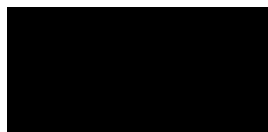




**Ocena opłacalności stosowania produktu Tysabri®
(natalizumab podawany podskórnice) w leczeniu
rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w
ramach programu lekowego**

ANALIZA EKONOMICZNA



Kraków, czerwiec 2023 (aktualizacja: sierpień 2023)

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

Nazwa firmy i dane kontaktowe wykonawcy raportu	Centrum HTA Sp. z o.o. Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792	
Autorzy niniejszego raportu z analizy ekonomicznej	Imię i nazwisko	Wkład pracy
	[REDACTED]	
Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Biogen Poland Sp. z o.o. Ul. Salsy 2 02-823 Warszawa	
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności	

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU	4
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY	6
STRESZCZENIE	8
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ	14
2. PROBLEM DECYZYJNY	14
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA	15
2.2. OCENIANA TECHNOLOGIA	17
2.3. OPCJONALNE TECHNOLOGIE	19
2.4. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ	24
2.5. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH UWZGLĘDNIONYM W ANALIZIE EKONOMICZNEJ	26
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ	31
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA	31
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA	32
3.3. HORYZONT CZASOWY	32
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ	33
3.5. MODELOWANIE I ŹRÓDŁA DANYCH	35
3.6. OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH	63
3.7. OCENA KOSZTÓW	94
3.8. DYSKONTOWANIE	122
3.9. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	123
3.10. WYKAZ ZAŁOŻEŃ I PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ I OPIS FUNKCJONOWANIA MODELU DECYZYJNEGO	133
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ	144
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ	144
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	152
4.3. WPŁYW WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII NA CZAS PERSONELU	207
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY	209
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA	210
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA	210
6.2. OCENA KONWERCENCJI WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI ANALOGICZNYCH PORÓWNAŃ EKONOMICZNYCH – PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH	210
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA	220
7. Dyskusja	220
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE	221
9. BIBLIOGRAFIA	223
10. SPIS TABEL	235
11. SPIS RYSUNKÓW I WYKRESÓW	238
12. ANEKS	239
12.1. UZUPEŁNIAJĄCE TABELY	239
12.2. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY	241
12.3. SZCZEGÓŁOWE WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI (tylko wersja elektroniczna)	osobny plik

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTM / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych / Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CDP-3M	ang. <i>3-Month Confirmed Disability Progression</i> ; Progresja niepełnosprawności oceniana w odstępach 3-miesięcznych
CDP-6M	ang. <i>6-Month Confirmed Disability Progression</i> ; Progresja niepełnosprawności oceniana w odstępach 6-miesięcznych
CEA	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> ; Analiza kosztów-efektywności
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CUR	ang. <i>Cost-Utility Ratio</i> ; Bezwzględny współczynnik kosztów-użyteczności
EDSS	ang. <i>Kurtzke Expanded Disability Status Scale</i> Rozszerzona skala oceny niepełnosprawności Kurtzke'ego
HR	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Względny hazard
ICUR	ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
INMB	ang. <i>Incremental Net Monetary Benefit</i> ; Inkrementalna korzyść monetarna netto
IRR	ang. <i>Incidence Rate Ratio</i> ; Względny współczynnik wystąpienia danego zdarzenia w grupie
IV	ang. <i>Intravenous</i> ; Dożylny
JCV	ang. <i>John Cunningham Virus</i> ; Poliomawirus JC
LCI	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
LY	ang. <i>Life Years</i> ; Lata życia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NMA	ang. <i>Network Meta-Analysis</i> ; Meta-analiza sieciowa
OR	ang. <i>Odds Ratio</i> ; Iloraz szans
Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia)
Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PML	ang. <i>Progressive Multifocal Leukoencephalopathy</i> ; Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa
QALY	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość, lata życia w pełnym zdrowiu
QALYG	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years Gained</i> ; Dodatkowe lata życia skorygowane o jakość, lata życia w pełnym zdrowiu
RES	ang. <i>Rapidly Evolving Severe [Multiple Sclerosis]</i> ; Szybko rozwijająca się, ciężka postać choroby [SM], zgodnie z definicją w programie lekowym
RR	ang. <i>Risk Ratio; Rate Ratio</i> Względne ryzyko (iloraz ryzyka zdarzenia w grupach); iloraz wskaźników występowania zdarzeń

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
RRMS	ang. <i>Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis</i> ; Postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego
SC	ang. <i>Subcutaneous</i> ; Podskórny
SOT	ang. <i>Suboptimally Treated Group</i> ; Populacja pacjentów nieodpowiadających na dotychczasowe leczenie modyfikujące przebieg choroby, zgodnie z aktualną definicją w programie lekowym (m.in. ≥ 1 rzuty umiarkowane i ≥ 1 nowe zmiany GD+)
SPMS	ang. <i>Secondary-Progressive Multiple Sclerosis</i> ; Postać wtórnie progresywna stwardnienia rozsianego
UCI	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

- ❖ Oceniono zasadność ekonomiczną finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tysabri® (postać do podawania podskórnego, ang. *Subcutaneous*, SC) w leczeniu: rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego [REDACTED] w ramach II linii leczenia programu lekowego „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)”, opisanego w załączniku B.29. do obwieszczenia Ministra Zdrowia (program zwany dalej „programem B.29.”) [40].

Mając na uwadze uzgodnione wskazanie do objęcia refundacją obejmujące pacjentów po niepowodzeniu leczenia I rzutu (ang. *Suboptimally Treated*, populacja SOT) i pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką, rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (populacja RES, ang. *Rapidly Evolving Severe*), u których stosowano jeden z leków z II linii leczenia programu B.29. (natalizumab IV), w opracowaniu uwzględniono niepodawane dożylnie inne refundowane leki II linii leczenia programu B.29., tj. fingolimod (Gaxenim® lub Gilenya®) i kładrybinę (Mavenclad®), jako główne komparatory. Niepodawane dożylnie, refundowane technologie lekowe z I linii leczenia programu B.29 (Ponvory®, Zeposia®, Kesimpta®, Tecfidera®, Aubagio®, Copaxone®, Remurel®, Avonex®, Rebif 44®, Betaferon®, Plegridy®) uwzględniono jako komparatory dodatkowe, które z wysokim prawdopodobieństwem nie będą zastępowane w praktyce klinicznej.

Wykorzystano model decyzyjny umożliwiający porównanie efektów i kosztów stosowania analizowanych interwencji z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej i perspektywy społecznej, w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji (50 lat). W modelu uwzględniono m.in. wyniki meta-analiz sieciowych do oceny wartości parametrów skuteczności porównywanych interwencji [41], [229] i opublikowane informacje w zakresie oceny kosztu leczenia stwardnienia rozsianego w Polsce [63], [64], [217]. Przyjęto taką samą skuteczność kliniczną natalizumabu podawanego podskórnie jak natalizumabu podawanego dożylnie, zgodnie z wynikami badań DELIVER [233] i REFINE [234].

- ❖ W ramach analizy podstawowej wykazano, że stosowanie produktu Tysabri® SC w analizowanym wskazaniu, przy uwzględnieniu sugerowanego sposobu finansowania [REDACTED]

- a) bardziej skuteczne (o 0,35-0,38 roku życia skorygowanego o jakość), [REDACTED]
- b) bardziej skuteczne w odniesieniu do wszystkich komparatorów dodatkowych (dodatkowa liczba lat życia skorygowanych o jakość z zakresu od 0,28 do 1,36 na pacjenta), [REDACTED]

- a) Zeposia® (perspektywa społeczna) [REDACTED]
- b) fingolimodu, Aubagio®, Plegridy®, Avonex®, Betaferon®, Tecfidera®, Zeposia®, Rebif® 44 z perspektywy społecznej oraz Zeposia® z pozostałych perspektyw ekonomicznych [REDACTED]

Sugerowane ceny wnioskowanej technologii potwierdziły wyniki analizy względem wszystkich komparatorów ważonych ich udziałem w przejmowanym rynku sprzedaży – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) był poniżej progu opłacalności (175 926 PLN) z perspektywy społecznej [REDACTED]

- ❖ Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała stabilność wnioskowania z analizy podstawowej.

Ocena opłacalności stosowania produktu Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego.



Tysabri® SC vs.	Gaxeni /Gilenya	Mavenclad	Aubagio	Plegridy	Avonex	Betaferon	Kesimpta	Ponvory	Zeposia	Rebif 44	Copaxone /Remurel	Tecfidera	Wszystkie *
Różnica w liczbie lat życia skorygowanych o jakość (QALY)													
Pacjent	0,348	0,353	1,020	0,808	0,810	0,630	0,281	0,695	1,231	0,925	0,832	0,918	0,375
Pacjent i opiekun	0,387	0,388	1,120	0,882	0,883	0,691	0,312	0,763	1,359	1,014	0,913	1,008	0,416

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ), perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) i perspektywy społecznej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tysabri® (natalizumabu podany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po

██████████ w ramach II linii leczenia programu lekowego „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)”, opisanego w załączniku B.29. do obwieszczenia Ministra Zdrowia (program zwany dalej „programem B.29.”) [40].

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

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

- populację stanowią pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, którzy spełniają pozostałe kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego – pacjenci ██████████ ██████████ w ramach II linii leczenia programu B.29., czyli pacjenci po niepowodzeniu leczenia I rzutu (ang. *Suboptimally Treated*, populacja SOT) i pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką, rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (populacja RES, ang. *Rapidly Evolving Severe*) u których w trakcie stosowania ██████████ ██████████
W opracowaniu uwzględniono pacjentów spełniających aktualne kryteria stosowania natalizumabu podawanego dożylnie (IV) w programie B.29. (RES i SOT w aktualnej definicji), wg definicji obowiązujących od listopada 2022 roku [40] **(P)**;
- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab) podawanego podskórnie (ang. *Subcutaneous*, SC) w odstępach 4-tygodniowych **(I)**;
- do opcjonalnych technologii lekových zakwalifikowano stosowanie:
 - niepodawanych dożylnie leków aktualnie refundowanych w ramach II linii leczenia programu B.29. (fingolimod, Gaxenim® lub Gilenya®; kładrybina, Mavenclad®) jako główne komparatory stosowane wśród pacjentów z analizowanej populacji i które będą zastępowane przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji;
 - niepodawanych dożylnie leków aktualnie refundowanych w ramach I linii leczenia programu B.29. (Kesimpta®, Ponvory®, Zeposia®, Avonex®, Rebif 44®, Betaferon®, Copaxone® i Remurel®, Aubagio®, Plegridy®, Tecfidera®) [37], [40] jako komparatory dodatkowe, które potencjalnie można zastosować ██████████ w II linii leczenia **(C)**;
- mając na uwadze wyniki przeglądu systematycznego badań klinicznych [41] w opracowaniu uwzględniono efekty zdrowotne zastosowania porównywanych interwencji (wykorzystano efektywność określoną w ramach randomizowanych badań klinicznych); uwzględniono następujące punkty końcowe badań klinicznych: zmiana tempa progresji choroby w skali EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale*), zmianę częstotliwości występowania rzutów choroby, częstotliwości dyskontynuacji leczenia z powodu działań niepożądanych i częstotliwość występowania poszczególnych działań niepożądanych. Przyjęto taką samą skuteczność kliniczną natalizumabu podawanego podskórnie jak natalizumabu podawanego dożylnie, zgodnie z wynikami badań DELIVER [233] i REFINE [234] **(O)**;
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano przede wszystkim pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*; QALY), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych

składowych kosztu całkowitego, inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR; ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) oraz cen zbytu netto, o której mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (O).

Mając na uwadze uzgodniony charakter wnioskowanej technologii obejmujący pacjentów z populacji SOT lub populacji RES, u których stosowano jeden z leków II linii leczenia programu B.29. (natalizumab IV), w opracowaniu uwzględniono niepodawane dożylnie inne refundowane leki II linii leczenia programu B.29., tj. fingolimod (Gaxenim® lub Gilenya®) i kładrybinę (Mavenclad®), jako główne komparatory, które w praktyce klinicznej z wysokim prawdopodobieństwem będą zastępowane przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji.

Wśród pacjentów [REDACTED] teoretycznie mogą być zastosowane niepodawane dożylnie, refundowane technologie lekowe z I linii leczenia programu B.29., tj.: *Ponesimodum* (Ponvory®), *Ozanimodum* (Zeposia®), *Ofatimumabum* (Kesimpta®), *Dimethylis fumaras* (Tecfidera®), *Teriflunomidum* (Aubagio®), *Glatirameri acetat* (Copaxone®, Remurel®; 20 lub 40 mg/l), *Interferonum beta-1a* (Avonex®), *Interferonum beta-1a* (Rebif 44®), *Interferonum beta-1b* (Betaferon®), *Peginterferonum beta-1a* (Plegridy®). Niemniej jednak mając na uwadze wysoce prawdopodobne wykorzystanie tych technologii na wcześniejszym etapie leczenia pacjentów z populacji SOT oraz potencjalnie niższy efekt ich stosowania wśród pacjentów z populacji RES, technologie te zakwalifikowano jako komparatory dodatkowe, które w praktyce klinicznej nie będą w znacznym stopniu zastępowane przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji.

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

W opracowaniu uwzględniono także perspektywę społeczną, gdyż ewentualne kategorie kosztów pośrednich mogą mieć znaczenie przy ocenie zasadności ekonomicznej zastosowania natalizumabu SC w analizowanym wskazaniu – rozważany problem zdrowotny dotyczy również pacjentów w wieku produkcyjnym i wiąże się z istotnymi kosztami pośrednimi [63]-[65], [217].

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

Kalkulacji rocznego kosztu stosowania leków dokonano na podstawie ilorazu liczby dni w roku oraz okresu terapii jednym opakowaniem przy założeniu 100% adherencji pacjenta. Dawkowanie kładrybiny ustalono na poziomie raportowanym w analizie weryfikacyjnej dla leku Mavenclad® [236].

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

W ramach analizy koszt opieki wspomagającej stwardnienia rozsianego został określony na podstawie dostępnych źródeł informacji:

- zaktualizowanych do obecnych cen kosztów z badania Selmaj 2017 [217], [218];
- zużycia zasobów medycznych raportowanych przez Orlewska 2005 [63] i aktualnych kosztów jednostkowych z perspektywy płatnika publicznego lub społecznej (uwzględniono wyniki interpolacji danych na wszystkie poziomy niepełnosprawności);
- zaktualizowanej do aktualnych cen różnicy w kosztach z perspektywy wspólnej i perspektywy płatnika publicznego raportowanych w [66] (dane z badania Orlewska 2005 [63]) do oceny kosztu z perspektywy świadczeniobiorcy (uwzględniono wyniki interpolacji danych na wszystkie poziomy niepełnosprawności);
- zaktualizowanych do obecnych cen kosztów raportowanych w badaniu Szmurło 2014 [64].

W analizie podstawowej koszt standardowej opieki nad pacjentem oraz dodatkowy koszt rzutu choroby określono na podstawie wyników badania Selmaj 2017 [217] dotyczącego oceny kosztów 411 pacjentów z Polski w 2015 roku – uwzględniono zaktualizowane do bieżących cen dane kosztowe raportowane w publikacji [217] oraz dane z tego badania raportowane w materiałach do zlecenia [218]. Pozostałe źródła danych (zasoby medyczne raportowane przez Orlewska 2005 [63] i aktualne koszty jednostkowe; zaktualizowane koszty raportowane w badaniu Szmurło 2014 [64]) uwzględniono w analizie wrażliwości.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. [41]. Z uwagi na brak wystarczających danych umożliwiających przeprowadzenie porównania skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wszystkich uwzględnionych w opracowaniu technologii medycznych w ramach poszczególnych populacji oraz ograniczony charakter takiego porównania (wyniki w populacjach stanowiące często analizę *post hoc*; różnice w przyjętych definicjach dla populacji) [41], niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona z uwzględnieniem wyników zdrowotnych w pełnych populacjach badań klinicznych (populacje ITT). Wykorzystano wyniki meta-analiz sieciowych zidentyfikowanych i/lub przeprowadzonych w Analizie klinicznej [41].

Przyjęto taką samą skuteczność kliniczną natalizumabu podawanego podskórnym (SC) jak natalizumabu podawanego dożylnym (IV; aktualnie refundowany produkt Tysabri®), zgodnie z wynikami badań DELIVER [233] i REFINE [234].

Przy ocenie naturalnego przebiegu choroby przy braku podawania porównywanych leków wykorzystano opublikowane bazy danych oraz wyniki niepublikowanych analiz indywidualnych danych pacjentów włączonych do grup placebo badań klinicznych sponsorowanych przez Biogen. W analizie podstawowej uwzględniono dane pochodzące z najnowszych badań klinicznych.

Horyzont czasowy został ustalony na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji (50 lat; śmiertelność pacjentów z analizowanej populacji z rozpatrywanym horyzoncie czasowym na poziomie $\geq 99,9\%$).

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

W opracowaniu wykorzystano model ekonomiczny dostarczony przez Zamawiającego (model opracowany przez firmę Biogen we współpracy z firmą Evidera) i będący podstawą wniosków o refundację produktów firmy Biogen w innych krajach. Model został przystosowany do warunków polskich poprzez uwzględnienie polskich danych kosztowych oraz wprowadzenie charakterystycznych dla warunków polskich punktów końcowych analizy ekonomicznej (np. progowe ceny zbytu netto wnioskowanej technologii). Model został rozszerzony również o możliwość uwzględnienia postępującej leukoencefalopatii wielogniskowej (ang. *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*; PML) w trakcie stosowania wnioskowanej technologii i związane z PML wysokie ryzyko zgonu i pogorszenie stanu pacjenta (progresja EDSS). Wykorzystano model będący przedmiotem poprzedniego wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Tysabri® [254], [255].

Zestawiono koszty i konsekwencje oraz przeprowadzono analizę inkrementalną – analizę kosztów-użyteczności. Próg opłacalności (koszt uzyskania jednostki dodatkowego efektu zdrowotnego określający skłonność do zapłaty za uzyskane efekty kliniczne) został w ramach niniejszej analizy ustalony na poziomie 175 926 PLN.

W ramach analizy ekonomicznej nie przeprowadzono estymacji bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności, ponieważ w ramach Analizy klinicznej [41] zidentyfikowano randomizowane badania wskazujących na wyższość wnioskowanej technologii nad komparatorami i zidentyfikowano szereg meta-analiz sieciowych, które wykorzystując randomizowane badania kliniczne dla wnioskowanej technologii potwierdziły przewagę kliniczną natalizumabu nad stosowaniem komparatorów (m.in. Chen 2022 [229], Giovanonni 2020 [256], Samjoo 2020 [258] ██████████).

Na tej podstawie uznano, że nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30] (nie przedstawiono oszacowań, o których mowa w § 5 ust 6 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3]).

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

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

WYNIKI ANALIZY

Wyniki analizy podstawowej względem głównych komparatorów

W ramach analizy ekonomicznej ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Tysabri® podawanego podskórnie wiąże się z przedłużeniem życia skorygowanego o jakość względem fingolimodu i kladrybiny o około 0,35 roku wśród pacjentów i około 0,39 roku wśród pacjentów i ich opiekunów.

Ocena opłacalności stosowania produktu Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego.



W horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji stosowanie wnioskowanej technologii [redacted] od stosowania fingolimodu i kladrybiny o kwotę z zakresu:

[redacted]

Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) dla wnioskowanej technologii względem głównych komparatorów mieścił się w zakresie:

[redacted]

Wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii wiązało się z inkrementalnym współczynnikiem kosztów użyteczności niższym od progu opłacalności (175 926 PLN) w przypadku porównania z fingolimodem z perspektywy społecznej [redacted]

Wyniki analizy podstawowej względem komparatorów dodatkowych

W ramach analizy ekonomicznej ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Tysabri® podawanego podskórnie wiąże się z:

- dłuższym życiem skorygowanym o jakość wśród pacjentów z analizowanej populacji oraz niższą utratą lat życia skorygowanych o jakość ich opiekunów w odniesieniu do wszystkich komparatorów dodatkowych;

[redacted]

w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji.

Ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce komparatorów dodatkowych wiąże się ze zmianą liczby lat życia skorygowanych o jakość z zakresu:

- od 0,28 (vs. Kesimpta®) do 1,23 (vs. Zeposia®) przy uwzględnieniu wyników zdrowotnych pacjentów z analizowanej populacji oraz
- od 0,31 (vs. Kesimpta®) do 1,36 (vs. Zeposia®) przy uwzględnieniu wyników zdrowotnych pacjentów z analizowanej populacji i utraty użyteczności ich opiekunów.

Wykazano, że w horyzoncie czasowym ustalonym na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji (50 lat) stosowanie produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab SC), przy wpisaniu ocenianego produktu do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych na proponowanych zasadach jest opłacalne względem:

- a) Zeposia® (perspektywa społeczna) [redacted]
- b) Aubagio®, Plegridy®, Avonex®, Betaferon®, Tecfidera®, Zeposia®, Rebif® 44 z perspektywy społecznej oraz względem Zeposia® z pozostałych perspektyw ekonomicznych [redacted]

Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności dla wnioskowanej technologii mieścił się względem komparatorów dodatkowych [redacted]

[redacted]

Wyniki analizy podstawowej względem wszystkich komparatorów

Sugerowane ceny wnioskowanej technologii potwierdziły wyniki analizy z perspektywy społecznej względem wszystkich komparatorów ważonych ich udziałem w przejmowanym rynku sprzedaży.

Stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce tego zbiorczego komparatora wiązało się z:

- uzyskaniem około 0,38 roku życia skorygowanego o jakość wśród pacjentów i około 0,42 roku wśród pacjentów i ich opiekunów;

Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) dla wnioskowanej technologii względem zbiorczego komparatora wyniósł:

Wyniki analizy wrażliwości

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała stabilność wnioskowania z analizy podstawowej. Nie zaobserwowano nieoczekiwanych zmian wniosków w przypadku realizacji wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości. Częściową zmianę wniosków w zakresie analizy inkrementalnej zaobserwowano przede wszystkim w ramach skrajnie niekorzystnych dla wnioskowanej technologii scenariuszy skuteczności klinicznej.

Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości wskazały, że przy progu opłacalności wynoszącym 175 926 PLN/QALY stosowanie wnioskowanej technologii jest kosztowo-użyteczne w odniesieniu do opcjonalnych technologii lekowych z prawdopodobieństwem wynoszącym: [redacted] w zależności od komparatora i perspektywy ekonomicznej.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W ramach analizy ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii przy uwzględnieniu [redacted] jest zasadne z perspektywy społecznej w odniesieniu do wszystkich opcjonalnych technologii refundowanych.

Objęcie refundacją produktu leczniczego Tysabri® podawanego podskórnie pozwoli na zwiększenie spektrum dostępnych opcji terapeutycznych wśród chorych na stwardnienie rozsiane, przy zachowaniu opłacalności stosowanego schematu postępowania, przy zaakceptowaniu [redacted] dla wnioskowanej technologii.

Zmiana drogi podawania natalizumabu pozwoli uwolnić zasoby niezbędne do funkcjonowania systemu opieki zdrowotnej w Polsce oraz zwiększyć poziom satysfakcji pacjentów z otrzymanej opieki medycznej.

Badanie SISTER wykazało, że stosowanie natalizumabu podawanego podskórnie w miejsce natalizumabu podawanego dożylnie wiązało się ze skróceniem czasu podawania leku średnio o 1,5 godziny [264]. Analogicznie, badanie EASIER [267] wykazało, że natalizumab podawany podskórnie wiązał się ze zmniejszeniem czasu podawania leku o 49% oraz zmniejszeniem czasu jaki personel medyczny przeznaczają na pacjenta o 55% względem natalizumabu podawanego dożylnie. Aspekty te mogą przełożyć się na istotne oszczędności dla świadczeniodawcy i pacjenta.

1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ), perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) i perspektywy społecznej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego [REDACTED] w ramach II linii leczenia programu lekowego „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)”, opisanego w załączniku B.29. do obwieszczenia Ministra Zdrowia (program zwany dalej „programem B.29.”) [40].

2. PROBLEM DECYZYJNY

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

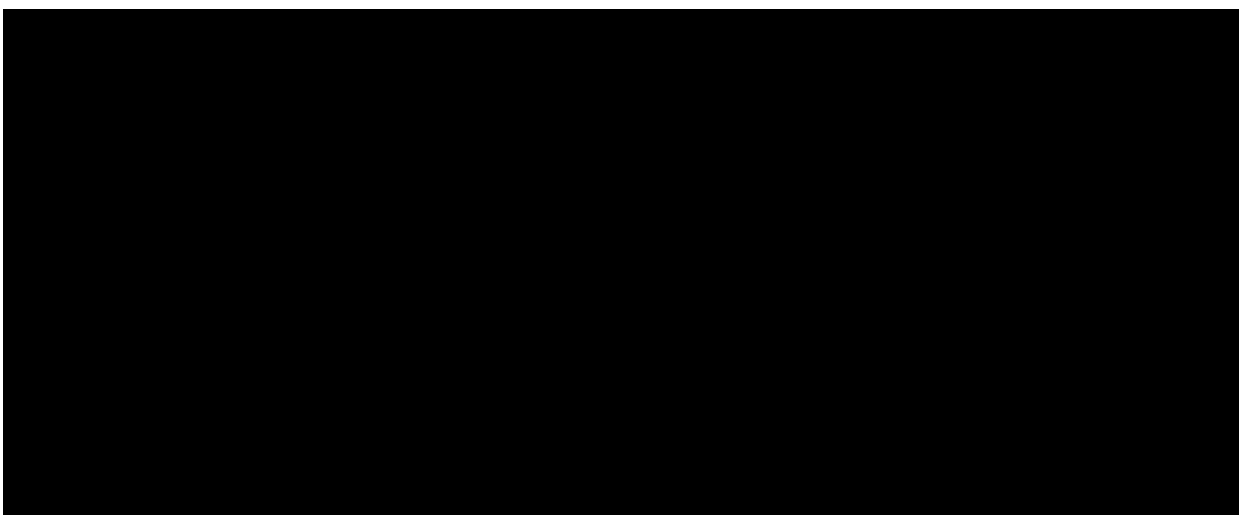
- populację stanowią pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, którzy spełniają pozostałe kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego – pacjenci [REDACTED] w ramach II linii leczenia programu B.29., czyli pacjenci po niepowodzeniu leczenia I rzutu (ang. *Suboptimally Treated*, populacja SOT) i pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką, rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (populacja RES, ang. *Rapidly Evolving Severe*) u których w trakcie stosowania [REDACTED] [37], [40].

W opracowaniu uwzględniono pacjentów spełniających aktualne kryteria stosowania natalizumabu podawanego dożylnie (IV) w programie B.29. (RES i SOT w aktualnej definicji), wg definicji obowiązujących od listopada 2022 roku [40] **(P)**;

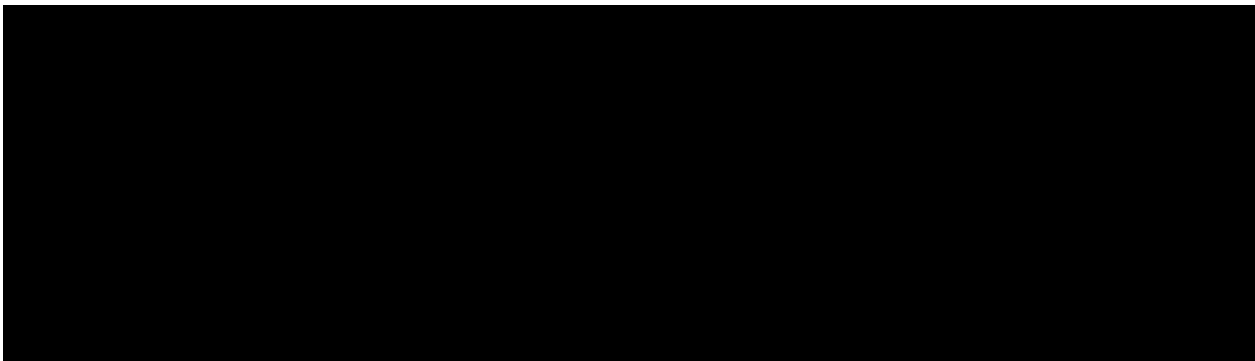
- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab) podawanego podskórnie (ang. *Subcutaneous*, SC) w odstępach 4-tygodniowych **(I)**;
- do opcjonalnych technologii lekowych zakwalifikowano stosowanie:
 - niepodawanych dożylnie leków aktualnie refundowanych w ramach II linii leczenia programu B.29. (fingolimod, Gaxenim® lub Gilenya®; kladrybina, Mavenclad®) jako główne komparatory

- stosowane wśród pacjentów z analizowanej populacji i które będą zastępowane przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji;
- niepodawanych dożylnie leków aktualnie refundowanych w ramach I linii leczenia programu B.29. (Kesimpta[®], Ponvory[®], Zeposia[®], Avonex[®], Rebif 44[®], Betaferon[®], Copaxone[®] i Remurel[®], Aubagio[®], Plegridy[®], Tecfidera[®]) [37], [40] jako komparatory dodatkowe, które potencjalnie można zastosować [REDACTED] w II linii leczenia (C);
 - mając na uwadze wyniki przeglądu systematycznego badań klinicznych [41] w opracowaniu uwzględniono efekty zdrowotne zastosowania porównywanych interwencji (wykorzystano efektywność eksperymentalną, określoną w ramach randomizowanych badań klinicznych); uwzględniono następujące punkty końcowe badań klinicznych: zmiana tempa progresji choroby w skali EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale*), zmianę częstotliwości występowania rzutów choroby, częstotliwości dyskontynuacji leczenia z powodu działań niepożądanych i częstotliwość występowania poszczególnych działań niepożądanych. Przyjęto taką samą skuteczność kliniczną natalizumabu podawanego podskórnie jak natalizumabu podawanego dożylnie, zgodnie z wynikami badań DELIVER [233] i REFINE [234] (O);
 - wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano przede wszystkim pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years, QALY*), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR; ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) oraz cen zbytu netto, o której mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (O).

2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA


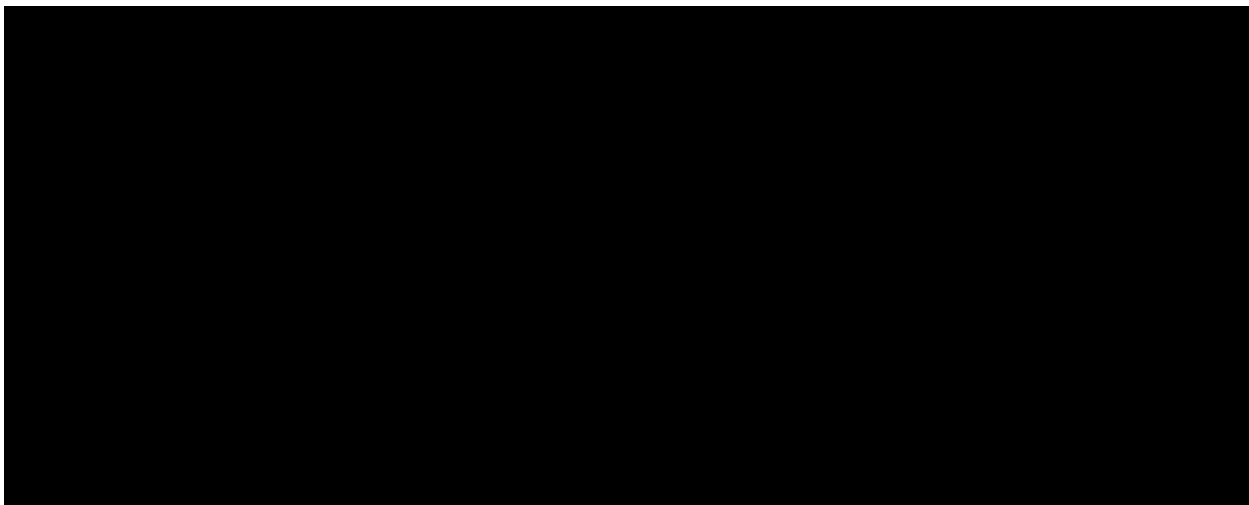


Proponowany zakres wskazania refundacyjnego obejmuje zwiększenie docelowej populacji chorych mogących stosować natalizumab (SC lub IV) w programie B.29. o pacjentów aktualnie zaprzestających [REDACTED] [37], [40].



W opracowaniu rozważano refundację wnioskowanej technologii w istniejącej grupie limitowej „1116.0, Natalizumab”, w której obecnie refundowany jest preparat natalizumabu do podawania dożylnego oraz osobną grupę limitową dla wnioskowanej technologii.

Za włączeniem wnioskowanej technologii do istniejącej grupy limitowej przemawiają przede wszystkim następujące aspekty:

- takie same zarejestrowane wskazania do stosowania [40] oraz podobne wskazania do stosowania w obrębie programu B.29. (różnica dotyczy  w przypadku pacjentów stosujących natalizumab SC) [37];
 - taka sama substancja czynna i taki sam mechanizm działania z różnicą dotyczącą wyłącznie drogi podawania;
 - taka sama częstotliwość podawania porównywanych leków (aspekt nie wpływa na sposób kalkulacji limitu finansowania w grupie);
 - wykazany na etapie Analizy klinicznej [41] brak dodatkowego efektu klinicznego wynikającego z odmiennej drogi podawania; dostępne dowody naukowe pod postacią randomizowanych badań DELIVER [233] i REFINE [234] świadczą o takiej samej skuteczności i profilu bezpieczeństwa obydwu rozpatrywanych preparatów natalizumabu.
- 

[REDACTED]

Na podstawie art. 14 ust 1 pkt 1 ustawy o refundacji [30] określono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie.

[REDACTED]

Podsumowanie uwzględnionego sposobu refundacji wnioskowanej technologii przedstawiono poniżej.

[REDACTED]

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40]. Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [274].

2.2. OCENIANA TECHNOLOGIA

2.2.1. CHARAKTER OCENIANEJ INTERWENCJI

Tysabri® to produkowany przez Biogen, podawany podskórnie (SC) lek stosowany w leczeniu stwardnienia rozsianego (kategoria dostępności: Rpz).

Substancją czynną analizowanego produktu jest natalizumab (kod ATC: L04AA23) [33], [69].

Wnioskowaną technologię stanowi stosowanie produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab SC) w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego [REDACTED] w ramach proponowanego programu lekowego [37], [40].

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

2.2.2. DAWKOWANIE OCENIANEJ INTERWENCJI

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

Uwzględniono zużycie jednego opakowania wnioskowanej technologii w okresie 28 dni terapii natalizumabem (300 mg co 28 dni).

Powyższe założenie jest zgodne z wykorzystaniem wnioskowanej technologii w praktyce klinicznej. Definiowana dzienna dawka wnioskowanej technologii wynosi 10 mg wg WHO [33], co oznacza, że przy jej kalkulacji uwzględniono interwał między podawaniem natalizumabu bliski 30 dni ($300/28=10,71$).

2.2.3. DŁUGOŚĆ STOSOWANIA OCENIANEJ INTERWENCJI

W analizie założono stosowanie natalizumabu do zgonu lub spełnienia kryteriów wyłączenia pacjenta z proponowanego programu lekowego.

Długość terapii w proponowanym programie określona zostaje przy uwzględnieniu następujących aspektów:

- nietolerancji stosowanej substancji czynnej (wystąpienia nadwrażliwości i/albo nieakceptowanych działań niepożądanych) lub wystąpieniu poważnego stanu klinicznego (np. zdekompensowana niewydolność wątroby, zaburzenia czynności tarczycy);
- ciąży;
- braku odpowiedzi na leczenie;
- przejścia w postać wtórnie postępującą (SPMS, ang. *Secondary-Progressive Multiple Sclerosis*);
- skuteczności klinicznej dokonywanej w 12-miesięcznych odstępach przy uwzględnieniu liczby rzutów choroby, stopnia niepełnosprawności choroby w skali EDSS oraz liczby zmian obserwowanych w badaniu rezonansu magnetycznego [40].

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

pacjenta w przeszłości), w opracowaniu bezpośrednio uwzględniono następujące kryteria zaprzestania leczenia:

- progresja do stanu SPMS połączona ze wzrostem EDSS o 1 punkt;
- zgon (por. rozdział 3.5.).

Dodatkowo uwzględniono zaprzestanie stosowania wnioskowanej technologii w przypadku wystąpienia postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (ang. *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*; PML).

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

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

Niemniej, brak wiarygodnych informacji dotyczących długości leczenia stwardnienia rozsianego w Polsce, brak indywidualnych danych pacjentów włączonych do badań klinicznych oraz ograniczenia zastosowanego modelu Markowa (brak możliwości oceny historii indywidualnego pacjenta wynikający ze specyfiki zastosowanego modelu) uniemożliwiają przeprowadzenie bardziej wiarygodnych oszacowań w tym zakresie.

2.3. OPCJONALNE TECHNOLOGIE

Wnioskowany zakres wskazań do objęcia refundacją natalizumabu SC obejmuje pacjentów:

- spełniających aktualne kryteria włączenia do populacji SOT i RES oraz

Uzgodniony kształt programu lekowego dla wnioskowanej technologii zakłada refundację jej stosowania wyłącznie

(por. rozdział 2.1.).

W przypadku takich samych wskazań objętych refundacją dla postaci SC i IV daną substancją czynną nie jest spodziewany napływ dodatkowych pacjentów do leczenia daną substancją czynną o czym świadczą m.in. założenia analiz ekonomicznych dla jednego ze zidentyfikowanych analogicznych problemów decyzyjnych (np. tocilizumab podawany podskórnym porównano wyłącznie z tocilizumabem podawanym dożylnie).

Poprzednie analizy dla natalizumabu SC [254], [255]) oraz wyniki analizy rynku sprzedaży substancji czynnych dostępnych pod postacią preparatów podawanych podskórnie i dożylnie, tj.:

- tocilizumabu stosowanego w programie B.33. (leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym);
- trastuzumabu stosowanego w programie B.9. (leczenie raka piersi);
- rytuksymabu stosowanego w programie B.12. (leczenie chorych na chłoniaki złośliwe).

Przedstawiona w Analizie wpływu na budżet [274] analiza danych dla ww. leków wykazała, że objęcie refundacją form podskórnych ww. substancji czynnych z wysokim prawdopodobieństwem nie zwiększyło liczby refundowanych miesięcznych terapii z ich wykorzystaniem.

Powyższe aspekty oznaczają, że refundacja natalizumabu SC w takim samym zakresie wskazań jak natalizumabu IV z wysokim prawdopodobieństwem nie wiązałaby się z napływem nowych pacjentów do leczenia natalizumabem (SC i IV łącznie). Niemniej jednak program lekowy dla wnioskowanej technologii zawęża wskazanie objęte refundacją tylko do pacjentów z [REDACTED]. Podstawowe zmiany w kryteriach kwalifikacji do leczenia natalizumabem przedstawiono poniżej.

Tabela 2. Proponowane zmiany definicji populacji pacjentów dla natalizumabu w programie B.29.

	Aktualne kryteria – natalizumab IV w programie B.29. [37]	Uzgodnione kryteria– natalizumab SC w programie B.29.
RES	1) wiek 12+; 2) definicja RES: a) co najmniej dwa rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność oraz b) co najmniej jedna nowa zmiana GD (+) lub co najmniej dwie nowe zmiany w sekwencji T2	[REDACTED]
SOT	1) wiek 12+; 2) definicja SOT: 1 lub więcej rzutów w poprzednich 12 miesiącach oraz co najmniej 1 nowe ognisko GD+ lub co najmniej 2 nowe ogniska w sekwencji T2.	
Dodatkowe kryteria	brak	

Powyższe oznacza, że refundacja wnioskowanej technologii związana będzie z rozszerzeniem grona pacjentów stosujących natalizumab w programie B.29. gdyż umożliwiające będzie stosowanie natalizumabu SC wśród pacjentów, u których wystąpi [REDACTED]. W chwili obecnej pacjenci z [REDACTED] rezygnują z jego stosowania i przechodzą na inne opcje terapeutyczne.

Mając na uwadze uzgodniony charakter wnioskowanej technologii obejmujący pacjentów z populacji SOT lub populacji RES, u których stosowano jeden z leków II linii leczenia programu B.29. (natalizumab IV), w opracowaniu uwzględniono niepodawane dożylnie inne refundowane leki II linii leczenia programu B.29., tj. fingolimod (Gaxenim® lub Gilenya®) i kladrybinę (Mavenclad®), jako główne komparatory, które w praktyce klinicznej z wysokim prawdopodobieństwem będą zastępowane przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji.

Wśród pacjentów po [REDAKTOWANE] teoretycznie mogą być zastosowane niepodawane dożylnie, refundowane technologie lekowe z I linii leczenia programu B.29., tj.: *Ponesimodum* (Ponvory®), *Ozanimodum* (Zeposia®), *Ofatumumabum* (Kesimpta®), *Dimethylis fumaras* (Tecfidera®), *Teriflunomidum* (Aubagio®), *Glatirameri acetat* (Copaxone®, Remurel®; 20 lub 40 mg/l), *Interferonum beta-1a* (Avonex®), *Interferonum beta-1a* (Rebif 44®), *Interferonum beta-1b* (Betaferon®), *Peginterferonum beta-1a* (Plegridy®). Niemniej jednak mając na uwadze wysoce prawdopodobne wykorzystanie tych technologii na wcześniejszym etapie leczenia pacjentów z populacji SOT oraz potencjalnie niższy efekt ich stosowania wśród pacjentów z populacji RES, technologie te zakwalifikowano jako komparatory dodatkowe, które w praktyce klinicznej nie będą w znacznym stopniu zastępowane przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji.

Podsumowanie informacji na temat przejmowanego rynku sprzedaży przedstawiono poniżej.

Tabela 3. Opcjonalne technologie refundowane w zależności od zakresu wskazań.

Komparator	Główny komparator	Dodatkowy komparator
Kryteria:	1) [REDAKTOWANE] 2) Lek z „II linii” leczenia programu B.29. (pacjenci z SOT lub RES)	1) [REDAKTOWANE] 2) Lek z „I linii” leczenia programu B.29. (w przypadku teoretycznej deeskalacji leczenia wśród pacjentów z SOT lub RES)
Fingolimod (Gaxenim® lub Gilenya®)	Tak	-
Mavenclad®	Tak	-
Avonex®	-	Tak
Rebif 44®	-	Tak
Betaferon®	-	Tak
Plegridy®	-	Tak
Tecfidera®	-	Tak
Copaxone® lub Remurel®	-	Tak
Aubagio®	-	Tak
Ponvory®	-	Tak
Zeposia®	-	Tak
Kesimpta®	-	Tak

Wybór komparatorów uzasadniono przede wszystkim:

- dostępnością dowodów naukowych umożliwiającą porównanie skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii i opcjonalnych technologii refundowanych (w ramach przeglądu systematycznego [41] odnaleziono randomizowane badania kliniczne, które umożliwiły porównanie pośrednie skuteczności analizowanych opcji terapeutycznych w ramach meta-analizy sieciowej);
- aktualnym wykorzystaniem wskazanych opcji terapeutycznych w analizowanych wskazaniach [37].

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

Dawkowanie opcjonalnych technologii refundowanych określono na podstawie załącznika B.29. do aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych [37] i dawkowania określonego w charakterystykach produktów leczniczych przedstawionych w Analizie problemu decyzyjnego [40].

Uwzględnione dawkowanie zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Dawkowanie opcjonalnych technologii refundowanych.

Produkt	Zawartość opakowania	Droga podania	Dawkowanie	Okres terapii opakowaniem
Główne komparatory				
Fingolimod (Gaxenim® / Gilenya®)	28 tabletek po 0,5 mg	Doustnie	0,5 mg raz na dobę	28 dni
Kladrybina (Mavenclad®)	1, 4 lub 6 tabletek po 10 mg	Doustnie	3,5 mg/kg masy ciała przez 2 lata, podawana w 1 cyklu leczenia 1,75 mg/kg na rok Przy uwzględnieniu odsetka pacjentów z odpowiednią masą ciała wg [236]: 6,4395 tabletek w 1. tygodniu oraz 6,2445 tabletek w 2. tygodniu na rok	Nie dotyczy
Dodatkowe komparatory				

Produkt	Zawartość opakowania	Droga podania	Dawkowanie	Okres terapii opakowaniem
Avonex®	4 ampułko-strzykawki w dawce 30 µg/0,5 ml	Domięśniowo	30 µg (0,5 ml roztworu) raz w tygodniu	28 dni
	4 wstrzykiwacze w dawce 30 µg/0,5 ml		30 µg (0,5 ml roztworu) raz w tygodniu	
Rebif 44®	4 wkł. a 1,5 ml w dawce 44 µg/0,5 ml	Podskórnice	1,5 ml (44 µg/0,5 ml) podawane raz w tygodniu	28 dni
	12 amp.-strz. a 0,5 ml w dawce 44 µg/0,5		44 µg podawane trzy razy w tygodniu	
Betaferon®	15 zest. w dawce 250 µg/ml	Podskórnice	250 µg, tj. 1 ml co drugi dzień	30 dni
Copaxone® / Remurel®	28 amp.-strz. po 1 ml w dawce 20 mg/ml	Podskórnice	20 mg raz na dobę	28 dni
	12 amp.-strz. po 1 ml w dawce 40 mg/ml	Podskórnice	40 mg 3 razy w tygodniu	
Tecfidera®	14 kaps. 120 mg (7 dni terapii)	Doustnie	2 razy na dobę	28 dni (przez pierwsze 7 dni 2x120 mg)
	56 kaps. 240 mg			
Plegridy®	2 wstrz.po 0,5 ml, 63 µg; 94 µg	Podskórnice	Co 14 dni, ze wzrostem dawki w początkowej fazie leczenia	28 dni
	2 amp.-strz.p, 0,5 ml, 63 µg; 94 µg			
	2 wstrz.po 0,5 ml, 125 µg			
	2 amp.-strz.po 0,5 ml, 125 µg			
Aubagio®	28 tabl. po 14 mg	Doustnie	Raz (14 mg) na dobę	28 dni
Ponvory®	tabl. powł., 2 + 3 + 4 + 5 + 6 + 7 + 8 + 9 + 10 mg	Doustnie	Raz na dobę z miareczkowaniem dawki w pierwszych 14 dniach	14 dni
	tabl. powł., 20 mg	Doustnie		28 dni
Zeposia®	kaps. twarde, 0,23 + 0,46 mg	Doustnie	Raz na dobę z miareczkowaniem dawki w pierwszych 7 dniach	7
	kaps. twarde, 0,92 mg (1 mg)	Doustnie		28
Kesimpta®	roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 20 mg	Podskórnice	Etap indukcji (1. mies.): 4 podania; później co 1 miesiąc	miesiąc (w 1. miesiącu: 4 podania)

W analizie uwzględniono także schematy podawania komparatorów (Rebif 44®, Copaxone®) odmienne od wykorzystywanych w badaniach klinicznych, które zostały wykorzystane przy ocenie skuteczności klinicznej porównywanych technologii. Niemniej jednak założono, że częstotliwość podawania ww. komparatorów nie wpływa na skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo ich stosowania.

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

W opracowaniu nie stosowano kryteriów dyskontynuacji obejmujących progresję do EDSS powyżej 7 gdyż aspekt ten mógłby się dublować z pozostałymi kryteriami dyskontynuacji (np. progresja do SPMS). Mając na uwadze, iż w opracowaniu uwzględniono inne kryteria zaprzestania leczenia (konwersja do SPMS, zgon oraz dyskontynuacja z innych powodów), pominięcie kryterium dyskontynuacji dla stanu

EDSS \geq 7 nie ma istotnego wpływu na wnioski i wyniki ze względu na niski odsetek pacjentów w trakcie leczenia osiągający ten stan kliniczny. Wpływ tego założenia na wyniki analizy przetestowano w ramach deterministycznej analizy wrażliwości, wprowadzając kryterium dyskontynuacji dla stanu EDSS \geq 7 albo dla wnioskowanej technologii albo dla wszystkich komparatorów.

Analizę przeprowadzono względem wszystkich poszczególnych komparatorów oraz komparatora łącznego, uwzględniającego wszystkie komparatory z ich udziałem na poziomie udziału w przewidywanym rynku w wariancie prawdopodobnym analizy wpływu na budżet [274].

Tabela 5. Udział poszczególnych komparatorów [274].

	Udział w 2022 [221]	Udział grupy leków			Wypadkowy udział leku		
		Prawdo podobny	minimalny	maksymalny	Prawdo podobny*	minimalny	maksymalny
Leki II linii							
Fingolimod	75%	95%	100%	90%	71,7%	75,5%	67,9%
Mavenclad	25%				23,3%	24,5%	22,1%
Leki I linii							
Aubagio	12,0%	5%	0%	10%	0,602%	0,000%	1,205%
Plegridy	2,3%				0,116%	0,000%	0,233%
Avonex	6,6%				0,328%	0,000%	0,656%
Betaferon	11,9%				0,597%	0,000%	1,194%
Tecfidera	50,4%				2,522%	0,000%	5,043%
Copaxone/ Remurel	10,9%				0,547%	0,000%	1,093%
Rebif 44	4,7%				0,234%	0,000%	0,468%
Zeposia	0,2%				0,012%	0,000%	0,025%
Ponvory	0,0%				0,000%	0,000%	0,001%
Kesimpta	0,8%				0,042%	0,000%	0,084%
Aubagio	12,0%				0,602%	0,000%	1,205%

* informacje wykorzystane w analizie

2.4. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ

Charakter analizowanej populacji został określony w oparciu o zakres wnioskowanego wskazania, który zawiera się w zarejestrowanych wskazaniach do stosowania produktu leczniczego Tysabri® [69].

Zarejestrowane wskazanie do stosowania ocenianego leku obejmuje leczenie „ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności w następujących grupach pacjentów:

- pacjenci z wysoce aktywną chorobą mimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg;

- pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią 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 wykonanym badaniem MRI” [69].

Wnioskowane wskazanie zawiera się więc w zarejestrowanych wskazaniach do stosowania wnioskowanej technologii.

W ramach uzgodnionych zasad finansowania wnioskowanej technologii zakłada się że jej wykorzystanie będzie możliwe wśród pacjentów spełniających aktualne kryteria kwalifikacji do populacji SOT i RES, którzy będą mieli wykazaną [37], [40].

Charakterystyka analizowanej populacji zbliżona jest do charakterystyki pacjentów włączanych do badań klinicznych, których wyniki wykorzystano w ramach niniejszego opracowania. Rozważana populacja pacjentów włączona została do badań klinicznych oceniających skuteczność wnioskowanej technologii. Niemniej jednak z uwagi na brak wystarczających danych umożliwiających przeprowadzenie porównania skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wszystkich uwzględnionych w opracowaniu technologii medycznych w ramach poszczególnych grup pacjentów (w tym grupy SOT lub RES, ogółem oraz analizowanych dodatkowych pacjentów z grupy SOT lub RES [37], [40]) oraz ograniczony charakter takiego porównania (wyniki w populacjach SOT lub RES stanowiące często analizę *post hoc*, różnice w przyjętych definicjach dla populacji) [41] niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona z uwzględnieniem wyników zdrowotnych w pełnych populacjach badań klinicznych (populacje ITT). Tym samym również podstawowe charakterystyki pacjentów włączonych do modelowania zostały określone na podstawie charakterystyk pełnych populacji pacjentów włączanych do badań.

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

Szczegóły dotyczące liczebności analizowanej populacji przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [274].

Przy braku wiarygodnych informacji na temat charakterystyki pacjentów w momencie włączenia do programu lekowego B.29., w ramach analizy podstawowej wiek, odsetek mężczyzn i rozkład stopni niepełnosprawności EDSS w momencie rozpoczęcia terapii z wykorzystaniem porównywanych opcji ustalono na podstawie charakterystyki pacjentów włączonych do badań klinicznych sponsorowanych przez firmę Biogen. W analizie podstawowej uwzględniono wejściowe charakterystyki pacjentów

odzwierciedlające dane dotyczące naturalnego przebiegu choroby wśród pacjentów niepoddawanych leczeniu z wykorzystaniem porównywanych interwencji (badania [35] w ramach analizy podstawowej). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono alternatywne źródła informacji, w tym również charakterystyki pacjentów włączonych do pozostałych badań klinicznych sponsorowanych przez firmę Biogen oraz dostępne źródła danych pochodzące z Wielkiej Brytanii.

Szczegóły dotyczące wyjściowej charakterystyki pacjentów przedstawiono w rozdziale 3.5.

Mając na uwadze fakt, iż różnice w skuteczności klinicznej pomiędzy wnioskowaną technologią a komparatorami obserwowane będą przede wszystkim wśród pacjentów z populacji SOT i RES oraz brakuje informacji na temat charakterystyk pacjentów z populacji RES w badaniach, w ramach analizy podstawowej uwzględniono charakterystyki pacjentów z populacji SOT badania SELECT [35].

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

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

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

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

Uwzględniono następujące kryteria doboru punktów końcowych badań klinicznych:

- dostępność dla wszystkich porównywanych opcji terapeutycznych (punkt końcowy musiał być raportowany w badaniach klinicznych dla wszystkich uwzględnionych interwencji);
- przełożenie na warunki praktyki klinicznej (punkt końcowy musiał być uwzględniony pośrednio lub bezpośrednio w ramach istniejącego programu lekowego B.29.);
- korelacja z istotnymi punktami końcowymi analizy ekonomicznej (punkt końcowy musiał być skorelowany z kosztem i/albo QALY, tj. korelacja danego pacjenta z istotnym kosztem z analizowanej perspektywy ekonomicznej, jakością życia lub śmiertelnością musiała zostać udowodniona).

Zidentyfikowane badania kliniczne (porównania bezpośrednie), a także meta-analizy sieciowe wykazały obecność istotnych statystycznie różnic w skuteczności klinicznej w zakresie porównania ryzyka trwałej progresji niesprawności ruchowej definiowanej w okresie 3 lub 6 miesięcy (CDP-3M lub CDP-6M), lub rocznego wskaźnika występowania rzutów [41].

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

- zmianę tempa progresji choroby w skali EDSS oraz
- zmianę częstotliwości występowania rzutów choroby.

Efekty zdrowotne uwzględnione w niniejszej analizie ekonomicznej:

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

Z uwagi na brak wystarczających danych umożliwiających przeprowadzenie porównania skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wszystkich uwzględnionych w opracowaniu technologii medycznych w ramach poszczególnych populacji oraz ograniczony charakter dostępnych porównań pośrednich (wyniki w populacjach stanowiące często analizę *post hoc*; różnice w przyjętych definicjach dla populacji) [41] niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona z uwzględnieniem wyników zdrowotnych w pełnych populacjach badań klinicznych (populacje ITT).

Wykorzystano wyniki meta-analiz sieciowych zidentyfikowanych w Analizie klinicznej lub przeprowadzonych na etapie tej Analizy [41].

Wykorzystano meta-analizy sieciowe, które stanowiły jedno z najbardziej aktualnych opracowań wtórnych raportujących wyniki, które można bezpośrednio uwzględnić w modelu ekonomicznym (poszczególne leki vs placebo) oraz cechuje się przewagą metodologiczną nad pozostałymi meta-analizami – poszczególne punkty końcowe analizuje w sposób adekwatny do ich charakteru, tj. progresję analizuje z uwzględnieniem metod analizy dla punktów końcowych typu przeżycia (czas do zdarzenia) a zdarzenia wielokrotne, nawracające (nawroty/rzuty choroby) analizuje z uwzględnieniem odpowiednich metod dla tego punktu końcowego (w ramach oceny tzw. ilorazów współczynników zapadalności – IRR, ang. *Incidence Rate Ratio*, które w szczególności są przydatne do analizowania tzw. annualizowanych

współczynników zapadalności – współczynników występowania rzutów w okresie badania przekonwertowanych na współczynniki roczne).

W opracowaniu wykorzystano wyniki meta-analizy sieciowej Chen 2022 [229] w zakresie wpływu porównywanych interwencji na częstotliwość rzutów choroby oraz wyniki meta-analizy sieciowej przeprowadzonej na etapie Analizy klinicznej [41] w zakresie wpływu porównywanych interwencji na czas do wystąpienia progresji choroby.

Wykorzystano wyniki meta-analiz sieciowych, które były zgodne z wynikami poprzednich przeglądów systematycznych dla leków modyfikujących przebieg stwardnienia rozsianego. Z obliczeń pominięto wyniki meta-analizy sieciowej Chen 2022 [229] w zakresie 3-miesięcznej progresji ze względu na potencjalne błędy raportowania wyników tej analizy lub błędy ekstrakcji danych z badań podstawowych uwzględnionych w tej analizie (por. tabela poniżej).

Tabela 6. Zestawienie wyników dostępnych meta-analiz sieciowych.

	Chen 2022 [229]	Giovanonni 2020 [256]	Samjoo 2020 [258]	de novo [41]
Średni iloraz wskaźników występowania rzutów vs placebo				
Tysabri	0,31	0,31	0,31	-
Aubagio	0,70	0,74	0,66	-
Plegridy	0,64	0,64	-	-
Avonex	0,83	0,81	0,79	-
Betaferon	0,70	0,65	0,68	-
Tecfidera	0,51	0,50	0,50	-
Copaxone/Remurel	0,65	0,66	0,65	-
Rebif 44	0,66	0,65	0,62	-
Zeposia	0,46	-	-	-
Ponvory	0,59	-	-	-
Kesimpta	0,31	-	0,30	-
Średni względny hazard występowania 3-miesięcznej progresji (CDP-3M) vs placebo				
Tysabri	0,85	0,58	0,58	
Aubagio	0,74	0,70	0,70	
Plegridy	0,62	-	-	
Avonex	1,00	0,74	0,80	
Betaferon	0,82	0,92	0,80	
Tecfidera	0,61	0,69	0,67	
Copaxone/Remurel	0,79	0,87	0,78	
Rebif 44	1,05	0,62	0,65	
Zeposia	1,04	-	-	
Ponvory	1,03	-	-	
Kesimpta	0,52	-	0,46	
Średni względny hazard występowania 6-miesięcznej progresji (CDP-6M) vs placebo				
Tysabri	-	0,46	0,46	

	Chen 2022 [229]	Giovanonni 2020 [256]	Samjoo 2020 [258]	<i>de novo</i> [41]
Aubagio	-	0,75	0,79	
Plegridy	-	-	-	
Avonex	-	0,73	0,71	
Betaferon	-	-	-	
Tecfidera	-	0,71	0,68	
Copaxone/Remurel	-	0,93	0,78	
Rebif 44	-	0,67	0,78	
Zeposia	-	-	-	
Ponvory	-	-	-	
Kesimpta	-	-	0,54	

Zidentyfikowane w ramach aktualizacji przeglądu systematycznego [41] nowe meta-analizy sieciowe potwierdziły przedstawione stwierdzenia.

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

Uwzględniono także możliwość wystąpienia PML w trakcie stosowania natalizumabu SC i natalizumabu IV. Ryzyko występowania PML oraz jego konsekwencje zdrowotne zostały określone na podstawie obserwacji dużych populacji pacjentów leczonych natalizumabem podawanym dożylnie (IV) [191]-[193], [196]. Konserwatywnie przyjęto, że postać podawana podskórną (SC) będzie miała takie same ryzyko występowania PML.

Przy ocenie bazowych macierzy przejść między stanami wśród pacjentów niepoddawanych leczeniu z wykorzystaniem porównywanych opcji terapeutycznych (macierz modyfikowana w celu uwzględnienia efektów porównywanych leków) oraz przy ocenie wag użyteczności stanów klinicznych wykorzystano wyniki nieopublikowanych analiz indywidualnych danych pacjentów z grup kontrolnych (placebo) badań klinicznych sponsorowanych przez firmę Biogen. W ramach analizy podstawowej uwzględniono wyniki najnowszych badań DECIDE [70], [71] i SELECT [35] dotyczących innej technologii niż wnioskowana (daklizumabu). Starsze dane, w tym dane z badań dotyczących wnioskowanej technologii, których najbardziej wiarygodnym wynikiem jest względny efekt dla zastosowania wnioskowanej technologii względem komparatora, ale które mogą nie dotyczyć aktualnego sposobu postępowania z pacjentem z analizowanej populacji, zostały wykorzystane w ramach analizy wrażliwości.

W ramach przeglądu systematycznego [41] nie zidentyfikowano badań, które pozwalają potwierdzić wyższą skuteczność kliniczną lub lepszy profil bezpieczeństwa natalizumabu podawanego podskórną

względem natalizumabu podawanego dożylnie, który stanowi wysoko skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną dla chorych na stwardnienie rozsiane i jest dostępny dla pacjentów z Polski od wielu lat. Zidentyfikowano dwa randomizowane badania kliniczne DELIVER [233] i REFINE [234]. Wyniki tych badań wskazują na porównywalną skuteczność kliniczną i podobny profil bezpieczeństwa stosowania natalizumabu podawanego podskórnie względem natalizumabu podawanego dożylnie.

Na podstawie przedstawionych powyżej wniosków, jak i również zgodnie z podejściem stosowanym przy analogicznych problemach decyzyjnych (np. w przypadku tocilizumabu podawanego podskórnie) w analizie podstawowej oraz w każdym scenariuszu analizy wrażliwości przyjęto taką samą skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania porównywanych technologii – przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów uwzględniającą wyłącznie kategorie kosztów różniących.

Podawanie podskórne w miejsce podawania dożylnego jest wygodniejsze zarówno dla pacjenta jak i dla personelu medycznego. Podawanie natalizumabu podskórnie pozwoli nie tylko znacznie skrócić czas niezbędny do podania leku, ale także wyeliminuje konieczność wizyt w specjalistycznym centrum infuzyjnym, co bezpośrednio przekłada się na większy komfort terapii, jak również ułatwi leczenie pacjentów, [REDACTED]. Co więcej, preparat natalizumabu podawany podskórnie dostępny jest w formie gotowej do podania pacjentom (wymaga jedynie wcześniejszego wyjęcia z lodówki w celu ogrzania do temperatury pokojowej) natomiast natalizumab podawany dożylnie wymaga rozcieńczenia przed podaniem przez personel medyczny, a także przygotowania całej aparatury do infuzji, co bezpośrednio przekłada się na minimalizację czasu pracy wykwalifikowanych pracowników służby zdrowia. Wymienione powyżej aspekty mogą przełożyć się na wzrost satysfakcji pacjenta z leczenia, zmniejszenie obciążenia systemu opieki medycznej (uwolnienie zasobów sprzętowych i personalnych), a także podwyższenie jakości życia związane ze stosowaniem danej procedury medycznej.

3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ

3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA

Strategia analityczna niniejszego opracowania uwzględnia adaptację do warunków polskich modelu ekonomicznego opracowanego na zlecenie firmy Biogen na potrzeby procesów refundacyjnych na świecie.

Niemniej jednak adaptacja modelu została poprzedzona przeglądem systematycznym badań klinicznych w celu sprawdzenia aktualności przyjętych w modelu założeń dotyczących efektywności porównywanych technologii medycznych.

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

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

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

W opracowaniu wykorzystano model ekonomiczny dostarczony przez Zamawiającego (model opracowany przez firmę Biogen we współpracy z firmą Evidera) i będący podstawą wniosków o refundację produktów firmy Biogen w innych krajach. Model został przystosowany do warunków polskich poprzez uwzględnienie polskich danych kosztowych oraz wprowadzenie charakterystycznych dla warunków polskich punktów końcowych analizy ekonomicznej (np. progowe ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, szersze raportowanie wyników analiz wrażliwości).

Model został rozszerzony również o możliwość uwzględnienia PML w trakcie stosowania wnioskowanej technologii i związane z PML wysokie ryzyko zgonu i pogorszenie stanu pacjenta (progresja EDSS).

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

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

3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

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

W opracowaniu uwzględniono także perspektywę społeczną, gdyż ewentualne kategorie kosztów pośrednich mogą mieć znaczenie przy ocenie zasadności ekonomicznej zastosowania natalizumabu SC w analizowanym wskazaniu – rozważany problem zdrowotny dotyczy również pacjentów w wieku produkcyjnym i wiąże się z istotnymi kosztami pośrednimi [63]-[65], [217].

3.3. HORYZONT CZASOWY

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

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

Niemniej jednak dostępne są dowody świadczące o możliwości przełożenia dodatkowego efektu klinicznego natalizumabu (zmniejszone tempo progresji choroby) na wydłużenie życia pacjenta z analizowanej populacji (zmniejszenie tempa progresji choroby ocenianej w skali EDSS może wiązać się z dłuższym okresem do wystąpienia stanu klinicznego związanego z wyższą śmiertelnością – por. m.in. wyniki badania [73]).

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

Techniczny horyzont czasowy analizy ekonomicznej ustalono na 50 lat (maksymalny horyzont czasowy dostępny w modelu ekonomicznym, w ramach którego umiera co najmniej 99,9% pacjentów).

Ze względu na charakter analizowanego schorzenia (przewlekła choroba z długim okresem potwierdzenia zdarzeń, np. konwersji do SPMS), założenia modelowania (np. roczny cykl) oraz oczekiwany wpływ stosowania leków na długoterminowe tempo progresji choroby, którego efektem może być przedłużenie życia pacjenta testowanie horyzontu czasowego krótszego niż dożywni wydaje się niezasadne. Niemniej jednak w ramach analizy wrażliwości testowano zmiany długości horyzontu czasowego na wnioski z analizy. Uwzględniono 30-letni horyzont czasowy, w którym około 50% pacjentów z każdej kohorty umiera.

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

3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ

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

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

Zgodnie z opinią AOTMiT w ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono estymację bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności, przedstawiono oszacowania, o których mowa w § 5 ust 6 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3].

Kalkulacji bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności (ACUR, ang. *Average Cost-Utility Ratio*) dokonano z uwzględnieniem wszystkich punktów końcowych modelowania.

Cenę progową wnioskowanej technologii zgodą z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji skalkulowano w oparciu o zestawienie zdyskontowanych kosztów wnioskowanej technologii i komparatorów głównych w okresie 4 lat. Uwzględniono wyłącznie koszty leków i ich 100% wykorzystanie w horyzoncie 4 lat. Okres ten przyjęto na podstawie opinii NICE stwierdzającej obecność dowodów potwierdzających brak utraty efektu leczenia kladrybiną w tym horyzoncie czasowym [273].

W ramach dodatkowego wariantu kalkulację ceny progowej wnioskowanej technologii zgodnej z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji obliczenia przeprowadzono dla wszystkich uwzględnionych interwencji (komparatorów głównych i komparatorów dodatkowych).

Próg opłacalności (koszt uzyskania jednostki dodatkowego efektu zdrowotnego określający skłonność do zapłaty za uzyskane efekty kliniczne, a także akceptowalne oszczędności towarzyszących utracie efektu klinicznego) został w ramach niniejszej analizy ustalony na poziomie 175 926 PLN [30], [32], [36].

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

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono pod postacią:

- zestawienia kosztów-konsekwencji (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 1 rozporządzenia [3]);
- różnicy w koszcie całkowitym i efektach zdrowotnych pomiędzy porównywanymi interwencjami;
- kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (ICUR; zgodnie z § 5 ust 2 pkt 2 rozporządzenia [3]);
- ceny zbytu netto, przy której inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego (QALY) w odniesieniu do komparatora jest równy 175 926 PLN (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia [3]).

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie ww. punkty końcowe analizy; w ramach niniejszego raportu przedstawiono wnioskowanie z przeprowadzonej analizy wrażliwości – wszystkie ww. punkty końcowe dostępne są w załączniku elektronicznym do niniejszego opracowania, arkuszach „DSA” i „PSA” modelu oraz w załączniku 12.3.

Dodatkowo wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 symulacji) przedstawiono z uwzględnieniem:

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

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

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

gdzie:

INMB – inkrementalny współczynnik monetarnej korzyści netto,

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

ΔC – różnica w kosztach porównywanych technologii medycznych,

λ - próg opłacalności.

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

3.5. MODELOWANIE I ŹRÓDŁA DANYCH

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

Powody przeprowadzenia modelowania [1]:

- konieczność określenia lat życia lub lat życia skorygowanych o jakość [3] na podstawie wyników badań klinicznych – potrzeba konwersji wyników badań klinicznych na wyniki użyteczności (por. rozdziały: 2.5. i 3.4.);
- konieczność ekstrapolacji wyników badań klinicznych poza horyzont ich obserwacji;
- długoterminowa ocena zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji;
- przypisanie rozpatrywanym stanom klinicznym zasobów medycznych rozliczanych w warunkach polskich;
- odzwierciedlenie przebiegu leczenia pacjentów z analizowanej populacji w Polsce przy braku dostępnych danych klinicznych dotyczących warunków polskich;

pośrednie porównanie skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii w odniesieniu do opcjonalnych technologii refundowanych przy uwzględnieniu wyników użyteczności (konieczna ocena wartości QALY dla porównywanych interwencji w celu określenia ICUR – spełnienia minimalnych wymagań określonych w ramach rozporządzenia [3]).

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

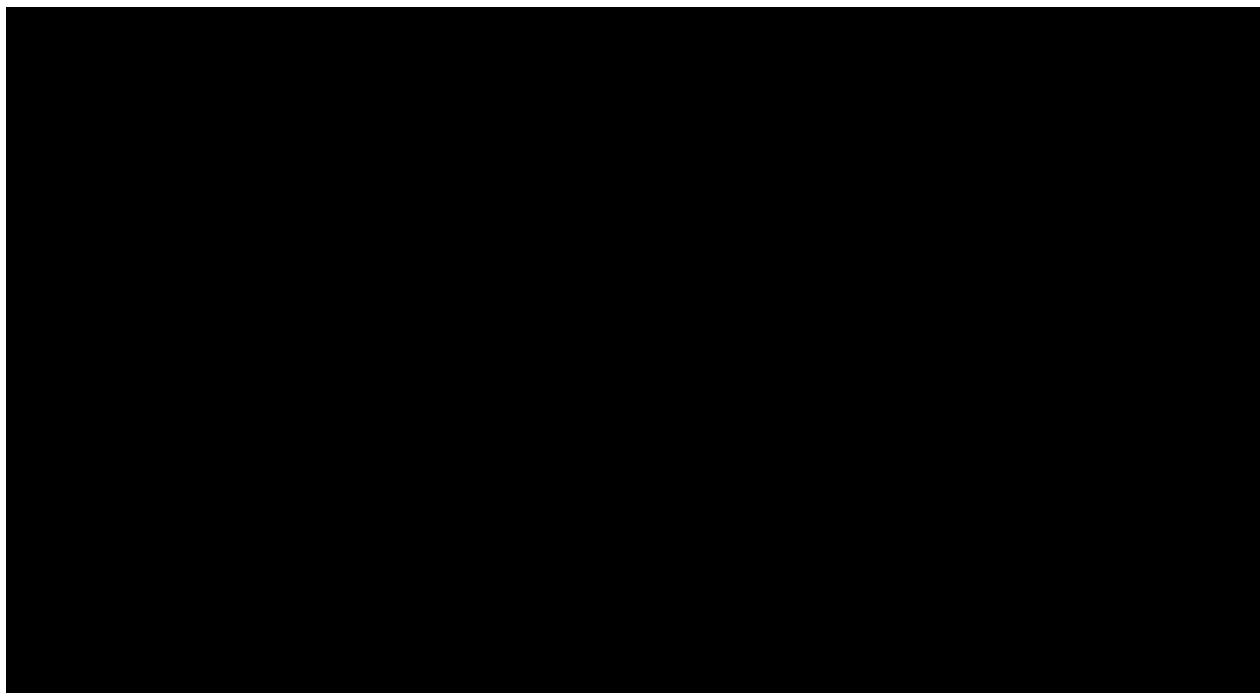
W opracowaniu wykorzystano model ekonomiczny dostarczony przez Zamawiającego.

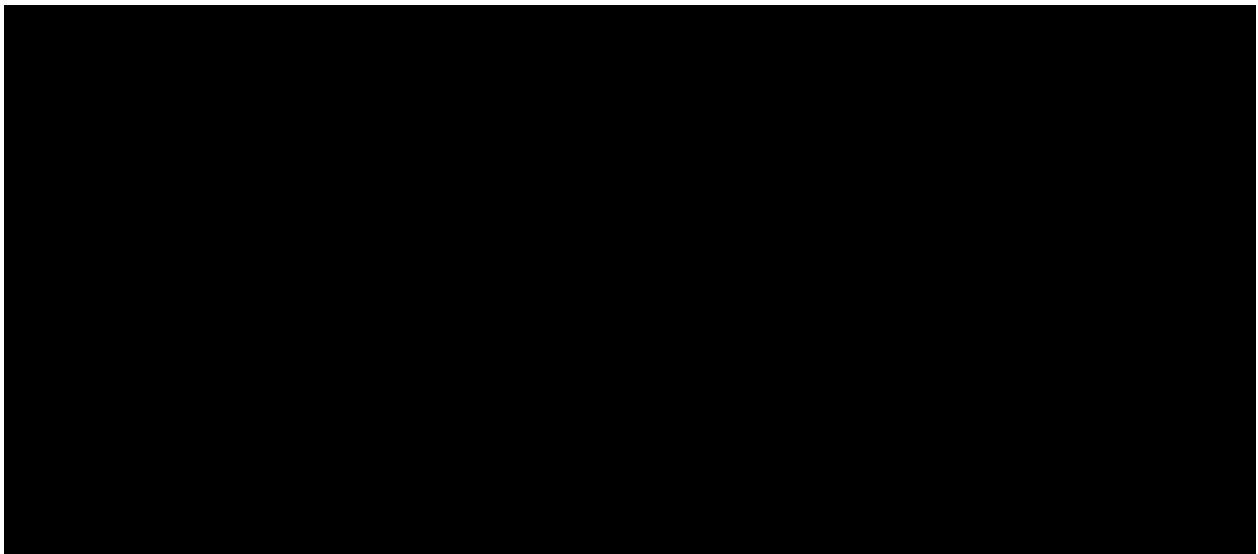
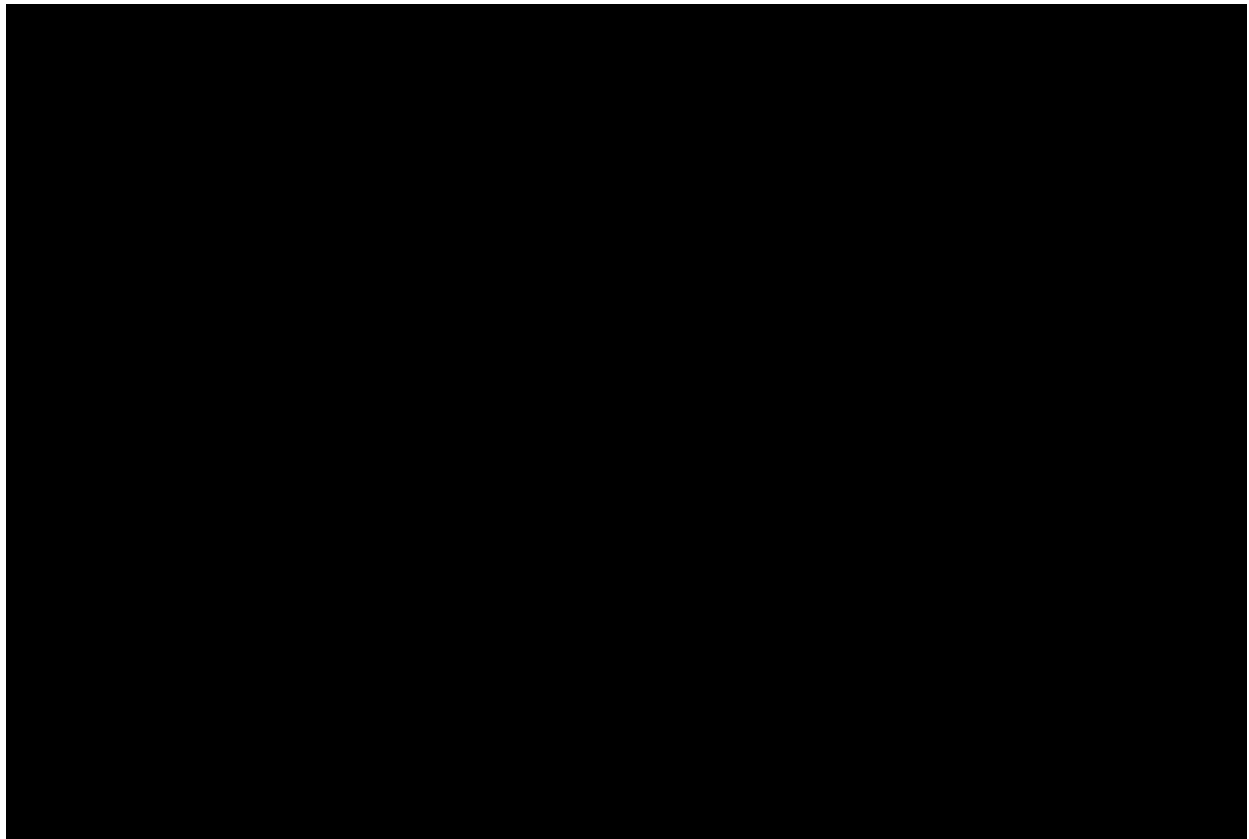
W opracowaniu uwzględniono źródła danych dotyczące warunków polskich, a w przypadku ich braku – dane pochodzące z wielonarodowych badań klinicznych (z pierwszeństwem wykorzystania danych z badań klinicznych, do których danych bezpośrednio wgląd mieli autorzy modelu oryginalnego) lub dane dotyczące innych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

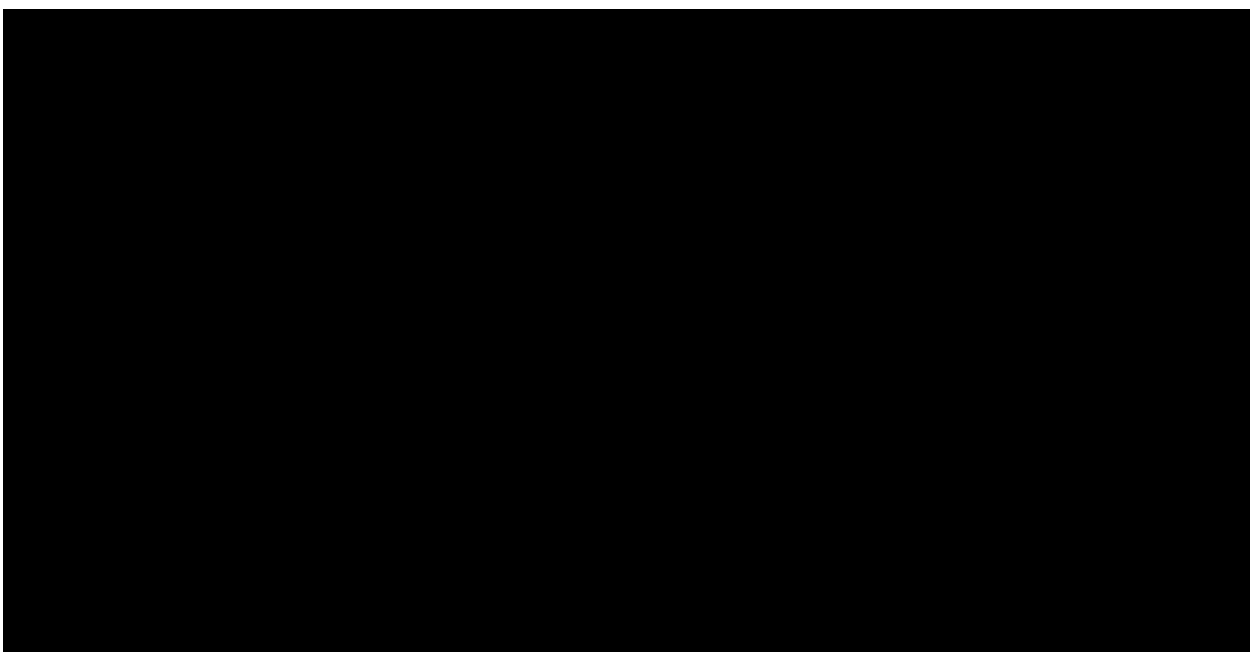
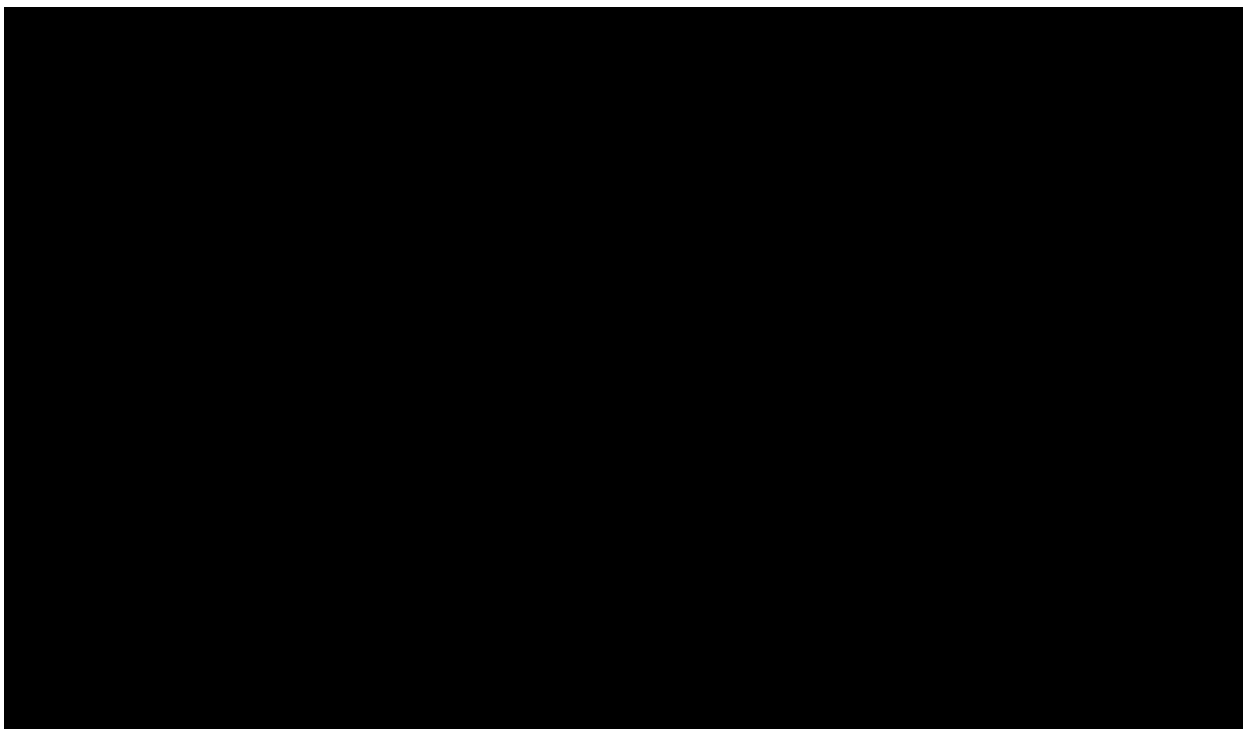
W przypadku wykorzystania danych dotyczących innych warunków niż polskie, przeprowadzono ocenę konwergencji z dostępnymi, niepełnymi informacjami dotyczącymi pacjentów leczonych w warunkach polskich.

