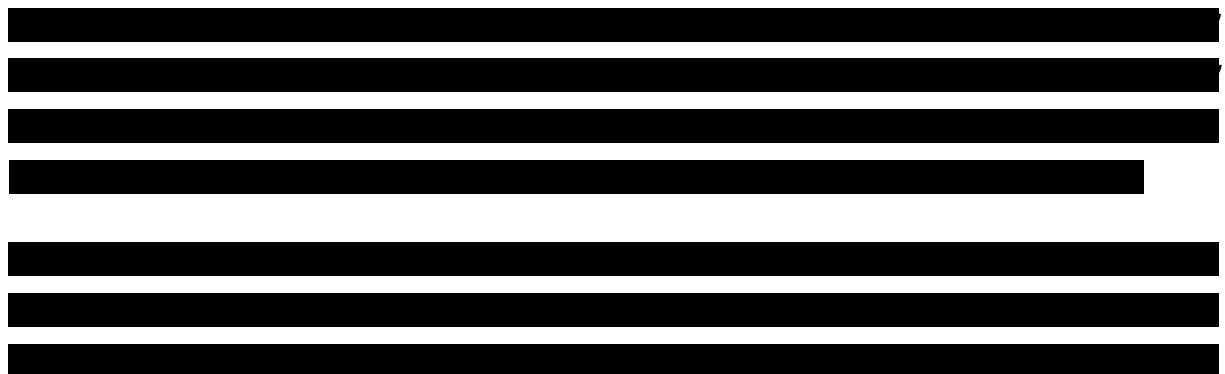
**Tabela 3.**  
**Wartość ryczałtu za diagnostykę i monitorowania w *Programie lekowym*, oraz koszt odpowiadający wartości ryczałtu**

	Wartość ryczałtu [pkt]	Koszt punktu [PLN]	Całkowity roczny koszt [PLN]
Diagnostyka i monitorowanie	24	52	1 248,00

Zródło: opracowanie własne na podstawie [19, 56]

## 7.4. Koszty leczenia rzutu choroby

W przypadku stwardnienia rozsianego rzutu choroby mają istotny wpływ na koszty (oraz jakość życia). Każdy rzut choroby generuje koszty, które są niezależne od tego, jakiej terapii jest poddawany chory - jedynym czynnikiem wpływającym na wysokość całkowitych kosztów związanych z wystąpieniem rzutu choroby jest częstota jego występowania.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

4 [Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

## 7.5. Koszty leczenia objawowego

W przypadku stwardnienia rozsianego leczenie objawowe polega na łagodzeniu objawów choroby, takich jak: spastyczność, osłabienie siły mięśni, ataksja i zaburzenia koordynacji, bóle, zaburzenia czynności pęcherza, zaparcie i nietrzymanie stolca, zaburzenia seksualne, zaburzenia psychiatryczne [9].

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* [1] wybór źródeł danych do szacowania zużywanych zasobów, pomiędzy danymi pierwotnymi, a wtórnymi, powinien odbywać się według określonych kryteriów. Należy do nich perspektywa analizy, udział danego składnika w koszcie inkrementalnym lub całkowitym, dostępność danych oraz równowaga między wiarygodnością wewnętrzną i zewnętrzną danych. Bezpośredni pomiar zużytych zasobów w leczeniu objawowym dla stwardnienia rozsianego należy uznać za proces niezwykle czasochłonny, wymagający zebrania danych na dużej grupie chorych przy wsparciu ekspertów klinicznych. Dane te należy więc uznać za trudno dostępne. Ponadto istnieje duże ryzyko, że zebrane w ten sposób dane zawierałyby także informacje o zasobach, których zużycie indukowane jest protokołem badania.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

---

5 [Redacted footnote text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

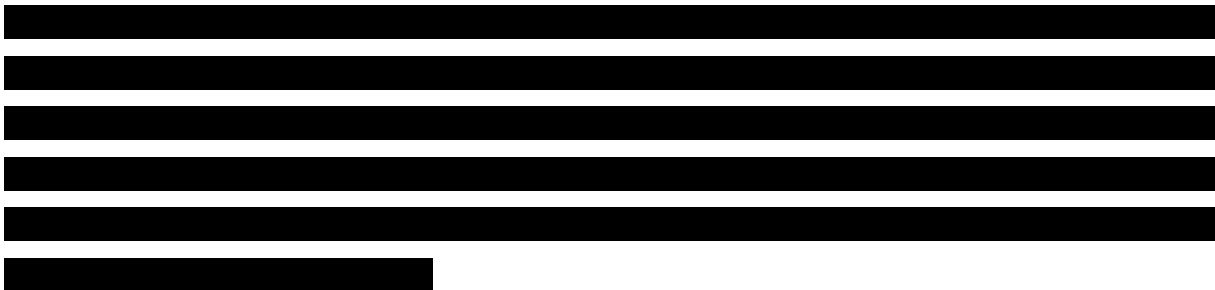
[Redacted text]

[Redacted text]



## 7.6. Koszty pośrednie

Analizę wykonano także z perspektywy społecznej, która uwzględnia koszty pośrednie, do których należy zaliczyć koszty utraconej przez chorych produktywności oraz nieformalne koszty opieki ponoszone np. przez rodzinę chorego.



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



[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

## 8. Modelowanie

W celu określenia opłacalności terapii fingolimodu w porównaniu z natalizumabem wykonano model deterministyczny. Uznano, że ten typ modelu w najlepszy sposób pozwala w pełni wykorzystać dane z dostępnych badań klinicznych w sposób przejrzysty a przy tym wiarygodny.

W toku analizy problemu zdrowotnego ustalono, że bezpośredni wpływ na jakość życia chorych (i koszty) ma stan chorego określany z uwzględnieniem niepełnosprawności w skali EDSS oraz częstości rzutów choroby. W zawiązku z tym, w celu jak najpełniejszego

---

przedstawienia istoty choroby starano się modelować zmiany EDSS i ARR w czasie terapii oraz po jej zakończeniu, dla obu rozpatrywanych terapii.

Modelowanie wykonano w sposób pełniejszy niż konieczny do oceny opłacalności stosowania fingolimodu w porównaniu z natalizumabem. Wnioskiem wpływającym z *Analizy klinicznej* jest brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie porównywanych terapii – co uzasadniało przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów, której wynik zależy tylko od kosztów różniących. Modelowano wartości EDSS i ARR w czasie co pozwoliło na określenie również niemających wpływu na wynik opłacalności nieróżniących kosztów i efektów zdrowotnych. Jednakże ich obliczenie umożliwiło obliczenie dla obu porównywanych technologii medycznych współczynników CUR, definiowanych jako iloraz całkowitych kosztów do całkowitych efektów zdrowotnych. Pozwala to także na określenie całkowitych kosztów leczenia rozpatrywanej populacji w ramach *Analizy wpływu na system ochrony zdrowia*.

W ramach analizy uzupełniającej stanowiącej wyszczególniony przypadek analizy wrażliwości w którym przyjęto, że jakość życia chorych w rozpatrywanym problemie zdrowotnym zależy dodatkowo od drogi podania leku – założono, że jakość życia chorych przyjmujących natalizumab we wlewach dożylnych jest niższa niż w przypadku chorych przyjmujących fingolimod w tabletkach.