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

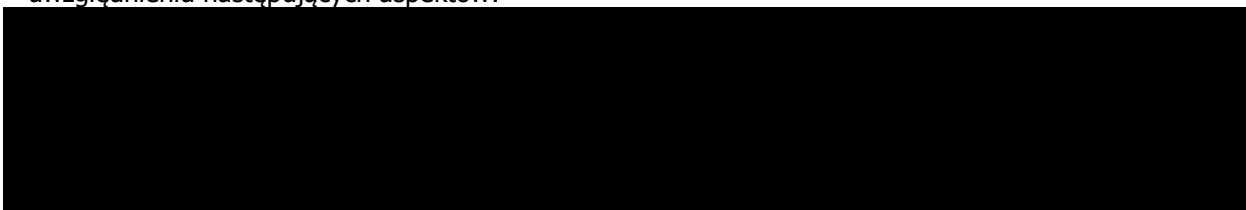
3.5.1. STRUKTURA MODELU I OGÓLNY OPIS MODELOWANEGO PRZEBIEGU CHOROBY





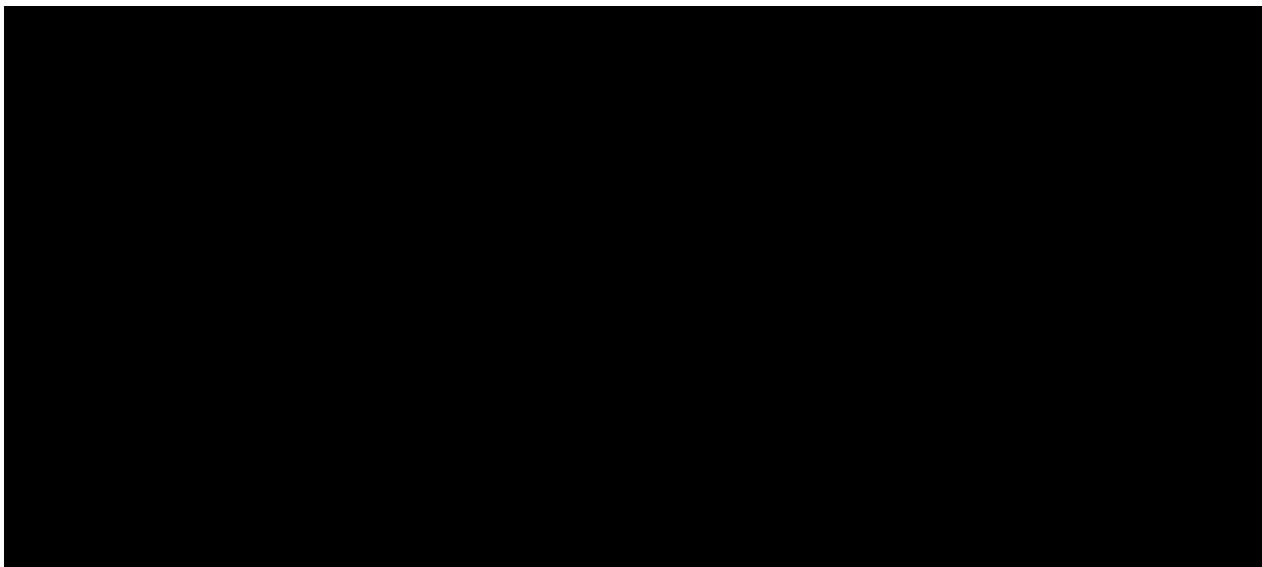
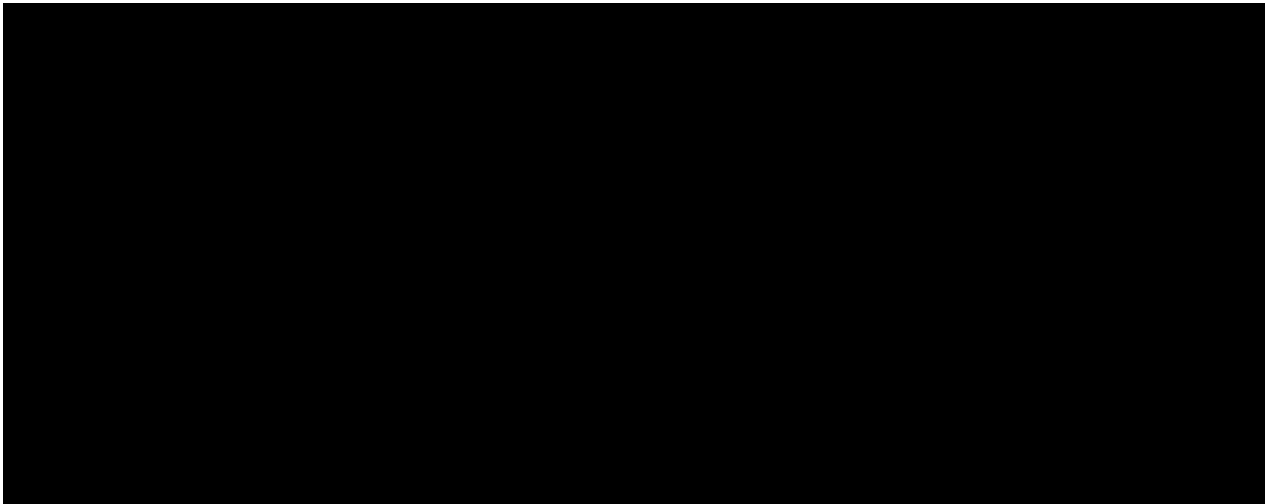


Długość cyklu modelu Markowa ustalono na poziomie 1 roku statystycznego (365,25 dni) przy uwzględnieniu następujących aspektów:





3.5.1.1. SZACOWANIE MACIERZY PRAWDOPODOBIENSTW PRZEJŚĆ MIĘDZY STANAMI



Przykładowa macierz współczynników przejść między stanami została zaprezentowana poniżej.

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

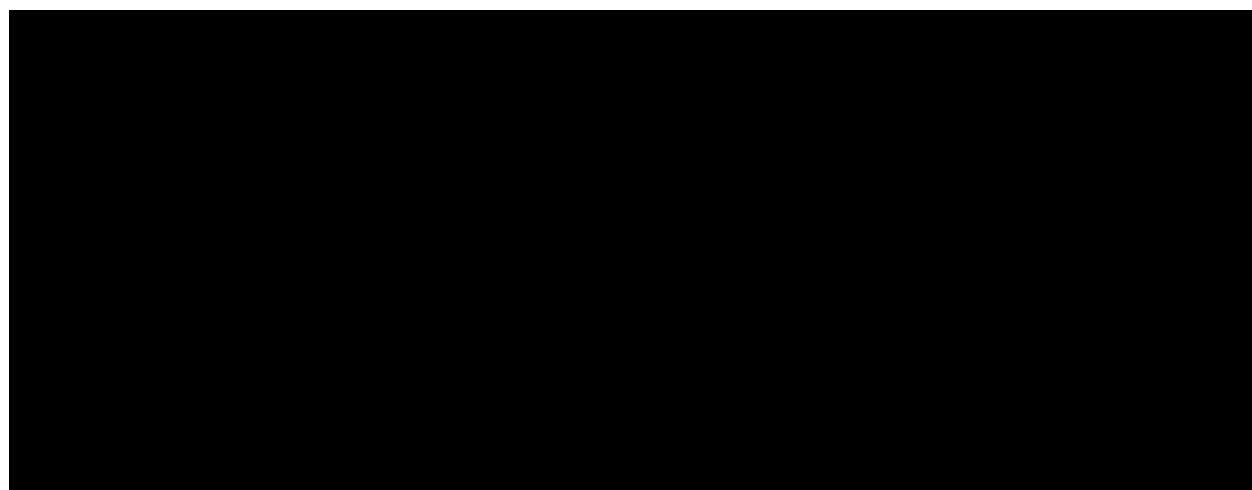
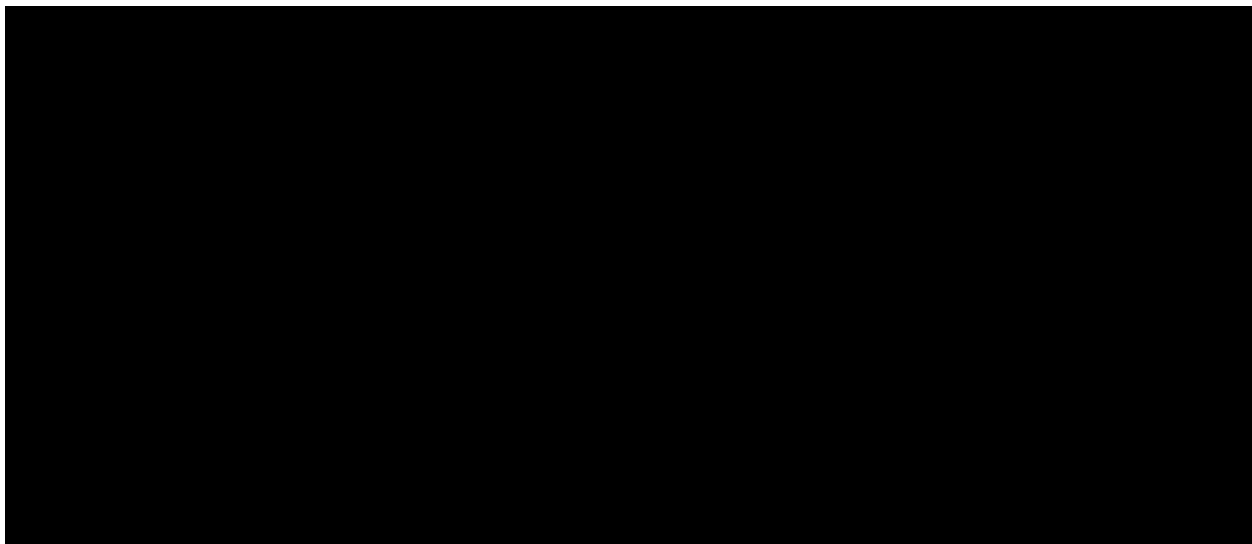
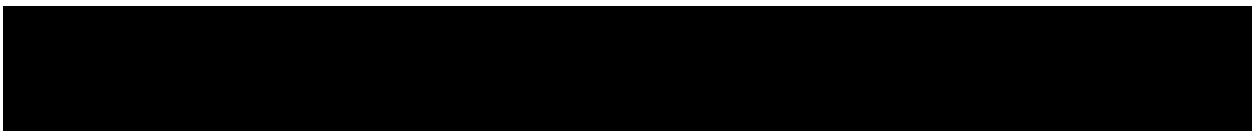
[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

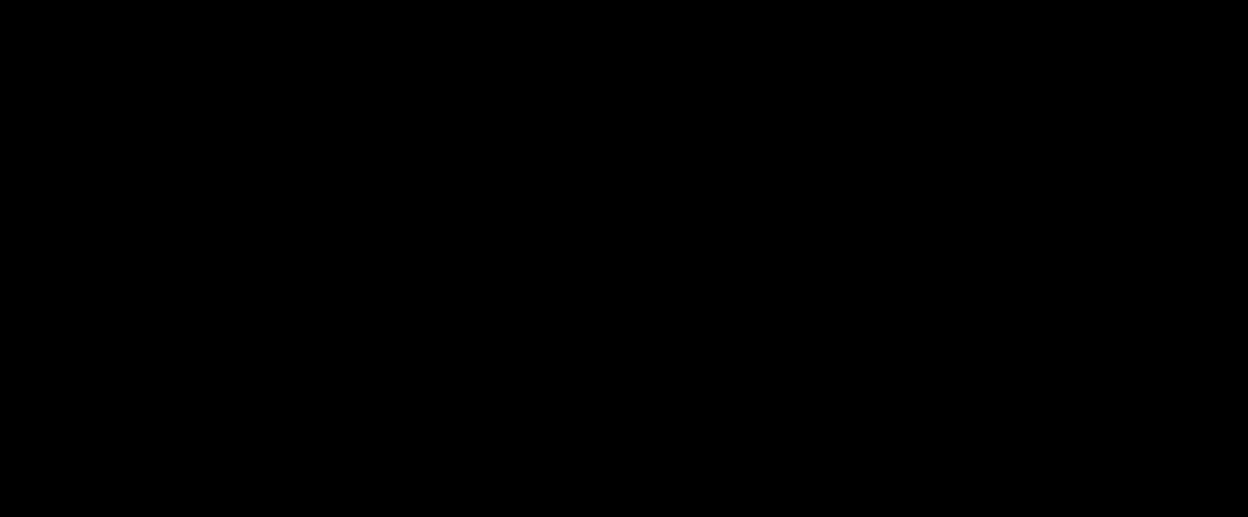
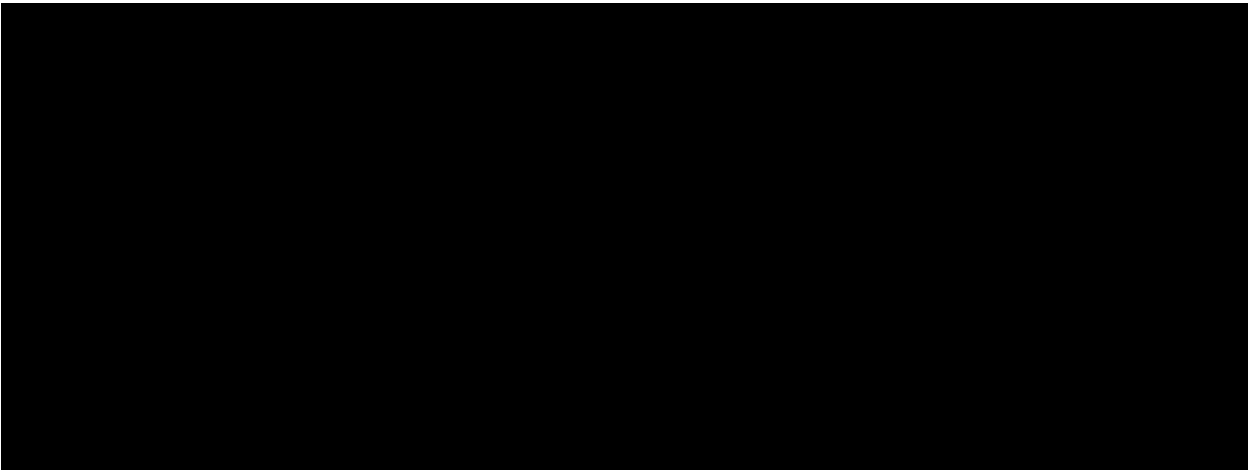


Na uwagę zasługuje, że mając na celu przejrzystość przedstawionych algorytmów, w ramach niniejszego rozdziału nie uwzględniono śmiertelności pacjentów – została ona opisana w kolejnym rozdziale.

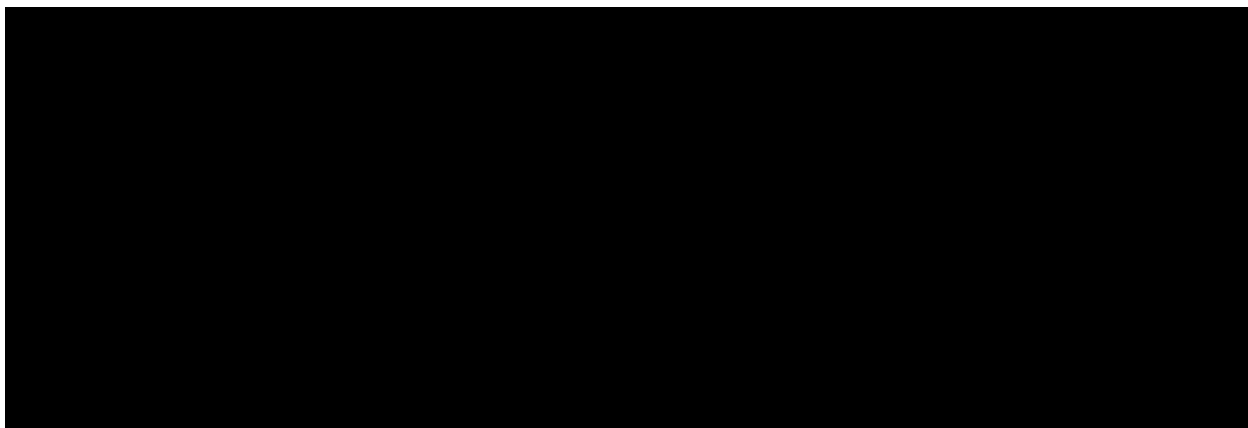
3.5.1.2. KALKULACJA CZASU POBYTU PACJENTA W MODELOWANYCH STANACH

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



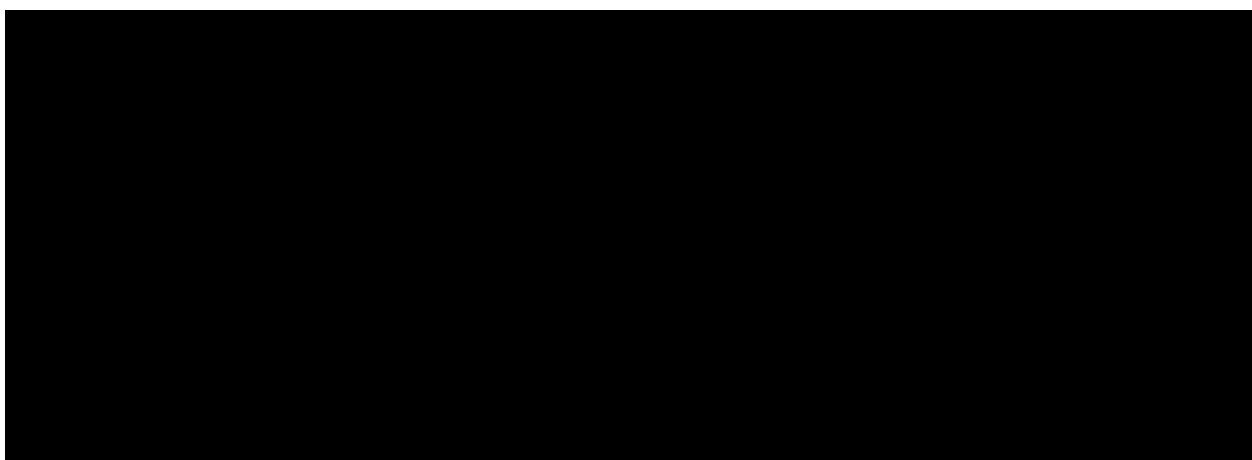
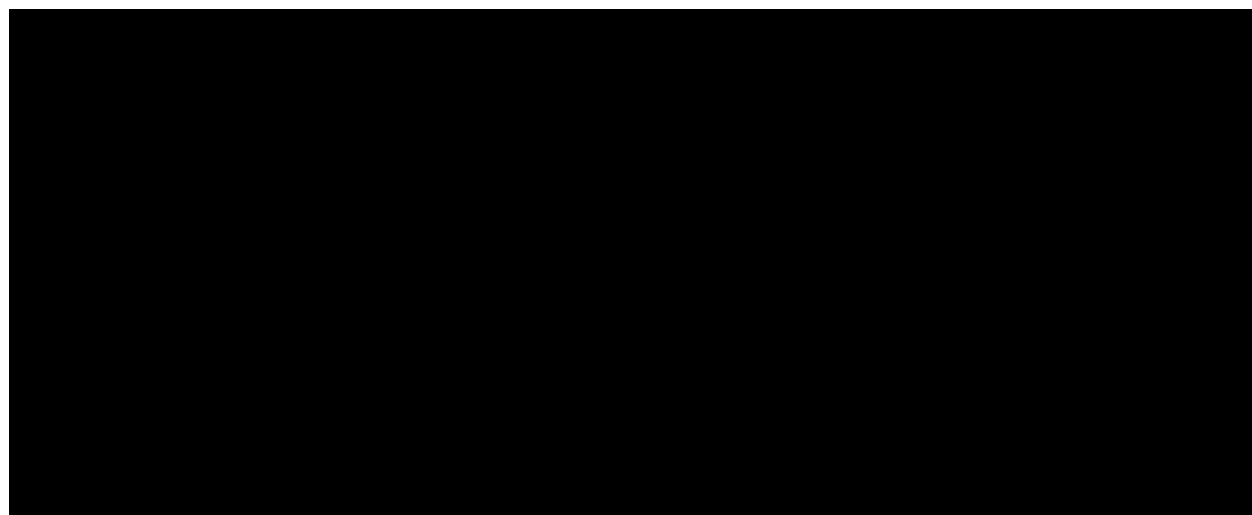
A large black rectangular redaction covering a paragraph of text.A large black rectangular redaction covering a paragraph of text.A large black rectangular redaction covering a paragraph of text.

3.5.1.2.1. DYSKONTYNUACJA LECZENIA

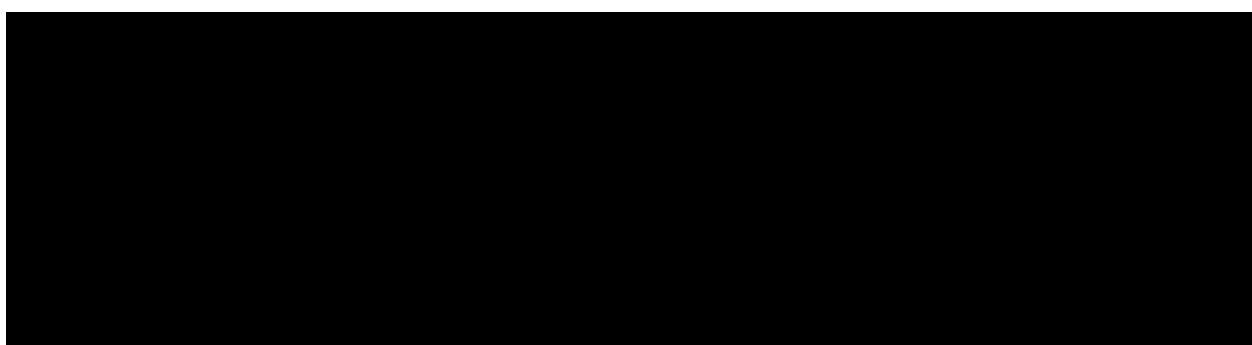
A large black rectangular redaction covering a paragraph of text.

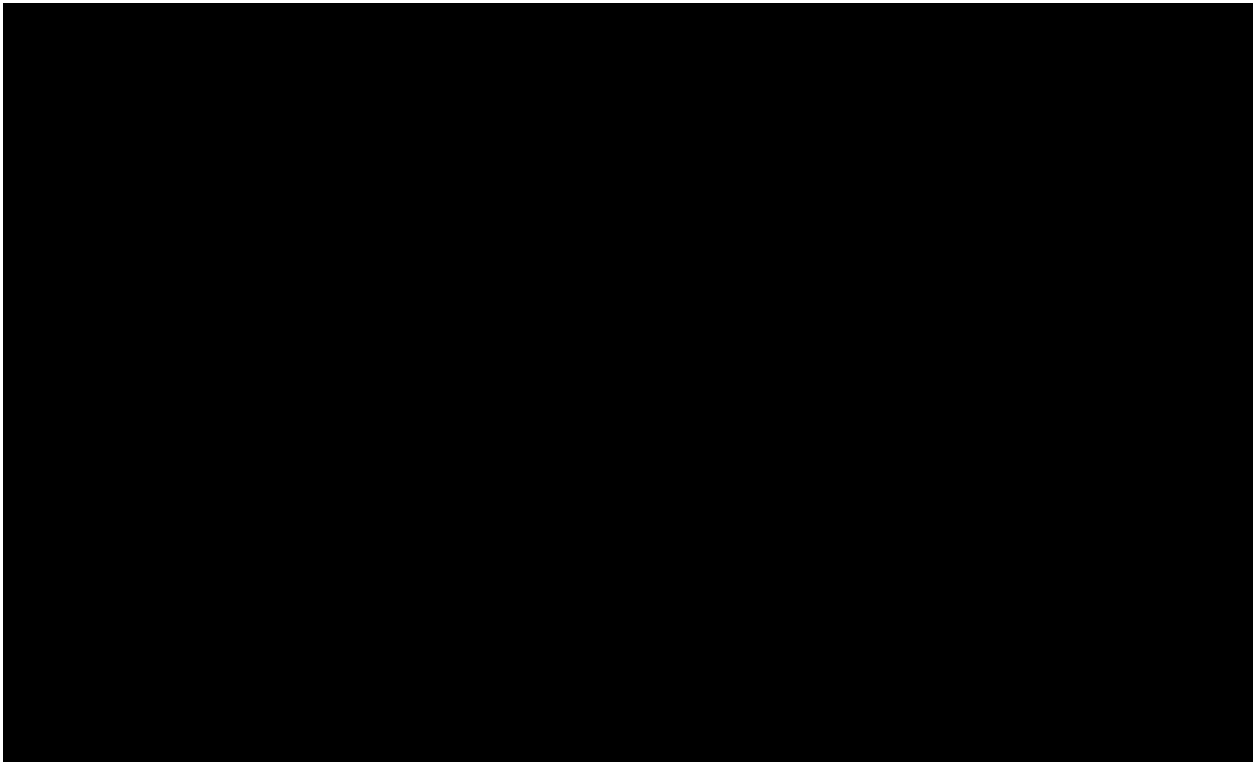


3.5.1.2.2. ŚMIERTELNOŚĆ

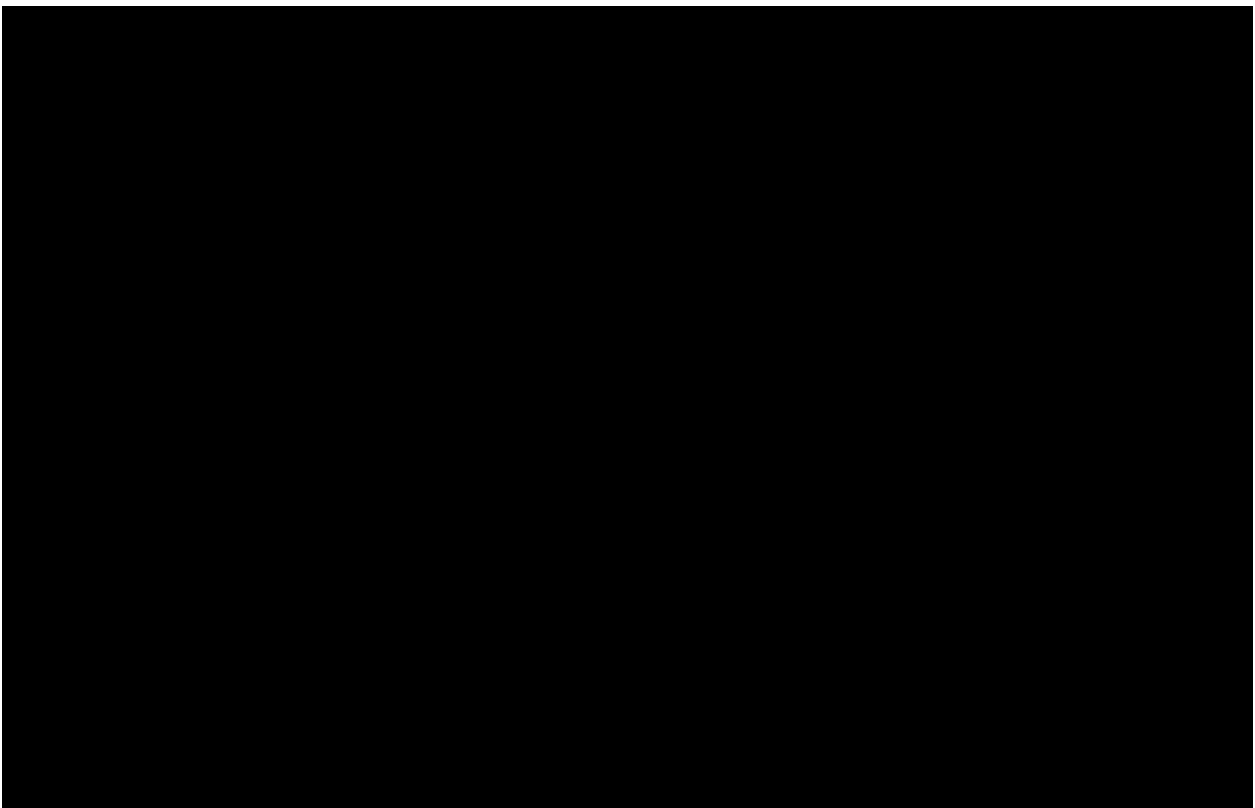


3.5.1.2.3. RZUTY CHOROBY





3.5.1.2.4. PRZEJŚCIE MIĘDZY STANAMI



3.5.1.2.5. KRYTERIA ZAPRZESTANIA STOSOWANIA PORÓWNYWANYCH INTERWENCJI

3.5.1.2.6. KALKULACJE DOTYCZĄCE KOŃCA CYKLU

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

Model zakłada, że dystrybucja pacjentów w poszczególnych stanach klinicznych na początku kolejnego cyklu będzie taka sama jak dystrybucja pacjentów pod koniec danego cyklu, co pozwala modelować

przebieg analizowanego schorzenia w całym horyzoncie analizy bez utraty pacjentów z obserwacji i przy możliwości wiarygodnej implementacji korekty połowy cyklu.

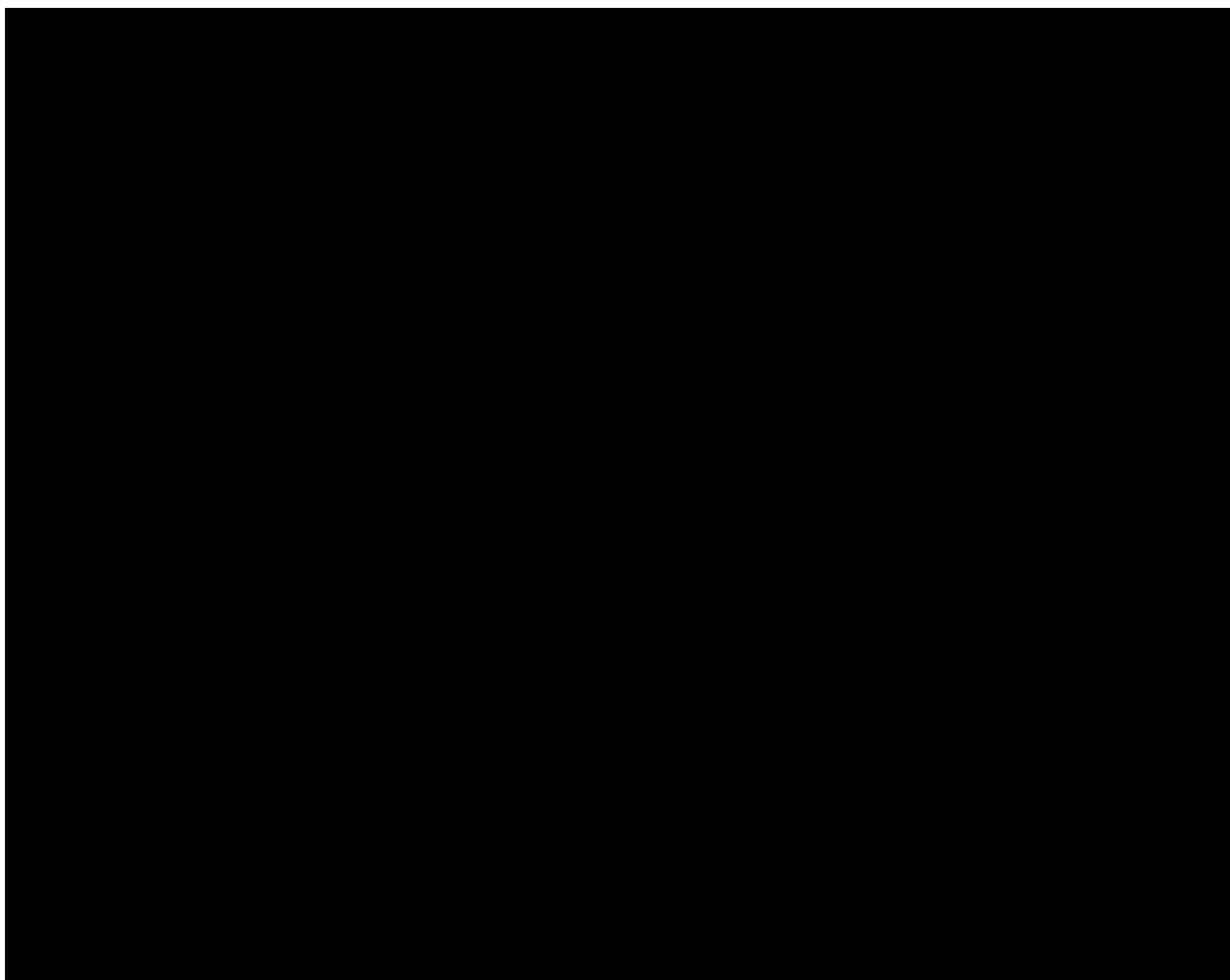
3.5.1.3. KOREKTA POŁOWY CYKLU

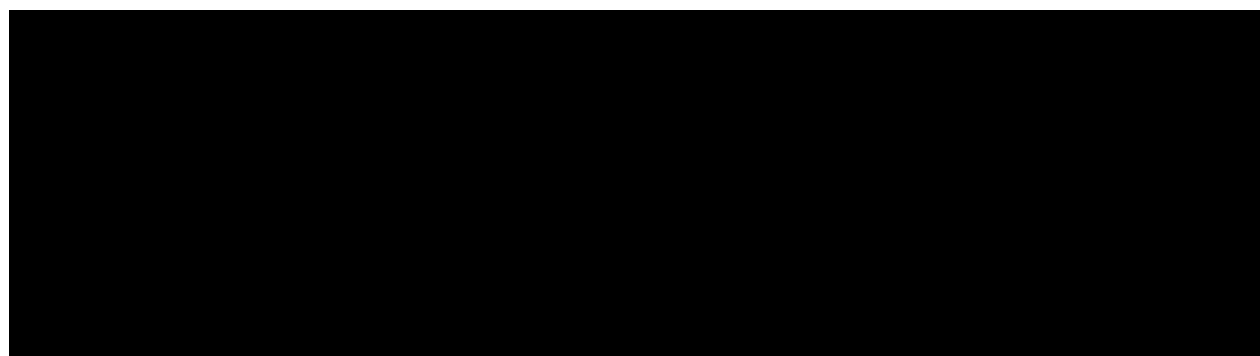
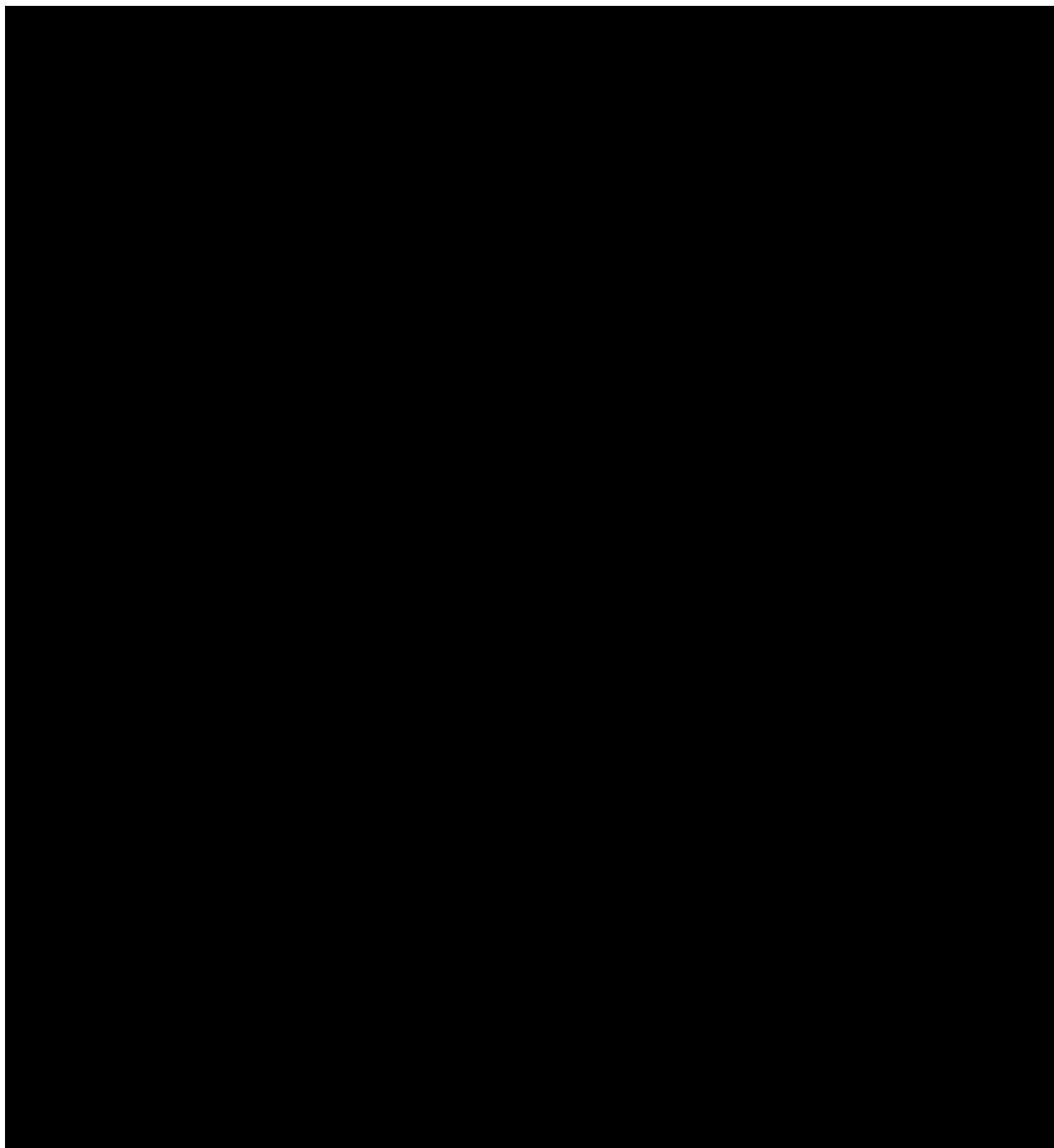
Po przeprowadzeniu wszystkich obliczeń opisanych powyżej, korekta połowy cyklu została uwzględniona w modelu.

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

3.5.1.4. OCENA UŻYTECZNOŚCI I SZACOWANIE QALY

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





3.5.1.5. SZACOWANIE KOSZTU

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

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

3.5.2. ŹRÓDŁA DANYCH WYKORZYSTANE W ANALIZIE

Dane wejściowe modelu ekonomicznego obejmują następujące kategorie:

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

- 6) dane kosztowe obejmujące: zależny od stopnia niepełnosprawności koszt opieki wspomagającej, koszt leczenia rzutu choroby, koszt stosowania porównywanych opcji terapeutycznych, koszt podawania analizowanych opcji terapeutycznych oraz koszt monitorowania leczenia z wykorzystaniem porównywanych opcji terapeutycznych (arkusze „Costs” i „Treatment Costs”).

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

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

W ramach analizy podstawowej dane z badań DECIDE [70], [71] i SELECT [35] zostały częściowo wykorzystane przy ocenie naturalnego przebiegu choroby oraz przy ocenie wag użyteczności.

Wyniki meta-analiz sieciowych [41], [229] zostały wykorzystane przy ocenie skuteczności porównywanych interwencji.

Dwa główne źródła danych zostały wykorzystane w ramach modelu do oceny parametrów modelowania przy braku pełnych informacji dotyczących polskich pacjentów i pacjentów włączonych do badań DECIDE [70], [71] i SELECT [35]: zbiór danych z London, Ontario MS oraz badanie UK MS.

Dane wejściowe, które nie mogły zostać określone na podstawie ww. źródeł zostały oszacowane przy wykorzystaniu innych opublikowanych informacji.

3.5.2.1. INFORMACJE NA TEMAT DODATKOWYCH ŹRÓDEŁ INFORMACJI

3.5.2.1.1. ZBIÓR DANYCH Z LONDON, ONTARIO MS

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

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

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

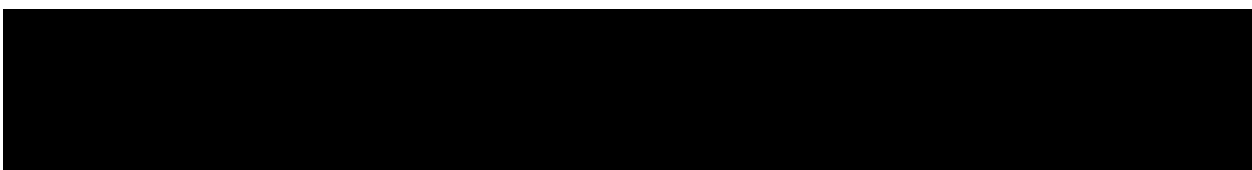
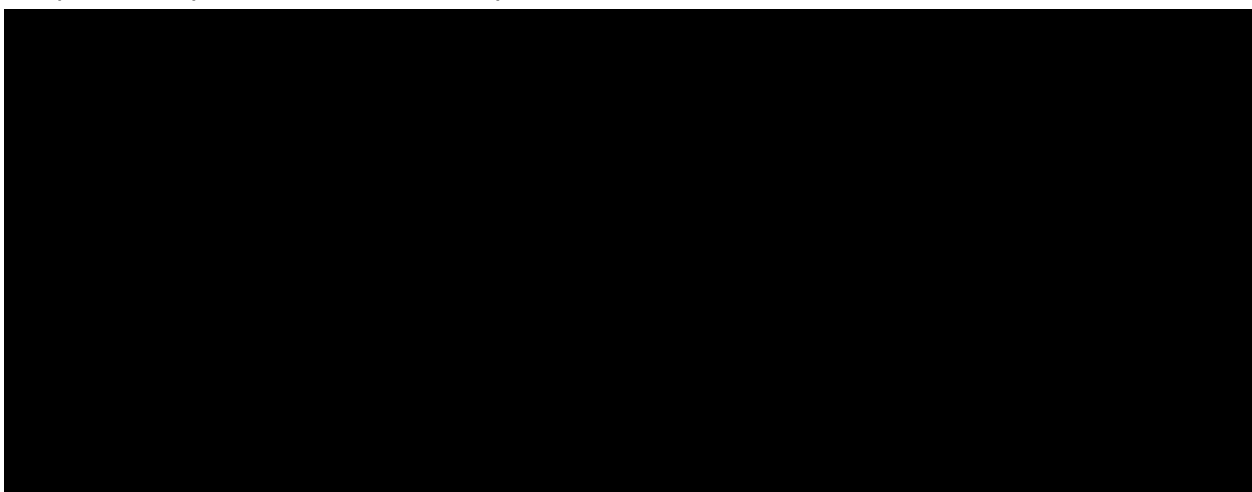
Po zakończeniu 2-letniego okresu wstępnego w ramach którego na podstawie liczby rzutów choroby pacjentów przypisywano do poszczególnych grup, każdy pacjent z RRMS był obserwowany do momentu zgonu lub konwersji do formy wtórnie progresywnej (SPMS) [76]-[78].

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

Tabela 7. Charakterystyka pacjentów z Londyn, Ontario MS [76]-[78].

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

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



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

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

3.5.2.1.2. BADANIE UK MS

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

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

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

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

Informacje z badania kwestionariuszowego UK MS zostały w ramach niniejszej analizy ekonomicznej wykorzystane przy ocenie: wskaźników występowania rzutów choroby wśród pacjentów w stanie RRMS

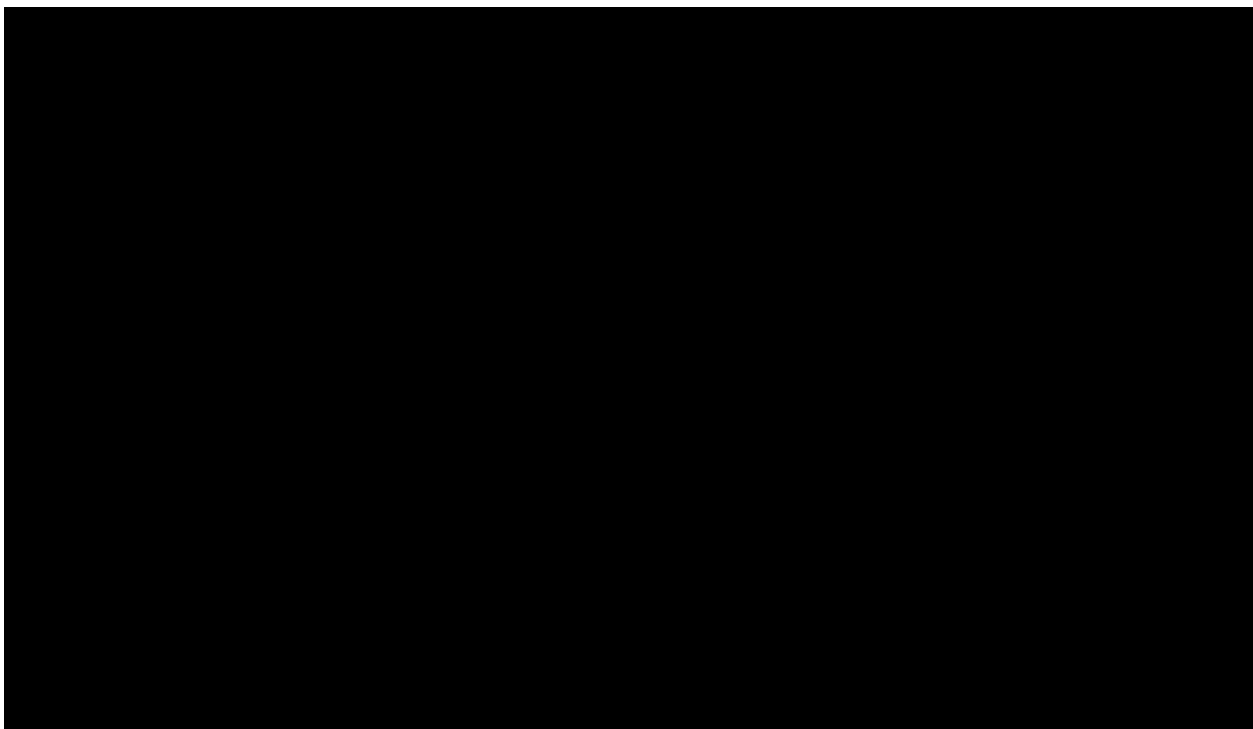
i SPMS (por. rozdział 3.5.2.3.4.) oraz przy ocenie zależnych od poziomu niepełnosprawności i postaci choroby wag użyteczności (por. rozdział 3.6.3.).

3.5.2.2. WYJŚCIOWA CHARAKTERYSTYKA ANALIZOWANEJ POPULACJI PACJENTÓW

Mając na uwadze brak informacji na temat charakterystyki polskich pacjentów rozpoczynających leczenie II linii w programie B.29. [37], w opracowaniu uwzględniono charakterystyki pacjentów w momencie włączania do wielonarodowych badań klinicznych sponsorowanych przez firmę Biogen. W analizie podstawowej uwzględniono wyjściowe charakterystyki pacjentów odzwierciedlające dane dotyczące naturalnego przebiegu choroby wśród pacjentów niepoddawanych leczeniu z wykorzystaniem porównywanych interwencji (badania [35] w ramach analizy podstawowej).

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono opcjonalne źródła informacji na temat charakterystyki pacjentów z analizowanej populacji – dane z pozostałych badań klinicznych sponsorowanych przez firmę Biogen oraz dane z badania kwestionariuszowego UK MS [83] (scenariusz „UK MS Survey”).

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



3.5.2.3. NATURALNY PRZEBIEG CHOROBY

3.5.2.3.1. PRAWDOPODOBIENSTWO PRZEJŚCIA MIĘDZY STANAMI EDSS WŚRÓD PACJENTÓW Z RRMS

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

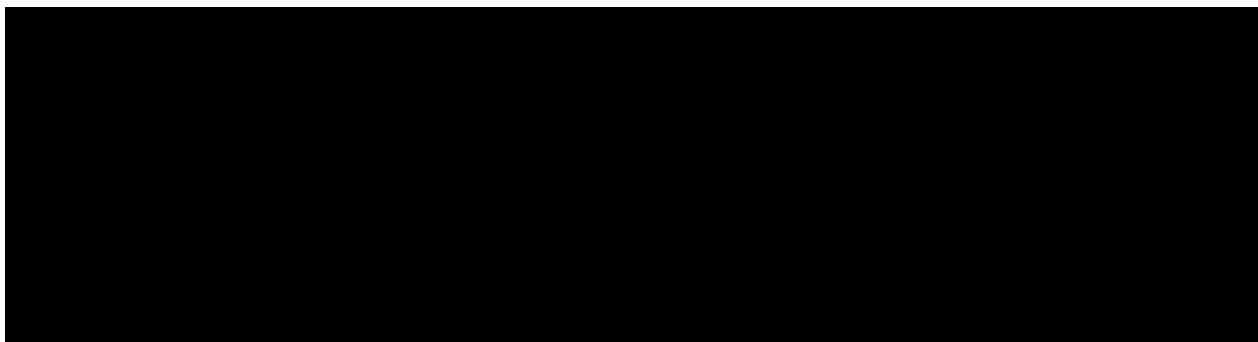
Do oceny bazowego prawdopodobieństwa przejść między poziomami EDSS stanu RRMS uwzględniono indywidualne dane pacjentów włączonych do grupy placebo badania SELECT [35] (najnowsze badanie z grupą kontrolną wśród sponsorowanych przez firmę Biogen), które zostały uzupełnione o informacje z bazy danych obejmujących pacjentów z Kanady rozpoznanych po 28. roku życia (baza University of British Columbia) [86]. Uwzględniono dane dotyczące pacjentów rozpoznanych po 28. roku życia zgodnie z charakterystyką wejściowej kohorty pacjentów w modelu (charakterystyka pacjentów włączonych do badania klinicznego SELECT: średni wiek 36 lat, średni okres od rozpoznania 4,2 lata).

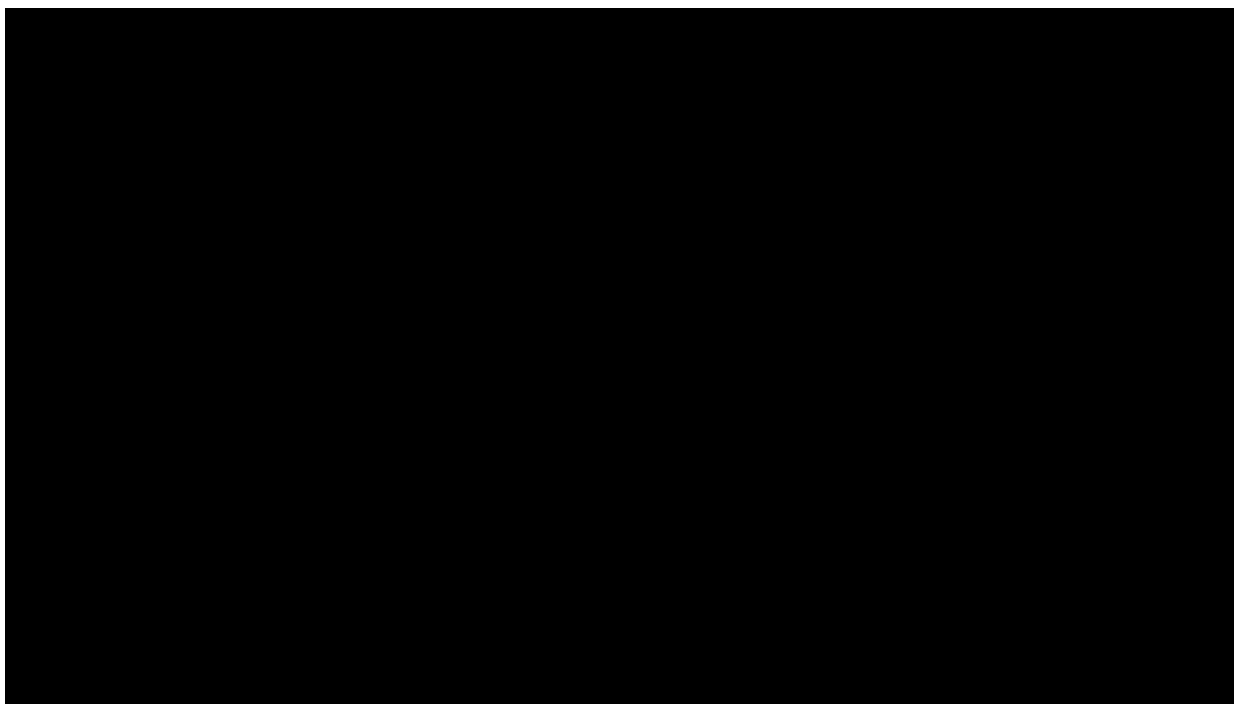
Wariant analizy podstawowej uwzględnia informacje z badania klinicznego SELECT przy ocenie prawdopodobieństw przejść między poziomami EDSS z zakresu od 0 do 5,5 (w punkcie początkowym badania pacjenci mieli $EDSS \leq 5$) oraz informacje z bazy University of British Columbia [86] w zakresie oceny prawdopodobieństw przejść między poziomami EDSS 6-9.

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

Wyniki procedury przedstawiono w tabeli poniżej.

Ze wstępnych wyników procedury wykluczono przejścia do stanów $EDSS \geq 6$ z uwagi na niską liczbę pacjentów doznających progresji do tych stanów w ramach badania SELECT i następnie przeskalowano pozostałe prawdopodobieństwa tak, żeby ich suma z danego stanu równała się 1.



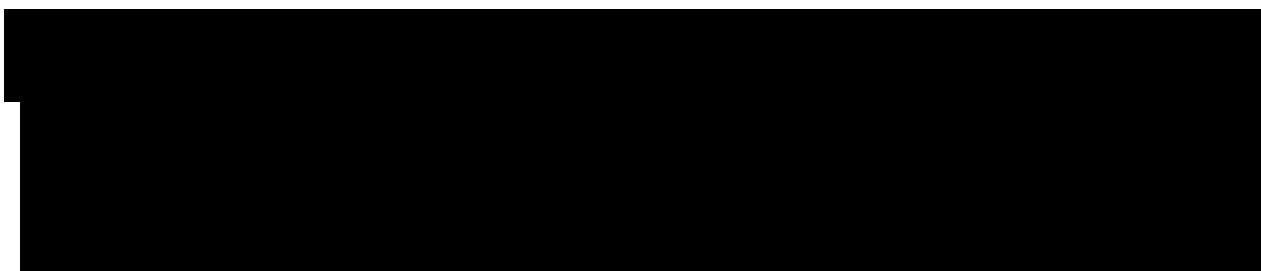


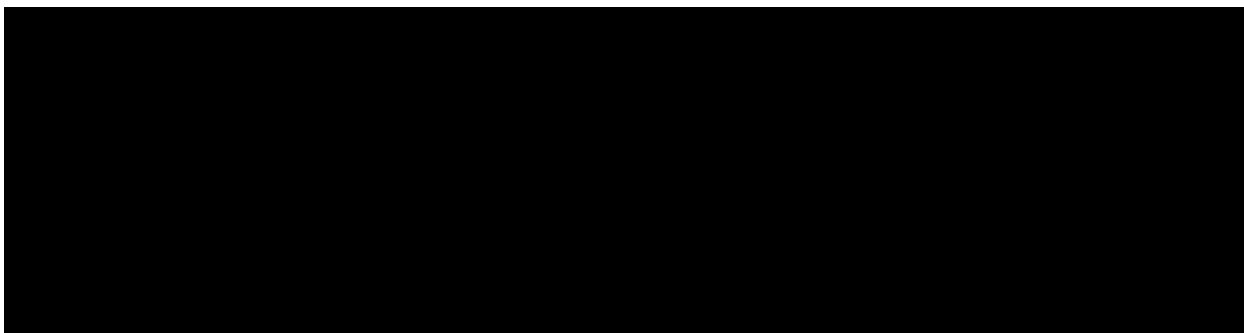
Macierz przejść z bazy danych obejmujących pacjentów z Kanady rozpoznanych po 28. roku życia (baza University of British Columbia) [86] została przedstawiona poniżej.

Tabela 10. Macierz przejść bazy University of British Columbia [86]

EDSS	0	1–1,5	2–2,5	3–3,5	4–4,5	5–5,5	6–6,5	7–7,5	8–8,5	9–9,5	Suma
0	0,695	0,203	0,073	0,022	0,004	0,001	0,002	0,000	0,000	0,000	1,000
1–1,5	0,058	0,695	0,158	0,061	0,016	0,005	0,006	0,000	0,000	0,000	1,000
2–2,5	0,016	0,121	0,608	0,168	0,045	0,018	0,022	0,002	0,001	0,000	1,000
3–3,5	0,006	0,050	0,120	0,544	0,091	0,058	0,116	0,010	0,004	0,000	1,000
4–4,5	0,002	0,022	0,067	0,115	0,489	0,104	0,168	0,026	0,007	0,001	1,000
5–5,5	0,001	0,005	0,029	0,059	0,087	0,487	0,273	0,039	0,019	0,001	1,000
6–6,5	0,000	0,001	0,004	0,025	0,031	0,041	0,741	0,109	0,044	0,004	1,000
7–7,5	0,000	0,000	0,001	0,002	0,007	0,004	0,117	0,693	0,161	0,016	1,000
8–8,5	0,000	0,000	0,000	0,000	0,001	0,001	0,019	0,056	0,903	0,021	1,000
9–9,5	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,002	0,006	0,174	0,818	1,000

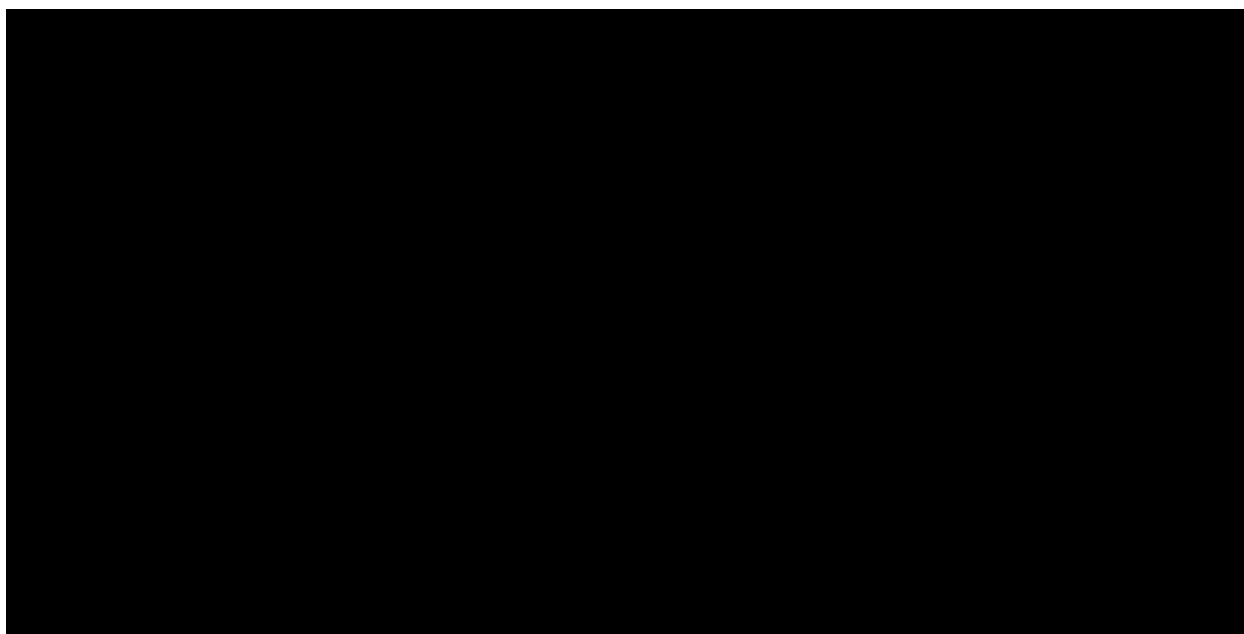
Dodanie prawdopodobieństw przejść między poziomami EDSS 6-9 z bazy University of British Columbia [86] skutkuje powstaniem macierzy przedstawionej poniżej.





W celu skorelowania wszystkich informacji (zapewnienia sumowania prawdopodobieństw w rzędach do 1) każdy wpis macierzy pochodzący z badania SELECT pomnożono przez współczynniki *1-suma wpisów pochodzących z bazy British Columbia* (założono tym samym wyższą wagę wyników badania British Columbia, co uzasadniono wyższą wiarygodnością informacji).

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



Ww. macierz prawdopodobieństw przejścia między stanami EDSS w ramach RRMS została wykorzystana zarówno do oceny obsadzenia stanów wśród pacjentów w trakcie leczenia, jak i pacjentów po zakończonym leczeniu.

Ograniczeniem przeprowadzonych przekształceń jest fakt, iż w badaniu [86] łącznie poddano obserwacji pacjentów z RRMS i SPMS. Niemniej jednak stosunkowo niski udział pacjentów z SPMS (15,7%) [86], świadczy o niskim wpływie ww. ograniczenia na wyniki niniejszej analizy.

W ramach analizy wrażliwości wśród pacjentów w trakcie leczenia wykorzystano opcjonalne źródło informacji: wyniki badania DECIDE [70], [71] (brak placebo; Avonex® jako grupa kontrolna), wyniki badania AFFIRM [161] uzupełnione danymi z bazy Londyn, Ontario MS [76], wyniki badań CONFIRM [167] i DEFINE [168] uzupełnione danymi z bazy Londyn, Ontario MS [76], wyniki badania ADVANCE [164] uzupełnione danymi z bazy Londyn, Ontario MS [76], dane z bazy Londyn, Ontario MS [76] oraz dane z bazy British Columbia, osobna wśród pacjentów z objawami występującymi przed i po 28 rokiem życia [86].

3.5.2.3.2. PRAWDOPODOBIEŃSTWO PRZEJŚCIA MIĘDZY RRMS A SPMS

Zależne od poziomu niepełnosprawności prawdopodobieństwa konwersji postaci choroby z RRMS do SPMS zostały określone na podstawie bazy Londyn, Ontario MS [76] i przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 13. Prawdopodobieństwa konwersji do SPMS [76].

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

3.5.2.3.3. PRAWDOPODOBIEŃSTWO PRZEJŚCIA MIĘDZY STANAMI EDSS WŚRÓD PACJENTÓW Z SPMS

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

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

Tabela 14. Bazowa macierz prawdopodobieństw przejść między poziomami EDSS stanu SPMS [76].

EDSS	0	1–1,5	2–2,5	3–3,5	4–4,5	5–5,5	6–6,5	7–7,5	8–8,5	9–9,5	Suma
0	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	nd
1–1,5	0,0000	0,7692	0,1538	0,0769	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000
2–2,5	0,0000	0,0000	0,6357	0,2713	0,0620	0,0233	0,0078	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000

EDSS	0	1–1,5	2–2,5	3–3,5	4–4,5	5–5,5	6–6,5	7–7,5	8–8,5	9–9,5	Suma
3–3,5	0,0000	0,0000	0,0000	0,6291	0,2527	0,0769	0,0330	0,0027	0,0055	0,0000	1,0000
4–4,5	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,4854	0,3504	0,1387	0,0073	0,0182	0,0000	1,0000
5–5,5	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,6325	0,3173	0,0221	0,0261	0,0020	1,0000
6–6,5	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,7631	0,1903	0,0446	0,0020	1,0000
7–7,5	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,8046	0,1891	0,0062	1,0000
8–8,5	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,9258	0,0742	1,0000
9–9,5	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000	1,0000

3.5.2.3.4. CZĘSTOTLIWOŚĆ WYSTĘPOWANIA RZUTÓW CHOROBY

W modelu umożliwiono wybór dwóch zasadniczych wariantów oceny częstotliwości występowania rzutów choroby w stanie RRMS i SPMS. Obydwa oparte są na danych z bazy UK MS Survey [110] i badania Patzold 1982 [87]. Pierwsze źródło informacji zostało wykorzystane do oceny liczby pacjentów doznających rzutu choroby w zależności od stanu EDSS i okresu jaki upłynął od diagnozy. Drugie źródło wykorzystano do oceny zależnego od okresu jaki upłynął od diagnozy wskaźnika częstotliwości występowania rzutów choroby. Analiza ww. źródeł została przeprowadzona w ramach dwóch opcji różniących się metodą połączenia ww. źródeł: opcji 1. zakładającej takie same metody jak w przypadku analiz przedkładanych NICE dla fingolimodu and dimetylu fumaranu [81], [119] oraz opcji 2. uwzględnionej w ramach analizy wrażliwości z analiz przedkładanych NICE dla teriflunomidu i alemtuzumabu [57], [123].

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

Tabela 15. Zależna od czasu jaki upłynął od zdiagnozowania stwardnienia rozsianego częstotliwość rzutów choroby [87].

Liczba lat od diagnozy	Liczba rzutów w roku – opcja 1.	Liczba rzutów w roku – opcja 2.
1	1,85	1,61
2	1,10	1,26
3	1,00	1,05
4	0,85	0,90
5	0,65	0,79
6–7	0,75	0,66
8–9	0,25	0,52
10–11	0,60	0,41
12–13	0,28	0,32
14–15	0,30	0,24

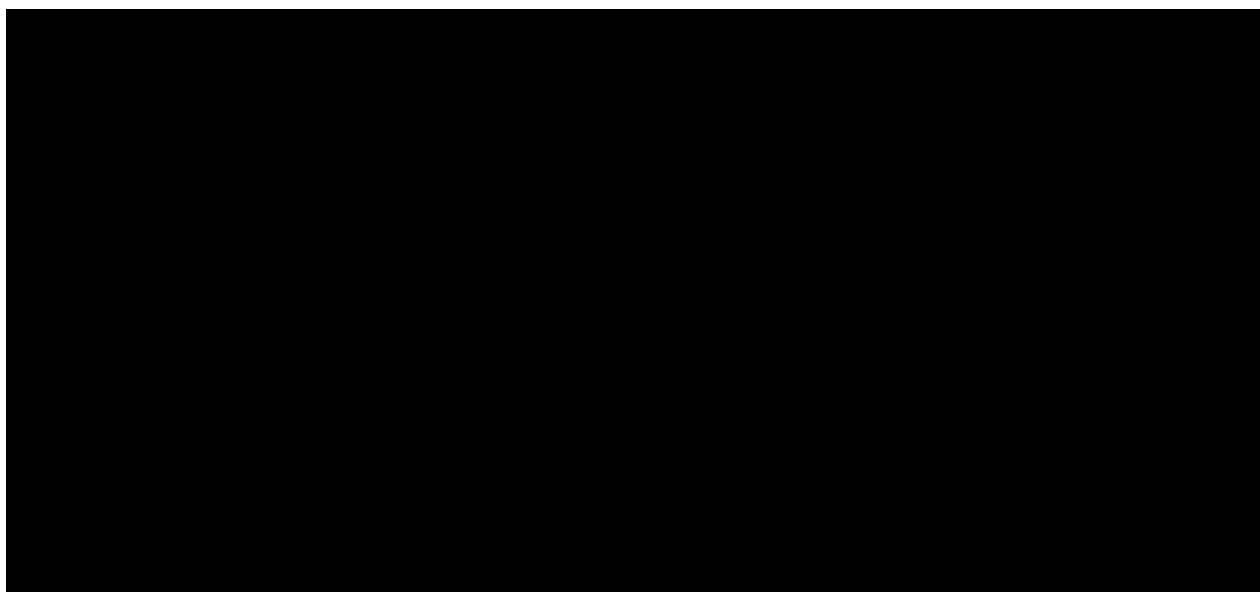
Liczba lat od diagnozy	Liczba rzutów w roku – opcja 1.	Liczba rzutów w roku – opcja 2.
16+	0,20	0,14

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

Tabela 16. Liczba pacjentów doznających rzutów choroby w funkcji stopnia niepełnosprawności i czasu, jaki upłynął od diagnozy choroby – wyniki badania kwestionariuszowego UK MS [110].

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

Zsumowane rzędami (dla każdego poziomu EDSS) iloczyny poszczególnych pozycji z Tabela 15. i Tabela 16. pozwalają określić zależne od EDSS roczne współczynniki występowania rzutów choroby (tabela poniżej).



Ww. wartości zostały uwzględnione w analizie podstawowej przy ocenie ARR zarówno wśród pacjentów w trakcie leczenia, jak i po jego zakończeniu.

Dla autorów modelu dostępne były również indywidualne dane pacjentów włączonych do badań klinicznych sponsorowanych przez Biogen. Tym samym w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dodatkowo warianty oceny częstotliwości rzutów choroby określone na podstawie wyników badań: DECIDE [70], [71] (brak placebo; Avonex® jako grupa kontrolna); CONFIRM [167] i DEFINE [168] uzupełnione danymi z bazy Londyn, Ontario MS [76]; ADVANCE [164] uzupełnione danymi z bazy Londyn, Ontario MS [76].

W przypadku danych pochodzących z badań z grupami kontrolnymi uwzględniono dwie metody uzupełnienia danymi z bazy Londyn, Ontario MS [76]: ekstrapolacja polegająca na uwzględnieniu różnic w częstotliwości rzutów między stanami EDSS z bazy Londyn, Ontario MS [76] oraz uwzględnienie bezwzględnych wartości z bazy Londyn, Ontario MS [76] dla stanów z EDSS powyżej 5.

3.5.2.4. ŚMIERTELNOŚĆ PACJENTÓW Z ANALIZOWANEJ POPULACJI

W ramach analizy wykorzystano zależne od wieku i płci roczne prawdopodobieństwa zgonu osoby z populacji generalnej Polski raportowane przez GUS dla 2021 roku [55] (Tabela 70.).

Rozpatrywano trzy warianty określenia specyficznego dla pacjenta ze stwardnieniem rozsianym ryzyka zgonu:

- wariant uwzględniający względne ryzyko zgonu wśród wszystkich pacjentów ze stwardnieniem rozsianym określone na podstawie wyników badania Kingwell 2012 (2,88; 95% CI: 2,71 – 3,06) [113];

- wariant uwzględniający zależne od EDSS względne ryzyko zgonu określone na podstawie wyników badania Pokorski 1997 (uwzględniono wartości raportowane w badaniu dla grup z łagodną, umiarkowaną i poważną niepełnosprawnością) [73];
- wariant uwzględniający interpolowane na wszystkie poziomy EDSS względne ryzyko zgonu określone na podstawie wyników badania Pokorski 1997 [73].

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

Tabela 18. Zależne od stopnia niepełnosprawności względne ryzyko zgonu [73].

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

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

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

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

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

Tabela 19. Zależne od EDSS względne ryzyko zgonu pacjenta ze stwardnieniem rozsianym – na podstawie wyników badania Pokorski 1997 [73].

EDSS	SMR
0	1,000
1–1,5	1,432
2–2,5	1,600
3–3,5	1,637
4–4,5	1,674
5–5,5	1,842
6–6,5	2,273
7–7,5	3,097
8–8,5	4,447
9–9,5	6,454

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ uwzględnienia niezależnego od EDSS wzrostu ryzyka zgonu wśród pacjentów ze stwardnieniem rozsianym oparte na wynikach badania Kingwell 2012 (2,88; 95% CI: 2,71 – 3,06) [113].

3.5.3. PODSUMOWANIE INFORMACJI NA TEMAT PRZEPROWADZONEGO MODELOWANIA

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

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

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

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model decyzyjny cechuje:

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

Wartości kluczowych parametrów modelowania dotyczących m.in. efektywności ocenianych technologii medycznych, epidemiologii, a także przeprowadzania i efektów opieki nad pacjentami z analizowanej

populacji określono w oparciu o opublikowane dane oraz o informacje uzyskane ekspertów (tylko przy braku opublikowanych informacji na temat danego zagadnienia uwzględniono informacje uzyskane od ekspertów).

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

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

3.6. OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH

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

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

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

W rozdziale 3.6.3. przedstawiono dane wejściowe modelu decyzyjnego dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji. Przedstawiono również wyniki przeglądu systematycznego medycznych baz danych w zakresie identyfikacji źródeł informacji na temat wag użyteczności pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. W ramach przeglądu systematycznego opublikowanych źródeł informacji określono jakość życia pacjentów z analizowanej populacji oraz podjęto próbę oceny wpływu modelowanych zdarzeń klinicznych (zmiana EDSS, zmiana postaci choroby i wystąpienie rzutu) na ten punkt końcowy.

3.6.1. SKUTECZNOŚĆ STOSOWANIA PORÓWNYWANYCH INTERWENCJI

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

- zmianę tempa progresji stopnia niepełnosprawności w obrębie stanu RRMS;
- zmianę tempa regresji stopnia niepełnosprawności w obrębie stanu RRMS;
- dodatkową zmianę tempa konwersji postaci choroby do SPMS (dodatkową tzn. niewynikającą ze zmiany tempa progresji EDSS w obrębie stanu RRMS, tj. zmianą tempa przejścia do stanów EDSS cechujących się wyższym prawdopodobieństwem konwersji do SPMS).

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

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

Przy ocenie indukowanej przez porównywane interwencje zmiany tempa progresji stopnia niepełnosprawności w obrębie stanu RRMS oraz zmiany częstotliwości występowania rzutów choroby, w ramach analizy ekonomicznej uwzględniono wyniki meta-analizy sieciowej Chen 2022 [229] dla wskaźników występowania rzutów oraz meta-analizy sieciowej przeprowadzonej na etapie Analizy klinicznej [41] w zakresie czasu do progresji choroby.

Wykorzystane w opracowaniu wyniki meta-analizy sieciowej (HR dla potwierdzonej progresji choroby po 6 miesiącach oraz IRR występowania rzutów choroby) przedstawiono poniżej.

Tabela 20. Skuteczność kliniczna porównywanych interwencji w odniesieniu do placebo – wyniki meta-analiz sieciowych [41].

Interwencja	HR dla progresji stopnia niepełnosprawności*	95% CI	IRR dla ARR	95% CI
Tysabri® SC	0,46	0,33-0,64	0,31	0,27-0,37
kładrybina	0,53	0,36-0,79	0,43	0,32-0,56
ingolimod	0,67	0,51-0,87	0,46	0,41-0,52
Aubagio®	0,79	0,58-1,06	0,70	0,62-0,79
Plegridy®	0,70	0,53-0,94	0,64	0,53-0,78
Avonex®	0,70	0,53-0,94	0,83	0,75-0,91
Betaferon®	0,70	0,53-0,94	0,70	0,64-0,76
Tecfidera®	0,71	0,52-0,97	0,51	0,43-0,61

Interwencja	HR dla progresji stopnia niepełnosprawności*	95% CI	IRR dla ARR	95% CI
Copaxone® / Remurel®	0,75	0,54-1,05	0,65	0,57-0,74
Rebif® 44	0,78	0,49-1,23	0,66	0,57-0,76
Zeposia®	0,99	0,59-1,65	0,46	0,37-0,56
Ponvory®	0,66	0,41-1,08	0,59	0,48-0,71
Kesimpta®	0,53	0,35-0,82	0,31	0,24-0,40

HR względny hazard (ang. *Hazard Ratio*); IRR względny współczynnik zapadalności (ang. *Incidence Rate Ratio*); ARR roczny współczynnik występowania rzutów choroby (ang. *Annualized Relapse Rate*)

* z uwagi na brak możliwości oceny tego punktu końcowego w ramach badań dla niektórych interwencji (brak interwencji w meta-analizie sieciowej dla tego punktu końcowego) [41] przyjęto wpływ na poziomie obserwowanym dla Avonex®.

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

Z wyjątkiem kładrybiny, która podawana jest łącznie przez 4 tygodnie z rocznym odstępem pomiędzy kolejnymi dwutygodniowymi terapiami, porównywane interwencje podawane są z częstotliwością od dobowej do miesięcznej. Dostępne informacje na temat skuteczności klinicznej kładrybiny dotyczyły okresu dwóch lat obserwacji, czyli okresu maksymalnie rocznej obserwacji od ostatniej dawki kładrybiny (np. badanie CLARITY [269]) [41]. Mając ograniczone informacje na temat długości okresu utrzymywania się efektu kładrybiny od ostatniego jej podawania, w ramach analizy podstawowej uwzględniono założenia analizy dla kładrybiny przedkładanej NICE [273], tj. utratę efektu kładrybiny do poziomu 75% od 5. roku leczenia oraz do poziomu 50% od 6. roku leczenia. W ramach analizy wrażliwości testowano uwzględnienie ww. efektu również w przypadku wszystkich pozostałych interwencji oraz brak tego efekt w przypadku kładrybiny.

Na uwagę zasługuje, że w ramach analizy założono brak wpływu porównywanych interwencji na tempo regresji stopnia niepełnosprawności w obrębie stanu RRMS (HR=1 dla wszystkich interwencji). Brakuje w chwili obecnej jednoznacznych informacji potwierdzających zakres tego wpływu.

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

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ uwzględnienia granic 95% przedziału ufności dla determinantów skuteczności wnioskowanej technologii lub wszystkich komparatorów.

Testowano również skrajne scenariusze efektywności porównywanych interwencji (dolna granica 95% CI determinantów skuteczności dla wnioskowanej technologii i górna dla komparatorów lub odwrotnie).

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono także wyniki meta-analizy sieciowej w zakresie progresji trwającej 3 miesiące (w miejsce 6-miesięcznej w ramach analizy podstawowej).

3.6.2. BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA PORÓWNYWANYCH INTERWENCJI

3.6.2.1. RYZYKO DYSKONTYNUACJI STOSOWANIA PORÓWNYWANYCH INTERWENCJI

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

- wariant podstawowy uwzględniający nieadiustowane wyniki badań klinicznych (opisany, jako „Clinical Trials” w arkuszu „Treatment”);
- wariant analizy wrażliwości zakładający takie same ryzyko dyskontynuacji dla wszystkich porównywanych interwencji na poziomie 10% w trakcie pierwszych dwóch lat i 3% w kolejnych latach [66];
- wariant analizy wrażliwości pomijający dyskontynuację z leczenia z innych powodów niż zgon, konwersja do SPMS, PML lub osiągnięcie zdefiniowanego poziomu niepełnosprawności (EDSS ≥ 6 ; „Assume 0%”);
- wariant zakładający kalkulacje ryzyka w grupie komparatorów na podstawie wyników meta-analizy sieciowej Chen 2022 [229] oraz ryzyka w grupie natalizumabu.

Tabela 21. Roczne ryzyko dyskontynuacji.

Interwencja	Wariant uwzględniający nieskorelowane wyniki badań klinicznych* (analiza podstawowa)	Wariant pomijający zakończenie leczenia z innych powodów niż zgon i konwersja do SPMS*	Wariant zakładający takie same ryzyko dyskontynuacji dla wszystkich porównywanych interwencji [66]	Wariant zakładający kalkulacje ryzyka w grupie komparatorów na podstawie wyników meta-analizy sieciowej Chen 2022 [229] oraz ryzyka dla natalizumabu
Tysabri® SC			10% w trakcie pierwszych dwóch lat i 3% w kolejnych latach	
Mavenclad®				
fingolimod				

Interwencja	Wariant uwzględniający nieskorelowane wyniki badań klinicznych* (analiza podstawowa)	Wariant pomijający zakończenie leczenia z innych powodów niż zgon i konwersja do SPMS*	Wariant zakładający takie same ryzyko dyskontynuacji dla wszystkich porównywanych interwencji [66]	Wariant zakładający kalkulację ryzyka w grupie komparatorów na podstawie wyników meta-analizy sieciowej Chen 2022 [229] oraz ryzyka dla natalizumabu
Aubagio®				
Plegridy®				
Avonex®				
Betaferon®				
Tecfidera®				
Copaxone® / Remurel®				
Rebif® 44				
Tysabri® IV				
Zeposia®				
Ponvory®				
Kesimpta®				

* wariant zakłada takie samo ryzyko każdego roku stosowania leków.

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

- w przypadku Tysabri® - wyniki badania AFFIRM [161];
- w przypadku Aubagio® - wyniki badania TEMSO [188] i badania [189] (dawka 14 mg/d);
- wyniki badania ADVANCE [164] w przypadku Plegridy®;
- w przypadku Avonex® uwzględniono wyniki badań: BRAVO [88], CombiRx [89], EVIDENCE [90], INCOMIN [165], MSCRG [166], TRANSFORMS [163], DECIDE [70];
- w przypadku Tecfidera®: CONFIRM [167], DEFINE [168];
- w przypadku Rebif 44® uwzględniono wyniki badań: EVIDENCE [90], PRISMS [92], REGARD [93], TENERE [94], CAMMS223 [169], CARE-MS I [170], CARE-MS II [171];
- w przypadku Betaferon® uwzględniono wyniki badań: INCOMIN [165] i BEYOND [96];
- w przypadku Zeposia® uwzględniono wyniki badań: RADIANCE [252] i SUNBEAM [253];
- w przypadku Ponvory® uwzględniono wyniki badań: Tomas Olsson 2014 [250] i OPTIMUM [251];
- w przypadku Kesimpta® uwzględniono wyniki badań: ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II [249];
- w przypadku Mavenclad® uwzględniono wyniki badania CLARITY [269];
- w przypadku fingolimodu uwzględniono wyniki badań: FREEDOMS [270], FREEDOMS II [271] i TRANSFORMS [272];
- w przypadku Copaxone® uwzględniono wyniki badań: CONFIRM [167], BECOME [95], BEYOND [96], CombiRx [89], REGARD [93], Calabrese 2012 [91] oraz wyniki badania *European and Canadian Glatiramer* [97].