## 8.1. Struktura modelu

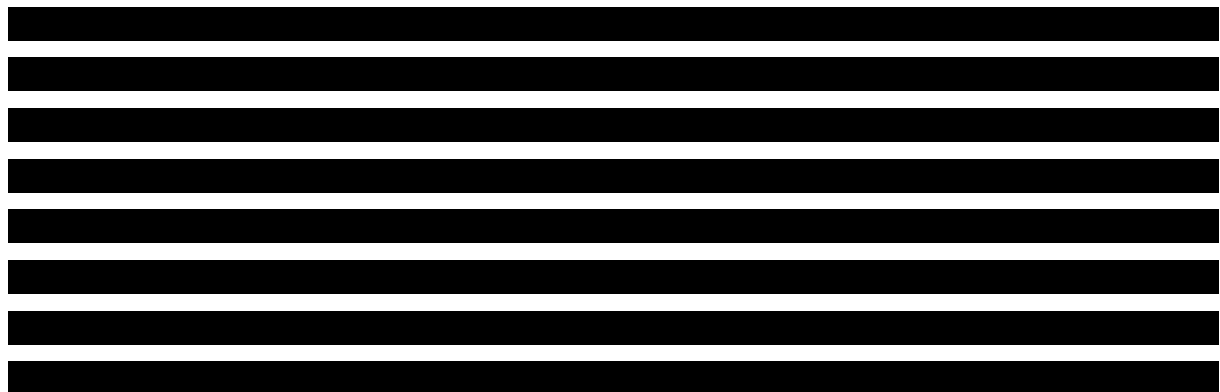
Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby [1]. Spełniający te wymagania model oraz wszelkie obliczenia wykonano wykorzystując program MS Excel 2010.

Modelowanie wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym. Wstępne wyniki modelowania wykazały, że przeżycie w najoptymistyczniejszym wariantcie jest wygasające dla okresu poniżej 40 lat od rozpoczęcia leczenia chorych z rozpatrywanej populacji, więc uznano, że w tym okresie zamyka się horyzont dożywni (szczegóły w rozdziale 8.2). Uznano, że dla rozpatrywanego problemu zdrowotnego najważniejsze będzie ustalenie, że długość cyklu wyniesie jeden rok. Po pierwsze - na określenie długości cyklu wpływ miała długość horyzontu czasowego, którego dzielenie na mniejsze niż rok okresy byłoby niepotrzebnym

---

komplikowaniem modelu. Również dane Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) dotyczące przeżycia, wykorzystane w niniejszej analizie, dostępne są dla przedziałów rocznych.

Model operuje na średnich<sup>6</sup> wartościach stopnia niepełnosprawności w skali EDSS i rocznej częstości rzutów choroby ARR. Wartości tych parametrów w trakcie terapii oparto na wynikach badań przedstawionych w *Analizie klinicznej*. O ile w trakcie leczenia modelowanie wykonywano w oparciu o badania odnalezione w *Analizie klinicznej*; to po zakończeniu leczenia, modelowanie wykonano w oparciu o przedstawione w polskiej publikacji *Siger 2011* [47] trendy pogarszania stanu zdrowia chorych po zaprzestaniu leczenia w populacji chorych na stwardnienie rozsiane (ogółem). Według wiedzy autorów niniejszej analizy źródło to jest unikalne, gdyż jedynie w polskich warunkach możliwe było badanie zmian zachodzących u chorych po zaprzestaniu leczenia chorych na stwardnienie rozsiane, z tego względu badanie to zostało wykorzystane w analizie<sup>7</sup>. Choć wykorzystanie danych z tej publikacji wiąże się ze wskazanymi ograniczeniami to zdecydowano się przyjąć założenie, że na podstawie publikacji *Siger 2011* dobrze oddawany jest naturalny przebieg stwardnienia rozsianego po zaprzestaniu leczenia farmakologicznego i nie ma znaczenie to jaki lek stosowano w czasie terapii farmakologicznej. Założenie to jest zgodne z regułą wykorzystywania najlepszych dostępnych danych. Jednocześnie, trzeba zwrócić uwagę na fakt, że w związku z brakiem istotnych statystycznie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie porównywanych terapii – założenia dotyczące modelowania po zakończeniu terapii nie wpływają na wynik oceny opłacalności, pozwalają jedynie na głębsze poznanie rozważanego problemu.



<sup>6</sup> Wykorzystano wyniki badań w postaci średnich wartości dla chorych z uwzględnionych badań i założono, że są one najlepszym dostępnym przybliżeniem dla rozpatrywanej populacji

<sup>7</sup> mimo ograniczenia wynikającego z tego, że badanie dotyczyło szerszej populacji oraz faktu, że chorzy przed przerwaniem terapii byli leczeni interferonami beta a nie jednym z leków uwzględnionych w niniejszej analizie



---

[Redacted text block consisting of approximately 20 horizontal black bars of varying lengths]

---



Na podstawie modelowanych w czasie wartości parametrów (stopnia niepełnosprawności w skali EDSS i rocznej częstości rzutów ARR) określano jakość życia chorych i część kosztów zależnych od stanu chorego – kosztów leczenia objawowego w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej oraz dodatkowych kosztów w perspektywie społecznej. Po dalszym uwzględnieniu kosztów niezależnych w sposób bezpośredni od stanu zdrowia chorego (koszt leku, podania, diagnostyki i monitorowania) oraz przeżycia chorych i dyskontowania – ostatecznym wynikiem modelu były zdyskontowane wartości QALY i całkowite koszty dla obu porównywanych terapii i ich wartości inkrementalne.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, w przypadkach adekwatnych zastosowano korektę połowy cyklu polegającą na uwzględnieniu w obliczeniach wartości danego parametru będącej średnią dla danego cyklu (nie zaś wartością na początku bądź na końcu danego cyklu).

Szczegóły dotyczące poszczególnych elementów modelowania przedstawiono w kolejnych rozdziałach.

## 8.2. Czas przeżycia całkowitego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 8.3. Niepełnosprawność w skali EDSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

#### 8.4. Roczna częstość rzutów

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]



---

## 8.5. Jakość życia

Odnaleziono publikacje, w których przedstawiono zależności wiążące jakość życia chorego z niepełnosprawnością w skali EDSS oraz z występowaniem rzutów choroby.

Odnaleziono także jedną publikację, w której przedstawiono wpływ jakości na jakość życia osób w najbliższym otoczeniu (opiekunów) ma niepełnosprawność chorego. Ten niekorzystny wpływ obniżający jakość ich życia uwzględniono w wynikach wykonanych dla perspektywy społecznej.

Odnaleziono także jedną publikację opisującą możliwość obniżenia jakości życia chorych stosujących terapię lekiem z uciążliwą drogą podawania.

Szczegóły modelowania jakości życia przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

### 8.5.1. Wpływ niepełnosprawności na jakość życia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

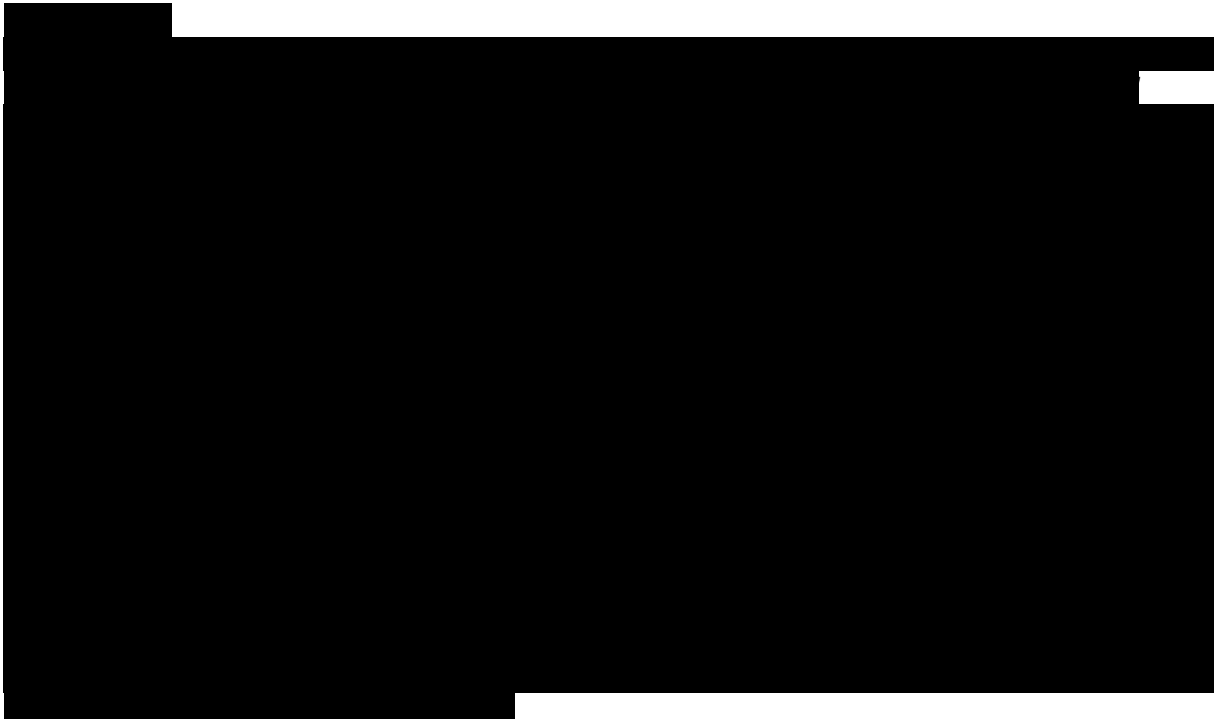
[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