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

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

Etapy obliczeń [12], [13]:

- kalkulacja ryzyka dyskontynuacji w okresie badania klinicznego dla danej interwencji $p = \frac{n}{N}$;
- określenie parametru modelu wykładniczego przeżycia (średniego tygodniowego współczynnika zaprzestania leczenia) ze wzoru $\lambda = -\frac{1}{t}LN(1 - p)$;
- kalkulacja rocznego ryzyka dyskontynuacji przy uwzględnieniu formuły: $r = 1 - \exp(-52,18 \cdot \lambda)$.

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

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

3.6.2.2. RYZYKO WYSTĄPIENIA POSZCZEGÓLNYCH DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH

W opracowaniu uwzględniono działania niepożądane spełniające następujące kryteria:

- występowanie u $\geq 5\%$ pacjentów włączonych do badań,
- różnica w ryzyku wystąpienia działania niepożądanego (jeżeli dostępne dla obydwu interwencji) $\geq 2\%$ między pacjentami stosującymi natalizumab a pacjentami z grupy komparatora.

Tym samym, realizując konserwatywne podejście do rozważanego problemu decyzyjnego, w przypadku opcjonalnych technologii refundowanych uwzględniono przede wszystkim działania niepożądane raportowane dla natalizumabu, tym samym pomijając działania niepożądane, które rzadko występowały w grupie natalizumabu, a mogły częściej występować w grupie opcjonalnej technologii lekowej.

Ocenę rocznego ryzyka występowania poszczególnych działań niepożądanych dokonano w analogiczny sposób do oceny rocznego ryzyka dyskontynuacji (bez etapu konwersji otrzymanego współczynnika zapadalności na ryzyko wystąpienia zdarzenia, tj. ze wzoru: $-LN\left(1 - \frac{n}{N}\right) \times \frac{52,18}{t}$), przy uwzględnieniu tych samych źródeł informacji co przy ocenie ryzyka dyskontynuacji.

W przypadku braku informacji na temat danego działania niepożądanego w badaniach dla komparatora przyjmowano brak jego występowania. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Roczne wskaźniki występowania poszczególnych działań niepożądanych.

	Tysabri	fingolimod	Mavenclad	Avonex	Betaferon	Copaxone / Remurel	Rebif 44	Tecfidera	Plegridy	Aubagio	Zeposia	Ponvory	Kesimpta

3.6. Ocena wyników zdrowotnych

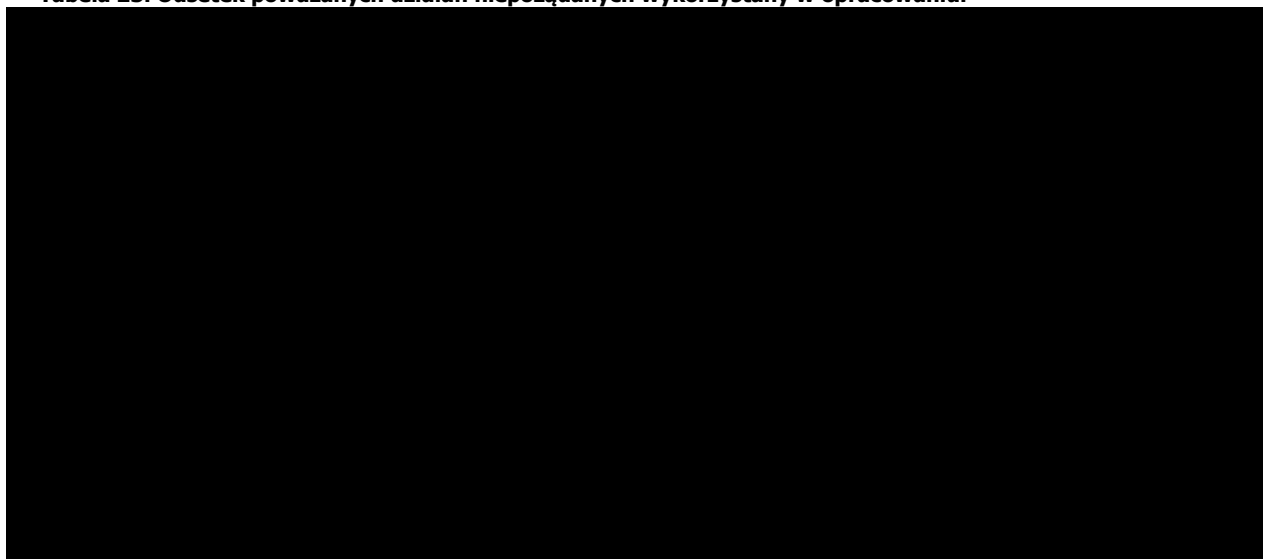


	Tysabri	ingolimod	Mavenclad	Avonex	Betaferon	Copaxone / Remurel	Rebif 44	Tecfidera	Plegridy	Aubagio	Zeposia	Ponvory	Kesimpta

Odsetek poważnych działań niepożądanych został określony dla każdej interwencji jako iloraz rocznego wskaźnika występowania jakichkolwiek poważnych działań niepożądanych oraz tego wskaźnika dla jakichkolwiek działań niepożądanych niezależnie od stopnia nasilenia. Tak określoną wartość przypisano każdemu działaniu niepożadanemu uwzględnionemu w opracowaniu. W przypadku braku informacji na temat liczby pacjentów z poważanymi działaniami niepożadanymi przyjęto ich brak.

Wyniki obliczeń przedstawiono w tabeli poniżej.

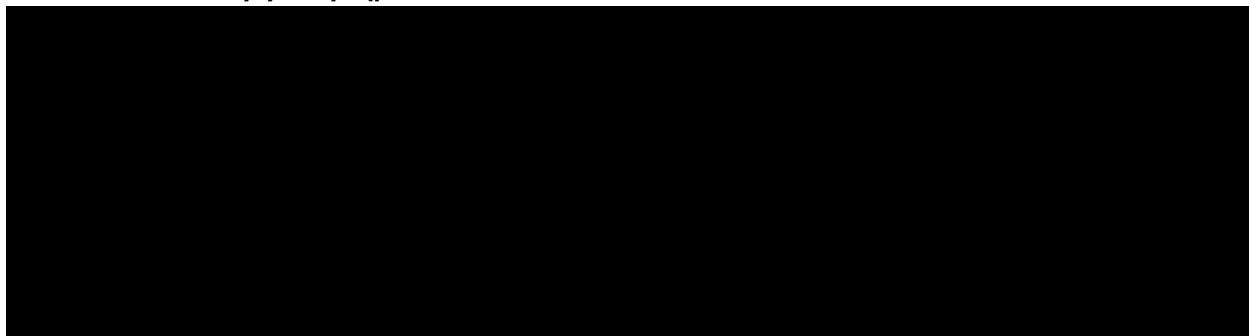
Tabela 23. Odsetek poważanych działań niepożądanych wykorzystany w opracowaniu.



3.6.2.3. RYZYKO PML

W opracowaniu uwzględniono roczne ryzyko występowania PML w trakcie stosowania natalizumabu określone w ramach analizy indywidualnych danych pacjentów włączonych do badań klinicznych dla natalizumabu [193], w zależności od roku leczenia, uprzedniego stosowania leków immunosupresyjnych oraz obecności przeciwciał anty-JVC (tabela poniżej).

Tabela 24. Roczne ryzyko występowania PML w trakcie leczenia natalizumabem.



Tym samym konserwatywnie uwzględniono stopniowy wzrost ryzyka występowania PML wynikający z dwóch aspektów: zwiększenia czasu ekspozycji na natalizumab oraz wzrostu udziału pacjentów z anty-JCV(+) wśród pacjentów stosujących natalizumab. Dodatkowo, konserwatywnie uwzględniono wyższe ryzyko zgonu spowodowane PML niż w praktyce klinicznej – w badaniu [196] nie raportowano, które zgony związane są bezpośrednio z PML, a które odzwierciedlają naturalny przebieg choroby. Możliwe więc, że niektóre zgony zostały zdublowane w ramach niniejszego opracowania.

W ramach analizy podstawowej założono, że wystąpienie PML niepowikłanej zgonem związane będzie z progresją choroby o 2 punkty w skali EDSS (średnia zmiana EDSS w momencie diagnozy PML względem stanu przed PML wynosiła 0,9 wśród pacjentów bez objawów klinicznych PML oraz 1,7 wśród pacjentów z objawowym PML [196]). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono zmianę wynoszącą od 1 do 3 punktów EDSS.

3.6.3. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI

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

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

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

oceniającego obydwaj aspekty jednocześnie i wykazującego istotny wpływ wieku po adiustacji względem różnic w stopniu niepełnosprawności).

3.6.3.1. WAGI UŻYTECZNOŚCI PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI

Zależna od poziomu niepełnosprawności wg EDSS, postaci choroby (RRMS vs. SPMS) i wystąpienia rzutu choroby waga użyteczności pacjenta z analizowanej populacji została określona w ramach wariantów uwzględniających wyniki badania kwestionariuszowego UK MS [83] i/lub wyniki badań klinicznych sponsorowanych przez firmę Biogen.

Uwzględniono wyniki następujących badań klinicznych: DECIDE [70], [71]; ADVANCE [164]; CONFIRM [167], DEFINE [168]. W ramach analizy podstawowej uwzględniono dane dotyczące najnowszego badania – badania DECIDE [70], [71] uzupełnionego danymi z badania kwestionariuszowego UK MS [83].

W ramach analizy podstawowej, mając na celu skorelowanie założeń modelu ekonomicznego, wykorzystano wariant podstawowy uwzględniający, jak w przypadku pozostałych danych wejściowych (por. rozdział 3.5.), wyniki najnowszego badania klinicznego spośród badań sponsorowanych przez Biogen i z których dane dotyczące wag użyteczności były dostępne.

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

Tabela 25. Wagi użyteczności raportowane wśród pacjentów z RRMS określone w ramach badania UK MS [83].

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

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

Tabela 26. Uwzględnione w opracowaniu wyniki badania UK MS [83]: wagi użyteczności wykorzystane w ramach analizy wrażliwości.

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

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

Wyniki badania klinicznego DECIDE [70], [71] w zakresie wag użyteczności pacjentów w stopniu niepełnosprawności od 0 do 5,5 EDSS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Wagi użyteczności określone na podstawie wyników badania DECIDE.

EDSS	Wyniki badania DECIDE (RRMS bez rzutu)
0	0,91
1–1,5	0,85
2–2,5	0,82
3–3,5	0,70
4–4,5	0,64
5–5,5	0,59

Przy uwzględnieniu zależności wag użyteczności dla stanu „RRMS bez rzutu” określonych na podstawie wyników badania UK MS [83] (Tabela 26.) dokonano ekstrapolacji dostępnych wyników badania klinicznego DECIDE na wyższe poziomy niepełnosprawności. W tym celu dla każdego poziomu EDSS ≥ 6 zastosowano przekształcenie:

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

gdzie: i to poziom niepełnosprawności z zakresu EDSS 6 – 9 (np. $i=6-6,5$; $7-7,5$, itd.), $i-1$ to poprzedni poziom niepełnosprawności (np. dla $i=6-6,5$ będzie to $5-5,5$); U_i to waga użyteczności poziomu i określona w ramach ekstrapolacji wyników badania DECIDE przy uwzględnieniu danych z badania UK MS; $U_{DECIDE\ i-1}$ to waga użyteczności dla poprzedniego poziomu EDSS określona w ramach badania DECIDE (dla $i=6-6,5$) lub w ramach ekstrapolacji wyników badania DECIDE (dla wyższych poziomów EDSS); $U_{UK\ MS\ i}$ i $U_{UK\ MS\ i-1}$ są to wagi użyteczności określone w ramach badania klinicznego UK MS (Tabela 26.) odpowiednio dla analizowanego i poprzedzającego poziomu niepełnosprawności.

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

Tabela 28. Wagi użyteczności wykorzystane w ramach analizy podstawowej – wyniki badania DECIDE ekstrapolowane na wyższe poziomy niepełnosprawności (EDSS ≥ 6) i na SPMS z wykorzystaniem wyników badania UK MS [83].

EDSS	RRMS bez rzutu	SPMS bez rzutu	RRMS z rzutem	SPMS z rzutem
0	0,9100	0,8650	0,8390	0,7940
1–1,5	0,8500	0,8050	0,7790	0,7340
2–2,5	0,8200	0,7750	0,7490	0,7040
3–3,5	0,7000	0,6550	0,6290	0,5840
4–4,5	0,6400	0,5950	0,5690	0,5240
5–5,5	0,5900	0,5450	0,5190	0,4740
6–6,5	0,5320	0,4870	0,4610	0,4160
7–7,5	0,3690	0,3240	0,2980	0,2530
8–8,5	0,0230	-0,0220	-0,0480	-0,0930
9–9,5	-0,1230	-0,1680	-0,1940	-0,2390

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono pozostałe źródła danych.

3.6.3.2. UTRATA UŻYTECZNOŚCI WŚRÓD OPIEKUNÓW PACJENTÓW Z ANALIZOWANEJ POPULACJI

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

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

Wyniki przeprowadzonej analizy zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 29. Utrata użyteczności wśród opiekunów pacjentów z analizowanej populacji [109], [110]. Wartości uwzględnione wyłącznie w ramach analizy z perspektywy społecznej.

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

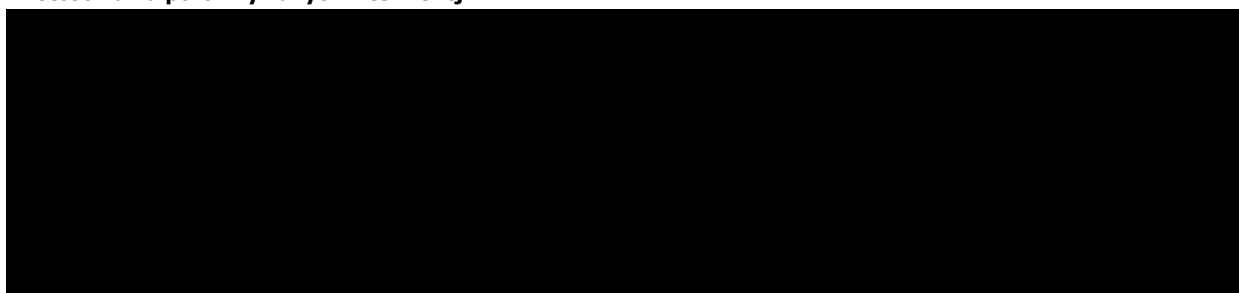
3.6.3.3. WPŁYW DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH NA JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTÓW Z ANALIZOWANEJ POPULACJI

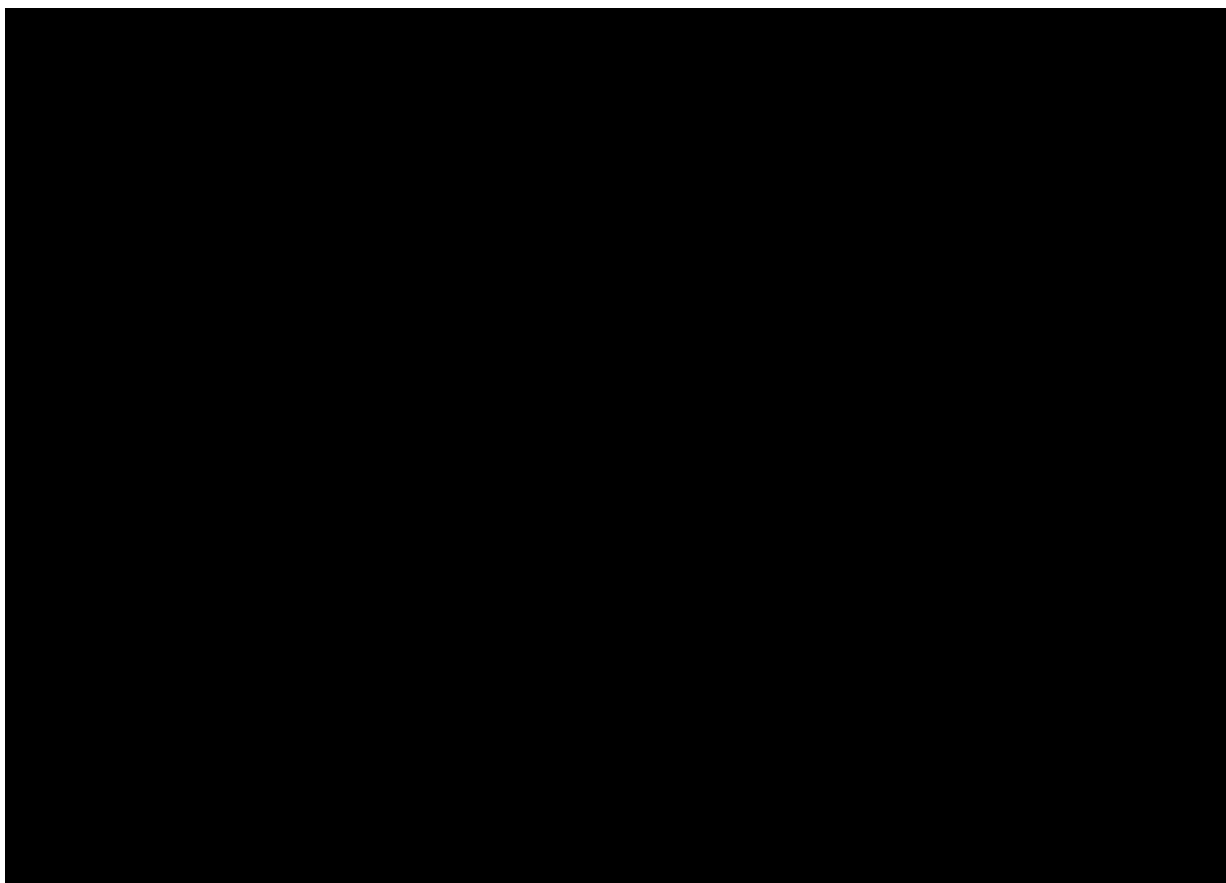
Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 3.5.1.4. do oceny wpływu działań niepożądanych na liczbę lat życia skorygowanych o jakość (QALY) niezbędne są następujące parametry: częstotliwość występowania działania niepożądanego leku, odsetek poważnych epizodów (obydwa aspekty opisane w rozdziale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

Nie są dostępne informacje bezpośrednio oceniające wpływ uwzględnionych w opracowaniu działań niepożądanych na wagę użyteczności pacjenta ze stwardnieniem rozsianym. W opracowaniu wykorzystano opublikowane informacje oraz, w przypadku braku opublikowanych informacji, niepublikowanych danych pochodzących z badań klinicznych sponsorowanych przez Biogen (dane dostępne autorom modelu oryginalnego).

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

Tabela 30. Uwzględnione w opracowaniu utraty użyteczności wynikające z wystąpienia działań niepożądanych stosowania porównywanych interwencji.

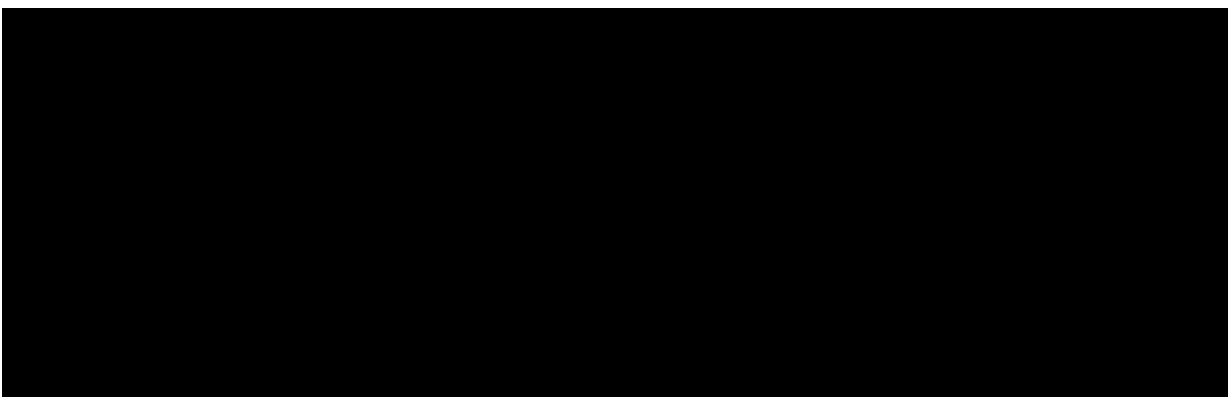




Uwzględnione w opracowaniu założenia dotyczące długości trwania działań niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Uwzględniony w opracowaniu czas trwania poszczególnych działań niepożądanych.

A large, solid black rectangular area that completely obscures the content of the table, likely representing redacted information.



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

3.6.3.4. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

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

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

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

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

Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

- pierwotne źródło informacji na temat wagi użyteczności pacjentów ze stwardnieniem rozsianym ze szczególnym uwzględnieniem wpływu EDSS, konwersji do SPMS oraz rzutu choroby

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

Kryteria wykluczenia z przeglądu:

- pierwotne źródła niezawierające informacji na temat wag użyteczności (np. badania przeprowadzonego kwestionariuszem SF-36 niepodające wyników jego konwersji do wag użyteczności – przy dostępie do badań bezpośrednio raportujących wagi użyteczności, w opracowaniu nie przeprowadzono konwersji zagregowanych wyników takich kwestionariuszy oceny jakości życia do wag użyteczności, ze względu na ograniczenia dostępnych metod);
- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji, newralgicznych założeń/wniosków dotyczących wag użyteczności lub syntezy ilościowej (w przypadku włączenie do niniejszego przeglądu wszystkich źródeł pierwotnych uwzględnionych w odnalezionym wtórnym opracowaniu);
- analizy ekonomiczne bez konwersji wyników metod pośrednich i własnych założeń autorów analiz w zakresie oceny jakości życia (w przypadku identyfikacji źródeł pierwotnych);
- niestandardowe oceny jakości życia;
- wyniki walidacji opracowanych wcześniej metod pomiaru oceny jakości życia;
- badania mające na celu mapowanie pomiędzy różnymi kwestionariuszami oceny jakości życia;
- nieadekwatna populacja (np. tylko pacjenci z bólem, tylko pacjenci z poważną spastycznością);
- abstrakt konferencyjny/plakat – brak pełnotekstowej publikacji.

W ramach kwalifikacji źródeł informacji do przeglądu, zaplanowano zastosowanie sekwencji proponowanej przez AOTMiT [1], tj. w pierwszej kolejności zaplanowano włączenie wag użyteczności określonymi metodami pośrednimi (strategia 1a), a w przypadku ich braku – określonymi metodami bezpośrednimi (strategia 1b). W przypadku braku źródeł informacji dotyczących metod pośrednich i bezpośrednich uwzględniono wyniki mapowania kwestionariuszy lub konwersji zagregowanych wyników innych kwestionariuszy na wagi użyteczności.

Nie planowano przeprowadzenia odrębnego badania oceny jakości życia (strategie 2a, 2b i 2c [1]) ze względu na obecność danych pochodzących m.in. z wielośrodkowego i wielonarodowościowego badania klinicznego DECIDE.

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

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

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

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

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

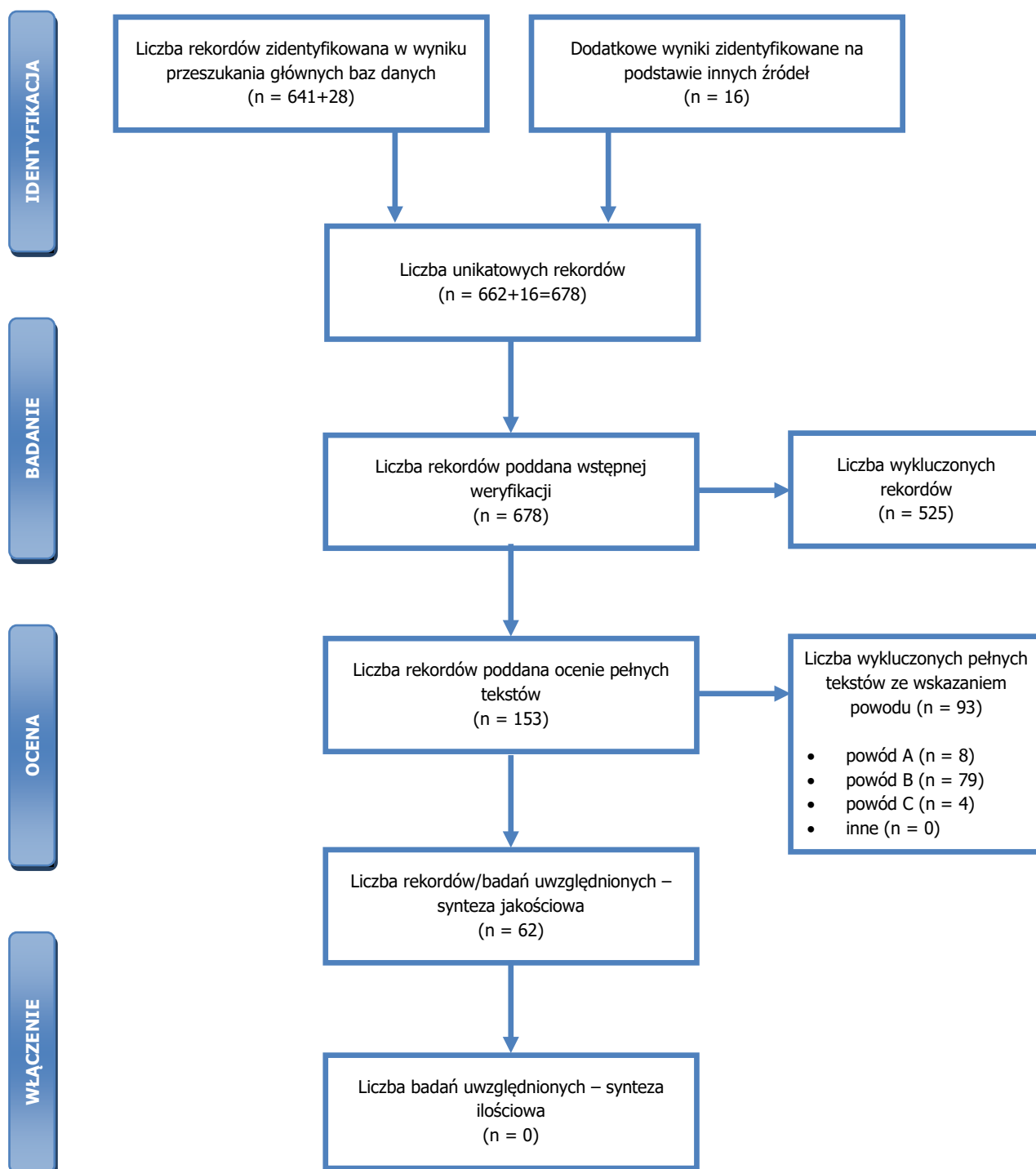
Tabela 32. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny wag użyteczności (data ostatniej aktualizacji przeglądu: 01.02.2023).

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase
#1	Populacja PubMed: "multiple sclerosis"[MeSH] OR "multiple sclerosis"[tiab] EMBASE: 'multiple sclerosis'/exp/mj OR 'multiple sclerosis':ab,ti	97 092	147 523
#2	Punkty końcowe qaly OR quality OR (quality adjusted life) OR (quality AND (life OR wellbeing)) OR (health gain) OR disutility OR hrqol OR ((state OR health OR health state) AND (utility OR utilities))	2 699 374	1 052 474
#3	Metody oceny hui OR (standard gamble) OR (linear AND (analog* OR visual) AND scale) OR vas OR (euro qol) OR (euro qual) OR eq-5d OR eq5d or eq 5d OR euroqol OR euroqual OR sf36 OR (sf 36) OR (short form 36) OR (shortform 36) OR sf 6d OR (short form 6d) OR tto OR (time AND (trade off OR tradeoff)) OR (person AND (trade off OR tradeoff))	165 533	12 759
#4	Wynik przeszukania z limitem dla embase.com: PubMed: #3 AND #2 AND #1 EMBASE: #3 AND #2 AND #1 AND ([embase]/lim NOT [medline]/lim)	641	28
Suma rekordów		669	
Liczba unikatowych rekordów:		662	
Dodatkowe źródła informacji zidentyfikowane: 1) w trakcie przeglądu Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [44] oraz Cochrane Library (tylko: Technology Assessments i Economic Evaluations) dla składowych wyrażeń z zapytania #1, Polskiej Bibliografii Lekarskiej, GBL (hasło: „STWARDNIENIE ROZSIANE” z hasłem głównym „JAKOŚĆ ŻYCIA”), 2) w trakcie przeszukania portali publikujących raporty HTA i/ albo wyniki analiz ekonomicznych, oraz 3) w trakcie przeszukania bibliografii badań włączonych do oceny pełnych tekstów*:		16	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o tytuły/streszczenia:		678	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		153	
Liczba wyników odrzuconych na	sumarycznie**:	91	
	wtórne opracowanie nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu (powód A):	8	

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase
etapie pełnych tekstów:		DOI: 10.1007/s40273-021-01023-8, 10.1007/s10198-019-01068-9, 10.1016/j.clinthera.2017.01.028, 10.3109/09638288.2015.1106592, 10.1016/j.nrl.2015.03.014, 10.1007/s11136-013-0604-5, 10.1177/0269215513488608, 10.3389/fpubh.2021.675523	
	z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo braku możliwości ich ekstrakcji (powód B):	79 DOI: 10.1007/s11136-021-02802-8, 10.1177/0272989X20951782, 10.1136/bmjspcare-2020-002604, 10.1177/1352458520958369, 10.15844/pedneurbriefs-34-14, 10.1186/s12883-019-1495-z, 10.1186/s12955-019-1205-y, 10.1016/j.msard.2019.01.049, 10.3988/jcn.2019.15.1.77, 10.1080/13696998.2018.1560750, 10.1016/j.jval.2018.03.019, 10.1371/journal.pone.0204681, 10.1017/S0266462318000557, 10.1111/ene.13786, 10.1177/2055217318783352, 10.1016/j.msard.2018.07.013, 10.1080/13696998.2018.1427100, 10.1186/s12955-017-0828-0, 10.17712/nsj.2017.4.20170273, 10.1177/1352458517735188, 10.1080/13696998.2017.1373653, 10.1002/brb3.725, 10.1177/0272989X17705637, 10.1177/2381468317692806, 10.1002/brb3.559, 10.1159/000449413, 10.1136/postgradmedj-2016-134071, 10.1007/s11136-016-1347-x, 10.1007/s11136-016-1303-9, 10.1111/nmo.12833, 10.1097/MRR.0000000000000157, 10.2147/PROM.S96956, 10.1186/s13063-015-1016-3, 10.1016/j.clineuro.2015.08.023, 10.1016/j.msard.2015.07.014, 10.1016/j.jpsychires.2015.05.008, 10.1016/j.neurol.2014.09.005, 10.2217/nmt.14.44, 10.1016/j.clinthera.2014.08.013, 10.3109/00207454.2014.937002, 10.1007/s40273-014-0167-5, 10.1007/s10198-013-0537-5, 10.1111/ane.12202, 10.2147/MDER.S52590, 10.1007/s40271-013-0028-x, 10.1186/1477-7525-11-105, 10.1136/bmjopen-2013-002798, 10.1136/jnnp-2012-303816, 10.1097/JNN.0b013e31828a4161, 10.1016/j.jval.2012.07.007, 10.2165/11592160-00000000-00000, 10.1177/0272989X11427761, 10.1177/1352458511429319, 10.1007/s11136-011-9899-2, 10.1007/s00415-010-5894-8, 10.1186/1477-7525-8-117, 10.1007/s11136-010-9725-2, 10.1007/s11136-010-9602-z, 10.2165/00019053-200826100-00005, 10.2190/PM.37.4.h, 10.1016/j.healthpol.2007.05.004, 10.1177/1352458505070660, 10.1097/00005650-200411000-00014, 10.1093/qjmed/hch105, 10.1100/tsw.2004.128, 10.1191/0269215503cr602oa, 10.1136/bmj.314.7094.1580, 10.1177/13524585211035948, 10.1177/20552173221150370, 10.7224/1537-2073.2021-136, 10.1016/j.msard.2022.104481, 10.1136/jnnp-2022-330169, 10.3389/fneur.2022.1062847, 10.55730/1300-0144.5426, 10.1177/20552173221105642, 10.1016/j.msard.2022.103892,	

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase
		10.1177/17562864221090398, 10.2196/31972, 10.1080/14737167.2022.2008242, 10.1007/s11136-021-03034-6 PMID: 33212456	
	z powodu nieprawidłowej populacji lub stanu klinicznego (powód C):	DOI: 10.1016/j.msard.2021.102756, 10.1016/j.msard.2017.01.002, 10.1111/ane.12139, 10.1080/09286580601139212	4
	inne:		0
	Liczba rekordów (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		62

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



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

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano łącznie 62 rekordy. Szczegółowe informacje na temat odnalezionych źródeł informacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Zidentyfikowane źródła informacji na temat wag użyteczności pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Badanie	Metody / populacja pacjentów	Opis podstawowych wyników i wniosków	Ograniczenia związane z implementacją do modelu
Clafin 2022 [262]	Kwestionariusz EQ-5D; 254 pacjentów z Nowej Zelandii, 40% RRSM	Zaobserwowano istotne obniżenie wagi użyteczności wśród pacjentów z umiarkowanym i ciężkim stopniem niepełnosprawności ocenianym wg EDSS	Brak oceny: wpływu postaci choroby na użyteczności, wpływu rzutu choroby na użyteczność; brak zakresów zmienności dla raportowanych danych (najczęściej na wykresach) wag użyteczności; populacja inna niż polska
Kobelt 2006 [125]-[134], [150]	Kwestionariusz EQ-5D; wyniki badania osobno raportowane dla poszczególnych państw; sumarycznie włączono kilkanaście tysięcy pacjentów (od kilkuset do 3 tys. w ramach jednej analizy)	Oceniono wpływ wyłącznie stopnia niepełnosprawności (EDSS) na użyteczność; raportowano wyniki łącznie dla wszystkich postaci stwardnienia rozsianego	Brak oceny: wpływu postaci choroby na użyteczności, wpływu rzutu choroby na użyteczność; brak zakresów zmienności dla raportowanych danych (najczęściej na wykresach) wag użyteczności; populacja inna niż polska
Fisk 2005 [135]	Kwestionariusz EQ-5D, HUI-3, SF-6D; 187 pacjentów z Austrii, 40% RRSM	Oceniono wpływ wyłącznie stopnia niepełnosprawności (EDSS) na użyteczność; raportowano wyniki łącznie dla wszystkich postaci stwardnienia rozsianego	Brak oceny: wpływu postaci choroby na użyteczności, wpływu rzutu choroby na użyteczność; brak zakresów zmienności dla raportowanych wag użyteczności (dostępne na wykresie); populacja inna niż polska
Grima 2000 [136]	Kwestionariusz HUI-2; 195 pacjentów z Kanady, 100% RRMS	Oceniono wpływ stopnia niepełnosprawności (EDSS) i wystąpienia rzutu na użyteczność, ale tylko dla EDSS ≤ 6	Brak oceny: wpływu postaci choroby na użyteczności (populacja tylko z RRMS) i brak danych dotyczących pacjentów z EDSS > 6; populacja inna niż polska
Henriksson 2001 [137], [140]	Ocena VAS; 413 pacjentów ze Szwecji, 34% RRMS	Oceniono wpływ grup pacjentów z różnymi stopniami niepełnosprawności (EDSS) [137] i wpływ rzutu [140]	Brak oceny: wpływu postaci choroby na użyteczności; osobna ocena wpływu EDSS i rzutu; brak zakresów zmienności dla raportowanych danych; szerokie grupy EDSS; populacja inna niż polska
TRIBUNE [138], [139], [151]	Kwestionariusz EQ-5D; wyniki badania osobno raportowane dla poszczególnych państw; kilkuset pacjentów z każdego państwa; średnio ¾ pacjentów z RRMS	Oceniono wpływ stopnia niepełnosprawności (EDSS) i wystąpienia rzutu na użyteczność	Osobna ocena wpływu EDSS i rzutu; brak oceny wpływu SPMS; szerokie grupy EDSS; populacja inna niż polska
Moore 2004 [141]	Kwestionariusz HUI-2; 114 pacjentów z Kanady, 62% RRMS	Oceniono wpływ grup pacjentów z różnymi stopniami niepełnosprawności (EDSS)	Brak oceny: wpływu postaci choroby na użyteczności, wpływu rzutu choroby na użyteczność; populacja inna niż polska
Parkin 2000 [142]	Kwestionariusz EQ-5D; 102 pacjentów z Wielkiej Brytanii, 100% RRMS	Oceniono wpływ: grup pacjentów z różnymi stopniami niepełnosprawności (EDSS), rzutu i leczenia interferonem	Brak oceny wpływu postaci choroby na użyteczności; brak zakresów zmienności dla raportowanych danych; szerokie grupy EDSS; populacja inna niż polska
Prosser 2003 [143]	Metoda SG; 62 pacjentów ze Stanów Zjednoczonych; 100% RRMS	Oceniono wpływ grup pacjentów z różnymi stopniami niepełnosprawności (EDSS)	Brak oceny: wpływu postaci choroby na użyteczności, wpływu rzutu choroby na użyteczność; populacja inna niż polska; brak zakresów zmienności dla raportowanych danych (na wykresie);

Badanie	Metody / populacja pacjentów	Opis podstawowych wyników i wniosków	Ograniczenia związane z implementacją do modelu
Putzki 2009 [144]	Kwestionariusz EQ-5D i ocena VAS; 1157 pacjentów z Niemiec, 100% RRMS	Oceniono wpływ stopnia niepełnosprawności (EDSS); zgrupowano pacjentów z EDSS>6,5	Brak oceny: wpływu postaci choroby na użyteczności, wpływu rzutu choroby na użyteczność; populacja inna niż polska; dane na wykresie
Tappenden 2009 [145]	Kwestionariusz HUI-3; 813 pacjentów z Kanady; brak danych w zakresie postaci choroby pacjentów	Oceniono wpływ grup pacjentów z różnymi stopniami niepełnosprawności (EDSS); poczyniono założenia w zakresie utraty użyteczności w wyniku rzutu	Brak oceny: wpływu postaci choroby na użyteczności, wpływu rzutu choroby na użyteczność (empirycznie potwierzonego); populacja inna niż polska; dane na wykresie
Fogarty 2013 [146]	Kwestionariusz EQ-5D-5L (standardowy – 3L); 214 pacjentów z Irlandii, 53% z RRMS	Oceniono wpływ stopnia niepełnosprawności (EDSS)	Brak oceny: wpływu postaci choroby na użyteczności, wpływu rzutu choroby na użyteczność; populacja inna niż polska
Łabuz-Roszak 2013 [147]	Kwestionariusz EQ-5D i ocena VAS; 61 pacjentów z Polski; 42/61 z RRMS	Istotny wpływ na użyteczność: EDSS, zastosowanego leczenia i wieku	Nie raportowano wystandaryzowanych wyników użyteczności; brak raportowania wyników ilościowych oceny: wpływu stopnia niepełnosprawności na użyteczność i wpływu postaci choroby na użyteczności; brak oceny wpływu rzutu choroby na użyteczność
Péntek 2012 [148]	Kwestionariusz EQ-5D i ocena VAS; 68 pacjentów z Węgier; 55/68 z RRMS	Oceniono wpływ stopnia niepełnosprawności (EDSS) i wystąpienia rzutu, ale tylko dla EDSS≤6,5	Brak oceny: wpływu postaci choroby na użyteczności; osobna analiza wpływu rzutu i EDSS; dane tylko na wykresie; brak zakresów zmienności; populacja inna niż polska
Mitosek-Szewczyk 2014 [149]	Kwestionariusz EQ-5D i ocena VAS; 3521 pacjentów z Polski; 74% pacjentów z RRMS	Wstępne wyniki - istotny wpływ na wagę użyteczności dla czasu od zdiagnozowania choroby (ocena wszystkich aspektów w przygotowaniu)	Brak raportowania wyników dotyczących wpływu: EDSS, rzutu choroby postaci choroby i innych czynników na wagi użyteczności
Kohn 2014 [152]	Kwestionariusz EQ-5D; 3044 pacjentów ze Stanów Zjednoczonych (dane z Rejestrów); brak oceny postaci choroby	Oceniono wpływ stopnia niepełnosprawności (PDDS)	Brak oceny: wpływu postaci choroby na użyteczności, wpływu rzutu choroby na użyteczność; inna skala oceny niepełnosprawności; (PDDS) populacja inna niż polska
Kwiatkowski 2014 [153]	Ocena VAS; 41 pacjentów z Francji otrzymujących natalizumab	Oceniono różnice pomiędzy grupami pacjentów z różnymi stopniami niepełnosprawności (EDSS)	Brak oceny: wpływu postaci choroby na użyteczności, wpływu rzutu choroby na użyteczność; populacja inna niż polska
Chruzander 2014 [154]	Kwestionariusz EQ-5D i ocena VAS; 166 pacjentów ze Szwecji obserwowanych przez 10 lat; 48% z RRMS	Tendencje obrazujące wpływ zakwalifikowania pacjenta do analizowanych grup stopnia niepełnosprawności na wagi użyteczności; brak istotności statystycznej	Brak oceny: wpływu poszczególnych stopni niepełnosprawności na użyteczność; wpływu postaci choroby na użyteczności, wpływu rzutu choroby na użyteczność; populacja inna niż polska
Tosh 2014 [155]	Kwestionariusz EQ-5D i mapowanie do SF-6D; 120 pacjentów; ocena wpływu ćwiczeń na wagi użyteczności	Brak wyników i wniosków dotyczących niniejszego problemu decyzyjnego	Brak oceny: wpływu poszczególnych stopni niepełnosprawności na użyteczność; wpływu postaci

Badanie	Metody / populacja pacjentów	Opis podstawowych wyników i wniosków	Ograniczenia związane z implementacją do modelu
			choroby na użyteczności, wpływu rzutu choroby na użyteczność;; populacja inna niż polska
DEFINE/CONFIRM [156], [157]	Kwestionariusz EQ-5D i ocena VAS; ocena jakości życia w trakcie randomizowanych badań klinicznych dla dimetylu fumaranu; 100% RRMS	Oceniono wpływ rzutu choroby i zastosowanego leczenia na wagi użyteczności	Brak oceny: wpływu poszczególnych stopni niepełnosprawności na użyteczność; wpływu postaci choroby na użyteczności; populacja inna niż polska
Reese 2013 [158]	Kwestionariusz EQ-5D i ocena VAS; 144 pacjentów z Niemiec	Istotny wpływ postaci choroby na wagę użyteczności; istotny wpływ EDSS na wagę użyteczności (tylko EDSS ≤6,5)	Brak oceny: wpływu rzutu na użyteczność; wpływu postaci choroby na użyteczności (brak adiustacji wobec innych charakterystyk przy raportowanych wynikach dla grup pacjentów); dane raportowane na wykresie w zakresie różnych grup EDSS (tylko EDSS ≤6,5); populacja inna niż polska
Acaster 2013 [159]	Kwestionariusz EQ-5D; 200 opiekunów pacjentów ze stwardnieniem rozsianym; 25% pacjentów z RRMS	Istotny wpływ opieki nad pacjentem na wagę użyteczności opiekunów; zależny od PDSS	Inna skala oceny niepełnosprawności (PDSS); populacja opiekunów głównie pacjentów z innymi postaciami choroby niż RRMS; populacja inna niż polska
Jones 2013 [160]	Kwestionariusz EQ-5D; 4516 pacjentów z Wielkiej Brytanii (dane z rejestru);	Oceniono wpływ postaci choroby, stopnia niepełnosprawności i czynników socjoekonomicznych	brak adiustacji wobec innych charakterystyk przy raportowanych wynikach dla grup pacjentów; populacja inna niż polska; brak oceny/raportowania wpływu rzutu choroby i poszczególnych stopni niepełnosprawności na wagi użyteczności
Orme 2007 [83]	Kwestionariusz EQ-5D; 2048 pacjentów z Wielkiej Brytanii; wielokierunkowa analiza regresji; szczegóły w rozdziale 3.5.2.1.2.	Oceniono wpływ postaci choroby, stopnia niepełnosprawności wg EDSS, rzutu choroby (przed pomiarem) i innych czynników.	Populacja inna niż polska
DECIDE, analiza post-hoc	Ocena jakości życia przeprowadzona w ramach badania klinicznego DECIDE, por. informacje przedstawione w [41]	Oceniono wpływ stopni niepełnosprawności w grupie placebo dla EDSS<6	Brak danych wśród pacjentów z EDSS ≥6 i SPMS; brak możliwości oceny wpływu rzutu choroby; populacja inna niż polska
DECIDE [175]	Kwestionariusz EQ-5D; Ocena jakości życia przeprowadzona w ramach badania klinicznego DECIDE	Wyższa waga użyteczności po zastosowaniu daklizumabu w odniesieniu do Avonex®	Brak raportowania odpowiednich wyników, które mogłyby zostać uwzględnione w modelu (na rysunku tylko dane zależne od interwencji)
Lee 2017 [176]	Kwestionariusz EQ-5D; 260 pacjentów z USA (badanie przekrojowe)	Wyższa waga użyteczności po zastosowaniu dimetylu fumaranu w odniesieniu do interferonów	Brak oceny: wpływu poszczególnych stopni niepełnosprawności na użyteczność; wpływu postaci choroby na użyteczności; populacja inna niż polska; brak raportowania dokładnych wartości
González 2016 [177]	Ocena jakości życia przeprowadzona w ramach badań dla alemtuzumabu	Wyższa waga użyteczności po zastosowaniu alemtuzumabu w odniesieniu do interferonów	Brak oceny: wpływu poszczególnych stopni niepełnosprawności na użyteczność; wpływu postaci

Badanie	Metody / populacja pacjentów	Opis podstawowych wyników i wniosków	Ograniczenia związane z implementacją do modelu
			choroby na użyteczności; populacja inna niż polska; brak raportowania dokładnych wartości; dane zależne od interwencji
Versteegh 2016 [178]	Estymacja wag użyteczności na podstawie dostępnych informacji z wykorzystaniem różnych metod mapowania i/lub różnych zestawów referencyjnych do oceny użyteczności kwestionariuszem EQ-5D	Istotny wpływ zarówno analizowanych stanów klinicznych (wg EDSS i ciężkości rzutu), jak i metod estymacji wag użyteczności	Brak oceny: wpływu poszczególnych stopni niepełnosprawności na użyteczność (dane dotyczą innych stanów EDSS niż w modelu); wpływu postaci choroby na użyteczności; populacja inna niż polska; założenie braku wpływu EDSS na wagę użyteczności rzutu (waga użyteczności rzutu choroby taka sama niezależnie od stopnia progresji)
Ahmad 2016 [179]	Kwestionariusz EQ-5D; 2022 pacjentów z Australii	Waga użyteczności zależy od stopnia zaawansowania choroby	Brak oceny: wpływu poszczególnych stopni niepełnosprawności na użyteczność (dane dotyczą innych stanów EDSS niż w modelu); wpływu postaci choroby na użyteczności; populacja inna niż polska;
Brola 2016 [180]	Kwestionariusz EQ-5D; 2385 pacjentów z Polski	Średnia waga użyteczności $0,72 \pm SE 0,24$; zaobserwowano istotne różnice w wadze użyteczności w zależności od następujących charakterystyk respondentów (asocjacja): wieku ($>$ lub $<$ niż 40 lat), okresu trwania choroby ($>$ lub $<$ niż 10 lat), stopnia zaawansowania choroby (łagodna postać vs. umiarkowana lub poważna), obecności leczenia w programach lekowych i posiadania pracy	Brak raportowania wyników dotyczących wpływu: EDSS, rzutu choroby postaci choroby i innych czynników na wagi użyteczności
Hawton 2016 [181]	Kwestionariusz EQ-5D, SF-6D; 1406 pacjentów z Wielkiej Brytanii (analiza rejestru)	zaobserwowano istotne różnice w wadze użyteczności w zależności od następujących charakterystyk respondentów (asocjacja; niezależne czynniki): postać choroby, EDSS, czasu od diagnozy	Brak oceny: wpływu poszczególnych stopni niepełnosprawności na użyteczność (dane dotyczą innych stanów EDSS niż w modelu – brak danych dla RRMS z EDSS >6); populacja inna niż polska;
Mäurer 2016 [182]	Analiza post-hoc badań dla teriflunomidu, kwestionariusz SF-6D	Zaobserwowano istotny wpływ rzutu choroby na wagę użyteczności	Brak oceny: wpływu poszczególnych stopni niepełnosprawności na użyteczność (dane dotyczą innych stanów EDSS niż w modelu); wpływu postaci choroby na użyteczności; populacja inna niż polska
DEFENSE [195]	Przekrojowa analiza obciążenia społecznego (koszty, jakość życia, EQ-5D-3L) spowodowanego stwardnieniem rozsianym w Finlandii	Średnia waga użyteczności $0,64$; waga użyteczności zależy od stopnia zaawansowania choroby; zaobserwowano istotny wpływ rzutu choroby na wagę użyteczności ($-0,064$)	Brak raportowania wyników umożliwiających ich wykorzystanie w analizie; populacja inna niż polska
Afolabi 2017 [194]	Analiza danych EQ-5D-3L uzyskanych w ramach badania klinicznego dla kładrybiny	Wpływ rzutu na indeks EQ-5D: $-0,13$	Brak raportowania wyników dotyczących wpływu: EDSS, rzutu choroby postaci choroby i innych

Badanie	Metody / populacja pacjentów	Opis podstawowych wyników i wniosków	Ograniczenia związane z implementacją do modelu
			czynników na wagi użyteczności; populacja inna niż polska
SELECT [183]	Kwestionariusz EQ-5D; ocena jakości życia przeprowadzona w ramach badania klinicznego SELECT	Wyższa waga użyteczności po zastosowaniu daklizumabu w odniesieniu do placebo; zaobserwowano wpływ na wagę użyteczności: czasu od rzutu choroby, liczby rzutów choroby i progresję choroby	Brak raportowania odpowiednich wyników, które mogłyby zostać uwzględnione w modelu (na rysunku tylko dane zależne od interwencji)
Takemoto 2015 [184]	Kwestionariusz EQ-5D; 210 pacjentów z Brazylii	Waga użyteczności zależy od stopnia zaawansowania choroby, wieku, czasu od diagnozy, obecności rzutu choroby i czynników społecznych	Brak oceny: wpływu poszczególnych stopni niepełnosprawności na użyteczność (dane dotyczą innych stanów EDSS niż w modelu); populacja inna niż polska
Goodwin 2015 [202]	Przedstawienie wag użyteczności (konwersja) dla kwestionariusza specyficznego dla choroby; 169 przedstawicieli populacji ogólnej UK oceniali preferencję poszczególnych stanów metodą TTO; porównanie m.in. z EQ-5D-3L	Zaobserwowano istotny wpływ rzutu i konwersji do SPMS	Brak oceny: wpływu poszczególnych stopni niepełnosprawności na użyteczność (dane dotyczą innych stanów EDSS niż w modelu); populacja inna niż polska
Selmaj 2017 [217]	Ocena jakości życia kwestionariuszem EQ-5D-3L wśród 411 pacjentów z Polski	Zaobserwowano wpływ EDSS na wysokość wagi użyteczności przy porównaniu różnych grup pacjentów w danym stanie EDSS	Brak korekty względem czynników zakłócających; słaba korelacja EDSS z wagami użyteczności (prawdopodobna przyczyna: czynniki zakłócające)
Visser 2021 [239]	Internetowe badanie przekrojowe 182 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym z kilku krajów, EQ-5D-5L	Zaobserwowano wpływ EDSS, postaci choroby, wieku w momencie badania i wieku diagnozy na wagi użyteczności	Brak wszystkich danych możliwych do implementacji do modelu
Hernandez 2021 [240]	Ocena czynników predykcyjnych wag użyteczności, SF-6D	Zaobserwowano wpływ na wagi użyteczności dla: rzutu choroby, EDSS i wyników testów sprawnościowych	Brak wszystkich danych możliwych do implementacji do modelu
Campbell 2020 [241]	Ocena czynników predykcyjnych wag użyteczności, SF-6D	Zaobserwowano wpływ na wagi użyteczności dla: EDSS, charakterystyk pacjentów i czynników socjodemograficznych	Brak wszystkich danych możliwych do implementacji do modelu
Purmonen 2019 [242]	Badanie przekrojowe wśród pacjentów z Finlandii, EQ-5D	Zaobserwowano wpływ na wagi użyteczności dla: stopnia niepełnosprawności i postaci choroby	Brak wszystkich danych możliwych do implementacji do modelu
Eriksson 2019 [243]	Badanie przekrojowe, wielonarodowe, EQ-5D-3L	Zaobserwowano wpływ na wagi użyteczności dla: stopnia niepełnosprawności i postaci choroby	Brak wszystkich danych możliwych do implementacji do modelu

Tabela 34. Ocena wpływu rzutu i konwersji do postaci SPMS na wagę użyteczności pacjentów z analizowanej populacji – wyniki przeglądu systematycznego.

Badanie	Spadek użyteczności / utrata QALY
Wpływ rzutu	
Grima 2000 [136]	Spadek użyteczności od około 0,06 do 0,10 (średnio około 0,07-0,08)
Kobełt 2000 [140]	0,021 (utrata QALY)
UK MS [83]	0,071 (ogólny spadek użyteczności w okresie badania po wystąpieniu rzutu ~ utrata QALY)
Parkin 2000 [142]	Spadek użyteczności o 0,468 w okresie trwania rzutu
Tappenden 2009 [145] / Prosser 2003 [143]	Spadek użyteczności o 0,22 w okresie trwania rzutu
Péntek 2012 [148]	0,040 (ogólny spadek użyteczności przy rzucie w okresie ostatnich 12 miesięcy ~ utrata QALY)
DEFINE [156]	0,03 – 0,05 (utrata QALY w okresie do 2 lat obserwacji)
DEFENSE [195]	0,064
Versteegh 2016 [178]	nawet do 0,23, ale istotnie zależy od stopnia ciężkości rzutu i metody kalkulacji wagi użyteczności
Hawton 2016 [181]	0,076 (EQ-5D); 0,052 (SF-6D)
Mäurer 2016 [182]	0,030 – 0,034 w zależności od obecności powikłań; 0,025 – 0,050 w zależności od konieczności hospitalizacji; 0,029 – 0,033 w zależności od konieczności zastosowania dożylnych steroidów
SELECT [183]	0,09 – 0,10
Afolabi 2017 [194]	0,13
Takemoto 2015 [184]	0,027 (bez adiustacji względem czynników zakłócających -tylko asocjacja; badanie przekrojowe)
Goodwin 2015 [202]	0,075 (rzut w ciągu ostatnich 6 mies.)
Hernandez 2021 [240]	0,0243 (SE=0,0109; rzut w ciągu ostatnich 6 mies.)
Wpływ konwersji do SPMS	
Reese 2013 [158]	0,190 (bez adiustacji względem czynników zakłócających)
Jones 2013 [160]	0,129 (bez adiustacji względem czynników zakłócających)
UK MS [83]	0,045 (z adiustacją względem czynników zakłócających)
Brola 2016 [180]	0,030 (bez adiustacji względem czynników zakłócających -tylko asocjacja; badanie przekrojowe)
Hawton 2016 [181]	EQ-5D: 0,021; SF-6D: 0,22 (EDSS=6; bez adiustacji względem czynników zakłócających)
Takemoto 2015 [184]	0,195 (bez adiustacji względem czynników zakłócających -tylko asocjacja; badanie przekrojowe)
Goodwin 2015 [202]	0,12

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

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

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

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

W modelu decyzyjnym (por. rozdział 3.6.3.1.) do oceny jakości życia pacjentów z analizowanej populacji wykorzystano m.in. wyniki badania klinicznego [70], [71], które zostały ekstrapolowane na wszystkie stany kliniczne modelu z uwzględnieniem badania przeprowadzonego w warunkach brytyjskich [83]. W analizie wrażliwości testowano dane z innych badań sponsorowanych przez Biogen.

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

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

Zgodnie z informacjami uzyskanymi od Zamawiającego wybór użyteczności dla modelu decyzyjnego zaadaptowanego do warunków polskich został poprzedzony przeglądem systematycznym medycznych baz danych w ramach którego zidentyfikowano 43 badań oceniających jakość życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Wyniki przeglądu systematycznego badań oceniających jakość życia przedstawionych w poprzednim rozdziale zdają się potwierdzać zasadność wyboru wag użyteczności.

Odnaleziono trzy badania dotyczące pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Polsce: Selmaj 2017 [217], Mitosek-Szewczyk, 2014 [149] i Broła 2016 [180].

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

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

W niniejszej analizie wśród pacjentów z EDSS 3-3,5 uwzględniono wagi użyteczności z zakresu od 0,584 do 0,70, w zależności od postaci choroby i wystąpienia rzutu. Uwzględnione wartości odpowiadają wynikom VAS w populacji polskiej [149].

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

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

W badaniu Broła 2016 [180] średnia waga użyteczności wyniosła 0,72 wśród wszystkich uczestników oraz 0,78 wśród pacjentów z łagodną postacią choroby (EDSS <3,5). W modelu wśród pacjentów z łagodną postacią choroby uwzględniono wagi użyteczności z zakresu od 0,584 do 0,91, w zależności od postaci choroby i wystąpienia rzutu.

W badaniu Selmaj 2017 [217] przedstawiono średnie wartości zależnych od EDSS wag użyteczności wynoszące od 0,927 (EDSS=0) do 0,03 (EDSS=9) ze średnim indeksem EQ-5D wśród uczestników badania wynoszącym 0,738. Badanie nie raportowało wpływu rzutów choroby, pomimo tego, że wystąpiły one aż u 18,5% chorych oraz wpływu postaci choroby (tylko 63,7% z RRMS). Wyniki badania Selmaj 2017 [217] zdają się raportować wyższe wagi użyteczności poszczególnych stanów klinicznych niż uwzględniono w opracowaniu. Niemniej jednak z uwagi na rozbieżności charakterystyk uczestników badania i pacjentów z analizowanej populacji oraz niepełną analizę czynników predykcyjnych wag

użyteczności badanie Selmaj 2017 [217] nie zostało włączone do modelu – przy dostępnych informacjach z innych źródeł świadczących o wysokim wpływie postaci choroby oraz rzutu choroby na wagi użyteczności (por. rozdział 3.6.3.4.) dane raportowane w badaniu Selmaj 2017 [217] nieodpowiadają strukturze modelu. Na uwagę zasługuje fakt, iż uwzględnienie wyższych wag użyteczności (np. przypisanie wag z badania Selmaj 2017 [217] dla pacjentów z RRMS bez rzutu choroby) spowodowałoby poprawę wyników niniejszej analizy ekonomicznej (wyższą liczbę QALY dla wnioskowanej technologii vs komparatory).

Na podstawie przytoczonych argumentów, przy braku w pełni wiarygodnych informacji dotyczących pacjentów z Polski, oceniono, iż uwzględnione w analizie zestawy wag użyteczności są najbardziej odpowiednie do rozważanego problemu decyzyjnego w chwili obecnej.

3.7. OCENA KOSZTÓW

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

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu Tysabri® (natalizumab SC) w leczeniu części populacji pacjentów aktualnie leczonych w programie B.29. (por. rozdział 2.3.).

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

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

Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów:

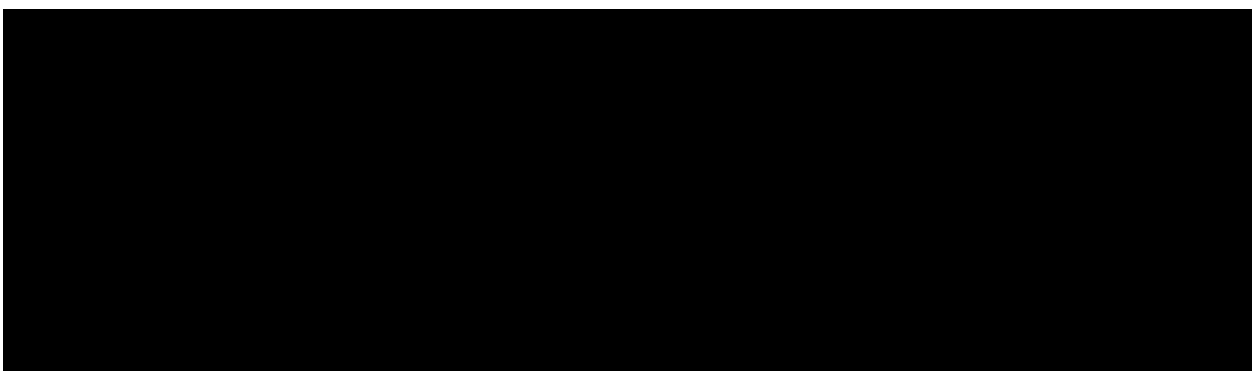
- bezpośrednich medycznych, istotnych z perspektyw: płatnika publicznego i/albo świadczeniobiorcy oraz
- pośrednich istotnych z perspektywy społecznej.

Uwzględniono wszystkie kategorie kosztu związane z leczeniem pacjentów z analizowanej populacji, zidentyfikowane na podstawie dostępnej literatury [63], [64], [65], [66], [67], [68], [217].

Dane kosztowe zebrano w lutym 2023 roku, z aktualizacją danych kosztowych (koszt leków, struktura sprzedaży leków) w czerwcu 2023 roku.

Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ i ich załącznikach [46]-[54] (luty 2023).

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.) [30].



W opracowaniu uwzględniono dwa algorytmy oceny kosztów:

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

Pierwszy algorytm wykorzystano przy ocenie: kosztów jednostkowych związanych z realizacją programów lekowych, kosztu opieki wspomagającej z perspektywy płatnika publicznego na podstawie wyników badania Orlewska 2005 [63], zależnego od stopnia niepełnosprawności kosztu pośredniego stwardnienia rozsianego na podstawie wyników badania Orlewska 2005 [63], kosztu leczenia działań niepożądanych, kosztu leczenia rzutu choroby.

Drugi algorytm wykorzystano przy ocenie: kosztu opieki wspomagającej z perspektywy płatnika publicznego, świadczeniobiorcy i społecznej na podstawie wyników badania Selmaj 2017 [217], kosztu opieki wspomagającej z perspektywy świadczeniobiorcy na podstawie wyników badania Orlewska 2005 [63], [66], kosztu opieki wspomagającej z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy społecznej na podstawie wyników badania Szmurło 2014 uwzględniającego zużycie zasobów określone na podstawie wyników badania przeprowadzonego w Republice Czeskiej [65] i kosztów jednostkowych charakterystycznych dla warunków polskich [64].

3.7.1. ZASOBY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

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

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

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

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

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych:

- koszt stosowania porównywanych leków;
- koszt podania/wydania pacjentowi leku w ramach programu lekowego B.29.;
- koszt świadczeń diagnostycznych związanych z realizacją analizowanych programów lekowych;
- koszt opieki wspomagającej;
- koszt leczenia rzutu choroby oraz
- koszt leczenia działań niepożądanych.

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

3.7.1.1. OCENA KOSZTU NA PODSTAWIE ZUŻYCIA ZASOBÓW

Wycenę jednostki rozliczeniowej świadczeń z zakresów: leczenia psychiatrycznego, rehabilitacji i pielęgniarstwa długoterminowej dokonano w oparciu o informacje uzyskane z Informatora o umowach zawartych przez poszczególne oddziały wojewódzkie NFZ ze świadczeniodawcami w 2022

roku (www.nfz.gov.pl). W obliczeniach uwzględniono dane świadczeniodawców o najwyższej kwocie kontraktu na dany zakres świadczeń obejmujący analizowane świadczenia.

Wycenę punktową uwzględnionych świadczeń medycznych zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Wycena punktowa świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.

Kod produktu (grupa)	Nazwa świadczenia	Koszt uwzględniony (NFZ)	Źródło
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00 PLN	[46]
5.30.00.0000031	W31 Porada udzielana w miejscu pobytu świadczeniobiorcy	82,00 PLN	
5.11.02.9000020	Rehabilitacja ogólnoustrojowa w ośrodku/oddziale dziennym – osobodzień w rehabilitacji ogólnoustrojowej w ośrodku/oddziale dziennym	117,81 PLN	[50] i informator o umowach NFZ
5.11.02.9100034 (RNPS01)	Rehabilitacja neurologiczna przewlekła w szpitalu	110,00 PLN	[51]
14.2142.026.04	Świadczenia w pielęgniarstwie w opiece długoterminowej domowej – osobodzień	44,29 PLN	[53] i informator o umowach NFZ
-	Świadczenie transportu sanitarnego „dalekiego” w POZ – przewóz na odległość (tam i z powrotem) 121 - 400 km	278,93 PLN	[52]
5.08.07.0000001/ 5.08.07.0000003	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu/ hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72 PLN	[48]
5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16 PLN	
5.08.08.0000036 / 5.08.08.0000053	Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego / Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego	1 671,00 PLN	[49]
5.00.04.0000010 (04.1700.001.02)	Świadczenia psychiatryczne ambulatoryjne dla dorosłych – porada lekarska diagnostyczna	110,57 PLN	[54] i informator o umowach NFZ
5.00.04.0000012 (04.1700.001.02)	Świadczenia psychiatryczne ambulatoryjne dla dorosłych – porada kontrolna	36,86 PLN	
5.00.04.0000016 (04.4700.021.02)	Świadczenia psychiatryczne dla dorosłych – osobodzień w oddziale psychiatrycznym	319,80 PLN	
5.51.01.0001036 (A36)	Choroby demielinizacyjne	3 900,00 PLN	[47]
5.51.01.0001059 (A59)	Bóle głowy	1 712,00 PLN	
5.51.01.0004046 (D46)	POChP i inne obturacyjne choroby układu oddechowego	2 306,00 PLN	

Kod produktu (grupa)	Nazwa świadczenia	Koszt uwzględniony (NFZ)	Źródło
5.51.01.0008023 (H23)	Artroskopia diagnostyczno - lecznicza	1 712,00 PLN	
5.51.01.0008057 (H56C)	Zespoły bólowe kręgosłupa < 4 dni	709,00 PLN	
5.51.01.0001031 (A31)	Choroby nerwów obwodowych	1 771,00 PLN	
5.51.01.0003057 (C57)	Inne choroby gardła, uszu i nosa	1 299,00 PLN	
5.51.01.0009039 (S55/ S55F)	Gorączka niejasnego pochodzenia	1 594,00 PLN	
5.51.01.0011007 (L07)	Zakażenia nerek lub dróg moczowych	1 417,00 PLN	

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

Tabela 36. Koszty jednostkowe związane z podawaniem leków uwzględnionych w opracowaniu [37], [38], [42].

Produkt / substancja	Jednostka	Koszt jednostkowy (PLN)	
		Płatnik publiczny	Świadczeniobiorca
Bals Sulphur Żel, 300 g	1 opakowanie	0 PLN	28,95 PLN [38]
Selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny, SSRI	1 DDD (fluoksetinum 20 mg; fluvoxaminum 100 mg; paroksetinum 20 mg; sertralinum 50 mg) [33]	0,3008 PLN	0,2363 PLN
Methylprednisolonum 1g	1 opakowanie	61,92 PLN	3,20 PLN
Famogast®	1 opakowanie	0 PLN*	11,81 PLN
Oxybutyninum	1 DDD [33]	0,7720 PLN	Nie dotyczy**

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

Uwzględnione w opracowaniu ceny, limity finansowania oraz kwoty refundacji NFZ i odpłatności świadczeniobiorców za leki stosowane w terapii rozpatrywanych stanów klinicznych (leków, których ceny wykorzystano do kalkulacji kosztu przedstawionego w tabeli powyżej), przedstawiono w arkuszu „Tabela leków” modelu decyzyjnego w skoroszybie MS Excel.

W obliczeniach kosztów jednostkowych leków uwzględniono informacje dotyczące sprzedaży poszczególnych produktów w 2022 roku [221].

Przy ocenie kosztu jednostkowego utraty produktywności (wariant analizy wrażliwości uwzględniający informacje na temat kosztów pośrednich z badania Orlewska 2005 [63]) uwzględniono: współczynnik wartości krańcowej oraz Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego pracującego [1].

Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez Ministerstwo Finansów PKB w 2023 roku wyniesie 3317,7 mld PLN i przeciętna liczba osób zatrudnionych w tym okresie wyniesie 10986 tys. osób [59].

PKB na jednego pracującego wyniosło więc 301 993 PLN.

Uwzględniając dodatkowo korektę produkcji krańcowej (0,65) określono koszt jednostkowy utraty produktywności w płatnej pracy wynoszący 196 296 PLN na jednego pracującego na rok, co przekłada się na utratę 22,15 PLN za godzinę pracy (przy uwzględnieniu 250 dni pracujących w 2023 roku po 8 godzin dziennie) lub 785,18 PLN za dzień pracy [59].

W opracowaniu nie uwzględniono dynamiki zmian ww. wartości w horyzoncie analizy, co należy traktować jako podejście konserwatywne, gdyż opierając się na prognozach przedstawionych w [59] można ocenić, że koszt utraconej produktywności będzie wzrastać w kolejnych latach.

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

Założono, że koszt jednej godziny opieki nieformalnej wynosić będzie 22,15 PLN (koszt osobodnia świadczenia pielęgniarskiej opieki długoterminowej zakładający dwugodzinną opiekę pielęgniarki nad pacjentem w danym dniu; por. rozdział 3.7.4.1.).

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

3.7.1.2. UWZGLĘDNIENIE OPUBLIKOWANYCH DANYCH KOSZTOWYCH

W przypadku oceny kosztów uwzględniającej opublikowane informacje przeprowadzono aktualizację raportowanych danych z uwzględnieniem wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) – raportowane dane zaktualizowano do cen obserwowanych w 2023 roku.

Uwzględnione CPI przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Uwzględnione w opracowaniu wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) [56].

Okres	CPI dla usług/produktów z zakresu „Zdrowia”	Ogólny CPI
2022*	114,1%	106,9%
2021	105,1%	103,3%
2020	103,4%	104,8%
2019	103,2%	102,3%
2018	102,0%	101,6%
2017	101,2%	102,0%
2016	99,2%	99,4%
2015	101,9%	99,1%
2014	100,2%	100,0%
2013	101,8%	100,9%
2012	103,2%	103,7%
2011	104,5%	104,3%
2010	102,9%	102,6%
2009	103,2%	103,5%
2008	103,4%	104,2%
2007	102,1%	102,5%
2006	101,3%	101,0%

* brak danych za pełny rok – uwzględniono dane z okresu styczeń - listopad

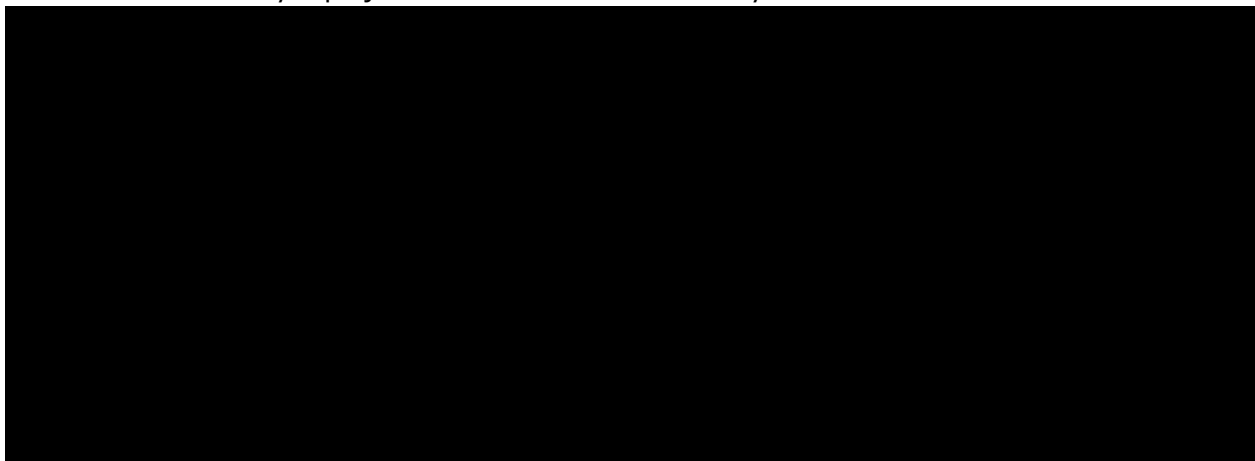
W opracowaniu wykorzystano wskaźnik dotyczących wszystkich produktów i usług. Na podstawie przedstawionych informacji możliwa była aktualizacja danych kosztowych raportowanych przy uwzględnieniu cen obowiązujących w 2005 roku.

3.7.2. KATEGORIE KOSZTU BEZPOŚREDNIO ZWIĄZANE ZE STOSOWANIEM PORÓWNYWANYCH INTERWENCJI

3.7.2.1. KOSZT PRODUKTU TYSABRI®

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

Firma Biogen Poland Sp. z o.o. wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Tysabri® w leczeniu dodatkowych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.



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

Tabela 38. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Tysabri®.



Każde opakowanie produktu Tysabri® wystarcza na 4 tygodnie leczenia (por. rozdział 2.2.2.). Przy założeniu 100% adherencji pacjenta do zalecanego schematu dawkowania (założenie przyjęte dla wszystkich porównywanych interwencji), zużycie opakowań ocenianego produktu w roku wyznaczono z formuły: $365,25/28$ (około 13,04 opakowania w roku).

3.7.2.2. KOSZT OPCJONALNYCH TECHNOLOGII

Uwzględniono efektywne ceny leków refundowanych określone na podstawie danych NFZ z okresu od stycznia do grudnia 2022 [221], [222] (szczegóły kalkulacji w arkuszu „realny koszt” modelu) lub danych z marca 2023 roku [268] (fingolimod).

Zidentyfikowane ceny komparatorów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Koszt jednostkowy opakowań komparatorów.

	Ceny oficjalne [37]	Ceny realne: sty-cze 2022 [221], [222] **
<i>Dimethylis fumaras 120</i> (Tecfidera) **	1 072,76 PLN	484,83 PLN

	Ceny oficjalne [37]	Ceny realne: sty-cze 2022 [221], [222] **
<i>Dimethylis fumaras 240 (Tecfidera)</i>	4 291,06 PLN	1 939,32 PLN
<i>Teriflunomidum</i>	3 141,18 PLN	1 763,55 PLN
<i>Glatirameri acetat</i>	1 669,81 PLN	470,79 PLN
<i>Interferonum beta-1a Avonex</i>	3 075,11 PLN	1 852,45 PLN
<i>Interferonum beta-1a Rebif</i>	3 643,54 PLN	2 177,26 PLN
<i>Interferonum beta-1b Betaferon</i>	2 433,56 PLN	2 052,55 PLN
<i>Peginterferonum beta-1a (Plegridy) 63 µg; 94 µg ***</i>	3 228,88 PLN	1 901,00 PLN
<i>Peginterferonum beta-1a (Plegridy) 125 µg</i>	3 228,88 PLN	1 901,00 PLN
<i>Ofatumumabum</i>	6 297,50 PLN	1 945,01 PLN
<i>Ponesimodum (2 tygodnie)#</i>	607,60 PLN	252,31 PLN
<i>Ponesimodum</i>	4 099,53 PLN	1 702,37 PLN
<i>Ozanimodum (1 tydzień)**</i>	1 467,10 PLN	455,12 PLN
<i>Ozanimodum</i>	5 868,41 PLN	1 820,49 PLN
<i>Cladribinum, 1 tabl. 10 mg</i>	9 812,50 PLN	7 310,96 PLN
<i>Fingolimodum</i>	2 835,00 PLN	2 814,51 PLN

*** tylko pierwsze 4 tygodnie leczenia; # tylko pierwsze 2 tygodnie

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

Szczegóły obliczeń w arkuszach: „Tabela leków” i „Koszt leczenia w programach” modelu dołączonego do opracowania.

Tabela 40. Roczny koszt opcjonalnych technologii refundowanych.

Produkt	Okres terapii opakowaniem (dni)	Pierwszy rok		Kolejne lata	
Aubagio	28	23 004,87 PLN	23 004,87 PLN	23 004,87 PLN	23 004,87 PLN
Plegridy **	28	24 797,87 PLN	24 797,87 PLN	24 797,87 PLN	24 797,87 PLN
Avonex	28	24 164,54 PLN	24 164,54 PLN	24 164,54 PLN	24 164,54 PLN
Betaferon	30	24 989,85 PLN	24 989,85 PLN	24 989,85 PLN	24 989,85 PLN
Tecfidera ***	28	24 934,13 PLN	24 934,13 PLN	25 297,76 PLN	25 297,76 PLN
Copaxone/ Remurel *	28	6 141,24 PLN	6 141,24 PLN	6 141,24 PLN	6 141,24 PLN
Rebif 44	28	28 401,58 PLN	28 401,58 PLN	28 401,58 PLN	28 401,58 PLN
Zeposia #	28	23 406,31 PLN	23 406,31 PLN	23 747,65 PLN	23 747,65 PLN
Ponvory #	28	21 481,74 PLN	21 481,74 PLN	22 206,77 PLN	22 206,77 PLN
Kesimpta ##	30,44	29 175,20 PLN	29 175,20 PLN	23 340,16 PLN	23 340,16 PLN
Mavenclad (tylko 2 lata)	-	92 732,21 PLN	92 732,21 PLN	92 732,21 PLN	92 732,21 PLN
Fingolimod	28	36 714,27 PLN	36 714,27 PLN	36 714,27 PLN	36 714,27 PLN

* średnia ważona z uwzględnieniem odsetka zrefundowanych opakowań w 2019 [220];

** uwzględniono prezentację Plegridy 63 µg; 94 µg na początku leczenia;

*** na początku pierwszego roku uwzględniono podawanie dimetylu fumaranu w dawce 120 mg przez 7 dni;

uwzględniono etap miareczkowania (1 tydzień lub 2 tygodnie) na początku leczenia;

uwzględniono dodatkowe podania leku w 1. miesiącu (4 ogółem).

W opracowaniu uwzględniono roczny koszt stosowania opcjonalnych technologii refundowanych z zakresu od 6 141,24 PLN (Copaxone® / Remurel®) do 92 732,21 PLN (Mavenclad®).

3.7.2.3. KOSZT TOWARZYSZĄCY ANALIZOWANEGO PROGRAMU LEKOWEGO

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

- wizyta w szpitalu (porada ambulatoryjna) jest niezbędna w celu wydania pacjentowi każdego opakowania leku (nie zakładano możliwości wydania pacjentowi większej liczby opakowań) lub podania leku;
- pacjenta cechuje 100% adherencja do zalecanego dawkowania, co wiąże się koniecznością odnawiania zapasu leku co 30 dni (Betaferon®), 30,44 dnia (Kesimpta®) lub 28 dni (pozostałe leki) w zależności od zawartości jednego opakowania produktu (długości okresu terapii jednym opakowaniem),
- podanie interferonów i octanu glatirameru będzie wykonywane zazwyczaj samodzielnie przez pacjenta.

Mając na uwadze sposób podawania porównywanych leków (z reguły pacjent sam przyjmuje lek po przeszkoleniu przez personel szpitala) w opracowaniu założono, że wydanie (i/lub podanie pierwszej

dawki) każdego leku doustnego, domięśniowego i podskórnego będzie wiązało się z dodatkowym kosztem ustalony na poziomie kosztu świadczenia o kodzie 5.08.07.0000004 („przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”) [48].

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

Podsumowanie informacji na temat dodatkowych kosztów realizacji analizowanych programów lekowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Koszty towarzyszące realizacji analizowanego programu lekowego.

Produkt	Roczny koszt wizyt (PLN) – 1. rok	Roczny koszt wizyt (PLN) – kolejne lata	Roczny koszt diagnostyki (PLN)
Tysabri (natalizumab SC)	1 410,91 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN
Aubagio	1 410,91 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN
Plegridy	1 410,91 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN
Avonex	1 410,91 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN
Betaferon	1 316,85 PLN	1 316,85 PLN	1 671,00 PLN
Tecfidera*	1 519,07 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN
Copaxone/Remurel	1 410,91 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN
Rebif 44	1 410,91 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN
Zeposia*	1 519,07 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN
Ponvory*	1 519,07 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN
Kesimpta*	1 622,40 PLN	1 297,92 PLN	1 671,00 PLN
Fingolimod	1 410,91 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN
Mavenclad®	1 297,92 PLN**	1 297,92 PLN	1 671,00 PLN

* uwzględniono dodatkowe podania/wydania na początku leczenia

** uwzględniono 12 porad ambulatoryjnych w roku leczenia; przyjęto brak hospitalizacji w okresie przyjmowania leku

3.7.3. KOSZT LECZENIA DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH

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

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

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

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

Tabela 42. Wyniki oceny zużycia zasobów w trakcie leczenia działań niepożądanych.