<sup>8</sup> Sytuacja ta dotyczy również zależności analizowanych w analizie wrażliwości oraz jakości życia w perspektywie społecznej.



[Redacted text block]

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

### 8.5.2. Wpływ występowania rzutów choroby na jakość życia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

### 8.5.3. Wpływ niepełnosprawności na jakość życia w perspektywie społecznej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text block]

#### 8.5.4. Wpływ drogi podania leku na jakość życia

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]



---

## 8.6. Dyskontowanie

W decyzji dotyczącej finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii, wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów, wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych [1].

## 8.7. Założenia i dane wejściowe

Model oparto o najlepsze dostępne dane oraz poczynione racjonalne założenia. Wartości parametrów modelu oraz ich zakres zmienności wykorzystany w analizie wrażliwości, wraz ze źródłem przedstawiono poniżej.

---







W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych. W analizie wrażliwości rozpatrzono także warianty, w których przyjęto dyskontowanie 5% dla efektów i 5% dla kosztów; 0% dla efektów i 0% dla kosztów; 0% dla efektów i 5% dla kosztów. Działanie to jest zgodne z *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

W analizie podstawowej uwzględniono wszystkie istotne koszty, model wyposażony jest w funkcję uwzględniania tylko kosztów różnicujących i wariant ten rozważono w analizie wrażliwości.

[Redacted content]

9 [Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

[Redacted text block consisting of multiple lines of blacked-out content]

---

[Redacted text block]

## 8.8. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu. Każdą zmienną wprowadzaną do modelu analizowano pod kątem poprawności generowanych wyników. Sprawdzano również, czy wprowadzenie skrajnych wartości dla uwzględnianych w modelu zmiennych nie powodowało błędów. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była również analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 11.

W celu dokonania walidacji zewnętrznej podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, dotyczących omawianego problemu zdrowotnego. Do wyników odnalezionych analiz odniesiono się w rozdziale poświęconym dyskusji (rozdział 15).



## 9. Wyniki analizy podstawowej

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted header row]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted header row]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header row]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted header row]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[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]

[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 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]

[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 text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

## 11. Wyniki analizy wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością, a mogą mieć duży wpływ na wyniki analizy. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która badała wpływ przyjęcia przez te parametry wartości skrajnych na wyniki końcowe – określając przedział ich wartości. Wykorzystane w modelu parametry oraz uzasadnienie zakresu ich zmienności przedstawiono w rozdziale 8.7.

Analizie wrażliwości poddano wyniki analizy kosztów-konsekwencji oraz kosztów-użyteczności, czyli wartości inkrementalnych kosztów i inkrementalnych efektów zdrowotnych oraz współczynnika ICUR – jeśli jego liczenie było zasadne.

Wyniki przedstawiono w podziale na perspektywy: płatnika publicznego, wspólną i społeczną. Przedstawione w poniższych tabelach wartości kosztów i efektów terapii mają charakter inkrementalny.

































































































## 12. Analiza progowa

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań* [46] analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy którym koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* [51]. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progami opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto* [49]). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012* [34] PKB per capita wyniosło w Polsce 39 859 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **119 577 PLN**. W przypadku kiedy porównywane technologie mają taką samą skuteczność i bezpieczeństwo, cena nowej technologii musi być skalkulowana w taki sposób aby koszty związane z tą terapią nie były wyższe niż koszty związane ze stosowaniem terapii wykorzystującej komparator (czyli aby wartości CUR były takie same dla obu porównywanych terapii) – w ten właśnie sposób skalkulowano cenę progową w analizie podstawowej. Dla analizy uzupełniającej i niektórych wariantów analizy wrażliwości cenę progową określono w odniesieniu do progowej wartości ICUR.

[Redacted content]

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

[Redacted content]

---

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

---





















### 13. Ograniczenia i założenia

Podstawowe ograniczenia analizy wynikają z ograniczeń badań klinicznych na podstawie, których wykonano modelowanie. Odnalezione badania umożliwiały pośrednie porównanie terapii fingolimodem i natalizumabem. Na podstawie tego porównania możliwe było stwierdzenie braku istotnych statystycznie różnic w częstości występowania rzutów (bezwzględne wartości przemawiają na korzyść fingolimodu) stanowiących jeden z dwóch następstw choroby mających potwierdzony w publikacjach wpływ na jakość życia oraz koszty. W przypadku drugiego z następstw choroby – niepełnosprawności w skali EDSS odnalezione publikacje nie pozwalały na porównanie alternatywnych terapii – nie oceniano punktu końcowego związanego z EDSS. Konieczne było założenie, że EDSS nie zmienia się w trakcie terapii fingolimodem bądź natalizumabem. Założenie o braku różnic w progresji niepełnosprawności w skali EDSS na podstawie faktu braku oceny tego parametru w badaniach jest założeniem jedynym możliwym w obliczu dostępnych danych niestwierdzających różnic między skutecznością porównywanych terapii w tym zakresie.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Badania na podstawie, których określono skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych technologii miały 24 miesięczny horyzont czasowy. Dożywotnie modelowanie wymagało wykonania ekstrapolacji stanu zdrowia chorych w czasie na podstawie przybranych założeń.

Dostępne dane z opublikowanych badań i wykonane na ich podstawie modelowanie, nie wskazują na możliwość wystąpienia okoliczności, w których u istotnego odsetka chorych spełnione będą kryteria wykluczenia z programu lekowego przed zakładanym w modelu czasem leczenia w programie lekowym. Wykonany model jest modelem deterministycznym, w którym na podstawie dostępnych danych możliwe było wykonanie modelowanie średniego stanu zdrowia chorego (progresji choroby). Nie było możliwe wykonanie wiarygodnego i szczegółowego modelu Markowa, w którym możliwe byłoby określenie prawdopodobieństwa wystąpienia okoliczności wykluczających z leczenia w programie lekowym.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza zakłada, że wartości kosztów leczenia objawowego i kosztów pośrednich (których łączną wysokość określono na podstawie dostępnych z publikacji [2, 38]) nie pokrywają się z innymi kosztami uwzględnionymi w tej analizie (tzn. koszty nie są liczone podwójnie) oraz że obejmują one ewentualne koszty leczenia działań niepożądanych. Ograniczeniem jest też fakt, że dane z publikacji pochodzą sprzed kilku lat i wystąpiła konieczność ich aktualizacji z wykorzystaniem wskaźnika CPI. Dane przedstawiały wartość kosztów dla poszczególnych przedziałów niepełnosprawności w skali EDSS, ze względu na charakter modelu konieczne było ustalenie na ich podstawie zależności liniowej.

Przyjęto, że wartości parametrów klinicznych (wiek, odsetek kobiet) określone na podstawie badania *FREEDOMS* dobrze przybliżają wartości tych parametrów dla chorych w Polsce (nie odnaleziono tych danych dla chorych w Polsce).

Nie dysponowano szczegółowymi danymi o przeżyciu chorych na stwardnienie rozsiane, więc prawdopodobieństwo przeżycia związane z wiekiem określano (ograniczono z góry) na podstawie prawdopodobieństwa przeżycia dla populacji ogólnej skorygowanego o czynnik multiplikacyjny określony na podstawie spodziewanej różnicy w średniej długości życia populacji ogólnej i średniej długości życia chorych leczonych na stwardnienie rozsiane. Założono jednak, że powyższa sytuacja dotyczy chorych leczonych i w przypadku chorych u których terapia zostaje [REDACTED]

Ponadto przyjęto, że jeden rok [REDACTED]

## 14. Podsumowanie i wnioski końcowe

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Powyższe fakty świadczą o tym, że finansowanie terapii fingolimodu w ramach *Programu lekowego* jest **zasadne**.

## 15. Dyskusja

Droga podania fingolimodu nie jest tak uciążliwa jak w przypadku natalizumabu co może powodować dodatkowy uzysk jakości życia chorych w rozpatrywanej populacji.

Wyniki analizy wrażliwości potwierdzają wnioski płynące z analizy podstawowej.

Zgodnie z zaleceniami AOTMiT podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 16.2. W efekcie odnaleziono dwie publikacje spełniające kryteria włączenia do analizy: *O'Day 2011* [36] oraz *O'Day 2014* [37].

Celem autorów publikacji *O'Day 2011* była analiza kosztów-efektywności dla terapii natalizumabem podawanym dożylnie w dawce 300 mg raz na cztery tygodnie względem terapii fingolimodem podawanym doustnie w dawce 0,5 mg raz na dobę w leczeniu chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS). Analizę wykonano z perspektywy amerykańskiego płatnika publicznego. W modelowaniu posłużono się modelem decyzyjnym, a parametry estymowano w 2-letnim horyzoncie czasowym. W analizie jako efekt zdrowotny uwzględniono liczbę rzutów, które udało się uniknąć dzięki zastosowaniu wybranej technologii medycznej. W modelu uwzględniono liczbę rzutów z badań III fazy AFFIRM oraz FREEDOMS porównujących odpowiednio natalizumab i fingolimod z placebo. Na koszty obu technologii, oprócz kosztu leków, złożyły się koszty podania (jedynie dla natalizumabu) oraz koszty monitorowania leczenia. Wyniki analizy zostały zaprezentowane w formie współczynnika ICER (inkrementalnego współczynnika kosztów do rzutów, który

udało się uniknąć) dla obu porównywanych technologii. Terapia natalizumabem w analizowanym horyzoncie czasowym okazała się dominująca. W poniższej tabeli zaprezentowano wyniki analizy.

**Tabela 55.**  
**Wyniki odnalezionej analizy ekonomicznej O'Day 2011 (PLN\*)**

Technologia medyczna	Koszt całkowity terapii (PLN)	Liczba rzutów choroby w horyzoncie czasowym, które udało się uniknąć	Koszt na jeden uniknięty rzut (PLN)	ICER
Natalizumab	339 446	0,74	459 446	Natalizumab jest terapią dominującą
Fingolimod	387 685	0,59	662 528	

\*biorąc pod uwagę kurs wymiany walut z dnia 16.03.2015 r. publikowany przez Narodowy Bank Polski: 1 USD = 3,9260 PLN

Źródło: opracowanie własne na podstawie O'Day 2011

W publikacji O'Day 2014 wykonano analizę kosztów-efektywności dla terapii natalizumabem podawanym dożylnie w dawce 300 mg raz na cztery tygodnie względem terapii fingolimodem podawanym doustnie w dawce 0,5 mg raz na dobę w leczeniu chorych bez względu na odmianę stwardnienia rozsianego (SM) oraz w podgrupie chorych na szybko rozwijającą się postać stwardnienia rozsianego (RES). Analizę wykonano z perspektywy szwedzkiego płatnika publicznego. W modelowaniu posłużono się modelem decyzyjnym, a parametry estymowano w 2-letnim horyzoncie czasowym. W analizie jako efekt zdrowotny uwzględniono liczbę rzutów, które udało się uniknąć dzięki zastosowaniu wybranej technologii medycznej. W modelu uwzględniono liczbę rzutów z badań III fazy AFFIRM oraz FREEDOMS porównujących odpowiednio natalizumab i fingolimod z placebo. Na koszty obu technologii, oprócz kosztu leków, złożyły się koszty podania (jedynie dla natalizumabu) oraz koszty monitorowania leczenia. Wyniki analizy zostały zaprezentowane w formie współczynników ICER (inkrementalnego współczynnika kosztów do rzutów, który udało się uniknąć) dla obu porównywanych technologii w dwóch badanych grupach chorych: wszyscy chorych na SM oraz chorzy z RES. Terapia natalizumabem w analizowanym horyzoncie czasowym okazała się dominująca w grupie chorych z RES natomiast w grupie chorych wszystkich chorych z SM współczynnik ICER dla porównania terapii natalizumabem vs

fingolimodem wyniósł [REDACTED]<sup>10</sup>. Koszty i efekty zdrowotne porównywanych technologii medycznych zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 56.**  
**Wyniki odnalezionej analizy ekonomicznej O'Day 2014 (PLN\*)**

Technologia medyczna	Koszt całkowity (PLN)	Liczba rzutów choroby w horyzoncie czasowym, które udało się uniknąć	ICER
<b>Wszyscy chorzy z SM</b>			
Natalizumab	200 612	0,74	11 490
Fingolimod	198 869	0,59	
<b>Grupa chorych z RES</b>			
Natalizumab	202 108	1,92	Natalizumab jest terapią dominującą
Fingolimod	202 950	1,59	

\*biorąc pod uwagę kurs wymiany walut z dnia 16.03.2015 r. publikowany przez Narodowy Bank Polski: 1 SEK = 0,4515 PLN

Źródło: opracowanie własne na podstawie O'Day 2014

W kontekście porównania z wynikami niniejszej analizy należy zwrócić uwagę na dwie kwestie. [REDACTED]

co nie koniecznie musi mieć miejsce za granicą. W *Analizie klinicznej* stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic między częstością rzutów w populacji stosującej fingolimod i natalizumab, co stanowi różnicę w porównaniu z odnalezionymi analizami.

<sup>10</sup> Biorąc pod uwagę kurs wymiany walut z dnia 16.03.2015 r. publikowany przez Narodowy Bank Polski: 1 SEK = 0,4515 PLN

## 16. Załączniki

### 16.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

W przeglądzie tym, zwracano szczególną uwagę na jakość życia mierzoną za pomocą EQ-5D lub metody TTO.

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

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

##### Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy na stwardnienie rozsiane,
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych,

##### Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski, publikacje, w których były niewystarczające dane do wykonania obliczeń w modelu.

#### 16.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych zastosowano strategię wyszukiwania. Strategię wykorzystaną do przeszukania bazy Pubmed przedstawiono w poniższej tabeli.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w rozpatrywanym wskazaniu.