Działanie niepożądane	Łagodne epizody	Poważne epizody
Zwiększenie aktywności ALAT	1 wizyta w POZ	Przedłużenie pobytu pacjenta w szpitalu (1 świadczenie 5.08.07.0000001 lub 5.08.07.0000003)
Bóle stawów	1 wizyta w POZ; 1 opakowanie Bals Sulphur Żel	Hospitalizacja w grupie H23; 1-3 wizyty w POZ
Bóle pleców	1 wizyta w POZ	Hospitalizacja w grupie H56C; 1-3 wizyty w POZ
Kaszel	1 wizyta w POZ	1 wizyta w POZ
Depresja	Założono rozpoznanie depresji klinicznej i leczenie zgodnie z wytycznymi: 1 wizyta w POZ; 1 porada lekarska diagnostyczna w poradni zdrowia psychicznego (5.15.12.0000124); 1 porada kontrolna w poradni zdrowia psychicznego (5.15.12.0000258); SSRI (<i>fluoxetine</i> , <i>fluvoxaminum</i> , <i>paroxetine</i> lub <i>sertralinum</i>) w dawce na poziomie DDD przez 3 miesiące (91,3125 dni)	Założono rozpoznanie depresji klinicznej (duży epizod) leczenie zgodnie z wytycznymi: 40 dniowy pobyt w oddziale psychiatrycznym (5.15.12.0000034); 1 porada lekarska terapeutyczna w poradni zdrowia psychicznego (5.15.12.0000257); 1 porada kontrolna w poradni zdrowia psychicznego (5.15.12.0000258); SSRI (<i>fluoxetine</i> , <i>fluvoxaminum</i> , <i>paroxetine</i> lub <i>sertralinum</i>) w dawce na poziomie DDD do zakończenia 6-miesięcznego okresu leczenia (142,6250 dni)
Zmęczenie	1 wizyta w POZ (założono, że nie jest chroniczne)	1 wizyta w POZ (założono, że nie jest chroniczne)
Symptomy grypopodobne	Cyklicznie: 1 wizyta w POZ; 1-2 opakowania OTC powszechnego użytku	Cyklicznie: 1 wizyta w POZ; 1-4 opakowania OTC powszechnego użytku
Ból głowy	1 wizyta w POZ	Hospitalizacja w grupie A59; 0-3 wizyty w POZ

Działanie niepożądane	Łagodne epizody	Poważne epizody
Grypa	1 wizyta w POZ; 1-2 opakowania OTC powszechnego użytku	1 wizyta w POZ; 1-4 opakowania OTC powszechnego użytku
Ból w miejscu wstrzyknięcia	1 wizyta w POZ	Przedłużenie pobytu pacjenta w szpitalu (1 świadczenie 5.08.07.0000001 lub 5.08.07.0000003)
Ból kończyn	1 wizyta w POZ	1 wizyta w POZ
Wysypka	1 wizyta w POZ	1 wizyta w POZ
Zakażenie dróg moczowych	1 wizyta w POZ	Hospitalizacja w grupie L07; 0-3 wizyty w POZ
Zapalenie oskrzeli	1 wizyta w POZ	Hospitalizacja w grupie D46; 0-3 wizyty w POZ
Zawroty głowy	1 wizyta w POZ	Przedłużenie pobytu pacjenta w szpitalu (1 świadczenie 5.08.07.0000001 lub 5.08.07.0000003)
Hipoestazja	1 wizyta w POZ	Hospitalizacja w grupie A31; 0-3 wizyty w POZ
Limfadenopatia	1 wizyta w POZ	1 wizyta w POZ
Zapalenie nosogardzieli	1 wizyta w POZ, leki OTC	1 wizyta w POZ, leki OTC
Opryszczka	1 wizyta w POZ	Hospitalizacja w grupie C57; 0-3 wizyty w POZ
Ból gardła	1 wizyta w POZ, leki OTC	1 wizyta w POZ, leki OTC
Zapalenie gardła	1 wizyta w POZ, leki OTC	Hospitalizacja w grupie C57; 0-3 wizyty w POZ, leki OTC
Gorączka	1 wizyta w POZ, leki OTC	Hospitalizacja w grupie S55F; 0-3 wizyty w POZ, leki OTC
Infekcje górnych dróg oddechowych	1 wizyta w POZ, leki OTC	Hospitalizacja w grupie C57; 0-3 wizyty w POZ, leki OTC

Tabela 43. Uwzględnione w opracowaniu koszty leczenia działań niepożądanych, w PLN.

Działanie niepożądane	Łagodne AE – NFZ	Poważne AE – NFZ	Łagodne AE – pacjent	Poważne AE – pacjent
Zwiększenie aktywności ALAT	0,00 PLN	486,72 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN
Ból stawów	0,00 PLN	1 712,00 PLN	28,95 PLN	0,00 PLN
Ból pleców	0,00 PLN	709,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN
Zapalenie oskrzeli	0,00 PLN	2 306,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN
Kaszel	0,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN
Depresja	174,89 PLN	12 994,35 PLN	21,58 PLN	43,15 PLN
Zawroty głowy	0,00 PLN	486,72 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN
Zmęczenie	0,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN
Ból głowy	0,00 PLN	1 712,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN
Hipoestazja	0,00 PLN	1 771,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN
Grypa	0,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN
Objawy grypopodobne	0,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN
Ból w miejscu wstrzyknięcia	0,00 PLN	486,72 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN
Limfadenopatia	0,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN
Zapalenie nosogardzieli	0,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN
Opryszczka	0,00 PLN	1 299,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN
Ból gardła	0,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN
Bóle kończyn	0,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN

Działanie niepożądane	Łagodne AE – NFZ	Poważne AE – NFZ	Łagodne AE – pacjent	Poważne AE – pacjent
Zapalenie gardła	0,00 PLN	1 299,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN
Gorączka	0,00 PLN	1 594,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN
Wysypka	0,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN
Infekcje górnych dróg oddechowych	0,00 PLN	1 299,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN
Zakażenie dróg moczowych	0,00 PLN	1 417,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN

Szczegóły w arkuszu „Koszt AE” modelu dołączonego do opracowania.

3.7.4. KOSZT OPIEKI WSPOMAGAJĄCEJ

W opracowaniu uwzględniono koszt najlepszej opieki wspomagającej wśród pacjentów poddawanych terapii z wykorzystaniem porównywanych interwencji oraz pacjentów, u których stosowanie analizowanych leków zostało przerwane.

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

- badanie Selmaj 2017 – badanie oceniające zużycie zasobów wśród pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Polsce (wykorzystano informacje z publikacji pierwotnej [217] oraz wtórnych opracowań [218]);
- badanie Orlewska 2005 – badanie oceniające zużycie zasobów wśród pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Polsce (wykorzystano informacje z publikacji pierwotnej [63] oraz wtórnych opracowań [66], [67], [68]) oraz
- badanie Szmurło 2014 [64] będące oceną kosztów leczenia stwardnienia rozsianego w Polsce przy uwzględnieniu zużycia zasobów wśród pacjentów z Republiki Czeskiej [65] i kosztów jednostkowych charakterystycznych dla warunków polskich.

Wszystkie ww. uwzględnione w opracowaniu źródła informacji stanowiły podstawę oceny kosztów leczenia wspomagającego we wszystkich analizach ekonomicznych przedłożonych AOTMiT (por. m.in. [66], [67], [68], [198], [199], [233], [234], [235], [236], [237], [238], [254], [255], [259]).

Wybrane informacje z ww. źródeł przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44. Wybrane wyniki uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji na temat kosztu leczenia wspomagającego pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Polsce.

Badanie	Rok kosztów	Perspektywa	EDSS	Koszt w okresie obserwacji (PLN)*	Roczny koszt (2023 PLN)**
Orlewska 2005 [63];	2005		<3,5	4 069,00	14 754,44 PLN
			4,0–6,0	5 399,00	19 577,10 PLN

Badanie	Rok kosztów	Perspektywa	EDSS	Koszt w okresie obserwacji (PLN)*	Roczny koszt (2023 PLN)**
prospektywne badanie 148 pacjentów z Polski		NFZ i świadczeniobiorca	>6,5	6 010,00	21 792,62 PLN
		Społeczna	<3,5	10 954,00	39 719,86 PLN
			4,0–6,0	15 603,00	56 577,42 PLN
Szmurło 2014 [64]; ocena kosztów przy uwzględnieniu zużycia zasobów obserwowanego w Czechach [65]	2012	NFZ***	>6,5	18 464,00	66 951,57 PLN
			0–0,5	1 968,00	2 399,86 PLN
			1–1,5	2 398,50	2 924,82 PLN
			2–2,5	2 689,60	3 279,80 PLN
			3–3,5	3 202,10	3 904,77 PLN
			4–4,5	4 231,20	5 159,69 PLN
			5–5,5	3 398,90	4 144,75 PLN
			6–6,5	6 191,00	7 549,55 PLN
			7–7,5	17 035,50	20 773,75 PLN
			8–8,5	24 046,50	29 323,24 PLN
		Społeczna***	9–9,5	31 795,50	38 772,67 PLN
			0–0,5	6 174,60	7 529,55 PLN
			1–1,5	9 852,30	12 014,28 PLN
			2–2,5	17 002,70	20 733,75 PLN
			3–3,5	32 369,50	39 472,63 PLN
			4–4,5	43 275,50	52 771,83 PLN
			5–5,5	46 682,60	56 926,58 PLN
			6–6,5	52 955,60	64 576,12 PLN
			7–7,5	76 776,60	93 624,37 PLN
			8–8,5	88 314,00	107 693,52 PLN
9–9,5	109 843,10	133 946,94 PLN			
AOTM & SchARR 2007 [66]; wtórna analiza danych z badania Orlewska 2005 (regresja liniowa)	2006	NFZ	-	2717,94 + 524,37 x EDSS	4065,76 + 784,4 x EDSS
		NFZ i świadczeniobiorca	-	8023,24 + 1123,41 x EDSS	12001,96 + 1680,51 x EDSS
		Świadczeniobiorca	-	5305,3 + 599,04 x EDSS	7936,2 + 896,1 x EDSS
AOTM 2012 [67]; wtórna analiza danych z badania Orlewska 2005 (regresja liniowa)	2012	Społeczna	-	19265,91 + 2163,33 x EDSS	23493,6 + 2638,05 x EDSS
Selmaj i wsp. [217]: badanie 411 pacjentów, 2015 rok	2015	Bezpośrednie koszty: NFZ i pacjent	0 -3	7 895,00 PLN	9 628,25 PLN
			4 - 6,5	13 915,00 PLN	16 969,87 PLN
			> 6,5	15 250,00 PLN	18 597,95 PLN
		Dodatkowy koszt z perspektywy społecznej	0 -3	8 067,00 PLN	9 838,01 PLN
			4 - 6,5	29 498,00 PLN	35 973,92 PLN
			> 6,5	60 541,00 PLN	73 832,03 PLN
Selmaj i wsp. [217]: dane	2015	NFZ	0–0.5	4 673,00 PLN	5 698,90 PLN
			1–1.5	7 121,00 PLN	8 684,33 PLN

Badanie	Rok kosztów	Perspektywa	EDSS	Koszt w okresie obserwacji (PLN)*	Roczny koszt (2023 PLN)**
prezentowane w [218]			2-2.5	6 453,00 PLN	7 869,68 PLN
			3-3.5	8 037,12 PLN	9 801,57 PLN
			4-4.5	11 108,16 PLN	13 546,82 PLN
			5-5.5	11 744,46 PLN	14 322,81 PLN
			6-6.5	10 772,40 PLN	13 137,35 PLN
			7-7.5	7 187,70 PLN	8 765,67 PLN
			8-8.5	6 764,76 PLN	8 249,88 PLN
			9-9.5	12 076,29 PLN	14 727,49 PLN
			Pacjenci	0-0.5	0,00 PLN
		1-1.5		0,00 PLN	0,00 PLN
		2-2.5		0,00 PLN	0,00 PLN
		3-3.5		1 530,88 PLN	1 866,97 PLN
		4-4.5		462,84 PLN	564,45 PLN
		5-5.5		1 161,54 PLN	1 416,54 PLN
		6-6.5		687,60 PLN	838,55 PLN
		7-7.5		378,30 PLN	461,35 PLN
		8-8.5		2 136,24 PLN	2 605,23 PLN
		9-9.5	2 832,71 PLN	3 454,60 PLN	
		Społeczna (tylko pośrednie)	0-0.5	668,00 PLN	814,65 PLN
			1-1.5	4 673,00 PLN	5 698,90 PLN
			2-2.5	7 121,00 PLN	8 684,33 PLN
			3-3.5	18 470,00 PLN	22 524,86 PLN
			4-4.5	23 144,00 PLN	28 224,98 PLN
			5-5.5	26 481,00 PLN	32 294,58 PLN
			6-6.5	45 508,00 PLN	55 498,72 PLN
			7-7.5	54 520,00 PLN	66 489,19 PLN
			8-8.5	72 100,00 PLN	87 928,66 PLN
9-9.5	125 953,00 PLN	153 604,42 PLN			

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

3.7.4.1. PERSPEKTYWA PŁATNIKA PUBLICZNEGO

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

- wariantu uwzględniającego raportowane przez Selmaj i wsp. [219] koszty z perspektywy NFZ po wyodrębnieniu kosztu stosowania leków zaktualizowano do cen obowiązujących w 2023 roku; por. Tabela 44.);
- wariantu uwzględniającego zużycie zasobów raportowane przez Orlewska i wsp. [63] przy uwzględnieniu aktualnych kosztów jednostkowych;

- wariantu uwzględniającego raportowane przez Szmurło i wsp. [64] koszty określone na podstawie zużycia zasobów medycznych w warunkach czeskich (koszty z perspektywy NFZ po wyodrębnieniu kosztu stosowania leków zaktualizowano do cen obowiązujących w 2023 roku; por. Tabela 44.).

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

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

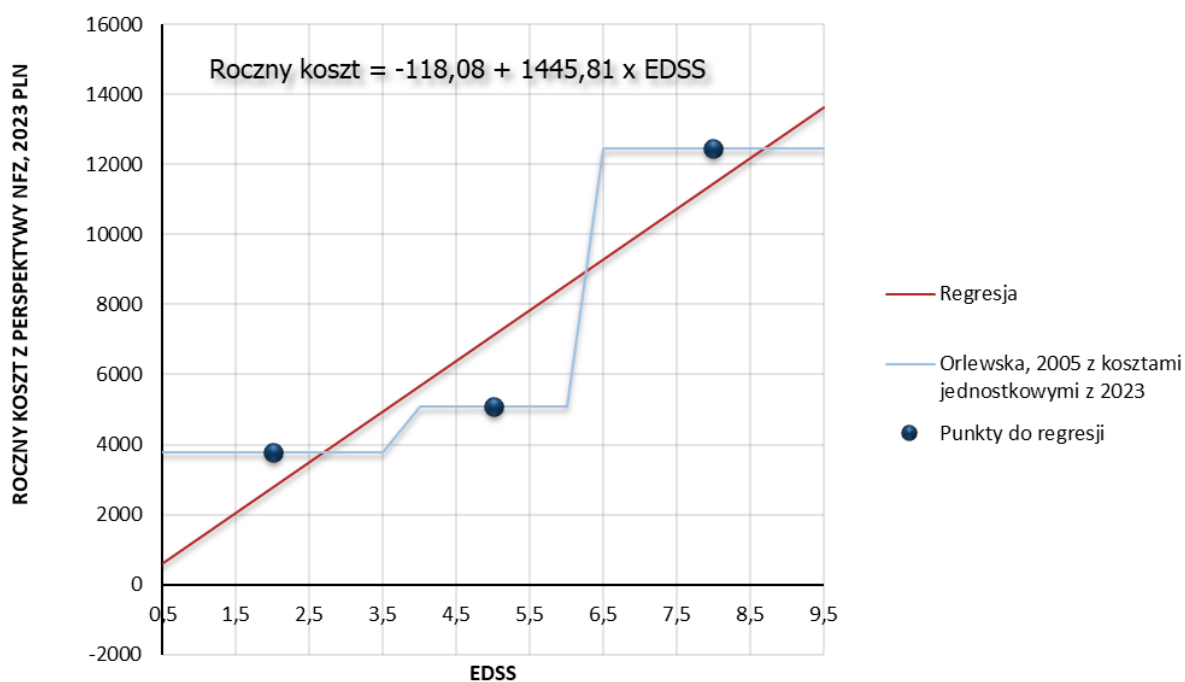
Obliczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 45. Ocena kosztu leczenia wspomagającego stwardnienia rozсіяnego z perspektywy płatnika publicznego przy uwzględnieniu zasobów raportowanych w [63].

Kategoria / jednostka	EDSS <3,5	EDSS 4-6	EDSS >6,5	Koszt jednostkowy
1. Rehabilitacja				
godzina/pacjent/miesiąc	7,19	9,05	9,4	23,56 PLN
2. Hospitalizacja				
liczba dni na pacjento-miesiąc	0,75	1,25	1,75	-
w innych oddziałach niż neurologiczny, %	29%	48%	74%	-
w oddziale rehabilitacyjnym, %	20%	36%	65%	-
w oddziale neurologicznym, dzień/pacjent/miesiąc	0,53	0,65	0,46	-
w oddziale rehabilitacyjnym, dzień/pacjent/miesiąc	0,15	0,45	1,14	-
w innych oddziale, dzień/pacjent/miesiąc	0,07	0,15	0,16	-
w innym oddziale niż neurologiczny, dzień/pacjent/miesiąc	0,22	0,60	1,30	110,00 PLN
3. Ambulatoryjne wizyty lekarskie				
% użytkowników	74%	77%	83%	-
liczba/użytkownik/miesiąc (mediana)	1,20	1,20	0,80	-
liczba wizyt na pacjento-miesiąc	0,89	0,92	0,66	44,00 PLN
4. Domowe wizyty lekarski				
% użytkowników	32%	34%	51%	-
liczba/użytkownik/miesiąc (mediana)	0,50	1,00	2,10	-
liczba wizyt na pacjento-miesiąc	0,16	0,34	1,07	41,00 PLN
5. Leki				
Oxybutyninum	88%	95%	97%	291,83 PLN
Baklofen	0%	95%	97%	-
Steroidy	15,8%	27,6%	8,6%	-
6. Pomoc społeczna i płatna opieka domowa				
godzina/miesiąc/pacjent	2,5	3,0	26,1	22,15 PLN
7. Badania diagnostyczne i testy laboratoryjne				
% użytkowników	42%	34%	40%	-
liczba/użytkownik/miesiąc	0,60	0,60	0,60	-
liczba/pacjent/miesiąc	0,25	0,20	0,24	-
8. Transport				
% użytkowników	77%	82%	80%	278,93 PLN
km/użytkownik/miesiąc, mediana	21,0	37,5	31,5	-
km/użytkownik/miesiąc, średnia	50,0			-
Podsumowanie oceny kosztu rocznego, w PLN				
1. Rehabilitacja	2032,93	2558,83	2657,79	-

Kategoria / jednostka	EDSS <3,5	EDSS 4-6	EDSS >6,5	Koszt jednostkowy
2. Hospitalizacja	287,10	792,00	1709,40	-
3. Ambulatoryjne wizyty lekarskie	468,86	487,87	350,59	-
4. Domowe wizyty lekarski	78,72	167,28	526,93	-
5. Leki	256,81	277,24	283,08	-
6. Pomoc społeczna i płatna opieka domowa	664,35	797,22	6935,81	-
7. Badania diagnostyczne i testy laboratoryjne	n/a	n/a	n/a	-
8. Transport	214,78	228,72	223,14	-
Sumaryczny koszt (2023 PLN)	3788,78	5080,45	12463,61	-

Wyniki interpolacji otrzymanych kosztów leczenia wspomagającego z perspektywy płatnika publicznego przedstawiono na wykresie poniżej. Szczegóły w arkuszu „Koszt opieki” modelu dołączonego do opracowania.



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

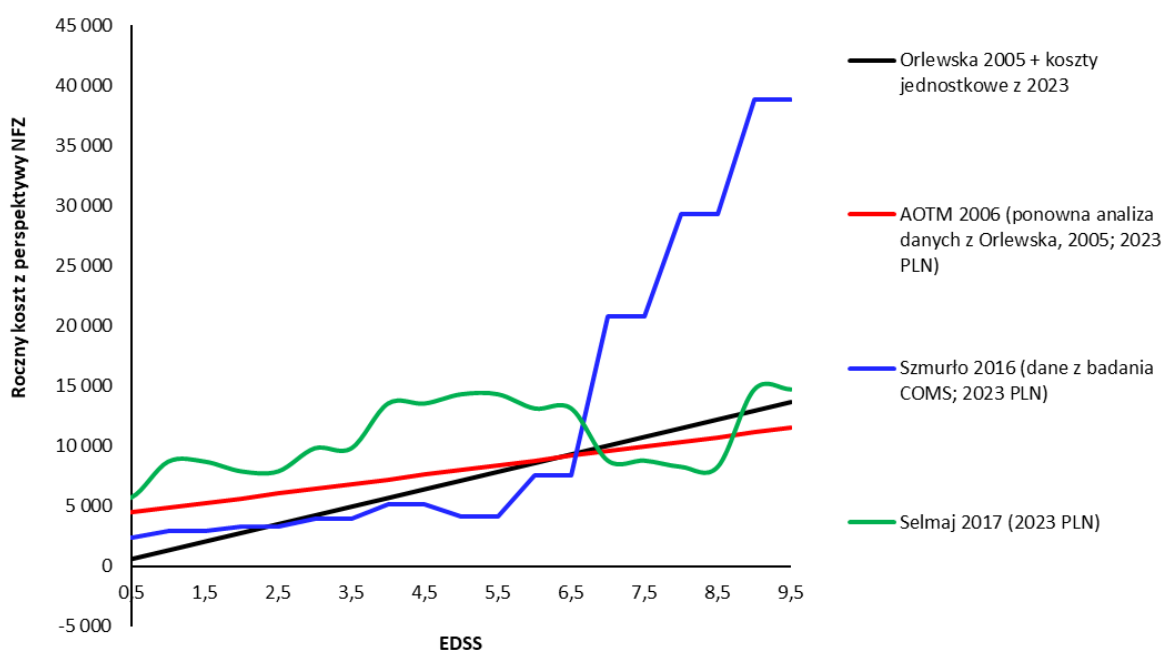
Uwzględniając wynik przeprowadzonej regresji oceniono zależny od EDSS średni roczny koszt leczenia wspomagającego z perspektywy NFZ dla wariantu Orlewska 2005 [63].

Wyniki wszystkich wariantów zestawiono poniżej.

Tabela 46. Uwzględnione w opracowaniu roczne koszty leczenia wspomagającego z perspektywy płatnika publicznego. Wartości w PLN, zaokrąglone.

Poziom EDSS	Wariant analizy podstawowej (Selmaj 2017)	Wariant analizy wrażliwości (Orlewska 2005 [63])	Wariant analizy wrażliwości (Szmurło 2014 [64])
0–0,5	5 698,90 PLN	243,37 PLN	2 399,86 PLN
1–1,5	8 684,33 PLN	1 689,17 PLN	2 924,82 PLN
2–2,5	7 869,68 PLN	3 134,98 PLN	3 279,80 PLN
3–3,5	9 801,57 PLN	4 580,79 PLN	3 904,77 PLN
4–4,5	13 546,82 PLN	6 026,59 PLN	5 159,69 PLN
5–5,5	14 322,81 PLN	7 472,40 PLN	4 144,75 PLN
6–6,5	13 137,35 PLN	8 918,20 PLN	7 549,55 PLN
7–7,5	8 765,67 PLN	10 364,01 PLN	20 773,75 PLN
8–8,5	8 249,88 PLN	11 809,81 PLN	29 323,24 PLN
9–9,5	14 727,49 PLN	13 255,62 PLN	38 772,67 PLN

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



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

W analizie podstawowej uwzględniono najbardziej aktualne źródło danych dotyczące pacjentów z populacji polskiej – badanie Selmaj 2017.

3.7.4.2. PERSPEKTYWA ŚWIADCZENIOBIORCY

W analizie podstawowej uwzględniono najbardziej aktualne źródło danych na temat kosztu opieki z perspektywy świadczeniobiorcy dotyczące pacjentów z populacji polskiej – wyniki badania Selmaj 2017 raportowane w opracowaniu [218] (por. Tabela 44.).

Nie są dostępne informacje na temat zużycia zasobów istotnych z perspektywy pacjenta w ramach badania Selmaj 2017, badania Orlewska 2005 [63] i badania Szmurło 2014 [64].

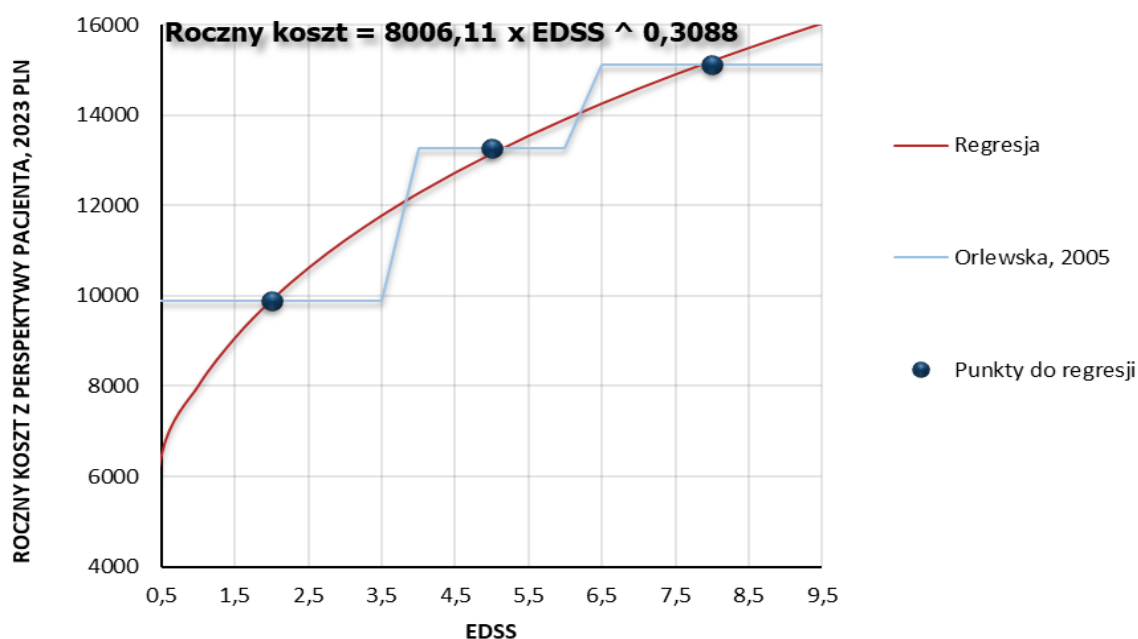
W ramach dodatkowego wariantu oceny kosztów opieki z perspektywy pacjenta różnicę w kosztach z perspektywy wspólnej i kosztach z perspektywy płatnika publicznego raportowaną w [66] dla poszczególnych grup pacjentów różniących się stopniem niepełnosprawności, po zaktualizowaniu do cen obowiązujących w 2023 roku, poddano interpolacji z wykorzystaniem regresji wykładniczej.

Dane wejściowe regresji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 47. Ocena średniego kosztu leczenia wspomagającego z perspektywy świadczeniobiorcy.

	EDSS <3,5	EDSS 4-6	EDSS >6,5
Średni koszt z perspektywy wspólnej (2006 PLN) [66]	10 588,00 PLN	14 049,00 PLN	15 639,00 PLN
Średni koszt z perspektywy NFZ (2006 PLN) [66]	3 977,09 PLN	5 179,06 PLN	5 522,80 PLN
Średni koszt z perspektywy świadczeniobiorcy (2006 PLN)	6 610,91 PLN	8 869,94 PLN	10 116,20 PLN
Średni koszt z perspektywy świadczeniobiorcy (2023 PLN)	9 889,26 PLN	13 268,54 PLN	15 132,82 PLN

Wyniki regresji wykładniczej przedstawiono na wykresie poniżej i w arkuszu „Koszt opieki” modelu dołączonego do opracowania.



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

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

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

Tabela 48. Koszt leczenia wspomagającego z perspektywy świadczeniobiorcy.

EDSS	Regresja liniowa (2023 PLN) [66]	Regresja wykładnicza (2023 PLN)*	Względna różnica
0–0,5	6 784,12 PLN	5 218,14 PLN	-23%
1–1,5	7 529,10 PLN	8 577,20 PLN	13,9%
2–2,5	8 274,09 PLN	10 284,18 PLN	24,3%
3–3,5	9 019,08 PLN	11 520,79 PLN	27,7%
4–4,5	9 764,07 PLN	12 515,76 PLN	28,2%
5–5,5	10 509,06 PLN	13 359,63 PLN	27,1%
6–6,5	11 254,05 PLN	14 098,59 PLN	25,3%
7–7,5	11 999,04 PLN	14 759,76 PLN	23,0%
8–8,5	12 744,02 PLN	15 360,56 PLN	20,5%
9–9,5	13 489,01 PLN	15 912,91 PLN	18,0%

* wyniki uwzględnione w niniejszym opracowaniu

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

3.7.4.3. PERSPEKTYWA SPOŁECZNA

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

Przeprowadzono trzy warianty oceny kosztu leczenia wspomagającego z perspektywy społecznej:

- wariant uwzględniający koszty raportowane w Selmaj 2017 [217], [218] (koszty zaktualizowano do cen aktualnych; por. Tabela 44.);
- wariant uwzględniający zużycie zasobów raportowane przez Orlewska i wsp. w [63] i aktualne koszty jednostkowe (w ramach tego wariantu określono wysokość kosztów pośrednich, które przy zsumowaniu z kosztem z perspektywy płatnika publicznego oraz z kosztem z perspektywy świadczeniodawcy będą obrazowały całkowity koszt leczenia wspomagającego z perspektywy społecznej);
- wariant uwzględniający raportowane przez Szmurło 2014 [64] koszty z perspektywy społecznej określone na podstawie zużycia zasobów medycznych w warunkach czeskich (całkowite koszty z perspektywy społecznej po wyodrębnieniu kosztu stosowania leków zaktualizowano do cen aktualnych; por. Tabela 44.).

Wszystkie ww. warianty określają dodatkowe koszty z perspektywy społecznej, które po dodaniu do kosztów z perspektywy NFZ i kosztów z perspektywy pacjentów będą informować o całkowitych kosztach z perspektywy społecznej.

Ze względu na brak dokładnych informacji określających okres ciągłej nieobecności w pracy pacjentów włączonych do badań Selmaj 2017 [217], [218], Orlewska 2005 [63] i Szmurło 2014 [64], w ramach podstawowego wariantu uwzględniono wyniki raportowane w ramach ww. źródeł. Symulację włączenia okresu frykcyjnego do oceny kosztów pośrednich uwzględniono w ramach analizy wrażliwości. W ramach tego scenariusza całkowite koszty pośrednie choroby zostały przemnożone przez współczynnik 90/365,25.

Ww. aspekt ma charakter konserwatywny ze względu na następujące aspekty:

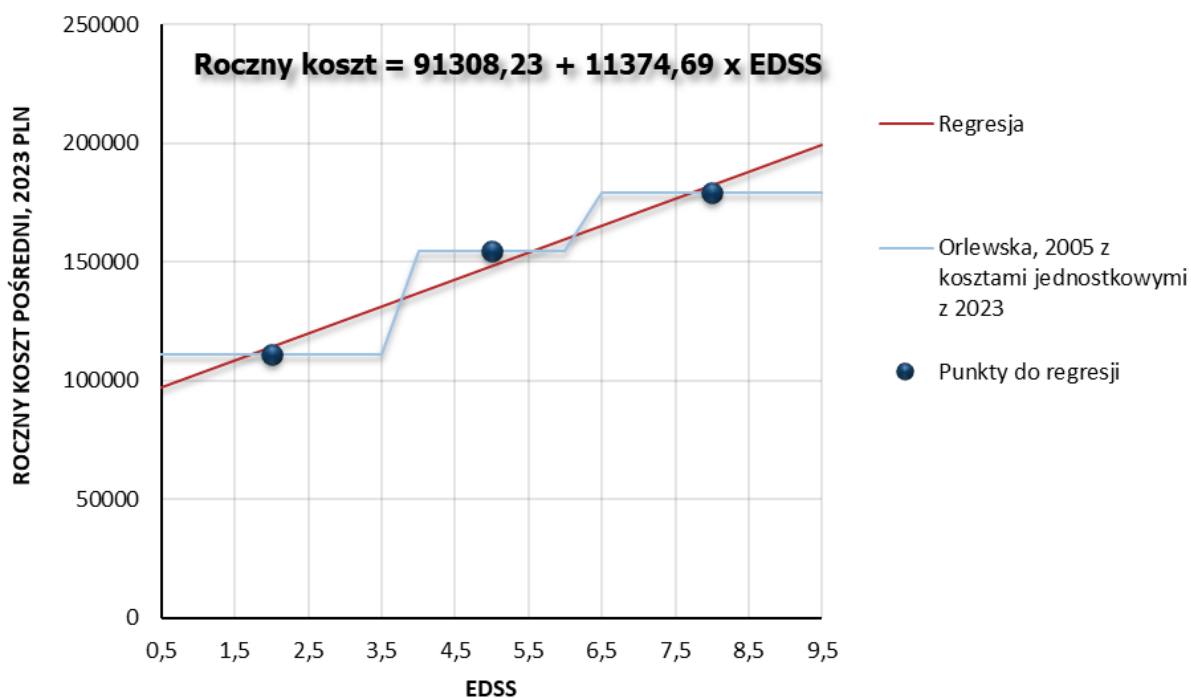
- nie wszystkie koszty pośrednie dotyczyły płatnej pracy;
- nie wszyscy pacjenci raportowali nieprzerwaną utratę produktywności w płatnej pracy;
- wyniki badania uwzględniają również inne kategorie kosztu, nie tylko kosztu pośredniego.

Dane wejściowe obliczeń wariantu drugiego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 49. Ocena kosztu pośredniego stwardnienia rozsianego przy uwzględnieniu zasobów raportowanych w [63].

Kategoria	Jednostka	EDSS<3,5	EDSS 4-6	EDSS>6,5	Koszt jednostkowy
1. Utrata produktywności	dni/pacjent/miesiąc	10,9	14,38	16,8	785,18 PLN
2. Opieka nieformalna	godziny/pacjent/miesiąc	30,85	71,52	78,48	22,15 PLN
Podsumowanie rocznych kosztów, w PLN					
1. Utrata produktywności		102 701,93	135 491,17	158 292,88	-
2. Opieka nieformalna		8 198,08	19 005,72	20 855,28	-
Całkowity koszt pośredni		110 900,01	154 496,90	179 148,16	-

Wyniki regresji przedstawiono na wykresie poniżej i w arkuszu „Koszt opieki” modelu dołączonego do opracowania.



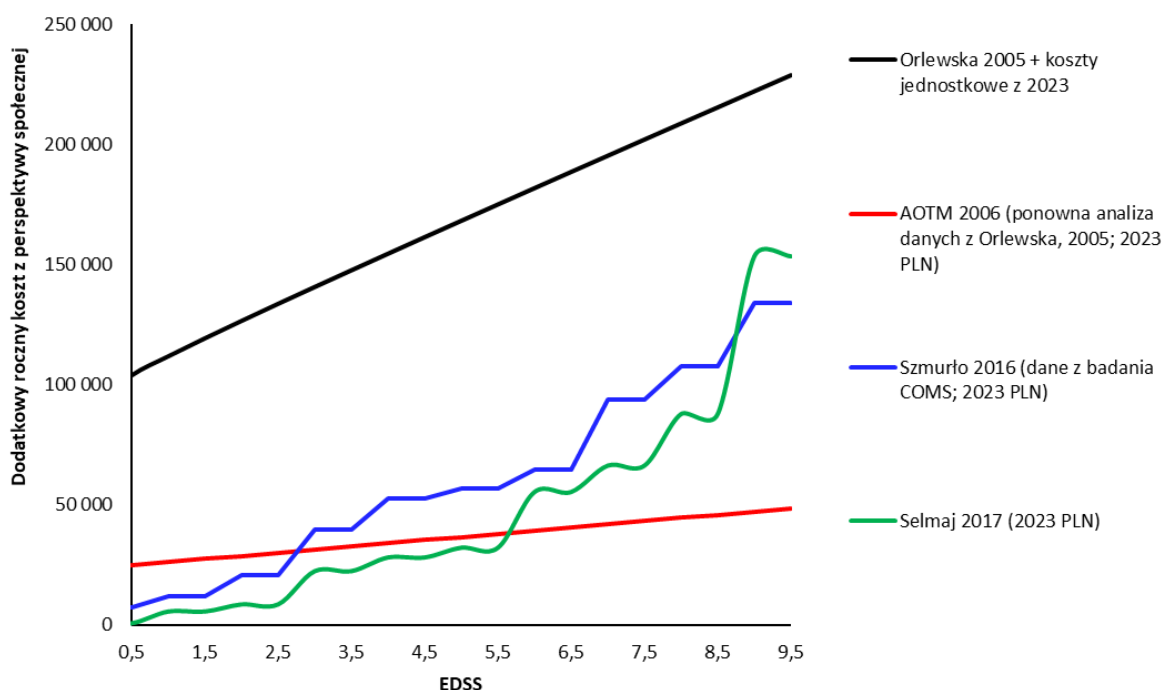
Wykres 4. Regresja liniowa wyników oceny kosztu pośredniego.

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

Tabela 50. Dodatkowy koszt opieki wspomagającej z perspektywy społecznej.

EDSS	Wariant analizy podstawowej (Selmaj 2017)	Wariant analizy wrażliwości (Orlewska 2005 [63])	Wariant analizy wrażliwości (Szmurło 2014 [64])
0–0,5	814,65 PLN	94 151,90 PLN	5 129,69 PLN
1–1,5	5 698,90 PLN	105 526,60 PLN	9 089,45 PLN
2–2,5	8 684,33 PLN	116 901,29 PLN	17 453,95 PLN
3–3,5	22 524,86 PLN	128 275,98 PLN	35 567,86 PLN
4–4,5	28 224,98 PLN	139 650,67 PLN	47 612,14 PLN
5–5,5	32 294,58 PLN	151 025,36 PLN	52 781,83 PLN
6–6,5	55 498,72 PLN	162 400,05 PLN	57 026,57 PLN
7–7,5	66 489,19 PLN	173 774,75 PLN	72 850,62 PLN
8–8,5	87 928,66 PLN	185 149,44 PLN	78 370,29 PLN
9–9,5	153 604,42 PLN	196 524,13 PLN	95 174,28 PLN

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



Wykres 5. Zestawienie wyników oceny dodatkowego kosztu leczenia wspomagającego z perspektywy społecznej.

3.7.4.4. PODSUMOWANIE KOSZTU OPIEKI WSPOMAGAJĄCEJ

W analizie podstawowej uwzględniono najbardziej aktualne źródło danych na temat kosztu opieki na podstawie wyników badania Selmaj 2017 raportowanych w opracowaniu [218] (por. Tabela 44.).

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

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

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

Tabela 51. Zakres zmienności kosztu leczenia wspomagającego – dane oryginalne raportowane w [63].

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

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

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

3.7.5. KOSZT RZUTU CHOROBY

W ramach analizy podstawowej uwzględniono koszt rzutu choroby raportowany w badaniu Selmaj 2017 [217] (dane zaktualizowane do cen w 2023 roku), które wyniosły: 2 734,67 PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz dodatkowe 2 062,99 PLN z perspektywy społecznej.

W analizie wrażliwości koszt rzutu określono na podstawie założeń innych analiz przedkładanych AOTMiT.

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

Opierając się na informacjach przedstawionych w referencyjnych dokumentach i publikacjach [60], [61], [62] założono, że:

- związany z leczeniem rzutu choroby pobyt pacjenta w szpitalu rozliczany będzie w ramach świadczenia A36 (koszt świadczenia na podstawie [60]);
- każdy rzut choroby będzie wymagał hospitalizacji pacjenta średnio przez 4 dni (mediana i moda okresu hospitalizacji w grupie A36) [60];
- w trakcie hospitalizacji oraz po jej zakończeniu pacjent stosować będzie metyloprednizolon w dawce 1g/d dożylnie przez 5 dni (w tym jeden dzień w warunkach ambulatoryjnych) [61], [62];
- w warunkach ambulatoryjnych pacjent będzie przyjmował dodatkowo famotydynę jako suplement (uwzględniono tylko 1 opakowanie produktu zawierającego 30 lub 60 dawek po 40 mg ze względu na przyjmowanie dożylnie metyloprednizolonu; w przypadku dłuższej terapii steroidami przyjmowanymi doustnie należałoby uwzględnić większą liczbę opakowań famotydyny).

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

- 3 961,92 PLN z perspektywy płatnika publicznego;
- 15,01 PLN z perspektywy świadczeniobiorcy.

Na podstawie dostępnych informacji [66], [67], [68] ustalono, że zakres kosztu leczenia rzutu z perspektywy płatnika publicznego uwzględniony w analizach przedłożonych AOTMiT wynosił od 2 280,48 PLN (wizyta W11 u 42% pacjentów i hospitalizacja w grupie A36 u 58%) [68] do około 7 869 PLN (2012 PLN; zgodnie z opinią autorów analizy ekonomicznej dla Gilenya® [67] koszt z perspektywy NFZ stanowi główną składową wskazanego kosztu leczenia rzutu choroby) [67].

Tylko dolna granica ww. zakresu została uwzględniona w ramach analizy wrażliwości. Górna granica po aktualizacji do obecnych cen bardzo odstaje od pozostałych wartości kosztu rzutu zidentyfikowanych w analizie (9 595,76 PLN).

3.8. DYSKONTOWANIE

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

W ramach dwukierunkowej analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie 0% dla wyników zdrowotnych i 0% dla kosztów [1].

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

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

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

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

3.9. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

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

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

3.9.1. DETERMINISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

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

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

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

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

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

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

Tabela 52. Zakres zmienności parametrów testowanych w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Parametr	Analiza podstawowa	Dolna wartość	Górna wartość	Uzasadnienie
Horyzont czasowy, w latach	50	30	50	Długość okresu obserwacji badania klinicznego DECIDE oraz maksymalny horyzont modelu
Roczna stopa dyskontowa dla kosztów	5%	0%	10%	Zakres wynikający ze scenariuszy definiowanych przez Wytyczne [3]; por. rozdział 3.8.
Roczna stopa dyskontowa dla efektów zdrowotnych	3,5%	0%	5%	
Odsetek mężczyzn	35%	0%	100%	Zakres obserwowany w badaniach uwzględnionych w opracowaniu
Wiek w punkcie początkowym	36	27,8	47,8	Zakres wieku populacji włączonej do badania; por. rozdział 3.5.2.2.
Kryterium zaprzestania terapii: ESSS\geq6 – Tysabri®	Nie	Nie	Tak	Niepewność strukturalna testowana w ramach walidacji wewnętrznej
Kryterium zaprzestania terapii: ESSS\geq6 – komparatory	Nie	Nie	Tak	
Kryterium zaprzestania terapii: konwersja do SPMS	Tak	Nie	Tak	
IRR dla ARR – Tysabri®	0,31	0,23	0,43	95% CI dla wyników meta-analizy sieciowej; por. rozdział 3.6.1.
IRR dla ARR – wszystkie komparatory	Średnia	95% LCI	95% UCI	
HR dla progresji stopnia niepełnosprawności – Tysabri®	0,46	0,25	0,84	
HR dla progresji stopnia niepełnosprawności – wszystkie komparatory	Średnia	95% LCI	95% UCI	
Ryzyko dyskontynuacji – Tysabri®	Średnia	-20%	+20%	Ocena wpływu parametru przy uwzględnieniu zakładanego zakresu zmienności
Ryzyko dyskontynuacji – komparatory	Średnia	-20%	+20%	
Koszt leczenia działań niepożądanych	Średnia	-40%	+40%	Uwzględniono taki sam zakres zmienności jak w przypadku kosztu opieki wspomagającej – na podstawie 95% CI z badania Orlewska 2005 [63]; por. rozdział 3.7.4.4.

Parametr	Analiza podstawowa	Dolna wartość	Górna wartość	Uzasadnienie
Utrata użyteczności związana z wystąpieniem działań niepożądanych	Średnia	-36%	+36%	Uwzględniono taki sam zakres zmienności jak w przypadku wag użyteczności – na podstawie 95% CI parametrów z badania Orme, 2007 [83]
Okres trwania działania niepożądanego	Średnia	-36%	+36%	
Koszty leczenia działań niepożądanych – Tysabri®	Tak	Nie	Tak	Niepewność strukturalna testowana w ramach walidacji wewnętrznej; testowanie wpływu uwzględnienia działań niepożądanych; por. rozdział 3.6.3.3.
Koszty leczenia działań niepożądanych – wszystkie komparatory	Tak	Nie	Tak	
Uwzględnij utratę użyteczności dla działań niepożądanych – Tysabri®	Tak	Nie	Tak	
Uwzględnij utratę użyteczności dla działań niepożądanych – wszystkie komparatory	Tak	Nie	Tak	
Występowanie działań niepożądanych – Tysabri®	Średnia	-20%	+20%	
Odsetek poważnych działań niepożądanych – Tysabri®	Średnia	-20%	+20%	Ocena wpływu parametru przy uwzględnieniu zakładanego zakresu zmienności
Występowanie działań niepożądanych – komparatory	Średnia	-20%	+20%	
Odsetek poważnych działań niepożądanych – komparatory	Średnia	-20%	+20%	
Waga użyteczności – RRMS, bez rzutu	Średnia	-36%	+36%	
Waga użyteczności – RRMS, z rzutem	Średnia	-36%	+36%	Na podstawie średniej zmiany określonej dla 95% CI wag użyteczności dla wszystkich stanów EDSS z badania Orme, 2007 [83] (Tabela 25.)
Waga użyteczności – SPMS, bez rzutu	Średnia	-36%	+36%	
Waga użyteczności – SPMS, z rzutem	Średnia	-36%	+36%	
Uwzględnij utratę użyteczności opiekunów	Tak (perspektywa społeczna)	Nie	Tak (perspektywa społeczna)	
Utrata użyteczności – opiekunowie, RRMS	Średnia	-36%	+36%	Uwzględniono taki sam zakres zmienności jak w przypadku wag

Parametr	Analiza podstawowa	Dolna wartość	Górna wartość	Uzasadnienie
Utrata użyteczności – opiekunowie, SPMS	Średnia	-36%	+36%	użyteczności – na podstawie 95% CI parametrów z badania Orme, 2007 [83]
Koszt leczenia rzutu	Średnia	-40%	+40%	Na podstawie maksymalnej zmienności (maks. 95% CI) wyników badania Orlewska 2005 [63]; por. rozdział 3.7.4.4
Koszt opieki RRMS	Średnia	-40%	+40%	
Koszt opieki SPMS	Średnia	-40%	+40%	
Koszt podawania Tysabri®	Średnia	-40%	+40%	
Koszt podawania komparatorów	Średnia	-40%	+40%	
Ryzyko PML	Średnia	95% LCI	95% UCI	Na podstawie wyników badań [192][193][196]
% anty-JVC(+)	58,0%	57,5%	58,5%	
% rocznej konwersji do anty-JCV(+)	8,9%	7,2%	10,9%	
% po leczeniu immunosupresyjnym	13,5%	13,2%	13,9%	
CFR dla PML	22,8%	18,7%	27,2%	
Progresja EDSS związana z PML	2	1	3	
Wpływ stwardnienia rozsianego na śmiertelność	Zależny od EDSS SMR	Ogólny SMR	Zależny od EDSS SMR	Ocena alternatywnego scenariusza
Zależny od EDSS SMR dla stanu RRMS	Średnia	-40%	+40%	Maksymalny zakres zmienności (maks. 95% CI) wyników badania Pokorski 1997 [73] (Tabela 18.)
Zależny od EDSS SMR dla stanu SPMS	Średnia	-40%	+40%	

Założenia jednokierunkowej analizy wrażliwości dostępne są z poziomu modelu (załącznik 12.3. do niniejszego opracowania) w arkuszu „DSA Inputs”. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości znajdują się w arkuszu „DSA” (dla wszystkich leków uwzględnionych w analizie).

Scenariusze jednokierunkowej analizy wrażliwości (uwzględniające ww. zakres niepewności) oraz scenariusze wielokierunkowej analizy wrażliwości (w tym analizy wartości skrajnych i analizy testującej opcjonalne założenia do przyjętych w analizie podstawowej) zdefiniowano w tabeli poniżej.

Tabela 53. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.

Nr	Parametr	Wartość	Opis
SA0	Base-case	-	Wyniki analizy podstawowej
SA1	Time horizon (years)	Lower Bound	Horizont czasowy = 30 lat
SA2		Upper Bound	Horizont czasowy = 50 lat
SA3	Discount rate for costs/year	Lower Bound	Stopa dyskontowa dla kosztów = 0%
SA4		Upper Bound	Stopa dyskontowa dla kosztów = 10%

Nr	Parametr	Wartość	Opis
SA5	Discount rate for health/year	Lower Bound	Stopa dyskontowa dla efektów = 0%
SA6		Upper Bound	Stopa dyskontowa dla efektów = 5%
SA7	Half cycle correction (1=Yes, 2=No)	Lower Bound	Korekta połowy cyklu
SA8		Upper Bound	Brak korekty
SA9	Male population percentage	Lower Bound	% mężczyzn = 0%
SA10		Upper Bound	% mężczyzn = 100%
SA11	Patient age (years)	Lower Bound	Dolna granica wieku
SA12		Upper Bound	Górna granica wieku
SA13	Treatment duration stopping - tysabri	Lower Bound	Brak ograniczenia długości leczenia dla Tysabri dla EDSS \geq 6
SA14		Upper Bound	Z ograniczeniem długości leczenia dla Tysabri dla EDSS \geq 6
SA15	Treatment duration stopping - other treatments	Lower Bound	Brak ograniczenia długości leczenia dla komparatorów dla EDSS \geq 6
SA16		Upper Bound	Z ograniczeniem długości leczenia dla komparatorów dla EDSS \geq 6
SA17	Stop treatment on progression to SPMS	Lower Bound	Kontynuacja leczenia w przypadku progresji do SPMS
SA18		Upper Bound	Brak leczenia w przypadku progresji do SPMS
SA19	Relapse Rate ratio - 1st trt	Lower Bound	95% LCI dla IRR rzutów dla Tysabri
SA20		Upper Bound	95% UCI dla IRR rzutów dla Tysabri
SA21	Relapse Rate ratio - other treatments	Lower Bound	95% LCI dla IRR rzutów dla komparatorów
SA22		Upper Bound	95% UCI dla IRR rzutów dla komparatorów
SA23	Disability progression HR - 1st trt	Lower Bound	95% LCI dla HR progresji dla Tysabri
SA24		Upper Bound	95% UCI dla HR progresji dla Tysabri
SA25	Disability progression HR - other treatments	Lower Bound	95% LCI dla HR progresji dla komparatorów
SA26		Upper Bound	95% UCI dla HR progresji dla komparatorów
SA27	Annual discontinuation rate -Tysabri	Lower Bound	95% LCI dla ryzyka dyskontynuacji dla Tysabri
SA28		Upper Bound	95% UCI dla ryzyka dyskontynuacji dla Tysabri
SA29	Annual discontinuation rate - other treatments	Lower Bound	95% LCI dla ryzyka dyskontynuacji dla komparatorów
SA30		Upper Bound	95% UCI dla ryzyka dyskontynuacji dla komparatorów
SA31	Annual risk of PML	Lower Bound	95% LCI dla ryzyka PML

Nr	Parametr	Wartość	Opis
SA32		Upper Bound	95% UCI dla ryzyka PML
SA33	Initial share of Anti-JCV(+)	Lower Bound	95% LCI dla % anty-JCV(+)
SA34		Upper Bound	95% UCI dla % anty-JCV(+)
SA35	Annual seroconversion rate to Anti-JCV(+)	Lower Bound	95% LCI dla % serokonwersji do anty-JCV(+)
SA36		Upper Bound	95% UCI dla % serokonwersji do anty-JCV(+)
SA37	Share of prior immunosupresants users	Lower Bound	95% LCI dla % leczenia immunosupresyjnego
SA38		Upper Bound	95% UCI dla % leczenia immunosupresyjnego
SA39	PML, CFR:	Lower Bound	95% LCI dla PML CFR
SA40		Upper Bound	95% UCI dla PML CFR
SA41	EDSS score progression for PML survivors:	Lower Bound	Wzrost EDSS o 1 pkt dla PML
SA42		Upper Bound	Wzrost EDSS o 3 pkt dla PML
SA43	Cost per adverse event	Lower Bound	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych -40%
SA44		Upper Bound	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych +40%
SA45	Disutility - non serious event	Lower Bound	Utrata użyteczności w wyniku zdarzeń niepożądanych -36%
SA46		Upper Bound	Utrata użyteczności w wyniku zdarzeń niepożądanych +36%
SA47	Duration of adverse events (days)	Lower Bound	Długość okresu utraty jakości życia w wyniku zdarzeń niepożądanych -36%
SA48		Upper Bound	Długość okresu utraty jakości życia w wyniku zdarzeń niepożądanych +36%
SA49	Incidence rate AEs - Tysabri	Lower Bound	Ryzyko zdarzeń niepożądanych dla Tysabri -20%
SA50		Upper Bound	Ryzyko zdarzeń niepożądanych dla Tysabri +20%
SA51	Incidence rate AEs - other treatments	Lower Bound	Ryzyko zdarzeń niepożądanych dla komparatorów -20%
SA52		Upper Bound	Ryzyko zdarzeń niepożądanych dla komparatorów +20%
SA53	Proportion serious AEs - Tysabri	Lower Bound	% poważnych zdarzeń niepożądanych dla Tysabri -20%
SA54		Upper Bound	% poważnych zdarzeń niepożądanych dla Tysabri +20%
SA55	Proportion serious AEs - other treatments	Lower Bound	% poważnych zdarzeń niepożądanych dla komparatorów -20%
SA56		Upper Bound	% poważnych zdarzeń niepożądanych dla komparatorów +20%
SA57	Tysabri: AE Cost Include	Lower Bound	Brak kosztu zdarzeń niepożądanych dla Tysabri
SA58		Upper Bound	Z kosztem zdarzeń niepożądanych dla Tysabri

Nr	Parametr	Wartość	Opis
SA59	Other treatments: AE Cost Include	Lower Bound	Brak kosztu zdarzeń niepożądanych dla komparatorów
SA60		Upper Bound	Z kosztem zdarzeń niepożądanych dla komparatorów
SA61	Tysabri: AE Disutility Include	Lower Bound	Brak utraty użyteczności zdarzeń niepożądanych dla Tysabri
SA62		Upper Bound	Z utraty użyteczności zdarzeń niepożądanych dla Tysabri
SA63	Other treatments: AE Disutility Include	Lower Bound	Brak utraty użyteczności zdarzeń niepożądanych dla komparatorów
SA64		Upper Bound	Z utraty użyteczności zdarzeń niepożądanych dla komparatorów
SA65	Utility by EDSS: No relapse, RRMS	Lower Bound	-36% dla wag użyteczności stanów RRMS, bez rzutu
SA66		Upper Bound	+36% dla wag użyteczności stanów RRMS, bez rzutu
SA67	Utility by EDSS: No relapse, SPMS	Lower Bound	-36% dla wag użyteczności stanów SPMS, bez rzutu
SA68		Upper Bound	+36% dla wag użyteczności stanów SPMS, bez rzutu
SA69	Utility by EDSS: Relapse, RRMS	Lower Bound	-36% dla wag użyteczności stanów RRMS, z rzutem
SA70		Upper Bound	+36% dla wag użyteczności stanów RRMS, z rzutem
SA71	Utility by EDSS: Relapse, SPMS	Lower Bound	-36% dla wag użyteczności stanów SPMS, z rzutem
SA72		Upper Bound	+36% dla wag użyteczności stanów SPMS, z rzutem
SA73	Disutility for caregivers -include	Lower Bound	Brak utraty użyteczności wśród opiekunów
SA74		Upper Bound	Z utratą użyteczności wśród opiekunów
SA75	Disutility for caregivers - RRMS	Lower Bound	-36% dla utraty użyteczności wśród opiekunów, RRMS
SA76		Upper Bound	+36% dla utraty użyteczności wśród opiekunów, RRMS
SA77	Disutility for caregivers - SPMS	Lower Bound	-36% dla utraty użyteczności wśród opiekunów, SPMS
SA78		Upper Bound	+36% dla utraty użyteczności wśród opiekunów, SPMS
SA79	Cost of relapse	Lower Bound	Koszt leczenia rzutu -40%
SA80		Upper Bound	Koszt leczenia rzutu +40%
SA81	Management Cost - RRMS	Lower Bound	Koszt opieki RRMS -40%
SA82		Upper Bound	Koszt opieki SPMS +40%
SA83	Management Cost - SPMS	Lower Bound	Koszt opieki SPMS -40%
SA84		Upper Bound	Koszt opieki SPMS +40%
SA85	Cost of Administration - Tysabri	Lower Bound	Koszt podawania Tysabri -40%
SA86		Upper Bound	Koszt podawania Tysabri +40%

Nr	Parametr	Wartość	Opis
SA87	Cost of Administration - other treatments	Lower Bound	Koszt podawania komparatorów -40%
SA88		Upper Bound	Koszt podawania komparatorów +40%
SA89	Mortality calculation (1= MS RR, 2=EDSS RR)	Lower Bound	Brak zależnej od EDSS śmiertelności
SA90		Upper Bound	Zależna od EDSS śmiertelność
SA91	EDSS relative risk - RRMS	Lower Bound	Zależna od EDSS śmiertelność RRMS -40%
SA92		Upper Bound	Zależna od EDSS śmiertelność RRMS +40%
SA93	EDSS relative risk - SPMS	Lower Bound	Zależna od EDSS śmiertelność SPMS -40%
SA94		Upper Bound	Zależna od EDSS śmiertelność SPMS +40%
SA95	Discount rates at 0%	-	Stopy dyskontowe = 0%
SA96	Extreme efficacy scenarios	optimistic	Optymistyczny scenariusz skuteczności (LCI dla Tysabri, UCI dla pozostałych leków – parametry skuteczności)
SA97		pessimistic	Pesymistyczny scenariusz skuteczności
SA98	Include official comparator prices	-	Uwzględnienie kosztu komparatorów na poziomie cen z Obwieszczenia Min.Zdr.
SA99	Simulate incorporation of friction period (90 days)	-	Symulacja okresu frykcyjnego dla kosztów pośrednich
SA100	Cost of relapse scenario	DRG A36, methylprednisolone 1g/d for 5 days, ranitidine	Opcjonalne scenariusze kosztu rzutu
SA101		58% DRG A36; 42% W11	
SA102	Management Cost scenarios	Orlewska 2005	1 scenariusz analizy wrażliwości dla kosztu opieki
SA103		Szmarło 2014	2 scenariusz analizy wrażliwości dla kosztu opieki
SA104	Discontinuation risk scenarios	No risk	Brak ryzyka dyskontynuacji
SA105		The same (Polish HTA)	Takie same ryzyko dyskontynuacji dla wszystkich interwencji
SA106		Chen 2022 NMA- based	Ryzyko dla komparatorów skalkulowane na podstawie wyników NMA Chen 2022 oraz ryzyka w grupie natalizumabu
SA107	Patients characteristics	DECIDE Trial - ITT	Opcjonalne zestawy wyjściowych charakterystyk pacjentów
SA108		AFFIRM Trial - ITT	
SA109		DECIDE Trial - SOT patients	
SA110		SELECT Trial - ITT	
SA111		SENTINEL Trial - SOT patients	
SA112		SELECT Trial - SOT patients	
SA113		UK MS Survey	
SA114		ADVANCE Trial	

Nr	Parametr	Wartość	Opis
SA115		DEFINE and CONFIRM trials	
SA116	ARR for RRMS	UK MS Survey & Patzold, 1982. Option 2	Opcjonalne źródła danych na temat częstotliwości rzutów wśród pacjentów z RRMS
SA117		DECIDE Trial (avonex as reference)	
SA118		DEFINE and CONFIRM trials extrapolated w/ UK MS Survey & Patzold, 1982	
SA119		ADVANCE Trial Extrapolated w/ UK MS Survey & Patzold, 1982	
SA120		ADVANCE Trial (0-5) + UK MS Survey & Patzold, 1982	
SA121		DEFINE and CONFIRM trials (0-5) + UK MS Survey & Patzold, 1982	
SA122	ARR for SPMS	UK MS Survey & Patzold, 1982. Option 2	
SA123	Transition probability matrix	DECIDE Trial (Avonex as reference treatment)	Macierze naturalnego przebiegu choroby – opcjonalne źródła
SA124		AFFIRM Trial + London Ontario	
SA125		DEFINE and CONFIRM trials + London Ontario	
SA126		ADVANCE Trial + London Ontario	
SA127		London Ontario	
SA128		British Columbia (Age at onset < 28 years)	
SA129		British Columbia (Age at onset ≥ 28 years)	
SA130	Disability progression HR	CDP-6M: NMA (OPERA), 2022 [41]	Skuteczność interwencji – HR progresji definiowanej przez 6 mies. z wynikami NMA uwzględniającymi dla Kesimpta definicję progresji z badań OPERA
SA131		CDP-3M: NMA, 2022 [41]	Skuteczność interwencji – HR progresji definiowanej przez 3 mies.
SA132	Utilities	UK MS Survey	Opcjonalne źródła danych na temat wag użyteczności
SA133		DEFINE and CONFIRM Trials Extrapolated w/ UK MS Survey	
SA134		ADVANCE Trial Baseline Extrapolated w/ UK MS Survey	
SA135	Brak zmniejszenia efektu Mavenclad z czasem jaki upłynął od ostatniej dawki		
SA136	Mavenclad: minimalna dawka (4 tabl. na tydzień)		
SA137	Mavenclad: maksymalna dawka (10 tabl. na tydzień)		
SA138	Zmniejszenie efektu z czasem dla wszystkich leków jak na poziomie dla Movenclad		

3.9.2. PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

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

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

- determinantów skuteczności klinicznej (IRR dla częstotliwości występowania rzutów i HR dla progresji choroby przy uwzględnieniu 95% CI; rozdział 3.6.1.), częstotliwości występowania działań niepożądanych (SE=25%), parametrów wzrostu śmiertelności w populacji chorych ze stwardnieniem rozsianym (zależnych od EDSS SMR przy uwzględnieniu najszerszego zakresu 95% CI przy uwzględnieniu SE równego 20% [73]) – przy uwzględnieniu rozkładu log-normalnego;
- prawdopodobieństw konwersji RRMS do SPMS (SE=25%; rozdział 3.5.2.3.2.), rocznego ryzyka dyskontynuacji leczenia (SE=25%; rozdział 3.6.2.1.), udziału poważnych działań niepożądanych (SE=25%; rozdział 3.6.2.2.), wag użyteczności, spadku użyteczności opiekunów i parametrów utraty użyteczności wynikającej z wystąpienia działań niepożądanych (SE=25% [83]), ryzyka PML, CFR dla PML – przy uwzględnieniu rozkładu beta;
- parametrów dotyczących kosztu opieki wspomagającej, kosztu leczenia działań niepożądanych i kosztu leczenia rzutu choroby (SE=20% [63]; rozdziały: 3.7.3., 3.7.4., 3.7.5.) i parametrów dotyczących okresu trwania poszczególnych działań niepożądanych (SE=25% [83]) – przy uwzględnieniu rozkładu gamma;
- macierzy prawdopodobieństw przejść w obrębie stanu RRMS lub SPMS przy uwzględnieniu rozkładu Driehlet'a sparametryzowanego zgodnie z konserwatywnym założeniem, że każdy rząd macierzy zbudowano przy wykorzystaniu danych 100 pacjentów (istotne zwiększenie zmienności parametrów, podczas gdy w rzeczywistości do kalkulacji macierzy przejść wykorzystano informacje o przebiegu choroby u kilkuset – kilku tysięcy pacjentów; por. rozdział 3.5.2.3.)

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

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

3.10. WYKAZ ZAŁOŻEŃ I PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ I OPIS FUNKCJONOWANIA MODELU DECYZYJNEGO

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

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

- brak wpływu historii choroby pacjenta na prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń wśród pacjentów w danym stanie – założenie związane z wyborem modelu Markowa; nie odnaleziono informacji umożliwiających przeprowadzenie bardziej złożonego modelowania;
- modelowanie progresji stopnia niepełnosprawności oraz częstotliwości rzutów choroby przeprowadzono niezależnie uwzględniając dwa nieskorelowane ze sobą efekty stosowanych leków;
- nie przeprowadzono modelowania sekwencyjnego umożliwiającego przejście pacjentów pomiędzy różnymi schematami terapeutycznymi – założono, że w przypadku dyskontynuacji z leczenia z powodu innego niż zgon u pacjenta stosowana jest wyłącznie najlepsza opieka wspomagająca (w praktyce klinicznej, w zależności od powodów zaprzestania stosowania danego leku, pacjent z analizowanej populacji może rozpocząć leczenia z wykorzystaniem innego schematu dostępnego w analizowanych programach [37] lub kontynuować najlepszą opiekę wspomagającą, ale bez stosowania leków modyfikujących przebieg schorzenia);
- modelowanie naturalnego przebiegu choroby zostało przeprowadzone przy pominięciu bezpośredniego przejścia do poziomu EDSS=10 (zgon związany ze stwardnieniem rozsianym); wykorzystano wskaźniki wzrostu śmiertelności pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w odniesieniu do osób z populacji generalnej modelując przejście do stanu zgon niezależnie od powodu;
- modelowano wystąpienie rzutów choroby niezależnie od stopnia ich zaawansowania – założono, że wszystkie rzuty cechuje taki sam koszt i wpływ na jakość życia (wykorzystano średnie wartości parametrów oceny wpływu rzutu na koszt i jakość życia bez podziału na stopnie jego nasilenia);
- modelowano dodatkowy efekt kliniczny analizowanych leków tylko w okresie ich stosowania – nie zakładano, że korzystny wpływ leczenia utrzyma się przez okres dłuższy niż okres ekspozycji na dany lek;
- założono, że dodatkowy efekt kliniczny obserwowany w badaniach klinicznych utrzyma się przez cały okres stosowania leku u danego pacjenta – nie modelowano potencjalnego obniżenia skuteczności leczenia w miarę przedłużenia ekspozycji pacjenta na lek;

- uwzględniono wpływ analizowanych leków na: częstotliwość występowania rzutów choroby, tempo progresji stopnia niepełnosprawności w obrębie rzutowo-remisyjnej postaci choroby przy braku wpływu na tempo regresji i braku bezpośredniego wpływu na tempo konwersji postaci choroby do SPMS (poprzez zmianę tempa przejść do stanów związanych z wyższym prawdopodobieństwem konwersji do SPMS zaobserwowano pośredni wpływ zastosowanego leczenia na tempo konwersji postaci choroby do SPMS);
- uwzględniono pośredni wpływ analizowanych leków na długość życia pacjentów z analizowanej populacji – to konsekwencja struktury modelu umożliwiającego uchwycenie różnicy w śmiertelności pacjentów na różnych poziomach niepełnosprawności (leki zmniejszając tempo progresji do poziomów EDSS związanych z wyższą śmiertelnością pośrednio wpływają na przeżycie całkowite pacjentów z analizowanej populacji);
- w przypadku natalizumabu (wnioskowanej technologii i natalizumabu IV) uwzględniono ryzyko wystąpienia PML wraz z jego konsekwencjami (wzrost śmiertelności, pogorszenie stopnia EDSS);
- uwzględniono zaprzestanie stosowania porównywanych leków w przypadku: wystąpienia konwersji do postaci SPMS, osiągnięcia maksymalnego okresu leczenia w obrębie RRMS (tylko analiza wrażliwości), wystąpienia odpowiednich działań niepożądanych i braku skuteczności leczenia zgodnie z aktualnym kształtem analizowanych programów wielolekowych, niemniej jednak oceny momentu zaprzestania leczenia z powodu działań niepożądanych i braku skuteczności leczenia dokonano na podstawie informacji dotyczących warunków eksperymentalnych;
- przy ocenie wpływu działań niepożądanych na efekty zdrowotne i koszty nie podjęto działań mających na celu modelowanie zaprzestania leczenia po wystąpieniu specyficznych działań niepożądanych, tj. założono występowanie danego działania niepożądanego cyklicznie u pacjenta kontynuującego leczenie, podczas gdy w przypadku wystąpienia części działań niepożądanych (poważnych) leczenie jest przerywane i efekt/koszt epizodu nie jest powtarzany w przyszłości;
- każdego cyklu śmiertelność pacjentów modelowana jest przy uwzględnieniu obsadzenia stanów modelu na początku cyklu;
- w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości nie było możliwości założenia korelacji poszczególnych parametrów modelu – uwzględniono niezależne rozkłady prawdopodobieństwa;
- w opracowaniu wykorzystano opublikowane źródła danych, nieopublikowane informacje z raportów dotyczących badań dostępnych dla analityków przygotowujących model oryginalny, który został zaadaptowany w niniejszej analizie (indywidualne dane pacjentów z badań klinicznych do oceny macierzy przejść między stanami i wag użyteczności);
- ocena wpływu działań niepożądanych analizowanych leków na jakość życia i koszty została dokonana niezależnie mając na uwadze, że generowane koszty będą zależeć od diagnozy postawionej u pacjenta z danym działaniem niepożądanym, a wpływ na jakość życia będzie zależeć przede wszystkim od preferencji pacjenta – odczuwanego stanu; na tej podstawie poczyniono

pewne założenia pozornie obrazujące różnice we wpływie na jakość życia i koszty; mając na uwadze ograniczenia związane z modelowanym wpływem działań niepożądanych, zaprojektowano analizę wrażliwości umożliwiającą ocenę wpływu tego aspektu na wyniki niniejszej analizy;

- w opracowaniu wykorzystano opublikowane informacje w zakresie oceny kosztów stosowania porównywanych interwencji, przy czym część informacji na temat zużycia zasobów nie była dostępna (w takich przypadkach uwzględniono końcowe wyniki oceny kosztów raportowane w badaniach referencyjnych z adiustacją względem inflacji);
- przy ocenie kosztu stosowanych leków uwzględniono średnie ceny w 2022 roku, zakładając 100% adherencję pacjenta do przypisywanych schematów dawkowania.

Wykaz parametrów analizy podstawowej (podsumowanie informacji przedstawionych w rozdziałach 2.1. – 3.8.) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 54. Wykaz parametrów analizy podstawowej.

Parametr	Wartość	Źródło
Okres terapii z wykorzystaniem 1 opakowania leków	Okres terapii opakowaniem	
	Avonex®	28 dni
	Rebif 44®	28 dni
	Betaferon®	30 dni
	Copaxone®	28 dni
	Remurel®	
	Tecfidera®	28 dni (7 dni 120 mg)
	Plegridy®	28 dni
	Tysabri®	28 dni
	Aubagio®	28 dni
	Kesimpta®	30,44 dnia
	Zeposia®	28 dni
	Ponvory®	28 dni
	ingolimod	28 dnia
kladrybina	12,68 tabletek na rok [236]	
		Obwieszczenie Min.Zdr. [37]; Charakterystyki produktów leczniczych [40], [236]
Horyzont czasowy	Dożywni, 50 lat	Założenie
Stopa dyskontowa	5% dla kosztów; 3,5% dla efektów	Wytyczne AOTMiT
Wejściowa charakterystyka pacjentów	Parametr	
	Wartość	
	Średni wiek	36 lat
	Odsetek mężczyzn	35%
	% EDSS 0	2,0%
	% EDSS 1 – 1,5	5,0%
	% EDSS 2 – 2,5	35,0%
	% EDSS 3 – 3,5	21,0%
	% EDSS 4 – 4,5	27,0%
% EDSS 5 – 5,5	10,0%	
		Badanie SELECT
Macierz prawdopodobieństw przejść między EDSS stanu RRMS	Dane w Tabela 12	Badanie SELECT i informacje z bazy danych obejmujących pacjentów z Kanady rozpoznanych

Parametr	Wartość	Źródło						
		po 28. roku życia (baza University of British Columbia) [86]						
Prawdopodobieństwo przejść między RRMS a SPMS	<table border="1"> <thead> <tr> <th>EDSS</th> <th>Prawdopodobieństwo konwersji do SPMS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" style="background-color: black; height: 150px;"></td> </tr> </tbody> </table>	EDSS	Prawdopodobieństwo konwersji do SPMS			Baza Londyn, Ontario MS [76]		
EDSS	Prawdopodobieństwo konwersji do SPMS							
Macierz prawdopodobieństw przejść między EDSS stanu SPMS	Dane w Tabela 12	Baza Londyn, Ontario MS [76]						
Bazowa częstotliwość rzutów choroby	<table border="1"> <thead> <tr> <th>EDSS</th> <th>RRMS</th> <th>SPMS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="background-color: black; height: 150px;"></td> </tr> </tbody> </table>	EDSS	RRMS	SPMS				Baza UK MS Survey [110] i badanie Patzold 1982 [87]
EDSS	RRMS	SPMS						
Bazowe prawdopodobieństwo zgonu	Zależne od wieku i płci roczne prawdopodobieństwa zgonu osoby z populacji generalnej Polski w 2021 roku (Tabela 70)	GUS [55]						

Parametr	Wartość		Źródło																																													
<p>Wzrost śmiertelności pacjentów ze stwardnieniem rozsianym względem populacji generalnej</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="577 331 1025 357">EDSS</th> <th data-bbox="1025 331 1641 357">SMR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="577 357 1641 635" style="background-color: black;">[Redacted data]</td> </tr> </tbody> </table>		EDSS	SMR	[Redacted data]		<p>Pokorski 1997 [73]</p>																																									
	EDSS	SMR																																														
[Redacted data]																																																
<p>Skuteczność leków względem placebo</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="577 724 862 778"></th> <th data-bbox="862 724 1254 778">HR dla progresji stopnia niepełnosprawności</th> <th data-bbox="1254 724 1641 778">IRR dla ARR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Tysabri SC</td><td>0,46</td><td>0,31</td></tr> <tr><td>Aubagio</td><td>0,79</td><td>0,70</td></tr> <tr><td>Plegridy</td><td>0,70</td><td>0,64</td></tr> <tr><td>Avonex</td><td>0,70</td><td>0,83</td></tr> <tr><td>Betaferon</td><td>0,70</td><td>0,70</td></tr> <tr><td>Tecfidera</td><td>0,71</td><td>0,51</td></tr> <tr><td>Copaxone/Remurel</td><td>0,75</td><td>0,65</td></tr> <tr><td>Rebif 44</td><td>0,78</td><td>0,66</td></tr> <tr><td>Tysabri IV</td><td>0,46</td><td>0,31</td></tr> <tr><td>Zeposia</td><td>0,99</td><td>0,46</td></tr> <tr><td>Ponvory</td><td>0,66</td><td>0,59</td></tr> <tr><td>Kesimpta</td><td>0,53</td><td>0,31</td></tr> <tr><td>Fingolimod</td><td>0,43</td><td>0,46</td></tr> <tr><td>Mavenclad®</td><td>0,67</td><td>0,43</td></tr> </tbody> </table> <p>utrata efektu kladrybiny do poziomu 75% od 5. roku leczenia oraz do poziomu 50% od 6. roku leczenia [273]</p>			HR dla progresji stopnia niepełnosprawności	IRR dla ARR	Tysabri SC	0,46	0,31	Aubagio	0,79	0,70	Plegridy	0,70	0,64	Avonex	0,70	0,83	Betaferon	0,70	0,70	Tecfidera	0,71	0,51	Copaxone/Remurel	0,75	0,65	Rebif 44	0,78	0,66	Tysabri IV	0,46	0,31	Zeposia	0,99	0,46	Ponvory	0,66	0,59	Kesimpta	0,53	0,31	Fingolimod	0,43	0,46	Mavenclad®	0,67	0,43	<p>Meta-analizy sieciowe [41], [229], [273]</p>
		HR dla progresji stopnia niepełnosprawności	IRR dla ARR																																													
Tysabri SC	0,46	0,31																																														
Aubagio	0,79	0,70																																														
Plegridy	0,70	0,64																																														
Avonex	0,70	0,83																																														
Betaferon	0,70	0,70																																														
Tecfidera	0,71	0,51																																														
Copaxone/Remurel	0,75	0,65																																														
Rebif 44	0,78	0,66																																														
Tysabri IV	0,46	0,31																																														
Zeposia	0,99	0,46																																														
Ponvory	0,66	0,59																																														
Kesimpta	0,53	0,31																																														
Fingolimod	0,43	0,46																																														
Mavenclad®	0,67	0,43																																														
<p>Roczne ryzyko dyskontynuacji</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="577 1254 1025 1279"></th> <th colspan="2" data-bbox="1025 1254 1641 1279">Roczne ryzyko dyskontynuacji</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tysabri®</td> <td colspan="2" data-bbox="1025 1279 1641 1305" style="background-color: black;">[Redacted data]</td> </tr> <tr> <td>Avonex®</td> <td colspan="2" data-bbox="1025 1305 1641 1331" style="background-color: black;">[Redacted data]</td> </tr> </tbody> </table>			Roczne ryzyko dyskontynuacji		Tysabri®	[Redacted data]		Avonex®	[Redacted data]		<p>Synteza wyników badań klinicznych (rozdział. 3.6.2.1.)</p>																																				
	Roczne ryzyko dyskontynuacji																																															
Tysabri®	[Redacted data]																																															
Avonex®	[Redacted data]																																															

Parametr	Wartość					Źródło																																																																						
	<table border="1"> <tr><td>Betaferon®</td></tr> <tr><td>Copaxone®</td></tr> <tr><td>Rebif 44®</td></tr> <tr><td>Tecfidera®</td></tr> <tr><td>Plegridy®</td></tr> <tr><td>Aubagio®</td></tr> <tr><td>Zeposia®</td></tr> <tr><td>Ponvory®</td></tr> <tr><td>Kesimpta®</td></tr> <tr><td>Fingolimod</td></tr> <tr><td>Mavenclad®</td></tr> </table>					Betaferon®	Copaxone®	Rebif 44®	Tecfidera®	Plegridy®	Aubagio®	Zeposia®	Ponvory®	Kesimpta®	Fingolimod	Mavenclad®																																																												
Betaferon®																																																																												
Copaxone®																																																																												
Rebif 44®																																																																												
Tecfidera®																																																																												
Plegridy®																																																																												
Aubagio®																																																																												
Zeposia®																																																																												
Ponvory®																																																																												
Kesimpta®																																																																												
Fingolimod																																																																												
Mavenclad®																																																																												
Ryzyko występowania poszczególnych działań niepożądanych	Tabela 22					Synteza wyników badań klinicznych (rozdział 3.6.2.2.)																																																																						
Odsetek poważanych działań niepożądanych	<table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="4">Odsetek poważnych działań niepożądanych</td> </tr> <tr><td>Tysabri®</td><td colspan="4"></td></tr> <tr><td>Avonex®</td><td colspan="4"></td></tr> <tr><td>Betaferon®</td><td colspan="4"></td></tr> <tr><td>Copaxone®</td><td colspan="4"></td></tr> <tr><td>Rebif 44®</td><td colspan="4"></td></tr> <tr><td>Tecfidera®</td><td colspan="4"></td></tr> <tr><td>Plegridy®</td><td colspan="4"></td></tr> <tr><td>Aubagio®</td><td colspan="4"></td></tr> <tr><td>Zeposia®</td><td colspan="4"></td></tr> <tr><td>Ponvory®</td><td colspan="4"></td></tr> <tr><td>Kesimpta®</td><td colspan="4"></td></tr> <tr><td>Fingolimod</td><td colspan="4"></td></tr> <tr><td>Mavenclad®</td><td colspan="4"></td></tr> </table>						Odsetek poważnych działań niepożądanych				Tysabri®					Avonex®					Betaferon®					Copaxone®					Rebif 44®					Tecfidera®					Plegridy®					Aubagio®					Zeposia®					Ponvory®					Kesimpta®					Fingolimod					Mavenclad®					Synteza wyników badań klinicznych (rozdział 3.6.2.2.)
	Odsetek poważnych działań niepożądanych																																																																											
Tysabri®																																																																												
Avonex®																																																																												
Betaferon®																																																																												
Copaxone®																																																																												
Rebif 44®																																																																												
Tecfidera®																																																																												
Plegridy®																																																																												
Aubagio®																																																																												
Zeposia®																																																																												
Ponvory®																																																																												
Kesimpta®																																																																												
Fingolimod																																																																												
Mavenclad®																																																																												
Wagi użyteczności	<table border="1"> <thead> <tr> <th>EDSS</th> <th>RRMS bez rzutu</th> <th>SPMS bez rzutu</th> <th>RRMS z rzutem</th> <th>SPMS z rzutem</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>0,9100</td> <td>0,8650</td> <td>0,8390</td> <td>0,7940</td> </tr> <tr> <td>1–1,5</td> <td>0,8500</td> <td>0,8050</td> <td>0,7790</td> <td>0,7340</td> </tr> </tbody> </table>					EDSS	RRMS bez rzutu	SPMS bez rzutu	RRMS z rzutem	SPMS z rzutem	0	0,9100	0,8650	0,8390	0,7940	1–1,5	0,8500	0,8050	0,7790	0,7340	Badanie DECIDE ekstrapolowane na wyższe poziomy niepełnosprawności (EDSS ≥6)																																																							
EDSS	RRMS bez rzutu	SPMS bez rzutu	RRMS z rzutem	SPMS z rzutem																																																																								
0	0,9100	0,8650	0,8390	0,7940																																																																								
1–1,5	0,8500	0,8050	0,7790	0,7340																																																																								

Parametr	Wartość					Źródło
	2-2,5	0,8200	0,7750	0,7490	0,7040	i na SPMS z wykorzystaniem wyników badania UK MS [83]
	3-3,5	0,7000	0,6550	0,6290	0,5840	
	4-4,5	0,6400	0,5950	0,5690	0,5240	
	5-5,5	0,5900	0,5450	0,5190	0,4740	
	6-6,5	0,5320	0,4870	0,4610	0,4160	
	7-7,5	0,3690	0,3240	0,2980	0,2530	
	8-8,5	0,0230	-0,0220	-0,0480	-0,0930	
	9-9,5	-0,1230	-0,1680	-0,1940	-0,2390	
Utrata użyteczności wśród opiekunów pacjentów z analizowanej populacji	EDSS		Utrata użyteczności opiekunów			[109], [110]
	0		0,0000			
	1-1,5		-0,0014			
	2-2,5		-0,0032			
	3-3,5		-0,0091			
	4-4,5		-0,0090			
	5-5,5		-0,0199			
	6-6,5		-0,0272			
	7-7,5		-0,0534			
	8-8,5		-0,1070			
9-9,5		-0,1400				
Wpływ działań niepożądanych na wagę użyteczności	Tabela 30, Tabela 31					Założenia, opublikowane dane
Koszt opakowania opcjonalnych technologii						dane NFZ [221], [222], [268]
	Dimethylis fumaras 120 (Tecfidera)		484,83 PLN			
	Dimethylis fumaras 240 (Tecfidera)		1 939,32 PLN			
	Teriflunomidum		1 763,55 PLN			
	Glatirameri acetat		470,79 PLN			

Parametr	Wartość				Źródło																																																												
	<table border="1"> <tr><td>Interferonum beta-1a / Avonex</td><td>1 852,45 PLN</td></tr> <tr><td>Interferonum beta-1a / Rebif</td><td>2 177,26 PLN</td></tr> <tr><td>Interferonum beta-1b / Betaferon</td><td>2 052,55 PLN</td></tr> <tr><td>Peginterferonum beta-1a (Plegridy) 63 µg; 94 µg</td><td>1 901,00 PLN</td></tr> <tr><td>Peginterferonum beta-1a (Plegridy) 125 µg</td><td>1 901,00 PLN</td></tr> <tr><td>Ofatumumabum</td><td>1 945,01 PLN</td></tr> <tr><td>Ponesimodum, 2 tyg.</td><td>252,31 PLN</td></tr> <tr><td>Ponesimodum</td><td>1 702,37 PLN</td></tr> <tr><td>Ozanimodum, 1 tydz.</td><td>455,12 PLN</td></tr> <tr><td>Ozanimodum</td><td>1 820,49 PLN</td></tr> <tr><td>Cladribinum, 1 tabl. 10 mg</td><td>7 310,96 PLN</td></tr> <tr><td>Fingolimodum</td><td>2 814,51 PLN</td></tr> </table>				Interferonum beta-1a / Avonex	1 852,45 PLN	Interferonum beta-1a / Rebif	2 177,26 PLN	Interferonum beta-1b / Betaferon	2 052,55 PLN	Peginterferonum beta-1a (Plegridy) 63 µg; 94 µg	1 901,00 PLN	Peginterferonum beta-1a (Plegridy) 125 µg	1 901,00 PLN	Ofatumumabum	1 945,01 PLN	Ponesimodum, 2 tyg.	252,31 PLN	Ponesimodum	1 702,37 PLN	Ozanimodum, 1 tydz.	455,12 PLN	Ozanimodum	1 820,49 PLN	Cladribinum, 1 tabl. 10 mg	7 310,96 PLN	Fingolimodum	2 814,51 PLN																																					
Interferonum beta-1a / Avonex	1 852,45 PLN																																																																
Interferonum beta-1a / Rebif	2 177,26 PLN																																																																
Interferonum beta-1b / Betaferon	2 052,55 PLN																																																																
Peginterferonum beta-1a (Plegridy) 63 µg; 94 µg	1 901,00 PLN																																																																
Peginterferonum beta-1a (Plegridy) 125 µg	1 901,00 PLN																																																																
Ofatumumabum	1 945,01 PLN																																																																
Ponesimodum, 2 tyg.	252,31 PLN																																																																
Ponesimodum	1 702,37 PLN																																																																
Ozanimodum, 1 tydz.	455,12 PLN																																																																
Ozanimodum	1 820,49 PLN																																																																
Cladribinum, 1 tabl. 10 mg	7 310,96 PLN																																																																
Fingolimodum	2 814,51 PLN																																																																
Dodatkowe koszty realizacji programu lekowego	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Roczny koszt wizyt (PLN) – 1. rok</th> <th>Roczny koszt wizyt (PLN) – kolejne lata</th> <th>Roczny koszt diagnostyki (PLN)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Tysabri SC</td><td>1 410,91 PLN</td><td>1 410,91 PLN</td><td>1 671,00 PLN</td></tr> <tr><td>Aubagio</td><td>1 410,91 PLN</td><td>1 410,91 PLN</td><td>1 671,00 PLN</td></tr> <tr><td>Plegridy</td><td>1 410,91 PLN</td><td>1 410,91 PLN</td><td>1 671,00 PLN</td></tr> <tr><td>Avonex</td><td>1 410,91 PLN</td><td>1 410,91 PLN</td><td>1 671,00 PLN</td></tr> <tr><td>Betaferon</td><td>1 316,85 PLN</td><td>1 316,85 PLN</td><td>1 671,00 PLN</td></tr> <tr><td>Tecfidera</td><td>1 519,07 PLN</td><td>1 410,91 PLN</td><td>1 671,00 PLN</td></tr> <tr><td>Copaxone/Remurel</td><td>1 410,91 PLN</td><td>1 410,91 PLN</td><td>1 671,00 PLN</td></tr> <tr><td>Rebif 44</td><td>1 410,91 PLN</td><td>1 410,91 PLN</td><td>1 671,00 PLN</td></tr> <tr><td>Tysabri IV</td><td>6 349,09 PLN</td><td>6 349,09 PLN</td><td>1 671,00 PLN</td></tr> <tr><td>Zeposia</td><td>1 519,07 PLN</td><td>1 410,91 PLN</td><td>1 671,00 PLN</td></tr> <tr><td>Ponvory</td><td>1 519,07 PLN</td><td>1 410,91 PLN</td><td>1 671,00 PLN</td></tr> <tr><td>Kesimpta</td><td>1 622,40 PLN</td><td>1 297,92 PLN</td><td>1 671,00 PLN</td></tr> <tr><td>Fingolimod</td><td>1 410,91 PLN</td><td>1 410,91 PLN</td><td>1 671,00 PLN</td></tr> <tr><td>Mavenclad®</td><td>1 297,92 PLN</td><td>1 297,92 PLN</td><td>1 671,00 PLN</td></tr> </tbody> </table>					Roczny koszt wizyt (PLN) – 1. rok	Roczny koszt wizyt (PLN) – kolejne lata	Roczny koszt diagnostyki (PLN)	Tysabri SC	1 410,91 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN	Aubagio	1 410,91 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN	Plegridy	1 410,91 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN	Avonex	1 410,91 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN	Betaferon	1 316,85 PLN	1 316,85 PLN	1 671,00 PLN	Tecfidera	1 519,07 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN	Copaxone/Remurel	1 410,91 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN	Rebif 44	1 410,91 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN	Tysabri IV	6 349,09 PLN	6 349,09 PLN	1 671,00 PLN	Zeposia	1 519,07 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN	Ponvory	1 519,07 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN	Kesimpta	1 622,40 PLN	1 297,92 PLN	1 671,00 PLN	Fingolimod	1 410,91 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN	Mavenclad®	1 297,92 PLN	1 297,92 PLN	1 671,00 PLN	Założenia
	Roczny koszt wizyt (PLN) – 1. rok	Roczny koszt wizyt (PLN) – kolejne lata	Roczny koszt diagnostyki (PLN)																																																														
Tysabri SC	1 410,91 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN																																																														
Aubagio	1 410,91 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN																																																														
Plegridy	1 410,91 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN																																																														
Avonex	1 410,91 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN																																																														
Betaferon	1 316,85 PLN	1 316,85 PLN	1 671,00 PLN																																																														
Tecfidera	1 519,07 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN																																																														
Copaxone/Remurel	1 410,91 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN																																																														
Rebif 44	1 410,91 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN																																																														
Tysabri IV	6 349,09 PLN	6 349,09 PLN	1 671,00 PLN																																																														
Zeposia	1 519,07 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN																																																														
Ponvory	1 519,07 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN																																																														
Kesimpta	1 622,40 PLN	1 297,92 PLN	1 671,00 PLN																																																														
Fingolimod	1 410,91 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN																																																														
Mavenclad®	1 297,92 PLN	1 297,92 PLN	1 671,00 PLN																																																														
Koszt leczenia działań niepożądanych	Tabela 43				Założenia, jgp.uhc.com.pl (tabela 42)																																																												

Parametr	Wartość				Źródło
	EDSS	Koszt z perspektywy NFZ	Dodatkowy koszt z perspektywy pacjenta	Dodatkowy koszt z perspektywy społecznej	
Koszt opieki wspomagającej	0	5 698,90 PLN	0,00 PLN	814,65 PLN	Selmaj 2017 [217], [218]
	1–1,5	8 684,33 PLN	0,00 PLN	5 698,90 PLN	
	2–2,5	7 869,68 PLN	0,00 PLN	8 684,33 PLN	
	3–3,5	9 801,57 PLN	1 866,97 PLN	22 524,86 PLN	
	4–4,5	13 546,82 PLN	564,45 PLN	28 224,98 PLN	
	5–5,5	14 322,81 PLN	1 416,54 PLN	32 294,58 PLN	
	6–6,5	13 137,35 PLN	838,55 PLN	55 498,72 PLN	
	7–7,5	8 765,67 PLN	461,35 PLN	66 489,19 PLN	
	8–8,5	8 249,88 PLN	2 605,23 PLN	87 928,66 PLN	
	9–9,5	14 727,49 PLN	3 454,60 PLN	153 604,42 PLN	
Koszt rzutu choroby	2 734,67 PLN z perspektywy płatnika publicznego, dodatkowo 2 062,99 PLN z perspektywy społecznej				Selmaj 2017 [217], [218]
Ryzyko PML	Tabela 24				[193]
% anty-JVC(+)	58,0%				[193]
% rocznej konwersji do anty-JCV(+)	8,9%				[192]
% po leczeniu immunosupresyjnym	13,5%				[193]
CFR dla PML	22,8%				[196]
Progresja EDSS związana z PML	2				[196]

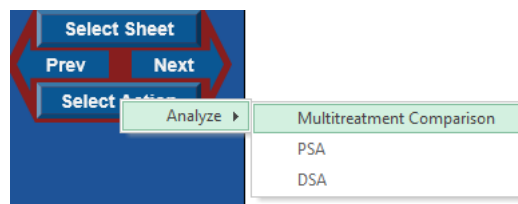
Model decyzyjny został dołączony do niniejszego opracowania (załącznik elektroniczny 12.3.). Model umożliwia modyfikację podstawowych założeń i danych wejściowych w arkuszach oznaczonych kolorem brązowym („Settings”, „Patient Characteristics”, „Natural History”, „Treatment”, „Adverse Events”, „Utilities”, „Management Costs”, „Treatment Costs”, „Mortality”).