[REDACTED]

■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

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

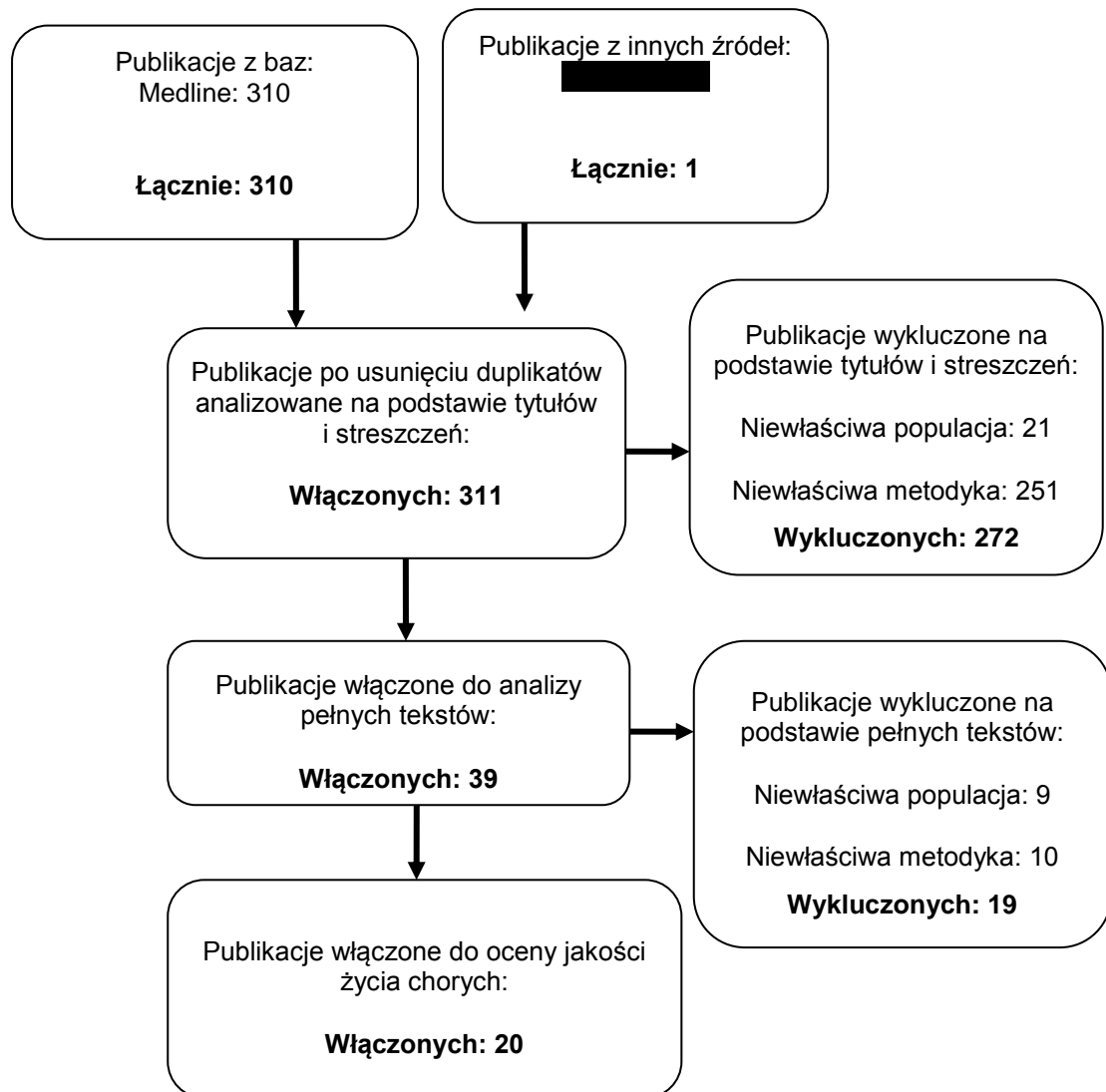
### 16.1.3. Selekcja publikacji

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków ([REDACTED]), w przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka ([REDACTED]) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

#### Rysunek 14.

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



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [44]

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

W wyniku przeszukiwania bazy Pubmed odnaleziono 310 publikacji w formie tytułów i abstraktów, z pomocą wyszukiwarki Google znaleziono jeszcze jedną przydatną publikację.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów włączono 39 publikacji do analizy pełnych tekstów.

Po przeprowadzeniu selekcji na podstawie pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 20 publikacji do oceny jakości życia w rozpatrywanej populacji.











		██████████	██	██████████	█
		██████████	██	██████████	█
		██████████	██	██████████	█
		██████████	██	██████████	█
		██████████	██	██████████	█
		██████████	██	██████████	█
		██████████	██	██████████	█
██████████	██	██████████	██	█	█
		██████████	██		
		██████████	██		
		██████████	██		
		██████████	██		
		██████████	██		
		██████████	██		
██████████	██	██████████	██	█	█
		██████████	██		
		██████████	██		
		██████████	██		
		██████████	██		
		██████████	██		
		██████████	██		
██████████	██	██████████	██	█	█
		██████████	██	█	█
		██████████	██	█	█

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

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odzyskania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

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

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

#### Kryteria włączenia badań:

- ⊗ **populacja:** chorzy na stwardnienie rozsiane;
- ⊗ **interwencja:** fingolimod;
- ⊗ **komparatory:** natalizumab;
- ⊗ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

#### Kryteria wykluczenia badań:

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

### 16.2.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawierają terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

[Redacted text]

■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■

[Redacted text]

---

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

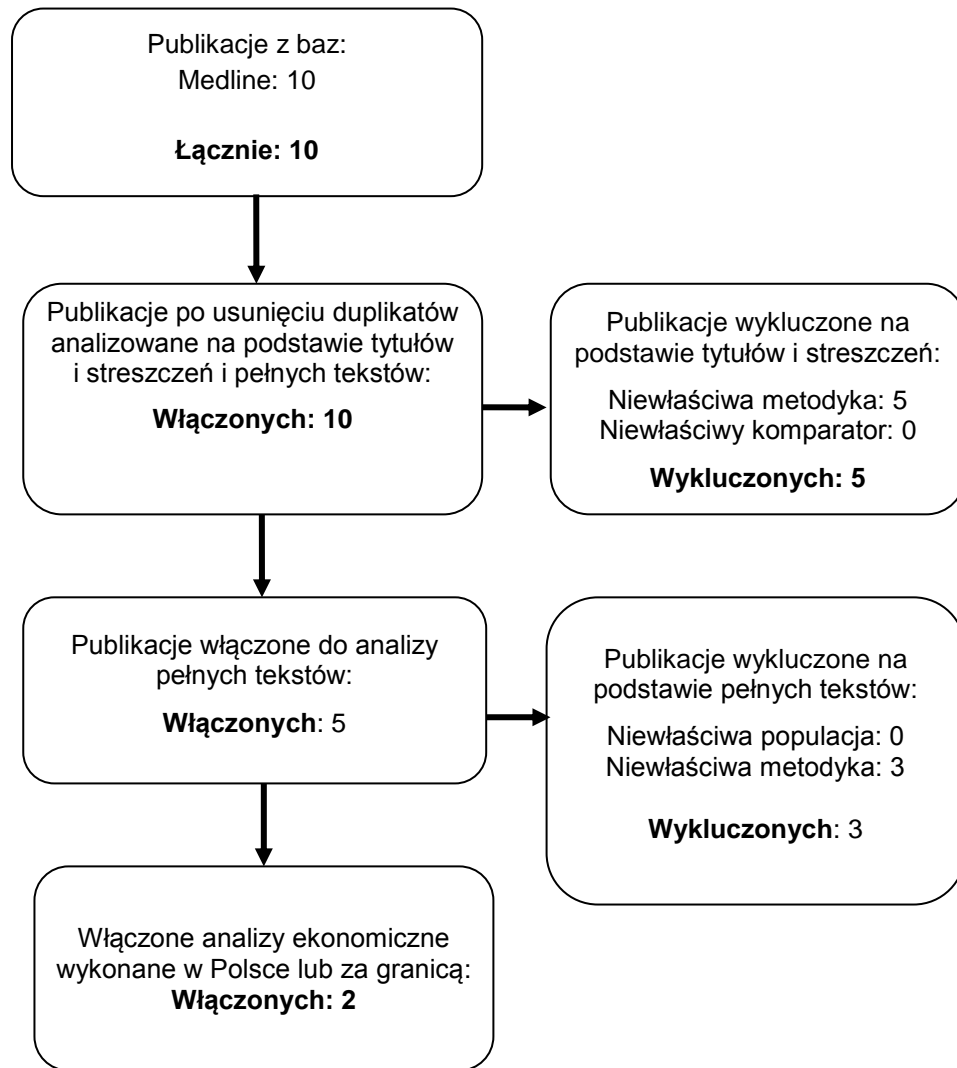
### **16.2.3. Selekcja publikacji**

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 16.2.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

Rysunek 15.