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

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

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

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



Rysunek 5. Uruchamianie zdefiniowanych procedur obliczeniowych w modelu decyzyjnym.

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

Opcja „DSA” dotyczy przeprowadzenia deterministycznej analizy wrażliwości dla parametrów i założeń zdefiniowanych w arkuszu „DSA Inputs”. Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w arkuszu „DSA”.

Wybór „Multitreatment Comparison” pozwala na uzyskanie wszystkich wyników analizy przy aktualnych ustawieniach. Wyniki takiego wielolekowego porównania prezentowane są w arkuszu „Results All”.

Należy zauważyć, że w przypadku zmiany wyłącznie porównywanych interwencji nie jest konieczne ponowne uruchamianie ww. procedur – uwzględniają one jednoczesne porównanie wszystkich uwzględnionych interwencji.

4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ

Wyniki analizy podstawowej w horyzoncie 50 lat przedstawiono poniżej. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 55. Wyniki analizy podstawowej.

	Tysabri SC	fingolimod	Mavenclad	Aubagio	Plegridy	Avonex	Betaferon	Kesimpta	Ponvory	Zeposia	Rebif 44	Copaxone/ Remurel	Tecfidera	Wszystkie
QALY, łącznie	6,747	6,360	6,358	5,626	5,864	5,864	6,056	6,435	5,983	5,387	5,733	5,833	5,738	6,331
QALY, pacjent	7,529	7,181	7,176	6,509	6,721	6,720	6,899	7,249	6,834	6,298	6,604	6,697	6,611	7,154
QALY, opiekun	-0,783	-0,822	-0,818	-0,883	-0,857	-0,856	-0,843	-0,814	-0,851	-0,911	-0,871	-0,864	-0,873	-0,823

Kategorie kosztu z perspektywy płatnika publicznego, w PLN

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--



Tysabri SC	fingolimod	Mavenclad	Aubagio	Plegridy	Avonex	Betaferon	Kesimpta	Ponvory	Zeposia	Rebif 44	Copaxone/ Remurel	Tecfidera	Wszystkie
[Redacted content]													

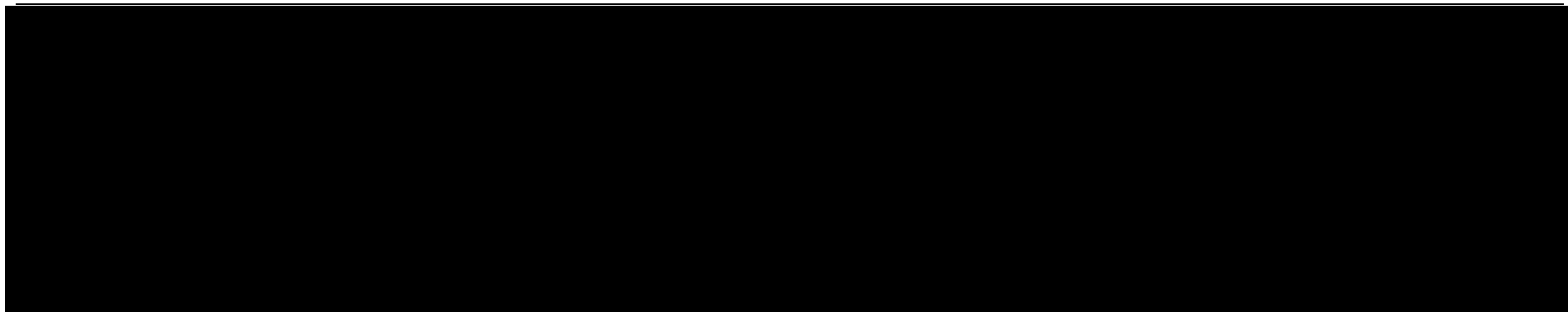
Różnica w QALY (QALYG)														
Płatnik publiczny	-	0,348	0,353	1,020	0,808	0,810	0,630	0,281	0,695	1,231	0,925	0,832	0,918	0,375
Płatnik publiczny i pacjent	-	0,348	0,353	1,020	0,808	0,810	0,630	0,281	0,695	1,231	0,925	0,832	0,918	0,375
Społeczeństwo	-	0,387	0,388	1,120	0,882	0,883	0,691	0,312	0,763	1,359	1,014	0,913	1,008	0,416
Różnica w koszcie całkowitym, bez RSS														

Tysabri SC	fingolimod	Mavenclad	Aubagio	Plegridy	Avonex	Betaferon	Kesimpta	Ponvory	Zeposia	Rebif 44	Copaxone/ Remurel	Tecfidera	Wszystkie
[Redacted content]													

* Tysabri® SC opłacalne względem komparatora: ICUR poniżej progu (175 926 PLN) przy dodatkowym efekcie wnioskowanej technologii.

[Redacted content]													
--------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

4.1. Wyniki analizy podstawowej



Wyniki analizy podstawowej względem głównych komparatorów

W ramach analizy ekonomicznej ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Tysabri® podawanego podskórnie wiąże się z przedłużeniem życia skorygowanego o jakość względem fingolimodu i kladrybiny o około 0,35 roku wśród pacjentów i około 0,39 roku wśród pacjentów i ich opiekunów.

W horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji stosowanie wnioskowanej technologii [REDACTED] od stosowania fingolimodu i kladrybiny o kwotę z zakresu:

Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) dla wnioskowanej technologii względem głównych komparatorów mieścił się w zakresie:

Wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii wiązało się z inkrementalnym współczynnikiem kosztów użyteczności niższym od progu opłacalności (175 926 PLN) w przypadku porównania z fingolimodem z perspektywy społecznej [REDACTED]

Wyniki analizy podstawowej względem komparatorów dodatkowych

W ramach analizy ekonomicznej ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Tysabri® podawanego podskórnie wiąże się z:

- dłuższym życiem skorygowanym o jakość wśród pacjentów z analizowanej populacji oraz niższą utratą lat życia skorygowanych o jakość ich opiekunów w odniesieniu do wszystkich komparatorów dodatkowych;

w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji.

Ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce komparatorów dodatkowych wiąże się ze zmianą liczby lat życia skorygowanych o jakość z zakresu:

- od 0,28 (vs. Kesimpta®) do 1,23 (vs. Zeposia®) przy uwzględnieniu wyników zdrowotnych pacjentów z analizowanej populacji oraz
- od 0,31 (vs. Kesimpta®) do 1,36 (vs. Zeposia®) przy uwzględnieniu wyników zdrowotnych pacjentów z analizowanej populacji i utraty użyteczności ich opiekunów.

Wykazano, że w horyzoncie czasowym ustalonym na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji (50 lat) stosowanie produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab SC), przy wpisaniu ocenianego produktu do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych na proponowanych zasadach jest opłacalne względem:

- c) Zeposia® (perspektywa społeczna) [REDACTED]
- d) Aubagio®, Plegridy®, Avonex®, Betaferon®, Tecfidera®, Zeposia®, Rebif® 44 z perspektywy społecznej oraz względem Zeposia® z pozostałych perspektyw ekonomicznych [REDACTED]

Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności dla wnioskowanej technologii mieścił się względem komparatorów dodatkowych [REDACTED]

Wyniki analizy podstawowej względem wszystkich komparatorów

Sugerowane ceny wnioskowanej technologii potwierdziły wyniki analizy z perspektywy społecznej względem wszystkich komparatorów ważonych ich udziałem w przejmowanym rynku sprzedaży.

Stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce tego zbiorczego komparatora wiązało się z:

- uzyskaniem około 0,38 roku życia skorygowanego o jakość wśród pacjentów i około 0,42 roku wśród pacjentów i ich opiekunów;

Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) dla wnioskowanej technologii względem zbiorczego komparatora wyniósł:

Art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30]



4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

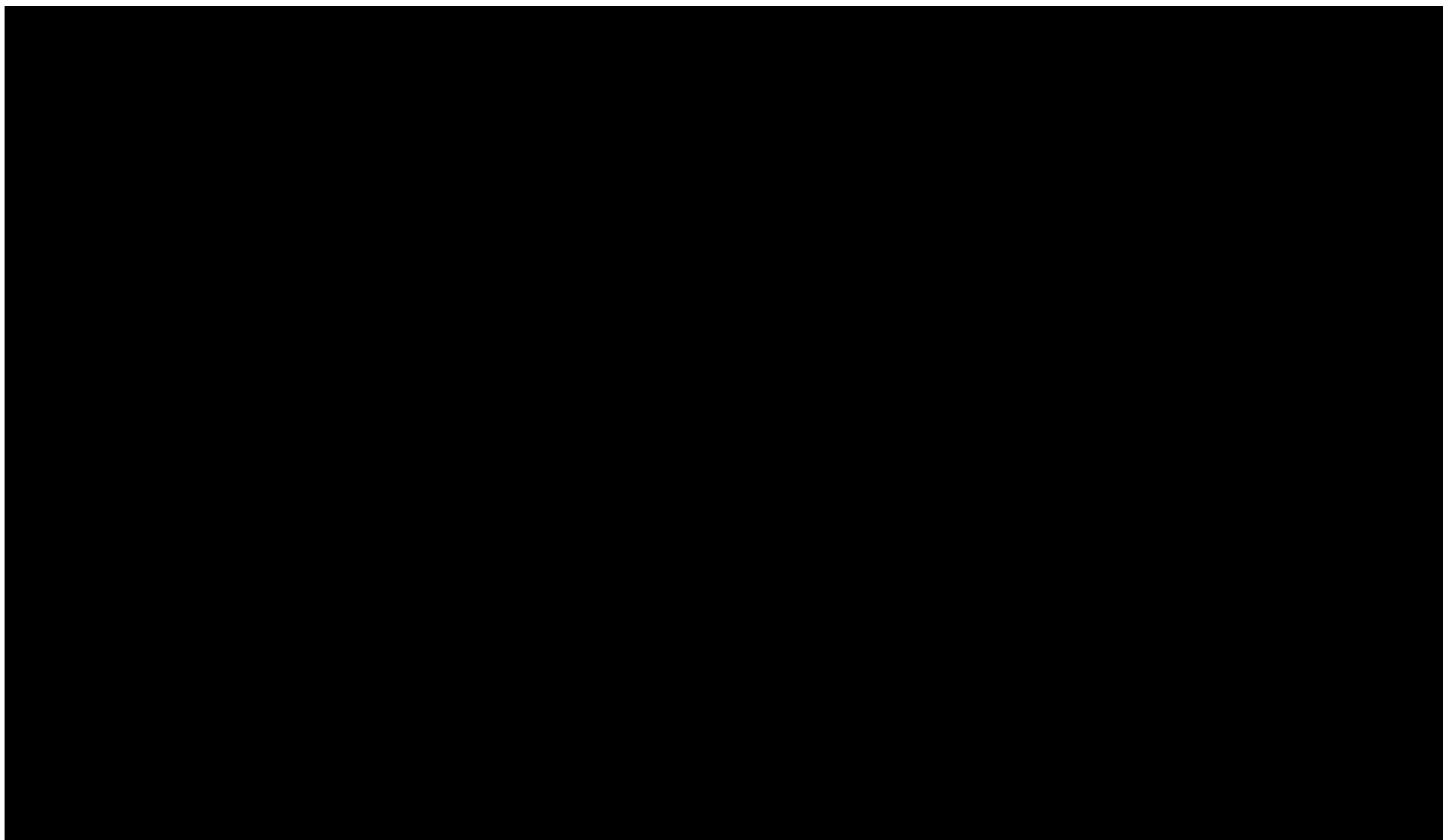
4.2.1. DETERMINISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dotyczące kosztów całkowitych z danej perspektywy ekonomicznej, lat życia skorygowanych o jakość, różnicy w kosztach całkowitych z każdej z analizowanych perspektyw ekonomicznych, wysokości inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności z każdej z analizowanych perspektyw ekonomicznych oraz cen zbytu netto, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia [3] przedstawiono w modelu (arkusz „DSA”).

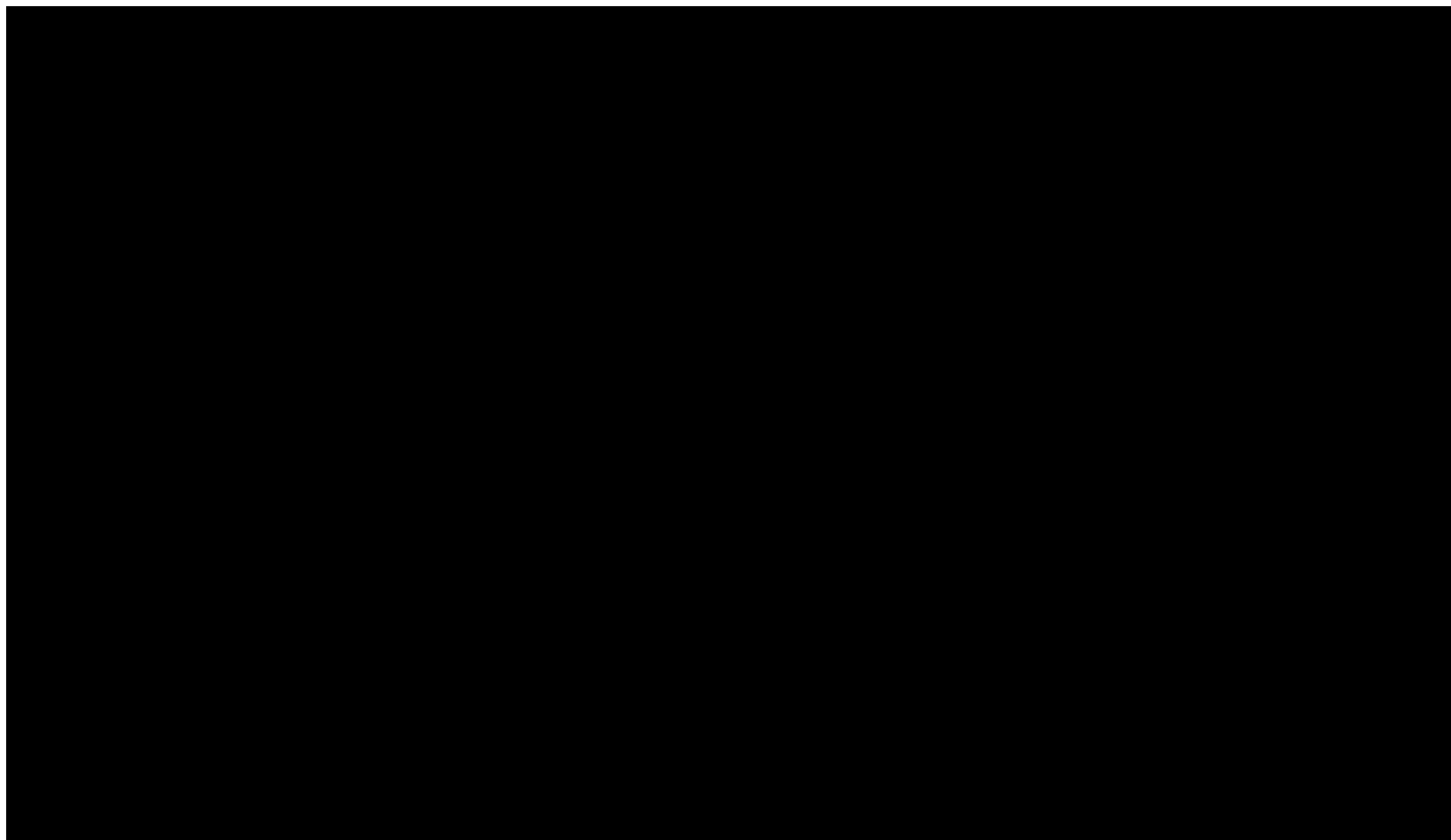
Ze względu na obszerność wymaganych wyników analizy wrażliwości nie zostały one skopiowane do niniejszego raportu.

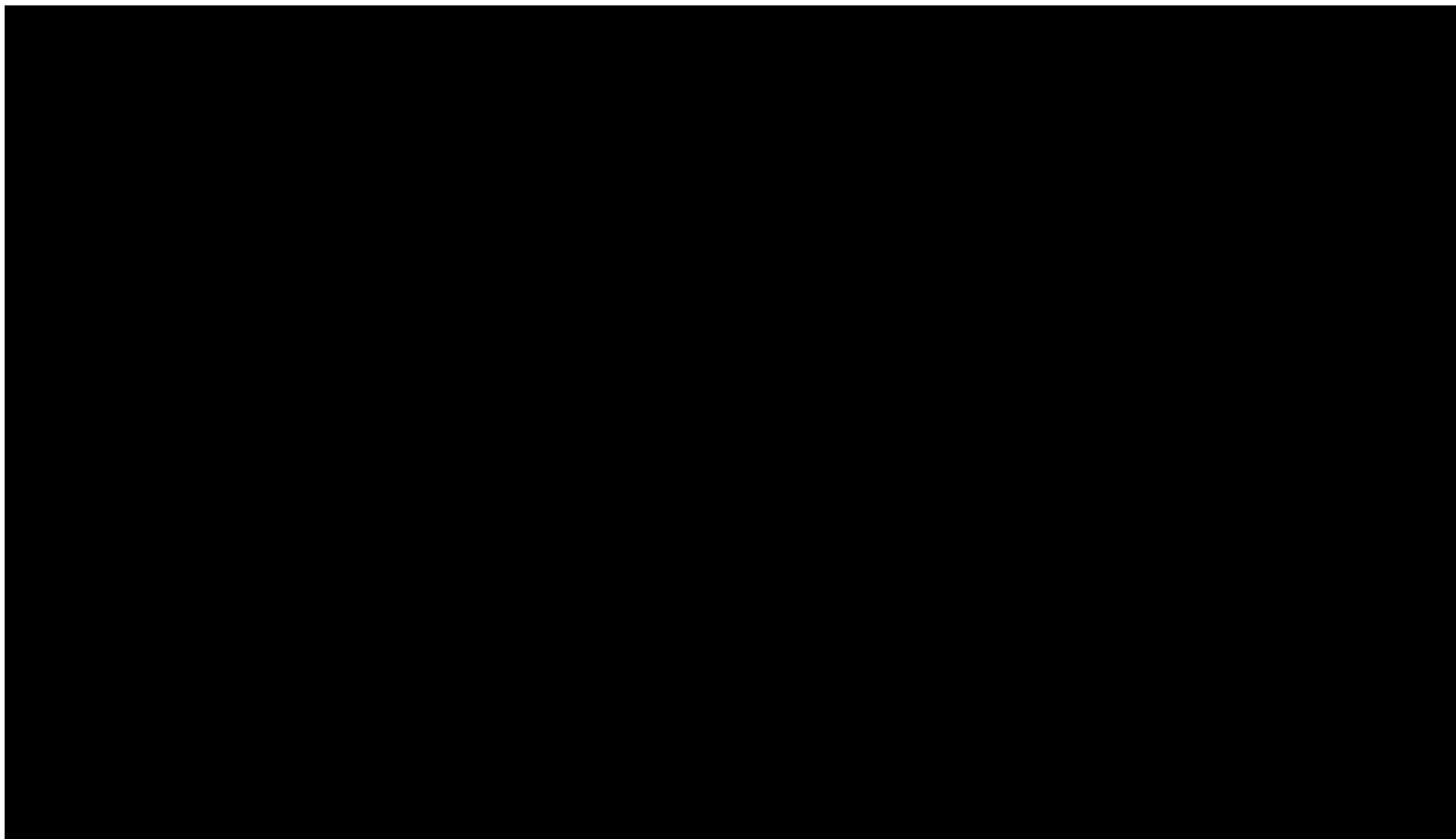
Szczegółowe wyniki przedstawiono również w aneksie do niniejszego opracowania – rozdział 12.3.

Podstawowe wnioski z przeprowadzonych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości zamieszczono poniżej.



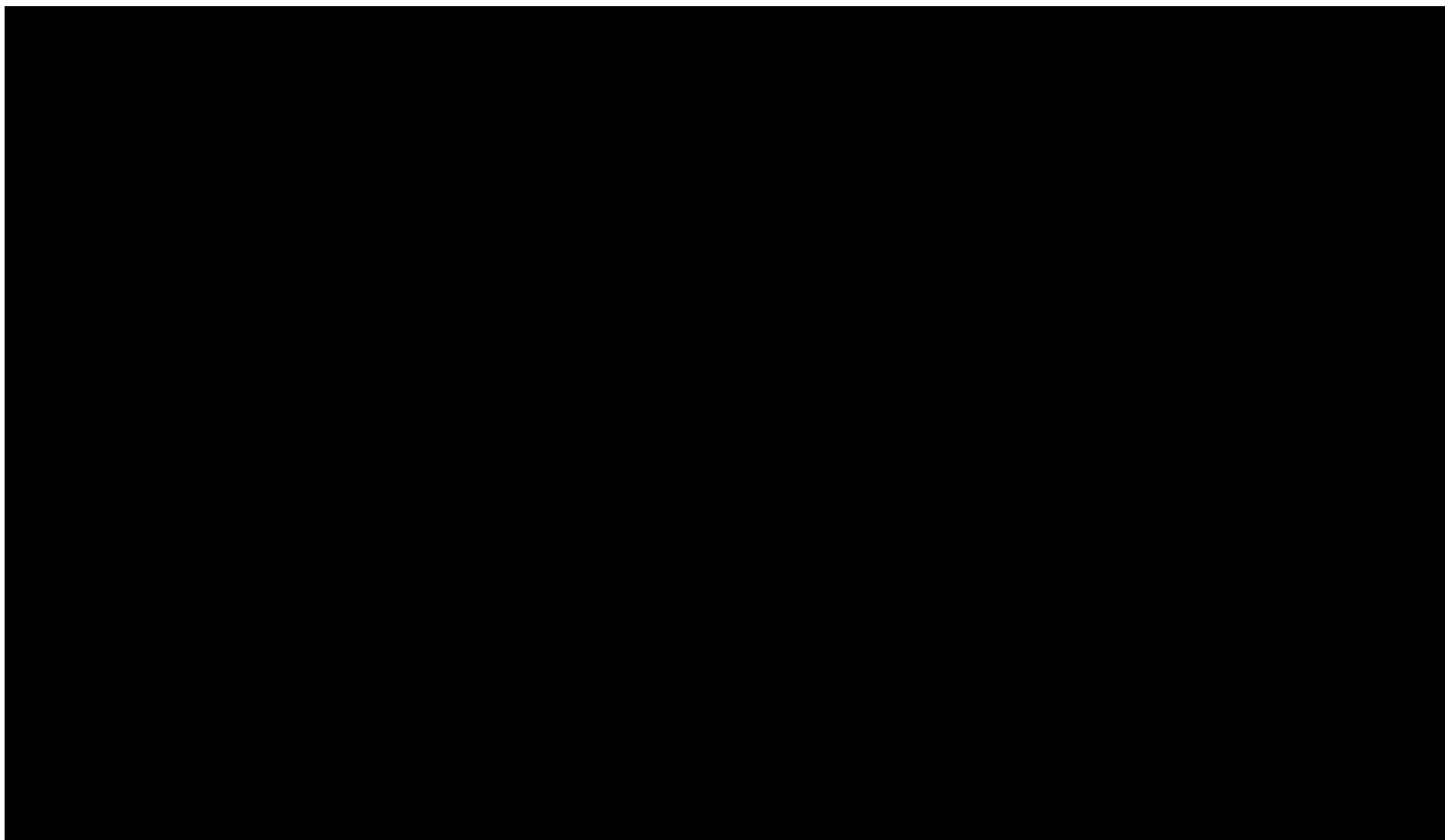
Ocena opłacalności stosowania produktu Tysabri® (natalizumab podawany podskórnice) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego.





Ocena opłacalności stosowania produktu Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego.





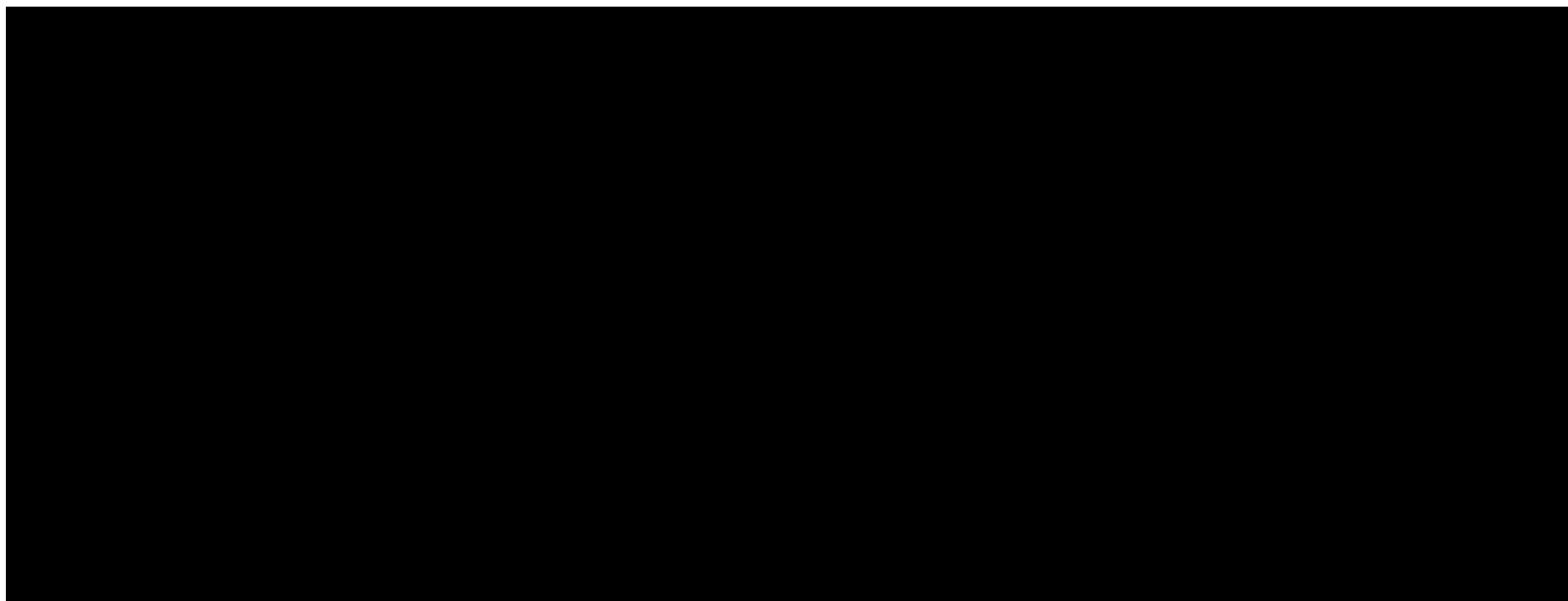
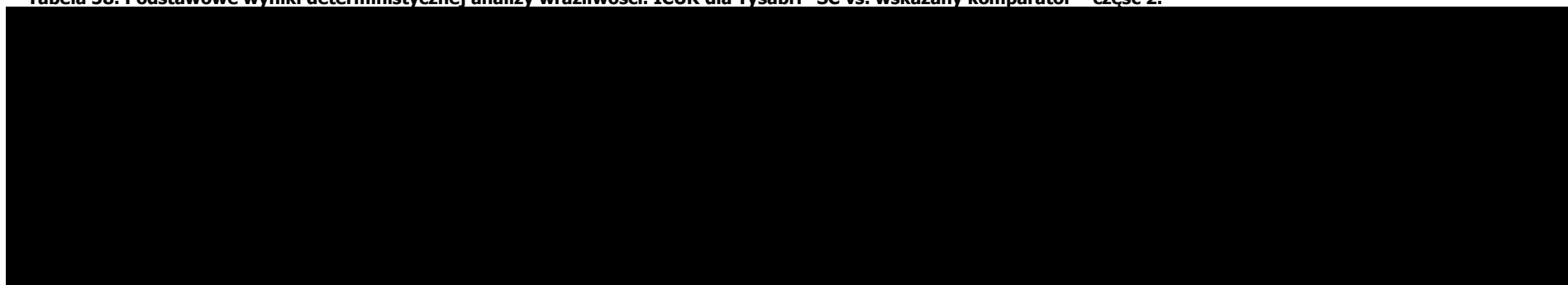
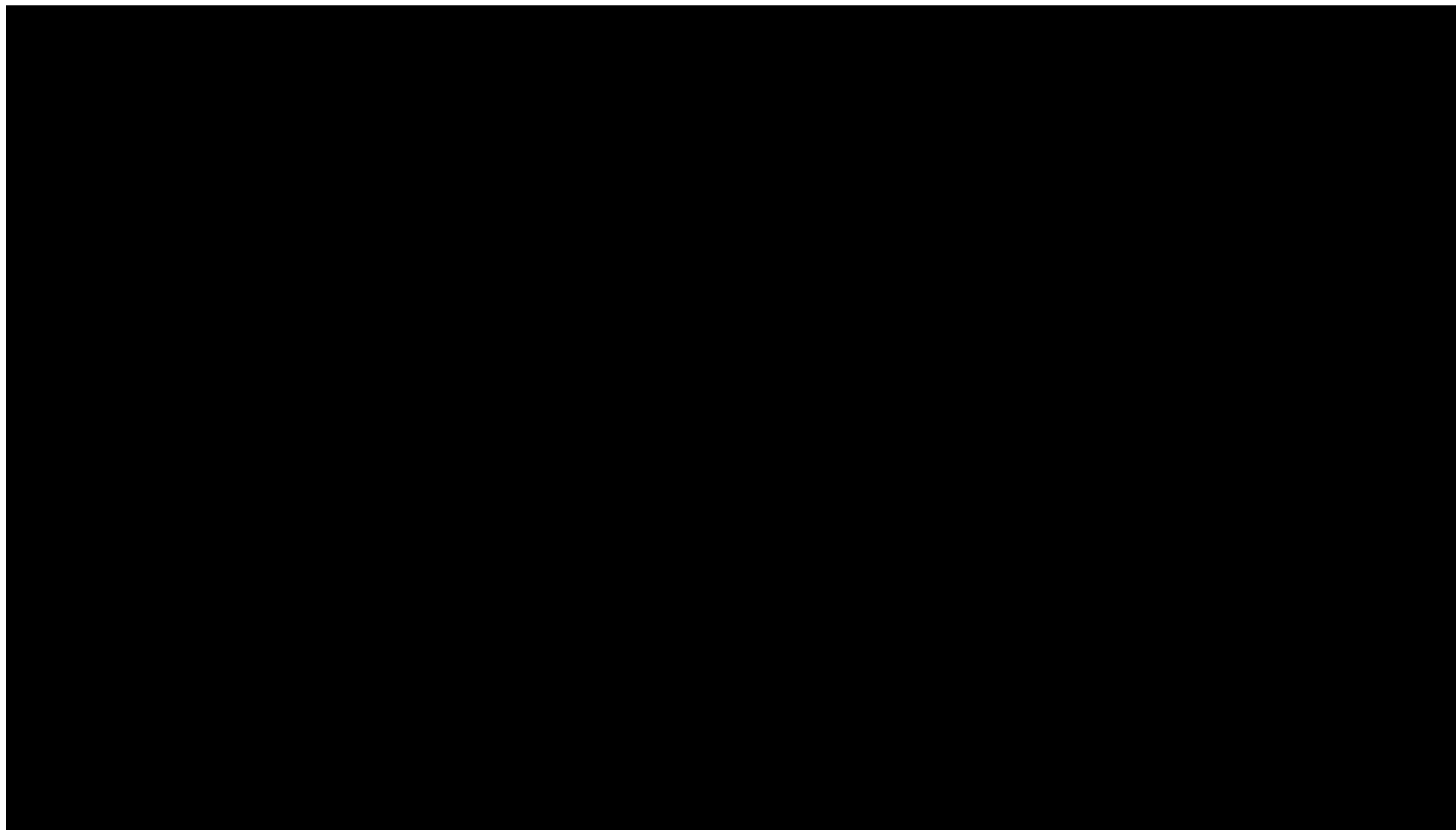
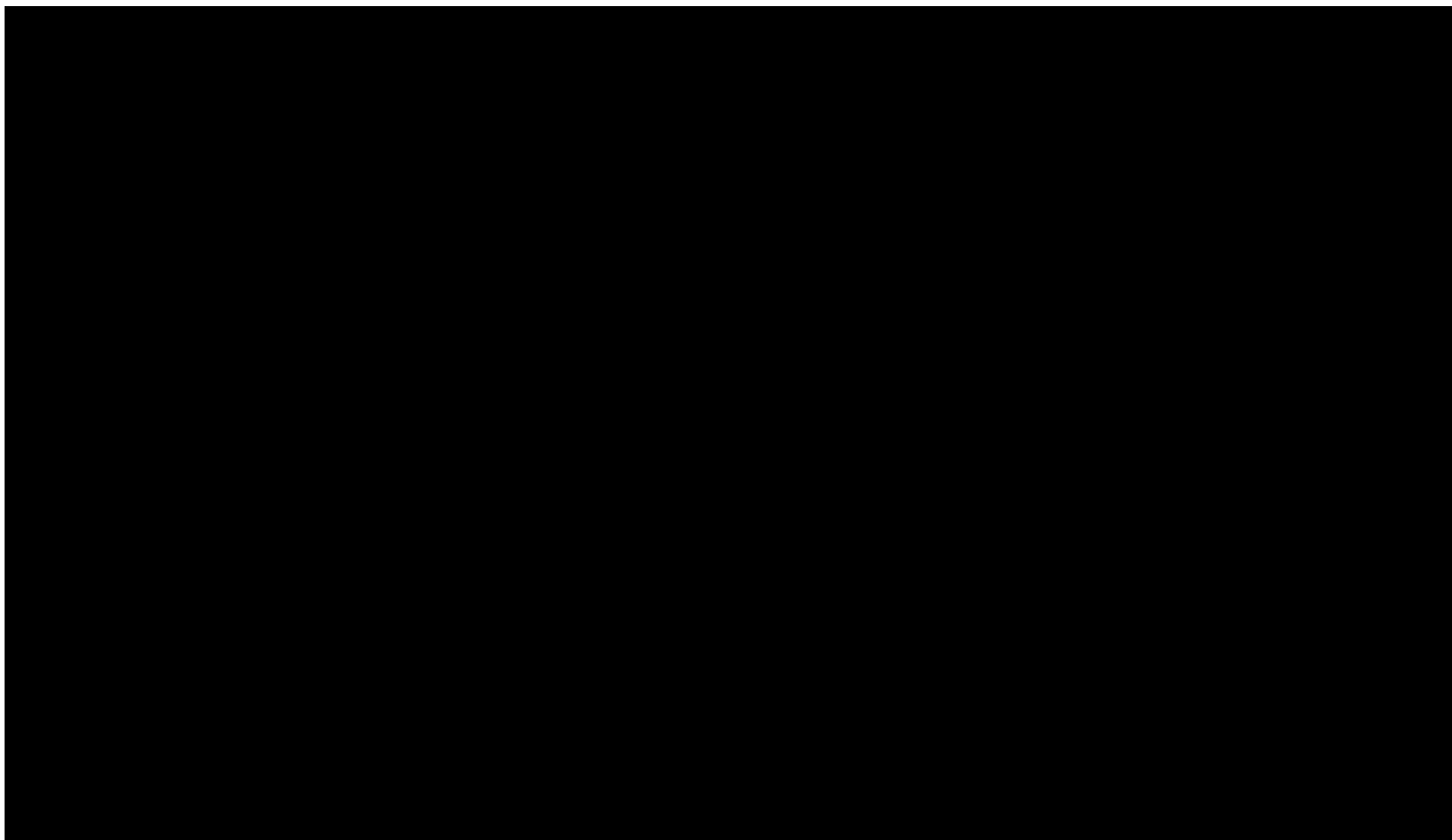
A large black rectangular area redacting the content of the table.

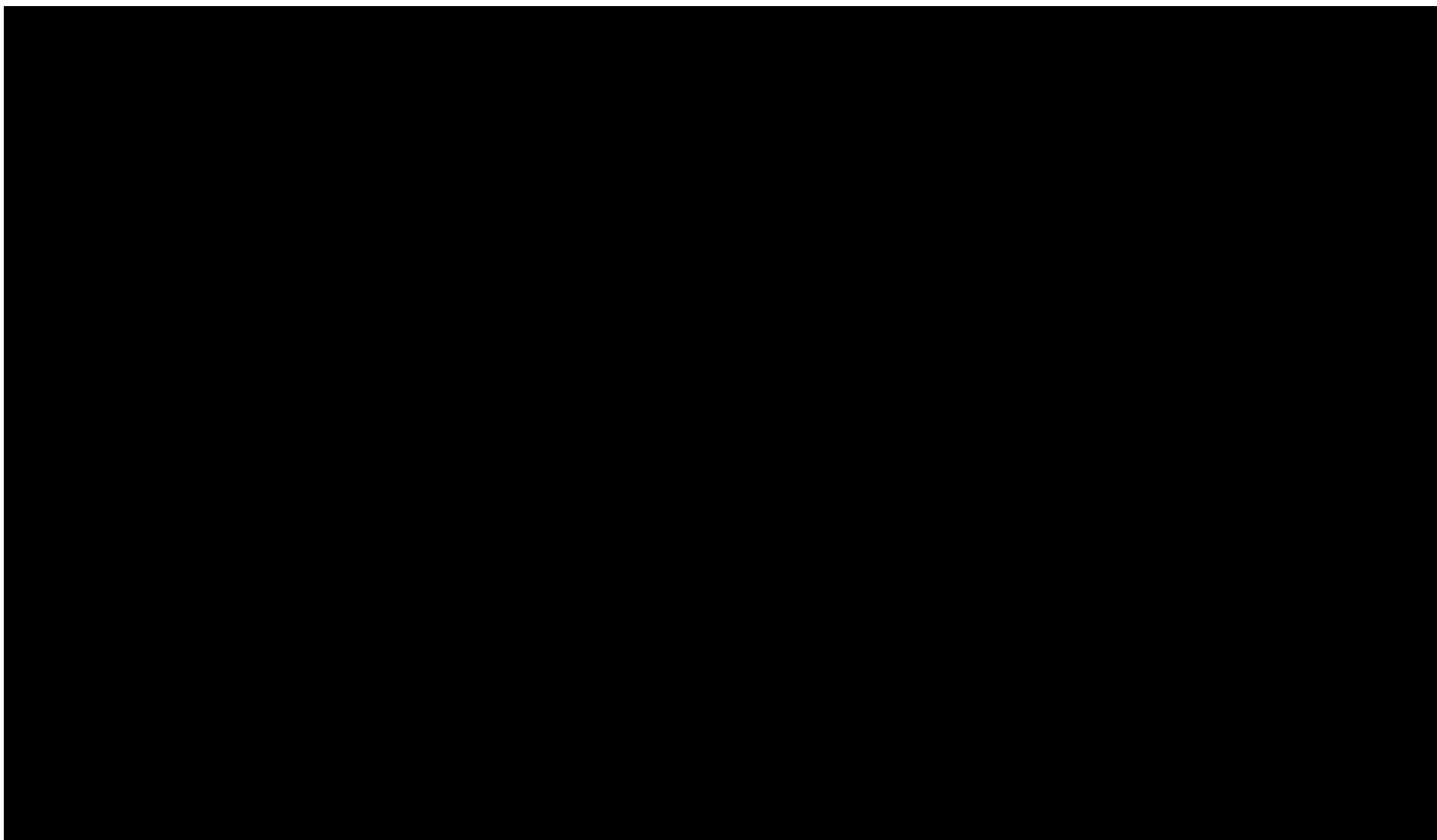
Tabela 58. Podstawowe wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. ICUR dla Tysabri® SC vs. wskazany komparator – część 2.

A large black rectangular area redacting the content of the table.

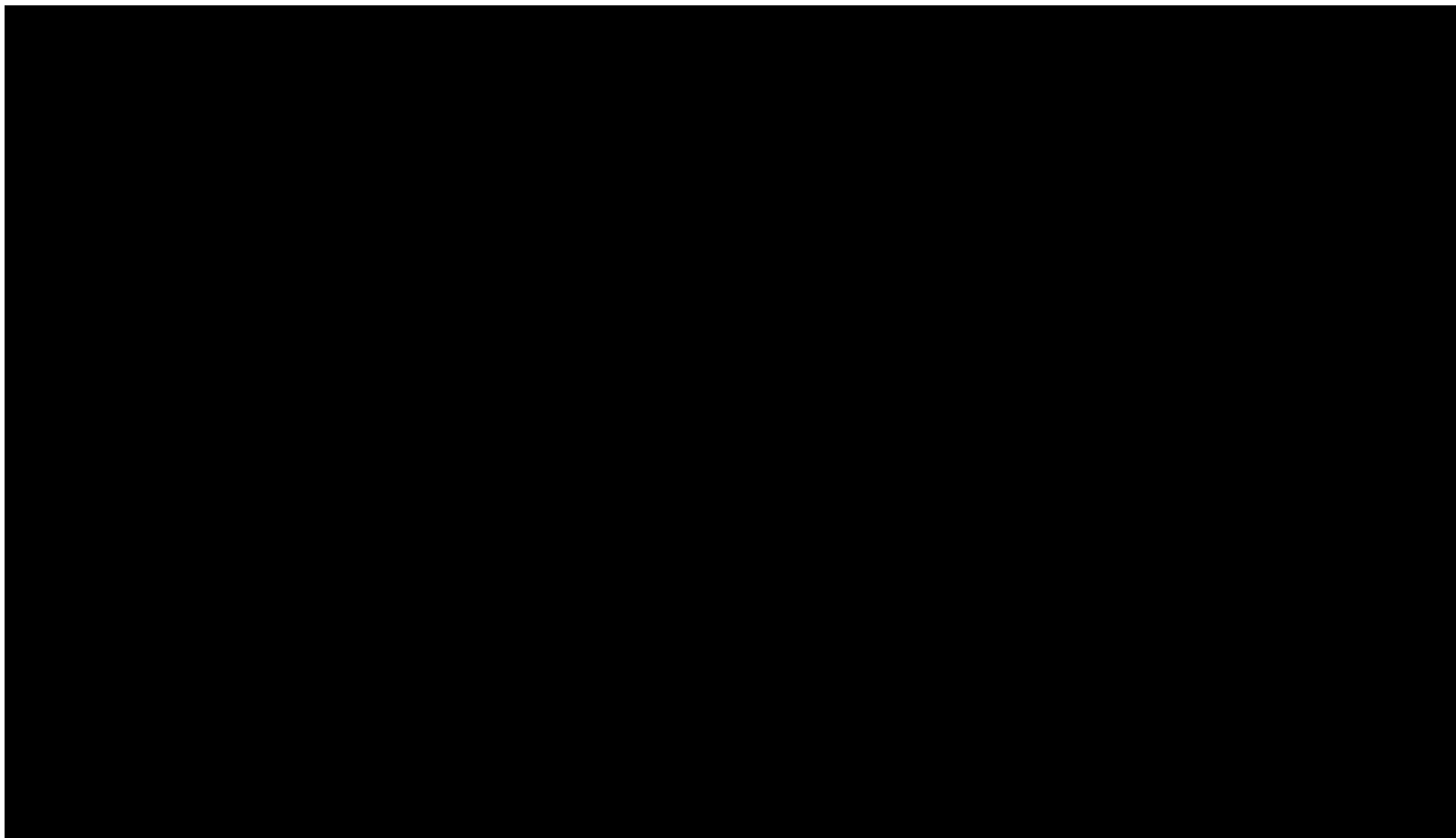


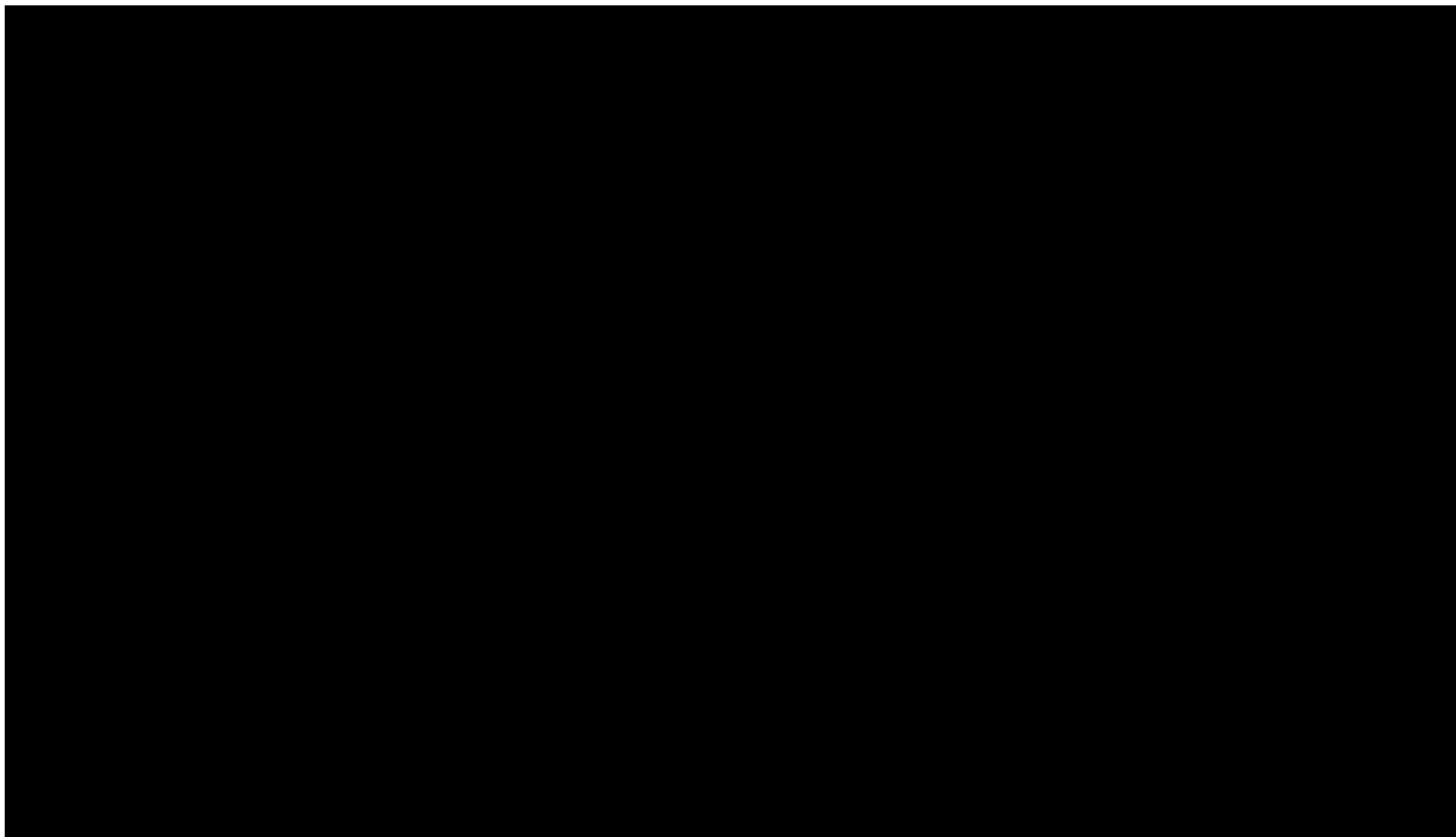
Ocena opłacalności stosowania produktu Tysabri® (natalizumab podawany podskórnice) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego.





Ocena opłacalności stosowania produktu Tysabri® (natalizumab podawany podskórnice) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego.





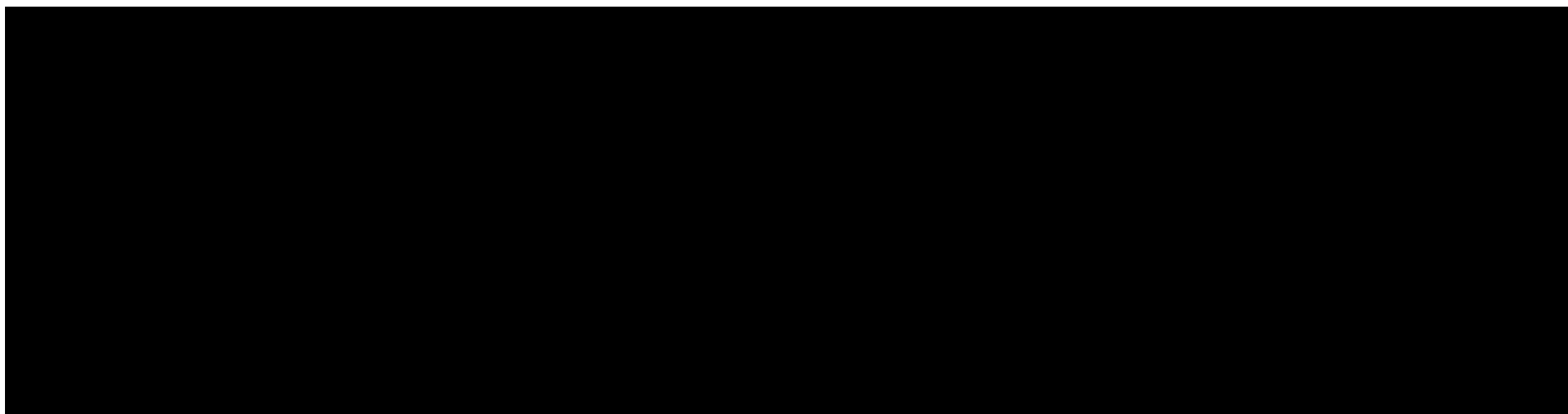
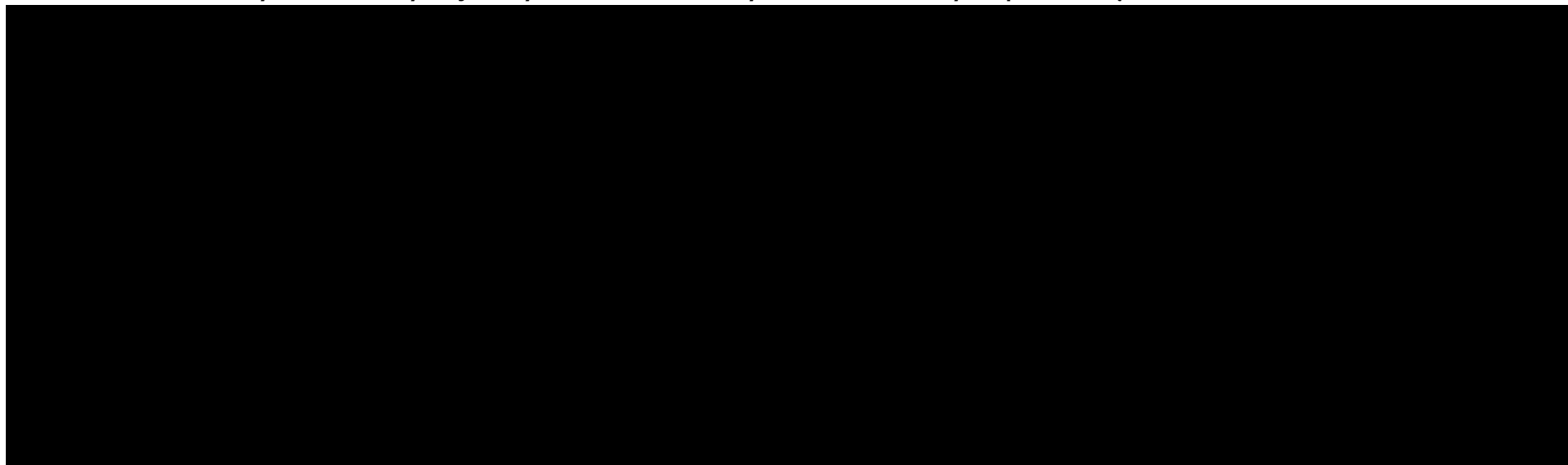
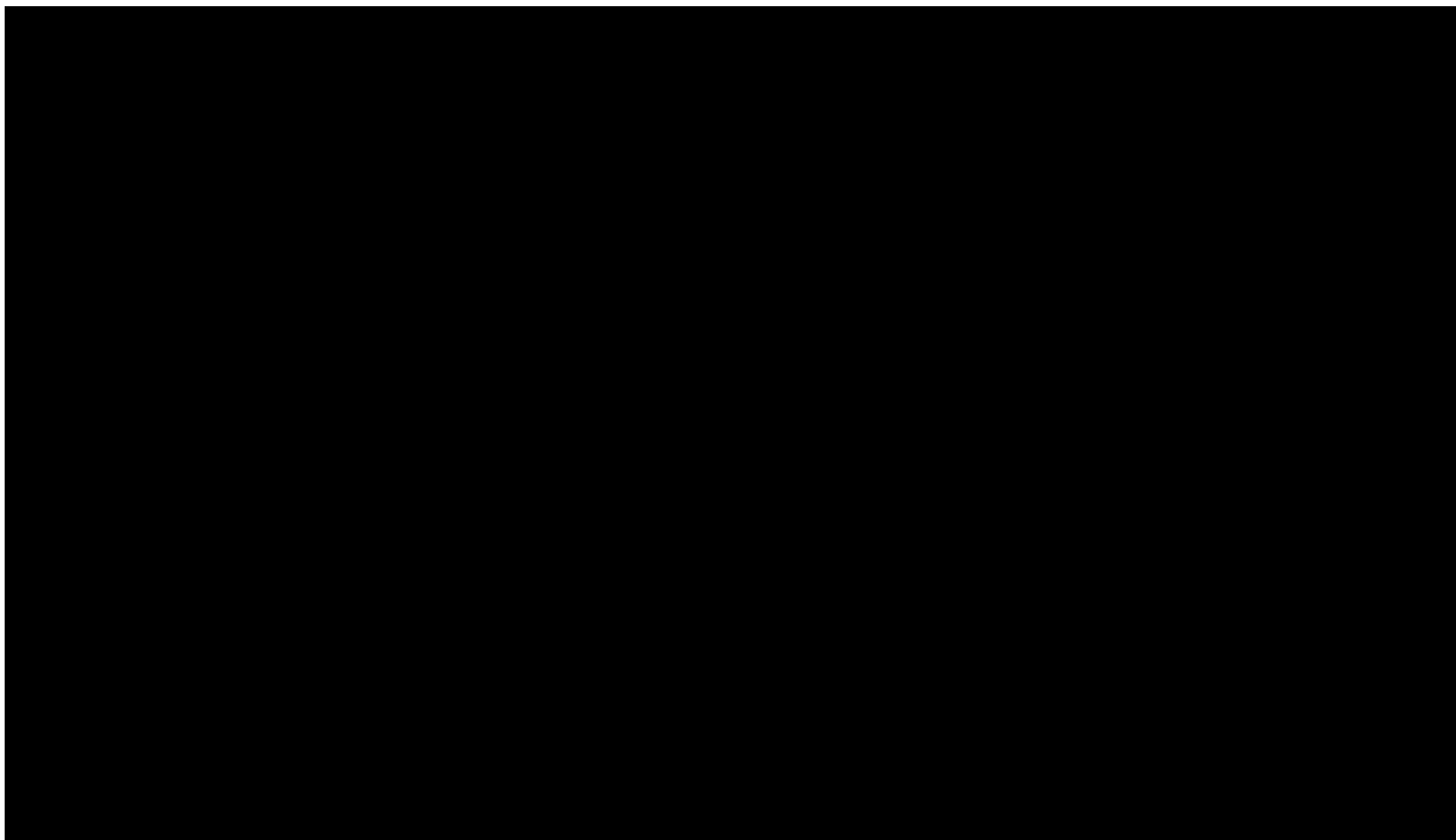
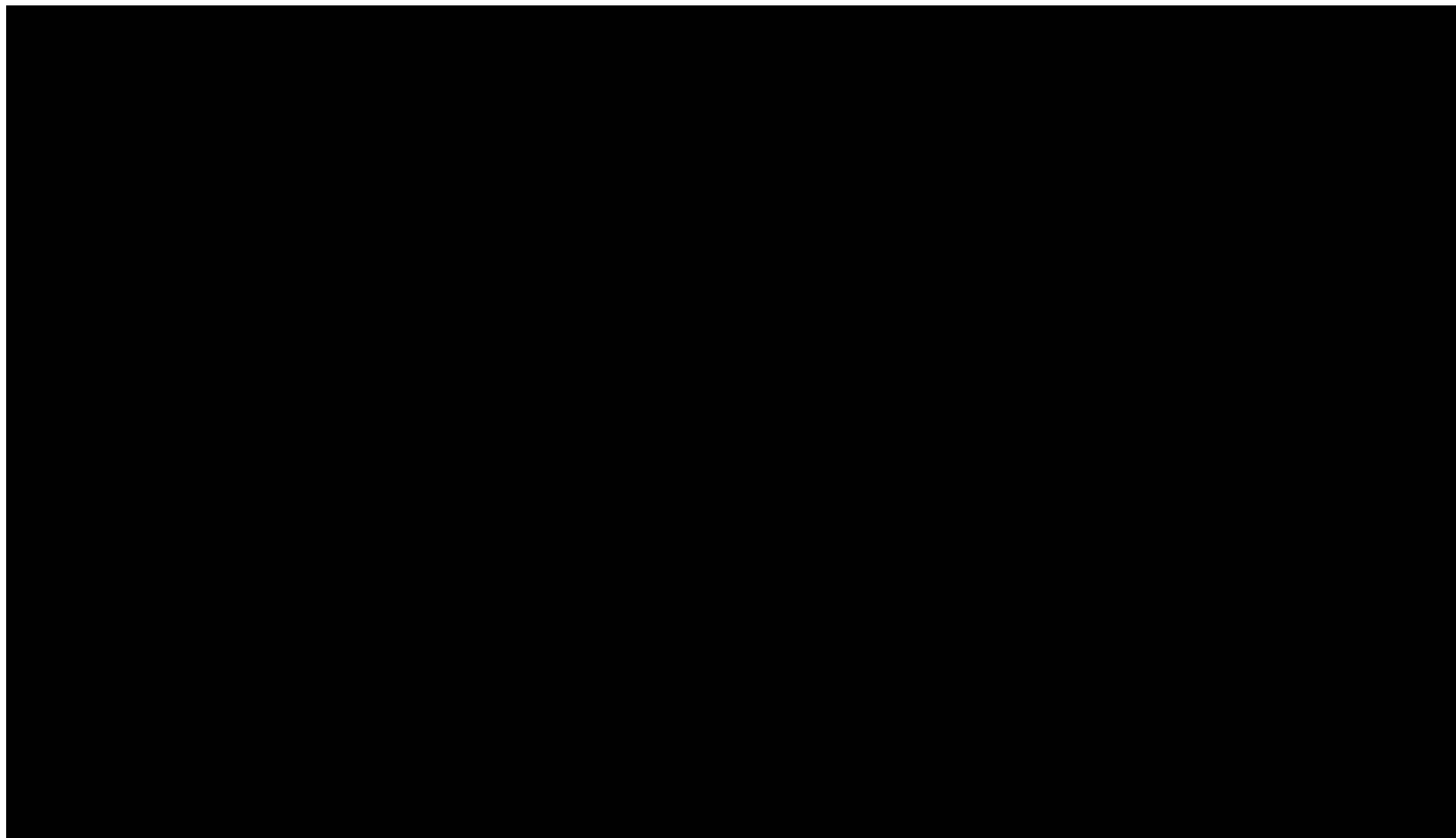


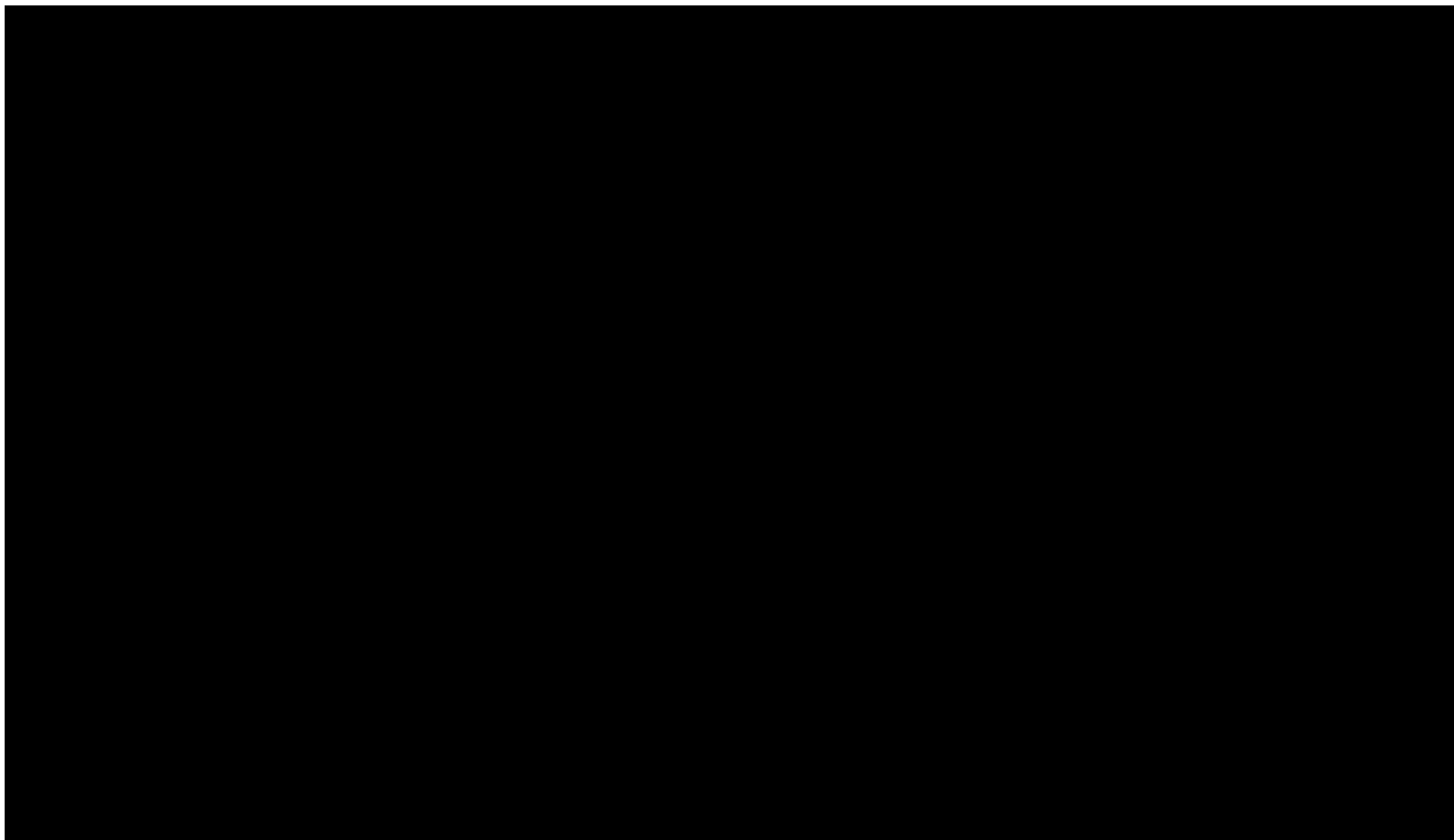
Tabela 59. Podstawowe wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. ICUR dla Tysabri® SC vs. wskazany komparator – część 3.



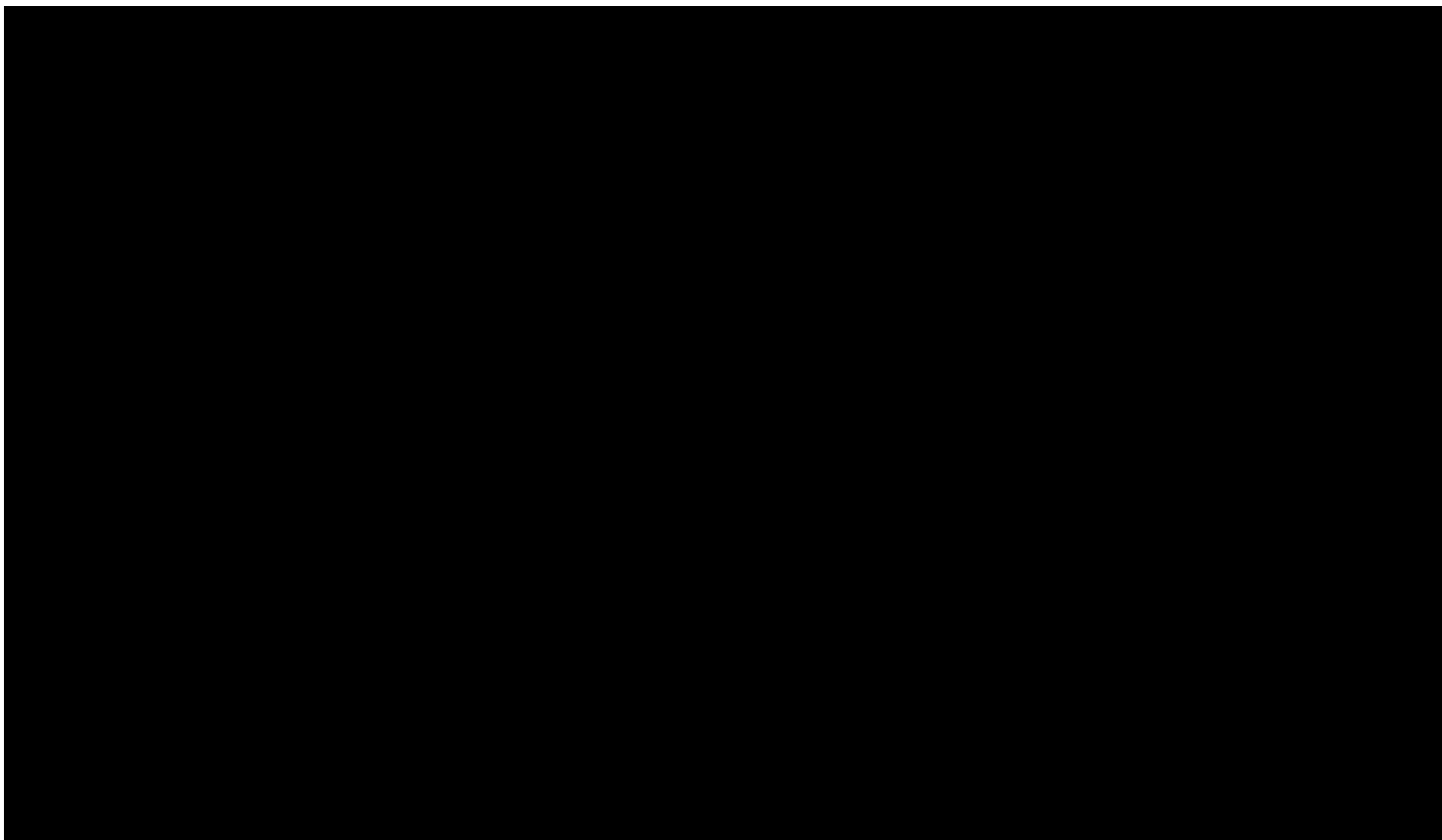


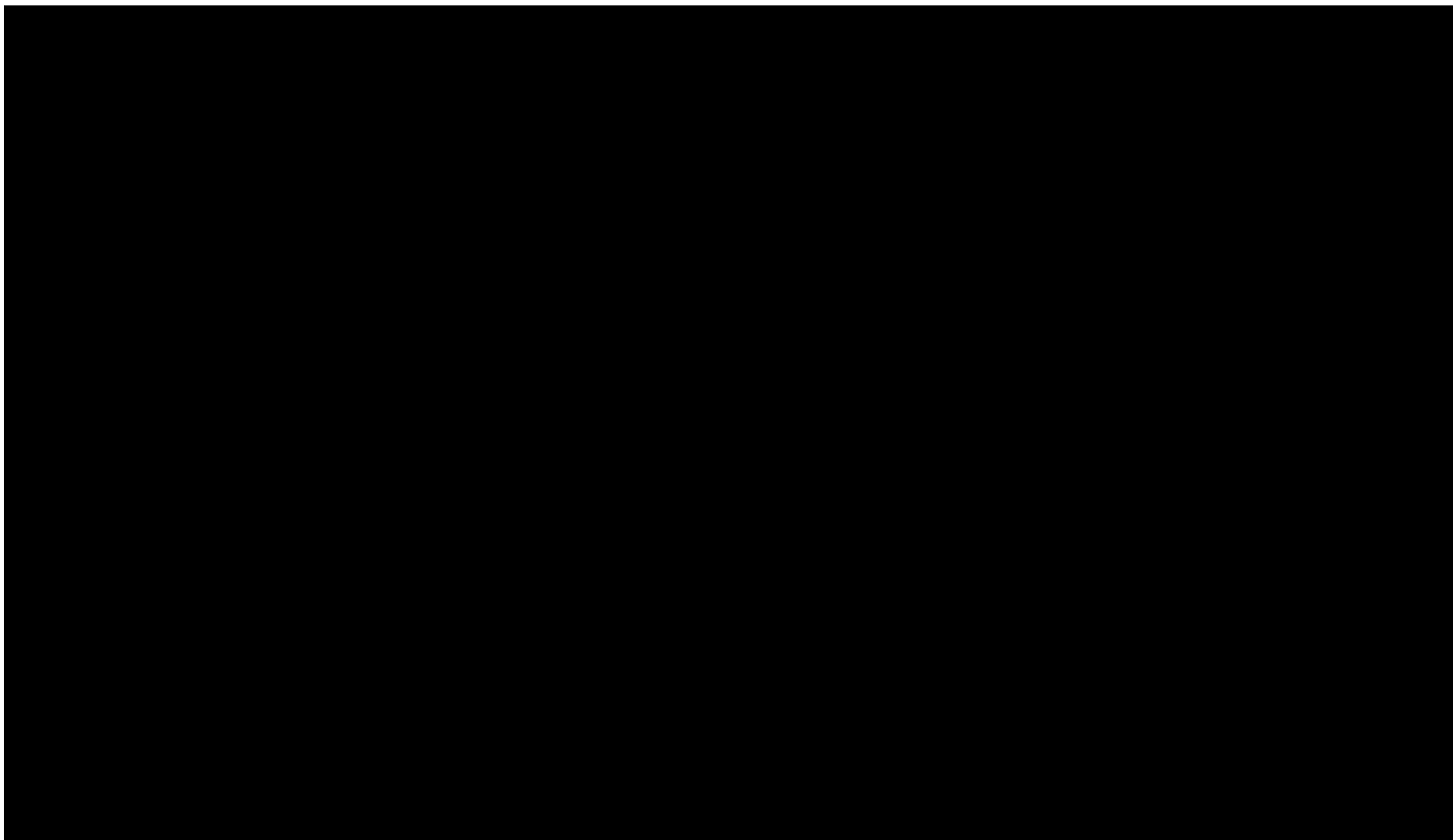
Ocena opłacalności stosowania produktu Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego.





Ocena opłacalności stosowania produktu Tysabri® (natalizumab podawany podskórną) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego.