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



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [44]

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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 10 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 2 publikacje.

### 16.2.5. Metodyka i wyniki włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki analizy ekonomicznej z odnalezionej publikacji przedstawiono w kontekście wyników niniejszej analizy w rozdziale poświęconym dyskusji.

### 16.3. Wartości wskaźnika CPI dla lat 2002 – 2014

W analizie konieczna była aktualizacja szacunków wielkości kosztów leczenia objawowego i kosztów pośrednich. Szacunki przedstawione w publikacji *Orlewska 2005* [38] i *Analizą kosztów-użyteczności terapii immunomodulujących w stwardnieniu rozsianym w Polsce* [2], w ramach niniejszej analizy poddano aktualizacji z wykorzystaniem wskaźnika CPI w kolejnych latach – przedstawionego w poniższej tabeli.

**Tabela 60.**  
**Wskaźnik CPI w latach 2002 – 2014**

Rok	CPI (Consumer Price Index)
2002	101,9%
2003	100,8%
2004	103,5%
2005	102,1%
2006	101,0%
2007	102,5%
2008	104,2%
2009	103,5%
2010	102,6%
2011	104,3%
2012	103,7%
2013	100,9%
2014	100,0%

Źródło: opracowanie własne na podstawie [17]

## 16.4. Zestawienie tabelaryczne kosztów leków zawierających prednizon i metyloprednizolon

Tabela 61.

Zestawienie tabelaryczne kosztów leków zawierających prednizon

Nazwa leku	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta	Koszt w perspektywie wspólnej / mg (Cena detaliczna/mg)	Koszt w perspektywie pacjenta / mg (Dopłata/mg)	Koszt w perspektywie płatnika publicznego / mg
Encorton, 1 mg x 20 tabl.	7,56	7,94	8,32	1,18	ryczałt	8,32	0,416	0,416	0
Encorton, 5 mg x 20 tabl.	9,72	10,21	12,1	5,92	ryczałt	9,38	0,121	0,0938	0,0272
Encorton, 5 mg x 100 tabl.	22,46	23,58	29,62	29,62	ryczałt	5,33	0,05924	0,01066	0,04858
Encorton, 10 mg x 20 szt.	16,2	17,01	20,34	11,85	ryczałt	11,69	0,1017	0,05845	0,04325
Encorton, 20 mg x 20 szt.	21,6	22,68	27,95	23,7	ryczałt	8,52	0,069875	0,0213	0,04857
						Średnia	0,153563	0,120042	0,03352

Źródło: opracowanie własne na podstawie [35]

Tabela 62.

Zestawienie tabelaryczne kosztów leków zawierających metyloprednizolon

Nazwa leku	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta	Koszt w perspektywie wspólnej / mg (Cena detaliczna/mg)	Koszt w perspektywie pacjenta / mg (Dopłata/mg)	Koszt w perspektywie płatnika publicznego / mg
Meprelon, 1000 mg	52,57	55,2	65,22	65,22	ryczałt	3,2	0,06522	0,0032	0,06202
Solu-Medrol, 500 mg	35,05	36,8	43,44	32,61	ryczałt	14,03	0,08688	0,02806	0,05882
Solu-Medrol, 1000 mg	84,49	88,71	98,73	65,22	ryczałt	36,71	0,09873	0,03671	0,06202
						Średnia	0,08361	0,022657	0,060953

Źródło: opracowanie własne na podstawie [35]



## 17. Spis tabel

Tabela 1. Charakterystyka kosztowa Gilenya® .....	21
Tabela 2. Charakterystyka kosztowa Tysabri® .....	22
Tabela 3. Wartość ryczałtu za diagnostykę i monitorowania w <i>Programie lekowym</i> , oraz koszt odpowiadający wartości ryczałtu.....	23
Tabela 4. Koszt leczenia rzutu choroby w trybie ambulatoryjnym [PLN] .....	25
Tabela 5. Leczenie rzutu choroby.....	26
Tabela 6. Koszty leczenia objawowego w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej w 2015 .....	27
Tabela 7. Parametry zależności liniowej ( $y = ax + b$ ), łączącej koszty leczenia objawowego ze średnim stopniem niepełnosprawności w skali EDSS.....	27
Tabela 8. Koszty pośrednie w ujęciu rocznym – w perspektywie społecznej .....	29
Tabela 9. Parametry zależności liniowej ( $y = ax + b$ ), łączącej koszty pośrednie ze średnim stopniem niepełnosprawności w skali EDSS .....	29
Tabela 10. Modelowanie przeżycia chorych – wartości w analizie podstawowej i ekstrema rozpatrywane w analizie wrażliwości .....	35
Tabela 11. Wartości EDSS w czasie liczonym od zakończenia terapii.....	36
Tabela 12. Skorygowana roczna częstość potwierdzonych rzutów w trakcie badań <i>FREEDOMS</i> i <i>AFFIRM</i> .....	37
Tabela 13. Roczna częstość rzutów po zakończeniu terapii oraz zmiana występująca między poszczególnymi okresami.....	38
Tabela 14. Parametry dopasowanej zależności liniowej, w poszczególnych przedziałach EDSS – wykorzystane w analizie podstawowej, na podstawie publikacji <i>Putzki 2009</i> .....	41

---

Tabela 15. Parametry dopasowanej zależności liniowej, w poszczególnych przedziałach EDSS – wykorzystane w analizie wrażliwości (minimum), na podstawie publikacji <i>Philips 2004</i> .....	42
Tabela 16. Parametry dopasowanej zależności liniowej, w poszczególnych przedziałach EDSS – wykorzystane w analizie wrażliwości (maksimum), na podstawie publikacji <i>Pan 2012</i> .....	43
Tabela 17. Wpływ występowania rzutu choroby na jakość życia i QALY .....	44
Tabela 18. Parametry dopasowanej zależności liniowej, w poszczególnych przedziałach EDSS .....	45
Tabela 19. Zależność obniżenia jakości życia od liczby iniekcji w tygodniu .....	46
Tabela 20. Obniżenie jakości życia związane z podaniem natalizumabu.....	47
Tabela 21. Parametry modelu i ich wartości wraz ze źródłem danych .....	49
Tabela 22. Wyniki analizy kosztów-konsekwencji dla porównania FIN z NAT, w perspektywie płatnika publicznego, ██████ .....	56
Tabela 23. Wyniki analizy kosztów-konsekwencji dla porównania FIN z NAT, w perspektywie wspólnej, ██████ .....	57
Tabela 24. Wyniki analizy kosztów-konsekwencji dla porównania FIN z NAT, w perspektywie społecznej, ██████ .....	57
Tabela 25. Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania FIN z NAT, w perspektywie płatnika publicznego, wspólnej i społecznej, ██████ .....	58
Tabela 26. Wyniki analizy kosztów-konsekwencji dla porównania FIN z NAT, w perspektywie płatnika publicznego, ██████ .....	58
Tabela 27. Wyniki analizy kosztów-konsekwencji dla porównania FIN z NAT, w perspektywie wspólnej, ██████ .....	59
Tabela 28. Wyniki analizy kosztów-konsekwencji dla porównania FIN z NAT, w perspektywie społecznej, ██████ .....	59