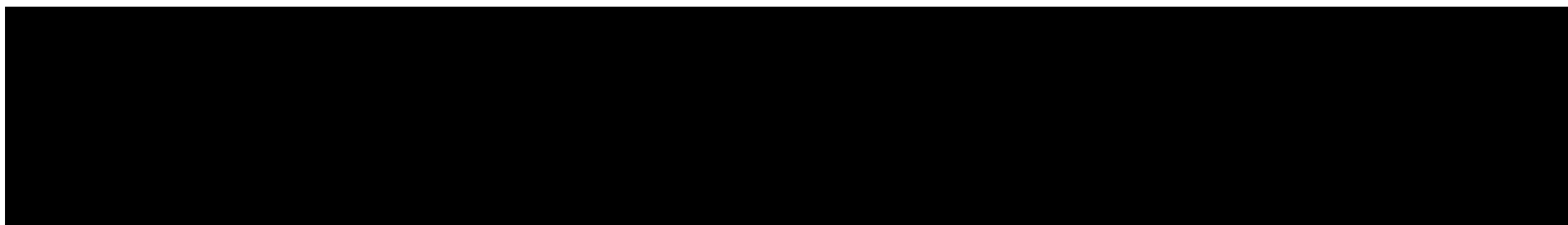
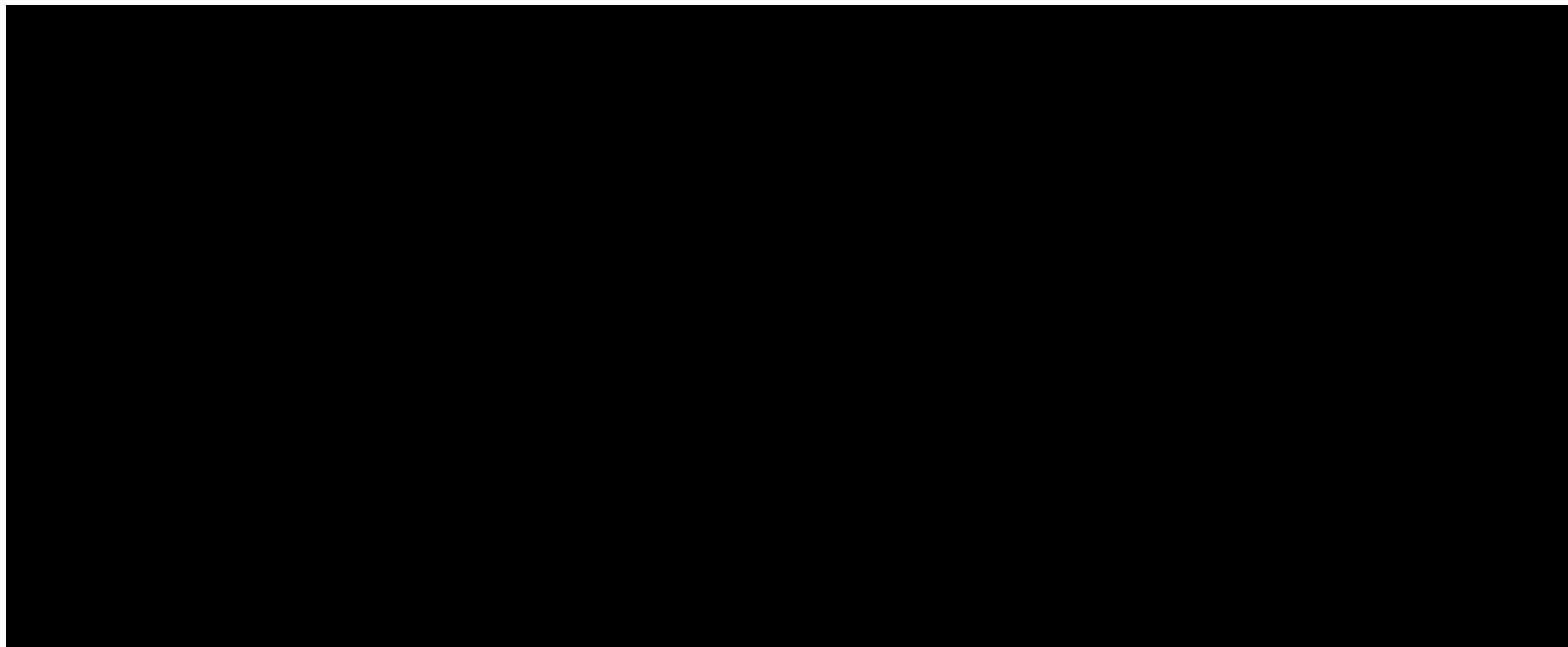
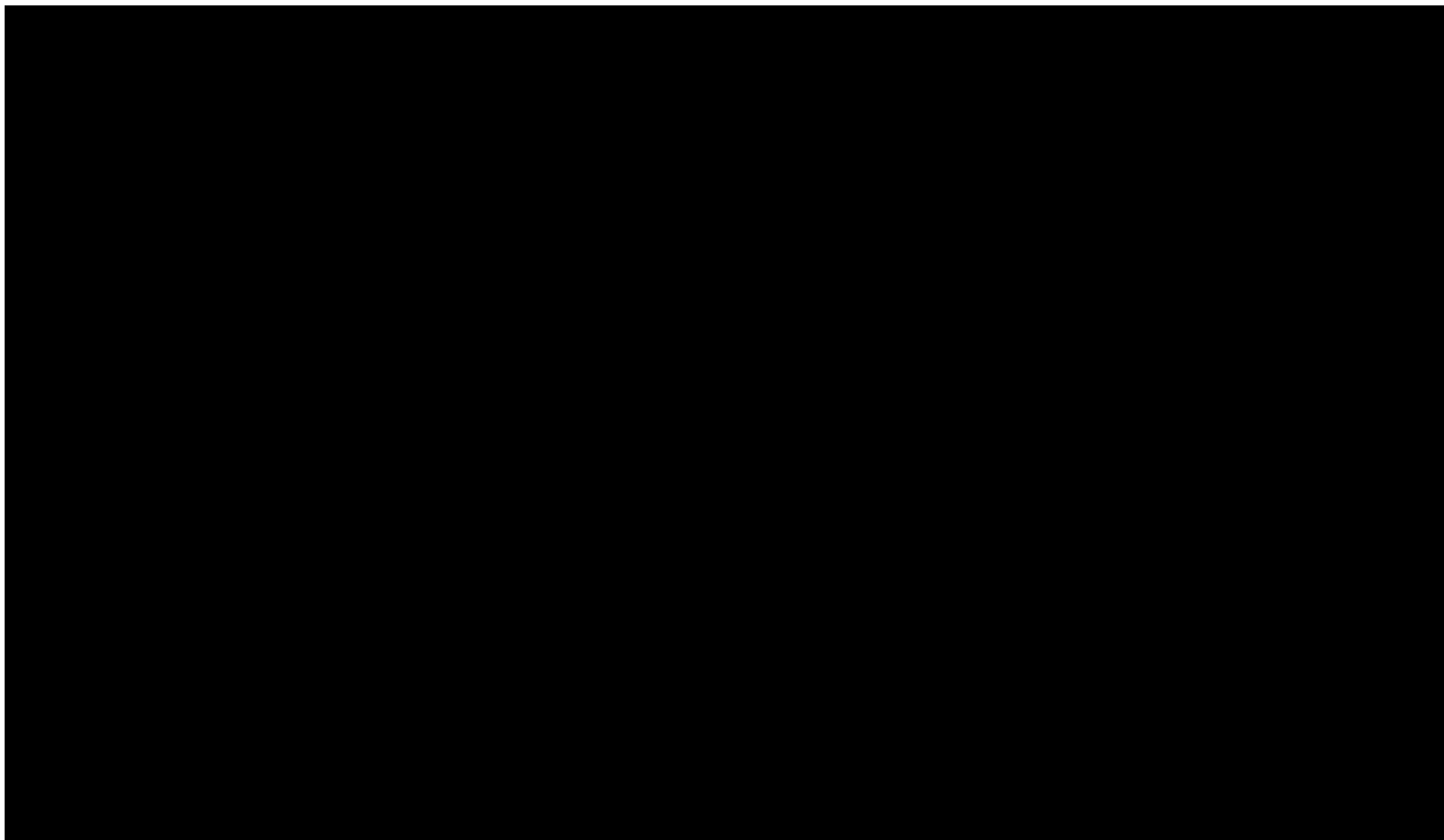
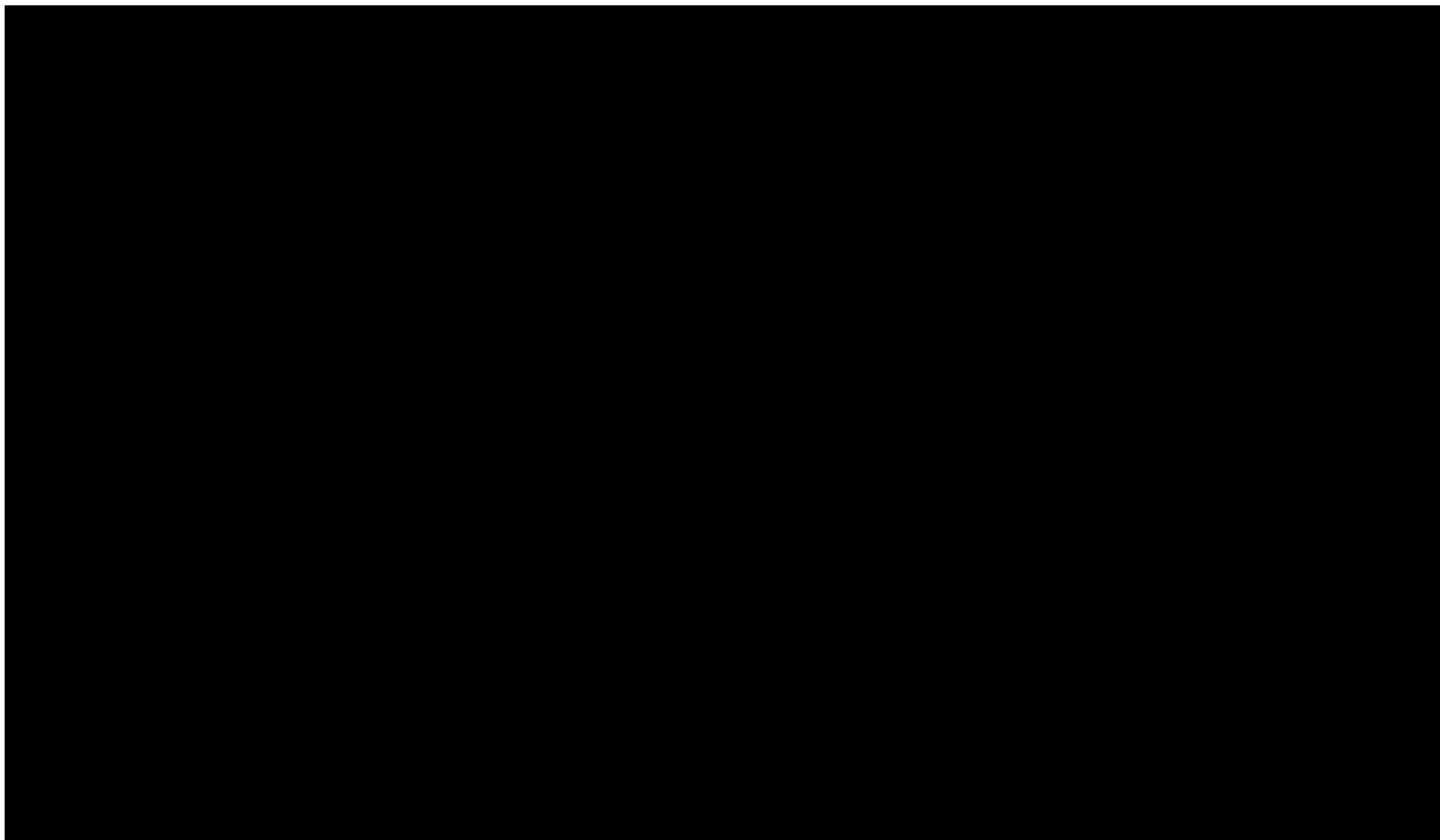


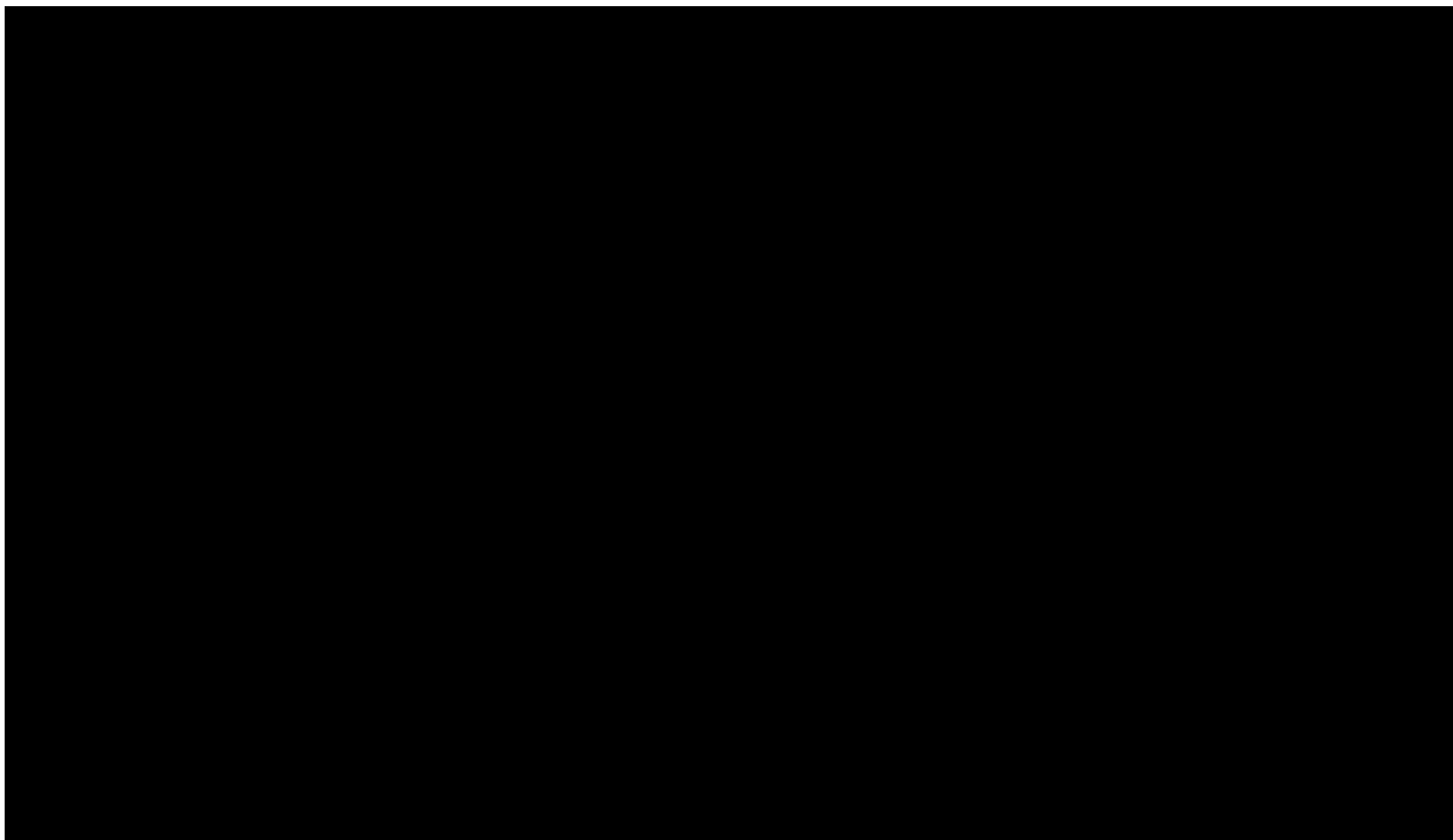
Tabela 60. Podstawowe wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. ICUR dla Tysabri® SC vs. wskazany komparator – część 4.

A large black rectangular redaction box covering the entire table content.

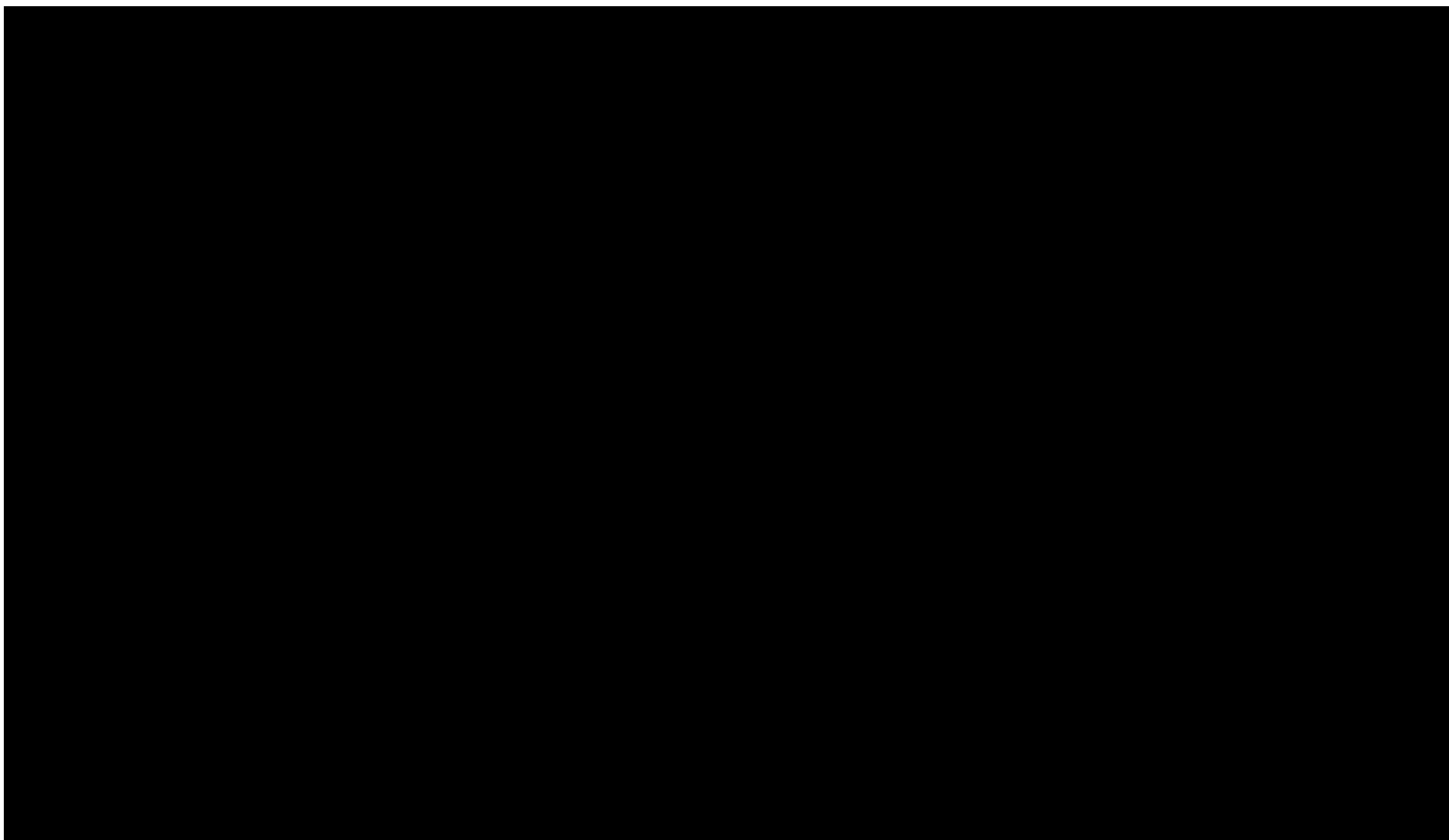


Ocena opłacalności stosowania produktu Tysabri® (natalizumab podawany podskórną) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego.





Ocena opłacalności stosowania produktu Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego.



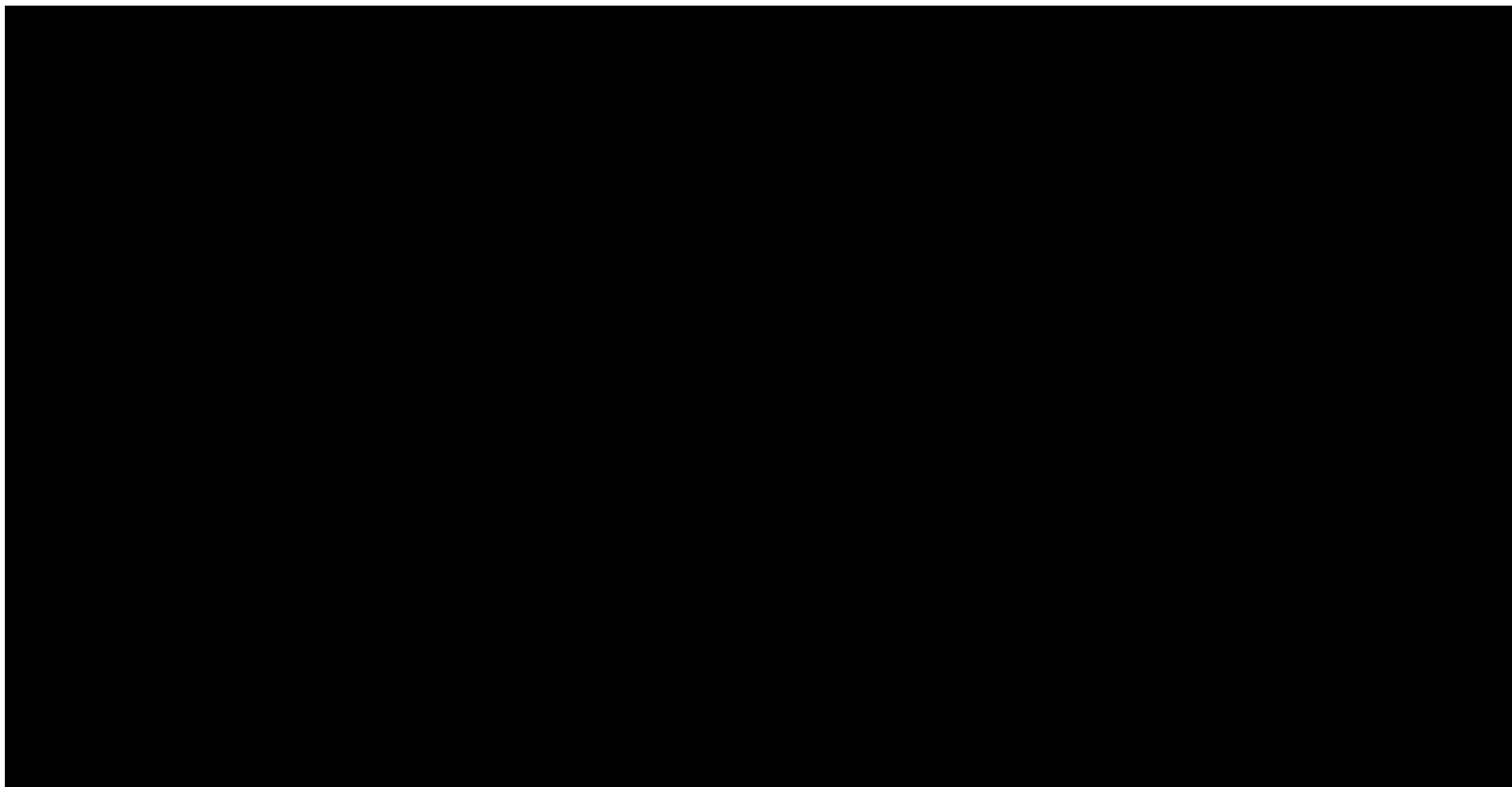
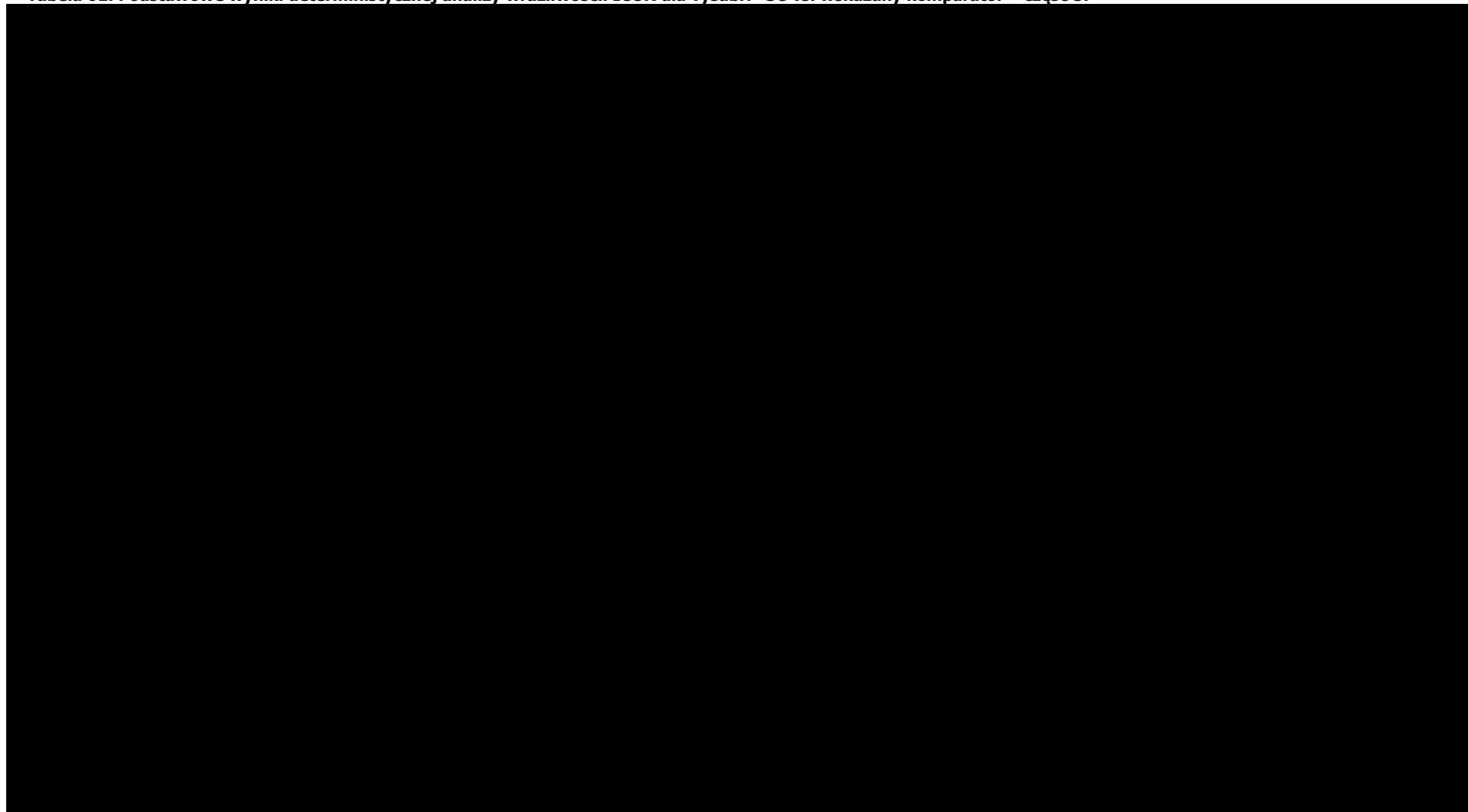
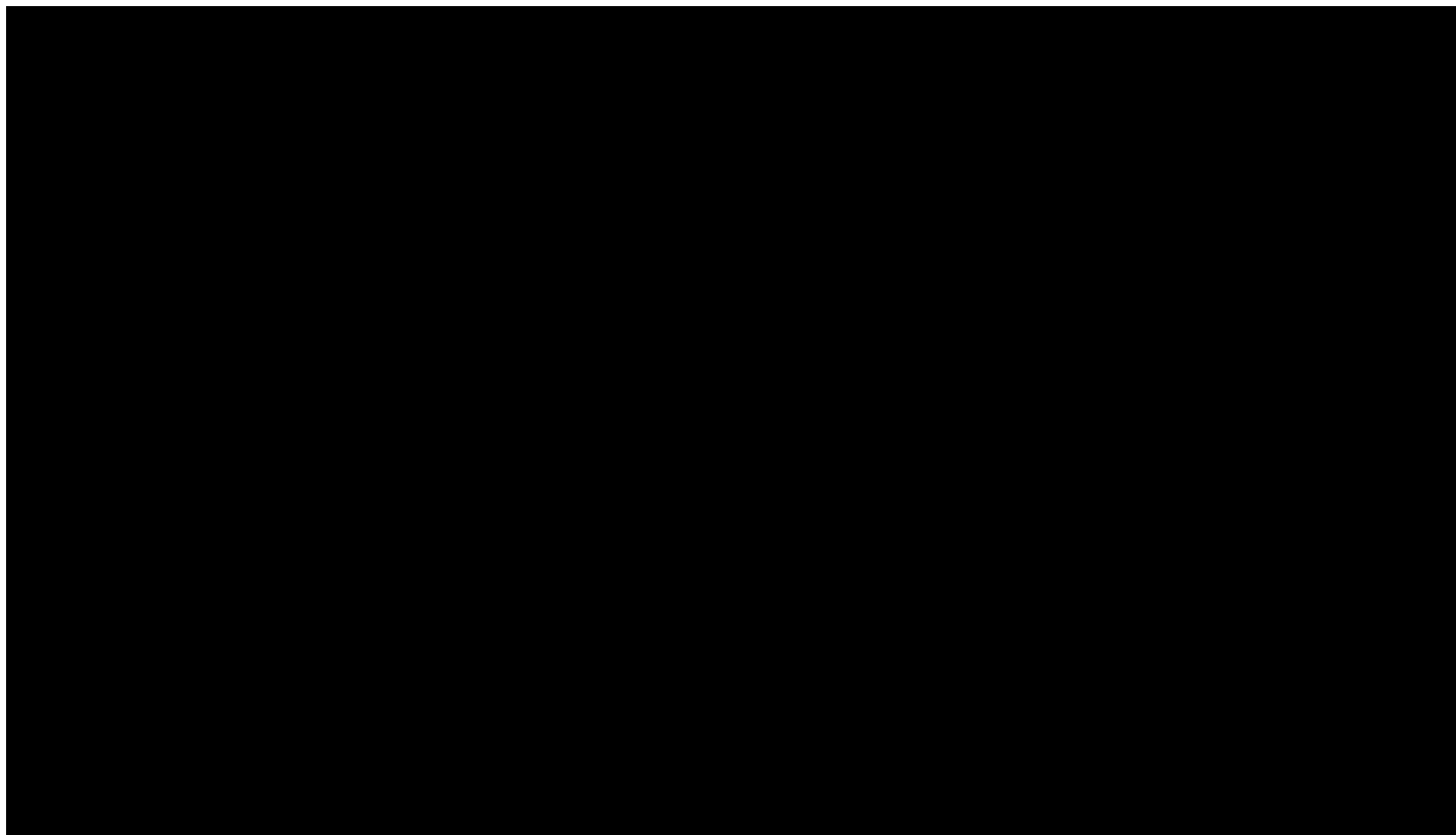
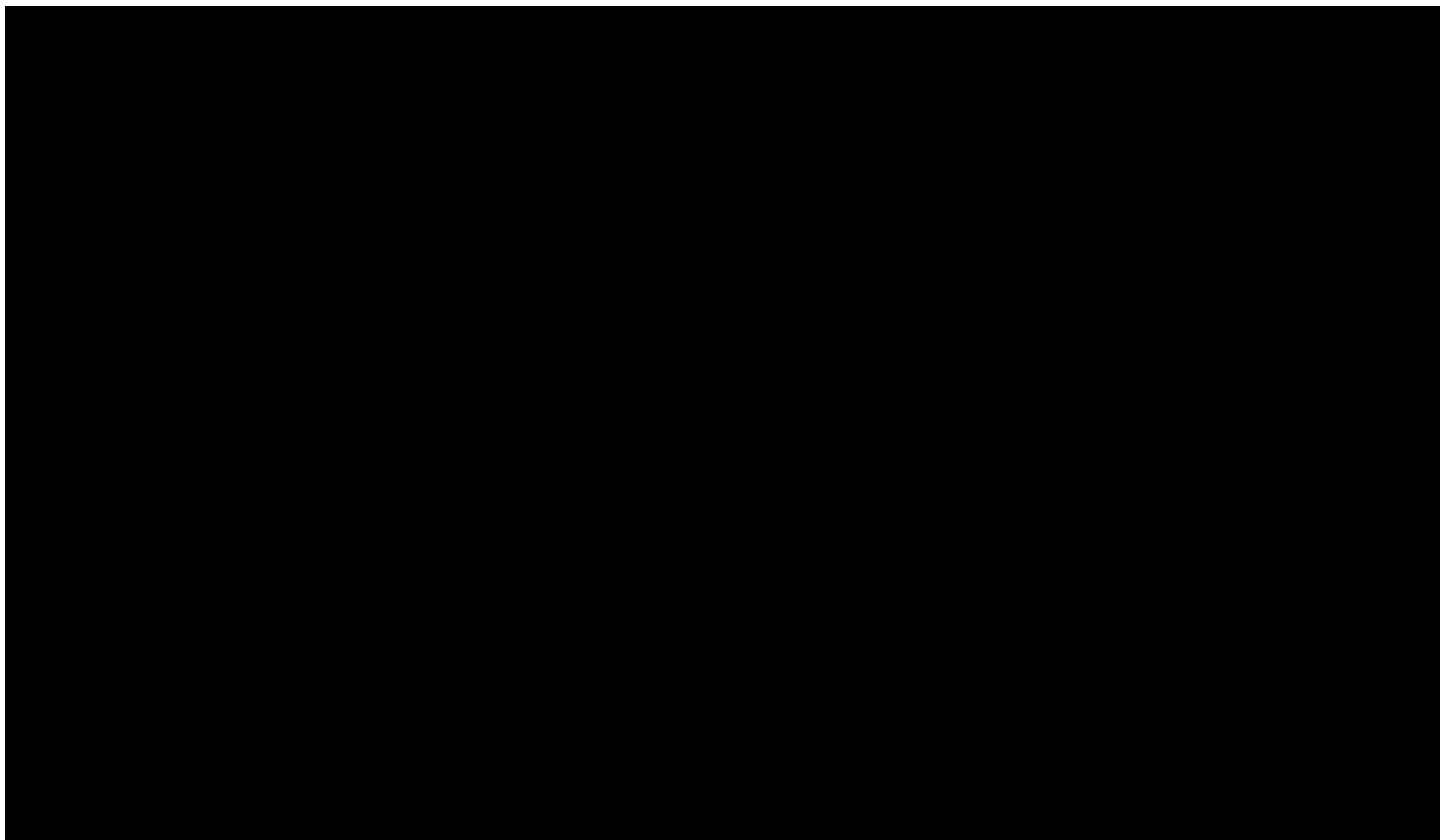


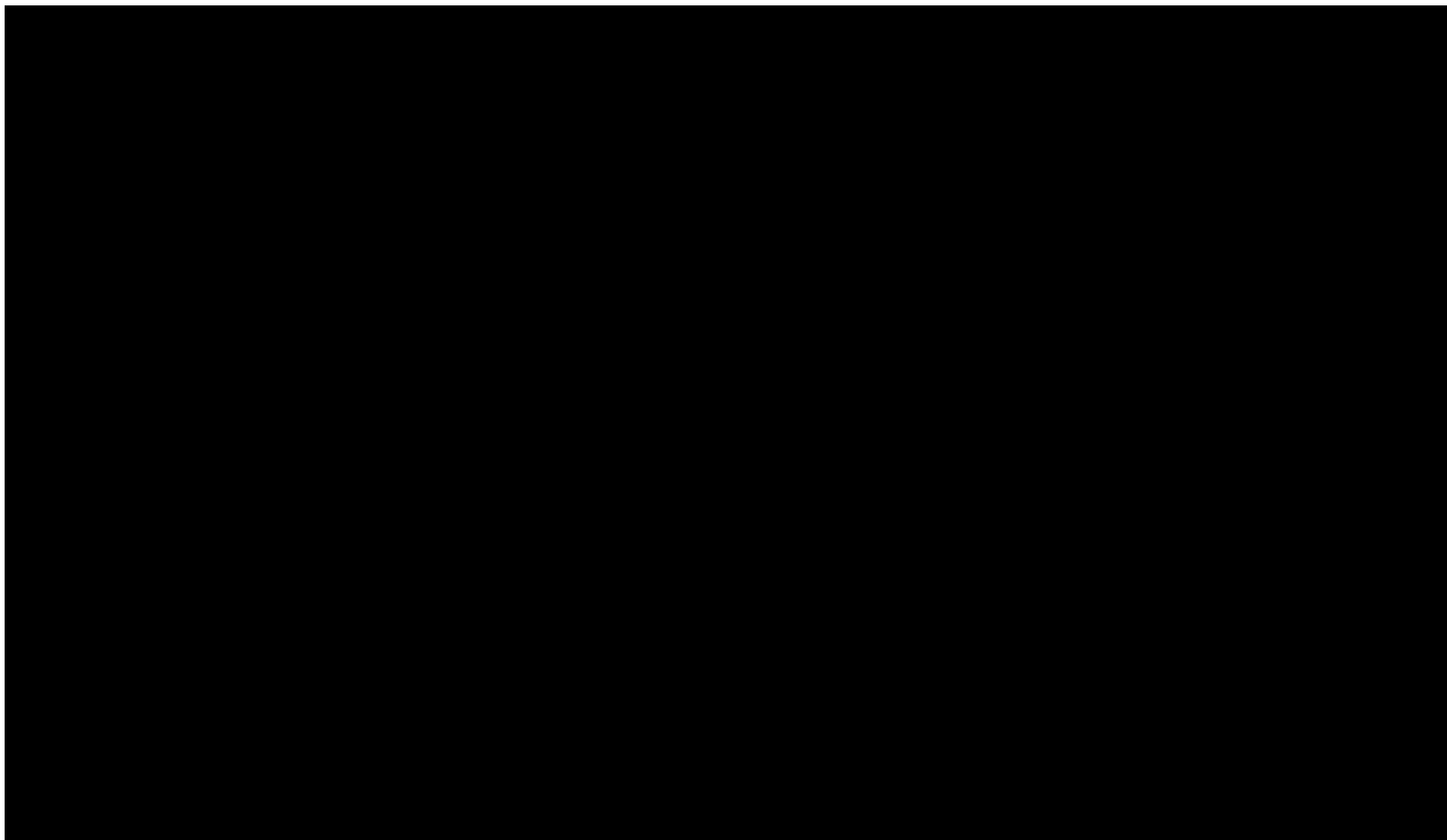
Tabela 61. Podstawowe wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. ICUR dla Tysabri® SC vs. wskazany komparator – część 5.

The content of the table is completely redacted with a solid black rectangle.

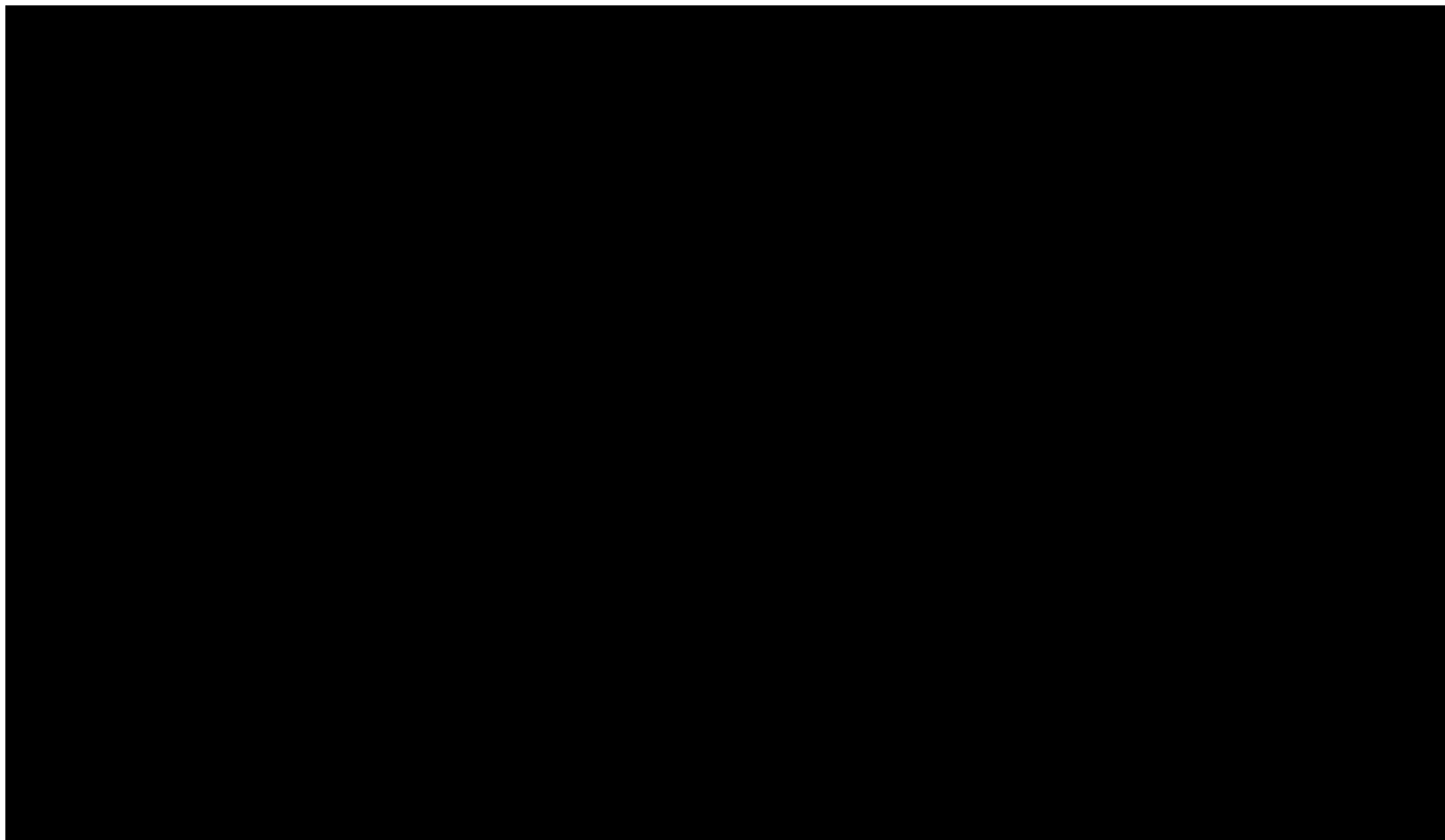


Ocena opłacalności stosowania produktu Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego.





Ocena opłacalności stosowania produktu Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego.



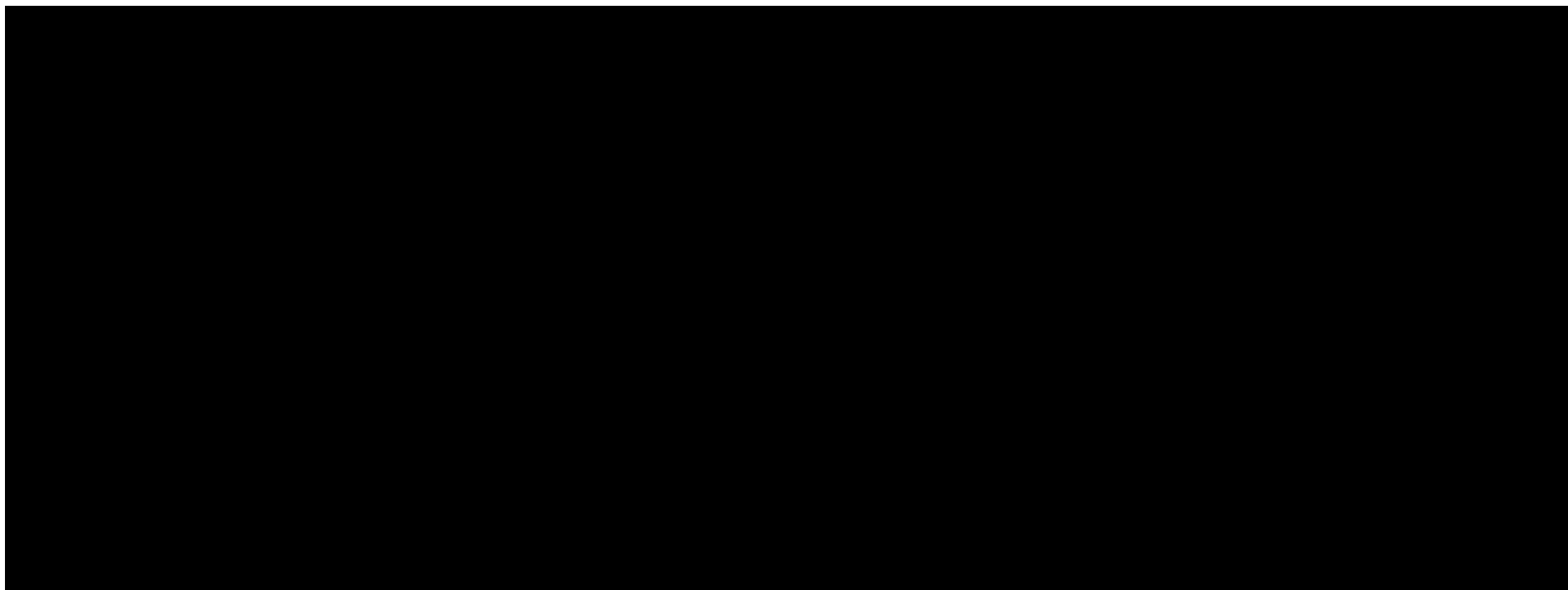

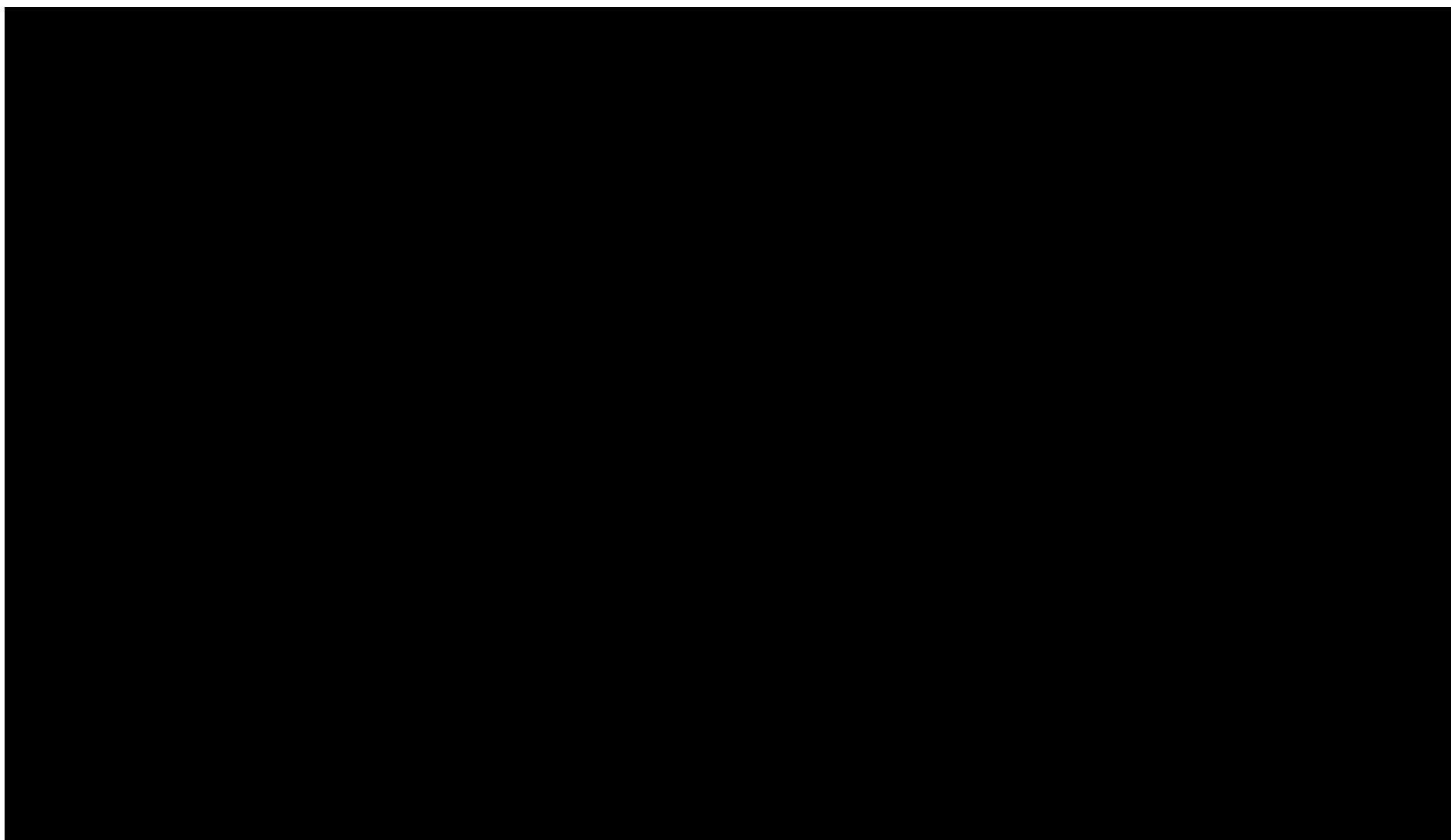
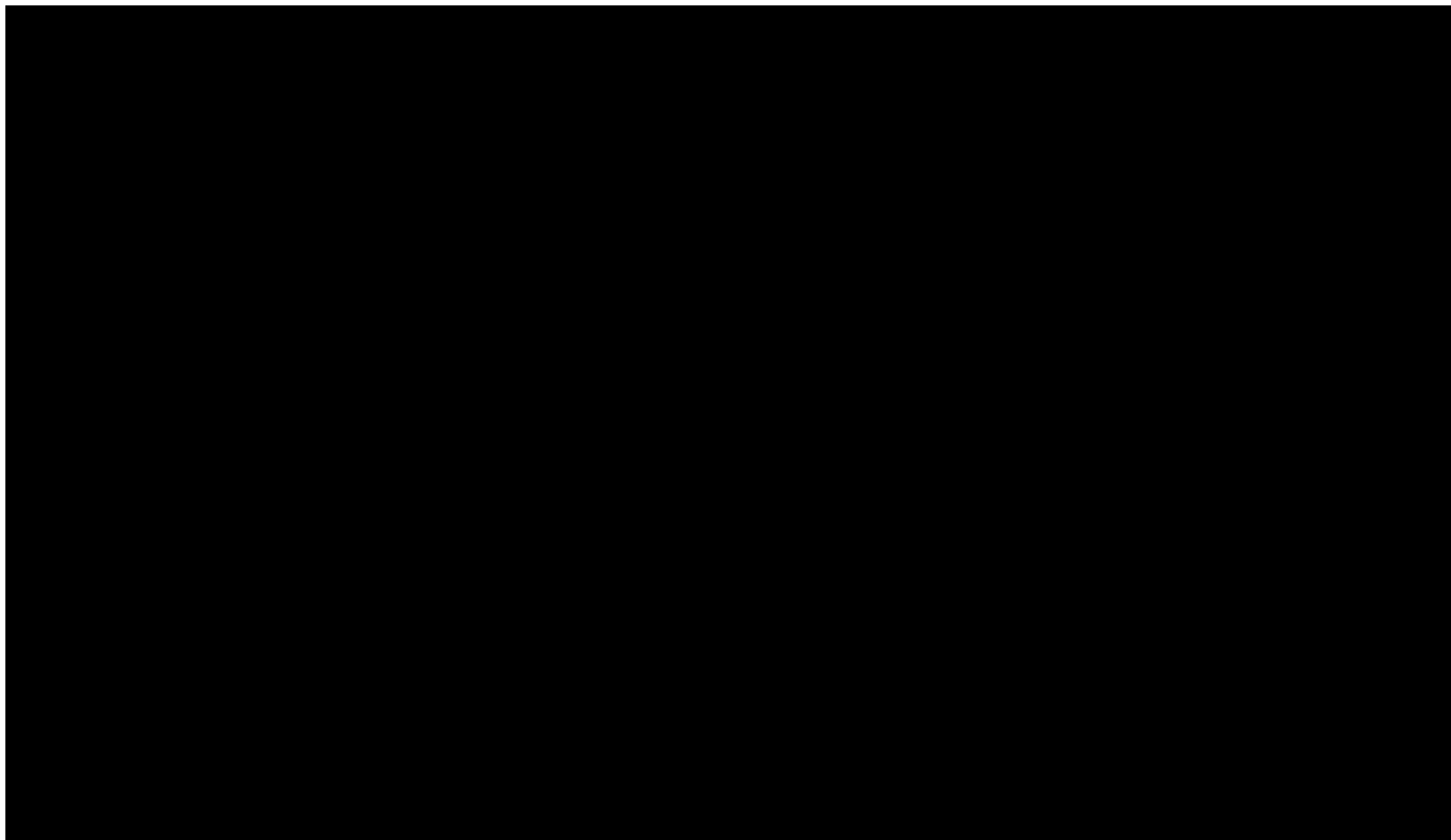


Tabela 62. Podstawowe wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. ICUR dla Tysabri® SC vs. wskazany komparator – część 6.

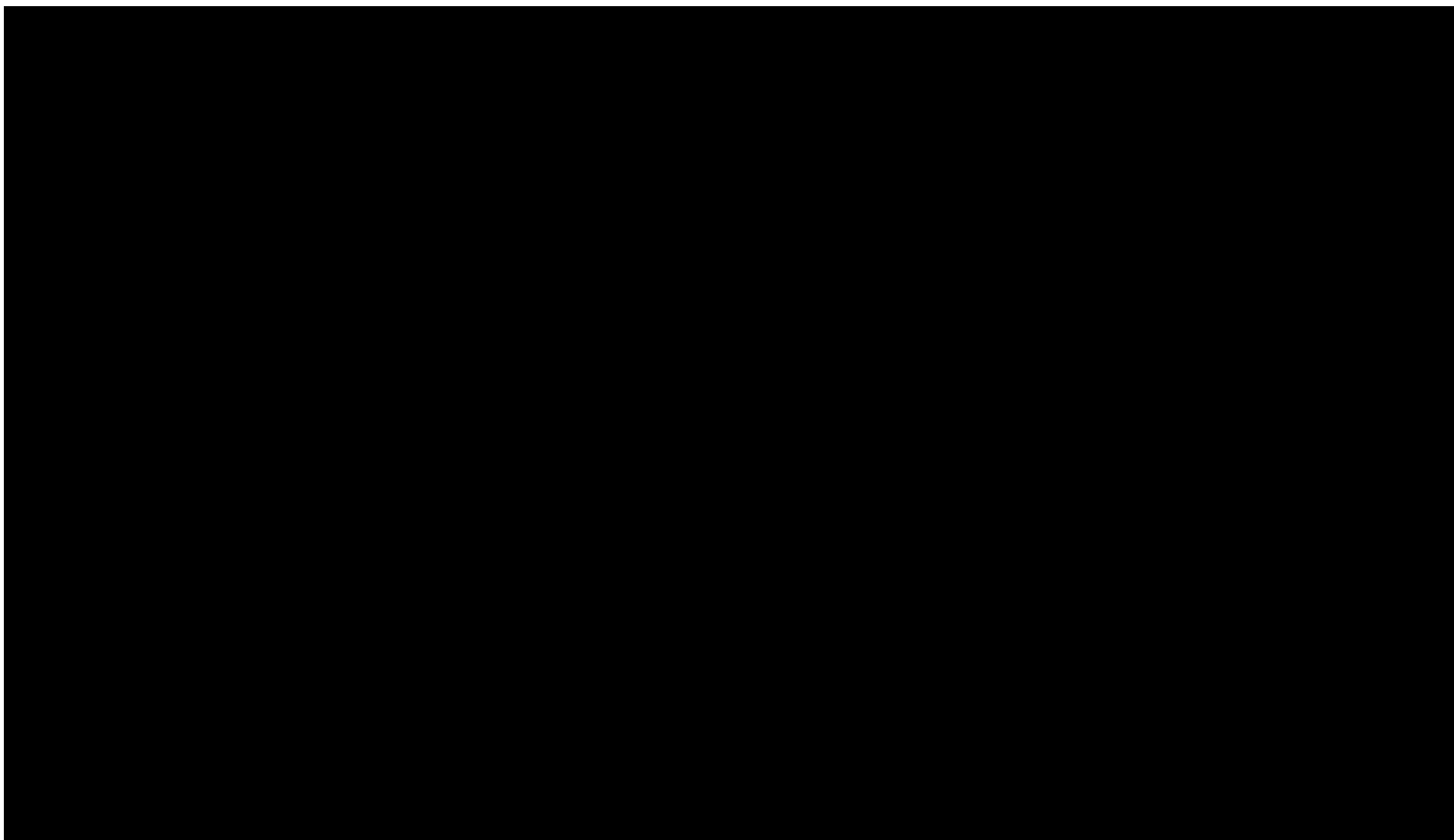
A large rectangular area that has been completely redacted with black ink, obscuring the data from Table 62.

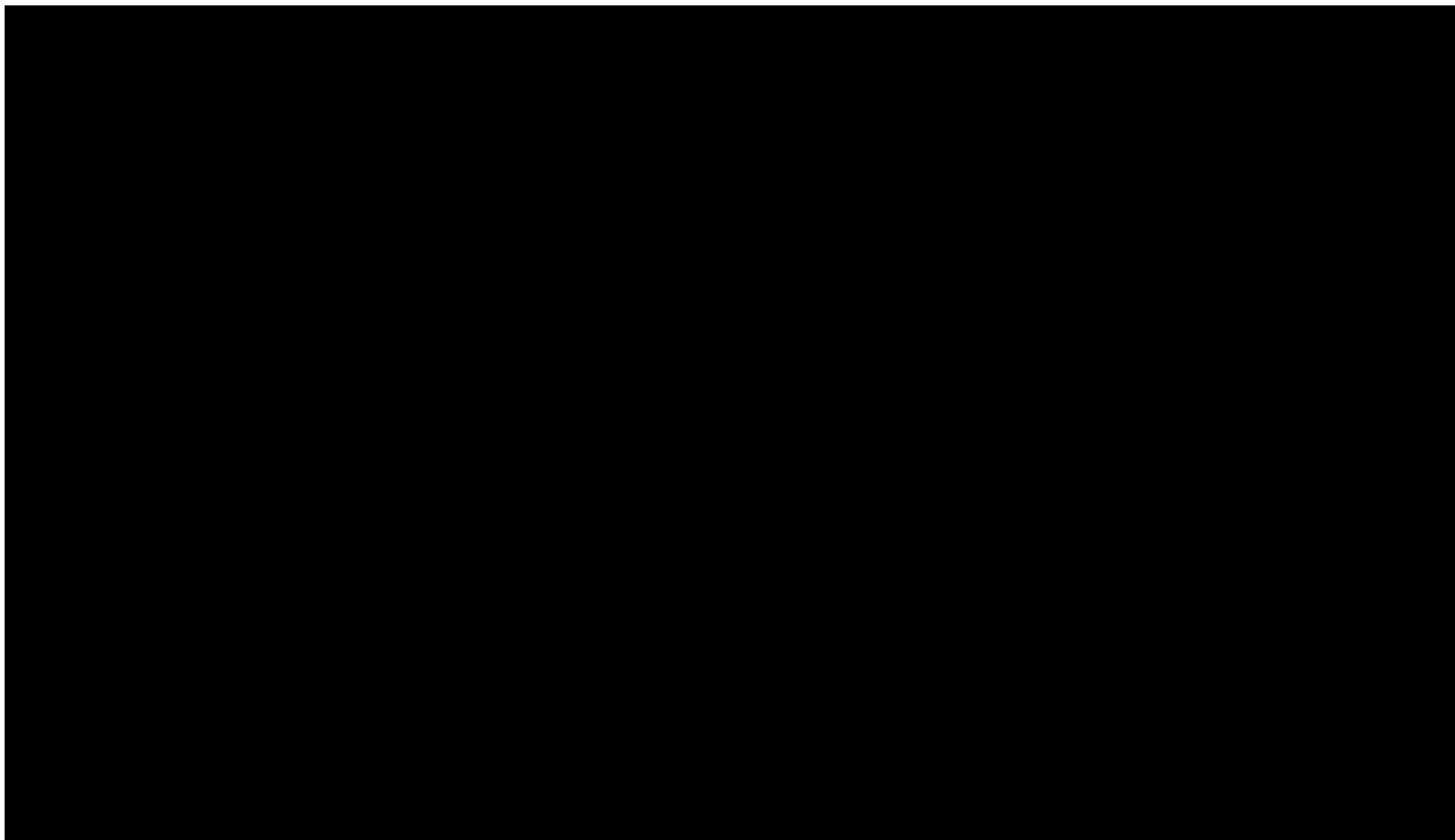
Ocena opłacalności stosowania produktu Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego.



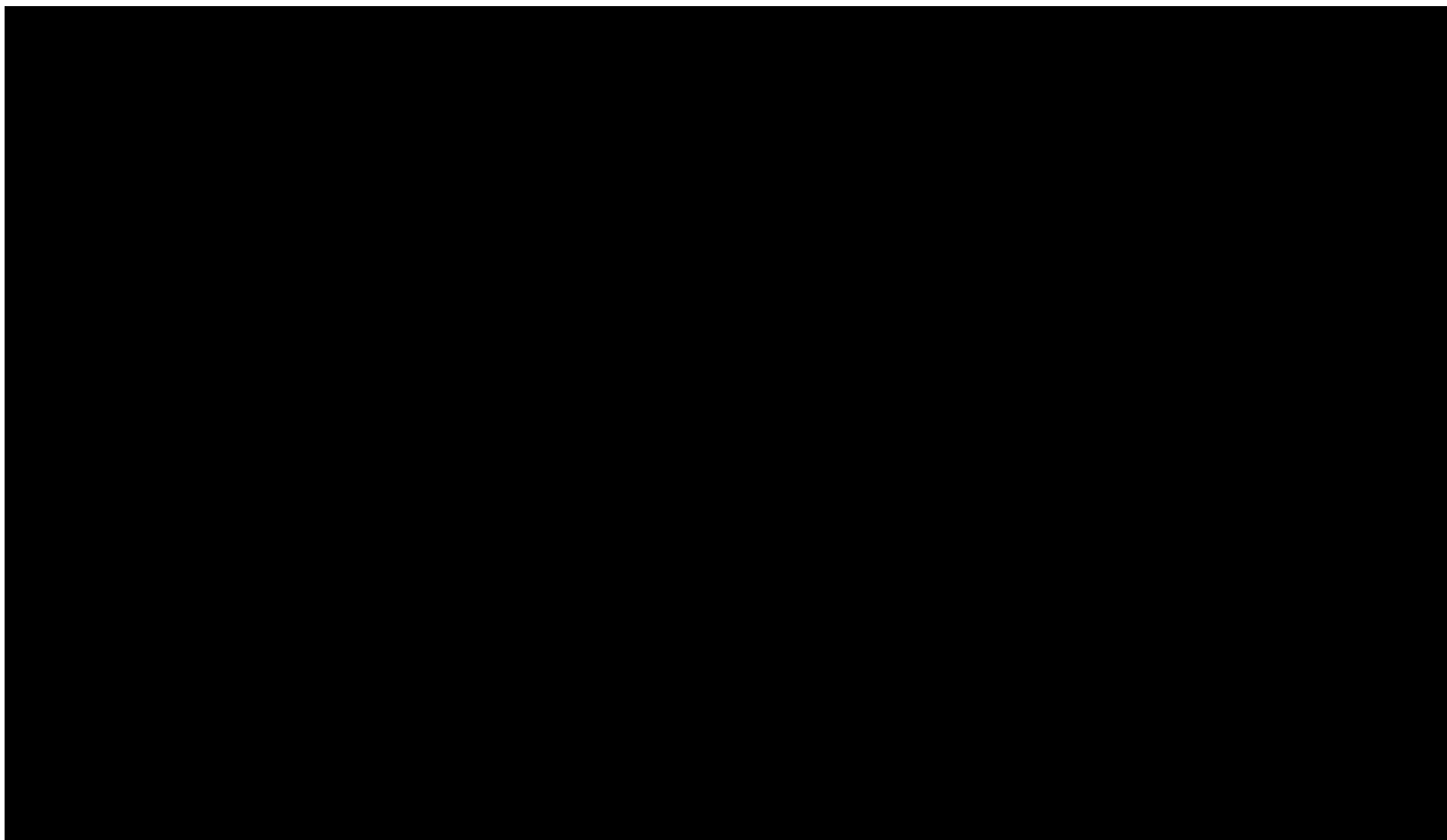


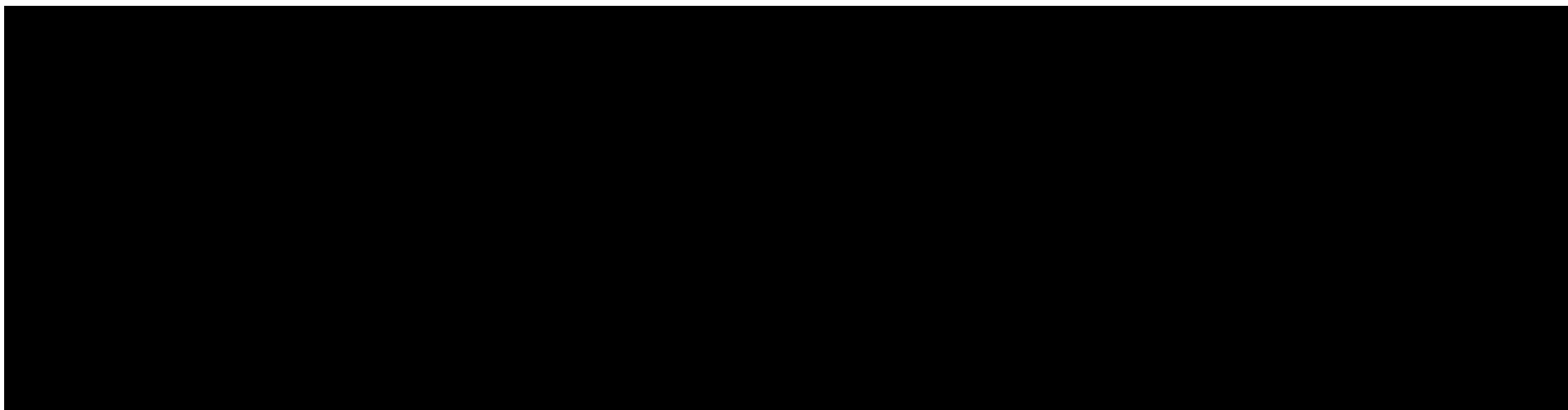
Ocena opłacalności stosowania produktu Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego.





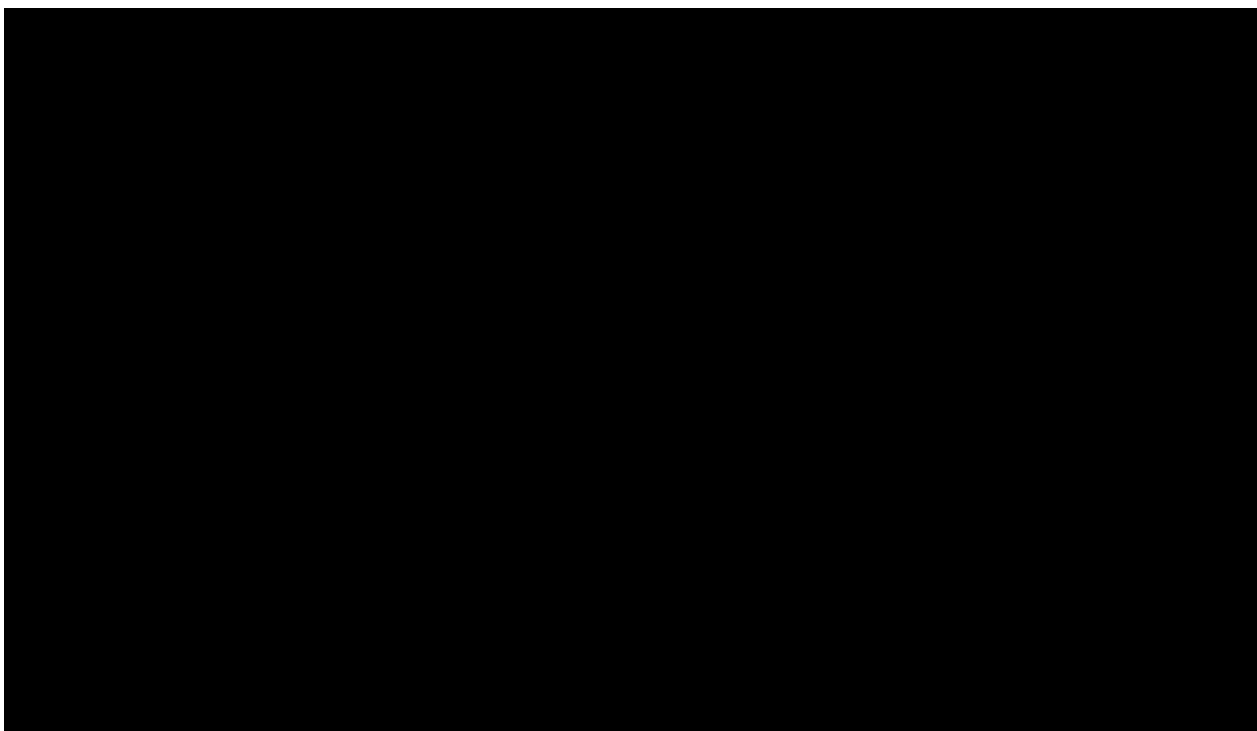
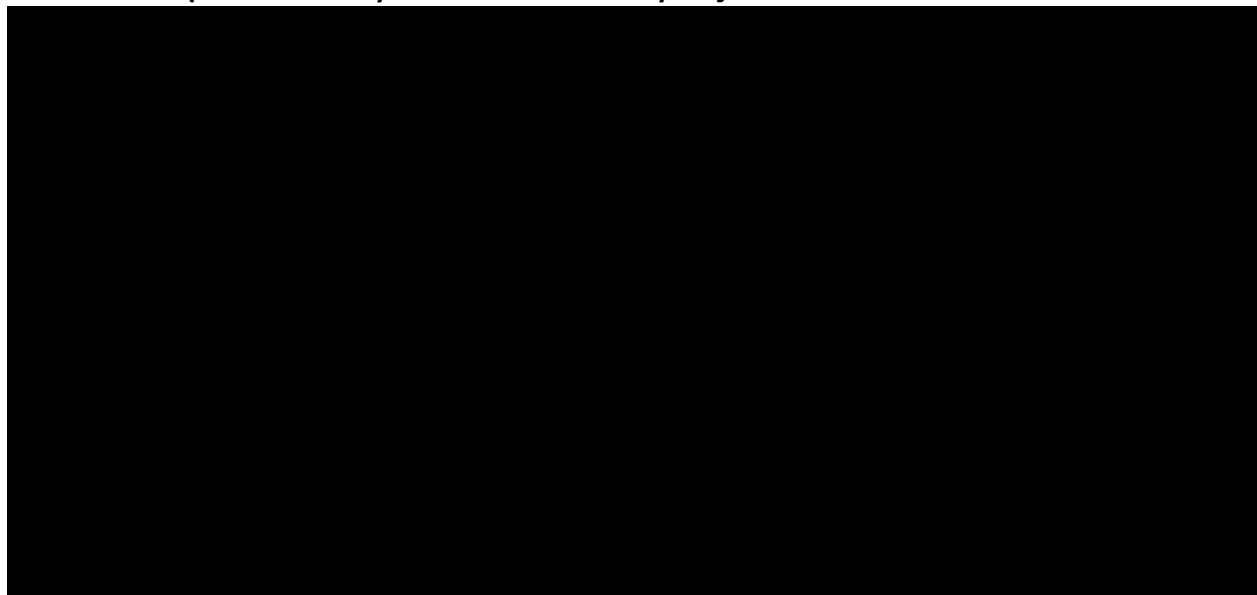
Ocena opłacalności stosowania produktu Tysabri® (natalizumab podawany podskórną) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego.

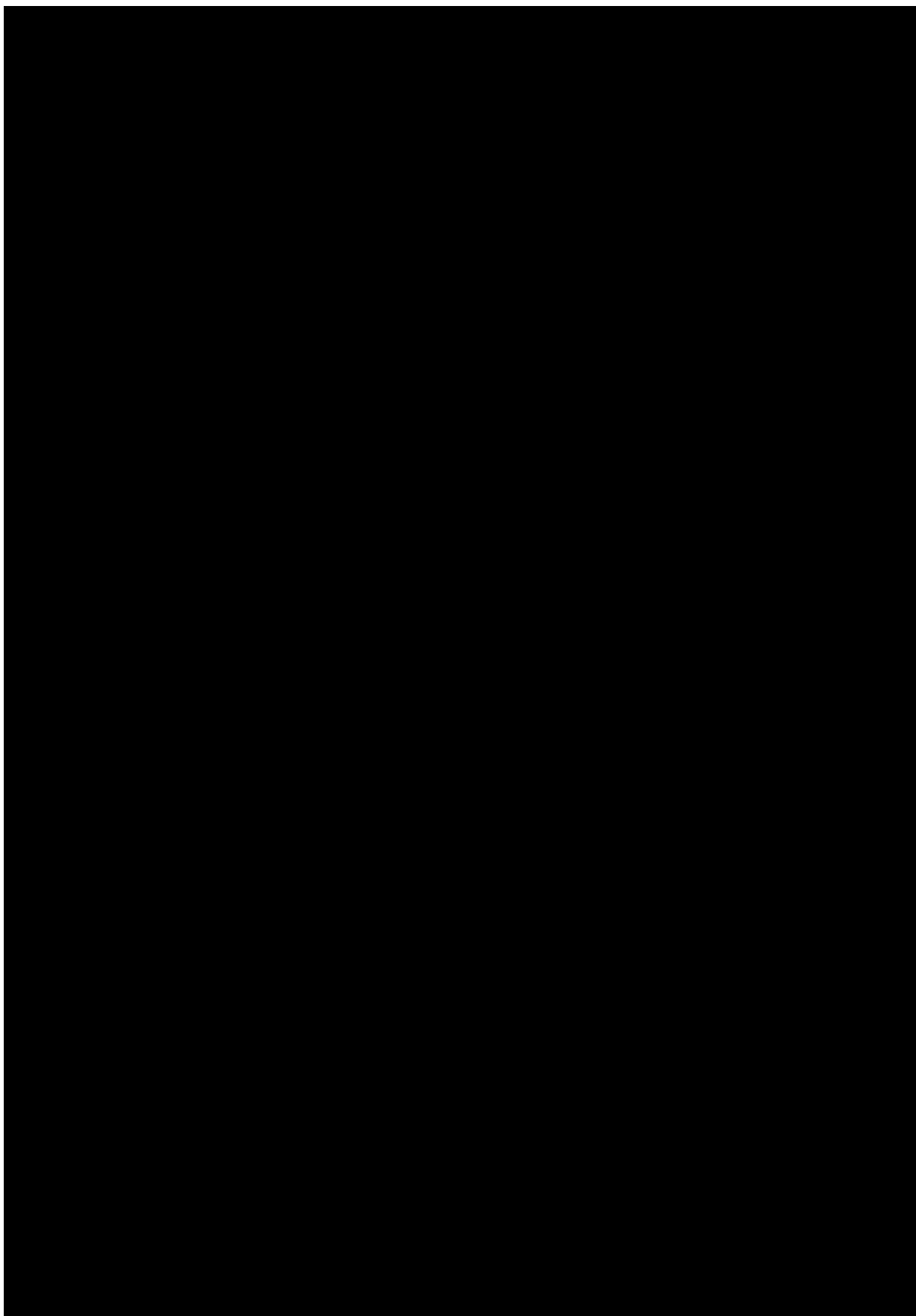


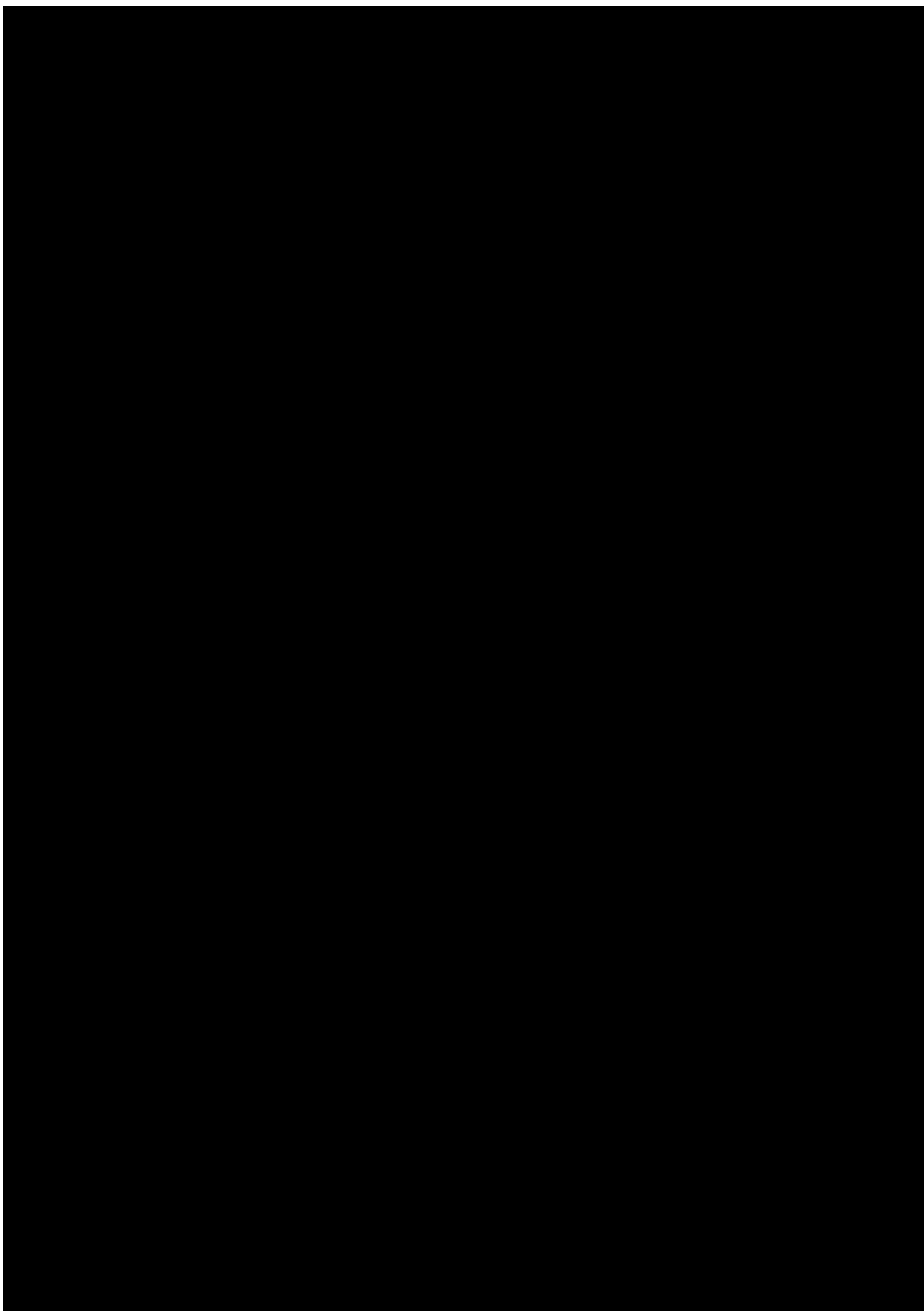


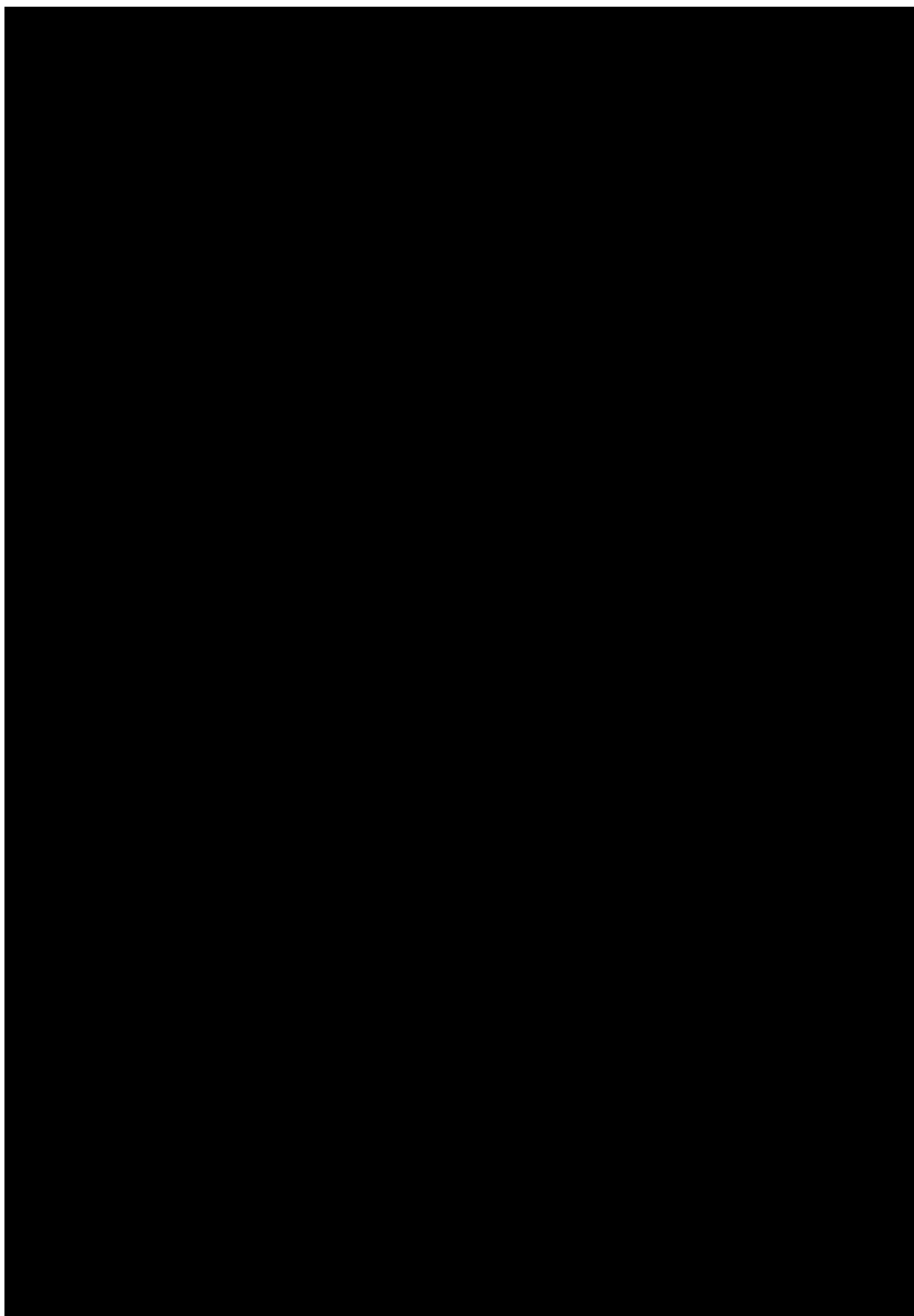
Przeprowadzono 138 scenariusze analizy wrażliwości. Zmianę wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej (opłacalność ↔ brak opłacalności) zaobserwowano w ramach [REDACTED] [REDACTED] scenariuszy analizy wrażliwości, w zależności od komparatora, perspektywy ekonomicznej [REDACTED]. Najczęściej zaobserwowano zmianę wniosków dla porównania z lekiem Betaferon® z perspektywy społecznej [REDACTED] (tabela poniżej).