---

Tabela 29. Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania FIN z NAT, w perspektywie płatnika publicznego, wspólnej i społecznej, ██████████.....	60
Tabela 30. Wyniki analizy kosztów-konsekwencji dla porównania FIN z NAT, w perspektywie płatnika publicznego, ██████████ – dla analizy uzupełniającej.....	60
Tabela 31. Wyniki analizy kosztów-konsekwencji dla porównania FIN z NAT, w perspektywie wspólnej, ██████████ – dla analizy uzupełniającej .....	61
Tabela 32. Wyniki analizy kosztów-konsekwencji dla porównania FIN z NAT, w perspektywie społecznej, ██████████ – dla analizy uzupełniającej .....	61
Tabela 33. Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania FIN z NAT, w perspektywie płatnika publicznego, wspólnej i społecznej, ██████████ – dla analizy uzupełniającej.....	61
Tabela 34. Wyniki analizy kosztów-konsekwencji dla porównania FIN z NAT, w perspektywie płatnika publicznego, ██████████ – dla analizy uzupełniającej.....	62
Tabela 35. Wyniki analizy kosztów-konsekwencji dla porównania FIN z NAT, w perspektywie wspólnej, ██████████ – dla analizy uzupełniającej.....	62
Tabela 36. Wyniki analizy kosztów-konsekwencji dla porównania FIN z NAT, w perspektywie społecznej, ██████████ – dla analizy uzupełniającej .....	63
Tabela 37. Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania FIN z NAT, w perspektywie płatnika publicznego, wspólnej i społecznej, ██████████ – dla analizy uzupełniającej.....	63
Tabela 38. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania FIN z NAT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - w perspektywie płatnika publicznego, ██████████.....	64
Tabela 39. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania FIN z NAT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - w perspektywie wspólnej, ██████████ .....	67

---

Tabela 40. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania FIN z NAT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - w perspektywie społecznej, ██████████ .....	70
Tabela 41. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania FIN z NAT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - w perspektywie płatnika publicznego, ██████████ .....	73
Tabela 42. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania FIN z NAT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - w perspektywie wspólnej, ██████████ .....	77
Tabela 43. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania FIN z NAT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - w perspektywie społecznej, ██████████ .....	80
Tabela 44. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania FIN z NAT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - w perspektywie płatnika publicznego, ██████████ .....	83
Tabela 45. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania FIN z NAT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - w perspektywie wspólnej, ██████████ .....	87
Tabela 46. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania FIN z NAT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - w perspektywie społecznej, ██████████ .....	90
Tabela 47. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania FIN z NAT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - w perspektywie płatnika publicznego, ██████████ .....	94
Tabela 48. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania FIN z NAT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - w perspektywie wspólnej, ██████████ .....	98

---

Tabela 49. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania FIN z NAT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - w perspektywie społecznej, [REDACTED].....	101
Tabela 50. Progowa cena zbytu netto preparatu Gilenya®, w zależności od perspektywy analizy podstawowej [PLN].....	106
Tabela 51. Progowa cena zbytu netto preparatu Gilenya®, w zależności od perspektywy analizy uzupełniającej [PLN].....	107
Tabela 52. Wyniki analizy progowej dla przypadków rozpatrywanych w analizie wrażliwości, w perspektywie płatnika publicznego .....	108
Tabela 53. Wyniki analizy progowej dla przypadków rozpatrywanych w analizie wrażliwości, w perspektywie wspólnej .....	111
Tabela 54. Wyniki analizy progowej dla przypadków rozpatrywanych w analizie wrażliwości, w perspektywie społecznej.....	114
Tabela 55. Wyniki odnalezionej analizy ekonomicznej <i>O'Day 2011</i> (PLN*) .....	121
Tabela 56. Wyniki odnalezionej analizy ekonomicznej <i>O'Day 2014</i> (PLN*) .....	122
Tabela 57. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	124
Tabela 58. Stany chorych i wartości przypisanej im jakości życia, określone na podstawie odnalezionych publikacji .....	126
Tabela 59. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień dla poszczególnych zapytań – użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	131
Tabela 60. Wskaźnik CPI w latach 2002 – 2014.....	134
Tabela 61. Zestawienie tabelaryczne kosztów leków zawierających prednizon .....	135
Tabela 62. Zestawienie tabelaryczne kosztów leków zawierających metyloprednizolon .....	135

## 18. Spis rysunków

Rysunek 1. Zależność kosztów leczenia objawowego od stopnia niepełnosprawności w skali EDSS – w perspektywie płatnika publicznego .....	28
Rysunek 2. Zależność kosztów leczenia objawowego od stopnia niepełnosprawności w skali EDSS – w perspektywie wspólnej.....	28
Rysunek 3. Zależność kosztów pośrednich od stopnia niepełnosprawności w skali EDSS ...	30
Rysunek 4. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	33
Rysunek 5. EDSS po zakończeniu terapii na podstawie badania <i>Siger 2011</i> .....	36
Rysunek 6. Modelowane wartości EDSS u chorych poddanych terapii fingolimodem oraz natalizumabem .....	37
Rysunek 7. ARR po zakończeniu terapii na podstawie badania <i>Siger 2011</i> .....	39
Rysunek 8. Modelowane wartości ARR u chorych poddanych terapii fingolimodem i natalizumabem .....	39
Rysunek 9. Zależność jakości życia chorych od stopnia ich niepełnosprawności w skali EDSS, wykorzystana w analizie podstawowej, na podstawie publikacji <i>Putzki 2009</i> .....	40
Rysunek 10. Zależność jakości życia chorych od stopnia ich niepełnosprawności w skali EDSS, wykorzystana w analizie wrażliwości, na podstawie publikacji <i>Philips 2004</i> .....	42
Rysunek 11. Zależność jakości życia chorych od stopnia ich niepełnosprawności w skali EDSS, wykorzystana w analizie wrażliwości, na podstawie publikacji <i>Pan 2012</i> .....	43
Rysunek 12. Obniżenie jakości życia opiekunów chorych na stwardnienie rozsiane, w zależności od stopnia niepełnosprawności chorego w skali EDSS.....	45
Rysunek 13. Obniżenie jakości życia w zależności od tygodniowej liczby iniekcji.....	47

- 
- Rysunek 14. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....124
- Rysunek 15. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą .....133
-

## 19. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych stanowiące załącznik do Zarządzenia Nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej*
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych (we współpracy z School of Health and Related Research – ScHARR, Uniwersytet w Sheffield), *Analiza kosztów-użyteczności terapii immunomodulujących w stwardnieniu rozsianym w Polsce*, Warszawa 2007
3. Bell C., Graham J., Earnshaw S. i in., *Cost-effectiveness of four immunomodulatory therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a Markov model based on long-term clinical data*, J Manag Care Pharm 2007; 13(3): 245–61.
4. Caloyeras J.P., Zhang B., Wang C. i in., *Cost-effectiveness analysis of interferon beta-1a for the treatment of patients with a first clinical event suggestive of multiple sclerosis*, Clin Ther. 2012 May; 34(5):1132-44
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Gilenya<sup>®</sup>
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tysabri<sup>®</sup>
7. Confavreux C., Li D., Freedman M. i in., *Long-term follow-up of a phase 2 study of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: Safety and efficacy results up to 8.5 years*. Multiple Sclerosis. 18 (9) (pp 1278-1289), 2012
8. Confavreux C., O'Connor P., Comi G. i in., *Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*, The Lancet Neurology. 13 (3) (pp 247-256), 2014
9. Członkowska A., *Stwardnienie rozsiane – współczesna diagnostyka i leczenie*, Przewodnik Lekarski 2003, 6, 1, s. 6-15
10. Dane dostarczone przez Zamawiającego
11. Dorsey E.R., Thompson J.P., Noyes K. i in., *Quantifying the risks and benefits of natalizumab in relapsing multiple sclerosis*, Neurology. 2007 May 1;68(18):1524-8
12. ██████████ Gilenya<sup>®</sup> (fingolimod) w leczeniu chorych na szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego – analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna
13. Earnshaw S.R., Graham J., Oleen-Burkey M. i in., *Cost effectiveness of glatiramer acetate and natalizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis*, Appl Health Econ Health Policy. 2009;7(2):91-108



14. Ebers G.C., Traboulsee A., Li D. i in., *Analysis of clinical outcomes according to original treatment groups 16 years after the pivotal IFNB-1b trial*, J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2010 Aug;81(8):907-12
15. Fogarty E., Walsh C., Adams R. i in., *Relating health-related Quality of Life to disability progression in multiple sclerosis, using the 5-level EQ-5D*, Mult Scler. 2013 Aug;19(9):1190-6
16. Gani R., Giovannoni G., Bates D. i in., *Cost-effectiveness analyses of natalizumab (Tysabri) compared with other disease-modifying therapies for people with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK*, Pharmacoeconomics. 2008;26(7):617-27
17. Główny Urząd Statystyczny, *Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 1950 – 2013*, [http://www.stat.gov.pl/gus/5840\\_1634\\_PLK\\_HTML.htm](http://www.stat.gov.pl/gus/5840_1634_PLK_HTML.htm) (data dostępu: 2015.03.11)
18. GUS, *Trwanie życia w 2013 r.*, [http://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5470/2/8/1/lud\\_trwanie\\_zycia\\_2013.pdf](http://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5470/2/8/1/lud_trwanie_zycia_2013.pdf) (data dostępu 2015.03.03)
19. *Informator o umowach NFZ*: <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=2&dzialnr=1&artnr=1483> (data dostępu: 2015.03.03)
20. Janković S.M., Kostić M., Radosavljević M. i in., *Cost-effectiveness of four immunomodulatory therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a Markov model based on data a Balkan country in socioeconomic transition*, Vojnosanit Pregl. 2009 Jul;66(7):556-62
21. ██████████ *Gilenya® (fingolimod) w leczeniu chorych na szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego – analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna – analiza wpływu na system ochrony zdrowia*
22. Kendrick M., Johnson K.I., *Long-term treatment of multiple sclerosis with interferon-beta may be cost effective*, Pharmacoeconomics, 2000 Jul;18(1):45-53.
23. Kobelt G., Jönsson L., Miltenburger C. i in., *Cost-utility analysis of interferon beta-1a in secondary progressive multiple sclerosis using natural history disease data*, Int J Technol Assess Health Care. 2002 Winter;18(1):127-38
24. Kobelt G., Joensson L., Fredrikson S., *Cost-utility of interferon beta-1a in the treatment of patients with active relapsing-remitting or secondary progressive multiple sclerosis*, Eur J Health Econom 2003, 4: 50-59
25. Kobelt G., Berg J., Lindgren P. i in., *Modeling the cost-effectiveness of a new treatment for MS (natalizumab) compared with current standard practice in Sweden*, Mult Scler. 2008 Jun;14(5):679-90. doi: 10.1177/1352458507086667

26. 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. doi: 10.1177/1352458509102771. Epub 2009 Apr 21
27. Ministerstwo Zdrowia, Narodowy Program Leczenia Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym na lata 2006-2008, [http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/zalacznik\\_r\\_22.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zalacznik_r_22.pdf) (data dostępu 2014.01.09)
28. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Guide to the Methods of Technology Appraisals*. 2008
29. National Institute for Health and Clinical Excellence, Biogen Idec, *Natalizumab (Tysabri®) for the Treatment of Adults with Highly Active Relapsing Remitting Multiple Sclerosis*. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11701/36109/36109.pdf> (data dostępu 2014.05.19)
30. Narodowy Fundusz Zdrowia, *Komunikat DGL - Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii* (styczeń-grudzień 2014), <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/refundacja-styczen-grudzien-2014-r-,6644.html> (data dostępu 2015.09.04)
31. Narodowy Fundusz Zdrowia, Statystyka JGP, <http://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/>
32. NBP, *Średnioważone kursy walut obcych w złotych liczone za poszczególne miesiące 2014 roku*, [www.nbp.pl/kursy/archiwum/wagi.xls](http://www.nbp.pl/kursy/archiwum/wagi.xls) (data dostępu: 2015.03.03)
33. Norman G. i in., *Fingolimod for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis*, Queen's Printer and Controller of HMSO
34. Obwieszczenie 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 poz. 1043)
35. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.9)
36. O'Day K., Meyer K., Miller R. M. i in., *Cost effectiveness of natalizumab versus fingolimod for the treatment of relapsing multiple sclerosis*, *Journal of Medical Economics* Vol. 14, No. 5, 2011, 617-627
37. O'Day K., Meyer K., Stafkey-Mailey D. i in., *Cost-effectiveness of natalizumab vs fingolimod for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: analyses in Sweden*, *Journal of Medical Economics* 2014 Dec 10:1-8

- 
38. Orlewska E., Mierzejewski P., Zaborski J., i in., *A prospective study of the financial costs of multiple sclerosis at different stages of the disease*, European Journal of Neurology 2005, 12: 31-39
  39. Orme M., Kerrigan J., Tyas D. i in., *The effect of disease, functional status, and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK*, Value Health. 2007 Jan-Feb;10(1):54-60
  40. Pan F., Goh J.W., Cutter G. i in., *Long-term cost-effectiveness model of interferon beta-1a in the early treatment of multiple sclerosis in the United States*, Clin Ther. 2012 Sep;34(9):1966-76
  41. Parkin D., Jacoby A., McNamee P. i in., *Treatment of multiple sclerosis with interferon beta: an appraisal of cost-effectiveness and quality of life*, J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000 Feb;68(2):144-9
  42. Phillips C.J., *The cost of multiple sclerosis and the cost effectiveness of disease-modifying agents in its treatment*, CNS Drugs. 2004;18(9):561-74
  43. Putzki N., Fischer J., Gottwald K., i in., *Quality of life in 1000 patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis*, Eur J Neurol. 2009 Jun;16(6):713-20
  44. PRISMA Statement, <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu: 2011.09.15)
  45. Prosser L.A., Kuntz K.M., Bar-Or A. i in., *Patient and community preferences for treatments and health states in multiple sclerosis*, Mult Scler. 2003 Jun;9(3):311-9.
  46. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 poz. 388)
  47. Siger M., Durko A., Nicpan A. i in. *Discontinuation of interferon beta therapy in multiple sclerosis patients with high pre-treatment disease activity leads to prompt return to previous disease activity*, J Neurol Sciences 303 (2011) 50-52
  48. Touchette D.R., Durgin T.L., Wanke L.A. i in., *A cost-utility analysis of mitoxantrone hydrochloride and interferon beta-1a in the treatment of patients with secondary progressive or progressive relapsing multiple sclerosis*, Clin Ther. 2003 Feb;25(2):611-34
  49. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188)
  50. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. Nr. 210, poz. 2135)
-

- 
51. 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 poz. zm.)
  52. Zarządzenie Nr 2/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 stycznia 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe) oraz zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
  53. Zarządzenie Nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
  54. Zarządzenie Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
  55. Zarządzenie Nr 69/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 listopada 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: podstawowa opieka zdrowotna
  56. Zarządzenie Nr 78/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 grudnia 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe)
-