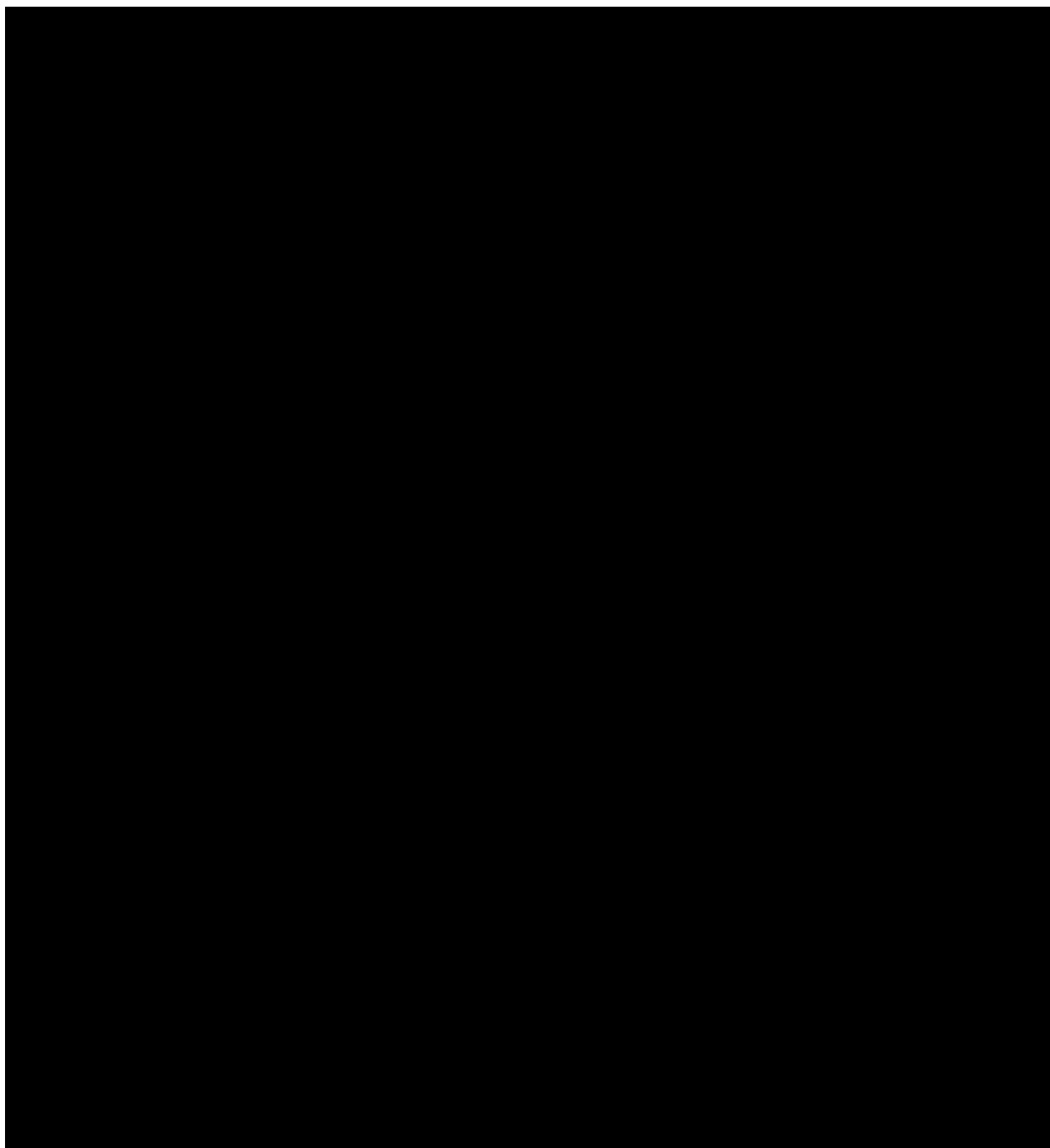
Tabela 63. Częstotliwość zmiany wniosków w deterministycznej analizie wrażliwości.









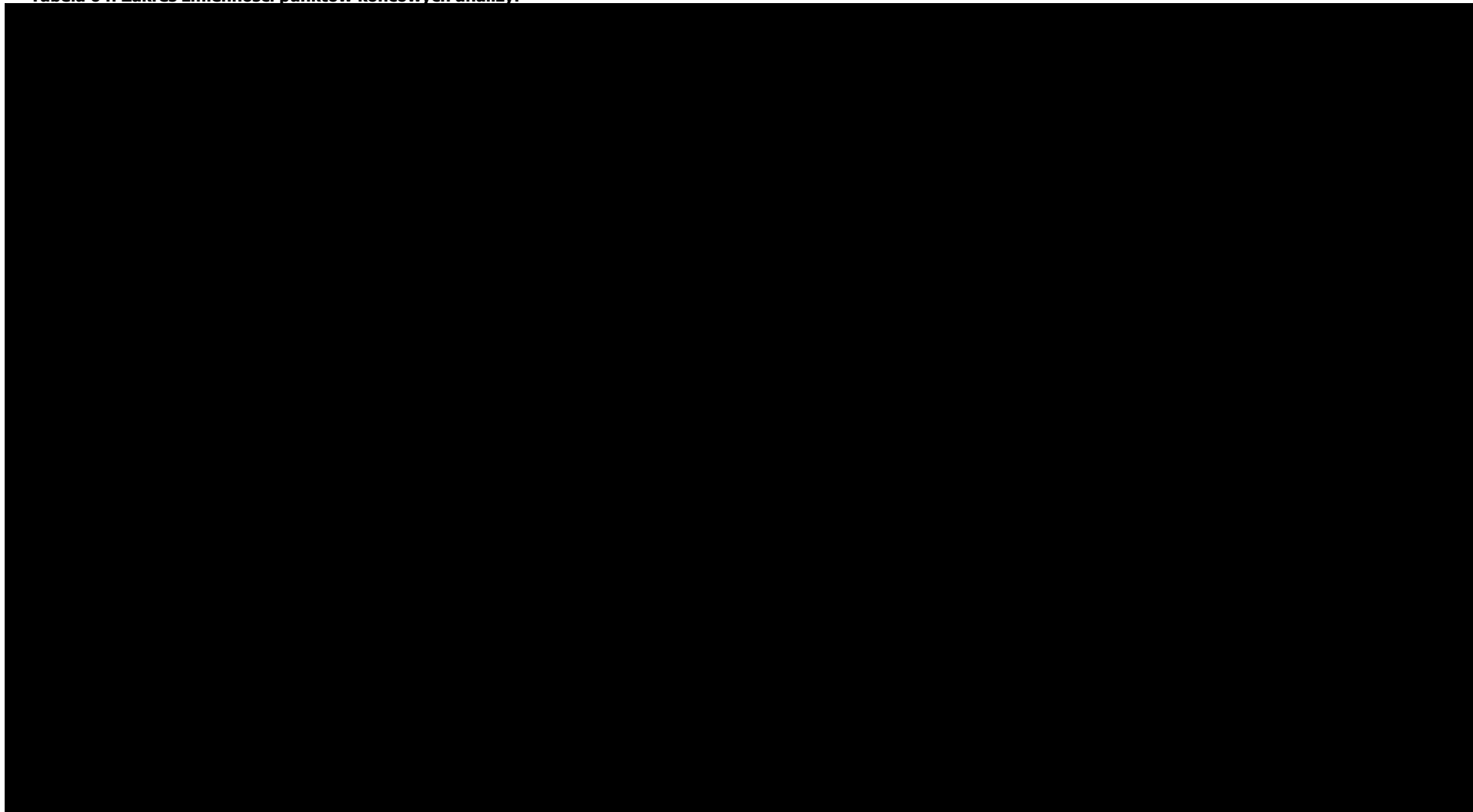


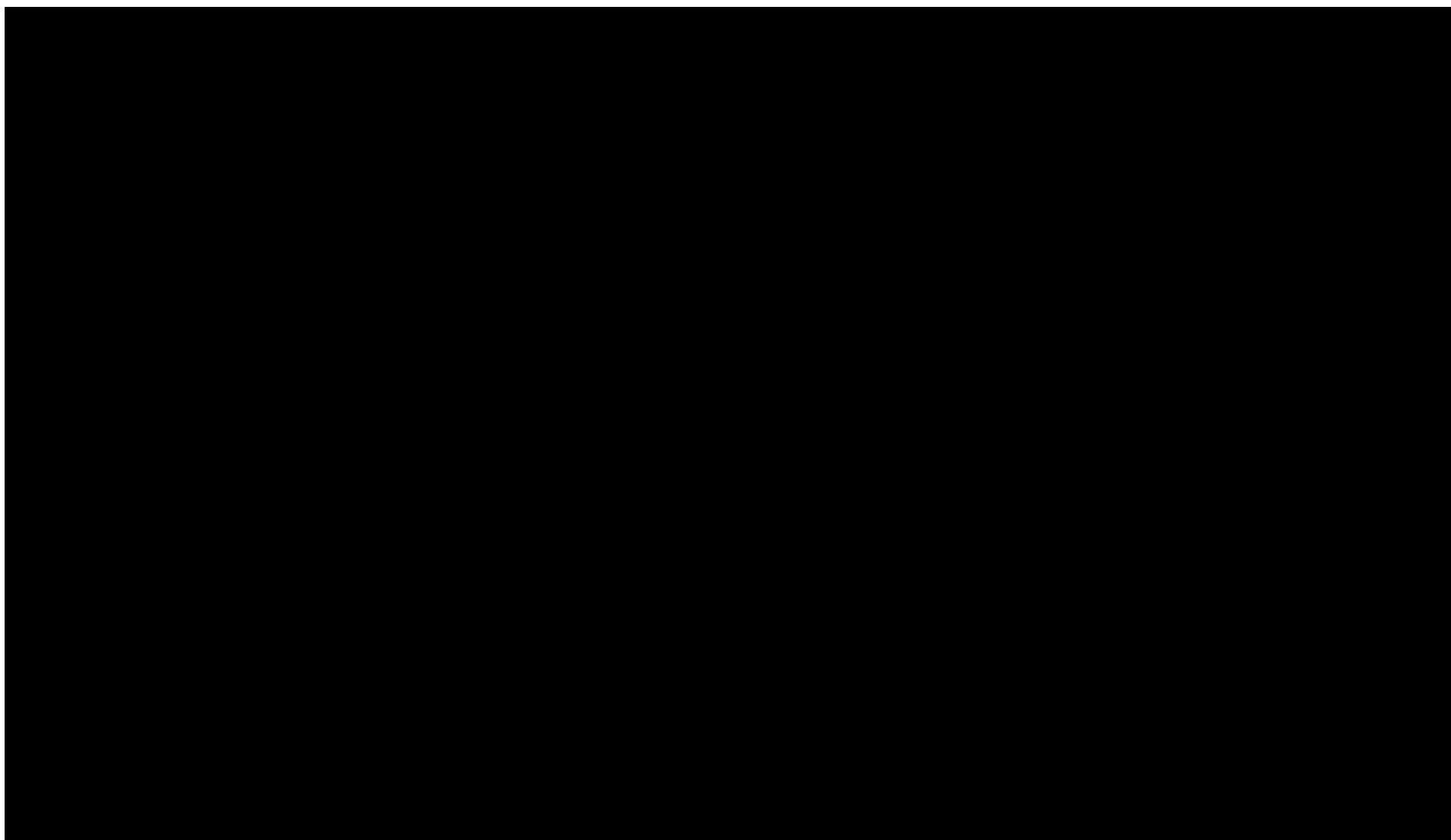
[Redacted text block consisting of several horizontal black bars of varying lengths]

4.2.2. PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

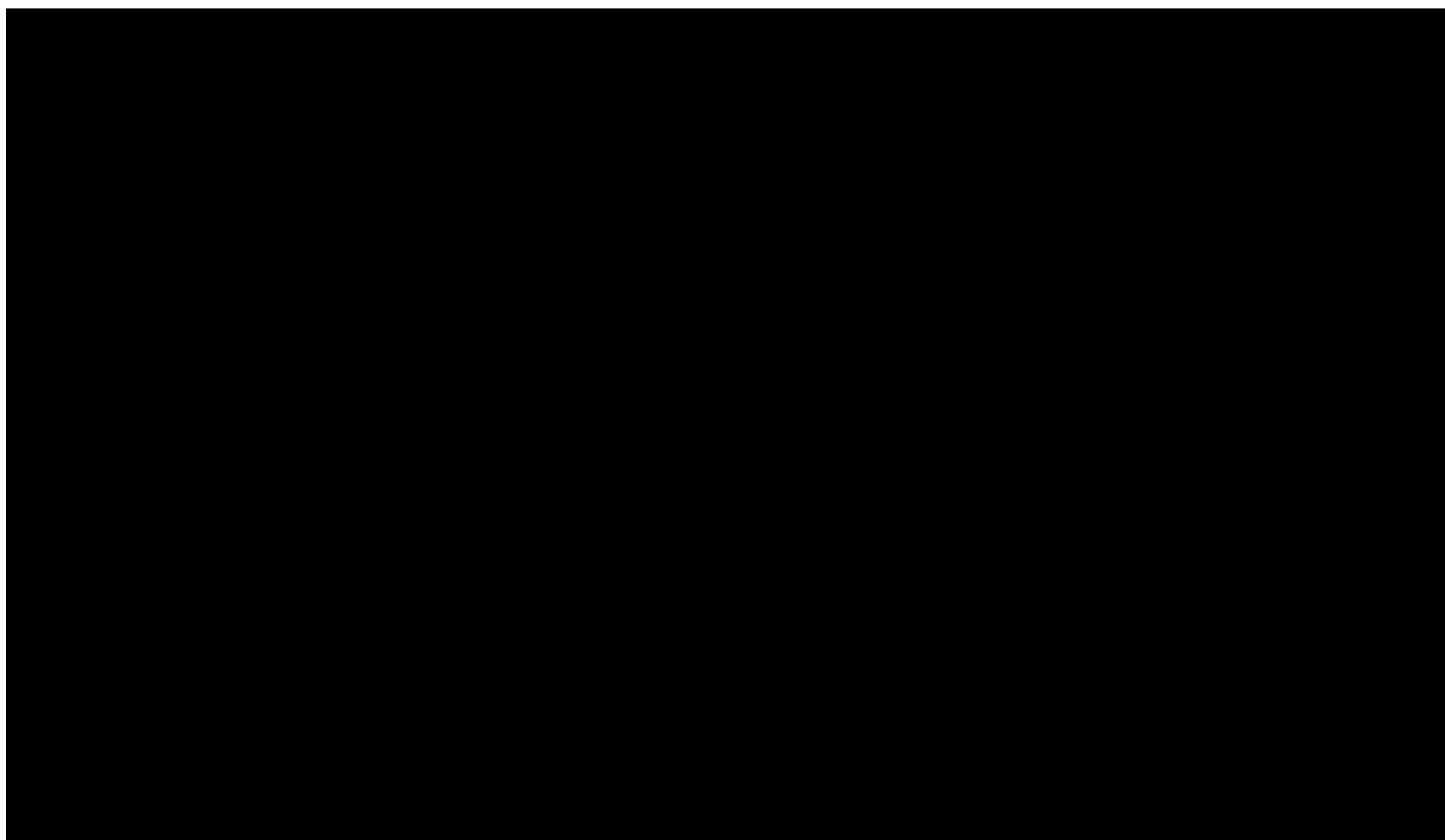
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dotyczące zakresu zmienności wszystkich wyników analizy podstawowej przedstawiono w modelu dołączonym do opracowania (arkusz „PSA”) i w tabeli poniżej.

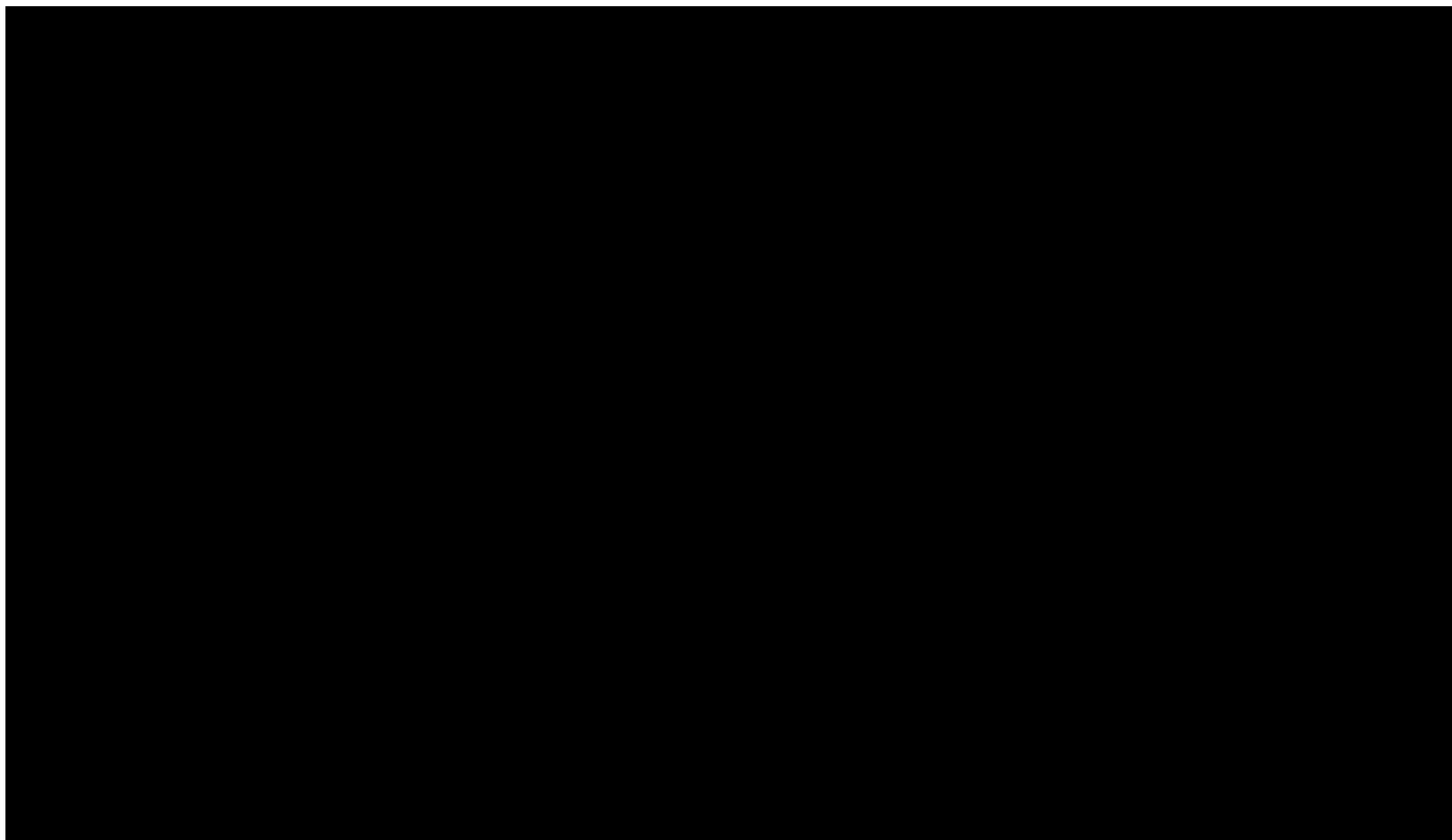
Tabela 64. Zakres zmienności punktów końcowych analizy.

The content of the table is completely redacted with a solid black rectangle.

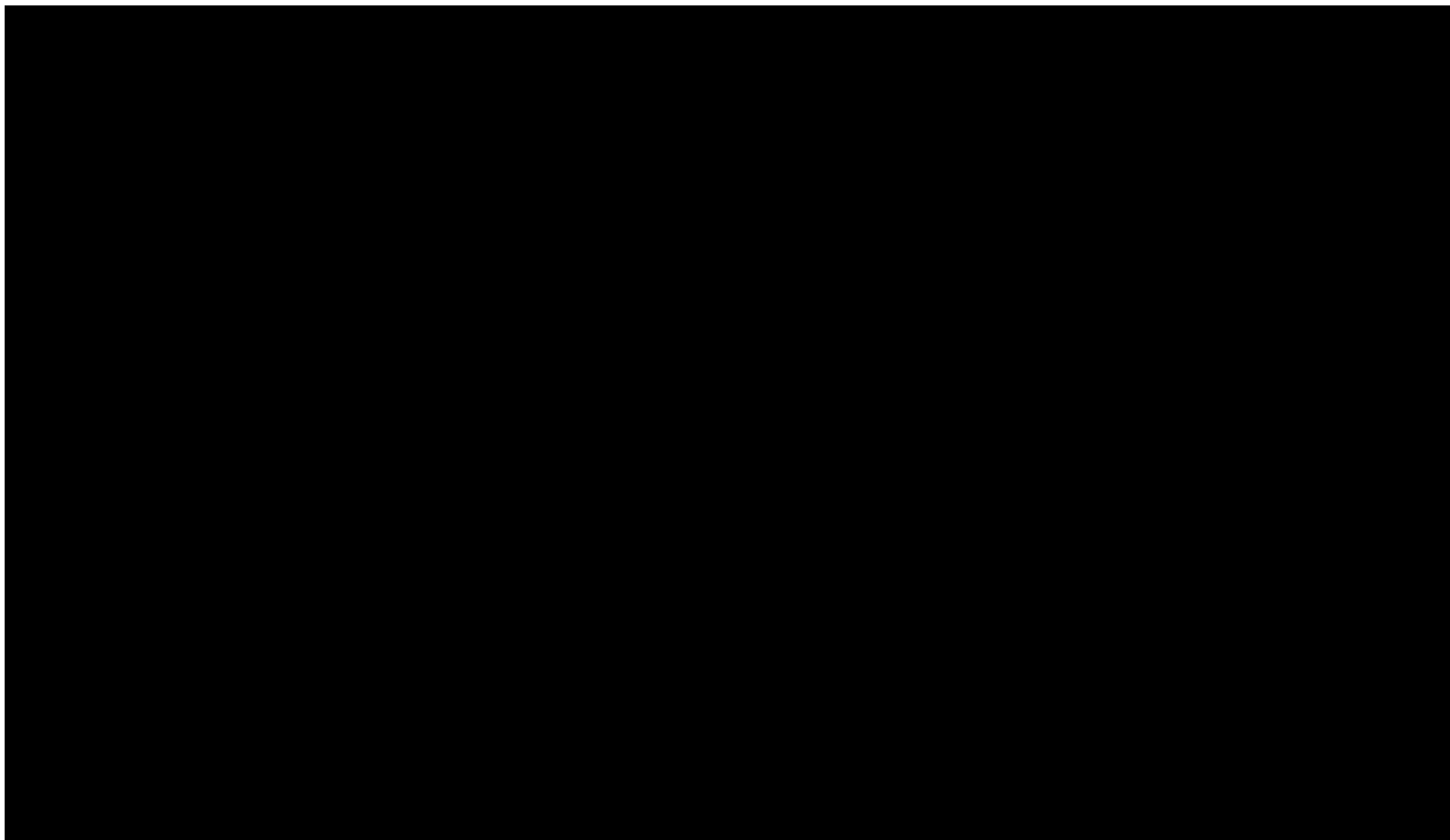


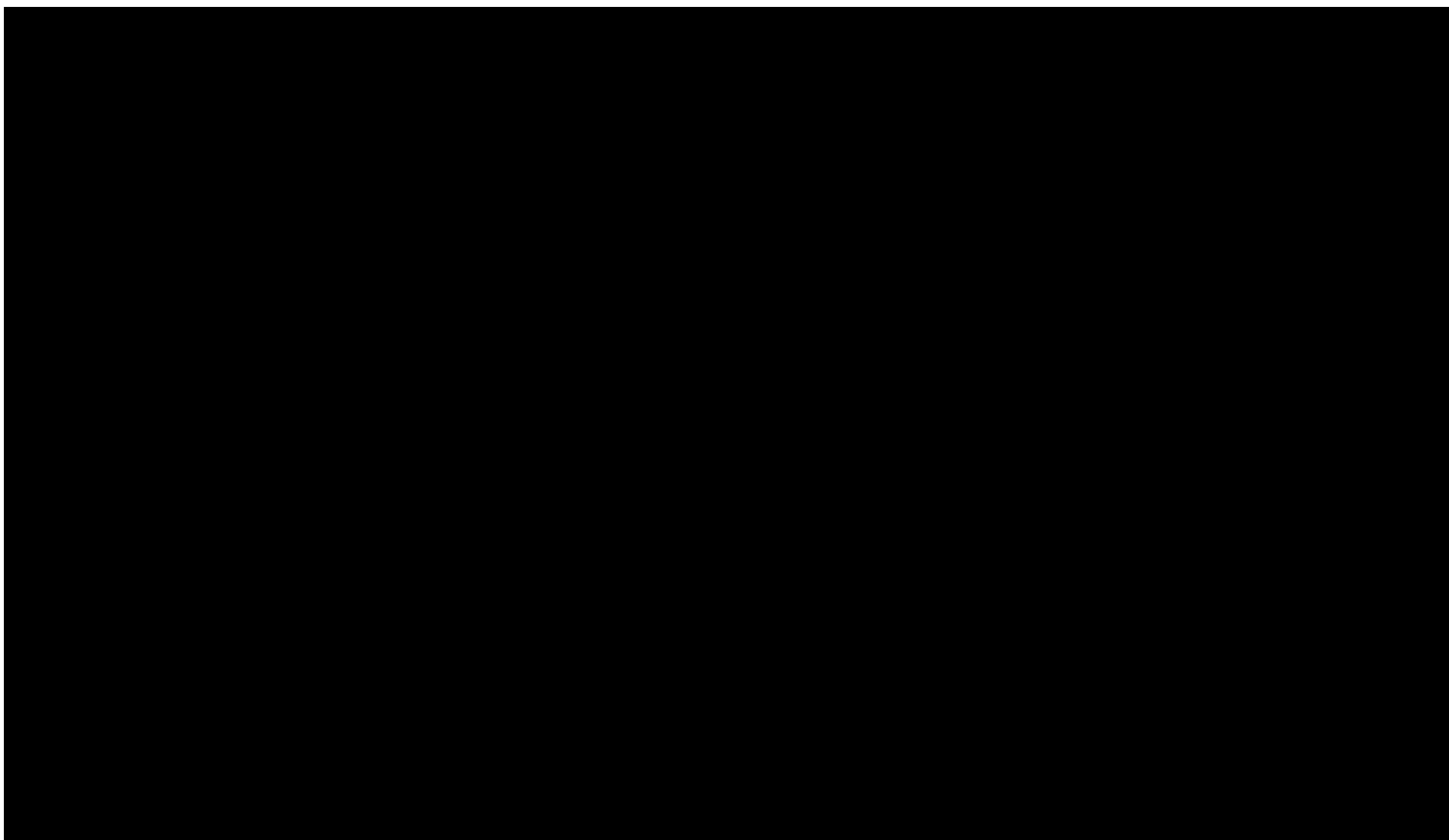
Ocena opłacalności stosowania produktu Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego.



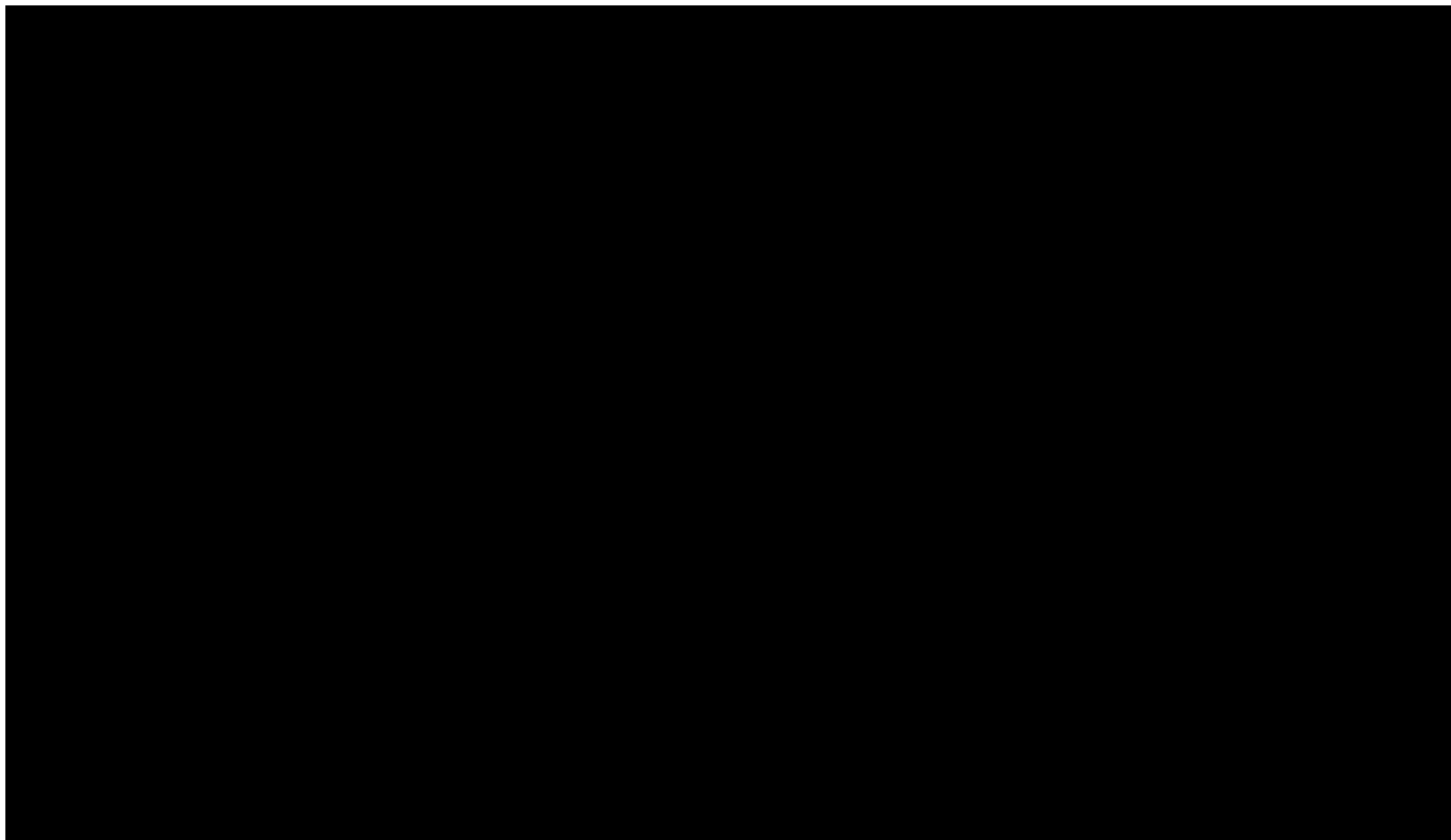


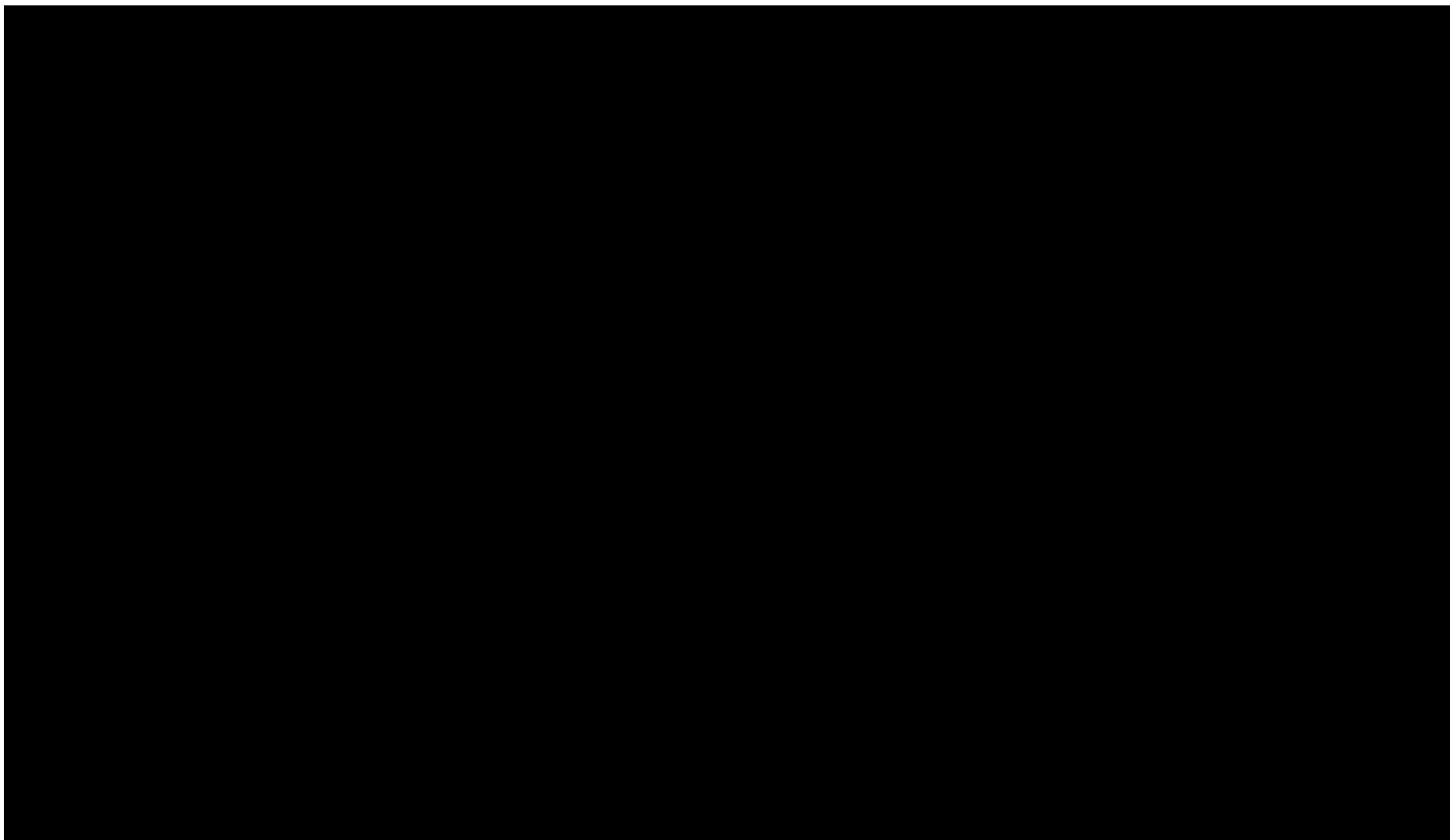
Ocena opłacalności stosowania produktu Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego.



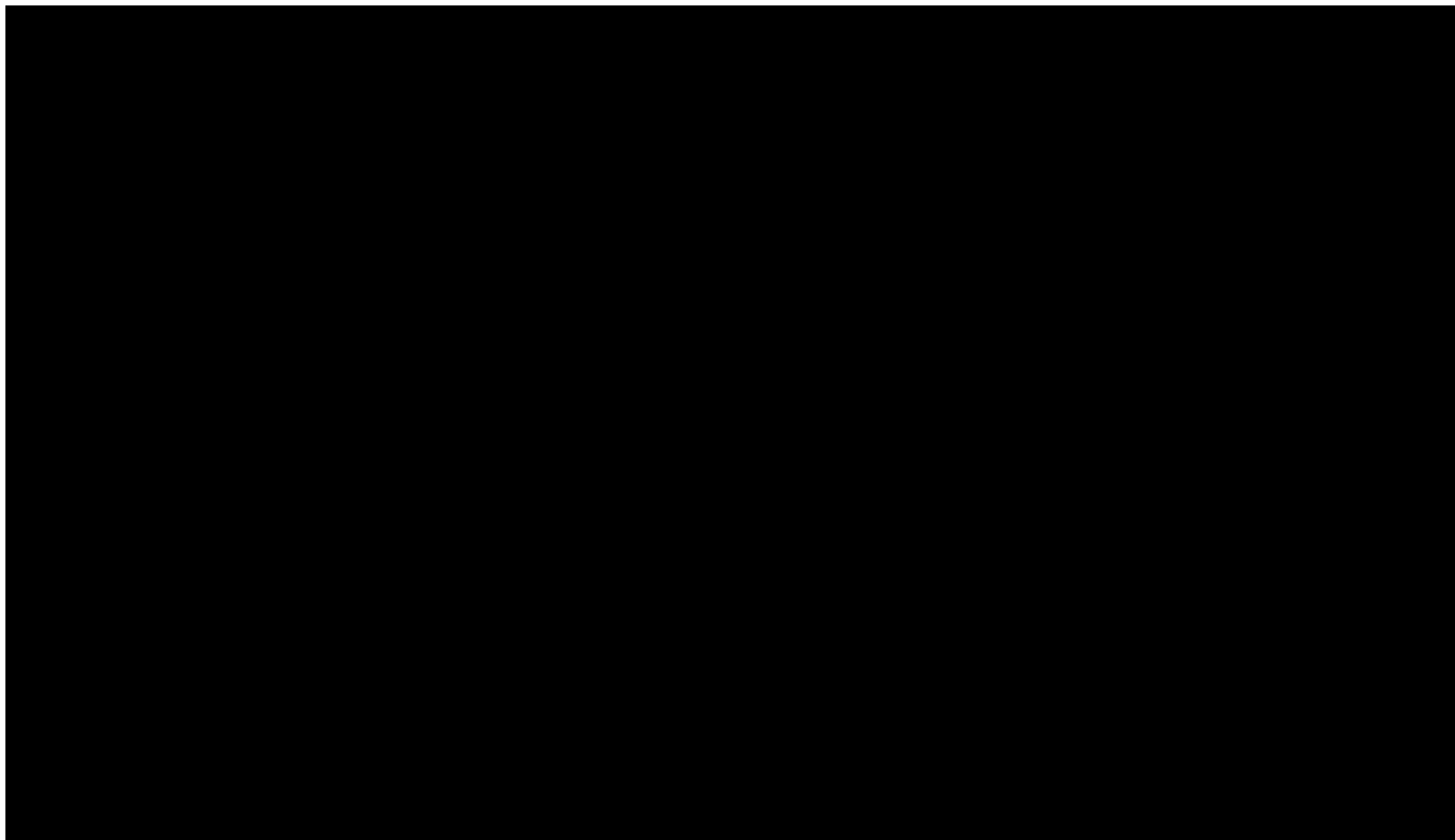


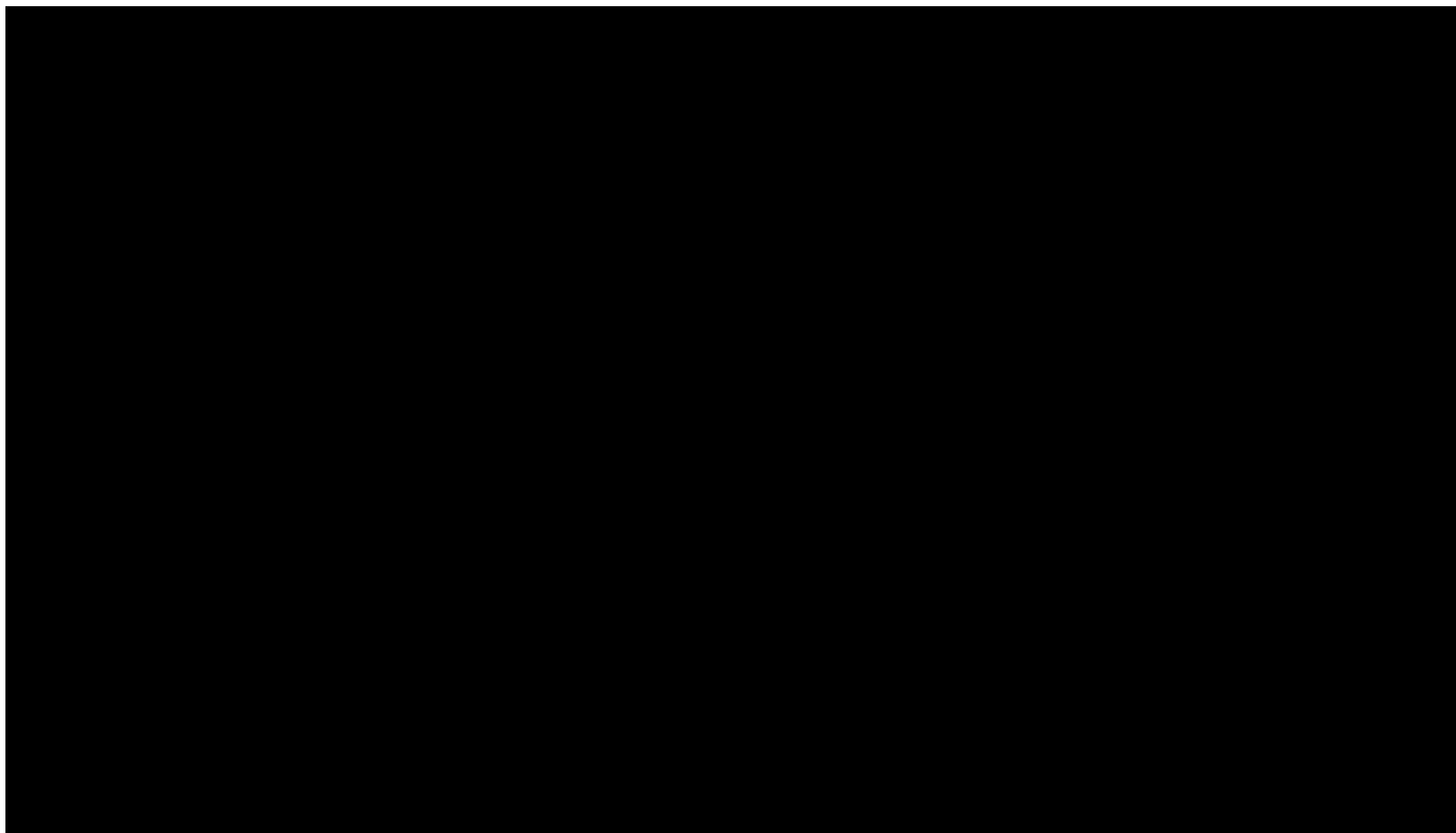
Ocena opłacalności stosowania produktu Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego.



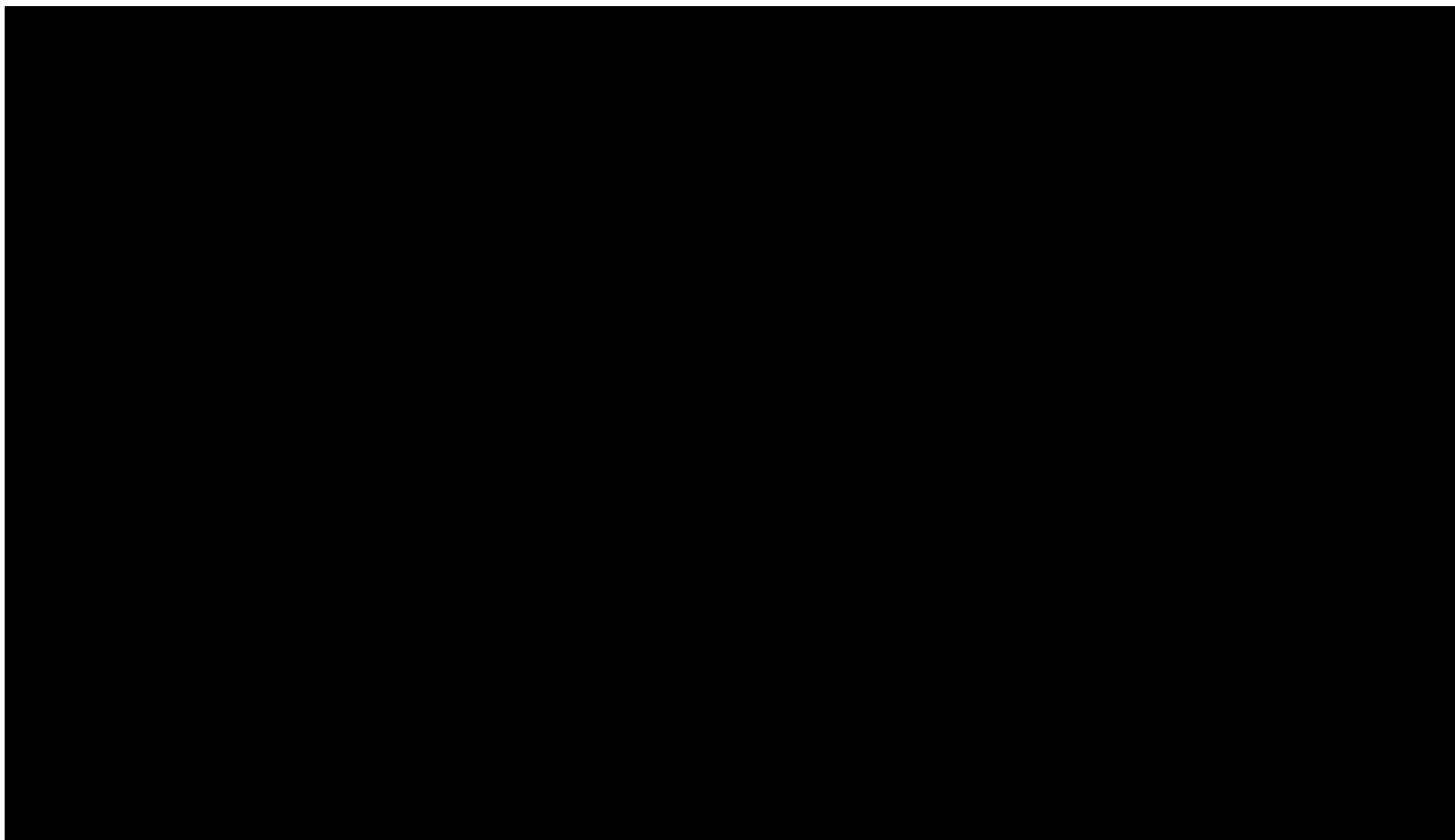


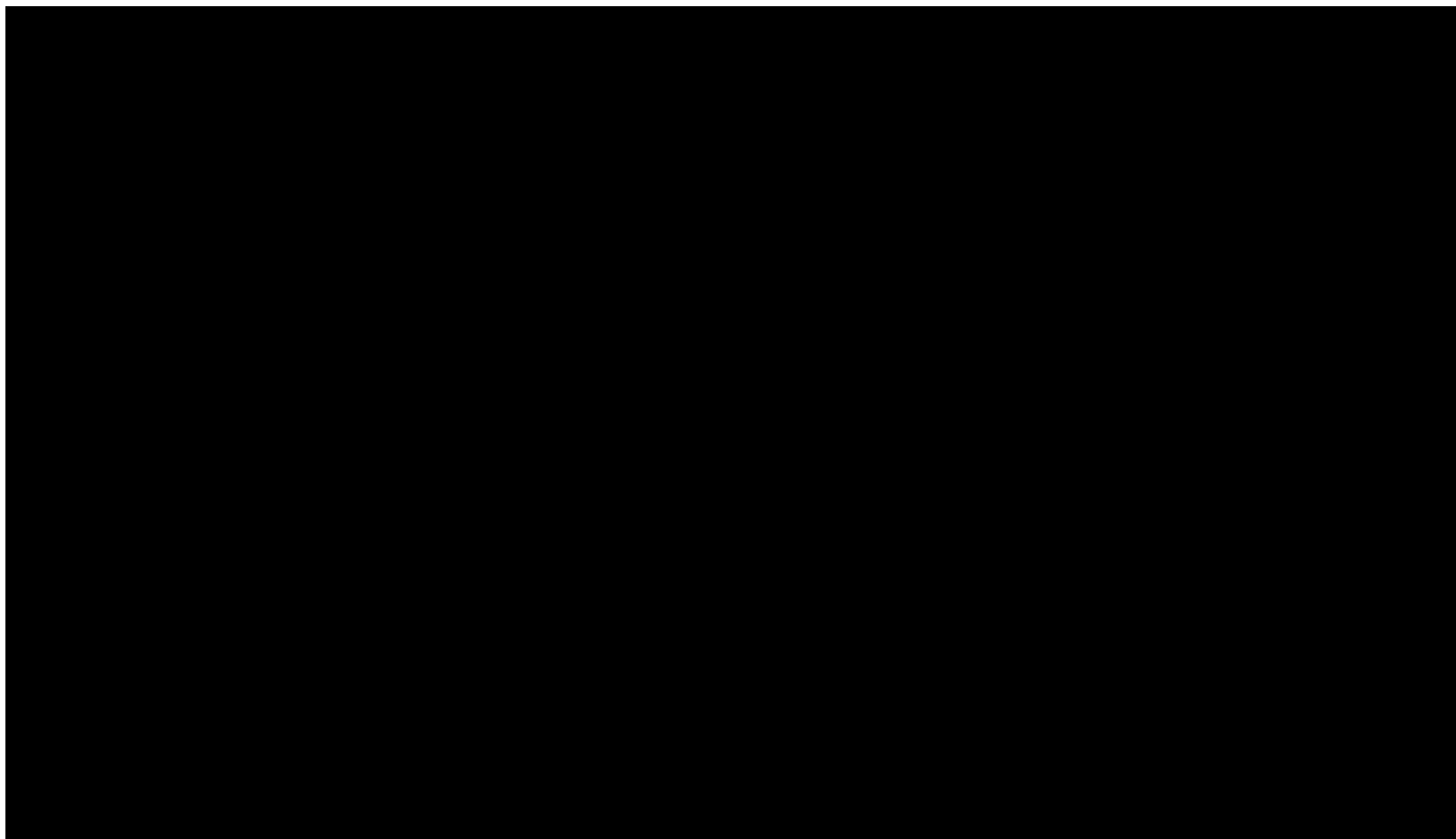
Ocena opłacalności stosowania produktu Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego.



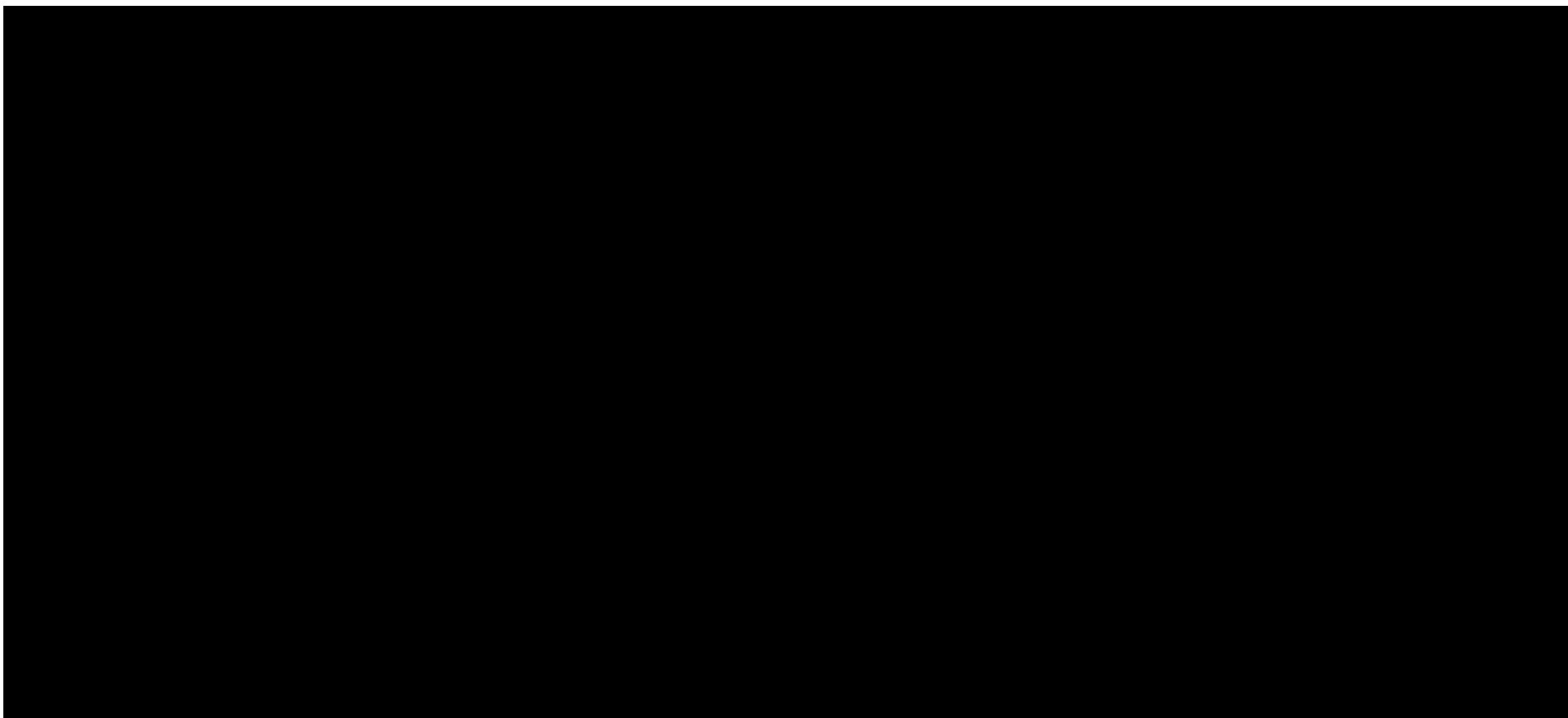


Ocena opłacalności stosowania produktu Tysabri® (natalizumab podawany podskórnice) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego.

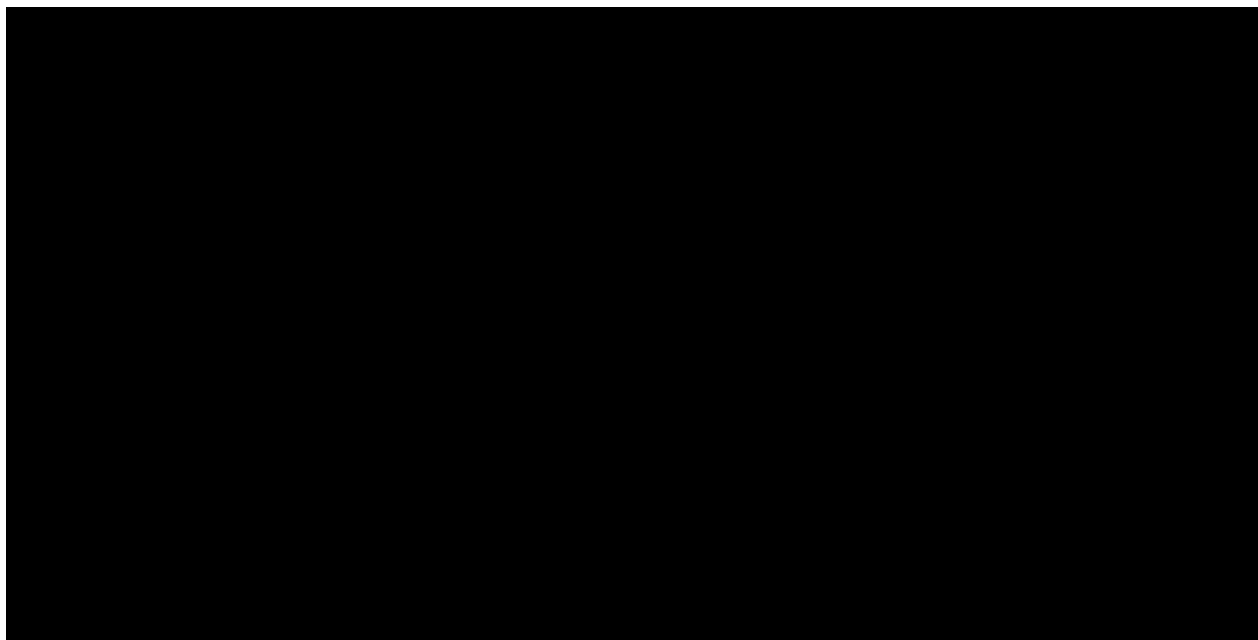




Ocena opłacalności stosowania produktu Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego.



Prawdopodobieństwa zdarzenia, że stosowanie wnioskowanej technologii jest opłacalne względem komparatorów przy progu wynoszącym 175 926 PLN za QALY przedstawiono w tabeli poniżej.



W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykazano wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej.

4.3. WPŁYW WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII NA CZAS PERSONELU

Wyniki badania preferencji drogi podawania natalizumabu wśród pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wykazały silną tendencję na korzyść natalizumabu podawanego podskórnie (90%-96% pacjentów preferowało postać SC; wysoka satysfakcja z leczenia natalizumabu SC dotyczyła 98%-99% pacjentów) [264]. Co więcej badanie SISTER wykazało, że stosowanie natalizumabu podawanego podskórnie w miejsce natalizumabu podawanego dożylnie wiązało się ze skróceniem czasu podawania leku średnio o 1,5 godziny [264]. Analogicznie, badanie EASIER [267] wykazało, że natalizumab podawany podskórnie wiązał się ze:

- zmniejszeniem czasu podawania leku o 49% (około 74 minut);
- zmniejszeniem czasu jaki personel medyczny przeznacza na pacjenta o 55% (około 16 minut);
- zmniejszeniem czasu zajmowania miejsca w szpitalu przez pacjenta o 59% (około 74 minuty)

względem natalizumabu podawanego dożylnie.

Uwzględniając wyniki ww. badań autorzy analiz ekonomicznych [265], [266] wykazali, że stosowanie natalizumabu podawanego podskórnie w miejsce natalizumabu podawanego dożylnie wiąże się z

istotnymi oszczędnościami w zakresie kosztu podawania leków i kosztu czasu utraconego przez pacjenta na leczenie.

Na uwagę zasługuje, że w ramach niniejszej analizy ww. aspekty nie zostały uwzględnione z uwagi na charakter wnioskowanego wskazania [REDAKTED]

Niemniej jednak poniżej przedstawiono wyniki analizy potwierdzającej obecność oszczędności w zakresie kosztu podawania wnioskowanej technologii w miejsce natalizumabu IV.

Tabela 66. Wpływ wnioskowanej technologii na czas pracy personelu medycznego

		Tysabri® IV	Tysabri® SC	Różnica
Wyniki na 1 podanie				
Czas pacjenta przeznaczony na podanie i monitorowanie leku	SISTER [264]	2,8 godz.	1,3 godz.	-1,5 godz.
	EASIER [267]	152 min.	78 min.	-74 min.
Czas personelu medycznego [267]		29 min.	13 min.	-16 min.
Czas zajmowania miejsca przez pacjenta [267]		125 min.	51 min.	-74 min.
Wyniki w skali roku (13,04464286 podań w roku)				
Czas pacjenta przeznaczony na podanie i monitorowanie leku	SISTER [264]	36,5 godz.	17,0 godz.	-19,6 godz.
	EASIER [267]	33,0 godz.	17,0 godz.	-16,1 godz.
Czas personelu medycznego		6,3 godz.	2,8 godz.	-3,5 godz.
Czas zajmowania miejsca przez pacjenta		27,2 godz.	11,1 godz.	-16,1 godz.

Przedstawione obliczenia wykazały, że zastąpienie natalizumabu podawanego dożylnie przez wnioskowaną technologię mogłoby wiązać się z redukcją:

- czasu jaki pacjent przeznacza na przyjmowanie natalizumabu w ciągu roku o 16-20 godzin;
- czasu jaki personel medyczny (głównie pielęgniarka) przeznacza na podawanie natalizumabu o 3,5 godziny rocznie;
- czasu zajmowania miejsca w szpitalu przez pacjenta o 16 godzin rocznie.

Powyższe oznacza, że świadczeniodawca realizujący program lekowy dla natalizumabu w ciągu roku jest w stanie obsłużyć 2,5-krotnie więcej pacjentów leczonych natalizumabem podawanym podskórnie niż natalizumabem podawanym dożylnie (oceniając na podstawie czasu zajmowania miejsca w szpitalu przez pacjenta: 125 min. vs 52 min. na 1 podanie [267]).

5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY

Modelowanie przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych [82]. Model został zaprojektowany mając na celu wyeliminowanie większości ograniczeń dostępnych modeli ekonomicznych.

Modelowanie przeprowadzono z uwzględnieniem ograniczonych informacji na temat długookresowych wyników zdrowotnych stosowania porównywanych interwencji i przy braku badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z opcjonalnymi technologiami refundowanymi – por. rozdziały: 2.5. i 3.6. niniejszego opracowania.

Do ograniczeń modelowania należy zaliczyć również dostępność informacji na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji w warunkach praktyki klinicznej w Polsce. Przy braku innych wiarygodnych źródeł informacji dotyczących pacjentów z analizowanej populacji (tylko SOT i RES lub np. tylko z RRMS) w opracowaniu wykorzystano opublikowane źródła, których ograniczenia wymagały przyjęcia pewnych założeń (por. rozdział 3.7.).

Najważniejszym ograniczeniem wykorzystanego modelu ekonomicznego jest założenie braku sekwencyjności terapii modulującej przebieg stwardnienia rozsianego – założono, że po zaprzestaniu leczenia z wykorzystaniem porównywanych opcji terapeutycznych pacjent poddawany jest wyłącznie opiece wspomagającej. To założenie, powielane przez większość modeli ekonomicznych dla stwardnienia rozsianego [82], jest problematyczne, gdyż może nie odzwierciedlać praktyki klinicznej. Niemniej jednak z uwagi na charakter docelowej populacji pacjentów, brak możliwości zastosowania kolejnych skutecznych opcji terapeutycznych może dotyczyć znacznej części pacjentów z analizowanej populacji.

Wszystkie założenia przedstawione w rozdziale 3.10. można zakwalifikować do grona ograniczeń przeprowadzonego modelowania. Większość, jeżeli nie wszystkie, odzwierciedlają założenia innych analiz ekonomicznych przeprowadzanych w warunkach polskich [66], [67], [68], [198], [199], [233], [234], [235], [236], [237], [238], [254], [255].

6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA

6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA

Skonstruowany na potrzeby analizy model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych (również w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości nie zaobserwowano istotnych różnic w wynikach poszczególnych symulacji przy prognozie wynoszącej $p = 0,05$).

6.2. OCENA KONWERCENCJI WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI ANALOGICZNYCH PORÓWNAŃ EKONOMICZNYCH – PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH

Mając na uwadze ograniczenia modelu, przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia analogicznego porównania ekonomicznego.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (dostęp przez embase.com), MEDLINE (dostęp przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb; zasoby aktualizowane do marca 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta>), ISPOR Scientific Presentation Database (http://www.ispor.org/research_study_digest/research_index.asp), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44], *Pharmacoeconomics Open* (link.springer.com/journal/41669), *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology* (www.pharmacoeconomics.ru), *Journal of Health Policy & Outcomes Research* (www.jhpor.com/), *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways*, *The Open Pharmacoeconomics & Health Economics Journal*, Web of Knowledge, zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL; *Polska Bibliografia Lekarska*), bazę raportów HTA przy DIMDI (www.dimdi.de), portal AOTMiT oraz portale internetowe zagranicznych agencji oceny technologii medycznych, w tym m.in.: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Wielka Brytania, *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy, *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja, *Belgian Health Care Knowledge Centre* (KCE), Belgia, *National Center for Pharmacoeconomics* (NCPE), Irlandia, *State Institute for Drug Control* (SUKL), Czechy.

Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wyników analizy ekonomicznej (CUA, CEA, CMA, CBA itd., zgodnie z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej przedstawianej przez Drummond i wsp. [2]) zastosowania wnioskowanej technologii (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego z grupy SOT i/lub RES (w przypadku braku badań dotyczących pacjentów z grupy SOT/RES uwzględniono najbardziej zbliżoną populację pacjentów lub, w ostateczności, pełną populację pacjentów z RRMS, ale tylko w przypadku uwzględnienia komparatorów jak w niniejszym opracowaniu); w przypadku braku badań dla natalizumabu SC włączano analizy dla natalizumabu IV porównujące wyniki względem komparatorów zidentyfikowanych w niniejszym opracowaniu;
- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo dodatkowe źródła informacji na temat samych kosztów lub zarówno kosztów jak i efektów klinicznych zastosowania porównywanych technologii medycznych.

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub opisu ograniczeń włączonych badań;
- analizy ekonomiczne uwzględniające pacjentów z istotnie innej populacji od wnioskowanej (np. tylko pacjenci kwalifikujący się do I linii leczenia, bez szybko postępującej choroby);
- analizy ekonomiczne niezawierające wnioskowanej interwencji;
- inne badania niespełniające kryteriów analizy ekonomicznej;
- badanie wyłącznie raportowane pod postacią abstraktu konferencyjnego – niewystarczający do walidacji opis metod i wyników (część danych usuniętych; część nieraportowanych).

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie interwencję oraz punkty końcowe (koszt, wynik zdrowotny zgodny z problemem zdrowotnym) i typ badania (zgodna z definicją Drummond i wsp. [2] analiza ekonomiczna, również jako części raportu oceny technologii lekowej).

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim lub polskim w przypadku GBL).

W opracowaniu wykorzystano filtr dla analizy ekonomicznych opracowany przez analityków tworzących *National Health Service Economic Evaluation Database* (NHS EED) i uważany za jeden z najbardziej czułych tego typu narzędzi [117]. W opracowaniu uwzględniono opublikowane tłumaczenie filtra NHS

EED (zaprojektowanego do przeszukiwania baz OVIDSP) na kwerendę PubMed [116] oraz tłumaczenie na kwerendę bazy EMBASE (dostęp przez www.embase.com) [204].

W trakcie przeszukania CRD uwzględniono tylko zasoby NHS EED (wykorzystujących filtr uwzględniony w opracowaniu przy przeszukaniu OVIDSP) oraz zasoby bazy HTA. Pominięto tym samym bazę DARE ze względu na charakter rekordów w niej uwzględnionych – przeglądy systematyczne.

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

Zestawienie kwerend wykorzystanego filtra NHS EED przedstawiono poniżej. Na uwagę zasługuje, że ze względu na obecność wyrażeń Emtree w miejsce MESH w bazie EMBASE, w opracowaniu wykorzystano sugerowane przez pliki pomocy i przeglądarkę Emtree tłumaczenia wyrażeń MESH (przeprowadzono przeszukanie o nieznacznie niższej dokładności i praktycznie takiej samej czułości jak przy uwzględnieniu wyrażeń MESH oceniając na podstawie analiz ekonomicznych dostępnych tylko z baz MEDLINE poprzez embase.com).

Tabela 67. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda) [116]	Nr	PubMed [116]	Nr	EMBASE.COM [204]
1	economics/	1	"Economics"[Mesh:NoExp]	1	'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj
2	exp "costs and cost analysis"/	2	"Costs and Cost Analysis"[Mesh]		
3	economics, dental/	3	"Economics, Dental"[Mesh:NoExp]		
4	Exp "economics, hospital"/	4	"Economics, Hospital"[Mesh]		
5	economics, medical/	5	"Economics, Medical"[Mesh:NoExp]		
6	economics, nursing/	6	"Economics, Nursing"[Mesh]		
7	economics, pharmaceutical/	7	"Economics, Pharmaceutical"[Mesh]		
8	(economic\$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic\$.ti,ab.	8	economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]	2	(economic\$ OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmacoeconomic\$):ab,ti
9	(expenditure\$ not energy).ti,ab.	9	expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]	3	expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti
10	value for money.ti,ab.	10	value for money[tiab]	4	'value for money':ab,ti
11	budget\$.ti,ab.	11	budget*[tiab]	5	budget\$:ab,ti
12	or/1–11	12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
13	((energy or oxygen) adj cost).ti,ab.	13	energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]	7	((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti
14	(metabolic adj cost).ti,ab.	14	metabolic cost[tiab]	8	(metabolic NEAR/1 cost):ab,ti
15	((energy or oxygen) adj expenditure).ti,ab.	15	energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]	9	((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti
16	or/13–15	16	#13 OR #14 OR #15	10	#7 OR #8 OR #9
17	12 not 16	17	#12 NOT #16	11	#6 NOT #10
18	letter.pt.	18	letter[pt]	12	letter:it
19	editorial.pt.	19	editorial[pt]	13	editorial:it
20	historical article.pt.	20	historical article[pt]	14	'historical article':it
21	or/18–20	21	#18 OR #19 OR #20	15	#12 OR #13 OR #14
22	17 not 21	22	#17 NOT #21	16	#11 NOT #15
23	Animals/	23	animals[mesh:noexp]	17	'animal'/de

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda) [116]	Nr	PubMed [116]	Nr	EMBASE.COM [204]
24	Humans/	24	humans[mesh]	18	'human'/exp
25	23 not (23 and 24)	25	#23 NOT (#23 AND #24)	19	#17 NOT (#17 AND #18)
26	22 not 25	26	#22 NOT #25	20	#16 NOT #19

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

Tabela 68. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 01.02.2023).

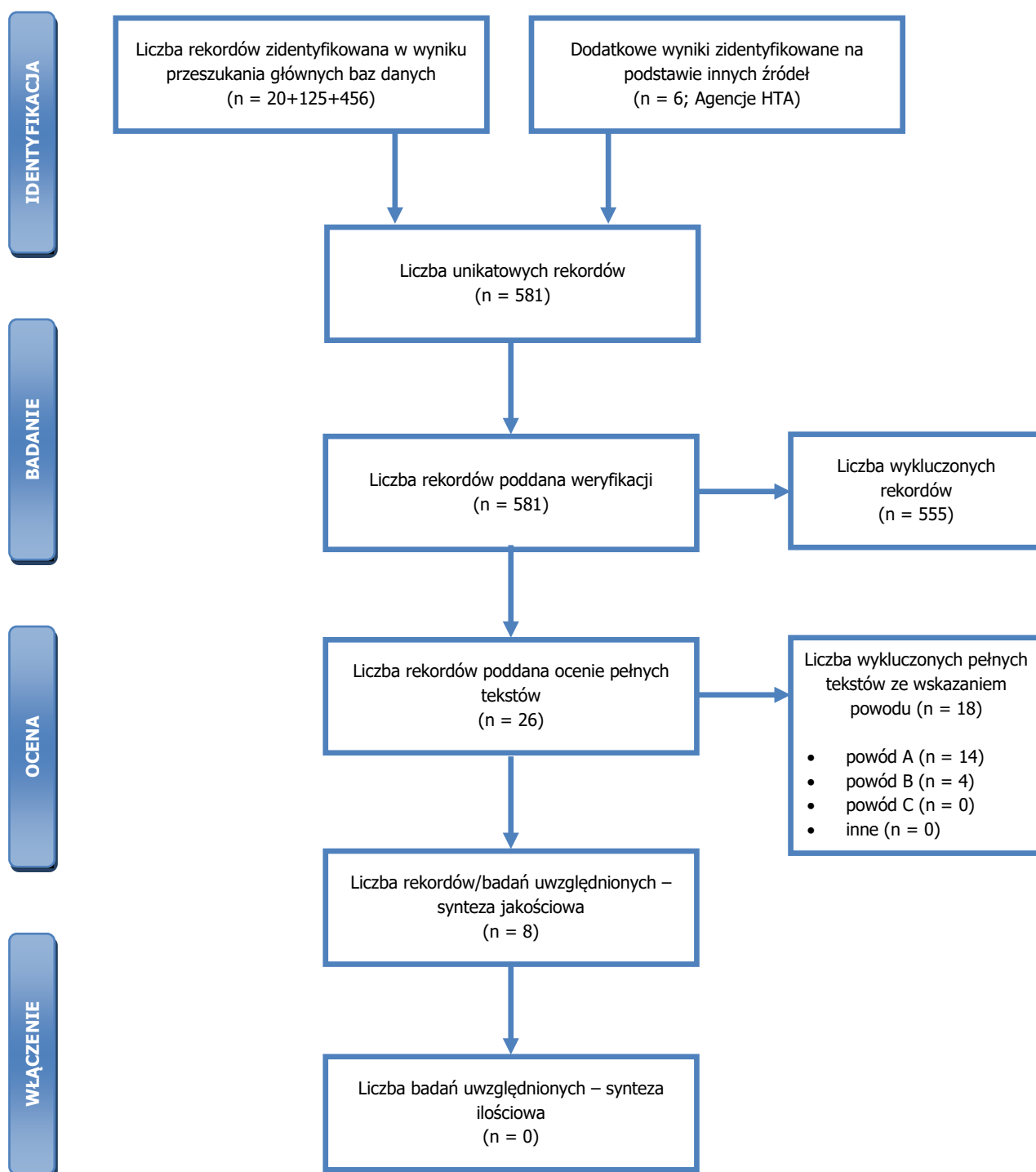
Nr	Typ zapytania Zapytanie	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD (do 03.2015)	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#1	Interwencja <i>natalizumab OR tysabri OR antegran OR antegren OR an100226m</i>	41	3123	13 410
#2	Rozpoznanie CRD: <i>(multiple sclerosis) OR MeSH DESCRIPTOR Multiple Sclerosis EXPLODE ALL TREES</i> PubMed: <i>"multiple sclerosis"[MeSH] OR "multiple sclerosis"[tiab]</i> EMBASE: <i>'multiple sclerosis'/exp/mj OR 'multiple sclerosis':ab,ti</i>	442	97 092	147 523
#3	Punkty końcowe / typ badania – filtr NHS EED PubMed: <i>(((((budget*[tiab] OR value for money[tiab] OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmaco-economic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp] OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh]))) OR "Economics"[Mesh:NoExp])) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab])) OR metabolic cost[tiab] OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]))) NOT (((historical article[pt] OR editorial[pt] OR letter[pt]))) NOT ((animals[mesh:noexp] NOT ((humans[mesh] AND animals[mesh:noexp])))</i> EMBASE: <i>'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmaco-economics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmaco-economic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT</i>	Nie dotyczy (CRD wykorzystuje filtr NHS EED)	1 057 011	1 443 834

Nr	Typ zapytania Zapytanie	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD (do 03.2015)	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	<i>((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))</i>			
#3	<p>Podsumowanie CRD: (#1 AND #2) IN NHSEED, HTA PubMed: #1 AND #2 AND #3 EMBASE (z pominięciem rekordów tylko z bazy MEDLINE): #1 AND #2 AND #3 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim</p>	20	125	456
Suma rekordów		601		
Liczba unikatowych rekordów:		575		
Dodatkowe źródła informacji*:		6		
Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		581		
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		581		
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		26		
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie:	18		
	• z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):	14 DOI: 10.1080/13696998.2018.1556668, 10.18553/jmcp.2017.23.6.666, 10.1080/13696998.2016.1258366, 10.1186/1472-6963-14-286, 10.7224/1537-2073-13.3.128, 10.1185/03007990902876040, 10.1016/j.nrl.2013.04.003, 10.1016/j.msard.2022.104169, 10.1007/s41669-022-00363-1, 10.1016/j.jval.2021.11.1363, 10.1186/s12913-022-07495-4, 10.1007/s40273-021-01106-6 PMID: 30561965, 21289915		
	• z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo opracowania wtórnego niewnoszącego dodatkowych informacji (powód B):	4 DOI: 10.1371/journal.pone.0170395, 10.1017/s0317167100010295, 10.18553/jmcp.2007.13.9.799, 10.1002/acn3.51326		
	• z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C):	0		
	• inne:	0		
Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		8		

Ocena opłacalności stosowania produktu Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego.



* na podstawie bibliografii doniesień włączonych do analizy pełnych tekstów, przeszukania ogólnodostępnych przeglądarek internetowych (tylko dla wyrażania dotyczącego interwencji – przedstawiono wyniki po weryfikacji w oparciu o streszczenia lub pełne teksty), czy wyniki przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, *Cochrane Library* (sprawdzenie czy dostęp przez CRD pozwolił zidentyfikować wszystkie raporty HTA) czy *NIHR Health Technology Assessment programme* (identyfikacja najnowszych raportów potencjalnie nieuwzględnionych w CRD).



Rysunek 6. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.

W ramach przeglądu zidentyfikowano 2 opracowania dotyczące natalizumabu SC [254], [255] oraz 6 rekordów opisujących analizy ekonomiczne porównujące natalizumab IV względem komparatorów wśród pacjentów po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia z pacjentami z szybko rozwijającą się postacią choroby.

Tabela 69. Analizy ekonomiczne zidentyfikowane w ramach przeglądu.

Badanie	Metody	Wyniki / wnioski
[254] (raport AOTMiT)	Populacja: dorośli pacjenci po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii łącznie z pacjentami z szybko rozwijającą się postacią choroby Technika analityczna: CUA Perspektywa: płatnik publiczny, wspólna, społeczna Warunki: polskie Waluta: PLN Komparatory: interferon beta, octan glatirameru, teriflunomid, fumaran dimetylu, Horyzont czasowy: 30 lat Modelowanie: tak Stopy dyskontowe: 3,5% Dane kliniczne: badanie AFFIRM, porównanie pośrednie	Natalizumab skuteczniejszy od interferonów beta, teryflunomidu, fumaranu dimetylu i octanu glatirameru i droższy od wszystkich ww. komparatorów.
[255] (raport AOTMiT)	Populacja: dorośli pacjenci po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii łącznie z pacjentami z szybko rozwijającą się postacią choroby Technika analityczna: CMA Perspektywa: płatnik publiczny Warunki: polskie Waluta: PLN Komparatory: natalizumab IV Horyzont czasowy: 1 rok Modelowanie: nie Stopy dyskontowe: nie dotyczy Dane kliniczne: nie dotyczy	Natalizumab SC tańszy od natalizumabu IV, przy takiej samej skuteczności
[263] (publikacja)	Populacja: dorośli pacjenci ze rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym (analiza dla okrelizumabu) Technika analityczna: CUA Perspektywa: płatnik za świadczenia medyczne Warunki: portugalskie Waluta: EUR Komparatory: m.in. interferon beta, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teriflunomid, Horyzont czasowy: dożywotni Modelowanie: tak Stopy dyskontowe: 5% Dane kliniczne: badania randomizowane, porównania pośrednie	Natalizumab skuteczniejszy od interferonów beta (+0,81 QALY), teryflunomidu (+0,76 QALY), fumaranu dimetylu (+0,63 QALY) i octanu glatirameru (+0,90 QALY) i droższy od wszystkich ww. komparatorów.
[109] (publikacja)	Populacja: dorośli pacjenci po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii łącznie z pacjentami z szybko rozwijającą się postacią choroby Technika analityczna: CUA Perspektywa: społeczna Warunki: brytyjskie Waluta: GBP (2006) Komparatory: interferon beta, octan glatirameru, opieka standardowa Horyzont czasowy: 30 lat Modelowanie: tak Stopy dyskontowe: 3,5%	Natalizumab skuteczniejszy od interferonów beta (+1,9 QALY) i octanu glatirameru (+2,3 QALY) Natalizumab opłacalny względem interferonu beta i octanu glatirameru z ICUR nie przekraczającym 2300 GBP za dodatkowy QALY

Badanie	Metody	Wyniki / wnioski
	Dane kliniczne: badanie AFFIRM, porównanie pośrednie	
[110] (raport ERG)	Populacja: dorośli pacjenci po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii łącznie z pacjentami z szybko rozwijającą się postacią choroby Technika analityczna: CUA Perspektywa: płatnik za świadczenia medyczne Warunki: brytyjskie Waluta: GBP Komparatory: interferon beta, octan glatirameru, Horyzont czasowy: 20 lat Modelowanie: tak Stopy dyskontowe: 3,5% Dane kliniczne: badania randomizowane	Natalizumab skuteczniejszy od interferonów beta (+0,92 QALY) i octanu glatirameru (+1,19 QALY) Natalizumab nieopłacalny względem interferonu beta i octanu glatirameru z ICUR wynoszącym 44-45 tys. GBP za dodatkowy QALY
[197] (raport AOTMiT)	Populacja: dorośli pacjenci po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii łącznie z pacjentami z szybko rozwijającą się postacią choroby Technika analityczna: CUA Perspektywa: płatnika publicznego, wspólna, społeczna Warunki: polskie Waluta: PLN (2015) Komparatory: interferony beta, octan glatirameru Horyzont czasowy: 60 lat Modelowanie: tak Stopy dyskontowe: 3,5% i 5% Dane kliniczne: badania randomizowane	Natalizumab skuteczniejszy od komparatorów, ale droższy
[206] (ERG raport)	Populacja: dorośli pacjenci po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii łącznie z pacjentami z szybko rozwijającą się postacią choroby – dane przedstawiono dla SOT Technika analityczna: CUA Perspektywa: płatnik za świadczenia medyczne Warunki: brytyjskie Waluta: GBP Komparatory: interferon beta, octan glatirameru, Horyzont czasowy: 20 lat Modelowanie: tak Stopy dyskontowe: 3,5% Dane kliniczne: badania randomizowane	Natalizumab skuteczniejszy od interferonów beta (+0,93 QALY) i octanu glatirameru (+1,20 QALY) Natalizumab nieopłacalny względem interferonu beta i octanu glatirameru z ICUR wynoszącym 43-44 tys. GBP za dodatkowy QALY
[207] (raport NCPE)	Populacja: dorośli pacjenci po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii łącznie z pacjentami z szybko rozwijającą się postacią choroby Technika analityczna: CUA Perspektywa: płatnika publicznego, społeczna Warunki: irlandzkie Waluta: EUR Komparatory: interferon beta, octan glatirameru, Horyzont czasowy: 20 lat Modelowanie: tak Stopy dyskontowe: 3,5% Dane kliniczne: badania randomizowane	Natalizumab skuteczniejszy od interferonów beta i octanu glatirameru; ICER nieprzekraczający kilku tys. EUR z perspektywy społecznej oraz 34-40 tys. EUR z perspektywy płatnika

Wykazano wysoką zbieżność wniosków niniejszej analizy z opublikowanymi analizami ekonomicznymi. Za rozbieżności odpowiadają przede wszystkim różnice w kosztach jednostkowych porównywanych interwencji (np. ceny uwzględniające niejawną RSS w ramach ww. analiz ekonomicznych) i różnice w

kosztach opieki. Dodatkowo uwzględnione w ramach niniejszej analizy zdarzenia PML zmniejszają dodatkowy efekt kliniczny wnioskowanej technologii względem efektu obserwowanego w opublikowanych analizach ekonomicznych.

6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA

Nie zidentyfikowano opublikowanych informacji mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich.

7. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna stosowania produktu Tysabri® (natalizumab SC) w leczeniu stwardnienia rozsianego wśród pacjentów z populacji RES i SOT (w aktualnej definicji) [37], [40].

Oceniono adekwatność ceny i proponowanego sposobu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych do uzyskiwanych efektów zdrowotnych.

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano opublikowane źródła informacji, a w przypadku ich braku informacje nieopublikowane uzyskane przez autorów modelu oryginalnego, który został przystosowany do warunków polskich.

Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowanie pozwalające, w horyzoncie czasowym ustalonym na poziomie długości trwania życia pacjenta z analizowanej populacji, ocenić wysokość kosztów i efektów zdrowotnych zastosowania porównywanych interwencji.

Na podstawie wyników badań klinicznych wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii lekowej wiąże się z dodatkowym efektem klinicznym w odniesieniu do wszystkich komparatorów [41]. Nie są dostępne informacje dotyczące długotrwałego efektu stosowania wnioskowanej technologii ani porównanie efektów jej zastosowania w odniesieniu do innych opcjonalnych technologii, refundowanych w warunkach polskich.

Przeprowadzone modelowanie pozwoliło wykazać, że w horyzoncie 50 lat stosowanie produktu Tysabri® SC zmniejsza średnią liczbę rzutów choroby, opóźnia tempo progresji choroby i tempo konwersji do

SPMS w odniesieniu do wszystkich uwzględnionych interwencji. Rezultatem wspomnianego efektu było uzyskanie większej liczby lat życia skorygowanych o jakość wśród pacjentów z analizowanej populacji i mniejszej liczby utraconych lat życia skorygowanych o jakość wśród opiekunów pacjentów.

Ustalono, że refundację wnioskowanej technologii na proponowanych zasadach potwierdziły wyniki analizy względem wszystkich komparatorów ważonych ich udziałem w przejmowanym rynku [274] – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności dla porównania wnioskowanej technologii z tym zbiorczym komparatorem był poniżej progu opłacalności z perspektywy społecznej.

Dodatkowo wykazano, że zmiana drogi podawania natalizumabu pozwoli uwolnić zasoby niezbędne do funkcjonowania systemu opieki zdrowotnej w Polsce oraz zwiększyć poziom satysfakcji pacjentów z otrzymanej opieki medycznej.

Obliczenia przeprowadzono na podstawie wyników badań z innych warunków niż Polskie. Badanie SISTER wykazało, że stosowanie natalizumabu podawanego podskórnym w miejsce natalizumabu podawanego dożylnie wiązało się ze skróceniem czasu podawania leku średnio o 1,5 godziny [264]. Analogicznie, badanie EASIER [267] wykazało, że natalizumab podawany podskórnym wiązał się ze zmniejszeniem czasu podawania leku o 49% oraz zmniejszeniem czasu jaki personel medyczny przeznaczają na pacjenta o 55% względem natalizumabu podawanego dożylnie. Aspekty te mogą przełożyć się na istotne oszczędności dla świadczeniodawcy i pacjenta.

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła wysoką stabilność przedstawionych wniosków.

Szczegółowa interpretacja wyników niniejszej analizy została przedstawiona w rozdziałach 4.1. – 4.2.

Finansowanie substancji czynnych w programie lekowym oznacza precyzyjne i jednorodne dla całego kraju kryteria i zasady kwalifikacji pacjentów do leczenia oraz jasne zdefiniowanie kryteriów monitorowania i odpowiedzi pacjenta na leczenie. Pozwala to płatnikowi publicznemu lepiej kontrolować wydatki na leczenie. W przypadku jasno zdefiniowanej populacji chorych taka właściwość zasad funkcjonowania programów lekowych wydaje się mieć duże znaczenie biorąc pod uwagę ograniczony budżet płatnika publicznego.

8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE

W ramach analizy podstawowej wykazano, że stosowanie produktu Tysabri® SC w analizowanym wskazaniu, przy uwzględnieniu sugerowanego sposobu finansowania [REDACTED]

- bardziej skuteczne (o 0,35-0,38 roku życia skorygowanego o jakość), [REDACTED]
- bardziej skuteczne (dodatkowa liczba lat życia skorygowanych o jakość z zakresu od 0,28 do 1,36 na pacjenta), [REDACTED]

Przeprowadzona analiza inkrementalna wykazała opłacalność stosowania wnioskowanej technologii względem:

- Zeposia® (perspektywa społeczna) [REDACTED]
- fingolimodu, Aubagio®, Plegridy®, Avonex®, Betaferon®, Tecfidera®, Zeposia®, Rebif® 44 z perspektywy społecznej oraz Zeposia® z pozostałych perspektyw ekonomicznych [REDACTED]

Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności dla wnioskowanej technologii mieścił się w zakresie [REDACTED]

Sugerowane ceny wnioskowanej technologii potwierdziły wyniki analizy względem wszystkich komparatorów ważonych ich udziałem w przejmowanym rynku sprzedaży – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) był poniżej progu opłacalności (175 926 PLN) z perspektywy społecznej w [REDACTED]

Dodatkowa analiza wykazała, że świadczeniodawca realizujący program lekowy dla natalizumabu w ciągu roku jest w stanie obsłużyć 2,5-krotnie więcej pacjentów leczonych natalizumabem podawanym podskórnie niż natalizumabem podawanym dożylnie.

9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT, wersja 3.0, sierpień 2016. www.aotm.gov.pl (dostęp: luty 2023).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyżce urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2021 r. poz. 74.).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-b and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. Pharmacoeconomics. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. Pharmacoeconomics. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. Population Biology: Concepts and Models. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. BMC Med Res Methodol. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. Pharmacoeconomics. 2013, 31:663-675.
- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. Pharmacoeconomics. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.

-
- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm. - Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 23 sierpnia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2016 poz. 1536.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm. (tekst ujednoczony).
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednoczony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: luty 2023).
- [34] Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics*. 2013 May;31(5):361-7.
- [35] Gold R, Giovannoni G, Selmaj K, Havrdova E, Montalban X, Radue EW, Stefoski D, Robinson R, Riester K, Rana J, Elkins J, O'Neill G; SELECT study investigators. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013 Jun 22;381(9884):2167-75.
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2022 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018–2020.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2023 r.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: luty 2023).
- [39] Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, Lublin FD, Weinstock-Guttman B, Wynn DR, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW; SENTINEL Investigators. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006 Mar 2;354(9):911-23
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, luty 2023 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, luty 2023 roku.
- [42] Komunikat DGL z 23-03-2018. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2017 r.; www.nfz.gov.pl
- [43] Komunikat DGL z 23-03-2017. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2016 r.; www.nfz.gov.pl (dane z komunikatu DGL z 14 cze 2017 dotyczą 2015 roku).
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: www.cearegistry.org (ostatnia aktualizacja: luty 2023).
- [45] Wnuk M, Maluchnik M, Perwieńec J, Podwojciec K, Szelać M, Walkiewicz D, Zakrzewski M, Kulakowska A, Broła W, Rejdać K, Słowik A. Multiple sclerosis incidence and prevalence in Poland: Data from administrative health claims. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Jul 22;55:103162. doi: 10.1016/j.msard.2021.103162. Epub ahead of print. PMID: 34332458.
- [46] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 12/2023/DSOZ Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl
- [47] Katalog grup. Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 10/2023/DSOZ Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl
- [48] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 160/2022/DGL Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl
- [49] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 160/2022/DGL Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl.
- [50] Katalog zakresów świadczeń (1n). Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 7/2023/DSOZ Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl
- [51] Katalog Jednorodnych Grup Pacjentów w stacjonarnej rehabilitacji leczniczej. Załącznik nr 1r do zarządzenia Nr 155/2020/DSOZ Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl.
- [52] Wartości stawek kapitaacyjnych, porad i ryczałtów w POZ. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 3/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. www.nfz.gov.pl
- [53] Katalog świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych dla świadczeń gwarantowanych. Załącznik 1 do zarządzenia Nr 55/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. www.nfz.gov.pl
- [54] Katalog zakresów świadczeń opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 164/2022/DSOZ Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl
-

- [55] GUS. Trwanie życia w 2021 r. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2021-roku,2,16.html>
- [56] Główny Urząd Statystyczny, GUS. Biuletyn Statystyczny nr 11/2022, 12/2020, 12/2019, 12/201712/2016, 12/2014, 12/2012, 12/2010, 12/2008 i 12/2007. stat.gov.pl
- [57] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Teriflunomide for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. NICE technology appraisal guidance 303. Published January 22. 2014; <https://www.nice.org.uk/Guidance/ta303>
- [58] Komunikat Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 20 stycznia 2023 r. w sprawie przeciętnego wynagrodzenia w IV kwartale 2022 r.
- [59] Wytyczne dotyczące stosowania jednolitych wskaźników makroekonomicznych będących podstawą oszacowania skutków finansowych projektowanych ustaw. Aktualizacja październik 2022. <https://www.gov.pl/web/finanse/wytyczne-sytuacja-makroekonomiczna>
- [60] NFZ. Statystyka JGP. <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a>
- [61] Członkowska A. Stwardnienie rozsiane - współczesna diagnostyka i leczenie. *Przew Lek* 2003, 6, 1, 6-15
- [62] Hassan-Smith G, Douglas MR. Management and prognosis of multiple sclerosis. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2011;72(11):M174-6.
- [63] Orlewska E, Mierzejewski P, Zaborski J, Kruszewska J, Wicha W, Fryze W, Drozdowski W, Skibicka I, Mirowska-Guzel D, Członkowska A, Członkowska A. A prospective study of the financial costs of multiple sclerosis at different stages of the disease. *Eur J Neurol*. 2005;12(1):31-9.
- [64] Szmurło D, Fundament T, Ziobro M, Kruntorádová K, Doležal T, Głogowski C. Costs of multiple sclerosis - extrapolation of Czech data to Polish patients. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2014 Jun;14(3):451-8. doi: 10.1586/14737167.2014.906305.
- [65] Blahova Dusankova J, Kalincik T, Dolezal T, Kobelt G, Havrdova E. Cost of multiple sclerosis in the Czech Republic: the COMS study. *Mult Scler*. 2012 May;18(5):662-8. doi: 10.1177/1352458511424422.
- [66] Agencja Oceny Technologii Medycznych i School of Health and Related Research – SCHARR. Analiza kosztów-użyteczności terapii immunomodulujących w stwardnieniu rozsianym w Polsce. Warszawa, marzec 2007. www.aotm.gov.pl
- [67] Materiały do zlecenia Ministra Zdrowia nr 070/2012. <http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2012/193-zlecenie-070-2012>
- [68] AOTM. Terapeutyczny Program Zdrowotny „Leczenie stwardnienia rozsianego” Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej Nr: AOTM-OT-431-9/2011 AOTM-OT-430-7/2011. Warszawa, wrzesień 2011.
- [69] Charakterystyka Produktu Leczniczego Tysabri. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf
- [70] Kappos L, Wiendl H, Selmaj K i wsp. Daclizumab HYP versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2015;373(15):1418-28.
- [71] Krueger JG, Kircik L, Hougeir F i wsp. Cutaneous Adverse Events in the Randomized, Double-Blind, Active-Comparator DECIDE Study of Daclizumab High-Yield Process Versus Intramuscular Interferon Beta-1a in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Advances in therapy* 2016;33 (7):1231-45.
- [72] Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, Eckert B. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from five European countries. *Multiple Sclerosis Journal*. June 1, 2012 2012;18(2 suppl):7-15.
- [73] Pokorski RJ. Long-term survival experience of patients with multiple sclerosis. *Journal of insurance medicine*. 1997;29(2):101-106.
- [74] Barendregt JJ. The half-cycle correction: banish rather than explain it. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*. Jul-Aug 2009;29(4):500-502.
- [75] Barendregt JJ. The life table method of half cycle correction: getting it right. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*. Apr 2014;34(3):283-285.
- [76] Weinschenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain : a journal of neurology*. Dec 1989;112 (Pt 6):1419-1428.
- [77] Cottrell DA, Kremenchutzky M, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*. Apr 1999;122 (Pt 4):625-639.
- [78] Kremenchutzky M, Rice GP, Baskerville J, Wingerchuk DM, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. *Brain : a journal of neurology*. Mar 2006;129(Pt 3):584-594.
- [79] NICE. NICE technology appraisal guidance 32: Beta interferon and glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis 2002. www.nice.org.uk/guidance/ta32/resources/guidance-beta-interferon-and-glatiramer-acetate-for-the-treatment-of-multiple-sclerosis-pdf
- [80] CRD and CHE Technology Assessment Group: Fingolimod for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. Centre for Reviews and Dissemination/Centre for Health Economics; 2011. www.nets.nihr.ac.uk/_data/assets/pdf_file/0003/82569/ERGReport-08-247-01.pdf

-
- [81] NICE. NICE technology appraisal guidance 254: Fingolimod for the treatment of highly active relapsing–remitting multiple sclerosis April 2012. www.nice.org.uk/guidance/ta254/resources/guidance-fingolimod-for-the-treatment-of-highly-active-relapsing-remitting-multiple-sclerosis-pdf
- [82] Guo S, Pelligra C, Saint-Laurent Thibault C, Hernandez L, Kansal A. Cost-effectiveness analyses in multiple sclerosis: a review of modelling approaches. *Pharmacoeconomics*. 2014 Jun;32(6):559-72.
- [83] Orme M, Kerrigan J, Tyas D, Russell N, Nixon R. The effect of disease, functional status, and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK. *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. Jan-Feb 2007;10(1):54-60.
- [84] Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012 Sep 20;367(12):1087-97.
- [85] Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012 Sep 20;367(12):1098-107.
- [86] Palace J, Bregenzer T, Tremlett H, et al. UK multiple sclerosis risk-sharing scheme: a new natural history dataset and an improved Markov model. *BMJ open*. 2014;4(1):e004073.
- [87] Patzold U, Pocklington PR. Course of multiple sclerosis. First results of a prospective study carried out of 102 MS patients from 1976-1980. *Acta neurologica Scandinavica*. Apr 1982;65(4):248-266.
- [88] Vollmer TL, Sorensen PS, Selmaj K, et al. A randomized placebo-controlled phase III trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *Journal of neurology*. Apr 2014;261(4):773-783.
- [89] Lublin FD, Cofield SS, Cutter GR, et al. Randomized study combining interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. Mar 2013;73(3):327-340.
- [90] Schwid SR, Panitch HS. Full results of the Evidence of Interferon Dose-Response-European North American Comparative Efficacy (EVIDENCE) study: a multicenter, randomized, assessor-blinded comparison of low-dose weekly versus high-dose, high-frequency interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *Clinical therapeutics*. Sep 2007;29(9):2031-2048.
- [91] Calabrese M, Bernardi V, Atzori M, et al. Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. Apr 2012;18(4):418-424.
- [92] Ebers GCR, G. Lesaux, J. Paty, D. Oger, J. Li, D. K. B. Beall, S. Devonshire, V. Hashimoto, S. Hooge, J. Kastrukoff, L. Krieger, C. Mezei, M. Seland, P. Vorobeychi, G. Morrison, W. Nelson, J. Freedman, M. S. Christie, S. Nelson, R. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon (beta)-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet*. 1998;352(9139):1498-1504.
- [93] Mikol DD, Barkhof F, Chang P, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol*. Oct 2008;7(10):903-914.
- [94] Vermersch P, Czlankowska A, Grimaldi LM, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler*. May 2014;20(6):705-716.
- [95] Cadavid D, Wolansky LJ, Skurnick J, et al. Efficacy of treatment of MS with IFNbeta-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. *Neurology*. Jun 9 2009;72(23):1976-1983.
- [96] O'Connor P, Filippi M, Arnason B, et al. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol*. Oct 2009;8(10):889-897.
- [97] Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging--measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. *Ann Neurol*. Mar 2001;49(3):290-297.
- [98] Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol*. Mar 1996;39(3):285-294.
- [99] Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V. Comparison of Betaferon, Avonex, and Rebif in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Acta neurologica Scandinavica*. May 2006;113(5):283-287.
- [100] Sibley WA. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology*. Jul 1995;45(7):1277-1285.
- [101] Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. Jul 1995;45(7):1268-1276.
- [102] Bornstein MB, Miller A, Slagle S, et al. A pilot trial of Cop 1 in exacerbating-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med*. Aug 13 1987;317(7):408-414.
- [103] Parsons S, Carnes D, Pincus T, et al. Measuring troublesomeness of chronic pain by location. *BMC musculoskeletal disorders*. 2006;7:34.
- [104] NICE. NICE technology appraisal guidance 90: Depression in adults. The treatment and management of depression in Adults October 2009. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg90/resources/guidance-depression-in-adults-pdf>
-

- [105] van Hoek AJ, Underwood A, Jit M, Miller E, Edmunds WJ. The impact of pandemic influenza H1N1 on health-related quality of life: a prospective population-based study. *PLoS One*. 2011;6(3):e17030.
- [106] NICE. NICE technology appraisal guidance 61: Irritable bowel syndrome in adults. Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care. February 2008. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg61/resources/guidance-irritable-bowel-syndrome-in-adults-pdf>
- [107] Xu R, Insinga RP, Golden W, Hu XH. EuroQol (EQ-5D) health utility scores for patients with migraine. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. May 2011;20(4):601-608.
- [108] Loveman E, Green C, Kirby J, et al. The clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine for Alzheimer's disease. *Health technology assessment (Winchester, England)*. Jan 2006;10(1):iii-iv, ix-xi, 1-160.
- [109] Gani R, Giovannoni G, Bates D, Kemball B, Hughes S, Kerrigan J. Cost-effectiveness analyses of natalizumab (Tysabri) compared with other disease-modifying therapies for people with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK. *PharmacoEconomics*. 2008;26(7):617-627.
- [110] Biogen Idec Single Technology Appraisal (STA) Submission to The NICE. Natalizumab (Tysabri®) for the Treatment of Adults with Highly Active Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta127/resources/multiple-sclerosis-natalizumab-manufacturer-submissions-biogen-idec-uk-and-elan-pharma-international-ltd-joint-development-agreement-confidential-information-removed2>
- [111] Getsios D, Blume S, Ishak KJ, Maclaime GD. Cost effectiveness of donepezil in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease: a UK evaluation using discrete-event simulation. *PharmacoEconomics*. 2010;28(5):411-427
- [112] Guo S, Getsios D, Hernandez L, et al. Florbetaben PET in the Early Diagnosis of Alzheimer's Disease: A Discrete Event Simulation to Explore Its Potential Value and Key Data Gaps. *International journal of Alzheimer's disease*. 2012;2012:548157.
- [113] Kingwell E, van der Kop M, Zhao Y, et al. Relative mortality and survival in multiple sclerosis: findings from British Columbia, Canada. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Jan 2012;83(1):61-66
- [114] NICE. NICE technology appraisal guidance 127: Natalizumab for the treatment of adults with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis. August 2007. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta127/resources/guidance-natalizumab-for-the-treatment-of-adults-with-highly-active-relapsingremitting-multiple-sclerosis-pdf>
- [115] Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for the treatment of recurrent ovarian cancer: A Multiple Technology Appraisal. *BMJ-TAG*, London, 2013. (Review of TA 91 & TA 222). <http://guidance.nice.org.uk/TA/WaveR/139>
- [116] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. *Pharmacoeconomics*. 2013 Dec;31(12):1087-90.
- [117] Glanville J, Kaunelis D, Mensinkai S. How well do search filters perform in identifying economic evaluations in MEDLINE and EMBASE. *Int J Technol Assess Health Care*. 2009 Oct;25(4):522-9.
- [118] McKinlay RJ, Wilczynski NL, Haynes RB; Hedges Team. Optimal search strategies for detecting cost and economic studies in EMBASE. *BMC Health Serv Res*. 2006 Jun 6;6:67.
- [119] NICE. NICE technology appraisal guidance 320: Dimethyl fumarate for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. August 2014. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta320/resources/guidance-dimethyl-fumarate-for-treating-relapsingremitting-multiple-sclerosis-pdf>
- [120] Charakterystyka produktu leczniczego Ranigast. http://leki.urpl.gov.pl/files/Ranigast_talpowl_150mg.pdf.
- [121] Pickin M, Cooper CL, Chater T, O'Hagan A, Abrams KR, Cooper NJ, Boggild M, Palace J, Ebers G, Chilcott JB, Tappenden P, Nicholl J. The Multiple Sclerosis Risk Sharing Scheme Monitoring Study--early results and lessons for the future. *BMC Neurol*. 2009 Jan 6;9:1. doi: 10.1186/1471-2377-9-1.
- [122] Norman G, Rice S, O'Connor J, Lewis-Light K, Craig D, McDaid C. Dimethyl fumarate for treating relapsing-remitting multiple sclerosis: A Single Technology Appraisal, CRD and CHE Technology Assessment Group, 2013. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta320/documents/multiple-sclerosis-relapsingremitting-dimethyl-fumarate-evaluation-report4>
- [123] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Alemtuzumab for treating relapsing remitting multiple sclerosis. NICE technology appraisal guidance 312. Published May 28. 2014; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta312>
- [124] Ashaye A.O., Cadarette S., Kinter E.T. Multiple sclerosis and variation in health utilities: A systematic review of the literature. *Multiple Sclerosis* 2014 20:1 SUPPL. 1 (74).
- [125] Kobelt G. Costs and quality of life for patients with multiple sclerosis in Belgium. *Eur J Health Econ*. 2006 Sep;7 Suppl 2:S24-33.
- [126] Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Plesnilla C, Baumhackl U, Berger T, Kolleger H, Vass K. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Austria. *Eur J Health Econ*. 2006 Sep;7 Suppl 2:S14-23.
- [127] Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Elias WG, Flachenecker P, Freidel M, König N, Limmroth V, Straube E. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Germany. *Eur J Health Econ*. 2006 Sep;7 Suppl 2:S34-44.

- [128] Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Battaglia M, Lucioni C, Uccelli A. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Italy. *Eur J Health Econ.* 2006 Sep;7 Suppl 2:S45-54.
- [129] Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Izquierdo G, Sánchez-Soliño O, Pérez-Miranda J, Casado MA; Asociación Española de Esclerosis Múltiple. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Spain. *Eur J Health Econ.* 2006 Sep;7 Suppl 2:S65-74.
- [130] Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Gerfin A, Lutz J. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Switzerland. *Eur J Health Econ.* 2006 Sep;7 Suppl 2:S86-95.
- [131] Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Kerrigan J, Russell N, Nixon R. Costs and quality of life of multiple sclerosis in the United Kingdom. *Eur J Health Econ.* 2006 Sep;7 Suppl 2:S96-104.
- [132] Kobelt G, Berg J, Atherly D, Hadjimichael O. Costs and quality of life in multiple sclerosis: a cross-sectional study in the United States. *Neurology.* 2006 Jun 13;66(11):1696-702.
- [133] Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Anten B, Ekman M, Jongen PJ, Polman C, Uitdehaag B. Costs and quality of life in multiple sclerosis in The Netherlands. *Eur J Health Econ.* 2006 Sep;7 Suppl 2:S55-64.
- [134] Kobelt G, Texier-Richard B, Lindgren P. The long-term cost of multiple sclerosis in France and potential changes with disease-modifying interventions. *Mult Scler.* 2009 Jun;15(6):741-51.
- [135] Fisk JD, Brown MG, Sketris IS, Metz LM, Murray TJ, Stadnyk KJ. A comparison of health utility measures for the evaluation of multiple sclerosis treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005 Jan;76(1):58-63.
- [136] Grima DT, Torrance GW, Francis G, Rice G, Rosner AJ, Lafortune L. Cost and health related quality of life consequences of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2000 Apr;6(2):91-8.
- [137] Henriksson F, Fredrikson S, Masterman T, Jönsson B. Costs, quality of life and disease severity in multiple sclerosis: a cross-sectional study in Sweden. *Eur J Neurol.* 2001 Jan;8(1):27-35.
- [138] Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, Kindundu CM, Selchen DH. Treatment experience, burden, and unmet needs (TRIBUNE) in multiple sclerosis: the costs and utilities of MS patients in Canada. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2012;19(1):e11-25. Epub 2012 Jan 10.
- [139] Karampampa K, Gustavsson A, van Munster ET, Hupperts RM, Sanders EA, Mostert J, Sinnige OL, de Graaf J, Pop P, Miltenburger C, Groot MT, Relleke M, van der Hel WS. Treatment experience, burden, and unmet needs (TRIBUNE) in Multiple Sclerosis study: the costs and utilities of MS patients in The Netherlands. *J Med Econ.* 2013 Jul;16(7):939-50.
- [140] Kobelt G, Jönsson L, Henriksson F, Fredrikson S, Jönsson B. Cost-utility analysis of interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis. *Int J Technol Assess Health Care.* 2000 Summer;16(3):768-80.
- [141] Moore F, Wolfson C, Alexandrov L, Lapierre Y. Do general and multiple sclerosis-specific quality of life instruments differ? *Can J Neurol Sci.* 2004 Feb;31(1):64-71.
- [142] Parkin D, Jacoby A, McNamee P, Miller P, Thomas S, Bates D. Treatment of multiple sclerosis with interferon beta: an appraisal of cost-effectiveness and quality of life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000 Feb;68(2):144-9.
- [143] Prosser LA, Kuntz KM, Bar-Or A, Weinstein MC. Patient and community preferences for treatments and health states in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2003 Jun;9(3):311-9.
- [144] Putzki N, Fischer J, Gottwald K, Reifschneider G, Ries S, Siever A, Hoffmann F, Käfferlein W, Kausch U, Liedtke M, Kirchmeier J, Gmünd S, Richter A, Schicklmaier P, Niemczyk G, Wernsdörfer C, Hartung HP; "Mensch im Mittelpunkt" Study Group. Quality of life in 1000 patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2009 Jun;16(6):713-20.
- [145] Tappenden P, McCabe C, Chilcott J, Simpson E, Nixon R, Madan J, Fisk JD, Brown M. Cost-effectiveness of disease-modifying therapies in the management of multiple sclerosis for the Medicare population. *Value Health.* 2009 Jul-Aug;12(5):657-65. doi: 10.1111/j.1524-4733.2008.00485.x.
- [146] Fogarty E, Walsh C, Adams R, McGuigan C, Barry M, Tubridy N. Relating health-related Quality of Life to disability progression in multiple sclerosis, using the 5-level EQ-5D. *Mult Scler.* 2013 Aug;19(9):1190-6. doi: 10.1177/1352458512474860. Epub 2013 Feb 11.
- [147] Łabuz-Roszak B, Kubicka-Baczyk K, Pierzchała K, Horyniecki M, Machowska-Majchrzak A, Augustyńska-Mutryn D, Kosalka K, Michalski K, Pyszak D, Wach J. Quality of life in multiple sclerosis--association with clinical features, fatigue and depressive syndrome. *Psychiatr Pol.* 2013 May-Jun;47(3):433-42.
- [148] Péntek M, Gulácsi L, Rózsa C, Simó M, Iljicsov A, Komoly S, Brodszky V. Health status and costs of ambulatory patients with multiple sclerosis in Hungary. *Ideggyogy Sz.* 2012 Sep 30;65(9-10):316-24.
- [149] Mitosek-Szewczyk K, Kułakowska A, Bartosik-Psujek H, Hożejowski R, Drozdowski W, Stelmasiak Z. Quality of life in Polish patients with multiple sclerosis. *Adv Med Sci.* 2014 Mar;59(1):34-8. doi: 10.1016/j.advms.2013.07.002.
- [150] Berg J, Lindgren P, Fredrikson S, Kobelt G. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Sweden. *Eur J Health Econ.* 2006 Sep;7 Suppl 2:S75-85.
- [151] Karabudak R, Karampampa K, Calışkan Z. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from Turkey. *J Med Econ.* 2015 Jan;18(1):69-75.
- [152] Kohn CG, Sidovar MF, Kaur K, Zhu Y, Coleman CI. Estimating a minimal clinically important difference for the EuroQol 5-Dimension health status index in persons with multiple sclerosis. *Health Qual Life Outcomes.* 2014 May 5;12:66. doi: 10.1186/1477-7525-12-66.

- [153] Kwiatkowski A, Marissal JP, Pouyfaucou M, Vermersch P, Hautecoeur P, Dervaux B. Social participation in patients with multiple sclerosis: correlations between disability and economic burden. *BMC Neurol*. 2014 May 27;14:115. doi: 10.1186/1471-2377-14-115.
- [154] Chruzander C, Ytterberg C, Gottberg K, Einarsson U, Widén Holmqvist L, Johansson S. A 10-year follow-up of a population-based study of people with multiple sclerosis in Stockholm, Sweden: changes in health-related quality of life and the value of different factors in predicting health-related quality of life. *J Neurol Sci*. 2014 Apr 15;339(1-2):57-63. doi: 10.1016/j.jns.2014.01.020.
- [155] Tosh J, Dixon S, Carter A, Daley A, Petty J, Roalfe A, Sharrack B, Saxton J. Cost effectiveness of a pragmatic exercise intervention (EXIMS) for people with multiple sclerosis: economic evaluation of a randomised controlled trial. *Mult Scler*. 2014 Jan 13;20(8):1123-1130.
- [156] Kappos L, Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, Sarda SP, Agarwal S, Zhang A, Sheikh SI, Seidman E, Dawson KT. Quality of life outcomes with BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the DEFINE study. *Mult Scler*. 2014 Feb;20(2):243-52. doi: 10.1177/1352458513507817.
- [157] Kita M, Fox RJ, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Sarda SP, Agarwal S, Kong J, Zhang A, Vigiotta V, Sheikh SI, Seidman E, Dawson KT. Effects of BG-12 (dimethyl fumarate) on health-related quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: findings from the CONFIRM study. *Mult Scler*. 2014 Feb;20(2):253-7. doi: 10.1177/1352458513507818.
- [158] Reese JP, Wienemann G, John A, Linnemann A, Balzer-Geldsetzer M, Mueller UO, Eienbröker C, Tackenberg B, Dodel R. Preference-based Health status in a German outpatient cohort with multiple sclerosis. *Health Qual Life Outcomes*. 2013 Oct 3;11:162. doi: 10.1186/1477-7525-11-162.
- [159] Acaster S, Perard R, Chauhan D, Lloyd AJ. A forgotten aspect of the NICE reference case: an observational study of the health related quality of life impact on caregivers of people with multiple sclerosis. *BMC Health Serv Res*. 2013 Sep 9;13:346. doi: 10.1186/1472-6963-13-346.
- [160] Jones KH, Ford DV, Jones PA, John A, Middleton RM, Lockhart-Jones H, Peng J, Osborne LA, Noble JG. How people with multiple sclerosis rate their quality of life: an EQ-5D survey via the UK MS register. *PLoS One*. 2013 Jun 11;8(6):e65640.
- [161] Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354(9):899-910.
- [162] Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362(5):387-401.
- [163] Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362(5):402-15.
- [164] Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko A, Pelletier J, et al. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol* 2014;13(7):657-65.
- [165] Durelli L, Verdun E, Barbero P, Bergui M, Versino E, Ghezzi A, et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet* 2002;359(9316):1453-60.
- [166] Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996;39(3):285-94.
- [167] Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367(12):1087-97.
- [168] Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367(12):1098-107.
- [169] CAMMS223 Trial Investigators, Coles AJ, Compston DAS, Selmaj KW, Lake SL, Moran S, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008;359(17):1786-801.
- [170] Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380(9856):1819-28.
- [171] Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380(9856):1829-39.
- [172] Sander B HF, Gyldmark M, Garrison LP Jr. Post-exposure influenza prophylaxis with oseltamivir: cost effectiveness and cost utility in families in the UK. *Pharmacoeconomics*. 2006;24(4):373-386.
- [173] Beusterien KM, Davies J, Leach M, et al. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8(50):50.
- [174] Beusterien K.M, SSM, Kotapati S., Mukherjee J., Hoos A., Hersey P., Middleton M.R., Levy A.R. Societal preference values for advanced melanoma health states in the United Kingdom and Australia. *Br. J. Cancer*. 2009;101(3):387-389.
- [175] Liu Y, Vollmer T, Havrdova E, Riester K, Lee A, Phillips G, Wang P, Sabatella G. Impact of daclizumab versus interferon beta-1a on patient-reported outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2017 Jan;11:18-24.

- [176] Lee A, Pike J, Edwards MR, Petrillo J, Waller J, Jones E. Quantifying the Benefits of Dimethyl Fumarate Over β Interferon and Glatiramer Acetate Therapies on Work Productivity Outcomes in MS Patients. *Neurol Ther.* 2017 Jan 16. doi: 10.1007/s40120-016-0061-5.
- [177] Arroyo González R, Kita M, Crayton H, Havrdova E, Margolin DH, Lake SL, Giovannoni G; CARE-MS I and II Investigators.. Alemtuzumab improves quality-of-life outcomes compared with subcutaneous interferon beta-1a in patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2016 Nov 1:1352458516677589. doi: 10.1177/1352458516677589.
- [178] Versteegh M. Impact on the Incremental Cost-Effectiveness Ratio of Using Alternatives to EQ-5D in a Markov Model for Multiple Sclerosis. *Pharmacoeconomics.* 2016 Nov;34(11):1133-1144.
- [179] Ahmad H, Taylor BV, van der Mei I, Colman S, O'Leary BA, Breslin M, Palmer AJ. The impact of multiple sclerosis severity on health state utility values: Evidence from Australia. *Mult Scler.* 2016 Oct 3. pii: 1352458516672014. [Epub ahead of print]. PubMed PMID: 27698247.
- [180] Broła W, Sobolewski P, Fudala M, Flaga S, Jantarski K, Ryglewicz D, Potemkowski A. Self-reported quality of life in multiple sclerosis patients: preliminary results based on the Polish MS Registry. *Patient Prefer Adherence.* 2016 Aug 26;10:1647-56.
- [181] Hawton A, Green C. Health Utilities for Multiple Sclerosis. *Value Health.* 2016 Jun;19(4):460-8.
- [182] Mäurer M, Comi G, Freedman MS, Kappos L, Olsson TP, Wolinsky JS, Miller AE, Dive-Pouletty C, Bozzi S, O'Connor PW. Multiple sclerosis relapses are associated with increased fatigue and reduced health-related quality of life - A post hoc analysis of the TEMSO and TOWER studies. *Mult Scler Relat Disord.* 2016 May;7:33-40.
- [183] Phillips G, Guo S, Bender R, Havrdová E, Proskorovsky I, Vollmer T. Assessing the impact of multiple sclerosis disease activity and daclizumab HYP treatment on patient-reported outcomes: Results from the SELECT trial. *Mult Scler Relat Disord.* 2016 Mar;6:66-72.
- [184] Takemoto ML, Lopes da Silva N, Ribeiro-Pereira AC, Schilithz AO, Suzuki C. Differences in utility scores obtained through Brazilian and UK value sets: a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes.* 2015 Aug 6;13:119. doi: 10.1186/s12955-015-0318-1.
- [185] Uchwała Nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. www.nfz.gov.pl
- [186] Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. www.nfz.gov.pl
- [187] Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet.* 2012; 380(9856):1819-28
- [188] O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *The New England journal of medicine.* 2011; 365(14):1293-303.
- [189] Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *The New England journal of medicine.* 2006; 354(9):899-910.
- [190] Katalog produktów do sumowania. Załącznik nr 1c do zarządzenia nr 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 listopada 2017 r. www.nfz.gov.pl
- [191] Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Hoyt T, Gross CC, Meuth SG, Klotz L, Foley JF, Wiendl H. Anti-JCV serology during natalizumab treatment: Review and meta-analysis of 17 independent patient cohorts analyzing anti-John Cunningham polyoma virus sero-conversion rates under natalizumab treatment and differences between technical and biological sero-converters. *Mult Scler.* 2017 Aug 1:1352458517728814. doi: 10.1177/1352458517728814.
- [192] Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Pignolet B, Breuer J, Gross CC, Göbel K, Brassat D, Wiendl H. Therapy with natalizumab is associated with high JCV seroconversion and rising JCV index values. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2016 Jan 27;3(1):e195. doi: 10.1212/NXI.0000000000000195.
- [193] Ho PR, Koendgen H, Campbell N, Haddock B, Richman S, Chang I. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol.* 2017 Nov;16(11):925-933.
- [194] Afolabi D, Albor C, Zalewski L, Altmann DR, Baker D, Schmierer K. Positive impact of cladribine on quality of life in people with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017 Aug 1:1352458517726380. doi: 10.1177/1352458517726380.
- [195] Ruutiainen J, Viita AM, Hahl J, Sundell J, Nissinen H. Burden of illness in multiple sclerosis (DEFENSE) study: the costs and quality-of-life of Finnish patients with multiple sclerosis. *J Med Econ.* 2016;19(1):21-33. doi: 10.3111/13696998.2015.1086362. (abstract)
- [196] Dong-Si T, Richman S, Wattjes MP, Wenten M, Gheuens S, Philip J, Datta S, McIninch J, Bozic C, Bloomgren G, Richert N. Outcome and survival of asymptomatic PML in natalizumab-treated MS patients. *Ann Clin Transl Neurol.* 2014 Oct;1(10):755-64.
- [197] Analiza weryfikacyjna nr AOTM-OT-4351-24/2012. www.aotmit.gov.pl
- [198] Analiza weryfikacyjna nr OT.4351.10.2016. www.aotmit.gov.pl
- [199] Analiza weryfikacyjna nr AOTM-OT-4351-30/2014. www.aotmit.gov.pl
- [200] Analiza weryfikacyjna nr AOTMiT-OT-4351-12/2015. www.aotmit.gov.pl

- [201] Zlecenie 103/2017. www.aotmit.gov.pl
- [202] Mäurer M, Dachsel R, Domke S, Ries S, Reifschneider G, Friedrich A, Knorn P, Landefeld H, Niemczyk G, Schickmaier P, Wernsdörfer C, Windhagen S, Albrecht H, Schwab S; TYPIC Study Investigators. Health care situation of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving immunomodulatory therapy: a retrospective survey of more than 9000 German patients with MS. *Eur J Neurol.* 2011 Aug;18(8):1036-45.
- [203] Goodwin E, Green C, Spencer A. Estimating a Preference-Based Index for an Eight-Dimensional Health State Classification System for Multiple Sclerosis. *Value Health.* 2015 Dec;18(8):1025-36.
- [204] Holko P. Search Embase.com for economic evaluations: translation of published OVID and PubMed query (Neyt M and Chalon PX. *Pharmacoeconomics.* 2013;31:1087-90). Jan 2014. DOI: 10.13140/RG.2.2.36545.66407
- [205] Crespo C, Izquierdo G, García-Ruiz A, Granell M, Brosa M. Cost minimisation analysis of fingolimod vs natalizumab as a second line of treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurologia.* 2014 May;29(4):210-7.
- [206] Natalizumab for multiple sclerosis. ERG raport. <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/programmes/hta/066501/#/>
- [207] <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2012/03/Natalizumab-Tysabri-summary.pdf>
- [208] Dyrektywa 2004/27/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. zmieniająca dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Dz.U. L 136 z 30.4.2004, str. 34–57.
- [209] EMA. Data exclusivity, market protection and paediatric rewards. Workshop for Micro, Small and Medium Sized Enterprises EMA. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf
- [210] US\$67 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020. 20/01/2014. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/US-67-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020>.
- [211] IMS. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines. March 2016. https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS_Institute_Biosimilar_Brief_March_2016.pdf.
- [212] Uchwała Nr 6/2020/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r. www.nfz.gov.pl
- [213] Uchwała Nr 3/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r. www.nfz.gov.pl
- [214] Uchwała Nr 5/2021/IV RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 12 marca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 r.
- [215] <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms>. Dostęp: luty 2023.
- [216] Kapica-Topczewska K, Collin F, Tarasiuk J, Chorąży M, Czarnowska A, Kwaśniewski M, Broła W, Bartosik-Psujek H, Adamczyk-Sowa M, Kochanowicz J, Kułakowska A. Clinical and epidemiological characteristics of multiple sclerosis patients receiving disease-modifying treatment in Poland. *Neurol Neurochir Pol.* 2020;54(2):161-168. doi: 10.5603/PJNNS.a2020.0020.
- [217] Selmaj K, Kobelt G, Berg J, Orlewska E, Capsa D, Dalén J; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Poland. *Mult Scler.* 2017 Aug;23(2_suppl):130-142. doi: 10.1177/1352458517708666. PMID: 28643586.
- [218] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 157/2018 (Ocrevus), w tym AWA nr OT.4331.31.2018 z 2018 roku. www.aotmit.gov.pl
- [219] Komunikat dotyczący refundacji leków w 2020. Wielkość kwoty refundacji opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2020 r.; <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/zestawienia/komunikat-o-refundacji-aptecznej-programach-lekowych-i-chemioterapii-i-xii-2020>
- [220] Komunikat DGL z 11-06-2019. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do marca 2019 r.; www.nfz.gov.pl
- [221] Uchwała Nr 8/2023/IV z dnia 20.03.2023 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-82023iv,6627.html>
- [222] Raport refundacyjny z dnia 01.03.2023. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–grudzień 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8350.html>
- [223] Liu Z, Liao Q, Wen H, Zhang Y. Disease modifying therapies in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and network meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2021 Jun;20(6):102826. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102826. Epub 2021 Apr 18. PMID: 33878488.
- [224] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 83/2020 (Betaferon), w tym AWA nr OT.4331.16.2020 z 2020 roku. www.aotmit.gov.pl

- [225] Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia, Ekonomiczno-społeczne skutki stwardnienia rozsianego w aspekcie optymalizacji zarządzania chorobą w Polsce, Warszawa 2018. https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/Raport_SM_05.10.18_ISBN.pdf
- [226] Małecka I, Przybek-Skrzypecka J, Kurowska K, Mirowska-Guzel D, Członkowska A. Clinical and laboratory parameters by age for patients diagnosed with multiple sclerosis between 2000 and 2015. *Neurol Neurochir Pol.* 2021 Aug 6. doi: 10.5603/PJNNS.a2021.0055. Epub ahead of print. PMID: 34355789.
- [227] Fernández Ó. Is there a change of paradigm towards more effective treatment early in the course of apparent high-risk MS? *Mult Scler Relat Disord.* 2017 Oct;17:75-83. doi: 10.1016/j.msard.2017.07.003. Epub 2017 Jul 3. PMID: 29055479.
- [228] EMA. Raport dla ofatumumabu. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kesimpta-epar-public-assessment-report_en.pdf
- [229] Chen C, Zhang E, Zhu C, et al. Comparative efficacy and safety of disease-modifying therapies in patients with relapsing multiple sclerosis: A systematic review and network meta-analysis [published online ahead of print, 2022 Aug 1]. *J Am Pharm Assoc (2023).* 2022;S1544-3191(22)00241-2. doi:10.1016/j.japh.2022.07.009.
- [230] Wawrzyniak S, Koziarska D, Kułakowska A, Bartosik-Psujek H, Adamczyk-Sowa M. Early predictors of injectable disease modifying drugs suboptimal response based on clinical and radiological data assessment in Polish Multiple Sclerosis patients. *Neurol Neurochir Pol.* 2019;53(2):131-137. doi: 10.5603/PJNNS.a2019.0010. Epub 2019 Mar 11. PMID: 30855704.
- [231] Guger M, Enzinger C, Leutmezer F, Di Pauli F, Kraus J, Kalcher S, Kvas E, Berger T; Austrian MS Treatment Registry (AMSTR). Long-term outcome and predictors of long-term disease activity in natalizumab-treated patients with multiple sclerosis: real life data from the Austrian MS Treatment Registry. *J Neurol.* 2021 Apr 22. doi: 10.1007/s00415-021-10559-w. Epub ahead of print. PMID: 33890167.
- [232] Kappos L, Moeri D, Radue EW, Schoetzau A, Schweikert K, Barkhof F, Miller D, Guttman CR, Weiner HL, Gasperini C, Filippi M. Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Gadolinium MRI Meta-analysis Group. Lancet.* 1999 Mar 20;353(9157):964-9. doi: 10.1016/s0140-6736(98)03053-0. PMID: 10459905.
- [233] Plavina T, Fox EJ, Lucas N, Muralidharan KK, Mikol D. A Randomized Trial Evaluating Various Administration Routes of Natalizumab in Multiple Sclerosis (DELIVER). *J Clin Pharmacol.* 2016 Oct;56(10):1254-62. doi: 10.1002/jcph.707. Epub 2016 Mar 3. PMID: 26835603.
- [234] Trojano M, Ramio-Torrenta L, LME G. i wsp. Subcutaneous Natalizumab 300 mg Every 4 Weeks is Comparable to Standard Intravenous Dosing in REFINE: A Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of Multiple Natalizumab Treatment Regimens in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis. 67th Annual Meeting of the American Academy of Neurology. 2015; kwiecień 18-25. Waszyngton.
- [235] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 135/2018 (Lemtrada), w tym AWA nr OT.4311.22.2018 z 2018 roku. www.aotmit.gov.pl
- [236] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 121/2018 (Mavendad), w tym AWA nr OT.4331.17.2018 z 2018 roku. www.aotmit.gov.pl
- [237] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 114/2017 (Gilenya), w tym AWA nr OT.4351.37.2017 z 2017 roku. www.aotmit.gov.pl
- [238] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 157/2018 (Ocrevus), w tym AWA nr OT.4331.31.2018 z 2018 roku. www.aotmit.gov.pl
- [239] Visser LA, Louapre C, Uyl-de Groot CA, Redekop WK. Health-related quality of life of multiple sclerosis patients: a European multi-country study. *Arch Public Health.* 2021 Mar 20;79(1):39. doi: 10.1186/s13690-021-00561-z. PMID: 33743785; PMCID: PMC7980344.
- [240] Hernandez L, O'Donnell M, Postma M; for MSOAC. Predictors of Health Utility in Relapsing-Remitting and Secondary-Progressive Multiple Sclerosis: Implications for Future Economic Models of Disease-Modifying Therapies. *Pharmacoeconomics.* 2021 Feb;39(2):243-256. doi: 10.1007/s40273-020-00964-w. Epub 2020 Sep 29. PMID: 32989685; PMCID: PMC7867536.
- [241] Campbell JA, Jelinek GA, Weiland TJ, Nag N, Neate SL, Palmer AJ, Mulhern B, De Livera A, Simpson-Yap S. SF-6D health state utilities for lifestyle, sociodemographic and clinical characteristics of a large international cohort of people with multiple sclerosis. *Qual Life Res.* 2020 Sep;29(9):2509-2527. doi: 10.1007/s11136-020-02505-6. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32488685.
- [242] Purmonen T, Hakkarainen T, Tervomaa M, Ruutiainen J. Impact of multiple sclerosis phenotypes on burden of disease in Finland. *J Med Econ.* 2020 Feb;23(2):156-165. doi: 10.1080/13696998.2019.1682004. Epub 2019 Nov 7. PMID: 31617776.
- [243] Eriksson J, Kobelt G, Gannedahl M, Berg J. Association between Disability, Cognition, Fatigue, EQ-5D-3L Domains, and Utilities Estimated with Different Western European Value Sets in Patients with Multiple Sclerosis. *Value Health.* 2019 Feb;22(2):231-238. doi: 10.1016/j.jval.2018.08.002. Epub 2018 Oct 12. PMID: 30711069.
- [244] Mazdeh M, Hosseini S, Taheri M, Ghafouri-Fard S. The effect of natalizumab on disability score and relapse rate of multiple sclerosis patients: a prospective cohort study. *Clin Trans Med* 2018; 7:38.
- [245] IZWOZ. Ścieżka pacjenta z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego w placówkach publicznej opieki zdrowotnej w Polsce. Kierunki optymalizacji. 2021. <https://izwoz.lazarski.pl/projekty-badawcze/sciezka-pacjenta-z>

- postacia-rzutowo-remisyjna-stwardnienia-rozsianego-w-placowkach-publicznej-opieki-zdrowotnej-w-polsce-kierunki-optymalizacji/
- [246] PEX. ECONOMEDICA SM. 2019. https://www.pexps.pl/files/upload/files/PEX_Economedica-SM_wybrane-wyniki-projektu_20190606.pdf
- [247] Portal Wiedzy o Stwardnieniu Rozsianym. <https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3454>. Dostęp: luty 2023.
- [248] NFZ o zdrowiu. Stwardnienie rozsiane. <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-stwardnienie-rozsiane>. Data publikacji 2021-05-17. Dostęp: luty 2023.
- [249] Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, et al. Ofatumumab versus teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2020;383(6):546e557
- [250] Olsson T, Boster A, Fernandez O, et al. Oral ponesimod in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised phase II trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(11):1198e1208
- [251] Kappos L, Fox RJ, Burcklen M, et al. Ponesimod compared with teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis in the active-comparator Phase 3 OPTIMUM study: A randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2021;78(5):558e567
- [252] Cohen JA, Comi G, Selmaj KW, et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2019;18(11):1021e1033
- [253] Comi G, Kappos L, Selmaj KW, et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (sunbeam): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2019;18(11):1009e1020.
- [254] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 26/2022 (Tysabri SC). www.aotmit.gov.pl
- [255] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 123/2021 (Tysabri SC). www.aotmit.gov.pl
- [256] Giovannoni G, Lang S, Wolff R, Duffy S, Hyde R, Kinter E, Wakeford C, Sormani MP, Kleijnen J. A Systematic Review and Mixed Treatment Comparison of Pharmaceutical Interventions for Multiple Sclerosis. *Neurol Ther*. 2020 Dec;9(2):359-374. doi: 10.1007/s40120-020-00212-5. Epub 2020 Sep 28. PMID: 32989721; PMCID: PMC7606402.
- [257] Uchwała Nr 3/2022/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 marca 2022 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r. www.nfz.gov.pl
- [258] Samjoo IA, Worthington E, Drudge C, et al. Comparison of ofatumumab and other disease-modifying therapies for relapsing multiple sclerosis: a network meta-analysis. *J Comp Eff Res*. 2020;9(18):1255-1274. doi:10.2217/cer-2020-0122
- [259] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 165/2021 (Kesimpta). www.aotmit.gov.pl
- [260] Raport refundacyjny z dnia 03-11-2022 za 2021 rok. <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/komunikat-o-refundacji-aptecznej-programach-lekowych-i-chemioterapii-za-okres-i-xii-2021>
- [261] Raport refundacyjny z dnia 16-01-2023 za sty-paź 2021 roku. <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/refundacja-apteczna-programy-lekowe-i-chemioterapia-zai-x-2022>
- [262] Clafin S, Campbell JA, Norman R, et al. Using the EQ-5D-5L to investigate quality-of-life impacts of disease-modifying therapy policies for people with multiple sclerosis (MS) in New Zealand [published online ahead of print, 2022 Sep 23]. *Eur J Health Econ*. 2022;10.1007/s10198-022-01518-x. doi:10.1007/s10198-022-01518-x
- [263] Martins P, Vandewalle B, Félix J, et al. Cost-effectiveness Analysis of Ocrelizumab for the Treatment of Relapsing and Primary Progressive Multiple Sclerosis in Portugal [published online ahead of print, 2022 Dec 1]. *Pharmacoecon Open*. 2022;10.1007/s41669-022-00381-z. doi:10.1007/s41669-022-00381-z
- [264] R. Gold, S. Schmidt, J. Motte1, H.C. Salmen, K. Taipale, A. Baumgart, K. Schirduan. SISTER – Subcutaneous: Non-interventional, observational, prospective, German multicenter, open label study over 12 months for Tysabri Patient Preference. P1122. Presented at: 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS 2022). 26th - 28th October, 2022. Amsterdam, Netherlands.
- [265] Hadj-Rabia H, Avot D, Latreche L, Doutriaux A. Organizational Impact Model Associated with Switching from Intravenous (IV) to Subcutaneous (SC). Presented at: ISPOR EUROPE 2022; 6-9 November 2022; Vienna, Austria.
- [266] Gianinazzi, M, Soderbarg K, Jomaa K, Ralph, L, Davison, N, Fink, K. A cost-minimization analysis shows significant resource savings associated with the introduction of natalizumab by subcutaneous injection in Sweden, from a socio-economic perspective. P275. Presented at: 37th Congress of the European Committee for Treatment & Research in Multiple Sclerosis, October 13-15, 2021.
- [267] Filippi M, Grimaldi L, Conte A et al. Natalizumab administration in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis: the EASIER study. EP1254. Presented at: 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS 2022). 26th - 28th October, 2022. Amsterdam, Netherlands.
- [268] Komunikat DGL z dnia 30-05-2023. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do marca 2023 r. www.nfz.gov.pl
- [269] Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. CLARITY. *N Engl J Med*. 2010;362(5):416e426
- [270] Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5):387e401

-
- [271] Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [published correction appears in Lancet Neurol. 2013;13(6):536]. Lancet Neurol.2014;13(6):545e556
- [272] Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2010;362(5):402e415
- [273] Cladribine for treating relapsing-remitting multiple sclerosis (nice.org.uk). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta616/resources/cladribine-for-treating-relapsingremitting-multiple-sclerosis-pdf-82608960149701>
- [274] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, czerwiec 2023 roku.

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Uwzględnione informacje na temat wnioskowanej technologii.....	17
Tabela 2. Proponowane zmiany definicji populacji pacjentów dla natalizumabu w programie B.29.	20
Tabela 3. Opcjonalne technologie refundowane w zależności od zakresu wskazań.	21
Tabela 4. Dawkowanie opcjonalnych technologii refundowanych.	22
Tabela 5. Udział poszczególnych komparatorów [274].	24
Tabela 6. Zestawienie wyników dostępnych meta-analiz sieciowych.....	28
Tabela 7. Charakterystyka pacjentów z Londyn, Ontario MS [76]-[78].	51
Tabela 8. Charakterystyka pacjentów z analizowanej populacji w punkcie początkowym modelowania.....	53
Tabela 9. Wyniki analizy MSM danych pacjentów z grupy placebo badania SELECT (populacja ITT).....	54
Tabela 10. Macierz przejść bazy University of British Columbia [86].....	55
Tabela 11. Surowa macierz przejść między stanami RRMS uwzględniająca dane z badania SELECT i informacje z bazy University of British Columbia [86].	55
Tabela 12. Bazowa macierz prawdopodobieństw przejść między poziomami EDSS stanu RRMS – wariant analizy podstawowej (badanie SELECT + British Columbia).	56
Tabela 13. Prawdopodobieństwa konwersji do SPMS [76].	57
Tabela 14. Bazowa macierz prawdopodobieństw przejść między poziomami EDSS stanu SPMS [76].	57
Tabela 15. Zależna od czasu jaki upłynął od zdiagnozowania stwardnienia rozsianego częstotliwość rzutów choroby [87].	58
Tabela 16. Liczba pacjentów doznających rzutów choroby w funkcji stopnia niepełnosprawności i czasu, jaki upłynął od diagnozy choroby – wyniki badania kwestionariuszowego UK MS [110].....	59
Tabela 17. Roczne współczynniki występowania rzutów choroby określone na podstawie wyników badania Patzold 1982 [87] i indywidualnych informacji uzyskanych od pacjentów uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym UK MS. ARR (ang. <i>Annualized Relapse Rate</i>).....	60
Tabela 18. Zależne od stopnia niepełnosprawności względne ryzyko zgonu [73].....	61
Tabela 19. Zależne od EDSS względne ryzyko zgonu pacjenta ze stwardnieniem rozsianym – na podstawie wyników badania Pokorski 1997 [73].	61
Tabela 20. Skuteczność kliniczna porównywanych interwencji w odniesieniu do placebo – wyniki meta-analiz sieciowych [41].	64
Tabela 21. Roczne ryzyko dyskontynuacji.....	66
Tabela 22. Roczne wskaźniki występowania poszczególnych działań niepożądanych.	70
Tabela 23. Odsetek poważanych działań niepożądanych wykorzystany w opracowaniu.	72
Tabela 24. Roczne ryzyko występowania PML w trakcie leczenia natalizumabem.	72
Tabela 25. Wagi użyteczności raportowane wśród pacjentów z RRMS określone w ramach badania UK MS [83].	74
Tabela 26. Uwzględnione w opracowaniu wyniki badania UK MS [83]: wagi użyteczności wykorzystane w ramach analizy wrażliwości.....	75
Tabela 27. Wagi użyteczności określone na podstawie wyników badania DECIDE.	75
Tabela 28. Wagi użyteczności wykorzystane w ramach analizy podstawowej – wyniki badania DECIDE ekstrapolowane na wyższe poziomy niepełnosprawności (EDSS ≥ 6) i na SPMS z wykorzystaniem wyników badania UK MS [83].	76
Tabela 29. Utrata użyteczności wśród opiekunów pacjentów z analizowanej populacji [109], [110]. Wartości uwzględnione wyłącznie w ramach analizy z perspektywy społecznej.....	77
Tabela 30. Uwzględnione w opracowaniu utraty użyteczności wynikające z wystąpienia działań niepożądanych stosowania porównywanych interwencji.	77
Tabela 31. Uwzględniony w opracowaniu czas trwania poszczególnych działań niepożądanych.....	78
Tabela 32. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny wag użyteczności (data ostatniej aktualizacji przeglądu: 01.02.2023).....	82

Tabela 33. Zidentyfikowane źródła informacji na temat wag użyteczności pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.....	86
Tabela 34. Ocena wpływu rzutu i konwersji do postaci SPMS na wagę użyteczności pacjentów z analizowanej populacji – wyniki przeglądu systematycznego.....	91
Tabela 35. Wycena punktowa świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.	98
Tabela 36. Koszty jednostkowe związane z podawaniem leków uwzględnionych w opracowaniu [37], [38], [42]......	100
Tabela 37. Uwzględnione w opracowaniu wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) [56]......	101
Tabela 38. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Tysabri®.....	102
Tabela 39. Koszt jednostkowy opakowań komparatorów.....	103
Tabela 40. Roczny koszt opcjonalnych technologii refundowanych.....	105
Tabela 41. Koszty towarzyszące realizacji analizowanego programu lekowego.....	106
Tabela 42. Wyniki oceny zużycia zasobów w trakcie leczenia działań niepożądanych.....	107
Tabela 43. Uwzględnione w opracowaniu koszty leczenia działań niepożądanych, w PLN.	108
Tabela 44. Wybrane wyniki uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji na temat kosztu leczenia wspomagającego pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Polsce.....	109
Tabela 45. Ocena kosztu leczenia wspomagającego stwardnienia rozsianego z perspektywy płatnika publicznego przy uwzględnieniu zasobów raportowanych w [63]......	113
Tabela 46. Uwzględnione w opracowaniu roczne koszty leczenia wspomagającego z perspektywy płatnika publicznego. Wartości w PLN, zaokrąglone.	115
Tabela 47. Ocena średniego kosztu leczenia wspomagającego z perspektywy świadczeniobiorcy.....	116
Tabela 48. Koszt leczenia wspomagającego z perspektywy świadczeniobiorcy.	117
Tabela 49. Ocena kosztu pośredniego stwardnienia rozsianego przy uwzględnieniu zasobów raportowanych w [63]......	119
Tabela 50. Dodatkowy koszt opieki wspomagającej z perspektywy społecznej.....	120
Tabela 51. Zakres zmienności kosztu leczenia wspomagającego – dane oryginalne raportowane w [63].	121
Tabela 52. Zakres zmienności parametrów testowanych w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości.	124
Tabela 53. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.....	126
Tabela 54. Wykaz parametrów analizy podstawowej.....	136
Tabela 55. Wyniki analizy podstawowej.	145
Tabela 56. Wyniki analizy podstawowej – ceny progowe dla zrównania ICUR z progiem wynoszącym 175 926 PLN/QALYG....	148
Tabela 57. Podstawowe wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. ICUR dla Tysabri® SC vs. wskazany komparator – część 1.	153
Tabela 58. Podstawowe wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. ICUR dla Tysabri® SC vs. wskazany komparator – część 2.	158
Tabela 59. Podstawowe wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. ICUR dla Tysabri® SC vs. wskazany komparator – część 3.	164
Tabela 60. Podstawowe wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. ICUR dla Tysabri® SC vs. wskazany komparator – część 4.	170
Tabela 61. Podstawowe wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. ICUR dla Tysabri® SC vs. wskazany komparator – część 5.	176
Tabela 62. Podstawowe wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. ICUR dla Tysabri® SC vs. wskazany komparator – część 6.	181
Tabela 63. Częstotliwość zmiany wniosków w deterministycznej analizie wrażliwości.	188
Tabela 64. Zakres zmienności punktów końcowych analizy.....	194
Tabela 65. Prawdopodobieństwo analizowanych zdarzeń.	207
Tabela 66. Wpływ wnioskowanej technologii na czas pracy personelu medycznego	208
Tabela 67. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.....	213

Tabela 68. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 01.02.2023).	214
Tabela 69. Analizy ekonomiczne zidentyfikowane w ramach przeglądu.....	218
Tabela 70. Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji generalnej Polski w 2021 roku [55].	239
Tabela 72. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.	241

11. SPIS RYSUNKÓW I WYKRESÓW

Rysunek 1. Struktura modelu decyzyjnego. EDSS rozszerzona skala niepełnosprawności; RRMS, rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego; SPMS, wtórnie progresywna postać stwardnienia rozsianego; <i>Death</i> , stan uwzględniający zmarłych pacjentów niezależnie od przyczyny; <i>Relapse</i> (ang.), rzut choroby; <i>Progression/regression</i> (ang.), progresja/regresja choroby w skali EDSS; <i>Conversion to SPMS</i> (ang.), konwersja do SPMS.	38
Rysunek 2. Przykładowa macierz przejść między stanami uwzględniająca współczynniki wystąpienia przejść między stanami RRMS a RRMS i SPMS.	40
Rysunek 3. Przykładowa macierz przejść między stanami uwzględniająca współczynniki wystąpienia przejść w obrębie stanu SPMS.	42
Rysunek 4. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA).....	85
Rysunek 5. Uruchamianie zdefiniowanych procedur obliczeniowych w modelu decyzyjnym.	143
Rysunek 6. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.....	217
Wykres 1. Regresja liniowa wyników oceny kosztu leczenia wspomagającego z perspektywy płatnika publicznego.	114
Wykres 2. Zestawienie wyników oceny kosztu leczenia wspomagającego z perspektywy płatnika publicznego.	115
Wykres 3. Regresja wykładnicza wyników oceny kosztu leczenia wspomagającego z perspektywy świadczeniobiorcy.	117
Wykres 4. Regresja liniowa wyników oceny kosztu pośredniego.	119
Wykres 5. Zestawienie wyników oceny dodatkowego kosztu leczenia wspomagającego z perspektywy społecznej.....	120

12. ANEKS

12.1. UZUPEŁNIAJĄCE TABELLE

Tabela 70. Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji generalnej Polski w 2021 roku [55].

Wiek	Kobiety	Mężczyźni
0	0,0035	0,0042
1	0,0002	0,0003
2	0,0002	0,0002
3	0,0001	0,0002
4	0,0001	0,0002
5	0,0001	0,0001
6	0,0001	0,0001
7	0,0001	0,0001
8	0,0001	0,0001
9	0,0001	0,0001
10	0,0001	0,0001
11	0,0001	0,0001
12	0,0001	0,0001
13	0,0001	0,0002
14	0,0001	0,0002
15	0,0002	0,0003
16	0,0002	0,0003
17	0,0002	0,0004
18	0,0003	0,0005
19	0,0003	0,0006
20	0,0003	0,0007
21	0,0003	0,0008
22	0,0003	0,0009
23	0,0003	0,0009
24	0,0003	0,0010
25	0,0003	0,0011
26	0,0003	0,0011
27	0,0003	0,0012
28	0,0004	0,0013
29	0,0004	0,0013
30	0,0004	0,0014
31	0,0005	0,0015
32	0,0005	0,0016
33	0,0006	0,0018
34	0,0006	0,0019
35	0,0006	0,0021
36	0,0007	0,0022
37	0,0008	0,0024
38	0,0008	0,0026

Wiek	Kobiety	Mężczyźni
39	0,0009	0,0028
40	0,0010	0,0030
41	0,0011	0,0033
42	0,0012	0,0036
43	0,0014	0,0039
44	0,0015	0,0043
45	0,0017	0,0047
46	0,0019	0,0051
47	0,0021	0,0056
48	0,0023	0,0062
49	0,0026	0,0068
50	0,0028	0,0075
51	0,0031	0,0082
52	0,0034	0,0090
53	0,0037	0,0099
54	0,0041	0,0108
55	0,0046	0,0119
56	0,0051	0,0130
57	0,0056	0,0142
58	0,0063	0,0155
59	0,0070	0,0170
60	0,0078	0,0187
61	0,0087	0,0205
62	0,0097	0,0225
63	0,0107	0,0247
64	0,0119	0,0270
65	0,0131	0,0294
66	0,0143	0,0320
67	0,0157	0,0346
68	0,0173	0,0372
69	0,0189	0,0400
70	0,0207	0,0428
71	0,0227	0,0458
72	0,0250	0,0491
73	0,0274	0,0528
74	0,0302	0,0568
75	0,0332	0,0612
76	0,0366	0,0661
77	0,0404	0,0714
78	0,0447	0,0771
79	0,0495	0,0834
80	0,0551	0,0903
81	0,0615	0,0982
82	0,0691	0,1071
83	0,0779	0,1171

Wiek	Kobiety	Mężczyźni
84	0,0879	0,1282
85	0,0991	0,1403
86	0,1114	0,1530
87	0,1246	0,1661
88	0,1384	0,1795
89	0,1529	0,1931
90	0,1680	0,2069
91	0,1838	0,2210
92	0,2002	0,2354
93	0,2173	0,2500
94	0,2348	0,2649
95	0,2528	0,2800
96	0,2710	0,2951
97	0,2893	0,3103
98	0,3076	0,3254
99	0,3257	0,3403
100	0,3435	0,3550

12.2. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 71. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań				
§ 2.	Czy informacje zawarte w analizie ekonomicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2. i 3.	czerwiec 2023
	Czy informacje w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.1. i 3.7.	Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia (od 1 maja 2023)
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.5. i 3.6.	Aktualny przegląd (ref. [41])
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 3.6.2. i 6.2.	Ostatnie aktualizacje Luty 2023
§ 5. ust 1.	Czy analiza ekonomiczna zawiera:			
pkt 1	• analizę podstawową?	TAK	Rozdział 4.1.	-
pkt 2	• analizę wrażliwości?	TAK	Rozdział 4.2.	-
pkt 3	• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i	TAK	Rozdział 6.2.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?			
§ 5. ust 2.	Czy analiza podstawowa zawiera:			
pkt 1 lit a	<ul style="list-style-type: none"> zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii? 	TAK	Rozdział 4.1	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 1 lit b	<ul style="list-style-type: none"> zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii? 	TAK	Rozdział 4.1.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią? 	TAK	Rozdział 4.1. (wyniki). Por. rozdziały 2.5. i 3.4.	-
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią- w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2? 	TAK	Rozdział 4.1. (wyniki). Por. rozdziały 2.5. i 3.4.	-
pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu- koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy? 	TAK	Rozdział 4.1. (wyniki). Por. rozdziały 2.5. i 3.4.	-
pkt 5	<ul style="list-style-type: none"> zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3? 	TAK	Rozdziały: 2., 3.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
pkt 6	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3? 	TAK	Rozdziały: 2. i 3., podsumowanie 3.10.	-
pkt 7	<ul style="list-style-type: none"> dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii? 	TAK	Załącznik 12.3.; Mowa o nim m.in. w rozdziale 3.10.	-
§ 5. ust 3.	<ul style="list-style-type: none"> w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3? 	TAK	Rozdział 4.1. (wyniki). Por. rozdziały 2.5. i 3.4.	-
§ 5. ust 4.	<ul style="list-style-type: none"> przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3? 	TAK	Rozdział 4.1. (wyniki). Por. rozdziały 2.5. i 3.4.	-
§ 5. ust 5.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2-4 oraz ust. 6, przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka? 	TAK	Rozdział 4.1.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka? 	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 6.	Czy rozważano zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (obecność randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu)?	TAK	Rozdział 3.4.	-
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, 	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby-, jako liczba lat życia?			
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby -jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych? 	TAK	Rozdział 4.1. (wyniki). Por. rozdziały 2.5. i 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2? 	TAK	Rozdział 4.1. (wyniki). Por. rozdziały 2.5. i 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
§ 5. ust 7.	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4 przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
§ 5. ust 8.	Czy jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 3.6.3.	-
§ 5. ust 9.	Czy analiza wrażliwości zawiera:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5? 	TAK	Rozdziały 2. i 3.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1? 	TAK	Rozdział 3.9.	-
	<ul style="list-style-type: none"> brak parametrów z zakresem zmienności ustalonym arbitralnie? 	TAK	Rozdział 3.9.	-
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1 (zestawienie kosztów-konsekwencji, koszty całkowite z 	TAK	Rozdział 4.2.	Szczegóły przedstawiono w arkuszach „DSA” i „PSA” modelu dołączonego do opracowania

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	obydwu perspektyw ekonomicznych, wyniki zdrowotne w grupie), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?			
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 2 (ICER jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	Rozdział 4.2.	Szczegóły przedstawiono w arkuszach „DSA” i „PSA” modelu dołączonego do opracowania
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 3 (ICUR jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	Rozdział 4.2.	Szczegóły przedstawiono w arkuszach „DSA” i „PSA” modelu dołączonego do opracowania
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 4 (ceny zbytu netto przy których ICUR lub ostatecznie ICER = próg), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	Rozdział 4.2.	Szczegóły przedstawiono w arkuszach „DSA” i „PSA” modelu dołączonego do opracowania
§ 5. ust 10.	Czy analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
§ 5. ust 10.	Czy analizę podstawową przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 10.	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 5.	Czy analizę podstawową przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 5.	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.2.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
§ 5. ust 11.	Czy oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 dokonywano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	TAK	Rozdział 3.3.	-
	Czy przyjęto horyzont czasowy umożliwiający odzwierciedlenie w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami?	TAK	Rozdział 3.3.	-
§ 5. ust 11.	Czy do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, zastosowano przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4, tj. czy przedstawiono:			
§ 4 ust. 3 pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)? 	TAK	Tabele 60. i 61.	-
§ 4 ust. 3 pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)? 	TAK	Tabela 28.	-
§ 4 ust. 3 pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)?? 	TAK	Rysunek 6.	-
§ 4 ust. 3 pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)? 	TAK	Rysunek 4.	-
§ 5. ust 11.	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 3.6.3.	-
	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych?	TAK	Rozdział 6.2.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	Czy przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 3.6.3.	-
	Czy przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 6.2.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są refundowane na terenie Polski procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 8.	Czy analiza zawiera:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczególności umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji? 	TAK	Rozdział 9.	
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii? 	TAK	Rozdziały 2.-3.	-
Część II. Ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
AWA	Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Rozdział 2.	-
AWA	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Rozdział 2.2. i 2.3.	-
AWA	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Rozdział 2.4.	-
AWA	Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.4.	-
AWA	Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.2.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
AWA	Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Rozdziały 2.5. i 3.4.	-
AWA	Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Rozdział 3.2.	-
AWA	Czy skuteczność wnioskowanej technologii w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Rozdziały 2.5., 3.4. i 3.6.	-
AWA	Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
AWA	Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
AWA	Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
AWA	Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.7.	-
AWA	Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Rozdział 3.6.3.	-
AWA	Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Rozdział 3.6.3.	-
AWA	Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.9.	-
AWA	Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	TAK	-	Nie stwierdzono
Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTMiT (wypełnia audytor/koordynator)				
4. W.AOTM	Czy przeprowadzono systematyczny przegląd literatury pod kątem zidentyfikowania wcześniejszych analiz poświęconych ocenianej technologii w analizowanym wskazaniu (co najmniej MEDLINE przez PubMed oraz Biblioteka Cochrane)?	TAK	Rozdział 6.2.	-
4. W.AOTM	Czy dołączono uzasadnienie ceny w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej we wskazaniu ultrazadkim lub rzadkim?	Nie dotyczy	-	-
4.1. W.AOTM	Czy przedstawiono ogólną strategię analityczną analizy ekonomicznej zgodnie z rozdziałem 4.1. Wytycznych AOTM (uwzględniona analiza kliniczna, obecność modelowania, wykorzystanie modelu decyzyjnego)?	TAK	Rozdział 3.1.	-
4.1. W.AOTM	Czy w przypadku dostosowania istniejącej analizy uwzględniono lokalne, polskie dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów, czy dostosowano do warunków polskich strukturę i parametry modelu	TAK	Rozdział 3.1.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	dotyczące przebiegu postępowania diagnostyczno-terapeutycznego?			
4.1. W.AOTM	Czy model obliczeniowy jest edytowalny pod względem danych wejściowych?	TAK	-	-
4.2. W.AOTM	Czy uwzględniono perspektywę społeczną wraz z komentarzem uzasadniającym jej przyjęcie lub przedstawiono komentarz uzasadniający brak perspektywy społecznej z związanych z nią kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.2.	-
4.3., 4.5., 4.6. W.AOTM	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji przedstawiono wyniki w horyzoncie obserwacji tych badań klinicznych?	TAK	Opisane w rozdziale 3.6. i 3.9.	-
4.4. W.AOTM	Czy przedstawiono szczegółowe uzasadnienie przyjętej techniki analitycznej (w zakresie odniesienia do: wyników badań eksperymentalnych i/albo opracowań wtórnych, badań odnoszących się do efektywności praktycznej, opublikowanych analiz ekonomicznych, wymagań formalnych Ministra Zdrowia)?	TAK	Rozdziały 2.5. i 3.4.	-
4.4., 4.5., 4.6. W.AOTM	Czy uzasadniono przyjęte punkty końcowe dotyczące wyników zdrowotnych analizy ekonomicznej (lata życia, QALY, liczba zdarzeń, czas wolny od zdarzenia itd.)?	TAK	Rozdziały 2.5. i 3.4.	-
4.4. W.AOTM	Czy uzasadniono dobór parametrów użyteczności wraz z opisem metodologii ich uzyskania, opisem ich ograniczeń i wskazaniem źródła z którego pochodzą?	TAK	Rozdział 3.6.3.	-
4.4.1. W.AOTM	Czy zastosowano jedną metodę pomiaru użyteczności do oceny wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w analizie?	TAK	Rozdział 3.6.3.	-
4.4.4. W.AOTM	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono wartości średnie wraz z miarą rozrzutu dla: konsekwencji/wyników zdrowotnych, składowych kosztów (w podziale na kategorie kosztowe)?	TAK	Rozdziały 2.5. i 3.4. → rozdział 4.1.	-
4.4.4. W.AOTM	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono konsekwencje zdrowotne w postaci QALY/LY oraz wartość współczynnika CUR/CER?	TAK	Rozdziały 2.5. i 3.4. → rozdział 4.1.	-
4.5. W.AOTM	Czy przedstawiono uzasadnienie konieczności przeprowadzonego modelowania (np. zgodnie z sytuacjami opisanymi w rozdziale 4.5. Wytycznych)?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy przedstawiono: strukturę modelu wraz z opisem i uzasadnieniem wyboru stanów zdrowotnych oraz wyniki oceny konwergencji modelowanego przebiegu leczenia z praktyką kliniczną?	TAK	Rozdział 3.5.1.	-
4.5. W.AOTM	Czy założenia modelu przetestowano w ramach analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.5. i 3.9.	-
4.5. W.AOTM	Czy model opracowano przy użyciu powszechnie dostępnych narzędzi umożliwiających jego weryfikację?	TAK	Rozdział 3.5. (załącznik 12.3.)	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
4.5. W.AOTM	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki z uwzględnieniem scenariuszy: optymistycznego oraz pesymistycznego (np. dla założeń związanych z ekstrapolacją)?	TAK	Rozdziały 3.5, 3.6.1.	-
4.5. W.AOTM	Czy w sytuacji wykorzystania modelu Markowa przedstawiono i uzasadniono wybór długości cyklu?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy modelowanie przeprowadzono zgodnie z dobrą praktyką i wytycznymi krytycznej oceny modeli (zgodnie z tabelą 2. Wytycznych AOTM)?	TAK	Rozdziały 2.1. – 2.5. i 3.1. – 3.9.	-
4.5. W.AOTM	Czy zamieszczono stwierdzenie na temat przeprowadzenia walidacji wewnętrznej?	TAK	Rozdział 6.1.	-
4.5. W.AOTM	Czy przeprowadzono walidację zewnętrzną wyników modelowania (np. porównanie wyników modelowania z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań, czy wynikami badań uwzględnionych w modelowaniu)?	TAK	Rozdział 6.3.	-
4.6. W.AOTM	Czy uzasadniono wybór badań klinicznych których wyniki uwzględniono w analizie i czy oceniono dostępność badań odnoszących się do efektywności praktycznej (badań postmarketingowych, badań IV fazy, badań obserwacyjnych, okresu przedłużonej fazy otwartej badań eksperymentalnych, analiz rejestrów)?	TAK	Rozdziały 2.5.	-
4.6. W.AOTM	Czy oddzielnie przedstawiono i oceniono wiarygodność danych o efektywności praktycznej (w tym danych od płatnika) i eksperymentalnej (jeżeli są dostępne)? Czy przeanalizowano wpływ źródła danych na wynik analizy?	TAK	Rozdziały 2.5. i 3.1. – 3.9.	-
4.5., 4.6., 4.12. W.AOTM	Czy uzasadniono wybór punktów końcowych uwzględnionych badań klinicznych (pierwszorzędowe punkty końcowe vs. drugorzędowe; istotne klinicznie vs. surogaty; związane z: kosztem, przeżyciem, jakością życia, itp.)?	TAK	Rozdziały 2.5.	-
4.12. W.AOTM	Czy jeżeli zaobserwowano rozbieżności we wnioskowaniu pomiędzy analizą kliniczną a analizą ekonomiczną (m.in. w zakresie różnego wnioskowania z badań dotyczących efektywności eksperymentalnej i badań odnoszących się do efektywności praktycznej) przedstawiono szczegółowe uzasadnienie obserwowanych różnic (uzasadnienie w oparciu o dowody naukowe lub o spójny wywód logiczny)?	TAK	Rozdziały 2.5. i 3.6.1.	-
4.7. W.AOTM	Czy przedstawiono opis: procesu identyfikacji zasobów medycznych uwzględnionych w opracowaniu, procesu identyfikacji kosztu przypisanego	TAK	Rozdziały 3.7.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	zasobom, źródła informacji na temat tego kosztu oraz metody stosowanej przy ocenie kosztów (koszty ogólne/ mikrokoszty, zaplanowane badanie/ analiza rejestru/ analiza raportowanych kosztów z uwzględnieniem CPI itp.)?			
4.7.2. W.AOTM	Czy utratę produktywności szacowano metodą kosztów frykcyjnych?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.7.	-
4.7.2. W.AOTM	Czy koszt jednostkowy utraty produktywności związanej z płatną pracą określono w oparciu o wartość PKB na jednego pracującego mieszkańca i z uwzględnieniem korekty ze względu na krańcową produktywność?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.7.	-
4.8. W.AOTM	Czy w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.; 3.9.	-
4.9. W.AOTM	Czy dane wraz z miarami rozrzutu przedstawiono w formie tabelarycznej, wraz z podaniem źródła danych?	TAK	Rozdział 4.2.2.	Szczegóły w arkuszu „PSA”
4.9. W.AOTM	Czy w analizie probabilistycznej zdefiniowano i uzasadniono rozkład zmiennych wejściowych?	TAK	Rozdział 3.9.; szczegóły w rozdz. 2.1. – 2.5. i 3.1. – 3.9.	-
4.9. W.AOTM	Czy przedstawiono opis i uzasadniono metody gromadzenia i analizy danych? Czy formularze użyte do gromadzenia danych dołączono do raportu jako załączniki?	Nie dotyczy	rozdz. 2.1. – 2.5. i 3.1. – 3.9.	-
4.11.1. W.AOTM	Czy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości i oceniono zakres niepewności uzyskanych wyników modelowania (np. zgodnie z 4.11.1. Wytycznych)?	TAK	Rozdział 4.2.2.	Szczegóły w arkuszu „PSA”
4.11. W.AOTM	Czy jeżeli przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości uzasadniono dobór i przedstawiono rozkłady zmiennych przypisane parametrom niepewnym?	TAK	Rozdziały 2.2.- 2.4. i 3.5.-3.7.; podsumowanie w rozdziale 3.10.	Szczegóły w modelu dołączonego do opracowania
4.11.1. W.AOTM	Czy wyniki AW przedstawiono w postaci tabelarycznej i ewentualnie graficznej (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności, krzywa akceptowalności, wykres tornado, <i>cost disutility plane</i>)?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
4.11.2. W.AOTM	Czy w ramach PSA określono średnią i przedziały ufności wyników (np. 95%) lub przedstawiono je w inny sposób, np. za pomocą krzywej akceptowalności lub inkrementalnego zysku netto (ang. <i>net monetary benefit</i> , NMB)?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
4.11.2. W.AOTM	Czy wybór metod oceny niepewności wyników został opisany i uzasadniony?	TAK	Rozdziały 3.9.; 4.2.	Szczegóły w modelu dołączonego do opracowania
4.11.1. W.AOTM	Czy w analizie wrażliwości: zidentyfikowano niepewne parametry, określono i uzasadniono zakres ich zmienności, obliczono główne wyniki analizy (wyniki zdrowotne oraz różnice pomiędzy nimi, koszty całkowite oraz	TAK	Rozdziały 3.9.; 4.2.	Szczegóły w arkuszu „DSA”

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	różnicę pomiędzy nimi, ICER/ICUR, CER/CUR)?			
4.12. W.AOTM	Czy ograniczenia i dyskusja są od siebie oddzielone?	TAK	Rozdziały 5., 7.	-
4.12.1. W.AOTM	Czy w ramach ograniczeń omówiono cechy samej analizy i dostępnych danych wejściowych oraz źródła niepewności tych danych, a także właściwości zakresu analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego? Czy odniesiono się do kwestii, czy analizę ekonomiczną wykonano na bazie danych o efektywności klinicznej, które osiągnęły istotność statystyczną?	TAK	Rozdział 5.; rozdział 3.9. i 4.2.1.	-

^a fragment tekstu Rozporządzenia Ministra Zdrowia do którego odnoszą się wskazane pytania; AWA – pytania zaczerpnięte z analiz weryfikacyjnych AOTM; W.AOTM – dodatkowe pytania zgodności analizy z Wytycznymi AOTMiT z 2016 roku;

^b numer rozdziału, tabeli, wykresu, strony umożliwiającą identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia.