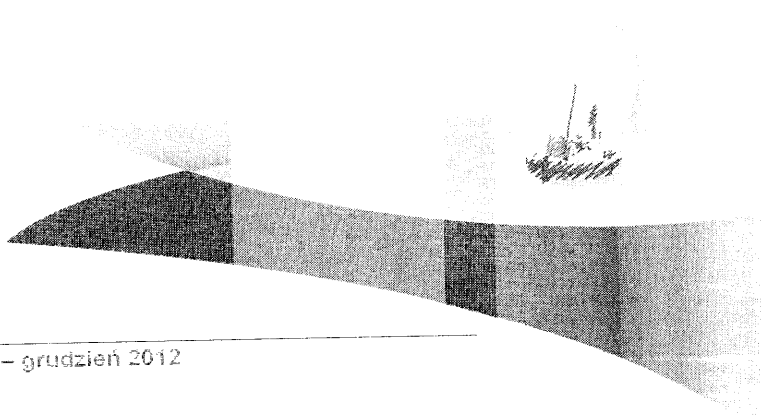
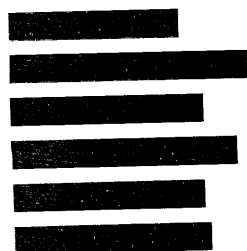


## ANALIZA EKONOMICZNA

# NATALIZUMAB (TYSABRI®) W TERAPII RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO

Wersja 1.0



**HTA Consulting spółka z ograniczoną odpowiedzialnością spółka komandytowa**

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

Projekt zakończono 26 lipca 2012 roku

Kierownik projektu: [REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

**Biogen Idec Poland Sp. z o.o**

ul. Prusa 2  
00-493 Warszawa


Zamawiającego reprezentował:

Cezary Głogowski  
*Head of Public Affairs*

## SPIS TREŚCI

<b>Indeks skrótów</b> .....	<b>6</b>
<b>Streszczenie</b> .....	<b>9</b>
<b>1. Wprowadzenie</b> .....	<b>13</b>
1.1. Cel.....	13
1.2. Problem zdrowotny.....	14
1.3. Zasady prowadzenia terapii w Polsce.....	16
1.4. Interwencja oceniana.....	17
1.5. Uzasadnienie wyboru komparatorów.....	19
1.6. Uzasadnienie metodyki analizy opłacalności.....	20
<b>2. Metodyka</b> .....	<b>21</b>
2.1. Technika analityczna.....	21
2.2. Struktura modelu.....	21
2.3. Populacja docelowa.....	23
2.4. Porównywane interwencje.....	24
2.5. Perspektywa analizy.....	25
2.6. Horyzont czasowy analizy.....	26
2.7. Źródła danych o efektach zdrowotnych.....	26
2.8. Pomiar kosztów.....	26
2.9. ██████████.....	27
2.10. Dyskontowanie.....	27
2.11. Korekta połowy cyklu.....	28
2.12. Próg opłacalności.....	28
2.13. Analiza wrażliwości.....	28
<b>3. Dane źródłowe</b> .....	<b>30</b>
3.1. Charakterystyka pacjentów.....	30
3.2. Naturalna historia choroby.....	32
3.3. Wpływ ocenianych interwencji na przebieg choroby.....	44
3.4. Działania niepożądane.....	51
3.5. Przerywanie terapii.....	53
3.6. Użyteczności stanów zdrowia.....	55

3.7.	Koszty .....	73
<b>4.</b>	<b>Charakterystyka modelu .....</b>	<b>90</b>
4.1.	Założenia .....	90
4.2.	Opcje .....	93
4.3.	Zasada działania .....	95
<b>5.</b>	<b>Wyniki dla porównania z aktywnym leczeniem .....</b>	<b>97</b>
5.1.	Podsumowanie wyników .....	97
5.2.	Perspektywa płatnik publiczny + pacjent .....	101
5.3.	Perspektywa płatnika publicznego .....	117
<b>6.</b>	<b>Wyniki dla porównania z BSC .....</b>	<b>133</b>
6.1.	Podsumowanie wyników .....	133
6.2.	Perspektywa płatnik publiczny + pacjent .....	135
6.3.	Perspektywa płatnika publicznego .....	141
<b>7.</b>	<b>Analiza wrażliwości .....</b>	<b>147</b>
7.1.	Scenariusze analizy wrażliwości .....	147
7.2.	Podsumowanie wyników .....	149
7.3.	Wyniki dla perspektywy płatnika publicznego i pacjentów .....	151
7.4.	Wyniki dla perspektywy płatnika publicznego .....	176
<b>8.</b>	<b>Walidacja .....</b>	<b>201</b>
8.1.	Walidacja wewnętrzna .....	201
8.2.	Walidacja konwergencji .....	201
8.3.	Walidacja zewnętrzna .....	203
<b>9.</b>	<b>Wnioski .....</b>	<b>206</b>
<b>10.</b>	<b>Ograniczenia .....</b>	<b>207</b>
<b>11.</b>	<b>Dyskusja .....</b>	<b>209</b>
<b>12.</b>	<b>Bibliografia .....</b>	<b>213</b>
<b>13.</b>	<b>Spis tabel, wykresów i rysunków .....</b>	<b>231</b>
<b>14.</b>	<b>Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej .....</b>	<b>237</b>
<b>15.</b>	<b>Aneks .....</b>	<b>240</b>
15.1.	Strategie wyszukiwania .....	240
15.2.	Koszty leków w pierwszej połowie 2012 roku .....	244
15.3.	Parametry modelu .....	246
15.4.	Odnalezione analizy ekonomiczne .....	255

15.5.	Badania odrzucone .....	262
15.6.	Dane do BIA .....	264
15.7.		

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AE</b>	Działania niepożądane ( <i>Adverse events</i> )
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
<b>ARR</b>	Roczna częstość rzutów ogółem ( <i>Annualized relapse rate</i> )
<b>BSC</b>	Najlepsza terapia podtrzymująca ( <i>Best supportive care</i> )
<b>CADTH</b>	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych ( <i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
<b>CEAR</b>	Rejestr analiz ekonomicznych ( <i>Cost-effectiveness analysis registry</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>DDD</b>	Zdefiniowana dawka dobową ( <i>Defined daily dose</i> )
<b>DMT</b>	Terapie modyfikujące przebieg choroby ( <i>Disease modifying treatment</i> )
<b>EDSS</b>	Rozszerzona Skala Niepełnosprawności Ruchowej Kurtzkego ( <i>Expanded disability status scale</i> )
<b>EQ-5D</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia ( <i>EuroQol 5D</i> )
<b>FNG</b>	Fingolimod
<b>GA</b>	Octan glatirameru ( <i>Glatirameri acetate</i> )
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HR</b>	Hazard względny ( <i>Hazard ratio</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health technology assessment</i> )
<b>ICUR</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ( <i>Incremental cost-utility ratio</i> )
<b>IFNB</b>	Interferon beta
<b>IM</b>	Domięśniowo ( <i>Intramuscular</i> )

<b>JCV</b>	Poliomawirus JC
<b>NAT</b>	Natalizumab
<b>NICE</b>	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych ( <i>National Institute for Clinical Excellence</i> )
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>OR</b>	Iloraz szans ( <i>Odds ratio</i> )
<b>PL</b>	Program lekowy
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PML</b>	Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia ( <i>Progressive multifocal leukoencephalopathy</i> )
<b>PPSM</b>	Postać pierwotnie postępująca stwardnienia rozsianego ( <i>Primary Progressive MS</i> )
<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane jakością ( <i>Quality-adjusted life years</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized controlled trial</i> )
<b>RES</b>	Szybko postępująca postać stwardnienia rozsianego ( <i>Rapidly evolving multiple sclerosis</i> )
<b>RR</b>	Ryzyko względne ( <i>Relative risk</i> )
<b>RRSM</b>	Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego ( <i>Relapsing-remitting multiple sclerosis</i> )
<b>SC</b>	Podskórnice ( <i>Subcutaneous</i> )
<b>SF-36</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia ( <i>Short Form 36</i> )
<b>SG</b>	Loteria – metoda oceny użyteczności ( <i>Standard gamble</i> )
<b>SM</b>	Stwardnienie rozsiane ( <i>Sclerosis multiplex</i> )
<b>SMR</b>	Standaryzowany współczynnik śmiertelności ( <i>Standardized mortality ratio</i> )
<b>SOT</b>	Populacja nie odpowiadająca na dotychczasowe leczenie modyfikujące przebieg choroby ( <i>Suboptimal therapy group</i> )
<b>SPSM</b>	Postać wtórnie postępującą stwardnienia rozsianego ( <i>Secondary progressive multiple sclerosis</i> )

**VAS** Wizualna skala analogowa – metoda oceny użyteczności  
(*Visual analogue scale*)

**WHO** Światowa Organizacja Zdrowia  
(*World Health Organization*)



## STRESZCZENIE

**Cel**      Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności natalizumabu (preparat Tysabri®) w terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (RRSM) w warunkach polskich.

**Metodyka**      Analizę przeprowadzono dla dwóch subpopulacji:

- RES: pacjenci wcześniej nieleczeni o wysokim stopniu aktywności szybko postępującego SM;
- SOT: pacjenci po niepowodzeniu terapii interferonem beta (IFNB).

Jako komparatory dla natalizumabu (NAT) uwzględnione zostały:

- w populacji RES (I linia terapii): interferony beta (wyniki dla poszczególnych preparatów IFNB przedstawiono w sposób zbiorczy) oraz fingolimod (FNG);
- w populacji SOT (II/III linia terapii): octan glatirameru (GA), fingolimod oraz najlepsze dostępne leczenie objawowe (BSC).

Ze względu na wykazane w analizie efektywności klinicznej występowanie istotnych statystycznie różnic w parametrach dotyczących m.in. progresji choroby oraz częstości rzutów SM na korzyść ocenianych leków względem placebo, opłacalność natalizumabu względem komparatorów oceniono z wykorzystaniem analizy kosztów-użyteczności.

Na potrzeby analizy ekonomicznej opracowano kohortowy model Markowa oddający specyfikę analizowanego problemu zdrowotnego. Model posiada jednoroczny cykl. Stany modelu zostały określone na podstawie oceny niepełnosprawności w skali EDSS z uwzględnieniem postaci choroby (RRSM/SPSM; EDSS równy 10 oznacza zgon). Wyodrębniono ponadto stan, w którym mogą znaleźć się pacjenci poddawani terapii natalizumabem, u których wystąpi PML.

Początkowe charakterystyki kliniczne pacjentów wyznaczono na podstawie badania klinicznego AFFIRM. Uwzględniono następujące cechy: wiek, płeć oraz zaawansowanie niepełnosprawności w skali EDSS.

Zgodnie z zapisami obecnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego” założono, że terapia ocenianymi lekami może być prowadzona wyłącznie u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią SM, u których zaawansowanie niepełnosprawności w skali EDSS nie przekracza 6.

Dawkowanie leków ustalone zostało na podstawie projektu programu lekowego dla natalizumabu, obowiązującego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego” oraz charakterystyk produktów leczniczych. Nie uwzględniono ograniczenia maksymalnego czasu trwania terapii.

Dane dotyczące progresji choroby w skali EDSS uzyskano z rejestru London Ontario oraz badania AFFIRM. Częstość występowania rzutów choroby oszacowano w oparciu o dane z publikacji Patzold 1982, UK MS Survey 2005 oraz badania AFFIRM. Prawdopodobieństwa zgonu oszacowano na podstawie tablic trwania życia Głównego Urzędu Statystycznego z 2010 roku oraz publikacji Pokorski 1997.

Dane o efektywności (wpływie interwencji na utrwaloną progresję SM oraz częstość rzutów choroby) i bezpieczeństwie leczenia immunomodulującego uzyskano z analizy klinicznej poprzedzonej systematycznym przeglądem literatury. Użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu wyznaczono na podstawie badań odnalezionych w systematycznym przeszukaniu baz danych informacji medycznych.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów oraz z perspektywy wyłącznie płatnika publicznego. Uwzględniono koszty ocenianych leków i ich podania, koszty monitorowania terapii, koszty leczenia rzutów choroby i koszty bezpośrednie związane ze stopniem niepełnosprawności. W przypadku pacjentów leczonych natalizumabem uwzględniono ponadto koszty leczenia PML. Zastosowano korektę połowy cyklu dla kosztów i efektów zdrowotnych.

Wyniki wyznaczono w dożywotnim horyzoncie czasowym dla dwóch wariantów czasu trwania terapii: nieograniczonego oraz ograniczonego do 5 lat. Przedstawiono koszty leczenia pacjenta, oczekiwane przeżycie skorygowane jakością (QALY), inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) oraz ceny progowe dla natalizumabu. Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 99 543 zł.

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

[REDACTED]

## Wyniki

[REDACTED]

[Redacted text block]

**Wnioski**

W przypadku wszystkich wariantów analizy terapia NAT zastosowana w populacji RES daje lepsze efekty zdrowotne niż terapia IFNB, generując jednocześnie wyższe koszty. Koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku zastosowania terapii NAT zamiast IFNB wynosi [Redacted]

W przypadku wszystkich wariantów analizy terapia NAT zastosowana w populacji SOT daje lepsze efekty zdrowotne niż terapia GA, generując jednocześnie wyższe koszty.

Koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku zastosowania terapii NAT zamiast GA wynosi od [REDACTED]

W przypadku wszystkich wariantów analizy dla obu rozważanych w analizie populacji pacjentów (RES i SOT) terapia NAT daje lepsze efekty zdrowotne niż terapia FNG. Dla większości uwzględnionych wariantów terapia NAT generuje jednocześnie niższe koszty niż terapia FNG, [REDACTED]. W pozostałych wariantach analizy terapia NAT generuje wyższe koszty niż terapia FNG, jednak w każdym z nich koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku zastosowania NAT zamiast FNG jest niższy niż obowiązujący próg opłacalności.

W przypadku wszystkich wariantów analizy terapia NAT daje lepsze efekty zdrowotne niż terapia BSC, generując jednocześnie wyższe koszty. Koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku zastosowania terapii NAT zamiast IFNB wynosi od [REDACTED]

Wyniki dla porównań NAT vs GA (SOT), NAT vs IFNB (RES) oraz NAT vs BSC znajdują się [REDACTED] określonego w ustawie z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji.

# 1. WPROWADZENIE

## 1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności natalizumabu (preparat Tysabri®) w terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (RRSM) w warunkach polskich.

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

### Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Analizę przeprowadzono dla dwóch subpopulacji:

- **RES:** pacjenci wcześniej nieleczeni o wysokim stopniu aktywności szybko postępującego SM;
- **SOT:** pacjenci po niepowodzeniu terapii interferonem beta.

### Interwencja

- natalizumab (**NAT**).

### Komparatory

- interferony-beta (**IFNB**):
  - IFNB-1a,
  - IFNB-1b;
- octan glatirameru (**GA**);
- fingolimod (**FNG**);
- najlepsze dostępne leczenie objawowe (**BSC**).

### Punkty końcowe

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

## 1.2. Problem zdrowotny

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

Stwardnienie rozsiane jest najczęstszą przyczyną neurazowej niepełnosprawności w grupie młodych dorosłych. Średni wiek wystąpienia pierwszych objawów choroby przypada na 29. rok życia. Zgodnie z danymi Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2008 roku szacuje się, że na świecie choruje około 1,3 mln osób, z czego ok. 630 tys. w Europie. Ocenia się, że w skali globalnej na SM choruje 30 na 100 000 osób. Najwyższą chorobowością cechuje się Europa (80 na 100 000 osób), a Polska pod względem chorobowości znajduje się w pierwszej dziesiątce przebadanych w 2008 roku przez WHO krajów świata ze współczynnikiem chorobowości 120 na 100 000 osób. Zachorowalność na stwardnienie rozsiane stale wzrasta. [1]

Analogicznie do większości chorób autoimmunologicznych, SM częściej dotyczy kobiet. Ocenia się, iż kobiety mają dwu- do trzykrotnie większą szansę rozwinięcia choroby niż mężczyźni. Najwyższa zachorowalność dotyczy osób w wieku średnio około 30 lat – u 70% chorych objawy rozwijają się pomiędzy drugą a czwartą dekadą życia. Mogą się jednak również zdarzać zachorowania wśród dzieci i młodzieży, a także osób w wieku podeszłym, jednak zachorowania poniżej 10. i powyżej 60. roku życia zdarzają się bardzo rzadko. [1]

Najbardziej charakterystyczną cechą SM jest lokalizacyjne i czasowe rozsianie objawów, będące wynikiem uszkodzenia różnych obszarów centralnego układu nerwowego w różnym czasie. Objawy te mogą występować w różnych kombinacjach i z różnym nasileniem. Do najczęstszych objawów początkowych zalicza się zaburzenia czucia w obrębie kończyn (są to pierwsze objawy SM u ok. 30% chorych), objawy piramidowe (zaburzenia równowagi i chodu), a także zaburzenia widzenia, takie jak utrata wzroku w jednym oku czy podwójne widzenie. Nasilenie objawu już istniejącego lub wystąpienie nowego, trwające co najmniej 24 godziny i powodujące pogorszenie stanu neurologicznego o co najmniej jeden punkt w skali EDSS (*Expanded Disability Status Scale*, rozszerzona skala niewydolności ruchowej Kurtzkiego) nazywane jest rzutem choroby. Skala EDSS opiera się na stwierdzeniu obecności objawów w typowym badaniu neurologicznym. Te obserwacje są oceniane w skali od 1 do 9 odpowiednio w każdym układzie czynnościowym (Tabela 1). [1]

Tabela 1.  
Skala EDSS

Ocena	Wynik badania neurologicznego
0	Prawidłowe badanie neurologiczne
1	Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w jednym punkcie FS
2	Minimalne upośledzenie czynności w jednym punkcie FS
3	Umiarkowane upośledzenie w jednym punkcie FS albo łagodne upośledzenie czynności w 3 lub 4 punktach FS; chory w pełni chodzący
4	Chory w pełni chodzący bez pomocy oraz samoobsługujący się powyżej 12 godzin dziennie, pomimo stosunkowo ciężkiego upośledzenia czynności, na które składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4, zdolny do przejścia 500 metrów bez pomocy lub odpoczynku
5	Chory zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 200 metrów, niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka aby upośledzić całkowicie codzienne czynności
6	Stosowane okresowe lub jednostronne stałe wspomaganie (laska, kula, podciąg) konieczne do przejścia około 100 metrów z lub bez odpoczynku
7	Chory niezdolny do przejścia ponad 5 metrów nawet z pomocą: poruszający się głównie na wózku – przebywa na nim ponad 12 godzin dziennie
8	Chory porusza się jedynie na wózku lub jest nim wożony, ale przebywa poza wózkiem przez większość dnia; zachowanych wiele czynności samoobsługi zazwyczaj potrafi efektywnie używać kończyn górnych
9	Chory leżący bezradny, może porozumiewać się i jeść
10	Śmierć z powodu stwardnienia rozlanego

FS – system funkcjonalny: układ piramidowy, mózdzek, pień mózgu, czucie, czynności jelita grubego i pęcherza moczowego, zmiany psychiczne, czynności narządu wzroku.

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

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

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

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

stopnia niepełnosprawności. Czas rozwoju niepełnosprawności jest indywidualny i zależy od aktywności procesu chorobowego. Jedynie około 10% chorych rozwija postać pierwotnie postępującą SM. [1]

Rzadkim, lecz niebezpiecznym powikłaniem stwardnienia rozsianego jest postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML) wywoływana przez poliomawirusa JC. W ostatnich latach opisano przypadki wystąpienia PML u pacjentów leczonych natalizumabem, przy czym wykazano, że prawdopodobieństwo zachorowania związane z jego stosowaniem jest najniższe w ciągu pierwszego roku terapii i rośnie wraz z czasem jej trwania. Do 6 czerwca 2012 roku odnotowano 258 przypadków PML związanych ze stosowaniem natalizumabu. Ryzyko wystąpienia PML wzrasta wraz z czasem trwania terapii natalizumabem i osiąga najwyższy poziom po 2 latach leczenia. Wzrasta ono również w wyniku obecności przeciwciał anti-JCV (prawie dwukrotnie) oraz u pacjentów leczonych wcześniej immunosupresją (3- do 4-krotnie). [2]

### 1.3. Zasady prowadzenia terapii w Polsce

Terapia stwardnienia rozsianego z wykorzystaniem leków modyfikujących przebieg choroby jest w Polsce finansowana w ramach programu lekowego (PL) „Leczenie stwardnienia rozsianego” [3], który od lipca 2012 roku zastąpił terapeutyczny program zdrowotny „Leczenie stwardnienia rozsianego” [4].

Celami uprzednio realizowanego programu było:

- zmniejszenie odsetka osób niepełnosprawnych dotkniętych SM pozwalające na powrót chorych do czynnego życia i pracy zawodowej,
- poprawa sprawności ruchowej,
- powstrzymanie postępu choroby, zapobieganie wystąpieniu lub pogłębianiu się inwalidztwa. [4]

W ramach PL finansowane są: interferon beta-1a, interferon beta-1b oraz octan glatirameru. [3]

Kryteria kwalifikacji do terapii interferonami beta w ramach PL obejmują [3]:

- wiek od 12. roku życia;
- rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego – oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda (Polman 2005 [5]); włącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po kontraście;
- uzyskanie co najmniej 15 punktów według punktowego systemu kwalifikacji określonego w programie;
- pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki podstawowej opieki zdrowotnej obejmującej opieką świadczeniobiorcę.

Do terapii octanem glatirameru kwalifikują się chorzy spełniający wszystkie wyżej wymienione kryteria, przy czym dolna granica wieku wynosi 18 lat, z przeciwwskazaniami do stosowania interferonów beta, obejmującymi:



- pierwotne przeciwwskazania dla stosowania interferonów beta;
- brak skuteczności leczenia interferonem beta;
- nietolerancja interferonów beta. [3]

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

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

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

Terapeutyczny program zdrowotny jaki obowiązywał do lipca 2012 roku nie różnił się istotnie od programu lekowego pod względem przedstawionych wyżej zasad prowadzenia terapii w terapeutycznym programie zdrowotnym [4].

W przypadku niepowodzenia terapii opisanymi powyżej lekami immunomodulującymi, alternatywę stanowią wybrane leki immunosupresyjne (mitoksantron, azatiopryna, metotreksat) – których jednak rozpowszechnienie w Polsce jest niskie – lub najlepsze dostępne leczenie objawowe, w tym leczenie rzutów za pomocą sterydów (BSC). [1]

#### 1.4. Interwencja oceniana

Natalizumab (preparat Tysabri®) wskazany jest w wskazany do stosowania w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego o dużej aktywności w następujących grupach pacjentów:

- Dorośli pacjenci w wieku 18 lat i powyżej z wysoką aktywnością choroby mimo leczenia interferonem-beta. Pacjentów tych można zdefiniować jako osoby, u których nie nastąpiła odpowiedź na pełen, właściwy cykl (zwykle przynajmniej roczny) leczenia interferonem-beta. U pacjentów powinien wystąpić co najmniej 1 nawrót choroby w ciągu ostatniego roku terapii i co najmniej 9 hiperintensywnych zmian w T2-zależnych obrazach rezonansu magnetycznego (MRI) czaszki lub co najmniej 1 zmiana ulegająca wzmocnieniu po podaniu gadolinu. „Pacjenta niereagującego na leczenie” można również zdefiniować, jako pacjenta z niezmiennym lub zwiększonym wskaźnikiem nawrotów lub z ciężkimi nawrotami w porównaniu z tych w poprzednim roku.

- Dorośli pacjenci w wieku 18 lat i powyżej z szybko rozwijającą się, ciężką, rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, definiowaną jako 2 lub więcej nawrotów powodujące niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczący wzrost obciążenia zmianami w T2-zależnych obrazach w porównaniu z poprzednim niedawnym badaniem MRI. [6]

W Stanach Zjednoczonych natalizumab jest zarejestrowany również do leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna. [6]

Preparat dostępny jest w postaci koncentratu roztworu do infuzji. Dawka jednorazowa podawana w formie 1-godzinnych infuzji dożylnych wynosi 300 mg. Infuzje powtarza się co 4 tygodnie. [6]

Natalizumab został po raz pierwszy wprowadzony na rynek na terenie USA w 2004, jednak ze względu na stwierdzone 2 zgony w trakcie terapii został wycofany w lutym 2005 roku. Ponownie został dopuszczony do obrotu 5 czerwca 2006 roku przy ograniczonych wskazaniach i restrykcjach w dystrybucji. Na terenie Unii Europejskiej natalizumab został zarejestrowany i dopuszczony do obrotu na podstawie pozwolenia nr EU/1/06/346/001 wydanego w dniu 27 czerwca 2006. Podmiotem odpowiedzialnym jest Elan Pharma International Ltd. [6]

Szczegółowy opis ocenianej interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [1].

W chwili obecnej natalizumab nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce. Zakładany sposób finansowania natalizumabu to program lekowy [7].

[REDACTED]

## 1.5. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Wyboru komparatorów dokonano w ramach przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego [1].

Wśród preparatów o ugruntowanej pozycji na rynku, należących obecnie do standardów postępowania w terapii RRSM, należą preparaty interferonu beta oraz octan glatirameru. Do nowoczesnych terapii zaliczane są również natalizumab oraz fingolimod. Na rynku dostępne są także leki o immunosupresyjnym profilu działania, wśród nich najczęściej wymienianą opcją jest mitoksantron. W Polsce żaden preparat mitoksantronu nie jest obecnie dopuszczony do obrotu.

Aktualnie w Polsce do opcji finansowanych ze środków publicznych należą interferony beta (preparaty Rebif®, Avonex®, Betaferon®, Extavia®) oraz octan glatirameru (preparat Copaxone®). Leki te wydawane są pacjentom nieodpłatnie w ramach programu lekowego [3]. Zgodnie z zapisem obowiązującego PL refundowaną terapię pierwszej linii stanowią interferony beta, a dopiero w przypadku ich nieskuteczności lub przeciwwskazań można zastosować octan glatirameru, który stanowi (w myśl zapisu PL) opcję terapeutyczną drugiej linii. Obecny kształt programu oznacza, że interferony stanowią komparator dla natalizumabu w terapii I linii w grupie pacjentów RES, natomiast octan glatirameru stanowi komparator w II linii leczenia, w grupie pacjentów po niepowodzeniu terapii interferonami.

Fingolimod nie jest obecnie finansowany w Polsce ze środków publicznych. Również Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) nie wydała do tej pory rekomendacji w sprawie refundowania fingolimodu w terapii RRSM. Z informacji prasowych wynika jednak, że lek ten znajduje się aktualnie w fazie oceny weryfikacyjnej prowadzonej przez polską agencję HTA [8]. Ponieważ jego wskazania rejestracyjne pokrywają się z zapisanymi w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) dla natalizumabu należy założyć, że również wniosek refundacyjny odnosi się do tych właśnie grup pacjentów, a to z kolei oznacza, że pozytywne rozpatrzenie wniosku może spowodować, że fingolimod stanie się alternatywą dla natalizumabu zarówno w populacji RES jak i w podgrupie SOT. Z tego względu fingolimod stanowi komparator dla natalizumabu zarówno w pierwszej, jak również w drugiej linii terapii.

Natalizumab będzie stanowił także opcję terapeutyczną dla pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na terapię I i II linii, bądź też w przypadku niepowodzenia terapii jednym z powyższych leków i istnieniem przeciwwskazań do stosowania drugiego. W tej grupie pacjentów aktualnie żadna opcja terapeutyczna o udowodnionej skuteczności nie jest finansowana ze środków publicznych. Z uwagi na niskie rozpowszechnienie leków immunosupresyjnych (mitoksantron, azatiopryna, metotreksat) stosowanych wśród pacjentów ze stwardnieniem rozsianym [1], w niniejszej analizie przyjęto, że w przypadku niepowodzenia leczenia I i II linii pacjenci zostaną poddani leczeniu objawowemu i leczeniu rzutów za pomocą sterydów (BSC).

Podsumowując, komparatorami dla natalizumabu są:

- w populacji RES (I linia terapii): interferony beta oraz fingolimod;
- w populacji SOT (II linia terapii): octan glatirameru oraz fingolimod;
- w populacji SOT (III linia terapii): BSC oraz fingolimod.

W analizie ekonomicznej wyniki dla poszczególnych preparatów IFNB przedstawione zostaną w sposób zbiorczy. Takie podejście wydaje się być zasadne z dwóch przyczyn, przede wszystkim aktualny PL nie rozróżnia w wyborze terapii pierwszej linii preparatów interferonów beta, zakładając tym samym ich równoważność kliniczną. Po drugie, również wyniki obserwacji w warunkach praktyki klinicznej wskazują, że rzeczywista efektywność poszczególnych preparatów jest porównywalna. [1]

## 1.6. Uzasadnienie metodyki analizy opłacalności

Metodykę analizy opłacalności ustalono na podstawie wyników analizy efektywności klinicznej w zakresie efektywności i bezpieczeństwa porównywanych technologii [2].

Występowanie istotnych statystycznie różnic w parametrach dotyczących m.in. progresji choroby mierzonej w skali EDSS oraz częstości rzutów SM względem placebo będzie przekładało się na lepszą jakość życia chorych. Wolniejsza progresja i mniejsza liczba rzutów spowodują ponadto zmniejszenie kosztów leczenia. Uwzględnienie tych wszystkich czynników oraz progresywnego i przewlekłego charakteru choroby, a także wiarygodne porównanie uzyskiwanych efektów zdrowotnych i kosztów wymaga przeprowadzenia symulacji rozwoju stwardnienia rozsianego.

Wobec powyższych argumentów, opłacalność natalizumabu względem komparatorów oceniono z wykorzystaniem analizy kosztów-użyteczności opartej na symulacjach przebiegu rozważanej jednostki chorobowej.

## 2. METODYKA

### 2.1. Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności dla porównania natalizumabu (NAT) i komparatorów. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model zbudowany na potrzeby niniejszej analizy, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju stwardnienia rozsianego w dożywotnym horyzoncie czasowym.

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

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

$$ICUR_{NAT\ vs\ K} = \frac{koszt_{NAT} - koszt_K}{QALY_{NAT} - QALY_K}$$

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

### 2.2. Struktura modelu

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

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

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

Tempo progresji u pacjentów stosujących leki modyfikujące przebieg choroby modelowane jest dwuetapowo: w pierwszym etapie określone są prawdopodobieństwa naturalnego rozwoju choroby – prawdopodobieństwa progresji, częstość rzutów, przejście do postaci wtórnie postępującej; w drugim etapie przebieg choroby jest modyfikowany za pomocą współczynników ryzyka względnego określających wpływ interwencji na przebieg choroby.

Leczenie immunomodulujące może być prowadzone wyłącznie u pacjentów z RRSM, u których wartość EDSS nie przekracza 6 punktów. W każdym cyklu modelu pewien odsetek pacjentów przerywa terapię z powodu wystąpienia działań niepożądanych lub z innych powodów. Pacjenci, u których rozwinie się wtórnie postępujące SM także zaprzestają leczenia. Jak wspomniano wcześniej, u pacjentów stosujących natalizumab uwzględniono możliwość wystąpienia PML jako osobny stan w modelu, pozostałe działania niepożądane – dla wszystkich interwencji – uwzględnione są przez przypisanie im odpowiednich spadków użyteczności.

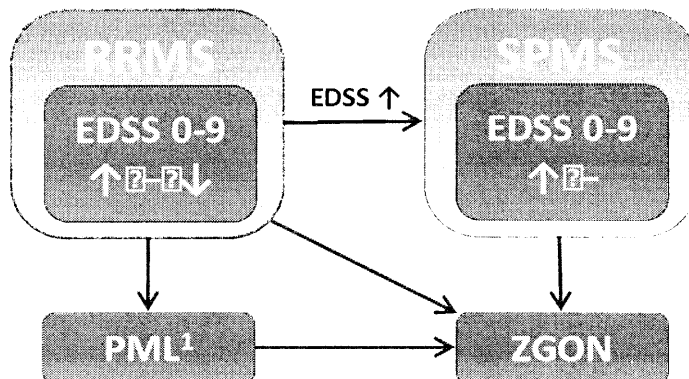
Każdemu stanowi przypisano użyteczność, która zależy m.in. od stopnia niepełnosprawności według EDSS i postaci SM (RRSM lub SPSM). Dodatkowo, wystąpienie rzutu wiąże się z czasowym spadkiem użyteczności. Zmniejszenie użyteczności następuje również na skutek stosowania leków immunomodulujących (np. w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

Najwyższy stopień w skali EDSS (10) oznacza zgon z powodu stwardnienia rozsianego. Śmiertelność z powodu SM w modelu uwzględniona została poprzez przypisanie pacjentom zwiększonego ryzyka zgonu względem populacji ogólnej, uzależnionego od stopnia niepełnosprawności. Uwzględniono ponadto zwiększoną śmiertelność u pacjentów, u których wystąpi PML.

Uproszczoną strukturę modelu przedstawiono na poniższym rysunku (Rysunek 1). Strzałki prezentują kierunek progresji choroby, dodatkowo możliwe jest przechodzenie z każdego stanu do zgonu,

dopuszcza się ponadto możliwość poprawy stanu chorego (obniżenie EDSS), a także progresję o więcej niż jeden stopień EDSS w ciągu jednego roku (cyklu).

Rysunek 1.  
Uproszczony schemat modelu



1) Do stanu PML mogą przejść wyłącznie pacjenci stosujący NAT

### 2.3. Populacja docelowa

Populację docelową dla natalizumabu zdefiniowano na podstawie wskazania rejestracyjnego [6] oraz projektu programu lekowego [7].

Natalizumab jest wskazany do stosowania w monoterapii do modyfikacji przebiegu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności w następujących grupach dorosłych (18 lat i powyżej) pacjentów:

- z wysoką aktywnością choroby pomimo leczenia interferonem beta (populacja SOT);
- z szybko rozwijającą się, ciężką, postacią choroby (populacja RES).

Definicje populacji SOT oraz RES zawarte w ChPL oraz PL przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 2).

Tabela 2.  
Porównanie definicji populacji SOT i RES w ChPL natalizumabu oraz w projekcie programu lekowego

Populacja	Definicja w ChPL	Definicja w projekcie PL
SOT	<p>Osoby, u których nie nastąpiła odpowiedź na pełen, właściwy cykl (zwykle przynajmniej roczny) leczenia interferonem-beta.</p> <p>U pacjentów powinien wystąpić</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>co najmniej 1 nawrót choroby w ciągu ostatniego roku terapii</li> </ul> <p>i</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>co najmniej 9 hiperintensywnych zmian w T2-zależnych obrazach rezonansu magnetycznego (MRI) czaszki lub co najmniej 1 zmiana ulegająca wzmocnieniu po podaniu gadolinu.</li> </ul> <p>„Pacjenta niereagującego na leczenie” można również zdefiniować jako pacjenta z niezmiennym lub zwiększonym wskaźnikiem nawrotów lub z ciężkimi nawrotami w porównaniu z tymi w poprzednim roku.</p>	[Redacted]
RES	<p>Osoby z</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2 lub więcej nawrotami powodującymi niesprawność w ciągu jednego roku</li> </ul> <p>oraz</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1 lub więcej zmianami ulegającymi wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczącym wzrostem obciążenia zmianami w T2-zależnych obrazach w porównaniu z poprzednim niedawnym badaniem MRI.</li> </ul>	[Redacted]

## 2.4. Porównywane interwencje

Opłacalność natalizumabu oceniono w porównaniu z:

- w populacji RES (I linia terapii): interferonami beta oraz fingolimodem;
- w populacji SOT (II/III linia terapii): octanem glatirameru, fingolimodem oraz najlepszym dostępnym leczeniem objawowym (BSC).

Schemat dawkowania i czas trwania terapii dla poszczególnych leków przyjęto na podstawie projektu programu lekowego „Leczenie preparatem natalizumab (Tysabri) chorych ze stwardnieniem rozsianym” [7], obowiązującego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego” [3] oraz charakterystyk produktów leczniczych [6, 9–14]. W analizie podstawowej przedstawiono wyniki dla dwóch wariantów analizy:

- przy założeniu, że wszystkie interwencje stosowane są bez sztucznych ograniczeń czasowych,
- przy założeniu, że maksymalny czas trwania terapii wynosi 5 lat (zgodnie z zapisami obowiązującego obecnie programu lekowego).

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono ponadto wyniki przy założeniu, że NAT stosowany jest bez ograniczeń czasowych, a IFNB oraz GA stosowane mogą być maksymalnie przez 5 lat.



Najlepsze dostępne leczenie objawowe polega głównie na leczeniu rzutów choroby za pomocą sterydów. Leczenie objawowe stosuje się także w połączeniu z leczeniem immunomodulującym. W analizie założono, że interwencje stosowane doraźnie w ramach BSC zostaną uwzględnione w kosztach stanów modelu i że nie będą różnicować porównywanych interwencji.

Sposób podania leków uwzględnionych w analizie, dawki na podanie, częstotliwość podawania oraz maksymalny czas trwania terapii w analizie podstawowej oraz analizach wrażliwości zestawiono w kolejnej tabeli (Tabela 3).

Tabela 3.  
Dawkowanie porównywanych interwencji

Interwencja	Sposób podania	Dawka na podanie	Częstotliwość podawania	Czas trwania terapii	
				Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
NAT	Dożylnie	300 mg	Co 4 tygodnie		Bez ograniczeń
IFNB – Rebif	Podskórnie	44 µg	3x / tydzień		
IFNB – Avonex	Domięśniowo	30 µg	3x / tydzień	Bez ograniczeń	5 lat
IFNB – Betaferon, Extavia	Podskórnie	250 µg	Co 2. dzień		
GA	Podskórnie	20 mg	1x / dobę		
FNG	Doustnie	0,5 mg	1x / dobę		Bez ograniczeń

Szczegółowy opis porównywanych interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [1].

## 2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy, a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego.

Stwardnienie rozsiane jest chorobą przewlekłą charakteryzującą się postępującą niepełnosprawnością. Diagnozowane jest przeważnie u osób młodych. Koszty leków modyfikujących przebieg choroby obciążają głównie płatnika publicznego (leki finansowane są w ramach programu lekowego), jednak w kosztach bezpośrednich medycznych i niemedycznych związanych z niepełnosprawnością udział płatnika publicznego wynosi jedynie 35–40%, pozostałe koszty ponoszone są przez chorych [15]. W związku z tak istotnym udziałem pacjentów w kosztach choroby, główne wyniki analizy ekonomicznej przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego, przedstawione zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać

analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [16], zaprezentowano jako uzupełnienie niniejszej analizy.

## 2.6. Horyzont czasowy analizy

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

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

W analizie wrażliwości przedstawiono ponadto wyniki dla 20-letniego horyzontu czasowego, w jakim oceny opłacalności dokonano na potrzeby wniosku refundacyjnego w Wielkiej Brytanii [17, 18].

## 2.7. Źródła danych o efektach zdrowotnych

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji ustalono na podstawie wyników badań klinicznych odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego. W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące efekty zdrowotne porównywanych interwencji:

- utrwalona progresja SM,
- roczna częstość rzutów,
- występowanie działań niepożądanych (rozdział 3.4).

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

Użyteczność poszczególnych stanów zdrowia uzyskano z badań odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania literatury (rozdział 3.6).

## 2.8. Pomiar kosztów

W analizie uwzględniono koszty ponoszone przez płatnika publicznego oraz pacjentów, związane z farmakoterapią stwardnienia rozsianego (leki immunomodulujące), monitorowaniem skuteczności terapii, podaniem leków, koszty leczenia rzutów choroby, koszty związane z niepełnosprawnością, koszty leczenia działań niepożądanych (wyłącznie PML).

Uwzględniono zarówno bezpośrednie koszty medyczne, jak i koszty bezpośrednie niemedyczne. W analizie podstawowej nie uwzględniono kosztów pośrednich.

Wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podanie leków i monitorowania terapii,
- koszty rzutów choroby,
- koszty niepełnosprawności,
- koszty działań niepożądanych (PML).

Koszty oszacowano na podstawie obecnie obowiązujących zasad rozliczania świadczeń zdrowotnych oraz opublikowanych badań kosztowych. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.7.

[REDACTED]

[REDACTED]

## 2.10. Dyskontowanie

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

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTM oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [16].

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

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

## 2.11. Korekta połowy cyklu

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

## 2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [19], wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 99 543 zł [20].

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

## 2.13. Analiza wrażliwości

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

### Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w

kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (99 543 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

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

- dla parametrów ryzyka względnego i hazardu względnego przyjęto rozkład lognormalny;
- dla odsetków (np. przerywanie terapii) przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1];
- dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład gamma;
- dla parametrów wyznaczających użyteczności przyjęto rozkład normalny. [21]

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

### **Jednokierunkowa analiza wrażliwości**

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

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- ograniczeń maksymalnego czasu prowadzenia terapii,
- parametrów względnej efektywności interwencji (progresja choroby, częstość rzutów),
- przerywania terapii,
- śmiertelności,
- kosztów,
- użyteczności stanów zdrowia,
- ryzyka wystąpienia PML (u pacjentów stosujących natalizumab).

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 7.

### 3. DANE ŹRÓDŁOWE

#### 3.1. Charakterystyka pacjentów

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

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

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

Charakterystyki pacjentów określono na podstawie badań randomizowanych oceniających natalizumab [2]. Charakterystyki początkowe grup z badań AFFIRM (populacja ogólna oraz populacja RES) i SENTINEL (populacja SOT) przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 4).

Pacjenci z szybko postępującym SM (populacja RES) są nieznacznie młodsi od populacji ogólnej z badania AFFIRM (34,5 vs 36,0 lat). Pacjenci z badania SENTINEL (populacja SOT) byli przeciętnie o 2,9 roku starsi niż pacjenci z populacji ogólnej z badania AFFIRM i 4,4 roku starsi niż pacjenci z populacji RES z badania AFFIRM. Odsetek mężczyzn wynosił od 23 do 30%. Rozkład pacjentów według EDSS był zbliżony w populacji ogólnej włączonej do badania AFFIRM, podgrupy RES w badaniu AFFIRM oraz w badaniu SENTINEL – różnica w procentowym udziale pacjentów w poszczególnych stanach wynosi do 4 punktów procentowych. (Tabela 4)

Tabela 4.  
Charakterystyki początkowe pacjentów w badaniach randomizowanych

Parametr	AFFIRM (populacja ogólna) N = 942	AFFIRM (grupa RES) N = 209	SENTINEL (grupa SO) N = 1171
Średni wiek ± SD	36,0 lat ± 8,3	34,5 lat ± 8,4	38,9 lat ± 7,7
Mediana (zakres) czasu od diagnozy	5 lat (0–34)	5 lat (0–31)	7 lat (1–34)
Odsetek mężczyzn	30%	23%	26%
Odsetek osób z EDSS 0	5,2% (49/942)	5,3% (11/209)	3,7% (43/1171)
Odsetek osób z EDSS 1–1,5	29,0% (273/942)	26,3% (55/209)	24,6% (288/1171)
Odsetek osób z EDSS 2–2,5	33,0% (311/942)	35,9% (75/209)	35,6% (417/1171)
Odsetek osób z EDSS 3–3,5	20,5% (193/942)	20,1% (42/209)	21,4% (251/1171)
Odsetek osób z EDSS 4–4,5	9,3% (88/942)	11,5% (24/209)	12,0% (140/1171)
Odsetek osób z EDSS 5	2,5% (24/942)	1,0% (2/209)	2,4% (28/1171)
Odsetek osób z EDSS ≥5,5	0,4% (4/942)	0,0% (0/209)	0,3% (4/1171)

W niniejszej analizie ekonomicznej oceniano opłacalność monoterapii natalizumabem, nie oceniano zaś opłacalności terapii natalizumabem skojarzonej z interferonem (ocenianej w badaniu SENTINEL). W związku z tym dane dotyczące efektywności natalizumabu zaczerpnięto z badania AFFIRM i na podstawie tego samego źródła określono charakterystyki początkowe pacjentów. Ze względu na zbliżone charakterystyki populacji ogólnej i podgrupy RES, cechy modelowanej kohorty określono na podstawie populacji ogólnej badania AFFIRM.

W badaniu AFFIRM zaawansowanie choroby według EDSS przedstawiono w podziale na 7 grup: EDSS 0, EDSS 1–1,5, EDSS 2–2,5, EDSS 3–3,5, EDSS 4–4,5, EDSS 5, EDSS ≥5,5. Ze względu na brak dokładnej informacji na temat osiągniętych poziomów EDSS przez pacjentów z grupy EDSS ≥5,5 oraz ze względu na niewielki odsetek pacjentów w tej grupie (0,4% w populacji ogólnej AFFIRM), pacjentów z EDSS ≥5,5 przypisano do stanu EDSS 6.

Charakterystykę kohorty przyjętą w analizie ekonomicznej przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 5).

**Tabela 5**  
**Charakterystyki początkowe pacjentów w analizie ekonomicznej**

Parametr	Wartość
Wiek	36 lat
Odsetek mężczyzn	30%
Odsetek osób z EDSS 0	5,2% (49/942)
Odsetek osób z EDSS 1	29,0% (273/942)
Odsetek osób z EDSS 2	33,0% (311/942)
Odsetek osób z EDSS 3	20,5% (193/942)
Odsetek osób z EDSS 4	9,3% (88/942)
Odsetek osób z EDSS 5	2,5% (24/942)
Odsetek osób z EDSS 6	0,4% (4/942)

### 3.2. Naturalna historia choroby

Oplacalność natalizumabu oceniono przy wykorzystaniu modelu Markowa, w którym stany zdrowia reprezentują poszczególne stopnie zaawansowania choroby wyrażone w skali EDSS (z wyjątkiem stanu PML) z uwzględnieniem postaci SM (RRSM/SPSM). W każdym cyklu symulacji może nastąpić poprawa (wyłącznie u pacjentów w RRSM), pogorszenie (w tym przejście z RRSM do SPSM) lub utrzymanie bieżącego stanu zdrowia chorego (według EDSS). U pacjenta mogą także wystąpić rzuty choroby, których częstość uzależniona jest od stopnia zaawansowania i rodzaju stwardnienia rozsianego (RRSM lub SPSM) oraz zgon.

Określenie naturalnego rozwoju stwardnienia rozsianego, modyfikowanego przez stosowanie leczenia immunomodulującego, poprzedzone zostało systematycznym przeglądem bazy MEDLINE. Zastosowaną strategię i opis procesu wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 15.1. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 321 rekordów, spośród których na podstawie lektury tytułów i abstraktów wyodrębniono 33 publikacje przeznaczone do lektury w wersji pełnotekstowej. Dodatkowo przeanalizowano źródła danych o naturalnej progresji choroby wykorzystane w odnalezionych analizach ekonomicznych oceniających opłacalność natalizumabu (rozdział 15.4).

#### 3.2.1. Przebieg choroby według EDSS

Wśród 33 publikacji przeznaczonych do lektury pełnotekstowej poszukiwano danych, które umożliwiały oszacowanie prawdopodobieństw przejść pomiędzy poszczególnymi stopniami EDSS w RRSM lub SPSM. Tylko w 1 publikacji (Hirst 2008 [22]) odnaleziono tego rodzaju informacje, jednak sposób ich prezentacji (wyniki przedstawiono dla wybranych przedziałów punktów EDSS) uniemożliwił precyzyjne oszacowanie przejść pomiędzy wszystkimi stopniami zaawansowania choroby. Odnalezione badanie wykorzystano jednak w ramach walidacji zewnętrznej zbudowanego na potrzeby niniejszej analizy modelu (por. rozdział 10.3).



W pozostałych 32 odnalezionych publikacjach nie przedstawiono danych umożliwiających oszacowanie prawdopodobieństw przejść pomiędzy stopniami zaawansowania stwardnienia rozlanego, lub były one zbyt ogólne żeby na ich podstawie móc określić prawdopodobieństwa przejść pomiędzy poszczególnymi stanami EDSS oraz RRSM/SPSM (np. ryzyko wyrażano jako czas do osiągnięcia określonego stopnia niepełnosprawności w skali EDSS, lub czas do przejścia z postaci rzutowo-remisyjnej do wtórnie postępującej). W analizie ekonomicznej wykorzystano zatem nieopublikowane dane z jednego z prowadzonych rejestrów pacjentów ze stwardnieniem rozlanym – rejestru London Ontario – oraz z badania AFFIRM, które zostały opracowane w ramach analizy ekonomicznej oceniającej natalizumab, jaką Biogen Idec przedłożył brytyjskiej agencji oceny technologii medycznych (NICE) w 2006 roku [18].

Rejestr London Ontario zawiera dane o przebiegu SM u ponad 5 tys. pacjentów [23]. Zbiór danych, z którego skorzystano w analizie dla NICE zawiera informacje o ponad 1 tys. nieleczonych pacjentów z RRSM lub SPSM, których obserwowano przez średni okres 25 lat. Charakterystyki pacjentów z rejestru London Ontario nie odzwierciedlają charakterystyk pacjentów z populacji RES oraz SOT, wobec czego w modelowaniu przebiegu choroby skorzystano dodatkowo z wyników badania AFFIRM.

### **Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy EDSS w RRSM**

Dane z rejestru London Ontario nie pozwalały na wyodrębnienie pacjentów z wysoką aktywnością choroby (RES) oraz pacjentów po niepowodzeniu leczenia immunomodulującego (SOT). Dlatego też do oszacowania prawdopodobieństw przejść pomiędzy stopniami zaawansowania choroby w skali EDSS skorzystano dodatkowo z badania AFFIRM:

- dla progresji w zakresie EDSS  $\leq 7$  skorzystano z ramienia placebo badania AFFIRM (populację SOT modelu zdefiniowano jako populację ogólną badania AFFIRM, natomiast populację RES modelu jako populację RES z badania AFFIRM),
- dla progresji w zakresie EDSS  $> 7$  (nieuwzględnionych w badaniu AFFIRM) skorzystano z danych pacjentów z rejestru London Ontario.

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

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

- usunięto obserwacje nie zawierające oceny stopnia zaawansowania według EDSS,
- wszystkie punkty w skali EDSS zostały zaokrąglone w górę (przykładowo: EDSS 3,5 został zaokrąglony w górę do wartości EDSS 4)
- skumulowano wszystkie obserwacje z EDSS  $\geq 7$ ,
- usunięto dane pacjentów, dla których raportowana była tylko jedna obserwacja. [18]

Po wykonaniu powyższych czynności uzyskano zbiór 5 019 obserwacji od 526 pacjentów dla grupy SOT (co przekłada się na 4,5 tys. przejść między stopniami zaawansowania według EDSS) oraz 688 obserwacji od 60 pacjentów z grupy RES (ponad 600 przejść) [18]. Podczas szacowania prawdopodobieństw progresji nie uwzględniano obserwacji, które uzyskano podczas nieplanowanych wizyt (tj. wizyt wynikających z wystąpienia rzutu). Założenie to wynika z konstrukcji modelu, w którym występowanie rzutów zdrowia symulowane jest niezależnie od EDSS, w związku z czym parametry z nim związane uwzględniane są także osobno (rozdział 3.2.2).

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

Na podstawie uzyskanych wartości oszacowano uśrednione roczne prawdopodobieństwa progresji choroby. W przypadku grupy SOT w ciągu jednego roku zaawansowanie stwardnienia rozsianego zwiększa się przeciętnie o około 0,27 punktu w skali EDSS, natomiast w grupie RES o około 0,46 punktu. [18]

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

Początkowy EDSS (RRSM)	Docelowy EDSS (RRSM)									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>Grupa RES</b>										
0	0,230	0,167	0,425	0,104	0,060	0,012	0,002	0	0	0
1	0,069	0,110	0,511	0,156	0,119	0,028	0,007	0	0	0
2	0,030	0,086	0,502	0,172	0,156	0,041	0,011	0,002	0	0
3	0,016	0,059	0,387	0,175	0,237	0,081	0,031	0,014	0,001	0
4	0,007	0,031	0,242	0,164	0,319	0,131	0,065	0,040	0,000	0
5	0,003	0,018	0,156	0,135	0,316	0,160	0,124	0,081	0,007	0
6	0	0,001	0,010	0,012	0,038	0,030	0,043	0,855	0,011	0
7	0	0	0	0	0	0	0	0,854	0,125	0,021
8	0	0	0	0	0	0	0	0	1,000	0
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1,000

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

Prawdopodobieństwa przejść między kolejnymi stanami EDSS zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA). Wykorzystano w tym celu rozkład Dirichleta [18]. W PSA losowano jedynie prawdopodobieństwa przejść uzyskane na podstawie badania AFFIRM – prawdopodobieństwo wyjścia ze stanów EDSS 0–6 dla RES i ze stanów 0–7 dla SOT. Prawdopodobieństw uzyskanych z rejestru London Ontario nie losowano ze względu na dysproporcję między liczebnością próbki dla danych z rejestru i badania AFFIRM – w rejestrze liczebność była znacznie większa, co skutkowałoby mniejszą wariancją dla prawdopodobieństw przejść (niekonserwatywne podejście). Ponadto liczba pacjentów w najcięższych stanach wg EDSS – modelowanych w oparciu o London Ontario – jest względnie niewielka w porównaniu do pozostałych stanów, dlatego też korzystanie z danych z rejestru do szacowania niepewności wydaje się nie być uzasadnione [18]. Parametry rozkładu Dirichleta wyznaczono na podstawie liczebności zestawionych w kolejnej tabeli (Tabela 7).

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

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


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

W przypadku niektórych pacjentów, postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego może przeobrazić się w postać wtórnie postępującą (SPSM), która – odmiennie od postaci RRSM – charakteryzuje się systematycznym nasilaniem się objawów neurologicznych i stopniowym wzrostem stopnia niepełnosprawności [1].

Modelowanie progresji choroby z RRSM do SPSM oraz prawdopodobieństwa rozwoju stopnia niepełnosprawności w skali EDSS u pacjentów z SPSM w analizie NICE 2006 zostało oparte o dane pacjentów z rejestru London Ontario [18]. Roczne prawdopodobieństwa przejść z RRSM do SPSM przyjęte w niniejszej analizie ekonomicznej (zaczepnięte z analizy NICE 2006) przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 8), natomiast roczne prawdopodobieństwa rozwoju stopnia niepełnosprawności według skali EDSS dla pacjentów, u których rozwinęło się SPSM [18], przedstawiono w tabeli następniej (Tabela 9).

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


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

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

W probabilistycznej analizie wrażliwości uwzględniono zarówno prawdopodobieństwa przejść z RRSM do SPSM (rozkład beta dla każdego z prawdopodobieństw), jak i prawdopodobieństwa progresji SPSM. Parametry rozkładów dla przejść w obrębie SPSM ustalono na podstawie liczby obserwacji dla tego zbioru danych, wynoszącej 9250. Założono, że obserwacje rozłożone są równomiernie pomiędzy poszczególne stany, tj. na każdy przypada 925 obserwacji [18]. Parametry rozkładu dla przejść z RRSM do SPSM ustalono na podstawie liczby obserwacji pacjentów z RRSM – zgodnie z danymi przedstawionymi w raporcie dla NICE obserwacje te stanowiły 63% z 25 tys. danych, czyli ok. 15 750. Ponownie przyjęto założenie o równomiernym rozkładzie pomiędzy stanami, co skutkuje liczbą 1 575 obserwacji przypadającą na jeden stan. Taką liczbę wykorzystano do ustalenia parametrów rozkładu beta. Szczegółowe wartości przedstawione są pliku obliczeniowym stanowiącym załącznik do analizy.

### 3.2.2. Rzuty choroby

Liczba rzutów stwardnienia rozlanego zmniejsza się wraz z czasem trwania choroby (Patzold 1982 [24]). Wśród odnalezionych publikacji nie zidentyfikowano nowszych prac, w których przedstawiono zależność liczby rzutów od czasu od diagnozy, bądź EDSS. Wobec powyższego w niniejszej analizie wykorzystano dane z publikacji Patzold 1982 oraz z badania przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii – UK MS Survey 2005, które opracowane zostały w ramach wspomnianej wcześniej analizy ekonomicznej oceniającej natalizumab, przedłożonej do NICE przez Biogen Idec w 2006 roku [18].

Publikacja Patzold 1982 była prospektywnym badaniem przeprowadzonym w latach 1976–1980 na próbie 102 pacjentów ze stwardnieniem rozlanym. Jej celem była ocena zmian związanych z przebiegiem stwardnienia rozlanego w długim okresie. W publikacji raportowano wskaźniki częstości rzutów na pacjenta, które wykazują tendencję malejącą względem kolejnych lat od diagnozy choroby (Tabela 10).

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

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

Badanie UK MS Survey 2005 było przekrojową częścią ogólnoeuropejskiego badania Kobelt 2006 [25] (por. rozdział 3.6.1), którego celem była ocena zużycia zasobów oraz jakości życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym na terenie wybranych państw europejskich. Wyniki badania przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii uzyskano w oparciu o dane z 2048 kwestionariuszy wypełnionych przez pacjentów lub ich opiekunów. Na podstawie UK MS Survey 2005 liczbę rzutów uzależniono od EDSS a nie od czasu od diagnozy, a także wyróżniono pacjentów z RRSM oraz SPSM [18].

Zgodnie z dostępną wiedzą medyczną o stwardnieniu rozsianym, średnie liczby rzutów są wyższe dla populacji RRSM, niż populacji SPSM. Jednocześnie rzuty występują częściej u pacjentów z wysoce aktywną postacią RRSM (RES), niż u pacjentów z subpopulacji SOT [26, 27]. Zgodnie z wynikami badania AFFIRM, średnia częstość rzutów w grupie placebo wynosiła 1,455 dla RES oraz 0,733 dla populacji ogólnej – względna częstość dla RES vs populacja ogólna wynosi zatem 1,98. Aby uwzględnić różnice w częstości rzutów między rozważanymi populacjami, liczbę rzutów dla populacji ogólnej przemnożono przez współczynnik względnej częstości rzutów dla RES z badania AFFIRM.

Ostateczne wartości średniorocznej częstości rzutów dla populacji SOT oraz RES uzyskane w źródłowej analizie i wykorzystane w niniejszym opracowaniu przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 11).

Tabela 11.  
Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta ze stwardnieniem rozlanym

EDSS	SOT		RES	
	RRSM	SPSM	RRSM	SPSM
0	0,709	–	1,407	–
1	0,729	–	1,448	–
2	0,676	0,465	1,343	0,923
3	0,720	0,875	1,430	1,738
4	0,705	0,545	1,400	1,083
5	0,591	0,524	1,173	1,041
6	0,490	0,453	0,972	0,900
7	0,508	0,340	1,009	0,676
8	0,508	0,340	1,009	0,676
9	0,508	0,340	1,009	0,676

### 3.2.3. Śmiertelność

Śmiertelność pacjentów ze stwardnieniem rozlanym oszacowano na podstawie dwóch źródeł danych: tablic trwania życia Głównego Urzędu Statystycznego z 2010 roku [28] oraz badań oceniających względne ryzyko zgonu w populacji chorych na SM w porównaniu z populacją ogólną.

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

Wykres 1.

Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej w 2010 roku według GUS

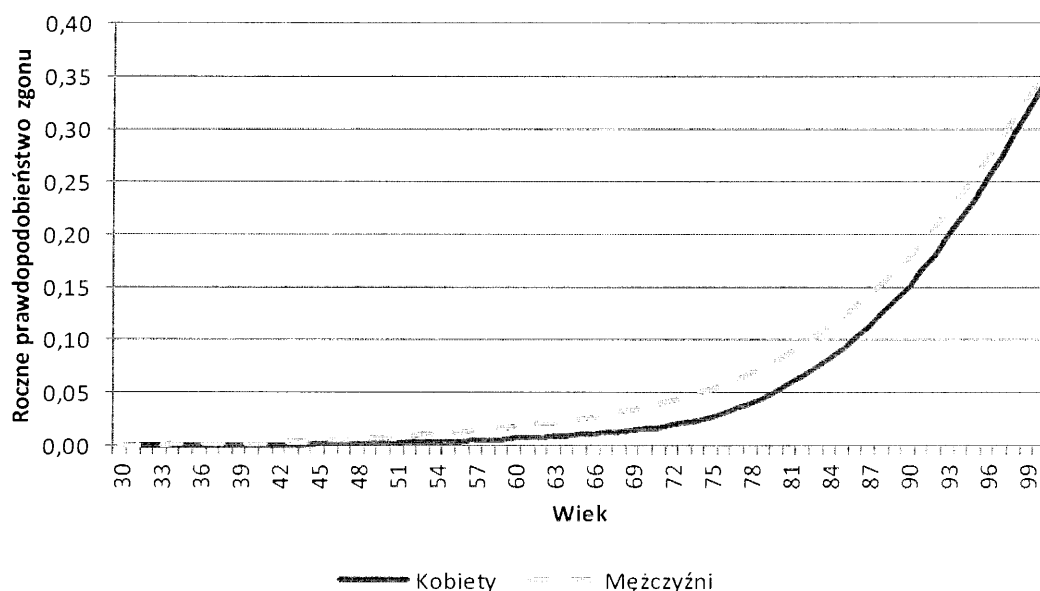


Tabela 12.

Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej w 2010 roku według GUS

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu	
	Kobiety	Mężczyźni		Kobiety	Mężczyźni
30	0,00034	0,00128	66	0,01154	0,02814
31	0,00037	0,00137	67	0,01247	0,03010
32	0,00041	0,00147	68	0,01352	0,03221
33	0,00045	0,00160	69	0,01472	0,03452
34	0,00050	0,00174	70	0,01611	0,03703
35	0,00056	0,00191	71	0,01773	0,03979
36	0,00063	0,00210	72	0,01964	0,04283
37	0,00070	0,00231	73	0,02189	0,04619
38	0,00078	0,00254	74	0,02456	0,04991
39	0,00087	0,00280	75	0,02771	0,05402
40	0,00097	0,00309	76	0,03139	0,05856
41	0,00109	0,00341	77	0,03565	0,06356
42	0,00122	0,00376	78	0,04052	0,06905
43	0,00138	0,00416	79	0,04601	0,07505
44	0,00155	0,00459	80	0,05214	0,08157
45	0,00174	0,00508	81	0,05891	0,08864
46	0,00196	0,00562	82	0,06631	0,09626



Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu	
	Kobiety	Mężczyźni		Kobiety	Mężczyźni
47	0,00220	0,00622	83	0,07436	0,10446
48	0,00246	0,00688	84	0,08306	0,11325
49	0,00273	0,00761	85	0,09246	0,12266
50	0,00303	0,00838	86	0,10260	0,13271
51	0,00334	0,00921	87	0,11350	0,14342
52	0,00368	0,01009	88	0,12526	0,15484
53	0,00404	0,01102	89	0,13793	0,16700
54	0,00442	0,01199	90	0,15146	0,17988
55	0,00484	0,01299	91	0,16616	0,19364
56	0,00529	0,01404	92	0,18180	0,20817
57	0,00577	0,01514	93	0,19838	0,22347
58	0,00628	0,01628	94	0,21590	0,23953
59	0,00681	0,01749	95	0,23434	0,25635
60	0,00737	0,01875	96	0,25369	0,27392
61	0,00796	0,02009	97	0,27392	0,29221
62	0,00858	0,02151	98	0,29499	0,31120
63	0,00924	0,02301	99	0,31687	0,33086
64	0,00994	0,02461	100	0,33949	0,35116
65	0,01070	0,02631	-	-	-

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

Poszukiwano publikacji, w których współczynniki SMR raportowano względem stopnia zaawansowania choroby w skali EDSS. Strategię wyszukiwania zaprezentowano w rozdziale 15.1. Uwzględniono ponadto źródła danych odnalezione w trakcie przeglądu analiz ekonomicznych. Wszystkie odnalezione opracowania odwoływały się do publikacji Pokorski 1997 [29]. W pracy tej autor raportował wyniki badania śmiertelności pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, przeprowadzonego na 2348 pacjentach obserwowanych w latach 1972–1985 w Kanadzie (Sadovnick 1992 [30]). Raportowane SMR oszacowano względem trzech podgrup pacjentów, w zależności od stopnia zaawansowania choroby (łagodna, umiarkowana i ciężka) wyrażonego w skali EDSS (Tabela 13).

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

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

Podwyższoną względem populacji ogólnej śmiertelność pacjentów chorujących na stwardnienie rozsiane potwierdzają także inne doniesienia naukowe opublikowane na przestrzeni ostatniej dekady (Bronnum-Hansen 2004 [31], Torkildsen 2008 [32], Sumelahti 2010 [33]).

Celem badania Bronnum-Hansen 2004 była analiza trendów obserwowalnych w przeżyciu oraz przyczynach zgonów pacjentów z duńskiego rejestru stwardnienia rozsianego. Badanie oparto na zbiorze danych 4254 zmarłych pacjentów, u których stwardnienie rozsiane wystąpiło w latach 1949–1996. Współczynniki SMR wyniosły odpowiednio 2,89 dla całej grupy pacjentów, przy czym SMR był wyższy wśród kobiet (3,01) niż wśród mężczyzn (2,66) (Tabela 14).

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

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

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

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

Podsumowując, wyniki badań są relatywnie spójne i raportują zbliżone współczynniki SMR, potwierdzając tym samym, że śmiertelność związana ze stwardnieniem rozsianym jest wyższa, niż w populacji ogólnej (Tabela 14). W 3 spośród 4 odnalezionych publikacji nie raportowano jednak wartości SMR dla poszczególnych stopni zaawansowania choroby według EDSS, w związku z czym ostatecznie nie skorzystano z wyników tychże badań w modelu ekonomicznym. W zamian wykorzystano wyniki badania Pokorski 1997 (Tabela 15). Raportowane w badaniu współczynniki SMR zostały wykorzystane jako mnożniki prawdopodobieństw zgonu w populacji ogólnej Polski, uzyskanych z tablic trwania życia GUS. W ramach analizy wrażliwości (por. rozdział 7) przyjęto minimalne i maksymalne wartości współczynników SMR na podstawie zakresów zmienności przedstawionych w powyższej tabeli (Tabela 13), za wyjątkiem łagodnej postaci SM (EDSS 0–3), dla której dolna granica przedziału ufności wyniosła 0,93. Wydaje się być mało prawdopodobne, aby pacjenci z SM mieli mniejszą śmiertelność względem osób z populacji ogólnej, wobec czego w analizie wrażliwości przyjęto, że SMR przyjmuje w tym przypadku wartość 1,0 (Tabela 15).

Tabela 15.  
Współczynniki SMR przyjęte w analizie

Stopień zaawansowania	Zakres EDSS	SMR [95%CI]	Analiza podstawowa	SE	Analiza wrażliwości – min	Analiza wrażliwości – max
Łagodny	0–3	1,60 [0,93; 2,75]	1,60	0,276	1,00	2,75
Umiarkowany	4–6	1,84 [1,21; 2,81]	1,84	0,216	1,21	2,81
Ciężki	7–9	4,44 [1,79; 10,99]	4,44	0,462	1,79	10,99

### 3.3. Wpływ ocenianych interwencji na przebieg choroby

#### 3.3.1. Przebieg choroby według EDSS

Stosowanie natalizumabu i leków opcjonalnych modyfikuje przebieg stwardnienia rozsianego. Objawia się to w szczególności przez zmniejszenie tempa progresji niepełnosprawności ocenianej w skali EDSS. W badaniach randomizowanych uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej, porównujących leki immunomodulujące z placebo, raportowano 2 punkty końcowe dotyczące przebiegu choroby wyrażonej według EDSS: utrwaloną progresję oraz utrwaloną poprawę SM, ich definicje różniły się nieznacznie pomiędzy badaniami (Tabela 16). Wyniki porównań leczenia immunomodulującego z placebo oraz wyniki badań bezpośrednich w zakresie tych punktów końcowych przedstawiono w oddzielnych tabelach (Tabela 17, Tabela 18, Tabela 20). W analizie efektywności klinicznej interwencje porównywano za pomocą ilorazu szans (OR, *odds ratio*), na potrzeby analizy ekonomicznej wyznaczono dodatkowo ryzyka względne (RR, *relative risk*).

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

Punkt końcowy	Utrwalona progresja SM	Utrwalona poprawa SM
NAT vs PLC (AFFIRM)	Utrzymujący się przez 12 tyg. lub 24 tyg. wzrost punktacji w skali EDSS o $\geq 1,0$ względem wartości początkowej równej $\geq 1,0$ lub wzrost o $\geq 0,5$ względem wartości początkowej równej 0. Utrwalona progresja dla 24 tyg. nie była punktem końcowym zdefiniowanym w protokole badania	Utrzymujący się przez okres 12 tyg. spadek punktacji w skali EDSS o $\geq 1,0$ względem wartości początkowej wynoszącej $\geq 2,0$
FNG vs PLC, FNG vs IFNB (FRREEDOMS, TRANSFORMS)	Wzrost o 1 pkt (lub 0,5 pkt. dla pacjentów z wyjściowym wynikiem EDSS $\geq 5,5$ ) w skali EDSS potwierdzony po 3 mies., przy wykluczeniu jednoczesnego rzutu choroby.	-
IFNB vs PLC (IFNB MS, MSCRG)	Wzrost wyniku EDSS o co najmniej 1 punkt, trwający 24 tyg. (6 mies.)	Utrzymujący się przez okres 24 tyg. spadek punktacji w skali EDSS (tylko MSCRG)
IFNB vs PLC (PRISMS)	Wzrost wyniku EDSS o co najmniej 1 punkt, trwający $\geq 12$ tyg. ( $\geq 3$ mies.)	Utrzymujący się przez okres 12 tyg. spadek punktacji w skali EDSS
GA vs PLC (Bornstein 1987, Johnson 1995)	Wzrost o $\geq 1$ pkt w skali EDSS utrzymujący się $\geq 3$ mies. (12 tyg.)	Utrzymujący się przez okres 12 tyg. spadek punktacji w skali EDSS
IFNB vs GA (REGARD)	Utrzymująca się przez 6 mies. progresja wg skali EDSS definiowana jako wzrost $\geq 1,5$ punkt względem wartości początkowej równej 0 lub wzrost o $\geq 1$ punkt względem wartości początkowej wynoszącej 0,5–4,5 lub wzrost o 0,5 punktu względem wartości początkowej wynoszącej $\geq 5$	-
IFNB vs GA (BEYOND)	Utrzymująca się przez okres 3 mies. 1-punktowa zmiana w skali EDSS	-

**Utrwaloną progresję choroby** definiowano jako utrzymujący się przez 12 lub 24 tygodnie wzrost wyniku w skali EDSS. Dla natalizumabu jedynie progresja po 12 tygodniach była zapisana w protokole badania klinicznego, progresję utrzymującą się przez co najmniej 24 tygodnie przeanalizowano

dotatkowo po zakończeniu badania. Dla IFNB, GA oraz FNG analizowano utrwaloną progresję zarówno przez 12 jak i 24 tygodnie. Wyniki analizy efektywności klinicznej w tym zakresie przedstawiono w kolejnych tabelach (Tabela 17, Tabela 18).

Aby uwzględnić dane pochodzące zarówno z badań porównujących leczenie aktywne z placebo, jak i dane z badań *head-to-head*, w ramach analizy efektywności klinicznej przeprowadzono porównanie pośrednie metodą MTC (*Mixed Treatment Comparison*), zarówno w populacji RES jak i SOT. W przypadku analizy dla RES jedynie dane dla NAT i FNG dotyczyły tej populacji, dane dla pozostałych leków dotyczyły populacji ogólnej – wobec znaczących ograniczeń wnioskowania na podstawie tak otrzymanych wyników (OR/RR), w analizie efektywności klinicznej odniesiono się wyłącznie do prawdopodobieństwa, że dany lek jest najlepszy w grupie, pod uwagę nie były brane różnice w wielkość uzyskiwanego efektu terapeutycznego. Tym samym wyniki MTC dla populacji RES nie zostały uwzględnione w analizie ekonomicznej, wykorzystano wyłącznie wyniki uzyskane w populacji SOT – parametry OR i RR zaprezentowano poniżej (Tabela 19).

Wszystkie interwencje mają istotnie lepszy wpływ na progresję choroby w porównaniu z PLC, z wyjątkiem oceny terapii IFNB w przypadku progresji utrzymującej się przez 12 tygodni oraz wyników dla porównania FNG vs PLC w populacji RES (Tabela 17). W badaniach bezpośrednio porównujących aktywne leczenie wykazano, że IFN oraz GA nie różnią się istotnie pod względem wpływu na progresję choroby, podobne wyniki uzyskano dla porównania FNG oraz IFN (Tabela 18). Wyniki porównania pośredniego wskazują natomiast na istotną przewagę wszystkich interwencji w porównaniu z PLC oraz brak różnic istotnych statystycznie między NAT a innym leczeniem aktywnym w utrwalonej progresji choroby (Tabela 19).

Najlepsza dostępna terapię objawową (BSC) odpowiada grupie PLC w badaniach klinicznych [2]. Na potrzeby modelowania choroby założono, że efekty zdrowotne BSC odpowiadają tym dla naturalnego przebiegu choroby (BSC tożsame jest z PLC).

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

Kategoria	Interwencja n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RR [95% CI]
NAT 12 tyg.	107/627 (17%)	91/315 (29%)	0,51 [0,37; 0,70]	0,59 [0,46; 0,75]
NAT 24 tyg.	–	–	–	HR = 0,46 [0,33; 0,64]
NAT (RES) 12 tyg.	21/148 (14%)	18/61 (29%)	0,40 [0,19; 0,81]	0,48 [0,28; 0,84]
NAT (RES) 24 tyg.	15/148 (10%)	16/61 (26%)	0,32 [0,15; 0,69]	0,39 [0,20; 0,73]
IFNB 12 tyg.	108/373 (29%)	69/187 (37%)	0,70 [0,48; 1,01]	0,78 [0,61; 1,00]
IFNB 24 tyg.	43/209 (21%)	63/210 (30%)	0,60 [0,39; 0,95]	0,69 [0,49; 0,96]
GA 12 tyg.	31/150 (21%)	47/149 (32%)	0,56 [0,33; 0,95]	0,66 [0,44; 0,97]
FNG 12 tyg.	75/425 (18%)	101/418 (24%)	0,67 [0,48; 0,94]	0,73 [0,56; 0,95]
FNG 24 tyg.	53/425 (12%)	79/418 (19%)	0,61 [0,42; 0,89]	0,66 [0,48; 0,91]
FNG (RES) 12 tyg.	7/48 (15%)	8/37 (22%)	0,62 [0,20; 1,90]	0,67 [0,27; 1,69]

Tabela 18.  
Wpływ interwencji na utrwaloną progresję SM po 2 latach terapii – badania *head-to-head*

Kategoria	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR [95% CI]	RR [95% CI]
IFNB vs GA 12 tyg.	186/888 (21%)	89/445 (20%)	1,06 [0,80; 1,41]	1,05 [0,84; 1,31]
IFNB vs GA 24 tyg.	45/386 (12%)	33/378 (9%)	1,38 [0,86; 2,22]	1,34 [0,87; 2,05]
FNG vs IFN 12 tyg.	25/429 (6%)	34/431 (8%)	0,72 [0,42; 1,23]	0,74 [0,45; 1,22]

a) dane dla populacji ogólnej

Tabela 19.  
Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do progresji SM utrzymującej się przez 12 tygodni (MTC)

Punkt końcowy	OR / RR [95% CI]
NAT vs IFNB	OR = 0,76 [0,49; 1,20]
NAT vs GA	OR = 0,83 [0,52; 1,33]
NAT vs FNG	OR = 0,75 [0,47; 1,20]
NAT vs PLC	RR = 0,60 [0,46; 0,77]
IFNB vs PLC	RR = 0,74 [0,59; 0,94]
GA vs PLC	RR = 0,69 [0,53; 0,91]
FNG vs PLC	RR = 0,75 [0,58; 0,96]

Wyniki analizowane po 24 mies. terapii

Wyniki dla progresji utrzymującej się przez co najmniej 24 tygodnie mają większe znaczenie kliniczne niż wyniki dla progresji utrzymującej się przez 12 tygodni, gdyż świadczą o bardziej permanentnym postępie choroby. Porównując dane dla progresji utrzymującej się przez 12 i 24 tygodnie można stwierdzić, że istnieje pewien odsetek pacjentów u których stwierdzono wystąpienie progresji utrzymującej się przez 12 tyg., jednak nie przez 24 tyg. W związku z przyjętą roczną długością cyklu modelu i określaniem progresji choroby w takich odstępach czasu, bardziej zasadne jest wykorzystanie danych dla progresji utrzymującej się przez dłuższy okres czasu – w tym przypadku przez 24 tygodnie. Ze względu na brak odpowiednich danych dla NAT i GA nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego dla tego punktu końcowego, w związku z czym wartości ryzyk względnych w podstawowej analizie ustalono na podstawie wyników badań kontrolowanych placebo oraz badań bezpośrednich.

Dla NAT (SOT) przyjęto wartość HR, a dla NAT (RES) wartość RR odpowiadającą progresji utrzymującej się przez 24 tyg. Dla IFNB i FNG przyjęto odpowiednie wartości RR wynikające z badań porównujących te leki z PLC (utrwalona progresja po 24 tyg. dla populacji ogólnej i po 12 tyg. dla RES). W badaniach *head-to-head* porównujących IFNB oraz GA, przeprowadzonych na dużej grupie pacjentów, wykazano brak różnic istotnych statystycznie między tymi interwencjami. Wyniki dla porównania GA vs PLC dla utrwalonej progresji przez 24 tyg. nie są dostępne, w związku z czym na podstawie wyników badań bezpośrednich przyjęto założenie o identycznej skuteczności IFNB oraz GA.

W analizie wrażliwości przedstawiono ponadto wyniki przy założeniu ryzyk względnych progresji choroby takich, jakie uzyskano w porównaniu pośrednim metodą MTC dla populacji SOT; a także dla skrajnych wartości parametrów względnych stanowiących krańce 95% przedziałów ufności parametrów z podstawowej analizy. Zestawienie wartości parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej i wrażliwości przedstawiono w podsumowaniu tego rozdziału (Tabela 22, Tabela 23).

Ryzyka względne utrwalonej progresji choroby dla porównywanych interwencji w porównaniu z placebo wykorzystano do wyznaczenia prawdopodobieństw przejść między kolejnymi stopniami niepełnosprawności według EDSS w przypadku stosowania aktywnego leczenia.

**Utrwalona poprawa SM** w badaniu AFFIRM była rozważana jedynie w analizie post-hoc. Dla pozostałych interwencji w badaniach nie podano dokładnych definicji tego punktu końcowego bądź też nie analizowano go w ogóle. Ilorazy szans oraz ryzyka względne przedstawiono w celach poglądowych w poniższej tabeli (Tabela 20). W analizie ekonomicznej nie uwzględniono wpływu interwencji na poprawę SM.

Tabela 20.  
Wpływ interwencji na utrwaloną poprawę SM po 2 latach terapii

Kategoria	NAT n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]	RR [95% CI]
NAT (RES) 12 tyg.	53/148 (32%)	9/61 (15%)	3,22 [1,47; 7,06]	2,43 [1,28; 4,61]
NAT (SOT) <sup>a</sup> 12 tyg.	120/417 (29%)	36/203 (18%)	1,87 [1,23; 2,85]	1,62 [1,16; 2,26]
NAT (SOT) <sup>a</sup> 24 tyg.	–	–	–	HR = 1,44 [0,95; 2,18]
NAT (SOT) <sup>a</sup> 36 tyg.	–	–	–	HR = 1,71 [1,06; 2,79]
NAT (SOT) <sup>a</sup> 48 tyg.	–	–	–	HR = 1,83 [1,07; 3,13]
IFNB 12 tyg.	75/373 (20%)	32/187 (17%)	1,22 [0,77; 1,93]	1,18 [0,81; 1,71]
IFNB 24 tyg.	24/55 (44%)	14/56 (25%)	2,32 [1,04; 5,20]	1,75 [1,01; 3,01]
GA 12 tyg.	39/150 (26%)	22/149 (15%)	2,02 [1,13; 3,62]	1,76 [1,10; 2,82]

a) dane dla populacji ogólnej

### 3.3.2. Rzuty choroby

Wpływ porównywanych interwencji na częstość rzutów choroby ustalono na podstawie wyników analizy efektywności klinicznej. Porównanie rocznej częstości rzutów ogółem (ARR, *annualized relapse rate*) – zdefiniowanej jako całkowita liczba zdarzeń podzielona przez liczbę pacjento-lat – dla leczenia immunomodulującego i placebo przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 21). W modelu wykorzystano parametry ryzyka względnego określające ilokrotnie zmniejszona zostaje liczba rzutów przy zastosowaniu interwencji w porównaniu z placebo (naturalnym przebiegiem choroby).

Przedziały ufności dla parametrów dla natalizumabu uzyskano z analizy przeprowadzonej przez Biogen Idec i złożonej do NICE w 2006 roku [18] (Tabela 22).

W badaniach uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej nie przedstawiono wystarczająco szczegółowych danych pozwalających na wyznaczenie odchyłeń standardowych dla względnej częstości rzutów, ani na przeprowadzenie metaanalizy badań dla IFNB. W przypadku IFNB w analizie głównej uwzględniono względną częstość rzutów odpowiadającą średniej z dwóch przedstawionych wartości, tj. 0,74, a wartości skrajne zostały wykorzystane do wyznaczenia zakresów zmienności oraz rozkładu dla tego parametru. Przyjęto, że lnRR ma rozkład lognormalny o średniej 0,74 i takim odchyleniu, aby skrajne wartości były zbliżone krańcom 95% przedziału ufności (Tabela 22).

Dla GA oraz FNG nie przedstawiono wystarczająco szczegółowych danych umożliwiających obliczenie odchylenia standardowego dla ryzyka względnego. Na potrzeby analiz wrażliwości założono identyczne odchylenie jak dla IFNB, tj. 0,055 (Tabela 22).

Tabela 21.  
Wpływ interwencji na częstość rzutów po 2 latach terapii

Interwencja	ARR dla interwencji		ARR dla PLC		Średnia różnica [95% CI]	RR
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
NAT (RES)	148	0,28 (bd)	61	1,46 (bd)	-1,18 [-1,88; -0,48]	0,19
NAT (SOT)	627	0,23 (0,57)	315	0,73 (1,13)	-0,50 [-0,63; -0,37]	0,32
IFNB (IFNB MS)	115	0,84 (bd)	112	1,27(bd)	-0,43 [-0,65; -0,21]	0,66
IFNB (MSCRG)	158	0,67 (bd)	143	0,82 (bd)	-0,15 [-0,29; -0,01]	0,82
GA	125	0,59 (bd)	126	0,84 (bd)	-0,25 [bd]	0,70
FNG	425	0,18 (0,37)	418	0,40 (0,68)	-0,22 [-0,29; -0,15]	0,45
FNG (RES)	48	0,24 (0,43)	37	0,74 (0,92)	-0,50 [-0,82; -0,18]	0,32

### 3.3.3. Śmiertelność

Wśród pacjentów z badań randomizowanych zidentyfikowanych w analizie efektywności klinicznej [2] zgony występowały rzadko: w badaniach oceniających natalizumab, tj. AFFIRM i SENTINEL, zmarły po 2 osoby, w badaniach dla komparatorów liczba zgonów także była bardzo mała. Wobec powyższego nie można stwierdzić czy i w jakim stopniu badane interwencje wpływają na ryzyko zgonu. W analizie ekonomicznej nie uwzględniono zmiany tego ryzyka w zależności od stosowanej terapii.

Śmiertelność w modelu zależy pośrednio od stosowanej interwencji. Różna skuteczność porównywanych leków rozumiana jako różnice w tempie progresji niepełnosprawności przekłada się na różnice w oczekiwanym przeżyciu pacjentów stosujących poszczególne leki. Przykładowo, dla natalizumabu, przy stosowaniu którego progresja choroby jest najwolniejsza, pacjenci będą dłużej pozostawać w mniej zaawansowanych stadiach choroby, związanych z najmniejszym ryzykiem zgonu. Ponadto w przypadku NAT uwzględniono występowanie PML – działania niepożądanego, które wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu (rozdział 3.4).



### 3.3.4. Podsumowanie

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

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

W analizie ekonomicznej opracowanej dla NICE przyjęto, że stosowanie leczenia immunomodulującego wpływa także na prawdopodobieństwa przejść ze stanów RRSM do SPSM, jednak w mniejszym stopniu, niż na prawdopodobieństwa przejść między stanami EDSS dla RRSM. Przyjęto, że korzyść ze stosowania interwencji jest o połowę mniejsza, tj. jeżeli np. RR dla prawdopodobieństw przejść między EDSS dla RRSM wynosił 0,6, to RR dla prawdopodobieństw przejść między RRSM i SPSM wynosił 0,8. Założenie takie przyjęto w procesie kalibracji modelu – tj. tak ustalono parametr, by wyniki modelu w zakresie progresji choroby były jak najbliższe tym z ramienia natalizumabu w badaniu AFFIRM [18]. Jednocześnie w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości oszacowano wyniki modelu zakładając nieuwzględnianie współczynnika RR dla prawdopodobieństw przejść między RRSM i SPSM ( $RR = 1$ ) oraz przy założeniu, że RR jest taki sam jak w przypadku przejść między stanami EDSS dla RRSM.

W niniejszej analizie uwzględniono identyczne prawdopodobieństwa dotyczące naturalnej progresji choroby jak w analizie dla NICE, jednak różne parametry ryzyka względnego. Ponadto budowa modelu wykorzystanego w niniejszej analizie nie jest identyczna z tym zbudowanym na potrzeby oceny przez NICE. Wszystkie te czynniki mogą powodować, że w zbudowanym modelu bardziej optymalna mogłaby okazać się inna wartość ryzyka względnego dla prawdopodobieństw przejść z RRSM do SPSM, niemniej jednak nie zostały opublikowane wystarczająco szczegółowe dane pozwalające na przeprowadzenie analogicznej kalibracji jak w modelu dla NICE. Kierunek różnic parametrów pozwala jednak podejrzewać, że wartości RR dla przejść z RRSM do SPSM powinny być bardziej korzystne, niż w modelu dla NICE – w niniejszej analizie przyjęto wyższe RR dla progresji choroby, a zatem progresja w grupie natalizumabu następuje szybciej, niż w analizie dla NICE. Aby więc w zbudowanym modelu otrzymać wyniki zbliżone do tych w modelu dla NICE konieczne byłoby zmniejszenie prawdopodobieństw przejść z RRSM do SPSM, czyli przyjęcie korzyści ze stosowania leczenia immunomodulującego większych, niż te w analizie dla NICE. Wobec powyższego, przyjęcie identycznego założenia jak w analizie dla NICE jest założeniem konserwatywnym.

Wartości parametrów ryzyka względnego progresji SM oraz liczby rzutów przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 22). W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawiono wyniki przy założeniu krańcowych wartości tych parametrów, odpowiadających granicom przedstawionych zakresów zmienności (95% przedziałów ufności, Tabela 23).

Tabela 22.  
Wpływ interwencji na przebieg choroby – analiza podstawowa

Interwencja	RR [95% CI]	SE (lnRR)
<b>Wpływ interwencji na progresję SM</b>		
NAT (SOT)	HR = 0,46 [0,33; 0,64]	0,169
NAT (RES)	0,39 [0,20; 0,73]	0,326
IFNB	0,69 [0,49; 0,96]	0,172
GA	0,69 [0,49; 0,96]	0,172
FNG (SOT)	0,66 [0,48; 0,91]	0,164
FNG (RES)	0,67 [0,27; 1,69]	0,469
<b>Wpływ interwencji na częstość rzutów</b>		
NAT (RES)	0,19 [0,12; 0,30]	0,230
NAT (SOT)	0,32 [0,26; 0,40]	0,110
IFNB	0,74 [0,66; 0,82]	0,055
GA	0,70 [0,63; 0,78]	0,055
FNG (SOT)	0,45 [0,40; 0,50]	0,055
FNG (RES)	0,32 [0,29; 0,36]	0,055

Tabela 23.  
Wpływ interwencji na przebieg choroby – analiza wrażliwości

Interwencja	Minimalny RR	Maksymalny RR	RR MTC SOT
<b>Wpływ interwencji na utrwaloną progresję SM</b>			
NAT (SOT)	HR = 0,33	HR = 0,64	0,60
NAT (RES)	0,20	0,73	-
IFNB	0,49	0,96	0,74
GA	0,49	0,96	0,69
FNG (SOT)	0,48	0,91	0,75
FNG (RES)	0,27	1,69	-
<b>Wpływ interwencji na częstość rzutów</b>			
NAT (RES)	0,12	0,30	-
NAT (SOT)	0,26	0,40	-
IFNB	0,66	0,82	-
GA	0,63	0,78	-

Interwencja	Minimalny RR	Maksymalny RR	RR MTC SOT
FNG (SOT)	0,40	0,50	-
FNG (RES)	0,29	0,36	

### 3.4. Działania niepożądane

Stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby może wiązać się z wystąpieniem działań niepożądanych. W celu określenia jakie działania niepożądane są związane z terapią NAT, IFNB, GA oraz FNG wykorzystano badania uwzględnione w analizie efektywności klinicznej. W kolejnej tabeli zestawiono działania niepożądane, dla których częstość występowania istotnie różniła się w porównaniu z grupą placebo (Tabela 24).

Tabela 24.  
Działania niepożądane

Badanie	Działanie niepożądane	Okres obserwacji (miesiące)	Lek n/N (%)	PLC n/N (%)	OR [95% CI]
<b>NAT</b>					
AFFIRM	Reakcje alergiczne	24	56/627 (9%)	12/312 (4%)	2,45 [1,29; 4,64]
	Niepokój	24	71/589 (12%)	47/582 (8%)	1,56 [1,06; 2,30]
SENTINEL	Zapalenie gardła	24	41/589 (7%)	23/582 (4%)	1,82 [1,08; 3,07]
	Przekrwienie zatok	24	35/589 (6%)	17/582 (3%)	2,10 [1,16; 3,79]
	Obrzęk obwodowy	24	29/589 (5%)	6/582 (1%)	4,97 [2,05; 12,07]
<b>IFNB</b>					
MSCRG	Ból mięśni	24	53/158 (34%)	21/143 (15%)	2,93 [1,66; 5,18]
	Dreszcze	24	33/158 (21%)	10/143 (7%)	3,51 [1,66; 7,42]
	Gorączka	24	37/158 (23%)	18/143 (13%)	2,12 [1,15; 3,93]
	Objawy grypopodobne	24	96/158 (61%)	57/143 (40%)	2,34 [1,47; 3,71]
Wroe 2005	Reakcje skórne w miejscu iniekcji	3	57/65 (88%)	7/33 (21%)	26,46 [8,67; 80,74]
<b>GA</b>					
Bornstein 1987	Reakcja w miejscu wkłucia - ból	24	23/25 (92%)	8/23 (35%)	21,56 [4,02; 115,75]
	Reakcja w miejscu wkłucia - opuchlizna	24	22/25 (88%)	4/23 (17%)	34,83 [6,91; 175,65]
	Reakcja w miejscu wkłucia - świąd	24	16/25 (64%)	5/23 (22%)	6,40 [1,77; 23,11]

Wśród działań niepożądanych związanych ze stosowaniem NAT, IFNB, GA oraz FNG istotnie statystycznie różniących się pod względem częstości występowania od grupy PLC znalazły się:

reakcje alergiczne, niepokój, zapalenie gardła, przekrwienie zatok, obrzęk obwodowy, ból mięśni, dreszcze, gorączka, objawy grypopodobne, reakcje skórne w miejscu iniekcji – ból, opuchlizna, świąd.

Objawy grypopodobne oraz reakcje w miejscu wkłucia są typowymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem IFNB i GA, których leczenie nie wiąże się ze znaczącymi kosztami. Pominięcie tych kosztów w analizie nie będzie miało zatem znaczącego wpływu na wyniki w zakresie opłacalności.

### Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)

Jednym z najgroźniejszych powikłań związanych z leczeniem natalizumabem jest postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML). W trakcie trwania badań klinicznych odnotowano 3 przypadki wystąpienia PML, w tym 2 przypadki u pacjentów z SM. [redacted]

[redacted] oraz 1,0 na 1000 pacjento-lat (99 571 leczonych pacjentów, łączny okres obserwacji 209 123 pacjento-lat, 212 przypadków PML [35]). [redacted]

[redacted]. Dane dotyczące stosowania natalizumabu przez okres dłuższy niż 4 lata są ograniczone.

Zakażenie wirusem JC stanowi jeden z kluczowych czynników rozwoju PML. Dzięki zastosowaniu testu diagnostycznego możliwe jest zidentyfikowanie osób będących nosicielami JCV, a przez to znaczne zmniejszenie ryzyka wystąpienia PML nawet do 0,01%. [2]

Tabela 25. Współczynniki zapadalności na PML na 1000 osób w zależności od występowania czynników ryzyka

Czynniki ryzyka	Długość terapii	
	<2 lata	2–4 lata
Wcześniejsze leczenie immunosupresyjne i przeciwciała przeciwko JC	1,60 [0,91; 2,60]	11,10 [8,30; 14,50]
Brak wcześniejszego leczenia immunosupresyjnego i przeciwciała przeciwko JC	0,56 [0,36; 0,83]	4,6 [3,7; 5,6]
Brak przeciwciał przeciwko JC	≤0,09 [0,00; 0,48]	

W analizie ekonomicznej uwzględniono ryzyko wystąpienia PML u pacjentów stosujących natalizumab. Założono, że PML może wystąpić począwszy od drugiego roku terapii z rocznym prawdopodobieństwem 0,10% (1 na 1000 pacjento-lat). Założenie to jest konserwatywne wobec wprowadzenia programów zarządzania ryzykiem i obowiązkowych testów na obecność wirusa JC. W analizie wrażliwości przeanalizowano skrajny scenariusz, w którym PML nie występuje.

Według danych z czerwca 2012 roku 54 osoby spośród 258 u których wystąpił PML (21%) zmarły [34]. Dane przedstawione w taki sposób nie umożliwiają wyznaczenia rocznego ryzyka zgonu. Wobec powyższego w analizie założono, że zgony z powodu PML następują wyłącznie w pierwszym roku od

wystąpienia tego zdarzenia. W kolejnych latach przyjęto śmiertelność odpowiadającą śmiertelności populacji ogólnej zmodyfikowanej o SMR zgodnie z rozkładem stopnia zaawansowania niepełnosprawności u pacjentów z PML. U większości pacjentów, u których wystąpienie PML nie zakończy się zgonem, dochodzi do ciężkiej niepełnosprawności. W badaniach opisujących pacjentów leczonych natalizumabem, u których wystąpił PML, ciężka niepełnosprawność po PML występowała u 48% chorych, kolejne 36% było niepełnosprawnych w stopniu umiarkowanym, a jedynie 16% w stopniu łagodnym [35, 36].

W analizie podstawowej przyjęto zatem założenie, że prawdopodobieństwo zgonu związane z zachorowaniem na PML wynosi 0,21. W ramach analizy wrażliwości rozważono alternatywny scenariusz, w którym prawdopodobieństwo zgonu z powodu PML wyznaczone zostało na podstawie analizy ekonomicznej Gani 2008, w której porównano NAT z pozostałymi lekami modyfikującymi przebieg stwardnienia rozsianego. Przyjęty w omawianej analizie wskaźnik śmiertelności związany z wystąpieniem PML wyniósł 0,67. [37]

Tabela 26.  
Parametry dotyczące przebiegu PML przyjęte w analizie

Scenariusz	Zapadalność	Śmiertelność w pierwszym roku
Analiza podstawowa	1 na 1000 pacjento-lat	0,21
Analiza wrażliwości	0	0,67

### 3.5. Przerwanie terapii

W modelu założono, że pacjenci mogą przerywać terapię z powodu wystąpienia działań niepożądanych oraz z innych przyczyn (w tym z powodu braku skuteczności leczenia). Dane dotyczące przerywania terapii ogółem uzyskano z badań uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej (Tabela 27).

Dane przedstawione w badaniach klinicznych nie umożliwiły uzależnienia przerywania terapii od czasu. Dostępne były jedynie odsetki pacjentów, którzy przegrali terapię po określonym czasie (3-36 miesięcy). Model wykorzystany w analizie ekonomicznej posiada roczny cykl, wobec czego na podstawie powyższych danych wyznaczono roczne prawdopodobieństwa przerywania terapii (Tabela 27).

Tabela 27.  
Odsetki chorych przerywających terapię

Terapia	Badanie	Czas [miesiące]	N	Przerwanie leczenia ogółem		
				n	n/N	Roczne prawd. przerwania
NAT	AFFIRM	24	627	76	12,1%	6,3%
	IFNB MS	24 (36 przy AE)	124	24	19,4%	10,2%
	IMPROVE	40 tygodni	120	bd	bd	bd
IFNB	Knobler 1993	36	6	bd	bd	bd
	MSCRG	24	158	11	7,0%	3,5%
	PRISMS	24	373	41	11,0%	5,7%
	Wroe 2005	3	65	3	4,6%	17,2%
FNG	FREEDOMS	24	425	80	18,8%	9,9%
	Comi 2001	9	119	8	6,7%	8,9%
GA	Johnson 1995	24	125	19	15,2%	7,9%
	Bornstein 1987	24	50	bd	bd	bd

a) różnica pomiędzy przerywaniem leczenia ogółem a przerywaniem leczenia z powodu AE lub utratą z badania z powodu AE (jeżeli brak danych dla przerywania leczenia z powodu AE)

W analizie ekonomicznej uwzględniono średnie roczne prawdopodobieństwa przerywania terapii z badań przedstawionych w poprzedniej tabeli. Średnie ważone liczbą badanych oraz błędy standardowe przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 28). W obliczeniach nie uwzględniono badania Wroe 2005, dla którego raportowano dane po 3 miesiącach terapii. Ekstrapolowanie danych z tego badania na dłuższy okres prawdopodobnie powoduje zawyżenie odsetka pacjentów przerywających terapię, ponieważ przerywanie terapii z powodu AE jest najbardziej intensywne w początkowym okresie stosowania leku. Ponadto liczebność w tym badaniu była względnie niska w porównaniu z innymi badaniami dla IFNB (Tabela 27).

Dla natalizumabu przerywanie terapii z powodu wystąpienia PML modelowanie jest niezależnie od przerywania terapii opisanego w niniejszym rozdziale (por. rozdział 3.4).

Tabela 28.  
Roczne prawdopodobieństwa przerywania terapii

Terapia	Przerwanie leczenia ogółem	95% CI	SE
NAT	6,26%	[6,18%; 6,34%]	0,04%
IFNB	6,01%	[5,83%; 6,19%]	0,09%
FNG	9,90%	[9,76%; 10,04%]	0,07%
GA	8,38%	[8,32%; 8,44%]	0,03%

### 3.6. Użyteczności stanów zdrowia

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

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

W tym celu systematycznie przeszukano bazę danych MEDLINE (przez PubMed [38]) oraz bazę CEAR [39]. Zastosowane strategie wyszukiwania doniesień naukowych wraz z ich wynikami przedstawiono w aneksie (rozdział 15.1.1).

#### Proces wyszukiwania danych

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie MEDLINE zwróciła 1632 wyniki. Na podstawie lektury tytułów i abstraktów badań odnalezionych w bazie MEDLINE wyselekcjonowano 266 prac przeznaczonych do lektury w wersjach pełnotekstowych. Na etapie lektury pełnych tekstów publikacji wybrane badania włączano do dalszej analizy, jeżeli:

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

Przeszukanie bazy CEAR pod kątem użyteczności stanów zdrowia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym zwróciło 17 publikacji [37, 40–55], które zostały uprzednio odnalezione na drodze systematycznego przeglądu bazy MEDLINE, lub w których użyteczności stanów zdrowia uzyskano z tychże badań.

Łącznie w analizie uwzględniono 32 badania (w tym 3 doszukane na podstawie referencji), które przeanalizowano i opisano w kolejnych rozdziałach.

#### 3.6.1. Użyteczność stanów według EDSS

##### Badania w których raportowano użyteczność

Spośród odnalezionych w bazie MEDLINE badań wyróżnia się cykl 11 publikacji [25, 46, 56–64] składających się na jedno, kompleksowe opracowanie dotyczących kosztów stwardnienia rozsianego

oraz jakości życia pacjentów zamieszkujących kraje europejskie. W ramach tego badania przeanalizowano dane z 10 państw (Austria [58], Belgia [56], Szwecja [62], Niemcy [59], Włochy [60], Holandia [57], Hiszpania [61], Szwajcaria [63], Wielka Brytania [64] i Francja [46]), dla łącznej liczby ponad 14,5 tys. pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. W każdym z analizowanych państw zastosowano tę samą metodykę badania jakości życia, tj. metodę pośrednią z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D. Wyniki przedstawiano z podziałem na stopień zaawansowania według EDSS, przy czym użyteczności stanów 0 i 1 oraz 8 i 9 skali przedstawiono łącznie (Tabela 29).

Ze względu na fakt, że wyniki badania w zakresie jakości życia prezentowane były dla każdego państwa na osobnym wykresie (brak danych w tekście za wyjątkiem publikacji z Włoch [60]), szczytano je za pomocą oprogramowania xyExtract w wersji 4.1 (2008). Uzyskane tym sposobem wartości następnie uśredniono ważąc liczebnościami prób badanych z poszczególnych państw. Dane źródłowe wraz z wynikami uśrednionymi przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 29) oraz na poniższych wykresach (Wykres 2 i Wykres 3). Wyniki uzyskane w poszczególnych krajach są względnie spójne.

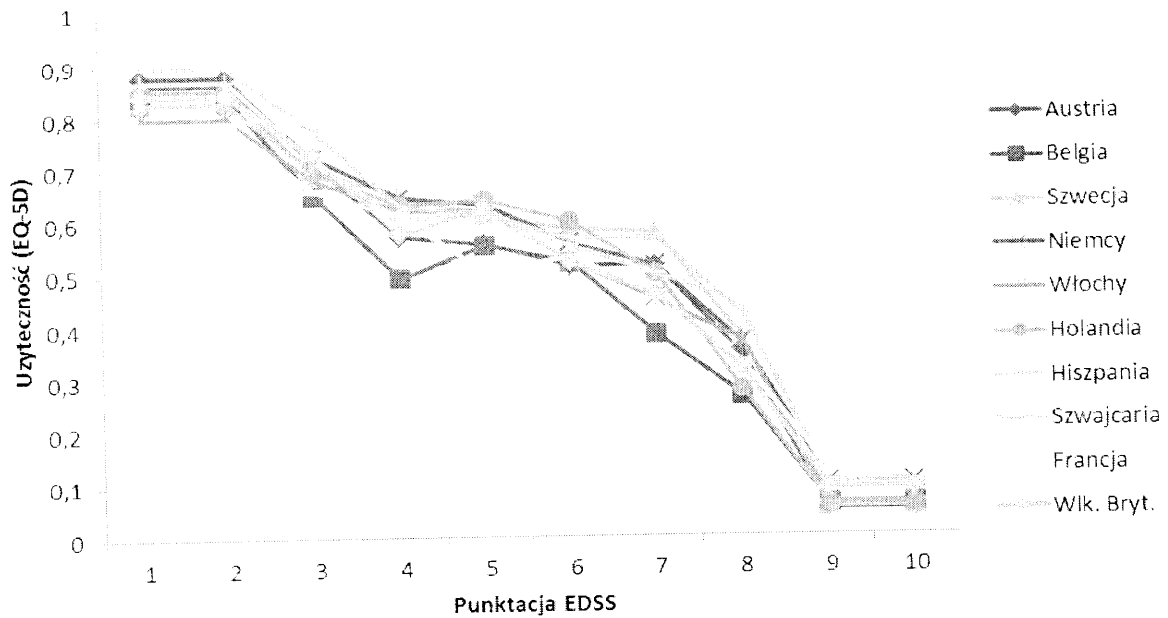
Tabela 29.  
Użyteczności EQ-5D stanów zdrowia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Europie (Kobelt 2006)

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

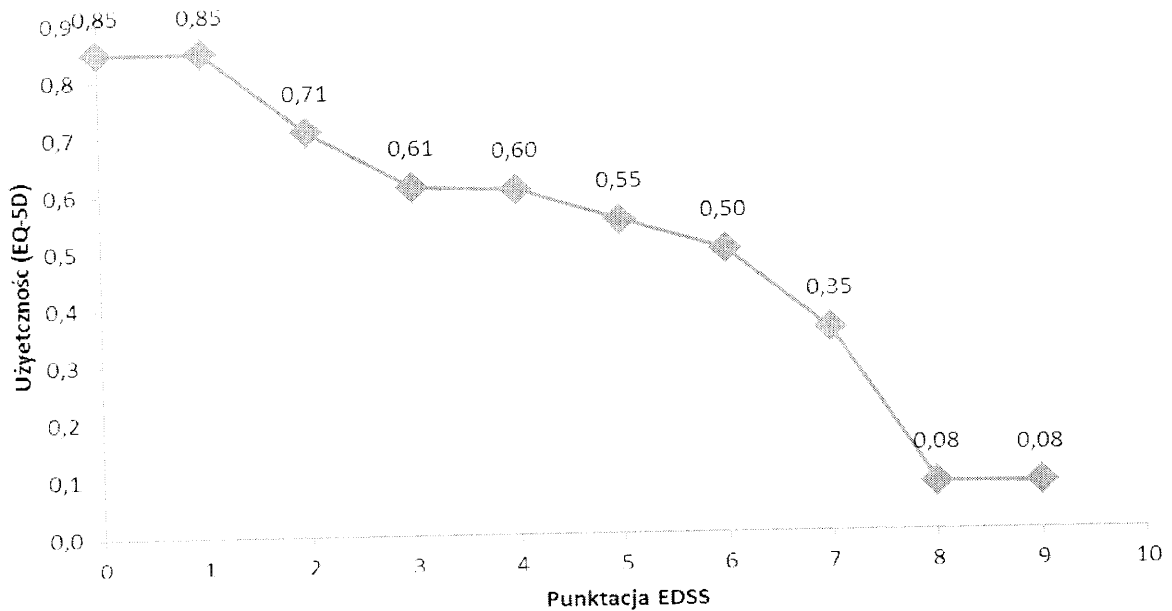
a) wartości średnie szczytane z wykresu; b) średnia ważona liczebnościami badanych prób



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



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



Wśród odnalezionych publikacji znajdowała się także praca Orme 2007 [65], w której stworzono model zależności użyteczności od EDSS, typu SM, płci, czasu od diagnozy oraz wykształcenia na podstawie danych z brytyjskiej części badania Kobelt 2006. Wartości współczynników regresji przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 30).

**Tabela 30.**  
Wartości współczynników regresji dla użyteczności z badania przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii

Parametr	Współczynnik	95% przedział ufności	SE
Wartość bazowa	0,870	[0,782; 0,958]	0,045
EDSS 1	-0,071	[-0,165; -0,023]	0,048
EDSS 2	-0,165	[-0,259; -0,072]	0,047
EDSS 3	-0,296	[-0,398; -0,195]	0,052
EDSS 4	-0,260	[-0,354; -0,167]	0,047
EDSS 5	-0,352	[-0,444; -0,260]	0,047
EDSS 6	-0,412	[-0,505; -0,319]	0,047
EDSS 6,5	-0,408	[-0,502; -0,314]	0,048
EDSS 7-7,5	-0,573	[-0,670; -0,477]	0,049
EDSS 8-8,5	-0,919	[-1,017; -0,820]	0,051
EDSS 9-9,5	-1,065	[-1,210; -0,919]	0,074
Rzut	-0,071	[-0,096; -0,046]	0,013
SPSM	-0,045	[-0,076; -0,014]	0,016
Płeć męska	0,017	[-0,007; 0,041]	0,012
Rok od diagnozy	0,002	[0,001; 0,003]	0,001
PPSM	-0,033	[-0,067; 0,002]	0,018
Wykształcenie: szkoła wyższa	0,029	[0,002; 0,055]	0,013
Wykształcenie: uniwersytet	0,057	[0,031; 0,082]	0,013
Wykształcenie: podyplomowe	0,058	[0,022; 0,095]	0,019

Oprócz opisanych powyżej badań odnaleziono 10 innych opracowań [45, 50, 53, 66–72] raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym z podziałem na kategorie skali EDSS. Charakterystyki poszczególnych badań przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 31), natomiast wartości użyteczności stanów zdrowia raportowane w wymienionych badaniach oraz pracy Orme 2007 przedstawiono w tabeli następnej (Tabela 32).

Tabela 31.  
Charakterystyka badań raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym

Publikacja	Państwo	Liczebność próby	Średni wiek	Odsetek kobiet	Odsetek RRSM	Średnia / mediana EDSS pacjentów
Fisk 2005 [66]	Australia	187	51	75%	40%	6,0 <sup>b</sup>
Grima 2000 [67]	Kanada	195	41 / 36 <sup>d</sup>	74% <sup>c</sup>	100%	–
Henriksson 2001 [68]	Szwecja	413	49	71%	34%	–
Prosser 2003 [69]	USA	62	38	79%	100%	2,7 (2,1) <sup>a</sup>
Putzki 2009 [70]	Niemcy	1 157	37,6	72,8%	100%	2,0 (1,5) <sup>a</sup>
Parkin 2000 [50]	Wielka Brytania	102	42	72%	100%	–
Moore 2004 [71]	Kanada	114	45	55%	62%	–
Karampampa 2012 [72]	Kanada	241	44	76,45%	68%	3,0 <sup>a</sup>
Tappenden 2009 [53]	USA	784	–	–	–	–
Kobelt 2000 [45]	Szwecja	413	–	–	–	4,93 <sup>a</sup>

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

Odnalezione opracowania prezentowały zróżnicowane poziomy szczegółowości – w zdecydowanej większości z nich punkty w skali EDSS przedstawiono na skali przedziałowej, z kolei w innych przypadkach oceniano użyteczności tylko niektórych punktów skali. Najczęściej wykorzystywanym w celu oceny jakości życia był kwestionariusz EQ-5D (6 badań), następnie HUI-2 lub HUI-3 (3 badania). W pojedynczych przypadkach użyteczności szacowano przy pomocy metody hazardu (*standard gamble*, SG) i wizualnej skali analogowej (*visual analogue scale*, VAS).

Tabela 32.  
 Użyteczności stanów zdrowia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, w zależności od punktacji w skali EDSS

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

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

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

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

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

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

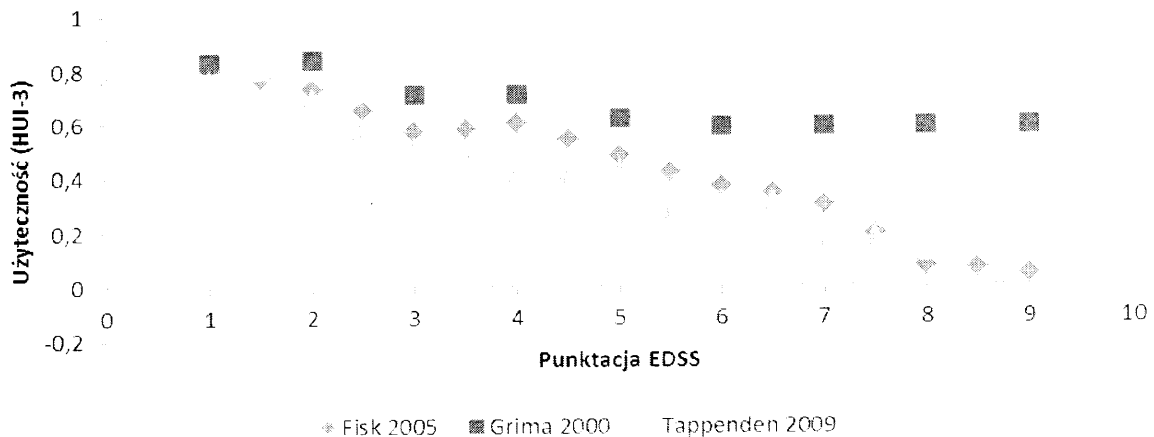
W publikacji Grima 2000 celem badania było wyznaczenie całkowitych kosztów leczenia pacjentów chorych na stwardnienie rozsiane oraz jakości ich życia. Opisano także związek wymienionych czynników z występowaniem rzutów i progresją choroby. Badanie to przeprowadzono na próbie 195 osób.

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

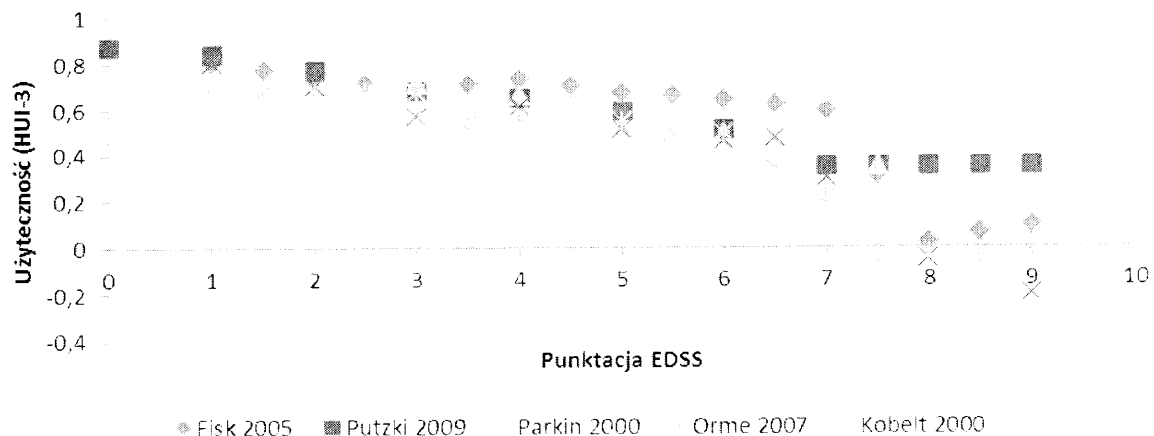
W celach porównawczych, użyteczności stanów zdrowia z 3 badań, w których stosowano kwestionariusze HUI-2 lub HUI-3 przedstawiono na poniższym wykresie (Wykres 4). Sporządzono także analogiczny wykres dla badań, w których pomiar jakości życia został przeprowadzony z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D (Wykres 5). Uwzględniono tylko prace, których wyniki były wystarczająco szczegółowo przedstawione, tj. dla poszczególnych punktów skali EDSS z osobna, lub

o szerokości przedziałów mniejszej niż 3 punkty. Grupowanie wyników według zastosowanych kwestionariuszy wykazało stosunkowo dużą spójność wyników pomiędzy poszczególnymi badaniami, w szczególności dla punktacji EDSS mniejszej lub równej od 7. Najprawdopodobniej większe zróżnicowanie wyników dla wyższych wartości skali EDSS jest efektem stosunkowo małych liczebnie grup pacjentów o tych stopniach niepełnosprawności.

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



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



Orme 2007 – przedstawiono wyniki dla RRSM

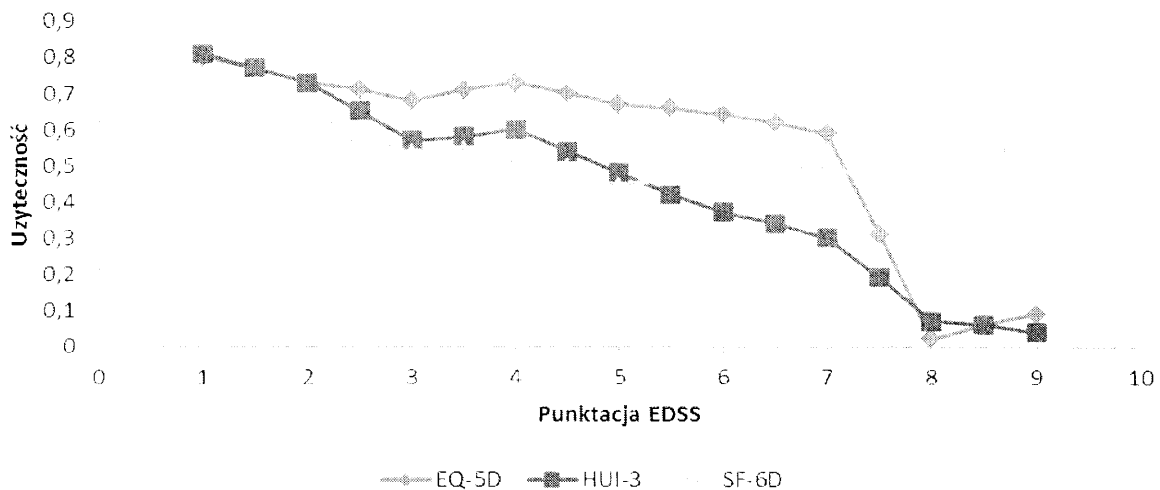
Zależności pomiędzy użytecznościami uzyskanymi na podstawie EQ-5D, HUI-3 i SF-6D w publikacji Fisk 2005 przedstawiono na kolejnym wykresie (Wykres 6). Wyniki dla poszczególnych metod pomiaru użyteczności wydają się być spójne z oczekiwanymi – wraz ze wzrostem niepełnosprawności obserwuje się spadek użyteczności stanu zdrowia. Osobliwe wydają się być jednak wzrosty użyteczności SF-6D i EQ-5D dla ostatnich punktów skali EDSS, tj. powyżej 8. punktu skali EDSS.

Wydaje się, że jakość życia pacjentów w tych stadiach powinna być najniższa. Przyczynę takich wyników można wytłumaczyć niedoreprezentowaniem grupy pacjentów o najwyższej punktacji EDSS w badaniu Fisk 2005 – tylko 8% (15 osób) badanej grupy pacjentów sklasyfikowano na poziomie powyżej 8,5 w skali EDSS.

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

Wykres 6.

Użyteczności stanów zdrowia pacjentów ze stwardnieniem rozlanym według publikacji Fisk 2005



### Badania w których raportowano wyniki kwestionariusza SF-36

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

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

Raportowane w badaniach średnie wartości wyników wraz z odchyleniami standardowymi dla każdej z 8 domen podstawowych posłużyły następnie do oszacowania użyteczności stanów zdrowia zgodnie z metodyką badania Brazier 2002 [73]. Nie uwzględniano dodatkowych domen kwestionariusza MSQol-54, ponieważ przyjęta metoda mapowania została zwalidowana wyłącznie dla domen podstawowych.

Charakterystykę odnalezionych badań przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 33).

**Tabela 33.**  
Charakterystyka badań raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów oszacowane na podstawie kwestionariuszy SF-36

Publikacja	Państwo	Liczebność próby	Średni wiek / zakres lat	Odsetek kobiet	Odsetek RRSM	Średnia / mediana EDSS pacjentów
Aymerich 2009 [74]	Hiszpania	705	40,4	65%	77,8%	2,5
Drulovic 2007 [75]	Serbia	156	39,9	74,4%	65,4%	4,0 (2,0)
Fuvesi 2008 [76]	Węgry	438	43,3	74%	75,8%	2,6 (1,8)
Miller 2006 [77]	Izrael	214	18–60	75,7%	68,2%	3,0 (2,0)
Moore 2004 [71]	Kanada	114	45	55%	62%	–
Nortvedt 1999 [78]	Norwegia	194	47,2	61%	55,2%	4,1 (2,4)
Pakpour 2009 [79]	Iran	140	34,7	64%	80%	4,0
Parkin 2000 [50]	Wlk. Bryt.	102	42	72%	100%	–
Patti 2003 [80]	Włochy	180	36,8	55,5%	51,6%	4,0
Pfennings [81] 1999	Holandia	90	45,5	64%	–	5,1 (1,6)
Rice 1999 [82]	Kanada	80	42,9	71%	78,8%	3,8 (2,08) <sup>a</sup>
Canadian Burden of Illness Study Group 1998 [83]	Kanada	198	44,9	74%	–	–

We wszystkich odnalezionych badaniach grupowano pacjentów ze względu na stopień rozwoju choroby, mierzony w skali EDSS. W 9 artykułach wydzielono trzy grupy pacjentów: chorzy o łagodnym przebiegu choroby (EDSS <3), pacjenci o umiarkowanym przebiegu choroby (EDSS 3–6) oraz pacjenci z zaawansowanym stwardnieniem rozsianym (EDSS >6). W pozostałych pracach (Drulovic 2007 [75], Fuvesi 2008 [76], Pfennings 1999 [81]) przyjęto inne przedziały, uniemożliwiające syntezę danych. Ze względu na konieczność ujednoczenia sposobu grupowania pacjentów odrzucono artykuły z alternatywnymi sposobami grupowania punktów skali EDSS. Ostatecznie uwzględniono 9 badań ([50, 71, 74, 77–80, 82, 83]).

W celu przeliczenia otrzymanych wyników na jednostki wyrażające jakość życia pacjentów (użyteczności) skorzystano z metodyki opartej na modelowaniu ekonometrycznym, przedstawionej i zwalidowanej w publikacji Brazier 2002. Otrzymane wyniki zostały zaprezentowane w poniższej tabeli (Tabela 34). Na poniższym wykresie (Wykres 7) przedstawiono wyniki przeliczenia wyników kwestionariusza SF-36 dla poszczególnych badań. Wyniki przeliczeń otrzymane dla poszczególnych badań zdają się być wzajemnie spójne, jednak najprawdopodobniej wynika to po części z ograniczeń



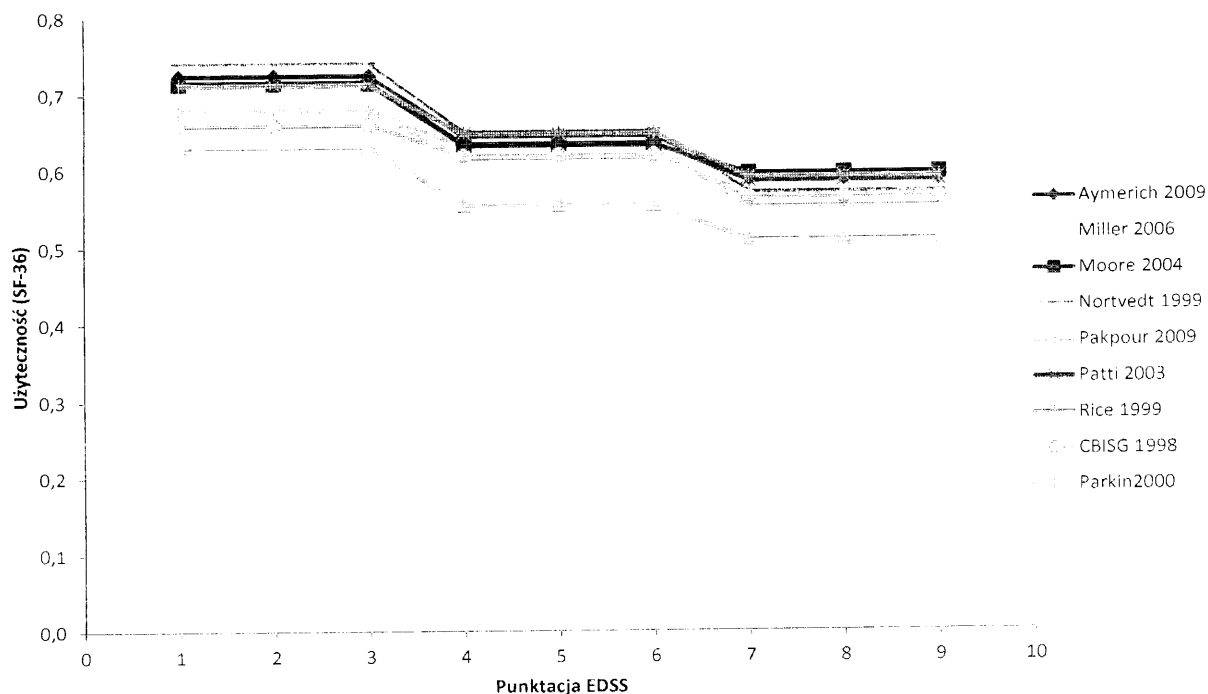
przyjętej metodyki. Zastosowany algorytm przypisuje użyteczność stanu zdrowia dla wyników kwestionariuszy przydzielonych do predefiniowanych przedziałów liczbowych – jeżeli różnice w wynikach są niewielkie, to istnieje prawdopodobieństwo że dwóm lub więcej zestawom wyników zostanie przypisana ta sama użyteczność stanu zdrowia.

Otrzymane wyniki wskazywały na nieznaczny spadek użyteczności stanu zdrowia wraz z postępem choroby. Różnica użyteczności pomiędzy pacjentem z łagodną postacią stwardnienia rozsianego (EDSS < 3), a chorym z zaawansowaną chorobą, wyniosła jedynie 0,13. Ze względu to, iż rezultat obliczeń znacząco odbiegał od pozostałych oszacowań użyteczności oraz wydawał się być znacząco zawyżony (osoby z EDSS >6, które nie mogą poruszać się bez pomocy uzyskały wynik 0,57), nie uwzględniono go w analizie.

Tabela 34.  
Wyniki mapowania wyników kwestionariusza SF-36 na użyteczności stanów zdrowia

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

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



### Jakość życia raportowana w badaniach randomizowanych

Wśród badań randomizowanych uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej, jedynie w AFFIRM oraz SENTINEL [84] oceniano jakość życia przy pomocy SF-36 bądź innych kwestionariuszy umożliwiających wyznaczenie użyteczności.

W pracy Rudick 2007 porównano wyniki dwóch randomizowanych badań AFFIRM oraz SENTINEL. W celu określenia jakości życia pacjentów biorących udział w obu badaniach wykorzystano kwestionariusz SF-36. Wyniki kwestionariusza przeliczono na użyteczność z wykorzystaniem metodyki opartej na modelowaniu ekonometrycznym, przedstawionej i zwalidowanej w publikacji Brazier 2002 [73]. Ze względu na niewielkie zmiany w obrębie poszczególnych domen kwestionariusza SF-36, wyniki mapowania wskazywały na identyczną użyteczność dla wszystkich podgrup dla jakich zaprezentowano wyniki. Wobec powyższego pomiarów jakości życia w badaniach randomizowanych dla natalizumabu nie uwzględniono w modelowaniu choroby w niniejszej analizie.

### Podsumowanie

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

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

Spośród wszystkich dostępnych źródeł danych, w analizie uwzględniono tylko te, które przedstawiały użyteczności dla wszystkich stanów EDSS, tj.:

- użyteczności EQ-5D, uzyskane na podstawie europejskiego badania kosztów i jakości życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (Kobelt 2006), na podstawie danych z Wielkiej Brytanii opracowanych w publikacji Orme 2007;
- średnie użyteczność z europejskiego badania jakości życia Kobelt 2006;
- użyteczności HUI-3, uzyskane na podstawie badania Fisk 2005;
- użyteczności z badania Tappenden 2009.

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

W analizach wrażliwości wykorzystano alternatywne źródła danych dla użyteczności: średnie wyniki z badania Kobelt 2006, Fisk 2006 (HUI-3) oraz Tappenden 2009.

Zestawienie wartości parametrów przyjętych w analizie przedstawiono w podsumowaniu rozdziału (Tabela 40, Tabela 41).

### **3.6.2. Spadek użyteczności podczas rzutu**

Wystąpienie rzutu u pacjenta ze stwardnieniem rozsianym jest związane z tymczasowym pogorszeniem się stopnia niesprawności pacjenta, co przekłada się na obniżoną jakość życia. Spośród odnalezionych opracowań, dane dotyczące spadku użyteczności stanu zdrowia w trakcie rzutu odnaleziono w 5 badaniach. W 1 z nich (Tappenden 2009 [53]) metoda oszacowania wartości nie została opisana.

Sposób szacowania spadku użyteczności w trakcie rzutu w pozostałych 4 badaniach (Parkin 2000 [50], Kobelt 2000 [45], Orme 2007 [65], Henriksson 2001 [68]) był podobny: od użyteczności pacjentów będących w remisji choroby odejmowano użyteczność pacjentów będących w trakcie rzutu.

Na oszacowanie omawianej wartości w analogiczny sposób pozwala również konstrukcja badania Grima 2000 [67], w której pacjenci zostali podzieleni ze względu na obecność lub brak rzutu w trakcie

trwania badania. Ze względu na fakt, że w badaniu Grima 2000 użyteczności przedstawiono względem różnych poziomów EDSS, wyliczono średnią wartość spadku (Tabela 35).

Tabela 35.  
Spadek użyteczności w trakcie rzutu w badaniu Grima 2000

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

Zestawienie wszystkich danych dotyczących spadków użyteczności związanych z wystąpieniem rzutu przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 36).

Tabela 36.  
Spadki użyteczności w trakcie rzutu według odnalezionych badań

Publikacja	N	Spadek użyteczności w trakcie rzutu
Grima 2000	196	0,073 <sup>a</sup>
Henriksson 2001	413	0,064
Kobelt 2000	413	0,021
Orme 2007	727 <sup>b</sup>	0,071
Parkin 2000	96	0,468
Tappenden 2009	784	0,220
Średnia: Grima 2000, Henriksson 2001, Orme 2007	1 336	0,069

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

Najwyższą wartość odnotowano w przypadku pacjentów z publikacji Parkin 2000 (ok. 0,47), była to jednak publikacja o najmniejszej liczbie pacjentów. Najmniejszą wartość spadku użyteczności odnotowano wśród pacjentów z analizy Kobelt 2000 (ok. 0,02). Zbliżone wartości spadku użyteczności odnotowano w publikacjach Grima 2000, Henriksson 2001 i Orme 2007 (ok. 0,07). Średni spadek użyteczności z tych 3 badań wyniósł 0,069. Ze względu na to, że do określenia użyteczności stanów choroby według EDSS wykorzystano model z badania Orme 2007, w podstawowej analizie wysokość spadku użyteczności z powodu rzutu choroby także przyjęto na podstawie tego źródła danych. Jak wskazano, jest ona zbliżona do wartości z innych publikacji. Ponadto wykorzystanie użyteczności określonych w jednej populacji chorych i w ramach tego samego badania jest bardziej wiarygodne niż korzystanie z wielu różnych źródeł danych.

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki dla minimalnego i maksymalnego spadku użyteczności spowodowanego rzutem choroby, odpowiednio 0,021 oraz 0,468. Zestawienie wartości parametrów w analizie podstawowej i analizach wrażliwości przedstawiono w podsumowaniu rozdziału (Tabela 41).

Przyjęto, że czas trwania rzutu, a tym samym czas, przez jaki naliczany jest spadek użyteczności spowodowany rzutem, wynosi 46 dni [15, 17, 37, 53, 85, 86].

### 3.6.3. Użyteczność stanu PML

U większości pacjentów, u których wystąpienie PML nie zakończy się zgonem, dochodzi do ciężkiej niepełnosprawności. W badaniach opisujących pacjentów leczonych natalizumabem, u których wystąpił PML, ciężka niepełnosprawność po PML występowała u 48% chorych, kolejne 36% było niepełnosprawnych w stopniu umiarkowanym, a jedynie 16% w stopniu łagodnym [35, 36].

Użyteczność stanu PML oszacowano na podstawie przewidywanego stopnia niepełnosprawności pacjentów oraz danych o użyteczności zależnej od EDSS. W kolejnej tabeli przedstawiono wartości użyteczności poszczególnych stanów przyjęte w analizie podstawowej (Tabela 37). Stany połączone w 3 grupy reprezentujące łagodną, umiarkowaną i ciężką niepełnosprawność. Dla każdej grupy wyznaczono następnie średnią użyteczność. Użyteczność stanu PML obliczono jako średnią użyteczność ważoną odsetkami pacjentów w poszczególnych stopniach niepełnosprawności. Konserwatywnie uśredniono użyteczności odpowiadające stanom SPSM, które są niższe od użyteczności stanów RRSM. Tak wyznaczona średnia użyteczność wyniosła 0,27. W analizie wrażliwości przedstawiono ponadto wyniki przy założeniu, skrajnych wartości użyteczności dla stanu PML – tj wartości odpowiadających sytuacji w której wszyscy pacjenci znajdują się w stanie ciężkiej niepełnosprawności (użyteczność -0,02) lub w stanie łagodnej niepełnosprawności (użyteczność 0,65).

Tabela 37.  
Użyteczność PML uwzględniona w analizie

Scenariusz	EDSS								
	1	2	3	4	5	6	7	8	
Użyteczność RRSM	0,80	0,71	0,58	0,62	0,52	0,47	0,30	-0,04	-0,19
Średnia użyteczność RRSM		0,70			0,54			0,02	
Użyteczność SPSM	0,76	0,67	0,53	0,57	0,48	0,42	0,26	-0,09	-0,23
Średnia użyteczność SPSM		0,65			0,49			-0,02	
Odsetek pacjentów z PML		16%			36%			48%	
Użyteczność PML <sup>a</sup>					0,27				

a) średnia ważona użyteczność stanów SPSM

### 3.6.4. Spadek użyteczności związany z terapią

Stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby może powodować występowanie działań niepożądanych obniżających jakość życia chorych. W badaniach raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z SM jedynie w pracy Prosser 2003 [69] oceniono wpływ stosowanych leków na użyteczność. Spośród odnalezionych analiz ekonomicznych w 5 uwzględniono zmiany użyteczności związane ze stosowaniem leczenia immunomodulującego (NICE 2006 [17, 18], AOTM 2007 [15], Thompson 2008 [87] oraz Gani 2008 [37]). We wszystkich analizach wykorzystano dane zawarte w publikacji Prosser 2003 [69].

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

Tabela 38.  
Ocena spadków użyteczności związanych z terapią w badaniu Prosser 2003

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

Na podstawie tych danych zostały oszacowane spadki jakości życia związane ze stosowaniem IFNB oraz GA. Dla GA przyjęto spadek odpowiadający wartości uzyskanej dla leku C (-0,066), a dla IFNB przyjęto średnią ze spadków dla leków A oraz B, tj. -0,160.

W badaniach opisanych w rozdziale 3.4, objawy grypopodobne występowały u 61% pacjentów leczonych IFNB, a reakcje w miejscu wkłucia u 88%. W przypadku GA reakcje w miejscu wkłucia występowały u 64–92% pacjentów. W analizie ekonomicznej dla natalizumabu złożonej do NICE zaznacza się jednak, że prawdopodobnie nie u wszystkich pacjentów zgłaszających działania niepożądane w badaniach klinicznych odnotuje się spadek użyteczności związany z ich występowaniem. Autorzy analizy przeprowadzonej w warunkach brytyjskich zakładają, że spadek użyteczności będzie dotyczył 30% osób stosujących IFNB oraz 20% osób stosujących GA [18]. Przyjęcie takich odsetków skutkuje średnimi spadkami użyteczności na poziomie 0,047 dla IFNB oraz 0,013 dla GA, podczas gdy przyjęcie minimalnych odsetków pacjentów doświadczających działań niepożądanych z badań randomizowanych prowadzi do spadków użyteczności w wysokości 0,098

oraz 0,042 odpowiednio dla IFNB oraz GA. W niniejszej analizie przyjęto identyczne założenia w zakresie odsetków pacjentów doświadczających spadków użyteczności jak w analizie dla NICE, co jest podejściem konserwatywnym i nie przeszacowuje negatywnego wpływu działań niepożądanych na jakość życia pacjentów.

Sposób podania natalizumabu jest odmienny od interferonów beta oraz octanu glatirameru, wobec czego dostępnych danych nie można było bezpośrednio przełożyć na spadek użyteczności związany ze stosowaniem NAT. Zmniejszenie użyteczności odpowiadające codziennym wstrzyknięciom GA wynosiło 0,066. Natalizumab podawany jest o wiele rzadziej niż GA – raz na 4 tygodnie, jednak jego droga podania jest mniej korzystna. W związku z powyższym w niniejszej analizie przyjęto założenie, że spadek użyteczności związany z terapią NAT będzie odpowiadał połowie spadku dla GA (Tabela 39). Założenie takie przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej przeprowadzonej w warunkach brytyjskich [18].

Fingolimod podawany jest doustnie, wobec czego w podstawowej analizie przyjęto, że terapia tym lekiem nie będzie wpływała na obniżenie jakości życia chorych. W analizie ekonomicznej dla porównania FNG vs IFNB z 2011 roku przedłożonej NICE również nie uwzględniono dysużyteczności związanej z podaniem FNG, uwzględniono natomiast dysużyteczność związaną z wystąpieniem działań niepożądanych wynikających z jego stosowania: obrzęku płamki (rozpowszechnienie 0,2%, duszyteczność 0,01) i bloku przedsionkowo-komorowego II stopnia (rozpowszechnienie 0,1% i duszyteczność 0,001) [88]. Średnia dysużyteczność ważona rozpowszechnieniami obu działań niepożądanych jest jednak na tyle mała (0,000021), że uwzględnienie jej w modelu miałoby znikomy wpływ na wyniki analizy – przy założeniu pacjenta żyjącego 60 lat i stosującego przez cały ten okres FNG spadek użyteczności wyniósłby w całym horyzoncie 0,001. W związku z powyższym, w analizie nie uwzględniono alternatywnych scenariuszy związanych ze spadkiem użyteczności związanej ze stosowaniem FNG.

Spadki użyteczności związane z terapią są stosowane przez cały okres leczenia.

W analizie wrażliwości przedstawiono wyniki dla minimalnego i maksymalnego wariantu (dla NAT, IFNB, GA), w których spadek użyteczności występuje u wszystkich pacjentów bądź u żadnego z nich. Zakresy zmienności przyjęte w analizie wrażliwości przedstawiono w podsumowaniu rozdziału (Tabela 43).

Tabela 39.  
Spadek użyteczności związany z terapią

Parametr	IFNB	GA	NAT
Spadek użyteczności	0,160	0,066	–
Odsetek pacjentów jakiego dotyczy spadek użyteczności	30%	20%	–
Spadek użyteczności związany z terapią	0,048	0,013	0,007

### 3.6.5. Podsumowanie

Wartości parametrów dotyczących użyteczności stanów zdrowia oraz spadków użyteczności związanych z występowaniem rzutów oraz terapią przedstawiono w kolejnych tabelach (Tabela 40, Tabela 41).

Tabela 40.  
Zestawy użyteczności uwzględnione w analizie ekonomicznej

Scenariusz	EDSS									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Analiza podstawowa RRSM	0,87	0,80	0,71	0,58	0,62	0,52	0,47	0,30	-0,04	-0,19
Analiza podstawowa SPSM	0,83	0,76	0,67	0,53	0,57	0,48	0,42	0,26	-0,09	-0,23
Analiza wrażliwości – Kobelt 2006	0,85 <sup>a</sup>	0,85	0,71	0,61	0,60	0,55	0,50	0,35	0,08	0,08
Analiza wrażliwości – Fisk 2005	0,81 <sup>a</sup>	0,81	0,75	0,61	0,59	0,51	0,40	0,32	0,013	0,05
Analiza wrażliwości – Tappenden 2009	0,78	0,76	0,75	0,55	0,46	0,43	0,30	0,24	0,15	-0,05

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

Tabela 41.  
Spadki użyteczności w trakcie rzutu uwzględnione w analizie

Scenariusz	Spadek użyteczności w trakcie rzutu
Analiza podstawowa	0,071
Analiza wrażliwości – minimalna wartość	0,021
Analiza wrażliwości – maksymalna wartość	0,468

Tabela 42.  
Użyteczność PML uwzględniona w analizie

Scenariusz	Użyteczność PML
Analiza podstawowa	0,27
Analiza wrażliwości	0

Tabela 43.  
Spadki użyteczności związany z terapią

Scenariusz	NAT	IFNB	GA
Analiza podstawowa	0,007	0,048	0,013
Analiza wrażliwości – minimalna wartość	0	0	0
Analiza wrażliwości – maksymalna wartość	0,066	0,160	0,066



### 3.7. Koszty

#### 3.7.1. Koszty leków

##### Natalizumab

Cenę natalizumabu uzyskano od Zamawiającego (Tabela 44). Jedno opakowanie produktu Tysabri® zawiera jedną fiolkę z 15 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. W każdym ml znajduje się 20 mg substancji czynnej. Jedno opakowanie (jedna fiołka) wystarcza na 4-tygodniową terapię.

[Redacted table content]

Uwzględniono marżę hurtową na poziomie 5%, ponieważ zgodnie z zapisami ustawy o refundacji z dnia 12 maja 2011 roku marża taka będzie obowiązywać począwszy od 2014 roku, czyli przez cały okres symulacji za wyjątkiem pierwszego roku.

Tabela 44.  
Cena natalizumabu

Nazwa handlowa	Substancja czynna	Dawka	Opakowanie		
Tysabri®	Natalizumab	300 mg	1 fiołka a 15 ml		

VAT = 8%, marża hurtowa = 5%

##### Komparatory

Ceny jednostkowe preparatów IFNB oraz GA zaczerpnięto z obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 roku [89] – ceny obowiązujące w dniu złożenia wniosku. Refundowane preparaty i ceny jednostkowe leków z perspektywy płatnika publicznego przedstawiono w kolejnych tabelach (Tabela 45, Tabela 46) [90]. Ze względu na sposób finansowania terapii – w ramach programu lekowego – pacjenci nie współpłacą za te leki.

Na podstawie cen jednostkowych oraz dawkowania leków wyznaczono roczne koszty terapii (Tabela 48). W analizie ekonomicznej wszystkie preparaty IFNB potraktowano łącznie, wobec czego na potrzeby analizy wyznaczono średni roczny koszt terapii IFNB ważony sprzedażą preparatów w okresie od kwietnia 2011 roku do stycznia 2012 roku [91] (Tabela 47). Roczne koszty IFNB i GA uwzględnione w analizie ekonomicznej zawiera Tabela 50.

Tabela 45.  
Preparaty refundowane w programie lekowym leczenia stwardnienia rozsianego na podstawie obwieszczenia MZ

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania
Interferonum beta-1a	Rebif 8,8 mcg/0,1 ml; 22 mcg/0,25 ml, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, 24 mln j.m./ml	2 wkł.a 1,5 ml
	Rebif 8,8 mcg/0,2 ml; 22 mcg/0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, 8,8 mcg/(2,4 mln j.m.)/0,2 ml, 22 mcg/(6 mln j.m.)/0,5 ml mcg (j.m.)/ml	6 amp.strz.0,2 ml+6 amp.strz.0,5 ml
	Rebif 44, roztwór do wstrzykiwań, 44 mcg/0,5 ml	4 wkł.a 1,5 ml
	Rebif 44, roztwór do wstrzykiwań, 44 mcg/0,5 ml	12 amp.-strz.a 0,5 ml
	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 mcg	4 amp.-strz. (+ 4 igły)
Interferonum beta-1b <sup>a</sup>	Betaferon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 mcg/ml	15 zest.
	Extavia, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 mcg/ml	15 fiol. (+15 a.-strz. rozp.a 1,2 ml)
Glatirameri acetat	Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	28 amp.-strz. a 1 ml

a) jedna fiołka zawiera 300 mcg substancji; dawka na podanie wynosi 250 mcg; świadczeniobiorcy mogą rozliczyć ilość leku wydaną pacjentowi, a więc rozliczane będą pełne fiołki, tj. 300 mcg na podanie

Tabela 46.  
Koszty preparatów stosowanych w programie lekowym

Nazwa	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [zł]	Poziom odpłatności	Cena za mcg/mg [zł]
Rebif 22 mcg 2 x 1,5 ml	1024.42, Interferonum beta 1a a 22 mcg	3 775,35	bezpłatne	14,30
Rebif 22 mcg 6 x 0,2 ml + 6 x 0,5 ml		4 086,20		22,11
Rebif 44 mcg	1024.43, Interferonum beta 1a a 44 mcg	4 372,79		8,28
Rebif 44 mcg		4 372,79		8,28
Avonex	1024.41, Interferonum beta 1a a 30 mcg	3 021,89		25,1824
Betaferon	1024.5, Interferonum beta 1b	3 271,50		0,87
Extavia		3 062,34		0,82
Copaxone		1061.0, Glatirameri acetat		2 889,00

Tabela 47.  
Udziały preparatów IFNB w sprzedaży za okres od kwietnia 2011 do stycznia 2012

Lek	Sprzedaż w opakowaniach	Liczba miesięcznych terapii w opakowaniu	Sprzedaż miesięcznych terapii	Udział w sprzedaży miesięcznych terapii
Rebif 22	279	0,92	257	0,8%
Rebif 44	5 408	0,92	4 975	15,9%
Avonex	6 283	0,92	5 780	18,5%
Betaferon / Extavia	20 493	0,99	20 199	64,7%

Źródło: analiza wpływu na budżet [91]

Tabela 48.  
Średni roczny koszt farmakoterapii w programie leczenia SM

Kod	Nazwa	Nazwa handlowa	Wielkość dawki	Dawkowanie	Roczny koszt [zł]	Udział	Średni roczny koszt [zł]
5.08.09.0000037	Interferon beta-1a a 22 µg	Rebif	22 µg	3x / tydzień	49 248,09	0,8%	41 751
5.08.09.0000039	Interferon beta-1a a 44 µg	Rebif	44 µg	3x / tydzień	57 041,48	15,9%	
5.08.09.0000038	Interferon beta-1a a 30 µg	Avonex	30 µg	1x / tydzień	39 419,48	18,5%	
5.08.09.0000040	Interferon beta-1b <sup>a</sup>	Betaferon	250 µg	1x / 2 dni	39 830,51	32,4%	
		Extavia	250 µg	1x / 2 dni	37 283,99	32,4%	
5.08.09.0000026	Glatirameri acetas	Copaxone	20 mg	1x / dobę		37 685,97	

a) założono równy udział preparatów Betaferon i Extavia

FNG nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce. Cenę leku oszacowano na podstawie ceny uwzględnionej w analizie ekonomicznej opublikowanej na stronie NICE, polskich doniesień prasowych oraz przetargu na zakup leku [92–96]. W analizie ekonomicznej dla NICE przyjęto, że koszt opakowania zawierającego 28 kapsułek wynosił 1 470 GBP (bez VAT). Cena w zł wyznaczona przy założeniu średniego kursu Narodowego Banku Polskiego z czerwca 2012 roku (1 GBP = 5,3355 zł) wynosi 7 843 zł za opakowanie (bez VAT), zbliżoną cenę podaje się także w materiałach prasowych. W przetargu ogłoszonym przez SPZOZ Uniwersytecki Szpital Kliniczny Nr 2 im. WAM Uniwersytetu Medycznego w Łodzi – Centralny Szpital Weteranów na dostawę 13 opakowań FNG wybrano ofertę z ceną brutto 101 088 zł – cena za opakowanie wyniosła zatem 7 776 zł i taką też wartość uwzględniono w analizie.

Tabela 49.  
Cena FNG i koszty terapii

Nazwa	Nazwa handlowa	Dawka	Opakowanie	Cena za opakowanie	Koszt miesięcznej terapii	Koszt roczny [zł]
FNG	Gilenya	0,5 g	28 kaps.	7 776 zł	8 453 zł	101 435 zł <sup>a</sup>

Tabela 50.  
Koszty leków uwzględnione w analizie

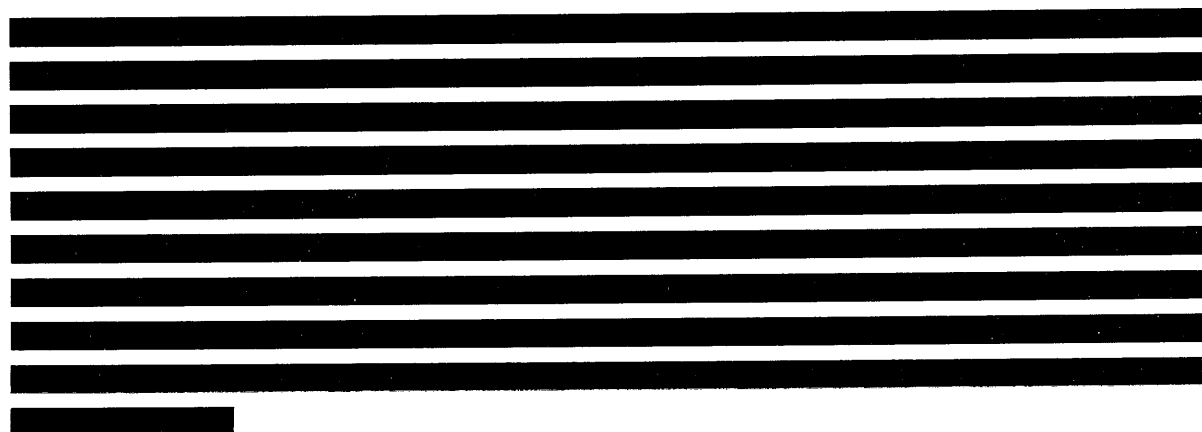
Lek	Analiza podstawowa – koszt roczny [zł]	Analiza wartości
NAT		-
IFNB	41 751	38 222
GA	37 686	37 226
FNG	101 435	-

W lipcu 2012 roku, w związku z wejściem w życie zapisów ustawy refundacyjnej w zakresie programów lekowych [19], zmianie uległy zasady dotyczące rozliczania świadczeń lekowych w programach. Ceny substancji czynnych stosowanych w programach lekowych mają charakter cen

maksymalnych. W przypadku wielu substancji ceny te są wyższe niż w okresie obowiązywania terapeutycznych programów zdrowotnych, co wynika z faktu nieujawniania umów podziału ryzyka w obwieszczeniu. Ze względu na brak informacji w jakim zakresie wzrost cen leków wynika z uwzględnienia umów podziału ryzyka, a w jakim z negocjacji między podmiotami odpowiedzialnymi a Ministerstwem Zdrowia, w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki przy założeniu cen IFNB oraz GA obowiązujących przed 1 lipca 2012 roku ([97, 98], szczegółowe dane przedstawiono w rozdziale 15.2). Wykorzystanie w głównej analizie cen z obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 roku [89] podyktowane jest rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy składane wraz z wnioskiem o refundację [16].

### 3.7.2. Koszty podania leków

NAT podawany jest we wlewie dożylnym co 4 tygodnie, interferony beta podawane są we wstrzyknięciu podskórnym co drugi dzień / trzy razy w tygodniu (preparaty Rebif [9], Extavia [12], Betaferon [11]) lub domięśniowym jeden raz w tygodniu (preparat Avonex [10]). GA podaje się we wstrzyknięciu podskórnym raz na dobę [13], a FNG doustnie raz na dobę [14].



W analizie przyjęto, że podanie IFNB i GA jest na tyle proste, że pacjenci mogą przyjmować te leki samodzielnie. Nawet w przypadku preparatu Avonex<sup>®</sup> stosowanego domięśniowo pacjentów szkoli się jak podawać lek. W związku z tym w analizie założono, że podawanie IFNB i GA nie generuje kosztów. Pacjentom stosującym wspomniane leki przypisano natomiast koszty związane z wizytą ambulatoryjną, podczas której zostaje wydany zapas leku na okres 1 miesiąca (1 wizyta na 4 tygodnie). Koszty związane z podaniem IFNB zawiera Tabela 51.

Zgodnie z ChPL FNG konieczna jest obserwacja pacjenta w kierunku bradyarytmii po pierwszym podaniu leku, dlatego też przyjęto, że pierwsze podanie leku odbędzie się w trybie jednodniowej hospitalizacji. Koszty podania FNG w dalszym okresie leczenia wyrażone zostały jako koszt związany z wizytą ambulatoryjną, podczas której pacjentowi zostaje wydany zapas leku na okres 1 miesiąca (30 dni, Tabela 51). Ze względu na konieczność wprowadzenia do modelu rocznych kosztów związanych

z podaniem leku – uwzględnienie dodatkowo kosztu hospitalizacji w pierwszym miesiącu spowoduje podwójne naliczenie kosztów podania. Aby uniknąć przeszacowania wyników ekonomicznych dla FNG, koszty związane z pierwszym podaniem leku (naliczane w ramach kategorii „kwalifikacja do leczenia”) obniżono o koszt podania leku w warunkach ambulatoryjnych (który za ten miesiąc jest naliczany w ramach kategorii „podanie i monitorowanie”).

Szczegółowe zestawienie kosztów podania leków oraz wartości przyjęte w analizie ekonomicznej przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 51, Tabela 52).

Tabela 51.  
Świadczenia związane z podaniem leków

Terapia	Kod procedury	Nazwa procedury	Punkty NFZ	Cena punktu [zł]	Koszt jednorazowy [zł]	Średnia liczba świadczeń/rok	Koszt [zł]
█	█	█	1	█	█	█	█
█	█	█	1	█	█	█	█
IFNB	5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	█	104	13,05 <sup>b</sup>	1 357
FNG	5.51.01.0005077	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	11	█	572	1 <sup>a</sup>	572
FNG	5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	█	104	13,05 <sup>b</sup>	1 357
GA	5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	█	104	13,05 <sup>b</sup>	1 357

a) pierwsze podanie leku wraz z obserwacją w kierunku bradyarytmii; b) 1 wizyta na 4 tygodnie; c) 1 wizyta w tygodniu; założono 365,25 dni w roku

Tabela 52.  
Koszty podania leków uwzględnione w analizie

Terapia	Roczny koszt podania leków [zł]
█	█
IFNB	1 357
FNG	468
	Roczne koszty podania
	1 357
GA	1 357

### 3.7.3. Koszty monitorowania terapii

W analizie przyjęto, że monitorowanie stanu zdrowia pacjenta prowadzone i rozliczane jest w ramach diagnostyki w programie lekowym. Koszty rocznego ryczałtu za diagnostykę zaczerpnięto z odpowiedniego katalogu NFZ [4, 97]. Dodatkowo, stosowanie NAT wymaga monitorowania pacjentów w kierunku obecności przeciwciał anti-JCV poprzez wykonywanie corocznych testów diagnostycznych (w związku ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia PML). Koszty te ponoszone będą przez Biogen Idec w ramach programu zarządzania ryzykiem PML, w związku z czym przyjęto, że monitorowanie terapii NAT z perspektywy płatnika publicznego będzie wiązało się z identycznym kosztem jak monitorowanie terapii innymi lekami (Tabela 53, Tabela 54)

Tabela 53.  
Koszty monitorowania terapii

Kod	Nazwa procedury	Punkty NFZ	Cena punktu [zł]	Koszt [zł]
5.08.06.0000062	Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego – roczny koszt	24	52 zł	1 248

Tabela 54.  
Koszty monitorowania terapii uwzględnione w analizie

Terapia	Roczny koszt monitorowania terapii [zł]
NAT	
IFNB	1 248
GA	
FNG	

### 3.7.4. Leczenie rzutu choroby

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

Tabela 55.  
Koszty leczeniu rzutu choroby

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

W analizie wrażliwości uwzględniono koszt leczenia rzutu o 14% niższy oraz o 14% wyższy niż wartość przyjęta w analizie podstawowej. Odchylenie takie przyjęto na podstawie obserwacji

zmienności kosztów bezpośrednich związanych ze stwardnieniem rozsianym, które zostały opisane szczegółowo w rozdziale 3.7.5.

### 3.7.5. Koszty bezpośrednie związane ze stopniem niepełnosprawności

Odnaleziono jedną publikację dotyczącą użycia zasobów generujących koszty bezpośrednie (Orlewska 2005). W pracy tej przedstawiono dane osobno dla pacjentów z trzema zakresami EDSS: 0–3,5; 4–6 oraz powyżej 6,5. Wyodrębniono następujące kategorie kosztowe: rehabilitacja, hospitalizacja, wizyty ambulatoryjne, wizyty domowe, leki dodatkowe, pomoc pielęgniarska, testy diagnostyczne, transport. Szczegółowe dane dotyczące zużycia zasobów przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 56).

Tabela 56.  
Średnie zużycie zasobów według publikacji Orlewska 2005

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

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

### Perspektywa płatnika publicznego

Koszty bezpośrednie płatnika publicznego związane ze stopniem niepełnosprawności oszacowano przyporządkowując do zużycia zasobów raportowanego w publikacji Orlewska 2005 odpowiednie koszty jednostkowe (Tabela 57, Tabela 58, Tabela 59).

Koszty rehabilitacji wyznaczono w oparciu o koszt osobodnia rehabilitacji ogólnoustrojowej w ośrodku/oddziale dziennym. Świadczenie to wyceniane jest na 70 punktów za osobodzień [99]. Wycenę jednego punktu (1,05 zł) wyznaczono na podstawie informatora o umowach NFZ [100]. Liczbę raportowanych godzin rehabilitacji z publikacji Orlewska 2005 przeliczono na osobodnie przyjmując, że jeden osobodzień równy jest 5 godzinom rehabilitacji.

Przy wyznaczaniu kosztów hospitalizacji uwzględniono jedynie pobyty na oddziałach innych, niż neurologiczny. Założono, iż pobyt na oddziale neurologicznym związany jest z leczeniem rzutu, co zostało uwzględnione w kategorii kosztowej „Leczenie rzutu choroby”. Przyjęto, iż pozostałe hospitalizacje związane są z pobytem na oddziale rehabilitacyjnym (zgodnie z publikacją Orlewska 2005 tylko od 9% do 12% czasu hospitalizacji pacjenci spędzają na oddziale innym niż wymienione, nie podano jednak jakie to są oddziały). Koszty hospitalizacji oparto o wycenę grupy JGP RNP01 „Rehabilitacja neurologiczna przewlekła”. Koszt jednego osobodnia rozliczanego tą grupą wynosi 100 punktów [99]. Średnią cenę punktu ustalono na podstawie informatora o umowach NFZ na 1,06 zł [100].

W przypadku wizyt ambulatoryjnych przyjęto, że rozliczane one będą na podstawie grupy W11 „Świadczenie specjalistyczne 1-go typu” wycenianej na 3,5 pkt. Cenę punktu (8,96 zł) wyznaczono na podstawie informatora o umowach NFZ [100] zakładając, że wszystkie wizyty rozliczane będą jako świadczenia w zakresie neurologii. Nie wliczono kosztów badań diagnostycznych przyjmując, iż są one w całości rozliczane w ramach kategorii kosztowej „Monitorowanie terapii”. Koszty wizyt domowych określono jako 96 zł rocznie (stawka kapitacyjna), niezależnie od liczby wizyt.

Koszty transportu oszacowano w oparciu o roczną stawkę kapitacyjną wynoszącą 210 zł [101] oraz odsetek transportowanych pacjentów [102].

Koszty pomocy pielęgniarki długoterminowej wyznaczono w oparciu o wycenę osobodnia zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ [103, 104]. Przyjęto, iż jeden osobodzień równy będzie 2 godzinom pracy pielęgniarki.

Koszty leków oszacowano na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 roku [89] oraz danych na temat wielkości i kwoty refundacji w styczniu 2012 [105]. Przyjęto średnie dzienne zużycie leku na poziomie 1 DDD. Koszt DDD poszczególnych leków obliczono jako średnia cen poszczególnych opakowań ważona sprzedażą ze stycznia 2012. Nie uwzględniono kosztów sterydów, gdyż uznano, że są one podawane głównie podczas rzutów, a więc są już wliczone do kategorii kosztowej „Koszt leczenia rzutów”. W przypadku baklofenu koszt z perspektywy płatnika publicznego jest równy zeru.

**Tabela 57.**  
Koszty leków uwzględnionych w wyznaczaniu kosztów bezpośrednich niepełnosprawności

Substancja czynna	Opakowanie	Zawartość opakowania	Cena detaliczna [zł]	Limit finansowania [zł]	Koszt płatnika publicznego [zł]	Liczba sprzedanych opakowań styczeń 2012
Oksybutynina	Ditropan, tabl., 5 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	15,89	14,23	9,96	8 389,00
		60 tabl.	28,46	28,46	19,92	3 267,00



Tabela 58.  
Średni koszt płatnika publicznego za DDD leku – koszty bezpośrednie niepełnosprawności

Lek	Średni koszt NFZ za DDD leku [zł]
Oksybutynina	1,00
Baklofen (nierefundowany)	–
Sterydy (Prednizon)	0,18

Wyznaczone całkowite roczne koszty bezpośrednie niepełnosprawności wraz z podziałem na kategorie kosztowe przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 59).

Tabela 59.  
Koszty bezpośrednie niepełnosprawności w ujęciu rocznym

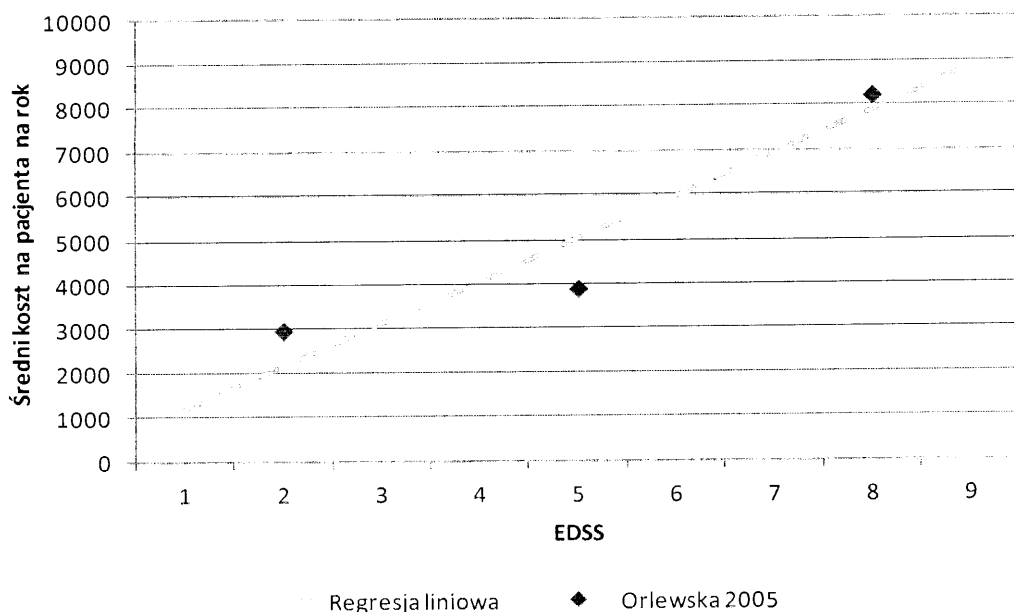
Kategoria	EDSS <3,5	EDSS 4–6	EDSS >6,5
Rehabilitacja	1 264,34	1 591,41	1 652,96
Hospitalizacja	277,41	765,28	1 651,73
Wizyty w trybie ambulatoryjnym	451,55	451,55	301,04
Wizyty domowe	96,00	96,00	96,00
Leki: oksybutynin	319,92	345,36	352,63
Leki: baclofen	0,00	0,00	0,00
Leki: sterydy	0,00	0,00	0,00
Pomoc pielęgniarki opieki długoterminowej	383,13	459,76	3 999,90
Transport	161,70	172,20	168,00
<b>Suma</b>	<b>2 954,05</b>	<b>3 881,56</b>	<b>8 222,25</b>

Na podstawie przedstawionych powyżej kosztów oszacowano liniową zależność kosztów od EDSS. Regresję przeprowadzono przyjmując, że całkowite roczne koszty przedstawione w poprzedniej tabeli odpowiadają środkom przedziałów EDSS (kolejno 2,25; 5; 7,75).

W efekcie otrzymano równanie dla kosztów płatnika publicznego:

$$\text{Koszt płatnika publicznego} = 230,01 \text{ zł} + 957,86 \text{ zł} \times \text{EDSS}$$

**Wykres 8.**  
Porównanie regresji liniowej z przeliczonymi kosztami z pracy Orlewska 2005



### Perspektywa pacjenta

Wyznaczenie kosztów z perspektywy pacjenta w analogiczny sposób jak kosztów z perspektywy płatnika publicznego było niemożliwe ze względu na małą szczegółowość publikacji. Dlatego też koszty te wyznaczono w odmienny sposób, aktualizując opublikowane wartości o wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych za lata 2007–2011 oraz za okres od stycznia do maja 2012 roku [106].

Zależność rocznych kosztów płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i pacjentów od EDSS oszacowaną na podstawie danych z publikacji Orlewska 2005 przedstawiono w analizie ekonomicznej wykonanej przez AOTM [15] (ceny z 2006 roku):

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

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

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

Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych wynosił w latach 2007–2011 kolejno 2,5%; 4,2%; 3,5%; 2,6%; 4,3% oraz 2,4% za okres od stycznia do maja 2012 roku, a więc w całym tym okresie wyniósł 21,1%. Koszty pacjenta zaktualizowane do wartości w 2012 roku wynoszą zatem:

$$\text{Koszt pacjenta} = 6\,426,61 \text{ zł} + 725,64 \text{ zł} \times \text{EDSS}$$

Tabela 60.  
Koszty bezpośrednie związane ze stopniem niepełnosprawności w ujęciu rocznym – analiza podstawowa

Perspektywa	EDSS 1	EDSS 2	EDSS 3	EDSS 4	EDSS 5	EDSS 6	EDSS 7	EDSS 8	EDSS 9
Płatnik publiczny	1 188 zł	2 146 zł	3 104 zł	4 061 zł	5 019 zł	5 977 zł	6 935 zł	7 893 zł	8 851 zł
Pacjent	7 152 zł	7 878 zł	8 604 zł	9 329 zł	10 055 zł	10 780 zł	11 506 zł	12 232 zł	12 957 zł
Płatnik publiczny + pacjent	8 340 zł	10 024 zł	11 708 zł	13 390 zł	15 074 zł	16 757 zł	18 441 zł	20 125 zł	21 808 zł

W analizie podstawowej wykorzystano koszty płatnika publicznego wyznaczone jedynie na podstawie zużycia zasobów raportowanego w publikacji Orlewska 2005. Autorzy analizy AOTM [15] dysponowali pełnymi danymi z badania kosztowego, jednakże ze względu na znaczne zmiany w systemie finansowania świadczeń medycznych bezpośrednie wykorzystanie wymienionych kosztów w analizie podstawowej wydaje się nieuzasadnione. W analizie wrażliwości uwzględniono koszty płatnika publicznego wyznaczone na podstawie analizy AOTM, zaktualizowane zgodnie ze wskaźnikiem cen towarów i usług konsumpcyjnych za lata 2007–2011 i okres od stycznia do maja 2012 roku: (Tabela 61)

$$\text{Koszt płatnika publicznego} = 3\,292,21 \text{ zł} + 635,19 \text{ zł} \times \text{EDSS}$$

Dodatkowo w analizie wrażliwości uwzględniono koszty bezpośrednie związane ze stopniem niepełnosprawności dwukrotnie wyższe od tych wykorzystanych w analizie podstawowej (Tabela 61). Scenariusz taki rozważono na podstawie analizy kosztów niepełnosprawności w innych państwach (rozdział 3.7.7), z której wynika że koszty wynikające z badania Orlewska 2005 są co najmniej dwukrotnie niższe niż koszty w innych państwach.

Tabela 61.  
Koszty bezpośrednie związane ze stopniem niepełnosprawności w ujęciu rocznym – analiza wrażliwości

Perspektywa	EDSS 1	EDSS 2	EDSS 3	EDSS 4	EDSS 5	EDSS 6	EDSS 7	EDSS 8	EDSS 9
<b>Uaktualnione koszty z analizy AOTM</b>									
Płatnik publiczny	3 927 zł	4 563 zł	5 198 zł	5 833 zł	6 468 zł	7 103 zł	7 739 zł	8 374 zł	9 009 zł
Pacjent	7 152 zł	7 878 zł	8 604 zł	9 329 zł	10 055 zł	10 780 zł	11 506 zł	12 232 zł	12 957 zł
Płatnik publiczny + pacjent	11 080 zł	12 440 zł	13 801 zł	15 162 zł	16 523 zł	17 884 zł	19 245 zł	20 605 zł	21 966 zł
<b>Dwukrotność kosztów z analizy podstawowej</b>									
Płatnik publiczny	2 376 zł	4 292 zł	6 208 zł	8 122 zł	10 038 zł	11 954 zł	13 870 zł	15 786 zł	17 702 zł
Pacjent	14 305 zł	15 756 zł	17 207 zł	18 658 zł	20 110 zł	21 561 zł	23 012 zł	24 463 zł	25 915 zł
Płatnik publiczny + pacjent	16 681 zł	20 048 zł	23 415 zł	26 780 zł	30 148 zł	33 515 zł	36 882 zł	40 249 zł	43 617 zł

Zmienność kosztów związanych z niepełnosprawnością została ponadto uwzględniona w probabilistycznej analizie wrażliwości. Dla kosztów EDSS przyjęto rozkłady gamma o wartościach średnich z analizy deterministycznej [21]. Błąd standardowy wyznaczono na podstawie danych



Tym samym zakres zmienności kosztów PML ustalono na 10 024–20 125 zł rocznie (perspektywa płatnika publicznego i pacjenta).

### 3.7.7. Koszty w innych państwach

Koszty związane ze stwardnieniem rozsianym w warunkach polskich porównano z kosztami z innych państw. W tym celu przeprowadzono przeszukanie baz danych medycznych (PubMed [38], CEA [39], CRD Database [107]) oraz zasobów Internetu w celu odnalezienia publikacji dotyczących kosztów bezpośrednich stwardnienia rozsianego. Odnaleziono jeden przegląd literatury z 2010 roku (Trisolini 2010 [108]) uwzględniający dane na temat kosztów z 15 państw, w tym Polski. Dodatkowo odnaleziono również dwie prace opublikowane w 2011 i 2012 roku (Jennum 2011 [109], Dusankova 2012 [110]).

Przegląd opracowań kosztowych dotyczących stwardnienia rozsianego Trisolini 2010 przeprowadzony został w dwóch etapach: pierwszym było przeszukanie 11 baz informacji medycznej (w tym PubMed [38], PsycINFO [106], CINAHL [107], Cochrane Database of Scientific [108] i innych), następnym etapem było uzupełnienie przeszukania o publikacje przedstawione w referencjach odnalezionych w pierwszym etapie publikacji. Wyodrębniono 1 608 publikacji, do analizy pełnych tekstów zostało wybranych 215. Ostatecznie do przeglądu włączono 24 publikacje opisujące średnie roczne koszty na pacjenta z SM w 15 państwach: Australii, Austrii, Belgii, Kanadzie, Polsce, Francji, Niemczech, Włoszech, Holandii, Norwegii, Hiszpanii, Szwecji, Szwajcarii, Wielkiej Brytanii i Stanach Zjednoczonych. W przeważającej liczbie badań przedstawionych w przeglądzie Trisolini 2010 uwzględniono perspektywę społeczną. W dwóch badaniach uwzględniono perspektywę społeczną lub płatnika (ubezpieczyciela).

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

Celem pracy Dusankova 2012 było określenie kosztów generowanych przez pacjentów ze stwardnieniem rozsianym z uwzględnieniem ciężkości choroby według skali EDSS (z perspektywy społecznej). Dane dotyczące zużycia zasobów jak również ciężkości choroby zostały zebrane zarówno prospektywnie jak i retrospektywnie od 1 027 pacjentów z 7 szpitali w Republice Czeskiej

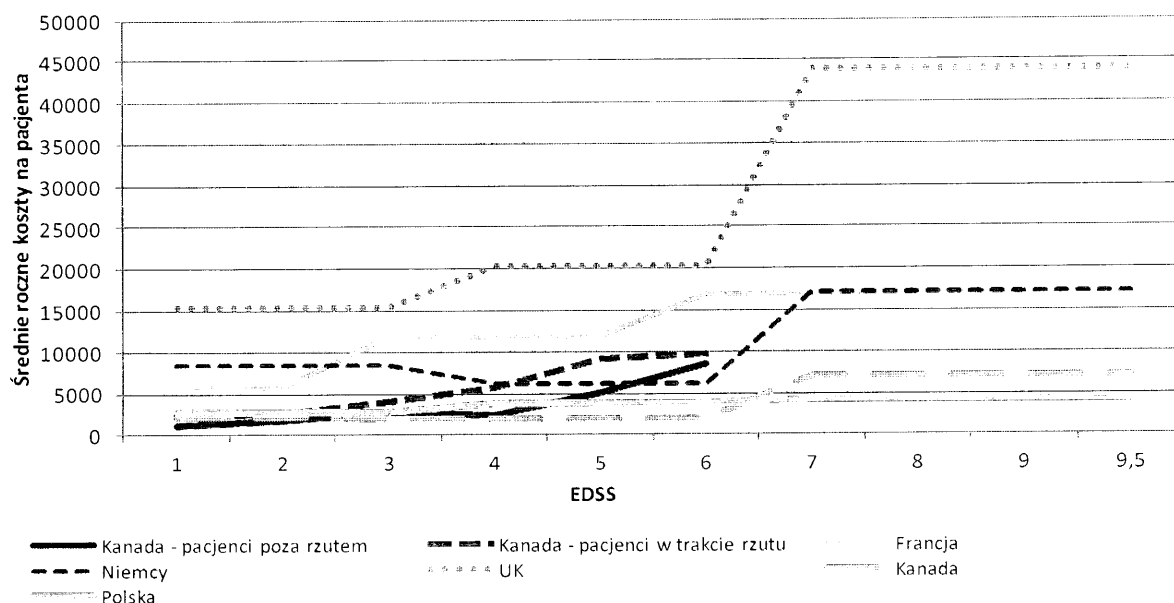
w 2007 roku. W badaniu uwzględniono zarówno koszty bezpośrednie (medyczne i niemedyczne) jak i koszty pośrednie ponoszone przez pacjentów z SM. Aby ocenić wpływ ciężkości SM na wysokość kosztów całkowitych podzielono pacjentów ze względu na stopień niepełnosprawności według EDSS na trzy grupy:

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

### Koszty bezpośrednie medyczne

W skład kosztów bezpośrednich medycznych zaliczono: diagnozowanie i leczenie pacjentów z SM: koszty wizyt lekarskich, leków, hospitalizacji, rehabilitacji, opieki długoterminowej. W pracy Trisolini 2010 oceniono, że powyższe koszty obejmują 15%–69% całkowitych kosztów stwardnienia rozsianego. Koszty te różnią się jednak znacznie pomiędzy państwami. Spośród 15 krajów dla których dostępne były takie dane najniższy średni koszt roczny leczenia pacjenta z SM wyniósł 3 200 USD w Kanadzie, aż do 24 000 USD w USA. Średni roczny koszt na pacjenta z krajów uwzględnionych w przeglądzie, ważony chorobowością SM, to 13 200 USD. Koszty bezpośrednie medyczne są skorelowane z poziomem niepełnosprawności według EDSS. Dla chorych z najwyższym poziomem niepełnosprawności są one od 2 do 7 razy wyższe w porównaniu z najniższym poziomem EDSS. Dane dotyczące kosztów dla poszczególnych państw, w zależności od stopnia niepełnosprawności, przedstawiono na poniższym wykresie (Wykres 9).

**Wykres 9.** Średnie roczne koszty bezpośrednie pacjenta z SM w różnych krajach na podstawie danych przedstawionych w Trisolini 2010



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

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

### Koszty bezpośrednie niemedyce

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

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

### Całkowite koszty bezpośrednie

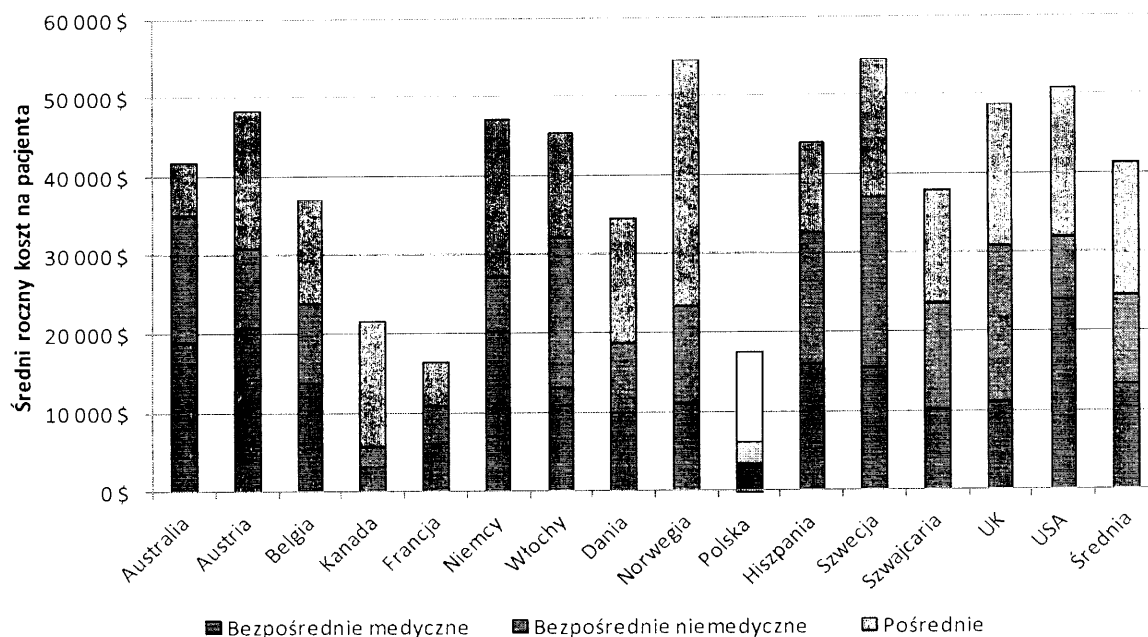
Całkowite roczne koszty bezpośrednie na pacjenta wyniosły średnio od 5 600 USD w Kanadzie do 37 000 USD w Szwecji. Wyznaczona średnia całkowitych kosztów bezpośrednich związanych z SM, ważona chorobowością, to 24 600 USD. Na podstawie przeprowadzonej analizy oceniono, że powyższe koszty obejmują 26%–87% całkowitych kosztów pacjenta ze stwardnieniem rozsianym (Tabela 64, Wykres 10).

Tabela 64.  
Koszty stwardnienia rozsianego według rodzaju w poszczególnych krajach

Kraj	Całkowite bezpośrednie koszty medyczne (2007)	Całkowite bezpośrednie koszty niemedyce (2007)	Całkowite koszty pośrednie (2007)	Koszty całkowite (2007)
Australia	\$18 809	\$16 167	\$6 890	\$41 866
Austria	\$20 738	\$10 010	\$17 569	\$48 317
Belgia	\$13 746	\$10 108	\$13 267	\$37 121
Kanada	\$3 162	\$2 421	\$15 932	\$21 514
Francja	\$6 078	\$4 718	\$5 582	\$16 378

Kraj	Całkowite bezpośrednie koszty medyczne (2007)	Całkowite bezpośrednie koszty niemedyczne (2007)	Całkowite koszty pośrednie (2007)	Koszty całkowite (2007)
Niemcy	\$20 246	\$6 986	\$19 946	\$47 178
Włochy	\$13 001	\$19 225	\$13 237	\$45 462
Dania	\$9 845	\$8 910	\$15 849	\$34 605
Norwegia	\$10 995	\$12 472	\$31 023	\$54 489
Polska	\$3 495	\$2 713	\$11 423	\$17 631
Hiszpania	\$15 973	\$16 498	\$11 544	\$44 015
Szwecja	\$15 431	\$21 607	\$17 427	\$54 465
Szwajcaria	\$10 211	\$13 365	\$14 473	\$38 048
Wielka Brytania	\$10 969	\$19 858	\$17 995	\$48 822
Stany Zjednoczone Ameryki	\$23 975	\$7 844	\$18 888	\$50 707
Średnia ważona chorobowością SM	\$13 198	\$11 383	\$16 755	\$41 335

Wykres 10. Koszty stwardnienia rozsianego według rodzaju w poszczególnych państwach



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

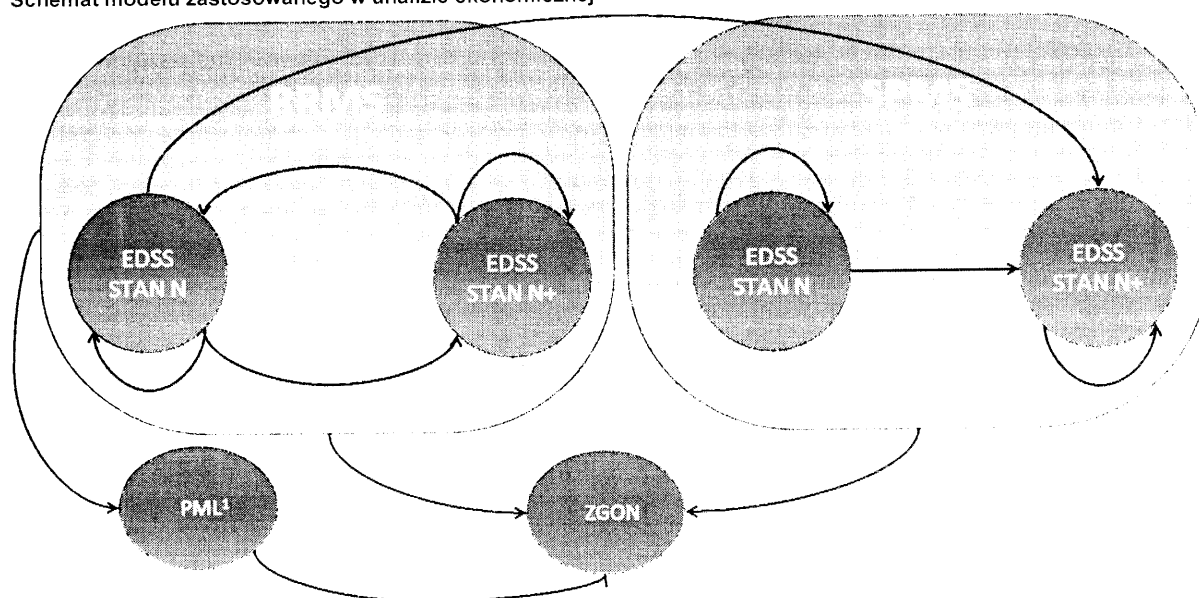


Średnie całkowite koszty bezpośrednie na pacjenta w publikacji Dusankova 2012 w zależności od stopnia niepełnosprawności wynoszą odpowiednio: 7 051 EUR, 4 833 EUR, 10 207 EUR dla pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niepełnosprawnością.

## 4. CHARAKTERYSTYKA MODELU

Oceny opłacalności natalizumabu w porównaniu z wybranymi opcjami terapeutycznymi stosowanymi w stwardnieniu rozsianym w Polsce dokonano w oparciu o stworzony w tym celu model symulacyjny. Zbudowany model należy do klasy modeli Markowa, będących powszechnie akceptowanymi narzędziami wykorzystywanymi w modelowaniu przebiegu chorób przewlekłych. Uproszczony schemat modelu przedstawiono na znajdującym się poniżej rysunku (Rysunek 2), natomiast przyjęte założenia przedstawiono w rozdziale 4.1

Rysunek 2.  
Schemat modelu zastosowanego w analizie ekonomicznej



1) Do stanu PML mogą przejść wyłącznie pacjenci stosujący NAT

Konstrukcja modelu oraz założenia przyjęte w niniejszej analizie są w dużej mierze zgodne z założeniami wcześniejszych zwalidowanych modeli stwardnienia rozsianego [17, 37, 44, 111, 112].

### 4.1. Założenia

#### Metodyka

- Rozwój stwardnienia rozsianego modelowany jest z wykorzystaniem kohortowego modelu Markowa, w którym długość cyklu wynosi 1 rok.
- 60-letni horyzont czasowy określono jako horyzont dożywności.
- Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią SM:

- z wysoką aktywnością choroby pomimo leczenia interferonem beta (populacja SOT),
- z szybko rozwijającą się, ciężką, rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (populacja RES).
- Porównywane interwencje stosowane są w monoterapii. Nie uwzględniono stosowania kolejnych linii leczenia w przypadku zakończenia terapii ocenianymi lekami. Jako komparator uwzględnione zostało również najlepsze dostępne leczenie objawowe (BSC), którego koszty i efekty zdrowotne są w modelu tożsame z wynikami uzyskiwanymi dla naturalnego przebiegu choroby.
- Dawkowanie leków ustalone zostało na podstawie projektu programu lekowego dla natalizumabu, obowiązującego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego” oraz ChPL.
- W analizie podstawowej uwzględniono brak ograniczenia maksymalnego czasu trwania terapii oraz maksymalny czas trwania terapii wynoszący 5 lat (zgodnie z zapisami obowiązującego obecnie programu lekowego).
- Założono, że leczenie lekami immunomodulującymi prowadzone może być tylko u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią SM, u których stopień niepełnosprawności w skali EDSS nie przekracza 6 (zgodnie z PL).
- Założono, że po przerwaniu terapii nie ma możliwości jej wznowienia.
- Uwzględniono korektę połowy cyklu dla kosztów i efektów zdrowotnych.
- Przyjęto zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej [19], że próg opłacalności wynosi 99 543 zł.

### **Charakterystyka populacji**

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

### **Naturalny historia choroby**

- Uwzględniono trzy aspekty naturalnego przebiegu stwardnienia rozsianego: progresję choroby wyrażoną w skali EDSS, częstość występowania rzutów choroby oraz zwiększoną śmiertelność w odniesieniu do populacji ogólnej.
- Dane dotyczące progresji choroby w skali EDSS (z rozróżnieniem na populacje SOT i RES) uzyskano z rejestru London Ontario oraz badania AFFIRM.
- Konstrukcja macierzy przejść między stanami EDSS umożliwia:
  - dowolne przejścia pomiędzy stanami EDSS dla pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią SM – progresja choroby (wzrost EDSS), pozostanie w tym samym stanie, poprawa stanu zdrowia (spadek EDSS);
  - przejście z dowolnego stanu w postaci rzutowo-remisyjnej SM do bardziej zaawansowanego stanu (tj. do wyższego EDSS) w postaci wtórnej postępującej SM;

- o progresję lub pozostanie w tym samym stanie EDSS dla pacjentów z wtórnie postępującą postacią SM.
- Częstość występowania rzutów choroby oszacowano w oparciu o dane z publikacji Patzold 1982, UK MS Survey 2005 oraz badania AFFIRM. Częstość występowania rzutów jest zależna od stopnia zaawansowania choroby w skali EDSS, postaci choroby (RRSM/SPSM) oraz populacji pacjentów (SOT/RES).
- Prawdopodobieństwa zgonu oszacowano na podstawie tablic trwania życia Głównego Urzędu Statystycznego z 2010 roku oraz publikacji Pokorski 1997. Uwzględniono zwiększone ryzyko zgonu względem populacji ogólnej u pacjentów o poszczególnych stopniach niepełnosprawności w skali EDSS.

### **Efektywność i bezpieczeństwo leczenia immunomodulującego**

- Dane o efektywności (wpływie interwencji na utrwaloną progresję SM oraz częstość rzutów choroby) i bezpieczeństwie leczenia immunomodulującego uzyskano z analizy klinicznej poprzedzonej systematycznym przeglądem literatury.
- Dla natalizumabu wykorzystano dane o efektywności w rozróżnieniu na populacje RES i SOT. Dla pozostałych leków przyjęto jednakowe założenia odnośnie efektywności bez względu na rozważaną populację pacjentów.
- Uwzględniono możliwość wystąpienia PML u pacjentów poddawanych terapii natalizumabem.
- Uwzględniono możliwość przerywania leczenia z powodu występowania działań niepożądanych oraz braku skuteczności terapii.

### **Użyteczności**

- Uwzględniono użyteczności zależne od stopnia niepełnosprawności według EDSS, postaci SM i płci oraz spadki użyteczności związane z występowaniem rzutów choroby oraz prowadzeniem terapii. Uwzględniono ponadto odrębną użyteczność dla pacjentów, u których występuje PML.
- Użyteczności dla stanów EDSS (zależne również od postaci SM i płci) oraz spadek użyteczności podczas rzutu wyznaczono na podstawie regresji opublikowanej w pracy Orme 2007 (użyteczności zostały wyznaczone za pomocą kwestionariusza EQ-5D z brytyjskimi normami).
- Użyteczność stanu PML oszacowano na podstawie przewidywanego stopnia niepełnosprawności pacjentów w skali EDSS oraz danych o użyteczności zależnej od EDSS (jako średnią użyteczność ważoną odsetkami pacjentów w poszczególnych stopniach niepełnosprawności).
- Spadki użyteczności związane z terapią oszacowano na podstawie danych zamieszczonych w pracy Prosser 2003. Założono, że spadki użyteczności związane z terapią są stosowane przez cały okres leczenia.

## Koszty

- Uwzględniono koszty z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów oraz z perspektywy płatnika publicznego.
- Uwzględniono koszty ocenianych leków i ich podania, koszty monitorowania terapii, koszty leczenia rzutów choroby i koszty bezpośrednie związane ze stopniem niepełnosprawności. W przypadku pacjentów leczonych natalizumabem uwzględniono ponadto koszty leczenia PML.
- Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych (z wyjątkiem kosztów leczenia PML).
- Koszty leków (IFNB i GA), ich podania i monitorowania terapii przyjęto zgodnie z obowiązującą w lipcu 2012 wyceną substancji czynnych finansowanych w ramach PL. Cenę natalizumabu uzyskano od Zamawiającego. Cenę fingolimodu oszacowano na podstawie ceny uwzględnionej w analizie ekonomicznej opublikowanej na stronie NICE, polskich doniesień prasowych oraz przetargu na zakup leku.
- Jako koszt leczenia rzutu przyjęto koszt hospitalizacji poniżej 17 dni dla grupy JGP A36 „Choroby demielinizacyjne”.
- Koszty bezpośrednie związane ze stopniem niepełnosprawności oszacowano:
  - z perspektywy płatnika publicznego: przyporządkowując do zużycia zasobów raportowanego w publikacji Orlewska 2005 odpowiednie koszty jednostkowe;
  - z perspektywy pacjentów: aktualizując dane z publikacji Orlewska 2005 o wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych za lata 2007–2012.
- Koszty stanu PML wyznaczono biorąc pod uwagę stopień niepełnosprawności pacjentów przeżywających infekcję oraz odpowiednie koszty bezpośrednie związane ze stopniem niepełnosprawności (jako średni koszt ważony odsetkami pacjentów w poszczególnych stopniach niepełnosprawności).

## 4.2. Opcje

Model ekonomiczny stworzony z wykorzystaniem aplikacji Microsoft Excel® 2007 zaimplementowany został z wykorzystaniem języka programowania VBA. W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wykorzystywane są domyślne wartości oraz zakresy zmienności parametrów. Wyodrębniono ponadto szereg opcji, z pomocą których Użytkownik otrzymuje możliwość przeprowadzenia symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych przy różnych założeniach. Dostępne opcje opisano w dalszej części rozdziału. W poniższej tabeli przedstawiono zawartość arkusza kalkulacyjnego (Tabela 65).

Tabela 65.  
Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy

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

Arkusz *Settings*, umożliwiający wprowadzenie zmian w domyślnych wartościach parametrów analizy, został podzielony na 6 sekcji, odpowiadających kategoriom danych uwzględnionych w modelu:

- *Population* – umożliwia wybór populacji docelowej, dla której zostanie przeprowadzona analiza – RES/SOT.
- *Drugs compared* – umożliwia wybór leków porównywanych w analizie, leków stosowanych ewentualnie w kolejnych liniach leczenia oraz maksymalnego czasu trwania terapii poszczególnymi lekami.
- *Patient characteristics* – umożliwia ustalenie charakterystyki początkowej pacjentów – odsetka mężczyzn w badanej populacji, średniego wieku chorych oraz odsetka pacjentów w poszczególnych stopniach niepełnosprawności w skali EDSS (w zakresie 0-6).
- *Drug efficacy* – umożliwia ustalenie wartości danych dotyczących efektywności ocenianych interwencji, tj. ich wpływu na szybkość progresji choroby i liczbę występujących rzutów.
- *Cost parameters* – umożliwia ustalenie kosztów jednostkowych porównywanych leków oraz wybór opcji dotyczących kosztów stanów zdrowia, rzutów choroby oraz leczenia PML.
- *Utilities & other parameters* – umożliwia wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu, wartości parametrów związanych z zapadalnością na PML, przerywaniem terapii, śmiertelnością, oraz ustalenie wartości pozostałych parametrów, takich jak horyzont czasowy, perspektywa analizy, stopy dyskontowe, próg opłacalności dla QALY/LY oraz liczbę iteracji w PSA.

### 4.3. Zasada działania

Model symulacyjny zbudowany na potrzeby niniejszej analizy jest kohortowym modelem Markowa o długości cyklu wynoszącej 1 rok. W modelu wyodrębniono 22 stany, w których w trakcie trwania symulacji znaleźć może się pewna część symulowanej kohorty pacjentów:

- 20 stanów określonych na podstawie oceny niepełnosprawności w skali EDSS z uwzględnieniem postaci choroby:
  - 10 stanów w rzutowo-remisyjnej postaci SM – EDSS 0 do EDSS 9,
  - 10 stanów we wtórnie postępującej postaci SM – EDSS 0 do EDSS 9,
- PML – stan, w którym znaleźć się mogą wyłącznie pacjenci poddawani terapii natalizumabem,
- zgon (stan równoważny EDSS 10).

W chwili rozpoczęcia symulacji u wszystkich pacjentów występuje rzutowo-remisyjna postać SM, a stopień niepełnosprawności w skali EDSS nie przekracza 6 – zgodnie z zapisami PT tylko u takich pacjentów prowadzona może być terapia lekami immunomodulującymi. Dla kohorty określone zostają odsetki pacjentów znajdujących się w poszczególnych stanach EDSS w zakresie od 0 do 6 (dotyczy wyłącznie postaci RRSM), wiek oraz odsetek mężczyzn.

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

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

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

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

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

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

- przejście do stanu EDSS >6, bądź też do postaci wtórnie postępującej SM,
- osiągnięcie maksymalnego czasu terapii określonego dla danego leku (o ile parametr ten został określony),
- wystąpienie PML u pacjentów stosujących natalizumab – skutkujące przejściem do oddzielnego stanu w modelu, którego opuszczenie możliwe jest wyłącznie w przypadku zgonu pacjenta,
- zgon pacjenta.

Każdemu stanowi w modelu przypisano użyteczność, która zależy (z wyjątkiem stanu PML) m.in. od stopnia niepełnosprawności według EDSS i postaci SM (RRSM lub SPSM). Dodatkowo uwzględniane są spadki użyteczności związane z występowaniem rzutów (czasowy spadek użyteczności) oraz zmniejszenie użyteczności na skutek stosowania leków immunomodulujących (np. w związku z występowaniem działań niepożądanych).

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



## 5. WYNIKI DLA PORÓWNIANIA Z AKTYWNYM LECZENIEM

Wyniki dla porównania z aktywnym leczeniem dla populacji SOT (NAT vs GA, NAT vs FNG) oraz RES (NAT vs IFNB, NAT vs FNG) przedstawiono dla następujących wariantów:

- perspektywa analizy:
  - płatnik publiczny i pacjenci,
  - płatnik publiczny;
- czas terapii:
  - nieograniczony,
  - ograniczony do 5 lat;

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

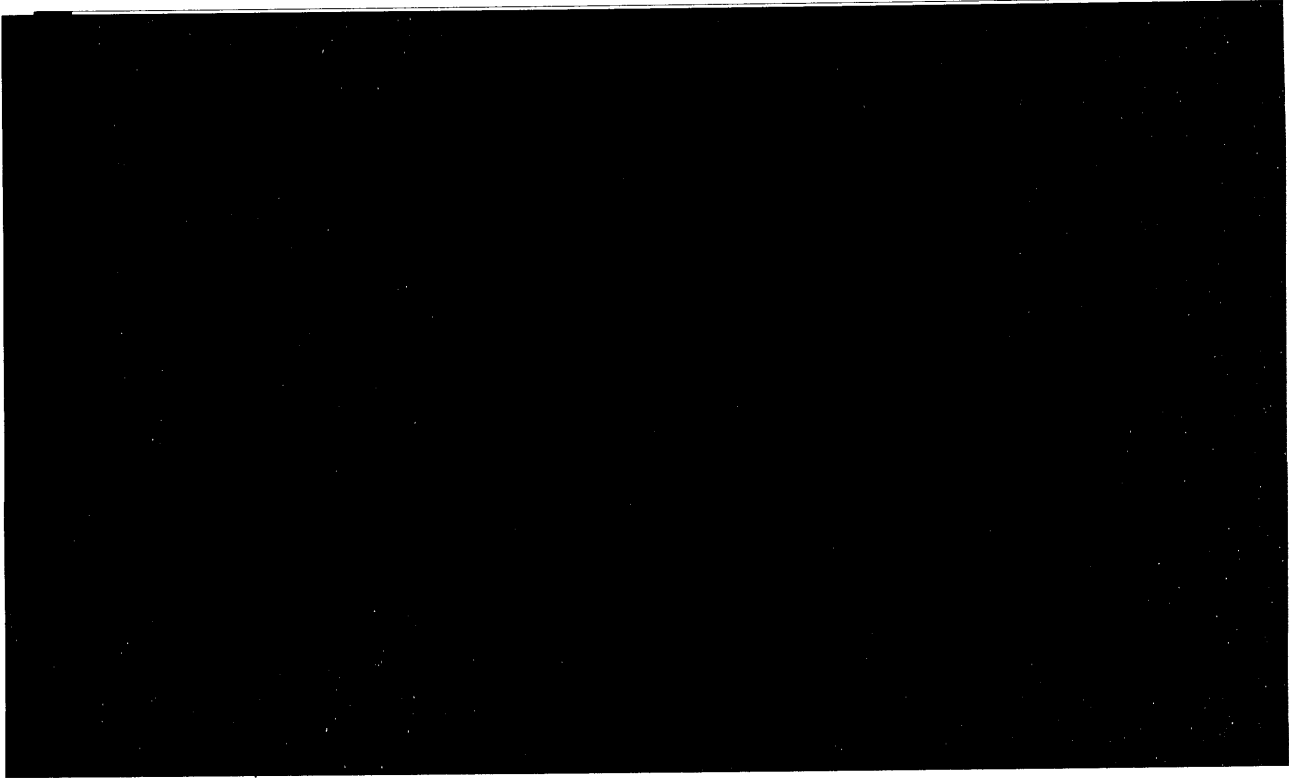
Szczegółowe wyniki analizy deterministycznej i probabilistycznej, obejmujące: QALY, koszty z podziałem na poszczególne kategorie, inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) oraz ceny progowe dla NAT, przedstawiono w rozdziałach 5.2 i 5.3. W rozdziale 5.1 przedstawiono podsumowanie wyników w zakresie opłacalności NAT w porównaniu z poszczególnymi komparatorami.

### 5.1. Podsumowanie wyników

#### 5.1.1. NAT vs IFNB

[REDAKTOWANE]

[Redacted text]



### 5.1.2. NAT vs GA

[Redacted text]

[Redacted text]

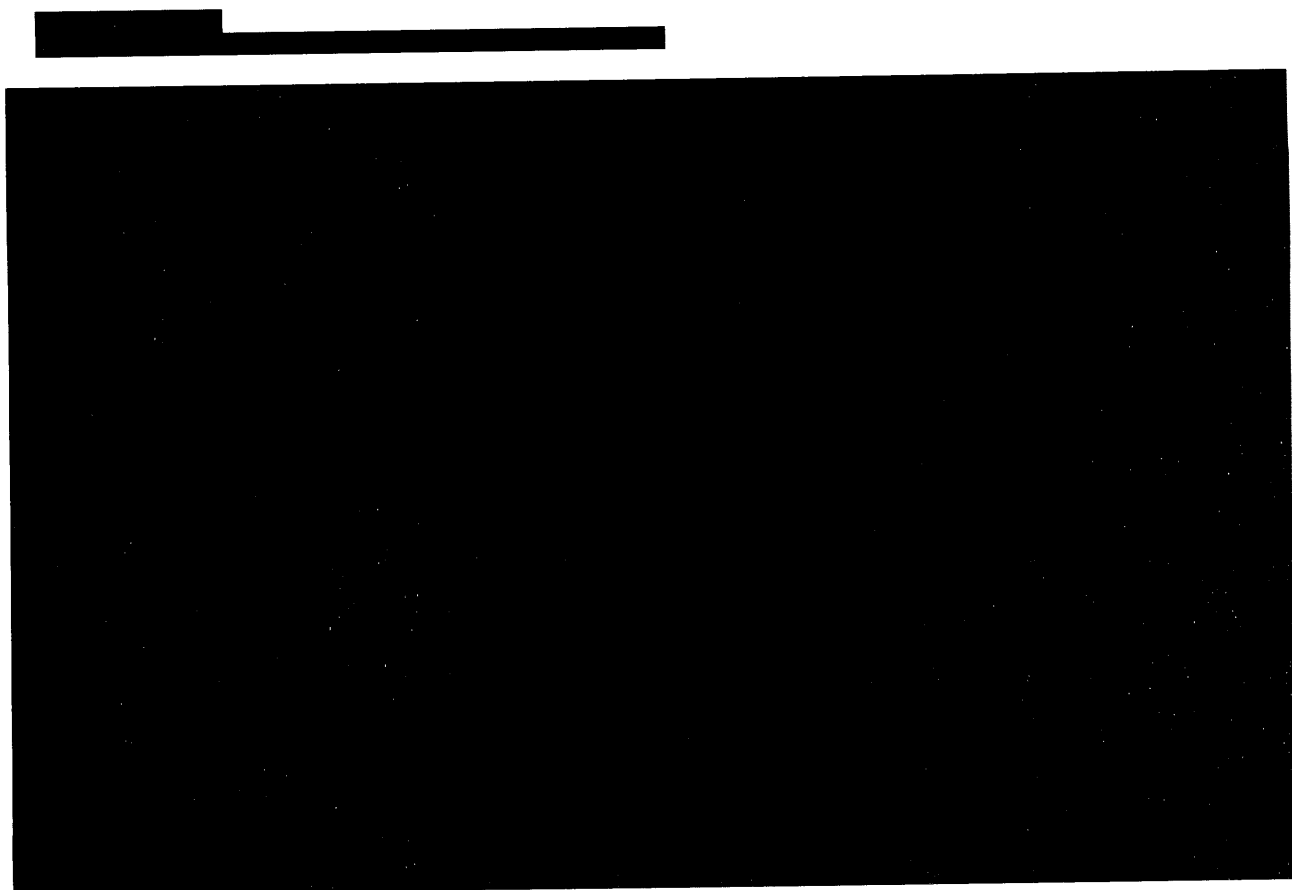
[Redacted text]

[Redacted]

[Redacted]

### 5.1.3. NAT vs FNG

[Redacted]

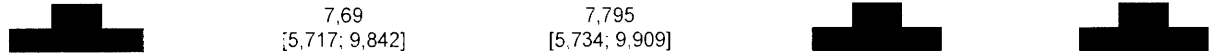


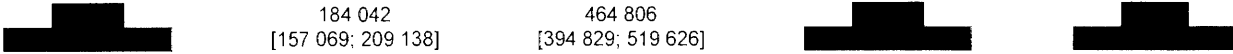


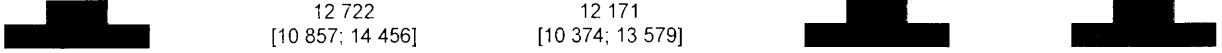


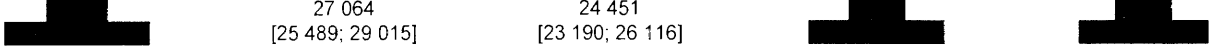


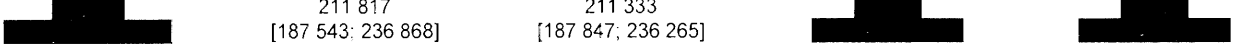





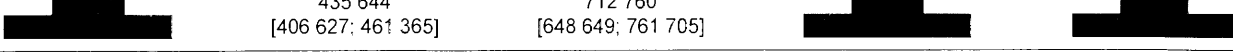








## 5.2. Perspektywa płatnik publiczny + pacjent

### 5.2.1. Wyniki dla nieograniczonego czasu terapii

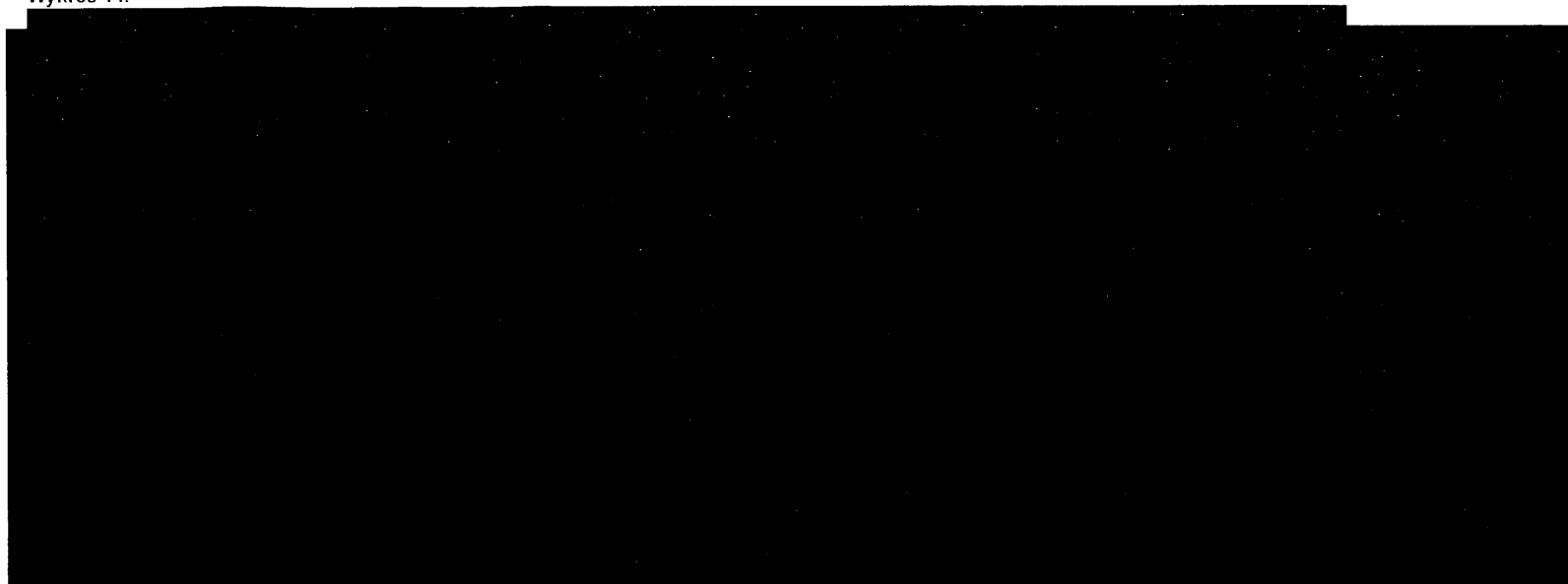
#### 5.2.1.1. Populacja SOT

Tabela 66.  
Wyniki analizy dla porównania z aktywnymi komparatorami - populacja SOT, nieograniczony czas terapii, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

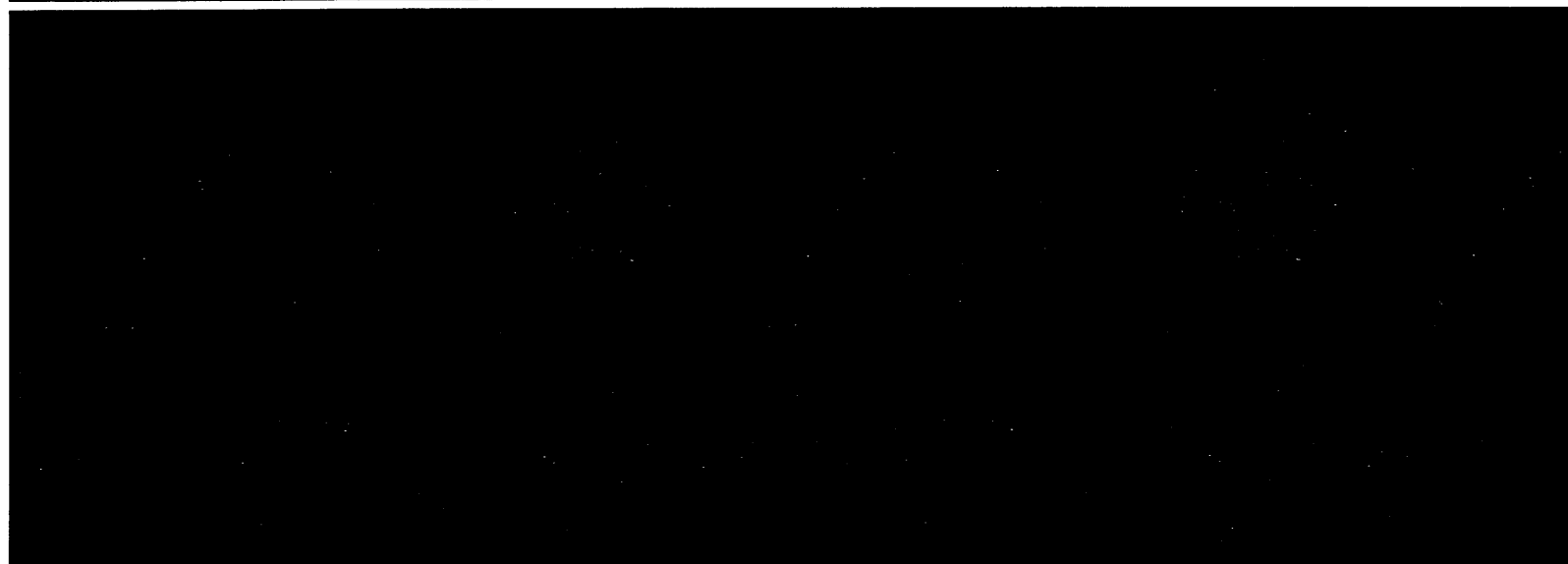
Kategoria	NAT	GA	FNG	NAT vs GA	NAT vs FNG
QALY		7,69 [5,717; 9,842]	7,795 [5,734; 9,909]		
Koszty leków		184 042 [157 069; 209 138]	464 806 [394 829; 519 626]		
Koszty podania leków i monitorowania terapii		12 722 [10 857; 14 456]	12 171 [10 374; 13 579]		
Koszty leczenia rzutów		27 064 [25 489; 29 015]	24 451 [23 190; 26 116]		
Pozostałe koszty bezpośrednie		211 817 [187 543; 236 868]	211 333 [187 847; 236 265]		
Koszty PML		-	-		
Koszty całkowite		435 644 [406 627; 461 365]	712 760 [648 649; 761 705]		
ICUR	-	-	-		
Ceny progowe (cena zbytu netto)	-	-	-		

Kategoria	NAT	GA	FNG	NAT vs GA	NAT vs FNG
Koszty leków		184 042 [157 069; 209 138]	464 806 [394 829; 519 626]		
Koszty podania leków i monitorowania terapii		12 722 [10 857; 14 456]	12 171 [10 374; 13 579]		
Koszty leczenia rzutów		27 064 [25 489; 29 015]	24 451 [23 190; 26 116]		
Pozostałe koszty bezpośrednie		211 817 [187 543; 236 868]	211 333 [187 847; 236 265]		
Koszty PML		-	-		
Koszty całkowite		435 644 [406 627; 461 365]	712 760 [648 649; 761 705]		
ICUR	-	-	-		
Ceny progowe (cena zbytu netto)	-	-	-		

Wykres 14.



[Redacted text line]



[Redacted content]

[Redacted content]



### 5.2.1.2. Populacja RES

Tabela 67.  
Wyniki analizy dla porównania z aktywnymi komparatorami - populacja RES, nieograniczony czas terapii, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

Kategoria	NAT	IFNB	FNG	NAT vs IFNB	NAT vs FNG
QALY		6,164 [4,076; 8,401]	6,346 [3,538; 9,366]		
Koszty leków		209 171 [164 894; 254 751]	427 733 [284 875; 549 995]		
Koszty podania leków i monitorowania terapii		13 051 [10 288; 15 895]	11 219 [7 550; 14 359]		
Koszty leczenia rzutów		51 595 [48 235; 56 215]	43 502 [41 121; 47 351]		
Pozostałe koszty bezpośrednie		224 154 [197 939; 250 041]	224 909 [190 084; 255 900]		
Koszty PML		-	-		
Koszty całkowite		497 971 [455 401; 540 305]	707 363 [574 291; 811 548]		
ICUR		-	-		
Ceny progowe (cena zbytu netto)		-	-		

Kategoria	NAT	IFNB	FNG	NAT vs IFNB	NAT vs FNG
Koszty leków	[REDACTED]	209 171 [164 894; 254 751]	427 733 [284 875; 549 995]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania leków i monitorowania terapii	[REDACTED]	13 051 [10 288; 15 895]	11 219 [7 550; 14 359]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia rzutów	[REDACTED]	51 595 [48 235; 56 215]	43 502 [41 121; 47 351]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe koszty bezpośrednie	[REDACTED]	224 154 [197 939; 250 041]	224 909 [190 084; 255 900]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty PML	[REDACTED]	-	-	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty całkowite	[REDACTED]	497 971 [455 401; 540 305]	707 363 [574 291; 811 548]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR	-	-	-	[REDACTED]	[REDACTED]
Ceny progowe (cena zbytu netto)	-	-	-	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

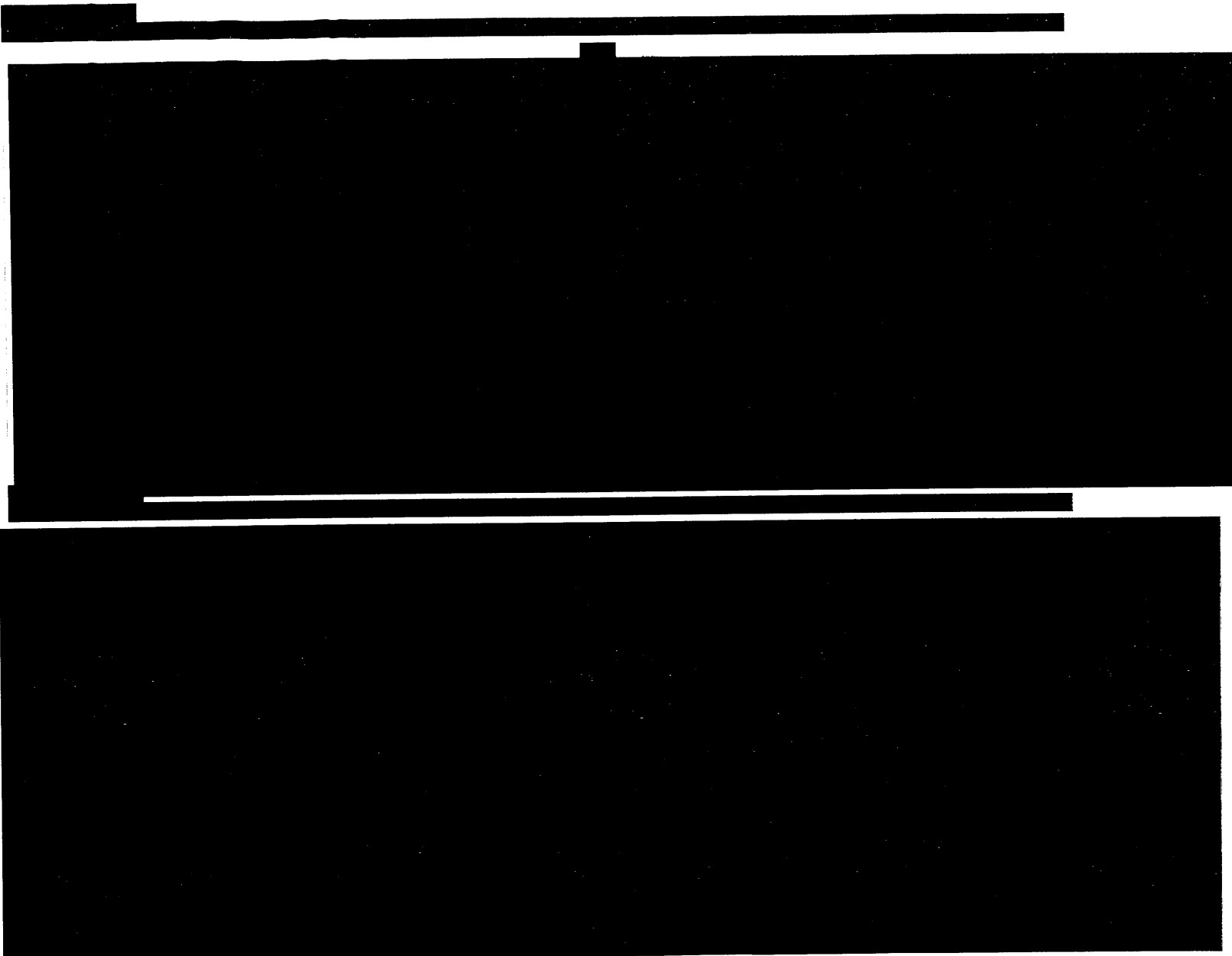
## 5.2.2. Wyniki dla czasu terapii ograniczonego do 5 lat

### 5.2.2.1. Populacja SOT

Tabela 68.  
Wyniki analizy dla porównania z aktywnymi komparatorami - populacja SOT, czas terapii ograniczony do 5 lat, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

Kategoria	NAT	GA	FNG	NAT vs GA	NAT vs FNG
QALY		7,391 [5,523; 9,311]	7,476 [5,540; 9,481]		
Koszty leków		112 457 [107 207; 116 207]	294 495 [279 447; 304 044]		
Koszty podania leków i monitorowania terapii		7 773 [7 411; 8 033]	7 797 [7 411; 8 042]		
Koszty leczenia rzutów		27 978 [26 784; 29 334]	26 271 [25 034; 27 560]		
Pozostałe koszty bezpośrednie		215 210 [192 961; 239 342]	214 673 [193 427; 238 900]		
Koszty PML		-	-		
Koszty całkowite		363 418 [342 357; 385 879]	543 236 [520 773; 564 663]		
ICUR		-	-		
Geny progowe (cena zbytu netto)		-	-		

Kategoria	NAT	GA	FNG	NAT vs GA	NAT vs FNG
Koszty leków		112 457 [107 207; 116 207]	294 495 [279 447; 304 044]		
Koszty podania leków i monitorowania terapii		7 773 [7 411; 8 033]	7 797 [7 411; 8 042]		
Koszty leczenia rzutów		27 978 [26 784; 29 334]	26 271 [25 034; 27 560]		
Pozostałe koszty bezpośrednie		215 210 [192 961; 239 342]	214 673 [193 427; 238 900]		
Koszty PML		-	-		
Koszty całkowite		363 418 [342 357; 385 879]	543 236 [520 773; 564 663]		
ICUR	-	-	-		
Ceny progowe (cena zbytu netto)	-	-	-		



[Redacted content]

[Redacted content]



### 5.2.2.2. Populacja RES

Tabela 69.  
Wyniki analizy dla porównania z aktywnymi komparatorami - populacja RES, czas terapii ograniczony do 5 lat, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

Kategoria	NAT	IFNB	FNG	NAT vs IFNB	NAT vs FNG
QALY	[3,937; 7,882]	5,886 [3,937; 7,882]	6,049 [3,654; 8,404]	[3,937; 7,882]	[3,937; 7,882]
Koszty leków	[118 090; 133 943]	127 557 [118 090; 133 943]	287 580 [242 600; 308 806]	[118 090; 133 943]	[118 090; 133 943]
Koszty podania leków i monitorowania terapii	[7 368; 8 357]	7 959 [7 368; 8 357]	7 620 [6 464; 8 165]	[7 368; 8 357]	[7 368; 8 357]
Koszty leczenia rzutów	[50 134; 56 089]	52 980 [50 134; 56 089]	47 309 [43 471; 50 862]	[50 134; 56 089]	[50 134; 56 089]
Pozostałe koszty bezpośrednie	[202 497; 253 209]	227 493 [202 497; 253 209]	227 474 [199 531; 256 672]	[202 497; 253 209]	[202 497; 253 209]
Koszty PML	-	-	-	-	-
Koszty całkowite	[393 380; 440 133]	415 988 [393 380; 440 133]	569 983 [529 520; 598 364]	[393 380; 440 133]	[393 380; 440 133]
ICUR	-	-	-	[393 380; 440 133]	[393 380; 440 133]
Ceny progowe (cena zbytu netto)	-	-	-	[393 380; 440 133]	[393 380; 440 133]

Kategoria	NAT	IFNB	FNG	NAT vs IFNB	NAT vs FNG
Koszty leków		127 557 [118 090; 133 943]	287 580 [242 600; 308 806]		
Koszty podania leków i monitorowania terapii		7 959 [7 368; 8 357]	7 620 [6 464; 8 165]		
Koszty leczenia rzutów		52 980 [50 134; 56 089]	47 309 [43 471; 50 862]		
Pozostałe koszty bezpośrednie		227 493 [202 497; 253 209]	227 474 [199 531; 256 672]		
Koszty PML		-	-		
Koszty całkowite		415 988 [393 380; 440 133]	569 983 [529 520; 598 364]		
ICUR	-	-	-		
Ceny progowe (cena zbytu netto)	-	-	-		

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

### 5.3. Perspektywa płatnika publicznego

#### 5.3.1. Wyniki dla nieograniczonego czasu terapii

##### 5.3.1.1. Populacja SOT

Tabela 70.  
Wyniki analizy dla porównania z aktywnymi komparatorami - populacja SOT, nieograniczony czas terapii, perspektywa płatnika publicznego

Kategoria	NAT	GA	FNG	NAT vs GA	NAT vs FNG
QALY		7,69 [5,717; 9,842]	7,795 [5,734; 9,909]		
Koszty leków		184 042 [157 069; 209 138]	464 806 [394 829; 519 626]		
Koszty podania leków i monitorowania terapii		12 722 [10 857; 14 456]	12 171 [10 374; 13 579]		
Koszty leczenia rzutów		27 064 [25 489; 29 015]	24 451 [23 190; 26 116]		
Pozostałe koszty bezpośrednie		68 775 [59 053; 78 522]	68 539 [59 485; 77 794]		
Koszty PML		-	-		
Koszty całkowite		292 602 [268 120; 314 378]	569 966 [502 946; 620 209]		
ICUR	-	-	-		
Ceny progowe (cena zbytu netto)	-	-	-		

Kategoria	NAT	GA	FNG	NAT vs GA	NAT vs FNG
Koszty leków		184 042 [157 069; 209 138]	464 806 [394 829; 519 626]		
Koszty podania leków i monitorowania terapii		12 722 [10 857; 14 456]	12 171 [10 374; 13 579]		
Koszty leczenia rzutów		27 064 [25 489; 29 015]	24 451 [23 190; 26 116]		
Pozostałe koszty bezpośrednie		68 775 [59 053; 78 522]	68 539 [59 485; 77 794]		
Koszty PML		-	-		
Koszty całkowite		292 602 [268 120; 314 378]	569 966 [502 946; 620 209]		
ICUR	-	-	-		
Ceny progowe (cena zbytu netto)	-	-	-		

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

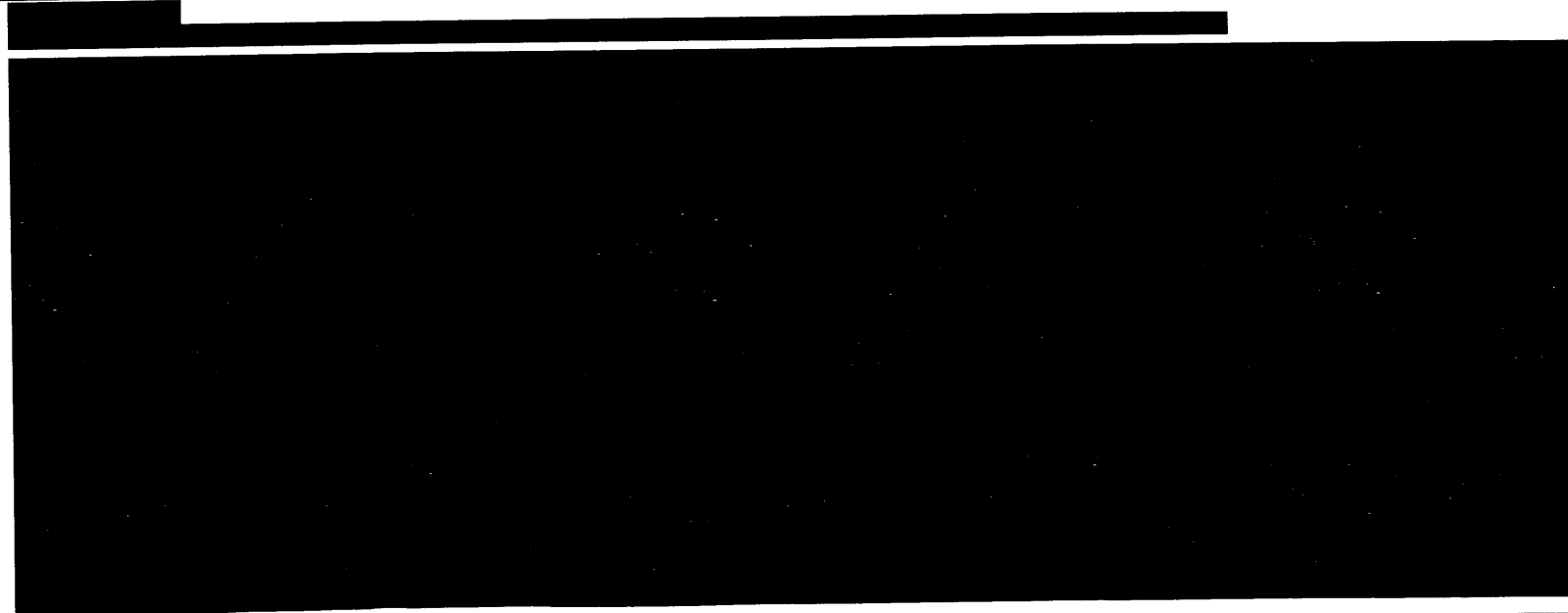
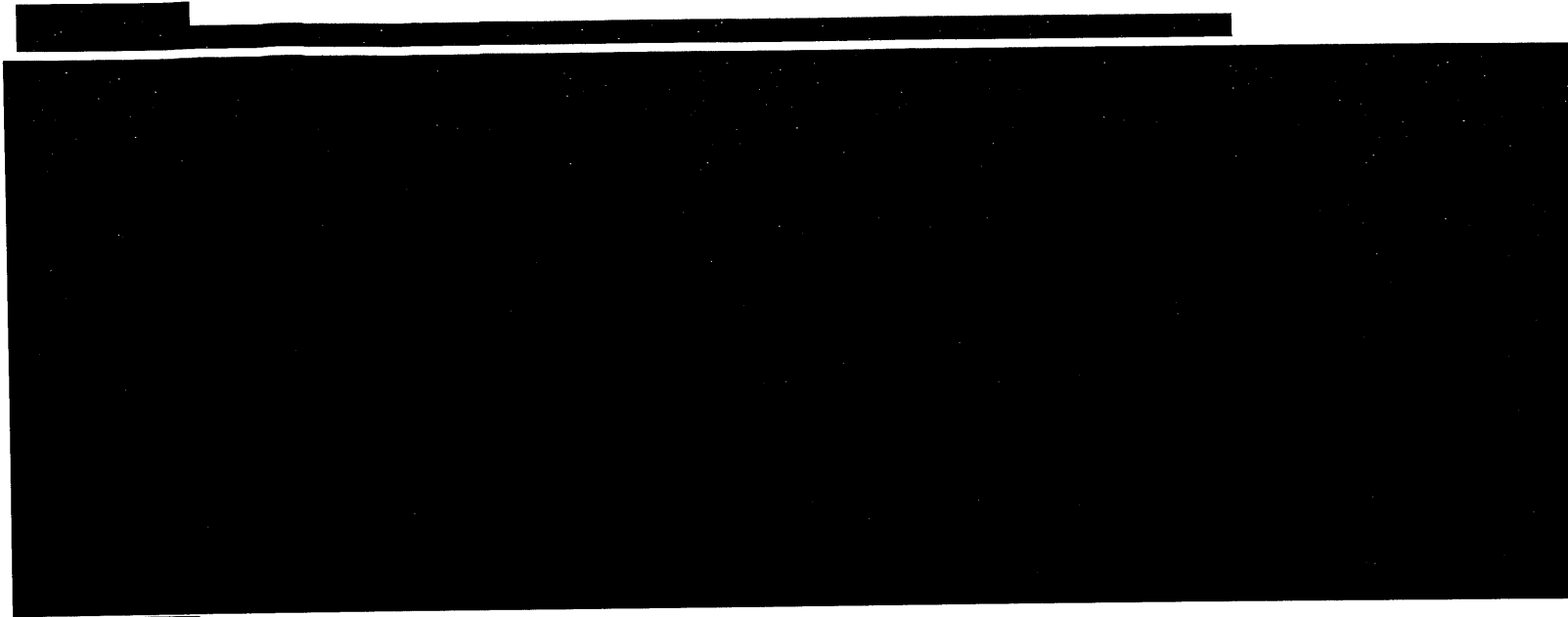


### 5.3.1.2. Populacja RES

Tabela 71.  
Wyniki analizy dla porównania z aktywnymi komparatorami - populacja RES, nieograniczony czas terapii, perspektywa płatnika publicznego

Kategoria	NAT	IFNB	FNG	NAT vs IFNB	NAT vs FNG
QALY		6,164 [4,076; 8,401]	6,346 [3,538; 9,366]		
Koszty leków		209 171 [164 894; 254 751]	427 733 [284 875; 549 995]		
Koszty podania leków i monitorowania terapii		13 051 [10 288; 15 895]	11 219 [7 550; 14 359]		
Koszty leczenia rzutów		51 595 [48 235; 56 215]	43 502 [41 121; 47 351]		
Pozostałe koszty bezpośrednie		75 204 [64 382; 87 777]	75 662 [60 476; 92 248]		
Koszty PML		-	-		
Koszty całkowite		349 021 [307 657; 391 569]	558 116 [420 916; 673 297]		
ICUR		-	-		
Geny progowe (cena zbytu netto)		-	-		

Kategoria	NAT	IFNB	FNG	NAT vs IFNB	NAT vs FNG
Koszty leków		209 171 [164 894; 254 751]	427 733 [284 875; 549 995]		
Koszty podania leków i monitorowania terapii		13 051 [10 288; 15 895]	11 219 [7 550; 14 359]		
Koszty leczenia rzutów		51 595 [48 235; 56 215]	43 502 [41 121; 47 351]		
Pozostałe koszty bezpośrednie		75 204 [64 382; 87 777]	75 662 [60 476; 92 248]		
Koszty PML		-	-		
Koszty całkowite		349 021 [307 657; 391 569]	558 116 [420 916; 673 297]		
ICUR	-	-	-		
Geny progowe (cena zbytu netto)	-	-	-		



[Redacted content]

[Redacted content]

### 5.3.2. Wyniki dla czasu terapii ograniczonego do 5 lat

#### 5.3.2.1. Populacja SOT

Tabela 72.  
Wyniki analizy dla porównania z aktywnymi komparatorami - populacja SOT, czas terapii ograniczony do 5 lat, perspektywa płatnika publicznego

Kategoria	NAT	GA	FNG	NAT vs GA	NAT vs FNG
QALY	[5,523; 9,311]	7,391 [5,523; 9,311]	7,476 [5,540; 9,481]	[5,523; 9,311]	[5,523; 9,311]
Koszty leków	[279 447; 304 044]	112 457 [107 207; 116 207]	294 495 [279 447; 304 044]	[279 447; 304 044]	[279 447; 304 044]
Koszty podania leków i monitorowania terapii	[7 411; 8 033]	7 773 [7 411; 8 033]	7 797 [7 411; 8 042]	[7 411; 8 033]	[7 411; 8 033]
Koszty leczenia rzutów	[25 034; 27 560]	27 978 [26 784; 29 334]	26 271 [25 034; 27 560]	[25 034; 27 560]	[25 034; 27 560]
Pozostałe koszty bezpośrednie	[62 266; 78 933]	70 584 [62 369; 79 419]	70 308 [62 266; 78 933]	[62 266; 78 933]	[62 266; 78 933]
Koszty PML	-	-	-	-	-
Koszty całkowite	[385 417; 409 207]	218 792 [211 079; 226 497]	398 871 [385 417; 409 207]	[385 417; 409 207]	[385 417; 409 207]
ICUR	-	-	-	[385 417; 409 207]	[385 417; 409 207]
Ceny progowe (cena zbytu netto)	-	-	-	[385 417; 409 207]	[385 417; 409 207]

Kategoria	NAT	GA	FNG	NAT vs GA	NAT vs FNG
Koszty leków		112 457 [107 207; 116 207]	294 495 [279 447; 304 044]		
Koszty podania leków i monitorowania terapii		7 773 [7 411; 8 033]	7 797 [7 411; 8 042]		
Koszty leczenia rzutów		27 978 [26 784; 29 334]	26 271 [25 034; 27 560]		
Pozostałe koszty bezpośrednie		70 584 [62 369; 79 419]	70 308 [62 266; 78 933]		
Koszty PML		-	-		
Koszty całkowite		218 792 [211 079; 226 497]	398 871 [385 417; 409 207]		
ICUR	-	-	-		
Ceny progowe (cena zbytu netto)	-	-	-		

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted content]

[Redacted content]



### 5.3.2.2. Populacja RES

Tabela 73.  
Wyniki analizy dla porównania z aktywnymi komparatorami - populacja RES, czas terapii ograniczony do 5 lat, perspektywa płatnika publicznego

Kategoria	NAT	IFNB	FNG	NAT vs IFNB	NAT vs FNG
QALY	█	5,886 [3,937; 7,882]	6,049 [3,654; 8,404]	█	█
		█			
Koszty leków	█	127 557 [118 090; 133 943]	287 580 [242 600; 308 806]	█	█
Koszty podania leków i monitorowania terapii	█	7 959 [7 368; 8 357]	7 620 [6 464; 8 165]	█	█
Koszty leczenia rzutów	█	52 980 [50 134; 56 089]	47 309 [43 471; 50 862]	█	█
Pozostałe koszty bezpośrednie	█	77 161 [67 772; 88 037]	77 156 [65 416; 91 365]	█	█
Koszty PML	█	-	-	█	█
Koszty całkowite	█	265 656 [254 805; 275 192]	419 665 [377 931; 440 028]	█	█
ICUR		-	-	█	█
Ceny progowe (cena zbytu netto)		-	-	█	█

Kategoria	NAT	IFNB	FNG	NAT vs IFNB	NAT vs FNG
Koszty leków		127 557 [118 090; 133 943]	287 580 [242 600; 308 806]		
Koszty podania leków i monitorowania terapii		7 959 [7 368; 8 357]	7 620 [6 464; 8 165]		
Koszty leczenia rzutów		52 980 [50 134; 56 089]	47 309 [43 471; 50 862]		
Pozostałe koszty bezpośrednie		77 161 [67 772; 88 037]	77 156 [65 416; 91 365]		
Koszty PML		-	-		
Koszty całkowite		265 656 [254 805; 275 192]	419 665 [377 931; 440 028]		
ICUR	-	-	-		
Ceny progowe (cena zbytu netto)	-	-	-		

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

## 6. WYNIKI DLA PORÓWNANIA Z BSC

Wyniki dla porównania z BSC przedstawiono dla następujących wariantów:

- perspektywa analizy:
  - płatnik publiczny i pacjenci,
  - płatnik publiczny;
- czas terapii:
  - nieograniczony,
  - ograniczony do 5 lat;

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

Szczegółowe wyniki analizy deterministycznej i probabilistycznej, obejmujące: QALY, koszty z podziałem na poszczególne kategorie, inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) oraz ceny progowe dla NAT, przedstawiono w rozdziałach 6.2 i 6.3. W rozdziale 6.1 przedstawiono podsumowanie wyników w zakresie opłacalności NAT w porównaniu z BSC.

### 6.1. Podsumowanie wyników

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[Redacted text]

[Large redacted area]

## 6.2. Perspektywa płatnik publiczny + pacjent

### 6.2.1. Wyniki dla nieograniczonego czasu terapii

Tabela 74.  
Wyniki analizy dla porównania z BSC, nieograniczony czas terapii, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

Kategoria	NAT	BSC	NAT vs BSC
QALY		6,847 [5,089; 8,698]	
Koszty leków		-	
Koszty podania leków i monitorowania terapii		-	
Koszty leczenia rzutów		29 277 [28 837; 29 761]	
Pozostałe koszty bezpośrednie		222 330 [199 467; 245 407]	
Koszty PML		-	
Koszty całkowite		251 607 [228 915; 274 618]	
ICUR		-	
Ceny progowe (cena zbytu netto)		-	

Kategoria	NAT	BSC	NAT vs BSC
Koszty leków		-	
Koszty podania leków i monitorowania terapii		-	
Koszty leczenia rzutów		29 277 [28 837; 29 761]	
Pozostałe koszty bezpośrednie		222 330 [199 467; 245 407]	
Koszty PML		-	
Koszty całkowite		251 607 [228 915; 274 618]	
ICUR		-	
Geny progowe (cena zbytu netto)		-	



[Redacted content]

[Redacted content]

## 6.2.2. Wyniki dla czasu terapii ograniczonego do 5 lat

Tabela 75.  
Wyniki analizy dla porównania z BSC, czas terapii ograniczony do 5 lat, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

Kategoria	NAT	BSC	NAT vs BSC
QALY		6,847 [5,089; 8,698]	
Koszty leków		-	
Koszty podania leków i monitorowania terapii		-	
Koszty leczenia rzutów		29 277 [28 837; 29 761]	
Pozostałe koszty bezpośrednie		222 330 [199 467; 245 407]	
Koszty PML		-	
Koszty całkowite		251 607 [228 915; 274 618]	
ICUR		-	
Ceny progowe (cena zbytu netto)		-	

Kategoria	NAT	BSC	NAT vs BSC
Koszty leków		-	
Koszty podania leków i monitorowania terapii		-	
Koszty leczenia rzutów		29 277 [28 837; 29 761]	
Pozostałe koszty bezpośrednie		222 330 [199 467; 245 407]	
Koszty PML		-	
Koszty całkowite		251 607 [228 915; 274 618]	
ICUR		-	
Ceny progowe (cena zbytu netto)		-	

The page is almost entirely obscured by a large black redaction box. Only a few thin horizontal lines are visible, suggesting the presence of a table with multiple rows. The text within these rows is completely illegible due to the redaction.

### 6.3. Perspektywa płatnika publicznego

#### 6.3.1. Wyniki dla nieograniczonego czasu terapii

Tabela 76.  
Wyniki analizy dla porównania z BSC, nieograniczony czas terapii, perspektywa płatnika publicznego

Kategoria	NAT	BSC	NAT vs BSC
QALY		6,847 [5,089; 8,698]	
Koszty leków		-	
Koszty podania leków i monitorowania terapii		-	
Koszty leczenia rzutów		29 277 [28 837; 29 761]	
Pozostałe koszty bezpośrednie		74 354 [66 521; 82 328]	
Koszty PML		-	
Koszty całkowite		103 631 [96 066; 111 646]	
ICUR		-	
Ceny progowe (cena zbytu netto)		-	

Kategoria	NAT	BSC	NAT vs BSC
Koszty leków		-	
Koszty podania leków i monitorowania terapii		-	
Koszty leczenia rzutów		29 277 [28 837; 29 761]	
Pozostałe koszty bezpośrednie		74 354 [66 521; 82 328]	
Koszty PML		-	
Koszty całkowite		103 631 [96 066; 111 646]	
ICUR		-	
Ceny progowe (cena zbytu netto)		-	

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 6.3.2. Wyniki dla czasu terapii ograniczonego do 5 lat

Tabela 77.  
Wyniki analizy dla porównania z BSC, czas terapii ograniczony do 5 lat, perspektywa płatnika publicznego

Kategoria	NAT	BSC	NAT vs BSC
QALY	[redacted]	6,847 [5,089; 8,698]	[redacted]
Koszty leków	[redacted]	-	[redacted]
Koszty podania leków i monitorowania terapii	[redacted]	-	[redacted]
Koszty leczenia rzutów	[redacted]	29 277 [28 837; 29 761]	[redacted]
Pozostałe koszty bezpośrednie	[redacted]	74 354 [66 521; 82 328]	[redacted]
Koszty PML	[redacted]	-	[redacted]
Koszty całkowite	[redacted]	103 631 [96 066; 111 646]	[redacted]
ICUR		-	[redacted]
Ceny progowe (cena zbytu netto)		-	[redacted]



Kategoria	NAT	BSC	NAT vs BSC
	[redacted]		
Koszty leków	[redacted]	-	[redacted]
Koszty podania leków i monitorowania terapii	[redacted]	-	[redacted]
Koszty leczenia rzutów	[redacted]	29 277 [28 837; 29 761]	[redacted]
Pozostałe koszty bezpośrednie	[redacted]	74 354 [66 521; 82 328]	[redacted]
Koszty PML	[redacted]	-	[redacted]
Koszty całkowite	[redacted]	103 631 [96 066; 111 646]	[redacted]
ICUR		-	[redacted]
Ceny progowe (cena zbytu netto)		-	[redacted]

[Redacted content]

[Redacted content]

## 7. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

### 7.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Wartości parametrów uwzględnione w jednokierunkowych analizach wrażliwości wraz z ich wartościami domyślnymi w analizie podstawowej zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 78).

Tabela 78.  
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym
<b>Parametry ogólne</b>			
1	Horyzont czasowy (60)	20	Time horizon
2a	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	5% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych	Costs discount rate/Outcomes discount rate
2b		0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	
2c		5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	
3	Ograniczenie maksymalnego czasu trwania terapii (brak ograniczenia)	IFNB/GA – 5 lat. NAT/FNG – brak ograniczenia	Maximum treatment length
<b>Skuteczność terapii</b>			
4a	Wpływ interwencji na progresję SM (Tabela 22)	Minimalne wartości dla NAT (Tabela 23)	Progression RR data
4b		Minimalne wartości dla komparatorów (Tabela 23)	
4c		Maksymalne wartości dla NAT (Tabela 23)	
4d		Maksymalne wartości dla komparatorów (Tabela 23)	
4e		Wyniki MTC (Tabela 23)	
5a	RR dla przejść między RRSM a SPSM (korzyść ze stosowania interwencji o połowę mniejsza niż w przypadku przejść między EDSS dla RRSM)	1,00	Progression to SPSM - RR assumption
5b	Wartości RR jak dla przejść między EDSS dla RRSM		
6a	Wpływ interwencji na częstość rzutów (Tabela 22)	Minimalne wartości dla NAT (Tabela 23)	Relapse rate RR data
6b		Minimalne wartości dla komparatorów (Tabela 23)	
6c		Maksymalne wartości dla NAT (Tabela 23)	
6d		Maksymalne wartości dla komparatorów (Tabela 23)	
<b>Śmiertelność</b>			
7a	SMR dla poszczególnych stanów EDSS (Tabela 13)	Minimalne wartości (Tabela 13)	EDSS Mortality rate multiplier
7b		Maksymalne wartości (Tabela 13)	

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym
8	Roczne prawdopodobieństwo zgonu z powodu PML (0,21)	0,67	PML related mortality
<b>Użyteczności</b>			
9a		Dane z Kobelt 2006	
9b	Użyteczności stanów EDSS (Tabela 40)	Dane z Fisk 2005	EDSS utilities
9c		Dane z Tappenden 2009	
10a	Spadek użyteczności w trakcie rzutu (0,071)	Minimalna wartość – 0,021	Relapse disutility
10b		Maksymalna wartość – 0,468	
11a	Użyteczność dla stanu PML (0,27)	-0,02	PML utility
11b		0,65	
12a	Spadek użyteczności związany z terapią (Tabela 43)	Brak wpływu terapii na użyteczność (Tabela 43)	AE/Drug administration related utility decrease
12b		Maksymalny wpływ terapii na użyteczność (Tabela 43)	
<b>Koszty</b>			
13	Koszty leków uwzględnione w analizie (Tabela 50)	Ceny leków obowiązujące do lipca 2012 r. (Tabela 103), IFNB = 38 222 zł, GA = 37 226 zł	Drugs cost (wholesale price)
14a	Roczne koszty związane z niepełnosprawnością (Tabela 60)	Tabela 61	EDSS cost
14b		Podwojone wartości z Tabela 60	
15a	Koszt rzutu choroby (3 640 zł)	3 130 zł	Relapse cost
15b		4 150 zł	
16a	Roczny koszt związany z wystąpieniem PML (16 690 zł)	10 024 zł	PML treatment costs
16b		20 125 zł	
17a			
17b			
<b>Inne parametry</b>			
18	Ryzyko wystąpienia PML (0,1%)	0	PML Incidence
19a		Minimum zakresu zmienności dla NAT (Tabela 28)	
19b	Roczne prawdopodobieństwa przerwania terapii (Tabela 28)	Minimum zakresu zmienności dla komparatorów (Tabela 28)	Withdrawal from treatment
19c		Maksimum zakresu zmienności dla NAT (Tabela 28)	
19d		Maksimum zakresu zmienności dla komparatorów (Tabela 28)	

## 7.2. Podsumowanie wyników

Podsumowanie wyników analizy wrażliwości w postaci zestawienia scenariuszy optymistycznych i pesymistycznych przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 79). W nawiasach przedstawiono współczynniki ICUR uzyskane w skrajnych scenariuszach. [REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 79.  
Optymistyczne i pesymistyczne scenariusze analizy wrażliwości

Scenariusz	NAT vs GA (SOT)	NAT vs FNG (SOT)	NAT vs IFNB (RES)	NAT vs FNG (RES)	NAT vs BSC
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, [REDACTED]					
Optymistyczny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pesymistyczny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, [REDACTED]					
Optymistyczny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pesymistyczny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, [REDACTED]					
Optymistyczny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pesymistyczny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Scenariusz	NAT (w 0x150)	NAT (w 10000)	NAT (w 10000)	NAT (w 10000)	NAT (w 10000)
<b>Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, [REDACTED]</b>					
Optymistyczny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pesymistyczny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Perspektywa płatnika publicznego, [REDACTED]</b>					
Optymistyczny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pesymistyczny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Perspektywa płatnika publicznego, [REDACTED]</b>					
Optymistyczny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pesymistyczny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Perspektywa płatnika publicznego, [REDACTED]</b>					
Optymistyczny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pesymistyczny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Perspektywa płatnika publicznego, [REDACTED]</b>					
Optymistyczny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pesymistyczny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 7.3. Wyniki dla perspektywy płatnika publicznego i pacjentów

#### 7.3.1. Nieograniczony czas terapii

Tabela 80.

Wyniki analizy wrażliwości – populacja SOT, nieograniczony czas terapii, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

Scenariusz	NAT		GA		FNG		NAT vs GA		NAT vs FNG	
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	QALY	Koszty	ICUR	Cena progowa	ICUR	Cena progowa
Podstawowy	█	█	7,69	435 644 zł	7,80	712 760 zł	█	█	█	█
1	█	█	7,12	374 390 zł	7,22	648 843 zł	█	█	█	█
2a	█	█	6,84	435 644 zł	6,93	712 760 zł	█	█	█	█
2b	█	█	10,61	777 454 zł	10,74	1 126 885 zł	█	█	█	█
2c	█	█	10,61	435 644 zł	10,74	712 760 zł	█	█	█	█
3	█	█	7,39	363 418 zł	-	-	█	█		
4a	█	█	7,69	435 644 zł	7,80	712 760 zł	█	█	█	█
4b	█	█	8,39	445 983 zł	8,39	741 982 zł	█	█	█	█
4c	█	█	7,69	435 644 zł	7,80	712 760 zł	█	█	█	█
4d	█	█	6,90	421 871 zł	7,09	674 420 zł	█	█	█	█
4e	█	█	7,69	435 644 zł	7,53	698 575 zł	█	█	█	█
5a	█	█	7,51	428 500 zł	7,61	693 261 zł	█	█	█	█
5b	█	█	7,90	443 772 zł	8,01	734 987 zł	█	█	█	█
6a	█	█	7,69	435 644 zł	7,80	712 760 zł	█	█	█	█
6b	█	█	7,69	434 783 zł	7,80	712 183 zł	█	█	█	█
6c	█	█	7,69	435 644 zł	7,80	712 760 zł	█	█	█	█

Scenariusz	Wzrost	Waga	Wiek	Wzrost	Waga	Wiek	Wzrost	Waga	Wiek	Wzrost	Waga	Wiek
6d	█	█	7,69	436 628 zł	7,79	713 338 zł	█	█	█	█	█	█
7a	█	█	7,61	466 276 zł	7,72	744 620 zł	█	█	█	█	█	█
7b	█	█	7,60	401 386 zł	7,70	676 253 zł	█	█	█	█	█	█
8	█	█	7,69	435 644 zł	7,80	712 760 zł	█	█	█	█	█	█
9a	█	█	9,11	435 644 zł	9,21	712 760 zł	█	█	█	█	█	█
9b	█	█	8,66	435 644 zł	8,76	712 760 zł	█	█	█	█	█	█
9c	█	█	7,69	435 644 zł	7,79	712 760 zł	█	█	█	█	█	█
10a	█	█	7,74	435 644 zł	7,85	712 760 zł	█	█	█	█	█	█
10b	█	█	7,25	435 644 zł	7,39	712 760 zł	█	█	█	█	█	█
11a	█	█	7,69	435 644 zł	7,80	712 760 zł	█	█	█	█	█	█
11b	█	█	7,69	435 644 zł	7,80	712 760 zł	█	█	█	█	█	█
12a	█	█	7,76	435 644 zł	7,80	712 760 zł	█	█	█	█	█	█
12b	█	█	7,41	435 644 zł	7,47	712 760 zł	█	█	█	█	█	█
13	█	█	7,69	433 398 zł	-	-	█	█	█	█	█	█
14a	█	█	7,69	452 653 zł	7,80	729 824 zł	█	█	█	█	█	█
14b	█	█	7,69	647 461 zł	7,80	924 093 zł	█	█	█	█	█	█
15a	█	█	7,69	431 855 zł	7,80	709 337 zł	█	█	█	█	█	█
15b	█	█	7,69	439 433 zł	7,80	716 183 zł	█	█	█	█	█	█
16a	█	█	7,69	435 644 zł	7,80	712 760 zł	█	█	█	█	█	█
16b	█	█	7,69	435 644 zł	7,80	712 760 zł	█	█	█	█	█	█
17a	█	█	7,69	435 644 zł	7,80	712 760 zł	█	█	█	█	█	█
17b	█	█	7,69	435 644 zł	7,80	712 760 zł	█	█	█	█	█	█



Scenariusz	NAT		GA		FNG		NAT vs GA		NAT vs FNG	
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	QALY	Koszty	ICUR	Cena progowa	ICUR	Cena progowa
18	█	█	7,69	435 644 zł	7,80	712 760 zł	█	█	█	█
19a	█	█	7,69	435 644 zł	7,80	712 760 zł	█	█	█	█
19b	█	█	7,69	436 219 zł	7,80	715 973 zł	█	█	█	█
19c	█	█	7,69	435 644 zł	7,80	712 760 zł	█	█	█	█
19d	█	█	7,69	435 072 zł	7,79	709 587 zł	█	█	█	█
█										
Podstawowy	█	█	7,69	435 644 zł	7,80	712 760 zł	█	█	█	█
1	█	█	7,12	374 390 zł	7,22	648 843 zł	█	█	█	█
2a	█	█	6,84	435 644 zł	6,93	712 760 zł	█	█	█	█
2b	█	█	10,61	777 454 zł	10,74	1 126 885 zł	█	█	█	█
2c	█	█	10,61	435 644 zł	10,74	712 760 zł	█	█	█	█
3	█	█	7,39	363 418 zł	-	-	█	█		
4a	█	█	7,69	435 644 zł	7,80	712 760 zł	█	█	█	█
4b	█	█	8,39	445 983 zł	8,39	741 982 zł	█	█	█	█
4c	█	█	7,69	435 644 zł	7,80	712 760 zł	█	█	█	█
4d	█	█	6,90	421 871 zł	7,09	674 420 zł	█	█	█	█
4e	█	█	7,69	435 644 zł	7,53	698 575 zł	█	█	█	█
5a	█	█	7,51	428 500 zł	7,61	693 261 zł	█	█	█	█
5b	█	█	7,90	443 772 zł	8,01	734 987 zł	█	█	█	█
6a	█	█	7,69	435 644 zł	7,80	712 760 zł	█	█	█	█
6b	█	█	7,69	434 783 zł	7,80	712 183 zł	█	█	█	█
6c	█	█	7,69	435 644 zł	7,80	712 760 zł	█	█	█	█

Scenariusz	QALY	QALY	QALY	QALY	QALY	QALY	QALY	QALY	QALY	QALY	QALY
6d	█	█	7,69	436 628 zł	7,79	713 338 zł	█	█	█	█	█
7a	█	█	7,61	466 276 zł	7,72	744 620 zł	█	█	█	█	█
7b	█	█	7,60	401 386 zł	7,70	676 253 zł	█	█	█	█	█
8	█	█	7,69	435 644 zł	7,80	712 760 zł	█	█	█	█	█
9a	█	█	9,11	435 644 zł	9,21	712 760 zł	█	█	█	█	█
9b	█	█	8,66	435 644 zł	8,76	712 760 zł	█	█	█	█	█
9c	█	█	7,69	435 644 zł	7,79	712 760 zł	█	█	█	█	█
10a	█	█	7,74	435 644 zł	7,85	712 760 zł	█	█	█	█	█
10b	█	█	7,25	435 644 zł	7,39	712 760 zł	█	█	█	█	█
11a	█	█	7,69	435 644 zł	7,80	712 760 zł	█	█	█	█	█
11b	█	█	7,69	435 644 zł	7,80	712 760 zł	█	█	█	█	█
12a	█	█	7,76	435 644 zł	7,80	712 760 zł	█	█	█	█	█
12b	█	█	7,41	435 644 zł	7,47	712 760 zł	█	█	█	█	█
13	█	█	7,69	433 398 zł	-	-	█	█	█	█	█
14a	█	█	7,69	452 653 zł	7,80	729 824 zł	█	█	█	█	█
14b	█	█	7,69	647 461 zł	7,80	924 093 zł	█	█	█	█	█
15a	█	█	7,69	431 855 zł	7,80	709 337 zł	█	█	█	█	█
15b	█	█	7,69	439 433 zł	7,80	716 183 zł	█	█	█	█	█
16a	█	█	7,69	435 644 zł	7,80	712 760 zł	█	█	█	█	█
16b	█	█	7,69	435 644 zł	7,80	712 760 zł	█	█	█	█	█
17a	█	█	7,69	435 644 zł	7,80	712 760 zł	█	█	█	█	█
17b	█	█	7,69	435 644 zł	7,80	712 760 zł	█	█	█	█	█

Scenariusz	NAT		GA		FNG		NAT vs GA		NAT vs FNG	
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	QALY	Koszty	ICUR	Cena progowa	ICUR	Cena progowa
18	█	█	7,69	435 644 zł	7,80	712 760 zł	█	█	█	█
19a	█	█	7,69	435 644 zł	7,80	712 760 zł	█	█	█	█
19b	█	█	7,69	436 219 zł	7,80	715 973 zł	█	█	█	█
19c	█	█	7,69	435 644 zł	7,80	712 760 zł	█	█	█	█
19d	█	█	7,69	435 072 zł	7,79	709 587 zł	█	█	█	█

Tabela 81.  
Wyniki analizy wrażliwości – populacja RES, nieograniczony czas terapii, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

Scenariusz	NAT		IFNB		FNG		NAT vs IFNB		NAT vs FNG	
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	QALY	Koszty	ICUR	Cena progowa	ICUR	Cena progowa
	█									
Podstawowy	█	█	6,16	497 971 zł	6,35	707 362 zł	█	█	█	█
1	█	█	6,02	432 576 zł	6,24	642 236 zł	█	█	█	█
2a	█	█	5,60	497 971 zł	5,78	707 362 zł	█	█	█	█
2b	█	█	7,91	873 254 zł	8,04	1 121 081 zł	█	█	█	█
2c	█	█	7,91	497 971 zł	8,04	707 362 zł	█	█	█	█
3	█	█	5,89	415 988 zł	-	-	█	█		
4a	█	█	6,16	497 971 zł	6,35	707 362 zł	█	█	█	█
4b	█	█	6,99	520 566 zł	7,88	789 115 zł	█	█	█	█
4c	█	█	6,16	497 971 zł	6,35	707 362 zł	█	█	█	█
4d	█	█	5,28	472 335 zł	4,34	587 271 zł	█	█	█	█
5a	█	█	6,03	487 769 zł	6,22	688 796 zł	█	█	█	█

5b	█	█	6,31	509 667 zł	6,49	728 385 zł	█	█	█	█
6a	█	█	6,16	497 971 zł	6,35	707 362 zł	█	█	█	█
6b	█	█	6,17	495 975 zł	6,35	706 732 zł	█	█	█	█
6c	█	█	6,16	497 971 zł	6,35	707 362 zł	█	█	█	█
6d	█	█	6,16	499 967 zł	6,34	708 203 zł	█	█	█	█
7a	█	█	5,95	533 785 zł	6,12	744 047 zł	█	█	█	█
7b	█	█	6,24	457 241 zł	6,43	665 218 zł	█	█	█	█
8	█	█	6,16	497 971 zł	6,35	707 362 zł	█	█	█	█
9a	█	█	7,84	497 971 zł	8,05	707 362 zł	█	█	█	█
9b	█	█	7,38	497 971 zł	7,58	707 362 zł	█	█	█	█
9c	█	█	6,47	497 971 zł	6,66	707 362 zł	█	█	█	█
10a	█	█	6,27	497 971 zł	6,44	707 362 zł	█	█	█	█
10b	█	█	5,33	497 971 zł	5,63	707 362 zł	█	█	█	█
11a	█	█	6,16	497 971 zł	6,35	707 362 zł	█	█	█	█
11b	█	█	6,16	497 971 zł	6,35	707 362 zł	█	█	█	█
12a	█	█	6,42	497 971 zł	6,35	707 362 zł	█	█	█	█
12b	█	█	5,56	497 971 zł	6,05	707 362 zł	█	█	█	█
13	█	█	6,16	480 291 zł	-	-	█	█	█	█
14a	█	█	6,16	513 085 zł	6,35	722 283 zł	█	█	█	█
14b	█	█	6,16	722 125 zł	6,35	932 271 zł	█	█	█	█
15a	█	█	6,16	490 748 zł	6,35	701 272 zł	█	█	█	█
15b	█	█	6,16	505 194 zł	6,35	713 453 zł	█	█	█	█

Scenariusz	NAT		IFNB		FNG		NAT vs IFNB		NAT vs FNG	
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	QALY	Koszty	ICUR	Cena progowa	ICUR	Cena progowa
16a	█	█	6,16	497 971 zł	6,35	707 362 zł	█	█	█	█
16b	█	█	6,16	497 971 zł	6,35	707 362 zł	█	█	█	█
17a	█	█	6,16	497 971 zł	6,35	707 362 zł	█	█	█	█
17b	█	█	6,16	497 971 zł	6,35	707 362 zł	█	█	█	█
18	█	█	6,16	497 971 zł	6,35	707 362 zł	█	█	█	█
19a	█	█	6,16	497 971 zł	6,35	707 362 zł	█	█	█	█
19b	█	█	6,17	499 887 zł	6,35	709 980 zł	█	█	█	█
19c	█	█	6,16	497 971 zł	6,35	707 362 zł	█	█	█	█
19d	█	█	6,16	496 085 zł	6,34	704 773 zł	█	█	█	█
█										
Podstawowy	█	█	6,16	497 971 zł	6,35	707 362 zł	█	█	█	█
1	█	█	6,02	432 576 zł	6,24	642 236 zł	█	█	█	█
2a	█	█	5,60	497 971 zł	5,78	707 362 zł	█	█	█	█
2b	█	█	7,91	873 254 zł	8,04	1 121 081 zł	█	█	█	█
2c	█	█	7,91	497 971 zł	8,04	707 362 zł	█	█	█	█
3	█	█	5,89	415 988 zł	-	-	█	█		
4a	█	█	6,16	497 971 zł	6,35	707 362 zł	█	█	█	█
4b	█	█	6,99	520 566 zł	7,88	789 115 zł	█	█	█	█
4c	█	█	6,16	497 971 zł	6,35	707 362 zł	█	█	█	█
4d	█	█	5,28	472 335 zł	4,34	587 271 zł	█	█	█	█
5a	█	█	6,03	487 769 zł	6,22	688 796 zł	█	█	█	█

5b	█	█	6,31	509 667 zł	6,49	728 385 zł	█	█	█	█
6a	█	█	6,16	497 971 zł	6,35	707 362 zł	█	█	█	█
6b	█	█	6,17	495 975 zł	6,35	706 732 zł	█	█	█	█
6c	█	█	6,16	497 971 zł	6,35	707 362 zł	█	█	█	█
6d	█	█	6,16	499 967 zł	6,34	708 203 zł	█	█	█	█
7a	█	█	5,95	533 785 zł	6,12	744 047 zł	█	█	█	█
7b	█	█	6,24	457 241 zł	6,43	665 218 zł	█	█	█	█
8	█	█	6,16	497 971 zł	6,35	707 362 zł	█	█	█	█
9a	█	█	7,84	497 971 zł	8,05	707 362 zł	█	█	█	█
9b	█	█	7,38	497 971 zł	7,58	707 362 zł	█	█	█	█
9c	█	█	6,47	497 971 zł	6,66	707 362 zł	█	█	█	█
10a	█	█	6,27	497 971 zł	6,44	707 362 zł	█	█	█	█
10b	█	█	5,33	497 971 zł	5,63	707 362 zł	█	█	█	█
11a	█	█	6,16	497 971 zł	6,35	707 362 zł	█	█	█	█
11b	█	█	6,16	497 971 zł	6,35	707 362 zł	█	█	█	█
12a	█	█	6,42	497 971 zł	6,35	707 362 zł	█	█	█	█
12b	█	█	5,56	497 971 zł	6,05	707 362 zł	█	█	█	█
13	█	█	6,16	480 291 zł	-	-	█	█		
14a	█	█	6,16	513 085 zł	6,35	722 283 zł	█	█	█	█
14b	█	█	6,16	722 125 zł	6,35	932 271 zł	█	█	█	█
15a	█	█	6,16	490 748 zł	6,35	701 272 zł	█	█	█	█
15b	█	█	6,16	505 194 zł	6,35	713 453 zł	█	█	█	█

Scenariusz	NAT		IFNB		FNG		NAT vs IFNB		NAT vs FNG	
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	QALY	Koszty	ICUR	Cena progowa	ICUR	Cena progowa
16a	█	█	6,16	497 971 zł	6,35	707 362 zł	█	█	█	█
16b	█	█	6,16	497 971 zł	6,35	707 362 zł	█	█	█	█
17a	█	█	6,16	497 971 zł	6,35	707 362 zł	█	█	█	█
17b	█	█	6,16	497 971 zł	6,35	707 362 zł	█	█	█	█
18	█	█	6,16	497 971 zł	6,35	707 362 zł	█	█	█	█
19a	█	█	6,16	497 971 zł	6,35	707 362 zł	█	█	█	█
19b	█	█	6,17	499 887 zł	6,35	709 980 zł	█	█	█	█
19c	█	█	6,16	497 971 zł	6,35	707 362 zł	█	█	█	█
19d	█	█	6,16	496 085 zł	6,34	704 773 zł	█	█	█	█

Tabela 82.  
Wyniki analizy wrażliwości – porównanie z BSC, nieograniczony czas terapii, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

Scenariusz	NAT		BSC		NAT vs BSC	
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	ICUR	Cena progowa
Podstawowy	█	█	6,85	251 607 zł	█	█
1	█	█	6,53	193 505 zł	█	█
2a	█	█	6,16	251 607 zł	█	█
2b	█	█	9,07	538 544 zł	█	█
2c	█	█	9,07	251 607 zł	█	█
4a	█	█	6,85	251 607 zł	█	█
4b	█	█	6,85	251 607 zł	█	█

4c	■	■	6,85	251 607 zł	■	■
4d	■	■	6,85	251 607 zł	■	■
4e	■	■	6,85	251 607 zł	■	■
5a	■	■	6,85	251 607 zł	■	■
5b	■	■	6,85	251 607 zł	■	■
6a	■	■	6,85	251 607 zł	■	■
6b	■	■	6,85	251 607 zł	■	■
6c	■	■	6,85	251 607 zł	■	■
6d	■	■	6,85	251 607 zł	■	■
7a	■	■	6,70	283 259 zł	■	■
7b	■	■	6,84	216 634 zł	■	■
8	■	■	6,85	251 607 zł	■	■
9a	■	■	8,45	251 607 zł	■	■
9b	■	■	7,95	251 607 zł	■	■
9c	■	■	6,94	251 607 zł	■	■
10a	■	■	6,91	251 607 zł	■	■
10b	■	■	6,38	251 607 zł	■	■
11a	■	■	6,85	251 607 zł	■	■
11b	■	■	6,85	251 607 zł	■	■
12a	■	■	6,85	251 607 zł	■	■
12b	■	■	6,85	251 607 zł	■	■
14a	■	■	6,85	266 881 zł	■	■



Scenariusz	NAT		BSC		NAT vs BSC	
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	ICUR	Cena progowa
14b	█	█	6,85	473 936 zł	█	█
15a	█	█	6,85	247 508 zł	█	█
15b	█	█	6,85	255 706 zł	█	█
16a	█	█	6,85	251 607 zł	█	█
16b	█	█	6,85	251 607 zł	█	█
17a	█	█	6,85	251 607 zł	█	█
17b	█	█	6,85	251 607 zł	█	█
18	█	█	6,85	251 607 zł	█	█
19a	█	█	6,85	251 607 zł	█	█
19b	█	█	6,85	251 607 zł	█	█
19c	█	█	6,85	251 607 zł	█	█
19d	█	█	6,85	251 607 zł	█	█
█						
Podstawowy	█	█	6,85	251 607 zł	█	█
1	█	█	6,53	193 505 zł	█	█
2a	█	█	6,16	251 607 zł	█	█
2b	█	█	9,07	538 544 zł	█	█
2c	█	█	9,07	251 607 zł	█	█
4a	█	█	6,85	251 607 zł	█	█
4b	█	█	6,85	251 607 zł	█	█
4c	█	█	6,85	251 607 zł	█	█
4d	█	█	6,85	251 607 zł	█	█

4e	■	■	6,85	251 607 zł	■	■
5a	■	■	6,85	251 607 zł	■	■
5b	■	■	6,85	251 607 zł	■	■
6a	■	■	6,85	251 607 zł	■	■
6b	■	■	6,85	251 607 zł	■	■
6c	■	■	6,85	251 607 zł	■	■
6d	■	■	6,85	251 607 zł	■	■
7a	■	■	6,70	283 259 zł	■	■
7b	■	■	6,84	216 634 zł	■	■
8	■	■	6,85	251 607 zł	■	■
9a	■	■	8,45	251 607 zł	■	■
9b	■	■	7,95	251 607 zł	■	■
9c	■	■	6,94	251 607 zł	■	■
10a	■	■	6,91	251 607 zł	■	■
10b	■	■	6,38	251 607 zł	■	■
11a	■	■	6,85	251 607 zł	■	■
11b	■	■	6,85	251 607 zł	■	■
12a	■	■	6,85	251 607 zł	■	■
12b	■	■	6,85	251 607 zł	■	■
14a	■	■	6,85	266 881 zł	■	■
14b	■	■	6,85	473 936 zł	■	■
15a	■	■	6,85	247 508 zł	■	■

Scenariusz	NAT		BSC		NAT vs BSC	
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	ICUR	Cena progowa
15b	█	█	6,85	255 706 zł	█	█
16a	█	█	6,85	251 607 zł	█	█
16b	█	█	6,85	251 607 zł	█	█
17a	█	█	6,85	251 607 zł	█	█
17b	█	█	6,85	251 607 zł	█	█
18	█	█	6,85	251 607 zł	█	█
19a	█	█	6,85	251 607 zł	█	█
19b	█	█	6,85	251 607 zł	█	█
19c	█	█	6,85	251 607 zł	█	█
19d	█	█	6,85	251 607 zł	█	█

### 7.3.2. Czas terapii ograniczony do 5 lat

Tabela 83.  
Wyniki analizy wrażliwości – populacja SOT, czas terapii ograniczony do 5 lat, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

Scenariusz	NAT		GA		FNG		NAT vs GA		NAT vs FNG	
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	QALY	Koszty	ICUR	Cena progowa	ICUR	Cena progowa
Podstawowy	█	█	7,39	363 418 zł	7,48	543 236 zł	█	█	█	█
1	█	█	6,96	305 018 zł	7,03	484 816 zł	█	█	█	█
2a	█	█	6,61	363 418 zł	6,69	543 236 zł	█	█	█	█
2b	█	█	9,98	660 717 zł	10,09	857 673 zł	█	█	█	█

2c	█	█	9,98	363 418 zł	10,09	543 236 zł	█	█	█	█
3	█	█	7,39	363 418 zł	-	-	█	█		
4a	█	█	7,39	363 418 zł	7,48	543 236 zł	█	█	█	█
4b	█	█	7,78	361 724 zł	7,82	545 472 zł	█	█	█	█
4c	█	█	7,39	363 418 zł	7,48	543 236 zł	█	█	█	█
4d	█	█	6,89	364 720 zł	7,02	538 915 zł	█	█	█	█
4e	█	█	7,39	363 418 zł	7,31	541 833 zł	█	█	█	█
5a	█	█	7,29	362 015 zł	7,36	538 105 zł	█	█	█	█
5b	█	█	7,50	364 865 zł	7,60	548 582 zł	█	█	█	█
6a	█	█	7,39	363 418 zł	7,48	543 236 zł	█	█	█	█
6b	█	█	7,39	362 891 zł	7,48	542 870 zł	█	█	█	█
6c	█	█	7,39	363 418 zł	7,48	543 236 zł	█	█	█	█
6d	█	█	7,39	364 021 zł	7,48	543 603 zł	█	█	█	█
7a	█	█	7,28	394 032 zł	7,37	574 004 zł	█	█	█	█
7b	█	█	7,34	329 773 zł	7,42	509 263 zł	█	█	█	█
8	█	█	7,39	363 418 zł	7,48	543 236 zł	█	█	█	█
9a	█	█	8,87	363 418 zł	8,95	543 236 zł	█	█	█	█
9b	█	█	8,41	363 418 zł	8,48	543 236 zł	█	█	█	█
9c	█	█	7,42	363 418 zł	7,50	543 236 zł	█	█	█	█
10a	█	█	7,45	363 418 zł	7,53	543 236 zł	█	█	█	█
10b	█	█	6,94	363 418 zł	7,05	543 236 zł	█	█	█	█
11a	█	█	7,39	363 418 zł	7,48	543 236 zł	█	█	█	█

Scenariusz	NAT		GA		FNG		NAT vs GA		NAT vs FNG	
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	QALY	Koszty	ICUR	Cena progowa	ICUR	Cena progowa
11b	█	█	7,39	363 418 zł	7,48	543 236 zł	█	█	█	█
12a	█	█	7,43	363 418 zł	7,48	543 236 zł	█	█	█	█
12b	█	█	7,23	363 418 zł	7,28	543 236 zł	█	█	█	█
13	█	█	7,39	362 045 zł	-	-	█	█	█	█
14a	█	█	7,39	379 657 zł	7,48	559 754 zł	█	█	█	█
14b	█	█	7,39	578 628 zł	7,48	757 909 zł	█	█	█	█
15a	█	█	7,39	359 501 zł	7,48	539 558 zł	█	█	█	█
15b	█	█	7,39	367 335 zł	7,48	546 914 zł	█	█	█	█
16a	█	█	7,39	363 418 zł	7,48	543 236 zł	█	█	█	█
16b	█	█	7,39	363 418 zł	7,48	543 236 zł	█	█	█	█
17a	█	█	7,39	363 418 zł	7,48	543 236 zł	█	█	█	█
17b	█	█	7,39	363 418 zł	7,48	543 236 zł	█	█	█	█
18	█	█	7,39	363 418 zł	7,48	543 236 zł	█	█	█	█
19a	█	█	7,39	363 418 zł	7,48	543 236 zł	█	█	█	█
19b	█	█	7,39	363 556 zł	7,48	544 077 zł	█	█	█	█
19c	█	█	7,39	363 418 zł	7,48	543 236 zł	█	█	█	█
19d	█	█	7,39	363 280 zł	7,47	542 398 zł	█	█	█	█
Podstawowy	█	█	7,39	363 418 zł	7,48	543 236 zł	█	█	█	█
1	█	█	6,96	305 018 zł	7,03	484 816 zł	█	█	█	█
2a	█	█	6,61	363 418 zł	6,69	543 236 zł	█	█	█	█
2b	█	█	9,98	660 717 zł	10,09	857 673 zł	█	█	█	█

Scenariusz										
2c	■	■	9,98	363 418 zł	10,09	543 236 zł	■	■	■	■
3	■	■	7,39	363 418 zł	-	-	■	■	■	■
4a	■	■	7,39	363 418 zł	7,48	543 236 zł	■	■	■	■
4b	■	■	7,78	361 724 zł	7,82	545 472 zł	■	■	■	■
4c	■	■	7,39	363 418 zł	7,48	543 236 zł	■	■	■	■
4d	■	■	6,89	364 720 zł	7,02	538 915 zł	■	■	■	■
4e	■	■	7,39	363 418 zł	7,31	541 833 zł	■	■	■	■
5a	■	■	7,29	362 015 zł	7,36	538 105 zł	■	■	■	■
5b	■	■	7,50	364 865 zł	7,60	548 582 zł	■	■	■	■
6a	■	■	7,39	363 418 zł	7,48	543 236 zł	■	■	■	■
6b	■	■	7,39	362 891 zł	7,48	542 870 zł	■	■	■	■
6c	■	■	7,39	363 418 zł	7,48	543 236 zł	■	■	■	■
6d	■	■	7,39	364 021 zł	7,48	543 603 zł	■	■	■	■
7a	■	■	7,28	394 032 zł	7,37	574 004 zł	■	■	■	■
7b	■	■	7,34	329 773 zł	7,42	509 263 zł	■	■	■	■
8	■	■	7,39	363 418 zł	7,48	543 236 zł	■	■	■	■
9a	■	■	8,87	363 418 zł	8,95	543 236 zł	■	■	■	■
9b	■	■	8,41	363 418 zł	8,48	543 236 zł	■	■	■	■
9c	■	■	7,42	363 418 zł	7,50	543 236 zł	■	■	■	■
10a	■	■	7,45	363 418 zł	7,53	543 236 zł	■	■	■	■
10b	■	■	6,94	363 418 zł	7,05	543 236 zł	■	■	■	■
11a	■	■	7,39	363 418 zł	7,48	543 236 zł	■	■	■	■

Scenariusz	NAT		GA		FNG		NAT vs GA		NAT vs FNG	
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	QALY	Koszty	ICUR	Cena progowa	ICUR	Cena progowa
11b	■	■	7,39	363 418 zł	7,48	543 236 zł	■	■	■	■
12a	■	■	7,43	363 418 zł	7,48	543 236 zł	■	■	■	■
12b	■	■	7,23	363 418 zł	7,28	543 236 zł	■	■	■	■
13	■	■	7,39	362 045 zł	-	-	■	■		
14a	■	■	7,39	379 857 zł	7,48	559 754 zł	■	■	■	■
14b	■	■	7,39	578 628 zł	7,48	757 909 zł	■	■	■	■
15a	■	■	7,39	359 501 zł	7,48	539 558 zł	■	■	■	■
15b	■	■	7,39	367 335 zł	7,48	546 914 zł	■	■	■	■
16a	■	■	7,39	363 418 zł	7,48	543 236 zł	■	■	■	■
16b	■	■	7,39	363 418 zł	7,48	543 236 zł	■	■	■	■
17a	■	■	7,39	363 418 zł	7,48	543 236 zł	■	■	■	■
17b	■	■	7,39	363 418 zł	7,48	543 236 zł	■	■	■	■
18	■	■	7,39	363 418 zł	7,48	543 236 zł	■	■	■	■
19a	■	■	7,39	363 418 zł	7,48	543 236 zł	■	■	■	■
19b	■	■	7,39	363 556 zł	7,48	544 077 zł	■	■	■	■
19c	■	■	7,39	363 418 zł	7,48	543 236 zł	■	■	■	■
19d	■	■	7,39	363 280 zł	7,47	542 398 zł	■	■	■	■

Tabela 84.  
Wyniki analizy wrażliwości – populacja RES, czas terapii ograniczony do 5 lat, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

Scenariusz	IFNE		ENG		ICUR		Cena prognozowana	
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	QALY	Koszty	ICUR	Cena prognowa
Podstawowy	█	█	5,89	415 988 zł	6,05	569 983 zł	█	█
1	█	█	5,88	354 096 zł	6,05	508 095 zł	█	█
2a	█	█	5,39	415 988 zł	5,55	569 983 zł	█	█
2b	█	█	7,31	740 138 zł	7,48	908 250 zł	█	█
2c	█	█	7,31	415 988 zł	7,48	569 983 zł	█	█
3	█	█	5,89	415 988 zł	-	-	█	█
4a	█	█	5,89	415 988 zł	6,05	569 983 zł	█	█
4b	█	█	6,33	416 525 zł	6,91	579 429 zł	█	█
4c	█	█	5,89	415 988 zł	6,05	569 983 zł	█	█
4d	█	█	5,31	414 058 zł	4,49	540 135 zł	█	█
5a	█	█	5,82	413 686 zł	5,98	564 381 zł	█	█
5b	█	█	5,96	418 381 zł	6,12	575 824 zł	█	█
6a	█	█	5,89	415 988 zł	6,05	569 983 zł	█	█
6b	█	█	5,89	414 768 zł	6,05	569 558 zł	█	█
6c	█	█	5,89	415 988 zł	6,05	569 983 zł	█	█
6d	█	█	5,88	417 209 zł	6,05	570 550 zł	█	█
7a	█	█	5,64	451 845 zł	5,80	606 042 zł	█	█
7b	█	█	6,01	375 779 zł	6,17	529 403 zł	█	█
8	█	█	5,89	415 988 zł	6,05	569 983 zł	█	█
9a	█	█	7,64	415 988 zł	7,81	569 983 zł	█	█



Scenariusz	NAT		IFNB		FNG		NAT vs IFNB		NAT vs FNG	
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	QALY	Koszty	ICUR	Cena progowa	ICUR	Cena progowa
9b	█	█	7,16	415 988 zł	7,32	569 983 zł	█	█	█	█
9c	█	█	6,24	415 988 zł	6,40	569 983 zł	█	█	█	█
10a	█	█	5,99	415 988 zł	6,15	569 983 zł	█	█	█	█
10b	█	█	5,03	415 988 zł	5,28	569 983 zł	█	█	█	█
11a	█	█	5,89	415 988 zł	6,05	569 983 zł	█	█	█	█
11b	█	█	5,89	415 988 zł	6,05	569 983 zł	█	█	█	█
12a	█	█	6,04	415 988 zł	6,05	569 983 zł	█	█	█	█
12b	█	█	5,53	415 988 zł	5,86	569 983 zł	█	█	█	█
13	█	█	5,89	405 207 zł	-	-	█	█		
14a	█	█	5,89	430 331 zł	6,05	584 322 zł	█	█	█	█
14b	█	█	5,89	643 482 zł	6,05	797 457 zł	█	█	█	█
15a	█	█	5,89	408 571 zł	6,05	563 360 zł	█	█	█	█
15b	█	█	5,89	423 405 zł	6,05	576 606 zł	█	█	█	█
16a	█	█	5,89	415 988 zł	6,05	569 983 zł	█	█	█	█
16b	█	█	5,89	415 988 zł	6,05	569 983 zł	█	█	█	█
17a	█	█	5,89	415 988 zł	6,05	569 983 zł	█	█	█	█
17b	█	█	5,89	415 988 zł	6,05	569 983 zł	█	█	█	█
18	█	█	5,89	415 988 zł	6,05	569 983 zł	█	█	█	█
19a	█	█	5,89	415 988 zł	6,05	569 983 zł	█	█	█	█
19b	█	█	5,89	416 448 zł	6,05	570 777 zł	█	█	█	█
19c	█	█	5,89	415 988 zł	6,05	569 983 zł	█	█	█	█
19d	█	█	5,88	415 530 zł	6,05	569 191 zł	█	█	█	█



[Redacted]

Podstawowy	[Redacted]	[Redacted]	5,89	415 988 zł	6,05	569 983 zł	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
1	[Redacted]	[Redacted]	5,88	354 096 zł	6,05	508 095 zł	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
2a	[Redacted]	[Redacted]	5,39	415 988 zł	5,55	569 983 zł	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
2b	[Redacted]	[Redacted]	7,31	740 138 zł	7,48	908 250 zł	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
2c	[Redacted]	[Redacted]	7,31	415 988 zł	7,48	569 983 zł	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
3	[Redacted]	[Redacted]	5,89	415 988 zł	-	-	[Redacted]	[Redacted]		
4a	[Redacted]	[Redacted]	5,89	415 988 zł	6,05	569 983 zł	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
4b	[Redacted]	[Redacted]	6,33	416 525 zł	6,91	579 429 zł	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
4c	[Redacted]	[Redacted]	5,89	415 988 zł	6,05	569 983 zł	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
4d	[Redacted]	[Redacted]	5,31	414 058 zł	4,49	540 135 zł	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
5a	[Redacted]	[Redacted]	5,82	413 686 zł	5,98	564 381 zł	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
5b	[Redacted]	[Redacted]	5,96	418 381 zł	6,12	575 824 zł	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
6a	[Redacted]	[Redacted]	5,89	415 988 zł	6,05	569 983 zł	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
6b	[Redacted]	[Redacted]	5,89	414 768 zł	6,05	569 558 zł	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
6c	[Redacted]	[Redacted]	5,89	415 988 zł	6,05	569 983 zł	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
6d	[Redacted]	[Redacted]	5,88	417 209 zł	6,05	570 550 zł	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
7a	[Redacted]	[Redacted]	5,64	451 845 zł	5,80	606 042 zł	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
7b	[Redacted]	[Redacted]	6,01	375 779 zł	6,17	529 403 zł	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
8	[Redacted]	[Redacted]	5,89	415 988 zł	6,05	569 983 zł	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
9a	[Redacted]	[Redacted]	7,64	415 988 zł	7,81	569 983 zł	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
9b	[Redacted]	[Redacted]	7,16	415 988 zł	7,32	569 983 zł	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Scenariusz	NAT		IFNB		FNG		NAT vs IFNB		NAT vs FNG	
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	QALY	Koszty	ICUR	Cena progowa	ICUR	Cena progowa
9c	█	█	6,24	415 988 zł	6,40	569 983 zł	█	█	█	█
10a	█	█	5,99	415 988 zł	6,15	569 983 zł	█	█	█	█
10b	█	█	5,03	415 988 zł	5,28	569 983 zł	█	█	█	█
11a	█	█	5,89	415 988 zł	6,05	569 983 zł	█	█	█	█
11b	█	█	5,89	415 988 zł	6,05	569 983 zł	█	█	█	█
12a	█	█	6,04	415 988 zł	6,05	569 983 zł	█	█	█	█
12b	█	█	5,53	415 988 zł	5,86	569 983 zł	█	█	█	█
13	█	█	5,89	405 207 zł	-	-	█	█		
14a	█	█	5,89	430 331 zł	6,05	584 322 zł	█	█	█	█
14b	█	█	5,89	643 482 zł	6,05	797 457 zł	█	█	█	█
15a	█	█	5,89	408 571 zł	6,05	563 360 zł	█	█	█	█
15b	█	█	5,89	423 405 zł	6,05	576 606 zł	█	█	█	█
16a	█	█	5,89	415 988 zł	6,05	569 983 zł	█	█	█	█
16b	█	█	5,89	415 988 zł	6,05	569 983 zł	█	█	█	█
17a	█	█	5,89	415 988 zł	6,05	569 983 zł	█	█	█	█
17b	█	█	5,89	415 988 zł	6,05	569 983 zł	█	█	█	█
18	█	█	5,89	415 988 zł	6,05	569 983 zł	█	█	█	█
19a	█	█	5,89	415 988 zł	6,05	569 983 zł	█	█	█	█
19b	█	█	5,89	416 448 zł	6,05	570 777 zł	█	█	█	█
19c	█	█	5,89	415 988 zł	6,05	569 983 zł	█	█	█	█
19d	█	█	5,88	415 530 zł	6,05	569 191 zł	█	█	█	█

Tabela 85.  
Wyniki analizy wrażliwości – porównanie z BSC, czas terapii ograniczony do 5 lat, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

Scenariusz	A1		B1		ICUR	Cena progowa
	QALY	Koszty	QALY	Koszty		
Podstawowy	█	█	6,85	251 607 zł	█	█
1	█	█	6,53	193 505 zł	█	█
2a	█	█	6,16	251 607 zł	█	█
2b	█	█	9,07	538 544 zł	█	█
2c	█	█	9,07	251 607 zł	█	█
4a	█	█	6,85	251 607 zł	█	█
4b	█	█	6,85	251 607 zł	█	█
4c	█	█	6,85	251 607 zł	█	█
4d	█	█	6,85	251 607 zł	█	█
4e	█	█	6,85	251 607 zł	█	█
5a	█	█	6,85	251 607 zł	█	█
5b	█	█	6,85	251 607 zł	█	█
6a	█	█	6,85	251 607 zł	█	█
6b	█	█	6,85	251 607 zł	█	█
6c	█	█	6,85	251 607 zł	█	█
6d	█	█	6,85	251 607 zł	█	█
7a	█	█	6,70	283 259 zł	█	█
7b	█	█	6,84	216 634 zł	█	█
8	█	█	6,85	251 607 zł	█	█
9a	█	█	8,45	251 607 zł	█	█

Scenariusz	NAT		BSC		NAT vs BSC	
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	ICUR	Cena progowa
9b	█	█	7,95	251 607 zł	█	█
9c	█	█	6,94	251 607 zł	█	█
10a	█	█	6,91	251 607 zł	█	█
10b	█	█	6,38	251 607 zł	█	█
11a	█	█	6,85	251 607 zł	█	█
11b	█	█	6,85	251 607 zł	█	█
12a	█	█	6,85	251 607 zł	█	█
12b	█	█	6,85	251 607 zł	█	█
14a	█	█	6,85	266 881 zł	█	█
14b	█	█	6,85	473 936 zł	█	█
15a	█	█	6,85	247 508 zł	█	█
15b	█	█	6,85	255 706 zł	█	█
16a	█	█	6,85	251 607 zł	█	█
16b	█	█	6,85	251 607 zł	█	█
17a	█	█	6,85	251 607 zł	█	█
17b	█	█	6,85	251 607 zł	█	█
18	█	█	6,85	251 607 zł	█	█
19a	█	█	6,85	251 607 zł	█	█
19b	█	█	6,85	251 607 zł	█	█
19c	█	█	6,85	251 607 zł	█	█
19d	█	█	6,85	251 607 zł	█	█

Podstawowy						
			6,85	251 607 zł		
1			6,53	193 505 zł		
2a			6,16	251 607 zł		
2b			9,07	538 544 zł		
2c			9,07	251 607 zł		
4a			6,85	251 607 zł		
4b			6,85	251 607 zł		
4c			6,85	251 607 zł		
4d			6,85	251 607 zł		
4e			6,85	251 607 zł		
5a			6,85	251 607 zł		
5b			6,85	251 607 zł		
6a			6,85	251 607 zł		
6b			6,85	251 607 zł		
6c			6,85	251 607 zł		
6d			6,85	251 607 zł		
7a			6,70	283 259 zł		
7b			6,84	216 634 zł		
8			6,85	251 607 zł		
9a			8,45	251 607 zł		
9b			7,95	251 607 zł		

Scenariusz	NAT		BSC		NAT vs BSC	
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	ICUR	Cena progowa
9c	■	■	6,94	251 607 zł	■	■
10a	■	■	6,91	251 607 zł	■	■
10b	■	■	6,38	251 607 zł	■	■
11a	■	■	6,85	251 607 zł	■	■
11b	■	■	6,85	251 607 zł	■	■
12a	■	■	6,85	251 607 zł	■	■
12b	■	■	6,85	251 607 zł	■	■
14a	■	■	6,85	266 881 zł	■	■
14b	■	■	6,85	473 936 zł	■	■
15a	■	■	6,85	247 508 zł	■	■
15b	■	■	6,85	255 706 zł	■	■
16a	■	■	6,85	251 607 zł	■	■
16b	■	■	6,85	251 607 zł	■	■
17a	■	■	6,85	251 607 zł	■	■
17b	■	■	6,85	251 607 zł	■	■
18	■	■	6,85	251 607 zł	■	■
19a	■	■	6,85	251 607 zł	■	■
19b	■	■	6,85	251 607 zł	■	■
19c	■	■	6,85	251 607 zł	■	■
19d	■	■	6,85	251 607 zł	■	■

## 7.4. Wyniki dla perspektywy płatnika publicznego

### 7.4.1. Nieograniczony czas terapii

Tabela 86.  
Wyniki analizy wrażliwości – populacja SOT, nieograniczony czas terapii, perspektywa płatnika publicznego

Scenariusz	NAT		GA		FNG		NAT vs GA		NAT vs FNG	
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	QALY	Koszty	ICUR	Cena progowa	ICUR	Cena progowa
Podstawowy	█	█	7,69	292 602 zł	7,80	569 966 zł	█	█	█	█
1	█	█	7,12	264 993 zł	7,22	539 720 zł	█	█	█	█
2a	█	█	6,84	292 602 zł	6,93	569 966 zł	█	█	█	█
2b	█	█	10,61	469 304 zł	10,74	819 005 zł	█	█	█	█
2c	█	█	10,61	292 602 zł	10,74	569 966 zł	█	█	█	█
3	█	█	7,39	218 792 zł	-	-	█	█		
4a	█	█	7,69	292 602 zł	7,80	569 966 zł	█	█	█	█
4b	█	█	8,39	307 444 zł	8,39	603 021 zł	█	█	█	█
4c	█	█	7,69	292 602 zł	7,80	569 966 zł	█	█	█	█
4d	█	█	6,90	274 435 zł	7,09	527 628 zł	█	█	█	█
4e	█	█	7,69	292 602 zł	7,53	554 200 zł	█	█	█	█
5a	█	█	7,51	284 767 zł	7,61	549 754 zł	█	█	█	█
5b	█	█	7,90	301 500 zł	8,01	592 990 zł	█	█	█	█
6a	█	█	7,69	292 602 zł	7,80	569 966 zł	█	█	█	█
6b	█	█	7,69	291 741 zł	7,80	569 389 zł	█	█	█	█



Scenariusz	NAT		GA		FNG		NAT vs GA		NAT vs FNG	
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	QALY	Koszty	ICUR	Cena progowa	ICUR	Cena progowa
6c	█	█	7,69	292 602 zł	7,80	569 966 zł	█	█	█	█
6d	█	█	7,69	293 586 zł	7,79	570 544 zł	█	█	█	█
7a	█	█	7,61	306 350 zł	7,72	584 968 zł	█	█	█	█
7b	█	█	7,60	276 901 zł	7,70	551 975 zł	█	█	█	█
8	█	█	7,69	292 602 zł	7,80	569 966 zł	█	█	█	█
9a	█	█	9,11	292 602 zł	9,21	569 966 zł	█	█	█	█
9b	█	█	8,66	292 602 zł	8,76	569 966 zł	█	█	█	█
9c	█	█	7,69	292 602 zł	7,79	569 966 zł	█	█	█	█
10a	█	█	7,74	292 602 zł	7,85	569 966 zł	█	█	█	█
10b	█	█	7,25	292 602 zł	7,39	569 966 zł	█	█	█	█
11a	█	█	7,69	292 602 zł	7,80	569 966 zł	█	█	█	█
11b	█	█	7,69	292 602 zł	7,80	569 966 zł	█	█	█	█
12a	█	█	7,76	292 602 zł	7,80	569 966 zł	█	█	█	█
12b	█	█	7,41	292 602 zł	7,47	569 966 zł	█	█	█	█
13	█	█	7,69	290 356 zł	-	-	█	█		
14a	█	█	7,69	312 962 zł	7,80	590 376 zł	█	█	█	█
14b	█	█	7,69	361 377 zł	7,80	638 506 zł	█	█	█	█
15a	█	█	7,69	288 813 zł	7,80	566 543 zł	█	█	█	█
15b	█	█	7,69	296 391 zł	7,80	573 389 zł	█	█	█	█
16a	█	█	7,69	292 602 zł	7,80	569 966 zł	█	█	█	█
16b	█	█	7,69	292 602 zł	7,80	569 966 zł	█	█	█	█
17a	█	█	7,69	292 602 zł	7,80	569 966 zł	█	█	█	█

Scenariusz	NAT		GA		FNC		NAT vs GA		NAT vs FNC	
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	QALY	Koszty	ICUR	Cost per QALY	ICUR	Cost per QALY
17b	█	█	7,69	292 602 zł	7,80	569 966 zł	█	█	█	█
18	█	█	7,69	292 602 zł	7,80	569 966 zł	█	█	█	█
19a	█	█	7,69	292 602 zł	7,80	569 966 zł	█	█	█	█
19b	█	█	7,69	293 190 zł	7,80	573 209 zł	█	█	█	█
19c	█	█	7,69	292 602 zł	7,80	569 966 zł	█	█	█	█
19d	█	█	7,69	292 018 zł	7,79	566 763 zł	█	█	█	█
█										
Podstawowy	█	█	7,69	292 602 zł	7,80	569 966 zł	█	█	█	█
1	█	█	7,12	264 993 zł	7,22	539 720 zł	█	█	█	█
2a	█	█	6,84	292 602 zł	6,93	569 966 zł	█	█	█	█
2b	█	█	10,61	469 304 zł	10,74	819 005 zł	█	█	█	█
2c	█	█	10,61	292 602 zł	10,74	569 966 zł	█	█	█	█
3	█	█	7,39	218 792 zł	-	-	█	█		
4a	█	█	7,69	292 602 zł	7,80	569 966 zł	█	█	█	█
4b	█	█	8,39	307 444 zł	8,39	603 021 zł	█	█	█	█
4c	█	█	7,69	292 602 zł	7,80	569 966 zł	█	█	█	█
4d	█	█	6,90	274 435 zł	7,09	527 628 zł	█	█	█	█
4e	█	█	7,69	292 602 zł	7,53	554 200 zł	█	█	█	█
5a	█	█	7,51	284 767 zł	7,61	549 754 zł	█	█	█	█
5b	█	█	7,90	301 500 zł	8,01	592 990 zł	█	█	█	█
6a	█	█	7,69	292 602 zł	7,80	569 966 zł	█	█	█	█
6b	█	█	7,69	291 741 zł	7,80	569 389 zł	█	█	█	█

Scenariusz	NAT		GA		FNG		NAT vs GA		NAT vs FNG	
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	QALY	Koszty	ICUR	Cena progowa	ICUR	Cena progowa
6c	█	█	7,69	292 602 zł	7,80	569 966 zł	█	█	█	█
6d	█	█	7,69	293 586 zł	7,79	570 544 zł	█	█	█	█
7a	█	█	7,61	306 350 zł	7,72	584 968 zł	█	█	█	█
7b	█	█	7,60	276 901 zł	7,70	551 975 zł	█	█	█	█
8	█	█	7,69	292 602 zł	7,80	569 966 zł	█	█	█	█
9a	█	█	9,11	292 602 zł	9,21	569 966 zł	█	█	█	█
9b	█	█	8,66	292 602 zł	8,76	569 966 zł	█	█	█	█
9c	█	█	7,69	292 602 zł	7,79	569 966 zł	█	█	█	█
10a	█	█	7,74	292 602 zł	7,85	569 966 zł	█	█	█	█
10b	█	█	7,25	292 602 zł	7,39	569 966 zł	█	█	█	█
11a	█	█	7,69	292 602 zł	7,80	569 966 zł	█	█	█	█
11b	█	█	7,69	292 602 zł	7,80	569 966 zł	█	█	█	█
12a	█	█	7,76	292 602 zł	7,80	569 966 zł	█	█	█	█
12b	█	█	7,41	292 602 zł	7,47	569 966 zł	█	█	█	█
13	█	█	7,69	290 356 zł	-	-	█	█		
14a	█	█	7,69	312 962 zł	7,80	590 376 zł	█	█	█	█
14b	█	█	7,69	361 377 zł	7,80	638 506 zł	█	█	█	█
15a	█	█	7,69	288 813 zł	7,80	566 543 zł	█	█	█	█
15b	█	█	7,69	296 391 zł	7,80	573 389 zł	█	█	█	█
16a	█	█	7,69	292 602 zł	7,80	569 966 zł	█	█	█	█
16b	█	█	7,69	292 602 zł	7,80	569 966 zł	█	█	█	█
17a	█	█	7,69	292 602 zł	7,80	569 966 zł	█	█	█	█

Scenariusz	NAT		IFNB		FNG		NAT vs IFNB		NAT vs FNG	
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	QALY	Koszty	ICDR	Cena progowa	ICUR	Cena progowa
17b	█	█	7,69	292 602 zł	7,80	569 966 zł	█	█	█	█
18	█	█	7,69	292 602 zł	7,80	569 966 zł	█	█	█	█
19a	█	█	7,69	292 602 zł	7,80	569 966 zł	█	█	█	█
19b	█	█	7,69	293 190 zł	7,80	573 209 zł	█	█	█	█
19c	█	█	7,69	292 602 zł	7,80	569 966 zł	█	█	█	█
19d	█	█	7,69	292 018 zł	7,79	566 763 zł	█	█	█	█

Tabela 87.  
Wyniki analizy wrażliwości – populacja RES, nieograniczony czas terapii, perspektywa płatnika publicznego

Scenariusz	NAT		IFNB		FNG		NAT vs IFNB		NAT vs FNG	
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	QALY	Koszty	ICDR	Cena progowa	ICUR	Cena progowa
Podstawowy	█	█	6,16	349 021 zł	6,35	558 116 zł	█	█	█	█
1	█	█	6,02	317 041 zł	6,24	526 392 zł	█	█	█	█
2a	█	█	5,60	349 021 zł	5,78	558 116 zł	█	█	█	█
2b	█	█	7,91	557 942 zł	8,04	805 402 zł	█	█	█	█
2c	█	█	7,91	349 021 zł	8,04	558 116 zł	█	█	█	█
3	█	█	5,89	265 656 zł	-	-	█	█		
4a	█	█	6,16	349 021 zł	6,35	558 116 zł	█	█	█	█
4b	█	█	6,99	375 850 zł	7,88	648 468 zł	█	█	█	█
4c	█	█	6,16	349 021 zł	6,35	558 116 zł	█	█	█	█

Scenariusz	NAT		IFNB		FNG		NAT vs IFNB		NAT vs FNG	
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	QALY	Koszty	ICUR	Cena progowa	ICUR	Cena progowa
4d	█	█	5,28	319 289 zł	4,34	429 461 zł	█	█	█	█
5a	█	█	6,03	338 240 zł	6,22	539 032 zł	█	█	█	█
5b	█	█	6,31	361 369 zł	6,49	579 715 zł	█	█	█	█
6a	█	█	6,16	349 021 zł	6,35	558 116 zł	█	█	█	█
6b	█	█	6,17	347 025 zł	6,35	557 485 zł	█	█	█	█
6c	█	█	6,16	349 021 zł	6,35	558 116 zł	█	█	█	█
6d	█	█	6,16	351 016 zł	6,34	558 956 zł	█	█	█	█
7a	█	█	5,95	366 247 zł	6,12	576 054 zł	█	█	█	█
7b	█	█	6,24	329 031 zł	6,43	536 894 zł	█	█	█	█
8	█	█	6,16	349 021 zł	6,35	558 116 zł	█	█	█	█
9a	█	█	7,84	349 021 zł	8,05	558 116 zł	█	█	█	█
9b	█	█	7,38	349 021 zł	7,58	558 116 zł	█	█	█	█
9c	█	█	6,47	349 021 zł	6,66	558 116 zł	█	█	█	█
10a	█	█	6,27	349 021 zł	6,44	558 116 zł	█	█	█	█
10b	█	█	5,33	349 021 zł	5,63	558 116 zł	█	█	█	█
11a	█	█	6,16	349 021 zł	6,35	558 116 zł	█	█	█	█
11b	█	█	6,16	349 021 zł	6,35	558 116 zł	█	█	█	█
12a	█	█	6,42	349 021 zł	6,35	558 116 zł	█	█	█	█
12b	█	█	5,56	349 021 zł	6,05	558 116 zł	█	█	█	█
13	█	█	6,16	331 341 zł	-	-	█	█		
14a	█	█	6,16	367 624 zł	6,35	576 533 zł	█	█	█	█
14b	█	█	6,16	424 224 zł	6,35	633 778 zł	█	█	█	█

Scenariusz	Ciepłota	Ciepłota	ICER		ICG		ICER	ICG	ICER	ICG
			QALY	QALY	QALY	QALY				
15a	■	■	6,16	341 797 zł	6,35	552 025 zł	■	■	■	■
15b	■	■	6,16	356 244 zł	6,35	564 206 zł	■	■	■	■
16a	■	■	6,16	349 021 zł	6,35	558 116 zł	■	■	■	■
16b	■	■	6,16	349 021 zł	6,35	558 116 zł	■	■	■	■
17a	■	■	6,16	349 021 zł	6,35	558 116 zł	■	■	■	■
17b	■	■	6,16	349 021 zł	6,35	558 116 zł	■	■	■	■
18	■	■	6,16	349 021 zł	6,35	558 116 zł	■	■	■	■
19a	■	■	6,16	349 021 zł	6,35	558 116 zł	■	■	■	■
19b	■	■	6,17	350 969 zł	6,35	560 754 zł	■	■	■	■
19c	■	■	6,16	349 021 zł	6,35	558 116 zł	■	■	■	■
19d	■	■	6,16	347 103 zł	6,34	555 505 zł	■	■	■	■
■										
Podstawowy	■	■	6,16	349 021 zł	6,35	558 116 zł	■	■	■	■
1	■	■	6,02	317 041 zł	6,24	526 392 zł	■	■	■	■
2a	■	■	5,60	349 021 zł	5,78	558 116 zł	■	■	■	■
2b	■	■	7,91	557 942 zł	8,04	805 402 zł	■	■	■	■
2c	■	■	7,91	349 021 zł	8,04	558 116 zł	■	■	■	■
3	■	■	5,89	265 656 zł	-	-	■	■	■	■
4a	■	■	6,16	349 021 zł	6,35	558 116 zł	■	■	■	■
4b	■	■	6,99	375 850 zł	7,88	648 468 zł	■	■	■	■
4c	■	■	6,16	349 021 zł	6,35	558 116 zł	■	■	■	■

Scenariusz	NAT		IFNB		FNG		NAT vs IFNB		NAT vs FNG	
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	QALY	Koszty	ICUR	Cena progowa	ICUR	Cena progowa
4d			5,28	319 289 zł	4,34	429 461 zł				
5a			6,03	338 240 zł	6,22	539 032 zł				
5b			6,31	361 369 zł	6,49	579 715 zł				
6a			6,16	349 021 zł	6,35	558 116 zł				
6b			6,17	347 025 zł	6,35	557 485 zł				
6c			6,16	349 021 zł	6,35	558 116 zł				
6d			6,16	351 016 zł	6,34	558 956 zł				
7a			5,95	366 247 zł	6,12	576 054 zł				
7b			6,24	329 031 zł	6,43	536 894 zł				
8			6,16	349 021 zł	6,35	558 116 zł				
9a			7,84	349 021 zł	8,05	558 116 zł				
9b			7,38	349 021 zł	7,58	558 116 zł				
9c			6,47	349 021 zł	6,66	558 116 zł				
10a			6,27	349 021 zł	6,44	558 116 zł				
10b			5,33	349 021 zł	5,63	558 116 zł				
11a			6,16	349 021 zł	6,35	558 116 zł				
11b			6,16	349 021 zł	6,35	558 116 zł				
12a			6,42	349 021 zł	6,35	558 116 zł				
12b			5,56	349 021 zł	6,05	558 116 zł				
13			6,16	331 341 zł	-	-				
14a			6,16	367 624 zł	6,35	576 533 zł				
14b			6,16	424 224 zł	6,35	633 778 zł				

			QALY	Koszty	QALY	Koszty	ICUR	ICUR	ICUR	ICUR
15a			6,16	341 797 zł	6,35	552 025 zł				
15b			6,16	356 244 zł	6,35	564 206 zł				
16a			6,16	349 021 zł	6,35	558 116 zł				
16b			6,16	349 021 zł	6,35	558 116 zł				
17a			6,16	349 021 zł	6,35	558 116 zł				
17b			6,16	349 021 zł	6,35	558 116 zł				
18			6,16	349 021 zł	6,35	558 116 zł				
19a			6,16	349 021 zł	6,35	558 116 zł				
19b			6,17	350 969 zł	6,35	560 754 zł				
19c			6,16	349 021 zł	6,35	558 116 zł				
19d			6,16	347 103 zł	6,34	555 505 zł				

Tabela 88.  
Wyniki analizy wrażliwości – porównanie z BSC, nieograniczony czas terapii, perspektywa płatnika publicznego

Scenariusz	NAT		BSC		NAT vs BSC	
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	ICUR	Cena progowa
Podstawowy			6,85	103 631 zł		
1			6,53	78 926 zł		
2a			6,16	103 631 zł		
2b			9,07	224 480 zł		
2c			9,07	103 631 zł		



Scenariusz	NAT		BSC		NAT vs BSC	
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	ICUR	Cena progowa
4a	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
4b	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
4c	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
4d	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
4e	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
5a	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
5b	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
6a	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
6b	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
6c	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
6d	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
7a	█	█	6,70	117 241 zł	█	█
7b	█	█	6,84	88 684 zł	█	█
8	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
9a	█	█	8,45	103 631 zł	█	█
9b	█	█	7,95	103 631 zł	█	█
9c	█	█	6,94	103 631 zł	█	█
10a	█	█	6,91	103 631 zł	█	█
10b	█	█	6,38	103 631 zł	█	█
11a	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
11b	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
12a	█	█	6,85	103 631 zł	█	█

Opis	Kod	BB		Koszt	Cena
		Q10	Q11		
12b		6,85		103 631 zł	
14a		6,85		122 372 zł	
14b		6,85		177 985 zł	
15a		6,85		99 532 zł	
15b		6,85		107 730 zł	
16a		6,85		103 631 zł	
16b		6,85		103 631 zł	
17a		6,85		103 631 zł	
17b		6,85		103 631 zł	
18		6,85		103 631 zł	
19a		6,85		103 631 zł	
19b		6,85		103 631 zł	
19c		6,85		103 631 zł	
19d		6,85		103 631 zł	
Podstawowy		6,85		103 631 zł	
1		6,53		78 926 zł	
2a		6,16		103 631 zł	
2b		9,07		224 480 zł	
2c		9,07		103 631 zł	
4a		6,85		103 631 zł	
4b		6,85		103 631 zł	

Scenariusz	NAT		BSC		NAT vs BSC	
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	ICUR	Cena progowa
4c	■	■	6,85	103 631 zł	■	■
4d	■	■	6,85	103 631 zł	■	■
4e	■	■	6,85	103 631 zł	■	■
5a	■	■	6,85	103 631 zł	■	■
5b	■	■	6,85	103 631 zł	■	■
6a	■	■	6,85	103 631 zł	■	■
6b	■	■	6,85	103 631 zł	■	■
6c	■	■	6,85	103 631 zł	■	■
6d	■	■	6,85	103 631 zł	■	■
7a	■	■	6,70	117 241 zł	■	■
7b	■	■	6,84	88 684 zł	■	■
8	■	■	6,85	103 631 zł	■	■
9a	■	■	8,45	103 631 zł	■	■
9b	■	■	7,95	103 631 zł	■	■
9c	■	■	6,94	103 631 zł	■	■
10a	■	■	6,91	103 631 zł	■	■
10b	■	■	6,38	103 631 zł	■	■
11a	■	■	6,85	103 631 zł	■	■
11b	■	■	6,85	103 631 zł	■	■
12a	■	■	6,85	103 631 zł	■	■
12b	■	■	6,85	103 631 zł	■	■
14a	■	■	6,85	122 372 zł	■	■

Scenariusz	NAT		PSC		NAT vs PSC	
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	ICUR	Cena progowa
14b	█	█	6,85	177 985 zł	█	█
15a	█	█	6,85	99 532 zł	█	█
15b	█	█	6,85	107 730 zł	█	█
16a	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
16b	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
17a	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
17b	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
18	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
19a	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
19b	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
19c	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
19d	█	█	6,85	103 631 zł	█	█

#### 7.4.2. Czas terapii ograniczony do 5 lat

Tabela 89.

Wyniki analizy wrażliwości – populacja SOT, czas terapii ograniczony do 5 lat, perspektywa płatnika publicznego

Scenariusz	NAT		GA		FNG		NAT vs GA		NAT vs FNG	
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	QALY	Koszty	ICUR	Cena progowa	ICUR	Cena progowa
Podstawowy	█	█	7,39	218 792 zł	7,48	398 871 zł	█	█	█	█
1	█	█	6,96	194 018 zł	7,03	374 093 zł	█	█	█	█

Scenariusz	NAT		GA		FNG		NAT vs GA		NAT vs FNG	
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	QALY	Koszty	ICUR	Cena progowa	ICUR	Cena progowa
2a			6,61	218 792 zł	6,69	398 871 zł				
2b			9,98	350 391 zł	10,09	547 638 zł				
2c			9,98	218 792 zł	10,09	398 871 zł				
3			7,39	218 792 zł	-	-				
4a			7,39	218 792 zł	7,48	398 871 zł				
4b			7,78	219 623 zł	7,82	403 342 zł				
4c			7,39	218 792 zł	7,48	398 871 zł				
4d			6,89	217 144 zł	7,02	391 829 zł				
4e			7,39	218 792 zł	7,31	396 441 zł				
5a			7,29	216 961 zł	7,36	393 285 zł				
5b			7,50	220 691 zł	7,60	404 699 zł				
6a			7,39	218 792 zł	7,48	398 871 zł				
6b			7,39	218 265 zł	7,48	398 504 zł				
6c			7,39	218 792 zł	7,48	398 871 zł				
6d			7,39	219 394 zł	7,48	399 238 zł				
7a			7,28	232 028 zł	7,37	412 306 zł				
7b			7,34	204 267 zł	7,42	383 956 zł				
8			7,39	218 792 zł	7,48	398 871 zł				
9a			8,87	218 792 zł	8,95	398 871 zł				
9b			8,41	218 792 zł	8,48	398 871 zł				
9c			7,42	218 792 zł	7,50	398 871 zł				
10a			7,45	218 792 zł	7,53	398 871 zł				

Scenariusz	HIC		QA		HIC		NAI w QA		NAI w HIC	
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	QALY	Koszty	ICUR	Cost/Quality	ICUR	Cost/Quality
10b	█	█	6,94	218 792 zł	7,05	398 871 zł	█	█	█	█
11a	█	█	7,39	218 792 zł	7,48	398 871 zł	█	█	█	█
11b	█	█	7,39	218 792 zł	7,48	398 871 zł	█	█	█	█
12a	█	█	7,43	218 792 zł	7,48	398 871 zł	█	█	█	█
12b	█	█	7,23	218 792 zł	7,28	398 871 zł	█	█	█	█
13	█	█	7,39	217 419 zł	-	-	█	█	I	I
14a	█	█	7,39	238 619 zł	7,48	418 771 zł	█	█	█	█
14b	█	█	7,39	289 376 zł	7,48	469 179 zł	█	█	█	█
15a	█	█	7,39	214 875 zł	7,48	395 193 zł	█	█	█	█
15b	█	█	7,39	222 709 zł	7,48	402 549 zł	█	█	█	█
16a	█	█	7,39	218 792 zł	7,48	398 871 zł	█	█	█	█
16b	█	█	7,39	218 792 zł	7,48	398 871 zł	█	█	█	█
17a	█	█	7,39	218 792 zł	7,48	398 871 zł	█	█	█	█
17b	█	█	7,39	218 792 zł	7,48	398 871 zł	█	█	█	█
18	█	█	7,39	218 792 zł	7,48	398 871 zł	█	█	█	█
19a	█	█	7,39	218 792 zł	7,48	398 871 zł	█	█	█	█
19b	█	█	7,39	218 934 zł	7,48	399 720 zł	█	█	█	█
19c	█	█	7,39	218 792 zł	7,48	398 871 zł	█	█	█	█
19d	█	█	7,39	218 650 zł	7,47	398 024 zł	█	█	█	█
█										
Podstawowy	█	█	7,39	218 792 zł	7,48	398 871 zł	█	█	█	█
1	█	█	6,96	194 018 zł	7,03	374 093 zł	█	█	█	█

Scenariusz	NAT		GA		FNG		NAT vs GA		NAT vs FNG	
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	QALY	Koszty	ICUR	Cena progowa	ICUR	Cena progowa
2a	█	█	6,61	218 792 zł	6,69	398 871 zł	█	█	█	█
2b	█	█	9,98	350 391 zł	10,09	547 638 zł	█	█	█	█
2c	█	█	9,98	218 792 zł	10,09	398 871 zł	█	█	█	█
3	█	█	7,39	218 792 zł	-	-	█	█		
4a	█	█	7,39	218 792 zł	7,48	398 871 zł	█	█	█	█
4b	█	█	7,78	219 623 zł	7,82	403 342 zł	█	█	█	█
4c	█	█	7,39	218 792 zł	7,48	398 871 zł	█	█	█	█
4d	█	█	6,89	217 144 zł	7,02	391 829 zł	█	█	█	█
4e	█	█	7,39	218 792 zł	7,31	396 441 zł	█	█	█	█
5a	█	█	7,29	216 961 zł	7,36	393 285 zł	█	█	█	█
5b	█	█	7,50	220 691 zł	7,60	404 699 zł	█	█	█	█
6a	█	█	7,39	218 792 zł	7,48	398 871 zł	█	█	█	█
6b	█	█	7,39	218 265 zł	7,48	398 504 zł	█	█	█	█
6c	█	█	7,39	218 792 zł	7,48	398 871 zł	█	█	█	█
6d	█	█	7,39	219 394 zł	7,48	399 238 zł	█	█	█	█
7a	█	█	7,28	232 028 zł	7,37	412 306 zł	█	█	█	█
7b	█	█	7,34	204 267 zł	7,42	383 956 zł	█	█	█	█
8	█	█	7,39	218 792 zł	7,48	398 871 zł	█	█	█	█
9a	█	█	8,87	218 792 zł	8,95	398 871 zł	█	█	█	█
9b	█	█	8,41	218 792 zł	8,48	398 871 zł	█	█	█	█
9c	█	█	7,42	218 792 zł	7,50	398 871 zł	█	█	█	█
10a	█	█	7,45	218 792 zł	7,53	398 871 zł	█	█	█	█

Scenariusz	NA		GA		ENG		Tysabri		ENG	
	QALY	Koszt	QALY	Koszt	QALY	Koszt	ICER	ICER	ICER	ICER
10b			6,94	218 792 zł	7,05	398 871 zł				
11a			7,39	218 792 zł	7,48	398 871 zł				
11b			7,39	218 792 zł	7,48	398 871 zł				
12a			7,43	218 792 zł	7,48	398 871 zł				
12b			7,23	218 792 zł	7,28	398 871 zł				
13			7,39	217 419 zł	-	-				
14a			7,39	238 619 zł	7,48	418 771 zł				
14b			7,39	289 376 zł	7,48	469 179 zł				
15a			7,39	214 875 zł	7,48	395 193 zł				
15b			7,39	222 709 zł	7,48	402 549 zł				
16a			7,39	218 792 zł	7,48	398 871 zł				
16b			7,39	218 792 zł	7,48	398 871 zł				
17a			7,39	218 792 zł	7,48	398 871 zł				
17b			7,39	218 792 zł	7,48	398 871 zł				
18			7,39	218 792 zł	7,48	398 871 zł				
19a			7,39	218 792 zł	7,48	398 871 zł				
19b			7,39	218 934 zł	7,48	399 720 zł				
19c			7,39	218 792 zł	7,48	398 871 zł				
19d			7,39	218 650 zł	7,47	398 024 zł				



Tabela 90.  
Wyniki analizy wrażliwości – populacja RES, czas terapii ograniczony do 5 lat, perspektywa płatnika publicznego

Scenariusz	NAT		IFNB		FNG		NAT vs IFNB		NAT vs FNG	
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	QALY	Koszty	ICUR	Cena progowa	ICUR	Cena progowa
Podstawowy			5,89	265 656 zł	6,05	419 665 zł				
1			5,88	237 061 zł	6,05	391 073 zł				
2a			5,39	265 656 zł	5,55	419 665 zł				
2b			7,31	423 149 zł	7,48	591 273 zł				
2c			7,31	265 656 zł	7,48	419 665 zł				
3			5,89	265 656 zł	-	-				
4a			5,89	265 656 zł	6,05	419 665 zł				
4b			6,33	268 620 zł	6,91	434 021 zł				
4c			5,89	265 656 zł	6,05	419 665 zł				
4d			5,31	260 895 zł	4,49	382 821 zł				
5a			5,82	263 019 zł	5,98	413 732 zł				
5b			5,96	268 403 zł	6,12	425 856 zł				
6a			5,89	265 656 zł	6,05	419 665 zł				
6b			5,89	264 435 zł	6,05	419 240 zł				
6c			5,89	265 656 zł	6,05	419 665 zł				
6d			5,88	266 876 zł	6,05	420 231 zł				
7a			5,64	282 357 zł	5,80	436 563 zł				
7b			6,01	246 881 zł	6,17	400 527 zł				
8			5,89	265 656 zł	6,05	419 665 zł				
9a			7,64	265 656 zł	7,81	419 665 zł				

Scenariusz	PLN		EUR		PLN		EUR		PLN	
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	QALY	Koszty	QALY	Koszty	QALY	Koszty
9b	█	█	7,16	265 656 zł	7,32	419 665 zł	█	█	█	█
9c	█	█	6,24	265 656 zł	6,40	419 665 zł	█	█	█	█
10a	█	█	5,99	265 656 zł	6,15	419 665 zł	█	█	█	█
10b	█	█	5,03	265 656 zł	5,28	419 665 zł	█	█	█	█
11a	█	█	5,89	265 656 zł	6,05	419 665 zł	█	█	█	█
11b	█	█	5,89	265 656 zł	6,05	419 665 zł	█	█	█	█
12a	█	█	6,04	265 656 zł	6,05	419 665 zł	█	█	█	█
12b	█	█	5,53	265 656 zł	5,86	419 665 zł	█	█	█	█
13	█	█	5,89	254 874 zł	-	-	█	█		
14a	█	█	5,89	283 521 zł	6,05	437 526 zł	█	█	█	█
14b	█	█	5,89	342 816 zł	6,05	496 821 zł	█	█	█	█
15a	█	█	5,89	258 238 zł	6,05	413 042 zł	█	█	█	█
15b	█	█	5,89	273 073 zł	6,05	426 288 zł	█	█	█	█
16a	█	█	5,89	265 656 zł	6,05	419 665 zł	█	█	█	█
16b	█	█	5,89	265 656 zł	6,05	419 665 zł	█	█	█	█
17a	█	█	5,89	265 656 zł	6,05	419 665 zł	█	█	█	█
17b	█	█	5,89	265 656 zł	6,05	419 665 zł	█	█	█	█
18	█	█	5,89	265 656 zł	6,05	419 665 zł	█	█	█	█
19a	█	█	5,89	265 656 zł	6,05	419 665 zł	█	█	█	█
19b	█	█	5,89	266 125 zł	6,05	420 467 zł	█	█	█	█
19c	█	█	5,89	265 656 zł	6,05	419 665 zł	█	█	█	█
19d	█	█	5,88	265 188 zł	6,05	418 865 zł	█	█	█	█

Scenariusz	NAT		IFNB		FNG		NAT vs IFNB		NAT vs FNG	
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	QALY	Koszty	ICUR	Cena progowa	ICUR	Cena progowa
Podstawowy	█	█	5,89	265 656 zł	6,05	419 665 zł	█	█	█	█
1	█	█	5,88	237 061 zł	6,05	391 073 zł	█	█	█	█
2a	█	█	5,39	265 656 zł	5,55	419 665 zł	█	█	█	█
2b	█	█	7,31	423 149 zł	7,48	591 273 zł	█	█	█	█
2c	█	█	7,31	265 656 zł	7,48	419 665 zł	█	█	█	█
3	█	█	5,89	265 656 zł	-	-	█	█		
4a	█	█	5,89	265 656 zł	6,05	419 665 zł	█	█	█	█
4b	█	█	6,33	268 620 zł	6,91	434 021 zł	█	█	█	█
4c	█	█	5,89	265 656 zł	6,05	419 665 zł	█	█	█	█
4d	█	█	5,31	260 895 zł	4,49	382 821 zł	█	█	█	█
5a	█	█	5,82	263 019 zł	5,98	413 732 zł	█	█	█	█
5b	█	█	5,96	268 403 zł	6,12	425 856 zł	█	█	█	█
6a	█	█	5,89	265 656 zł	6,05	419 665 zł	█	█	█	█
6b	█	█	5,89	264 435 zł	6,05	419 240 zł	█	█	█	█
6c	█	█	5,89	265 656 zł	6,05	419 665 zł	█	█	█	█
6d	█	█	5,88	266 876 zł	6,05	420 231 zł	█	█	█	█
7a	█	█	5,64	282 357 zł	5,80	436 563 zł	█	█	█	█
7b	█	█	6,01	246 881 zł	6,17	400 527 zł	█	█	█	█
8	█	█	5,89	265 656 zł	6,05	419 665 zł	█	█	█	█
9a	█	█	7,64	265 656 zł	7,81	419 665 zł	█	█	█	█
9b	█	█	7,16	265 656 zł	7,32	419 665 zł	█	█	█	█

Scenariusz	IFNB		FNG		NAT vs IFNB		NAT vs FNG	
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	QALY	Koszty	QALY	Koszty
9c	█	█	6,24	265 656 zł	6,40	419 665 zł	█	█
10a	█	█	5,99	265 656 zł	6,15	419 665 zł	█	█
10b	█	█	5,03	265 656 zł	5,28	419 665 zł	█	█
11a	█	█	5,89	265 656 zł	6,05	419 665 zł	█	█
11b	█	█	5,89	265 656 zł	6,05	419 665 zł	█	█
12a	█	█	6,04	265 656 zł	6,05	419 665 zł	█	█
12b	█	█	5,53	265 656 zł	5,86	419 665 zł	█	█
13	█	█	5,89	254 874 zł	-	-	█	█
14a	█	█	5,89	283 521 zł	6,05	437 526 zł	█	█
14b	█	█	5,89	342 816 zł	6,05	496 821 zł	█	█
15a	█	█	5,89	258 238 zł	6,05	413 042 zł	█	█
15b	█	█	5,89	273 073 zł	6,05	426 288 zł	█	█
16a	█	█	5,89	265 656 zł	6,05	419 665 zł	█	█
16b	█	█	5,89	265 656 zł	6,05	419 665 zł	█	█
17a	█	█	5,89	265 656 zł	6,05	419 665 zł	█	█
17b	█	█	5,89	265 656 zł	6,05	419 665 zł	█	█
18	█	█	5,89	265 656 zł	6,05	419 665 zł	█	█
19a	█	█	5,89	265 656 zł	6,05	419 665 zł	█	█
19b	█	█	5,89	266 125 zł	6,05	420 467 zł	█	█
19c	█	█	5,89	265 656 zł	6,05	419 665 zł	█	█
19d	█	█	5,88	265 188 zł	6,05	418 865 zł	█	█

Tabela 91.  
Wyniki analizy wrażliwości – porównanie z BSC, czas terapii ograniczony do 5 lat, perspektywa płatnika publicznego

Scenariusz	NAT		BSC		NAT vs BSC	
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	ICUR	Cena progowa
Podstawowy	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
1	█	█	6,53	78 926 zł	█	█
2a	█	█	6,16	103 631 zł	█	█
2b	█	█	9,07	224 480 zł	█	█
2c	█	█	9,07	103 631 zł	█	█
4a	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
4b	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
4c	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
4d	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
4e	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
5a	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
5b	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
6a	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
6b	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
6c	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
6d	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
7a	█	█	6,70	117 241 zł	█	█
7b	█	█	6,84	88 684 zł	█	█
8	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
9a	█	█	8,45	103 631 zł	█	█

Opis	Wzrost	Waga	Wiek	Wzrost	Waga	Wiek	Wzrost	Waga
9b	█	█	7,95	█	103 631 zł	█	█	█
9c	█	█	6,94	█	103 631 zł	█	█	█
10a	█	█	6,91	█	103 631 zł	█	█	█
10b	█	█	6,38	█	103 631 zł	█	█	█
11a	█	█	6,85	█	103 631 zł	█	█	█
11b	█	█	6,85	█	103 631 zł	█	█	█
12a	█	█	6,85	█	103 631 zł	█	█	█
12b	█	█	6,85	█	103 631 zł	█	█	█
14a	█	█	6,85	█	122 372 zł	█	█	█
14b	█	█	6,85	█	177 985 zł	█	█	█
15a	█	█	6,85	█	99 532 zł	█	█	█
15b	█	█	6,85	█	107 730 zł	█	█	█
16a	█	█	6,85	█	103 631 zł	█	█	█
16b	█	█	6,85	█	103 631 zł	█	█	█
17a	█	█	6,85	█	103 631 zł	█	█	█
17b	█	█	6,85	█	103 631 zł	█	█	█
18	█	█	6,85	█	103 631 zł	█	█	█
19a	█	█	6,85	█	103 631 zł	█	█	█
19b	█	█	6,85	█	103 631 zł	█	█	█
19c	█	█	6,85	█	103 631 zł	█	█	█
19d	█	█	6,85	█	103 631 zł	█	█	█
<b>Bez uwzględnienia RSS</b>								

Scenariusz	NAT		BSC		NAT vs BSC	
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	ICUR	Cena progowa
Podstawowy	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
1	█	█	6,53	78 926 zł	█	█
2a	█	█	6,16	103 631 zł	█	█
2b	█	█	9,07	224 480 zł	█	█
2c	█	█	9,07	103 631 zł	█	█
4a	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
4b	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
4c	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
4d	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
4e	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
5a	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
5b	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
6a	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
6b	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
6c	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
6d	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
7a	█	█	6,70	117 241 zł	█	█
7b	█	█	6,84	88 684 zł	█	█
8	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
9a	█	█	8,45	103 631 zł	█	█
9b	█	█	7,95	103 631 zł	█	█
9c	█	█	6,94	103 631 zł	█	█

Scenariusz	DAL		ESG		DAL ES	
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	QALY	Koszty
10a	█	█	6,91	103 631 zł	█	█
10b	█	█	6,38	103 631 zł	█	█
11a	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
11b	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
12a	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
12b	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
14a	█	█	6,85	122 372 zł	█	█
14b	█	█	6,85	177 985 zł	█	█
15a	█	█	6,85	99 532 zł	█	█
15b	█	█	6,85	107 730 zł	█	█
16a	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
16b	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
17a	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
17b	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
18	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
19a	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
19b	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
19c	█	█	6,85	103 631 zł	█	█
19d	█	█	6,85	103 631 zł	█	█



## 8. WALIDACJA

### 8.1. Walidacja wewnętrzna

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

### 8.2. Walidacja konwergencji

Odnaleziono 28 analiz ekonomicznych, w których oceniano opłacalność NAT w porównaniu z pozostałymi lekami modyfikującymi przebieg SM (strategię wyszukiwania wraz z liczbą uzyskanych wyników przedstawiono w rozdziale 15.1.2). W walidacji konwergencji uwzględniono wyniki raportowane w 4 pracach (Graham 2007 [113], Earnshaw 2009 [111], Gani 2008 [37], NICE 2007 [17]). W pozostałych publikacjach nie prezentowano wyników w postaci umożliwiającej porównanie z wynikami niniejszej analizy ze względu sposobu raportowania (przedstawiono np. tylko wyniki inkrementalne) lub z uwagi na uwzględnienie porównań, których nie uwzględniono w niniejszej analizie (np. NAT vs GA w grupie RES).

W analizach Graham 2007 i Earnshaw 2009 porównano opłacalność stosowania NAT względem GA i BSC w populacji amerykańskich pacjentów z RRSM. Przyjęto dożywotni horyzont czasowy, zaś otrzymane wyniki i koszty dyskontowano z użyciem 3% stopy dyskontowej.

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

W analizie NICE 2007 dokonano porównania kosztów i efektów zdrowotnych wynikających ze stosowania NAT, IFNB, GA oraz leczenia symptomatycznego w populacji pacjentów RRSM podzielonych na subpopulacje RES i SOT. Autorzy zastosowali 3,5% stopę dyskontową oraz 20-letni horyzont czasowy.

Zestawienie uzyskanych w opisanych powyżej badaniach QALY wraz z wartościami parametrów takich jak horyzont czasowy i stopa dyskontowa przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 92).

Tabela 92.  
Zestawienie QALY z odnalezionych analiz ekonomicznych

Publikacja i państwo	Horyzont czasowy	Stopa dyskontowa efektów zdrowotnych	QALY			
			NAT	IFNB	GA	BSC
Graham 2007 [113] <sup>b</sup>	Dożywotni	3,0%	9,30	nd <sup>a</sup>	9,30	9,08
Earnshaw 2009 [111]	Dożywotni	3,0%	9,27	nd <sup>a</sup>	9,27	9,14
Gani 2008 [37]	30 lat	3,5%	7,40	RES: 5,5	nd <sup>a</sup>	RES: 4,70
NICE 2007 [17]	20 lat	3,5%	RES: 7,51 SOT: 7,58	RES: 6,27	SOT: 6,38	RES: 5,78 SOT: 6,15

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

W celach porównawczych w kolejnej tabeli (Tabela 93) przedstawiono wyniki niniejszej analizy ekonomicznej dla scenariuszy horyzontu czasowego oraz stopy dyskontującej efekty zdrowotne zgodnych z wartościami przyjętymi w opisanych powyżej analizach. Przyjęto, że populacje pacjentów z badań Graham 2007 i Earnshaw 2009 odpowiadają populacji SOT z niniejszej analizy, w związku z czym w przeprowadzonych z ich udziałem porównaniach uwzględniono tylko porównanie NAT vs GA. Analogicznie w przypadku publikacji Gani 2008 przyjęto, że badana populacja odpowiada populacji RES z niniejszej analizy, w związku z czym przeprowadzono wyłącznie porównanie w zakresie NAT vs IFNB.

Tabela 93.  
Zestawienie QALY uzyskanych w niniejszej analizie

Interwencja	QALY
<b>Horyzont dożywotni, stopa dyskontowa 3%<sup>a</sup></b>	
NAT (SOT)	█
GA (SOT)	8,02
BSC (SOT)	7,11
<b>Horyzont 30-letni, stopa dyskontowa 3,5%<sup>b</sup></b>	
NAT (RES)	█
IFNB (RES)	6,24
BSC (RES)	5,49
<b>Horyzont 20-letni, stopa dyskontowa 3,5%<sup>c</sup></b>	
NAT (RES)	█
NAT (SOT)	█
IFNB (RES)	6,03
GA (SOT)	7,12
BSC (RES)	5,46
BSC (SOT)	6,53

a) wyniki wygenerowane dla porównania z wynikami badań Graham 2007 i Earnshaw 2009; b) wyniki wygenerowane dla porównania z wynikami badania Gani 2008; c) wyniki wygenerowane dla porównania z wynikami badania NICE 2007

████████████████████ Różnice te najprawdopodobniej wynikają z faktu, że w badaniach Graham 2007 i Earnshaw 2009 użyteczności stanu zdrowia przypisano nie poszczególnym punktom w skali EDSS, lecz stosunkowo szerokim przedziałom tych punktów (0–2,5; 3–5,5; 6–7,5; 8–9,5).

W zakresie porównania wyników niniejszej analizy z pracą Gani 2008 wykazano ██████████ i nieco wyższą różnicę w QALY dla IFNB (0,7 QALY). W zakresie BSC niniejszy model wygenerował ██████████ więcej niż w analizie Gani 2008. Przyczyną istnienia różnic może być fakt uwzględnienia w publikacji Gani 2008 występowania działań niepożądanych (m.in. reakcje alergiczne i anafilaktyczne, infekcje dróg moczowych) obniżających użyteczności stanów zdrowia pacjentów oraz wyższa dysużyteczność związana z przyjmowaniem IFNB, niż w niniejszej analizie (-0,156 vs -0,048).

██████████ Większą różnicę odnotowano dla porównania w zakresie GA, dla którego różnica w QALY pomiędzy wynikiem z niniejszego modelu a wynikiem z analizy NICE 2007 wyniosła 0,74 QALY. Różnica ta wynika najprawdopodobniej z różnych wartości użyteczności stanów zdrowia dla poszczególnych stopni zaawansowania choroby według EDSS. W zakresie BSC różnice w zyskanych QALY były niewielkie pomiędzy uzyskanymi w niniejszym modelu a uzyskanymi w analizie NICE 2007 (RES: 5,46 vs 5,78; SOT: 6,53 vs 6,15).

### 8.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych. [114] Badania te zostały zidentyfikowane na drodze przeszukania bazy MEDLINE (przez PubMed [38]) zgodnie ze strategią przedstawioną w rozdziale 15.1. Badania uwzględniano w walidacji zewnętrznej, jeżeli raportowano w nich zmiany stopnia zaawansowania choroby według EDSS w długoterminowym horyzoncie czasowym, w sposób umożliwiający ocenę prawdopodobieństwa progresji stopnia zaawansowania choroby. W oparciu o tak zdefiniowane kryterium włączenia publikacji, spośród 33 odnalezionych badań uwzględniono 1 badanie (Hirst 2008 [22]).

Badanie Hirst 2008 było badaniem populacyjnym przeprowadzonym metodą ankietową w 20-letnim horyzoncie czasowym (1985–2005) wśród 379 pacjentów z hrabstwa South Glamorgan znajdującego się w Walii. Zdecydowana większość pacjentów (99,7% pierwotnej próby z 1985 roku liczącej 441

osób) nigdy nie została poddana terapii immunomodulującej. Celem badania była ocena średniej zmiany stopnia zaawansowania choroby według EDSS oraz śmiertelności pacjentów na przestrzeni 20 lat. W poniższej tabeli (Tabela 94) zestawiono odsetki pacjentów, wśród których wystąpiło pogorszenie lub poprawienie stopnia zaawansowania według EDSS. Na etapie obliczeń usunięto obserwacje, dla których nieznana była ocena stopnia niesprawności w początkowym (1985 rok) lub końcowym (2005 rok) etapie badania (n = 110).

**Tabela 94.**  
Odsetki pacjentów, u których nastąpił rozwój stopnia zaawansowania choroby w badaniu Hirst 2008

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

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

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

W ramach przeprowadzonej symulacji nie uwzględniono leczenia (pacjenci z badania Hirst 2008 w 99,7% przypadków nigdy nie zostali poddani terapii) oraz przyjęto 20-letni horyzont czasowy, odpowiadający horyzontowi z badania Hirst 2008. Średni wiek kohorty (SOT) również dostosowano do poziomu tego parametru z badania Hirst 2008 na poziomie 48 lat. Pacjentów rozdzielono proporcjonalnie pomiędzy poszczególne punkty EDSS z zakresu 0–3. Uzyskane wyniki symulacji przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 95).

**Tabela 95.**  
Rozwój stopnia zaawansowania choroby w opracowanym modelu ekonomicznym w przypadku braku leczenia

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

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

Porównanie danych z badania Hirst 2008 (Tabela 94) i wyników modelu ekonomicznego (Tabela 95) dla zakresu EDSS 0–3, wykazuje istnienie różnic w rozkładach EDSS pacjentów po 20 latach

leczenia. Różnice te wynikają najprawdopodobniej z różnych rozkładów kohort wewnątrz analizowanego przedziału, tj. 0–3 EDSS. Rozkład pacjentów względem punktacji EDSS w przedziale 0–3 w badaniu Hirst 2008 jest nieznany, wobec czego w modelu w ramach walidacji zewnętrznej konserwatywnie rozdzielono pacjentów proporcjonalnie pomiędzy każdy ze stopni zaawansowania. Zaobserwowane różnice można też wytłumaczyć faktem, że w modelu nie dopuszczono możliwości posiadania połowicznych wartości EDSS (2,5; 3,5; itd.), co utrudnia porównanie uzyskanych rezultatów z wynikami z badania Hirst 2008. Ponadto, w badaniu Hirst 2008 86% pacjentów miało pewną lub prawdopodobną diagnozę SM, natomiast w przypadku pozostałych 14% istniało tylko podejrzenie choroby; ich uwzględnienie w analizie mogło skutkować zawyżeniem przeżycia kohorty. Należy także zaznaczyć, że dane prezentowane w badaniu Hirst 2008 są niepełne o blisko 110 obserwacji, dla których nieznany była stopień zaawansowania choroby według EDSS na początku lub końcu badania.

## 9. WNIOSKI

W przypadku wszystkich wariantów analizy terapia NAT zastosowana w populacji RES daje lepsze efekty zdrowotne niż terapia IFNB, generując jednocześnie wyższe koszty. Koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku zastosowania terapii NAT zamiast IFNB wynosi [REDACTED] zł do [REDACTED]

W przypadku wszystkich wariantów analizy terapia NAT zastosowana w populacji SOT daje lepsze efekty zdrowotne niż terapia GA, generując jednocześnie wyższe koszty. Koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku zastosowania terapii NAT zamiast GA wynosi od [REDACTED] zł do [REDACTED]

W przypadku wszystkich wariantów analizy dla obu rozważanych w analizie populacji pacjentów (RES i SOT) terapia NAT daje lepsze efekty zdrowotne niż terapia FNG. Dla większości uwzględnionych wariantów terapia NAT generuje jednocześnie niższe koszty niż terapia FNG, będąc tym samym terapią dominującą. W pozostałych wariantach analizy terapia NAT generuje wyższe koszty niż terapia FNG, jednak w każdym z nich koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku zastosowania NAT zamiast FNG jest niższy niż obowiązujący próg opłacalności.

W przypadku wszystkich wariantów analizy terapia NAT daje lepsze efekty zdrowotne niż terapia BSC, generując jednocześnie wyższe koszty. Koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku zastosowania terapii NAT zamiast IFNB wynosi [REDACTED] zł [REDACTED]

[REDACTED]

## 10. OGRANICZENIA

- Analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wyników analizy efektywności klinicznej, w związku z czym wszystkie ograniczenia analizy klinicznej mają zastosowanie także w niniejszej analizie. W szczególności:
  - brak badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje i wymuszona tym stanem rzeczy konieczność przeprowadzenia porównań pośrednich przy świadomości heterogeniczności badań;
  - efektywność kliniczna NAT w populacji RES oceniona została na podstawie analizy post-hoc, a w populacji SOT na podstawie wyników badania, w którym NAT stosowano w terapii skojarzonej z IFNB;
  - dane dla komparatorów nie były dostępne z podziałem na populację SOT oraz RES.
- Wyniki podstawowej analizy przedstawiono przy założeniu, że czas terapii lekami immunomodulującymi nie jest sztucznie ograniczony.
- Założono, że skuteczność leków jest stała w czasie oraz niezależna od linii leczenia.
- Analizę przeprowadzono dla wszystkich preparatów IFNB łącznie. Nie uwzględniono potencjalnych różnic w skuteczności terapii pomiędzy poszczególnymi preparatami IFNB dostępnymi w Polsce.
- Założono, że w przypadku zakończenia terapii ze względu na osiągnięcie maksymalnego czasu terapii, pacjenci nie są poddawani dalszemu leczeniu lekami immunomodulującymi.
- Założono, że odsetek pacjentów przerywających terapię z powodu działań niepożądanych lub braku skuteczności jest stały w czasie i nie zależy od stanów zdrowia, w których znajdują się pacjenci.
- Założono, że PML może wystąpić począwszy od drugiego roku terapii NAT ze stałym prawdopodobieństwem.
- Przy szacowaniu prawdopodobieństwa przejść ze stanów RRSM do SPSM przyjęto, że korzyść ze stosowania interwencji jest o połowę mniejsza niż korzyść dla przejść między stanami EDSS dla RRSM (założenie takie przyjęto w procesie kalibracji modelu). W analizie wrażliwości przyjęto scenariusz zakładający nieuwzględnianie współczynnika RR dla prawdopodobieństw przejść między RRSM i SPSM oraz scenariusz zakładający, że jest on taki sam jak w przypadku przejść między stanami EDSS dla RRSM.
- Ze względu na brak danych założono, że spadek użyteczności związany z terapią NAT będzie odpowiadał połowie spadku użyteczności związanego ze stosowaniem GA.

- Cenę FNG ustalono na podstawie jednego przetargu przeprowadzonego w Polsce. Rzeczywista cena leku w przypadku refundacji może być niższa, co może wynikać ze zwiększonego wolumenu sprzedaży w przypadku finansowania ze środków publicznych lub z umów podziału ryzyka zawartych między producentem a płatnikiem.
- Założono, że wszyscy pacjenci, u których wystąpił rzut, są poddawani hospitalizacji, której koszt oparto o wycenę grupy JGP A36 „Choroby demienilizacyjne”. W analizie nie uwzględniono ponadto potencjalnych kosztów dłuższej niż przewidyuje to ryczałt hospitalizacji.
- Koszty stanów zdrowia uwzględnione w analizie pochodzą z publikacji z 2005 roku. Na przestrzeni ostatnich lat standard leczenia i dostępność metod terapeutycznych mogły ulec znaczącym zmianom. Aspekt kosztowy jest największym ograniczeniem niniejszej analizy, jednak wykorzystane źródła danych są w chwili obecnej najlepszymi dostępnymi dowodami naukowymi (*best available evidence*). Koszty z perspektywy płatnika publicznego zostały przeliczone zgodnie z nowymi zasadami wyceny świadczeń, jednak mała szczegółowość danych o zużyciu zasobów powoduje, że przedstawione oszacowania obarczone są znaczną niepewnością. Ze względu na brak szczegółowych danych dotyczących zużycia zasobów przez pacjentów, koszty z tej perspektywy oszacowano przez skorygowanie kosztów opublikowanych w 2005 roku o wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych (potocznie zwany inflacją).
- Nie uwzględniono kosztów działań niepożądanych, za wyjątkiem kosztów PML.
- W analizie nie uwzględniono kosztów pośrednich stwardnienia rozsianego, takich jak m.in. koszty wynikające z absencji w pracy. Koszty te mogą mieć znaczący wpływ na wyniki analizy, o czym wnioskuje się na podstawie relacji kosztów pośrednich do bezpośrednich na podstawie danych z innych państw.



## 11. DYSKUSJA

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności natalizumabu w terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w warunkach polskich.

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego i analizą efektywności klinicznej, w ramach których dokonano wyboru komparatorów oraz oceniono ich skuteczność i bezpieczeństwo. Na podstawie wyników analizy klinicznej określono ponadto metodykę niniejszej analizy – w celu oceny opłacalności natalizumabu względem wybranych metod terapeutycznych zastosowano analizę kosztów-żyteczności opartą na modelowaniu wyników zdrowotnych i ekonomicznych w dożywotnym horyzoncie czasowym.

Modelowanie rozwoju stwardnienia rozsianego zostało przeprowadzone na podstawie danych o naturalnej historii choroby z rejestru obejmującego dane ponad 5 tys. pacjentów. Dane te zostały już wielokrotnie wykorzystane w procesie oceny technologii medycznych, w szczególności w analizach opracowywanych w warunkach brytyjskich, gdzie uznane zostały przez NICE jako wiarygodne [18, 92], lecz także w warunkach polskich – w analizie ekonomicznej z 2007 roku opracowanej przez AOTM we współpracy z Uniwersytetem Scheffield, w której oceniono opłacalność IFNB oraz GA w porównaniu z BSC [15]. Wykorzystanie tych samych danych o naturalnym rozwoju SM również w niniejszej analizie jest mocną stroną tego opracowania.

Efekty zdrowotne dla leków immunomodulujących są szacowane przez modyfikowanie prawdopodobieństw progresji choroby oraz występowania rzutów SM wynikających z naturalnego rozwoju stwardnienia rozsianego. Modyfikacje te polegają na zastosowaniu odpowiednich wartości ryzyk względnych (ewentualnie hazardu względnego), które uzyskano w randomizowanych badaniach klinicznych. Względna skuteczność interwencji oszacowano na podstawie systematycznego przeglądu badań RCT, przeprowadzonego w ramach analizy efektywności klinicznej. Przyjęcie takiej metodyki identyfikacji źródeł danych powoduje, że ocena parametrów względnych dokonana jest na podstawie najlepszych dostępnych dowodów naukowych. Niemniej jednak różnice w zakresie badanych populacji między zidentyfikowanymi badaniami mogą przyczynić się do heterogeniczności wyników i prowadzić do ograniczeń we wnioskowaniu na podstawie porównań przeprowadzonych w analizie ekonomicznej. Kwestia heterogeniczności badań zidentyfikowanych w ramach niniejszego raportu została przedyskutowana w analizie efektywności klinicznej. Szczególnie istotnym wydaje się tutaj brak danych dla komparatorów pozwalających na określenie ich względnej skuteczności w populacji RES. W związku z powyższym, w analizie zakłada się, że efekt względny dla IFNB, GA oraz FNG jest identyczny w populacji SOT oraz RES, a rozważane populacje różnią się jedynie w zakresie tempa progresji choroby, co w kolejnym kroku przekłada się na różne efekty zdrowotne uzyskiwane w tych populacjach. Jedynie badania dla natalizumabu pozwoliły zroźnicować wpływ interwencji na progresję SM i częstość rzutów w zależności od populacji, przy czym należy przypomnieć, iż dane dla populacji

RES pochodzą z analizy *post-hoc* badania AFFIRM, czyli cechują się niższą wiarygodnością niż dane dla populacji ITT (*intention-to-treat*).

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

W ramach niniejszej analizy jakość życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym została wyrażona poprzez wartości użyteczności przypisane poszczególnym stanom zdrowia uwzględnionym w modelu. Jest to powszechnie stosowana w modelach farmakoekonomicznych, zwalidowana metoda uwzględniania jakości życia pacjentów, jednak niepozbawiona ograniczeń. W szczególności, każda z metod pomiaru użyteczności mierzy jakość życia rozumianą w swoisty sposób. Użyteczności uzyskane z kwestionariuszy pomiaru ogólnej jakości życia (EQ-5D, SF-36 lub HUI-3) mogą w niedostatecznym stopniu odzwierciedlać rzeczywistą jakość życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, ponieważ zawarte w kwestionariuszach pytania nie przystają do problemów zdrowotnych z jakimi zmagają się na co dzień pacjenci [65]. Jednocześnie kwestionariusze specyficzne dla jednostki chorobowej nie umożliwiają uzyskania na ich podstawie użyteczności stanów zdrowia, których ocena odbywa się poprzez odniesienie do norm użyteczności uzyskanych dla całego społeczeństwa [2].

W analizie ekonomicznej skorzystano z zestawu użyteczności uzyskanego na podstawie kwestionariusza EQ-5D w populacji pacjentów brytyjskich [65]. Za uwzględnieniem wyników badania Orme 2007 jako głównego źródła danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia przemawia fakt, że jako jedyne spośród odnalezionych umożliwiają oszacowanie użyteczności zarówno dla RRSM, jak i SPSM, przy jednoczesnym uwzględnieniu wpływu płci pacjenta oraz rzutu choroby na końcową użyteczność. Zależność użyteczności od rozważanych cech została wyestymowana na podstawie próbki danych uzyskanej od ponad 2 tys. pacjentów. To samo źródło danych stanowiło ponadto podstawę oceny użyteczności w kilku modelach SM przedłożonych do brytyjskiej agencji oceny technologii medycznych (NICE). Niezależnie od wysokiej wiarygodności wyników badania Orme 2007, w analizie rozważono także alternatywne zestawy użyteczności wyznaczone na innych populacjach chorych i z wykorzystaniem odmiennych kwestionariuszy.

Największym ograniczeniem niniejszego opracowania wydają się być założenia przyjęte w zakresie przeprowadzonej analizy kosztów. Stwardnienie rozsiane jest chorobą złożoną, wymagającą stosowania różnorodnych interwencji i zasobów medycznych, a także generującą znaczne koszty pośrednie, o czym można wnioskować analizując dane z innych państw. Poprawne, pełne i wiarygodne oszacowanie kosztów choroby ma kluczowe znaczenie w ocenie opłacalności interwencji stosowanych w stwardnieniu rozsianym. W porównaniu do braku leczenia, czy też najlepszego leczenia objawowego, leki immunomodulujące spowalniają postęp niepełnosprawności oraz

zmniejszając liczbę i częstość rzutów choroby. Poza oczywistym aspektem związanym z polepszeniem jakości życia, stosowanie leczenia immunomodulującego powodować będzie oszczędności w kosztach związanych z niepełnosprawnością – zarówno w kosztach bezpośrednich obejmujących hospitalizacje, wizyty lekarskie, pomoce medyczne, rehabilitacje – jak i w kosztach z perspektywy społecznej, kosztach utraconej produktywności. Oszczędności te będą miały bezpośredni wpływ na opłacalność leków immunomodulujących, gdyż będą równoważyły dodatkowe wydatki związane z farmakoterapią. Im wyższe będą koszty związane z niepełnosprawnością, tym większe oszczędności będą wynikały ze stosowania leków immunomodulujących. Analizując dostępne dane kosztowe dla Polski w kontekście innych państw, na pierwszy plan wysuwa się znaczna dysproporcja – koszty oszacowane w warunkach polskich są kilkukrotnie niższe niż w innych państwach. Możliwe zatem, że przy pełnej ocenie kosztów w warunkach polskich, opłacalność interwencji rozważanych w niniejszej analizie byłaby wyższa.

Nie bez znaczenia jest też fakt nieuwzględnienia kosztów pośrednich w niniejszej analizie. Jak widać z analizy danych w innych państwach, koszty te stanowią mogą nawet do 87% kosztów leczenia SM. Analiza przeprowadzona z perspektywy społecznej powinna zatem wykazać wyższą opłacalność leków immunomodulujących względem leczenia objawowego niż oszacowano to w niniejszym opracowaniu.



Opłacalność IFNB oraz GA względem BSC została oceniona w 2007 roku w analizie ekonomicznej autorstwa AOTM we współpracy z Uniwersytetem w Sheffield [15]. Wyniki zdrowotne i ekonomiczne oszacowano w 20-letnim horyzoncie czasowym. W podstawowej analizie współczynniki ICER dla porównania IFNB z BSC oszacowano wówczas na 250-450 tys. zł (w zależności od rodzaju IFNB oraz dawki), a dla porównania GA vs BSC na 1 mln zł (perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, wyniki z perspektywy płatnika publicznego były zbliżone). Oceny opłacalności dokonano w populacji ogólnej. W ramach niniejszej analizy uznano za zasadne porównanie natalizumabu do BSC w populacji SOT, gdyż zgodnie z projektem programu lekowego, NAT będzie mógł być stosowany także w III linii leczenia, podczas gdy obowiązujący program lekowy nie zapewnia aktywnego leczenia tej grupie pacjentów. W wyniku przeprowadzonego modelowania uzyskano współczynniki ICER dla porównania NAT vs BSC na poziomie 230-300 tys. zł, w zależności od przyjętych założeń w zakresie czasu trwania terapii oraz perspektywy analizy. Współczynniki te są wielokrotnie niższe niż wynik uzyskany dla GA w analizie AOTM, co więcej – znajdują się na poziomie opłacalności najlepszego z IFNB ocenionego we wspomnianej analizie. W niniejszej analizie porównanie NAT vs BSC

przeprowadzono co prawda dla III linii leczenia, jednak ze względu na brak danych o efektywności interwencji zależnej od linii leczenia przyjęto założenie o identycznej skuteczności (założenie to stanowi ograniczenie niniejszej analizy). Tym samym wyniki porównania NAT vs BSC w III linii terapii będą zbliżone jak dla innych linii, wobec czego porównywanie tych rezultatów z wynikami dla IFNB oraz GA wydaje się być zasadne (przy pominięciu aspektu związanego z różnicą w czasie między oceną dokonaną przez AOTM a niniejszą analizą). Zarówno IFNB oraz GA mimo niskiej opłacalności (współczynników ICER znacząco przekraczających obecnie obowiązujący próg opłacalności) uzyskały status technologii finansowanych ze środków publicznych. Sytuacja taka sugeruje, iż ówczesna ocena leków dokonana została pod szerokim kątem, przy szczególnym uwzględnieniu aspektów etycznych i społecznych, które najprawdopodobniej przeważały nad niską opłacalnością IFNB oraz GA podczas podejmowania decyzji o przyznaniu refundacji.

## 12. BIBLIOGRAFIA

1. ██████████ et al. Analiza problemu decyzyjnego. Natalizumab w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. HTA Consulting 2012.
2. ██████████ et al. Analiza kliniczna. Natalizumab (Tysabri) w terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. HTA Consulting 2012.
3. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2012 r.  
<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q101&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=0&ma=019796> (22.5.2012).
4. Zarządzenie Nr 10/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 lutego 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4795> (21.5.2012).
5. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the „McDonald Criteria”. *Annals of neurology*. 2005; 58(6):840–846.
6. Charakterystyka produktu leczniczego natalizumab (Tysabri). [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000603/WC500044686.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf) (21.3.2012).
7. Projekt programu lekowego „Leczenie preparatem natalizumab (Tysabri) chorych ze stwardnieniem rozsianym”. Biogen Idec Poland.
8. Rynek zdrowia - Projekt programu leczenia SM fingolimodem trafił do MZ. <http://www.rynekzdrowia.pl/Farmacja/Projekt-programu-leczenia-SM-fingolimodem-trafil-do-MZ.116955.6.html> (28.5.2012).
9. Charakterystyka produktu leczniczego Rebif (interferon beta-1a). [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000136/WC500048681.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000136/WC500048681.pdf) (21.3.2012).
10. Charakterystyka produktu leczniczego interferon beta-1a (Avonex). [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000102/WC500029425.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000102/WC500029425.pdf) (21.3.2012).
11. Charakterystyka produktu leczniczego interferon beta-1b (Betaferon). [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000081/WC500053225.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000081/WC500053225.pdf) (21.3.2012).
12. Charakterystyka produktu leczniczego interferon beta-1b (Extavia). [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000933/WC500034701.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000933/WC500034701.pdf) (21.3.2012).
13. Charakterystyka produktu leczniczego octan glatirameru (Copaxone). [http://www.sanofi-aventis.com.pl/produkty/Nasze%20produkty/Copaxone\\_20mg\\_-\\_charakterystyka\\_produkту.pdf](http://www.sanofi-aventis.com.pl/produkty/Nasze%20produkty/Copaxone_20mg_-_charakterystyka_produkту.pdf) (29.5.2012).
14. Charakterystyka produktu leczniczego fingolimod (Gilenya). [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002202/WC500104528.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf) (29.5.2012).
15. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Analiza kosztów-żyteczności terapii immunomodulujących w stwardnieniu rozsianym w Polsce. Raport Oceny Technologii Medycznej na zlecenie Ministra Zdrowia.
16. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. [http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/rozp\\_urzcen\\_03042012.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf) (21.5.2012).
17. The effectiveness and cost-effectiveness of natalizumab for multiple sclerosis: an evidence review of the submission from Biogen. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11701/35004/35004.pdf> (12.4.2012).
18. Natalizumab (Tysabri®) for the Treatment of Adults with Highly Active Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11701/36109/36109.pdf> (21.5.2012).
19. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <http://isap.sejm.gov.pl/Download?id=WDU20111220696&type=2>.

20. Komunikat w sprawie obowiązującej wysokości prognozy kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=560> (21.5.2012).
21. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. *Decision modelling for health economic evaluation*.
22. Hirst C, Ingram G, Swinger R, et al. Change in disability in patients with multiple sclerosis: a 20-year prospective population-based analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2008; 79(10):1137–1143.
23. Hurwitz BJ. Registry studies of long-term multiple sclerosis outcomes: description of key registries. *Neurology*. 2011; 76(1 Suppl 1):S3–6.
24. Patzold U, Pocklington PR. Course of multiple sclerosis. First results of a prospective study carried out of 102 MS patients from 1976-1980. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1982; 65(4):248–266.
25. Kobelt G. Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2006; 77(8):918–926.
26. 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.
27. Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, et al. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *Journal of neurology*. 2009; 256(3):405–415.
28. Trwanie życia 1990-2010. Główny Urząd Statystyczny. <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/TrwanieZycia.aspx> (27.5.2012).
29. Pokorski RJ. Long-term survival experience of patients with multiple sclerosis. *Journal of Insurance Medicine (New York, N.Y.)*. 1997; 29(2):101–106.
30. Sadovnick AD, Ebers GC, Wilson RW, et al. Life expectancy in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology*. 1992; 42(5):991–994.
31. Bronnum-Hansen H. Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis. *Brain*. 2004; 127(4):844–850.
32. Grytten Torkildsen N, Lie S, Aarseth J, et al. Survival and cause of death in multiple sclerosis: results from a 50-year follow-up in Western Norway. *Multiple Sclerosis*. 2008; 14(9):1191–1198.
33. Sumelahti M-L, Hakama M, Elovaara I, et al. Causes of death among patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(12):1437–1442.
34. [REDACTED]
35. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *The New England journal of medicine*. 2012; 366(20):1870–1880.
36. Vermersch P, Kappos L, Gold R, et al. Clinical outcomes of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology*. 2011; 76(20):1697–1704.
37. Gani R, Giovannoni G, Bates D, et al. 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.
38. PubMed. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (19.4.2012).
39. CEA Registry. <https://research.tufts-nemc.org/cear4/> (18.5.2012).
40. Bell C, Graham J, Earnshaw S, et al. Cost-effectiveness of four immunomodulatory therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a Markov model based on long-term clinical data. *Journal of Managed Care Pharmacy: JMCP*. 2007; 13(3):245–261.
41. Janković SM, Kostić M, Radosavljević M, et al. Cost-effectiveness of four immunomodulatory therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a Markov model based on data a Balkan country in socioeconomic transition. *Vojnosanitetski Pregled. Military-Medical and Pharmaceutical Review*. 2009; 66(7):556–562.
42. Kendrick M, Johnson KI. Long-term treatment of multiple sclerosis with interferon-beta may be cost effective. *PharmacoEconomics*. 2000; 18(1):45–53.
43. Forbes RB, Lees A, Waugh N, et al. Population based cost utility study of interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis. *BMJ (Clinical Research Ed.)*. 1999; 319(7224):1529–1533.
44. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, et al. Modeling the cost-effectiveness of a new treatment for MS (natalizumab) compared with current standard practice in Sweden. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2008; 14(5):679–690.
45. Kobelt G, Jönsson L, Henriksson F, et al. Cost-utility analysis of interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2000; 16(3):768–780.
46. Kobelt G, Texier-Richard B, Lindgren P. The long-term cost of multiple sclerosis in France and potential changes with disease-modifying interventions. *Multiple Sclerosis*. 2009; 15(6):741–751.
47. Kobelt G, Jönsson L, Fredriksson S. Cost-utility of interferon beta1b in the treatment of patients with active relapsing-remitting or secondary progressive multiple sclerosis. *The European Journal of Health Economics: HEPAC: Health Economics in Prevention and Care*. 2003; 4(1):50–59.

48. Mushlin AI, Mooney C, Holloway RG, et al. The cost-effectiveness of magnetic resonance imaging for patients with equivocal neurological symptoms. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 1997; 13(1):21–34.
49. Nuijten MJC, Hutton J. Cost-effectiveness analysis of interferon beta in multiple sclerosis: a Markov process analysis. *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2002; 5(1):44–54.
50. Parkin D, Jacoby A, McNamee P, et al. Treatment of multiple sclerosis with interferon beta: an appraisal of cost-effectiveness and quality of life. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2000; 68(2):144–149.
51. Prosser LA, Kuntz KM, Bar-Or A, et al. Cost-effectiveness of interferon beta-1a, interferon beta-1b, and glatiramer acetate in newly diagnosed non-primary progressive multiple sclerosis. *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2004; 7(5):554–568.
52. Tappenden P, Saccardi R, Confavreux C, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for secondary progressive multiple sclerosis: an exploratory cost-effectiveness analysis. *Bone Marrow Transplantation*. 2010; 45(6):1014–1021.
53. Tappenden P, McCabe C, Chilcott J, et al. Cost-effectiveness of disease-modifying therapies in the management of multiple sclerosis for the Medicare population. *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2009; 12(5):657–665.
54. Touchette DR, Durgin TL, Wanke LA, et al. A cost-utility analysis of mitoxantrone hydrochloride and interferon beta-1b in the treatment of patients with secondary progressive or progressive relapsing multiple sclerosis. *Clinical Therapeutics*. 2003; 25(2):611–634.
55. Kobelt G, Jönsson L, Miltenburger C, et al. Cost-utility analysis of interferon beta-1B in secondary progressive multiple sclerosis using natural history disease data. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2002; 18(1):127–138.
56. Kobelt G. Costs and quality of life for patients with multiple sclerosis in Belgium. *The European Journal of Health Economics: HEPAC: Health Economics in Prevention and Care*. 2006; 7 Suppl 2:S24–33.
57. Kobelt G, Berg J, Lindgren P. Costs and quality of life in multiple sclerosis in The Netherlands. *The European Journal of Health Economics*. 2006; 7(S02):55–64.
58. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, et al. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Austria. *The European Journal of Health Economics*. 2006; 7(S02):14–23.
59. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, et al. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Germany. *The European Journal of Health Economics*. 2006; 7(S02):34–44.
60. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, et al. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Italy. *The European Journal of Health Economics*. 2006; 7(S02):45–54.
61. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, et al. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Spain. *The European Journal of Health Economics*. 2006; 7(S02):65–74.
62. Berg J, Lindgren P, Fredrikson S, et al. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Sweden. *The European Journal of Health Economics*. 2006; 7(S02):75–85.
63. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, et al. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Switzerland. *The European Journal of Health Economics*. 2006; 7(S02):86–95.
64. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, et al. Costs and quality of life of multiple sclerosis in the United Kingdom. *The European Journal of Health Economics*. 2006; 7(S02):96–104.
65. Orme M, Kerrigan J, Tyas D, et al. The Effect of Disease, Functional Status, and Relapses on the Utility of People with Multiple Sclerosis in the UK. *Value in Health*. 2007; 10(1):54–60.
66. Fisk JD. A comparison of health utility measures for the evaluation of multiple sclerosis treatments. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2005; 76(1):58–63.
67. Grima DT, Torrance GW, Francis G, et al. Cost and health related quality of life consequences of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2000; 6(2):91–98.
68. Henriksson F, Fredrikson S, Masterman T, et al. Costs, quality of life and disease severity in multiple sclerosis: a cross-sectional study in Sweden. *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2001; 8(1):27–35.
69. Prosser LA, Kuntz KM, Bar-Or A, et al. Patient and community preferences for treatments and health states in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2003; 9(3):311–319.
70. Putzki N, Fischer J, Gottwald K, et al. Quality of life in 1000 patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*. 2009; 16(6):713–720.
71. Moore F, Wolfson C, Alexandrov L, et al. Do general and multiple sclerosis-specific quality of life instruments differ? *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*. 2004; 31(1):64–71.
72. Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, et al. Treatment experience, burden, and unmet needs (TRIBUNE) in multiple sclerosis: the costs and utilities of MS patients in Canada. *Journal of Population*

- Therapeutics and Clinical Pharmacology = Journal De La Thérapeutique Des Populations Et De La Pharmacologie Clinique*. 2012; 19(1):e11–25.
73. Brazier J, Roberts J, Deverill M. The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. *Journal of health economics*. 2002; 21(2):271–292.
  74. Aymerich M, Guillamón I, Jovell AJ. Health-related quality of life assessment in people with multiple sclerosis and their family caregivers. A multicenter study in Catalonia (Southern Europe). *Patient preference and adherence*. 2009; 3:311–321.
  75. Drulovic J, Pekmezovic T, Matejic B, et al. Quality of life in patients with multiple sclerosis in Serbia. *Acta neurologica Scandinavica*. 2007; 115(3):147–152.
  76. Füvesi J, Bencsik K, Benedek K, et al. Cross-cultural adaptation and validation of the «Multiple Sclerosis Quality of Life Instrument» in Hungarian. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2008; 14(3):391–398.
  77. Miller A, Dishon S. Health-related quality of life in multiple sclerosis: The impact of disability, gender and employment status. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2006; 15(2):259–271.
  78. Nortvedt MW, Riise T, Myhr KM, et al. Quality of life in multiple sclerosis: measuring the disease effects more broadly. *Neurology*. 1999; 53(5):1098–1103.
  79. Pakpour AH, Yekaninejad MS, Mohammadi NK, et al. Health-related quality of life in Iranian patients with multiple sclerosis: a cross-cultural study. *Neurologia i neurochirurgia polska*. 2009; 43(6):517–526.
  80. Patti F, Cacopardo M, Palermo F, et al. Health-related quality of life and depression in an Italian sample of multiple sclerosis patients. *Journal of the neurological sciences*. 2003; 211(1-2):55–62.
  81. Pfenning L, Cohen L, Adèr H, et al. Exploring differences between subgroups of multiple sclerosis patients in health-related quality of life. *Journal of neurology*. 1999; 246(7):587–591.
  82. Rice GP, Oger J, Duquette P, et al. Treatment with interferon beta-1b improves quality of life in multiple sclerosis. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*. 1999; 26(4):276–282.
  83. Burden of illness of multiple sclerosis: Part II: Quality of life. The Canadian Burden of Illness Study Group. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*. 1998; 25(1):31–38.
  84. Rudick RA, Miller D, Hass S, et al. Health-related quality of life in multiple sclerosis: effects of natalizumab. *Annals of Neurology*. 2007; 62(4):335–346.
  85. Prosser L. *The Cost Effectiveness of Treatments for Multiple Sclerosis*. Cambridge, MA: Harvard University. 2006;
  86. Tappenden P, Chilcott J, O'Hagan A. *Cost effectiveness of beta interferons and glatiramer acetate in the management of multiple sclerosis*. Sheffield: Centre for Bayesian Statistics in Health Economics, School of Health and Related Research (SchHARR), 2001 Jul. 2001;
  87. Thompson JP, Noyes K, Dorsey ER, et al. Quantitative risk-benefit analysis of natalizumab. *Neurology*. 2008; 71(5):357–364.
  88. Fingolimod for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. ERG Report. <http://www.hta.ac.uk/erg/reports/2388.pdf> (4.7.2012).
  89. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=&ma=20309> (29.6.2012).
  90. Zarządzenie Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe). <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4911&szukana=27%2Bdgl> (2.7.2012).
  91. ██████████, et al. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Natalizumab (Tysabri®) w terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.
  92. Fingolimod for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Adults. Novartis Pharmaceuticals UK Ltd. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12170/55812/55812.pdf> (27.5.2012).
  93. Wrocław/ SA: szpital nie musi leczyć pacjentki z SM lekiem Gilenya - [www.sluzbazdrowia.com.pl](http://www.sluzbazdrowia.com.pl/news.php?nid=11280417). <http://www.sluzbazdrowia.com.pl/news.php?nid=11280417> (29.5.2012).
  94. Postanowienie sądu okręgowego w sprawie Gilenya. [http://www.symfoniaserc.pl/files/20120326\\_0858/Postanowienie\\_sadu\\_okregowego\\_w\\_sprawie\\_Gileny.pdf](http://www.symfoniaserc.pl/files/20120326_0858/Postanowienie_sadu_okregowego_w_sprawie_Gileny.pdf) (29.5.2012).
  95. Ogłoszenie o zamówieniu dostawy leku fingolimod. [http://www.usk.umed.lodz.pl/zpdoc/173\\_2012\\_ogl\\_o\\_zam\\_65667.pdf](http://www.usk.umed.lodz.pl/zpdoc/173_2012_ogl_o_zam_65667.pdf) (29.5.2012).



96. Wynik przetargu nieograniczonego na dostawę leku fingolimod. [http://www.usk.umed.lodz.pl/zpdoc/173\\_2012\\_WYNIKI.pdf](http://www.usk.umed.lodz.pl/zpdoc/173_2012_WYNIKI.pdf) (29.5.2012).
97. Zarządzenie Nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4622> (21.5.2012).
98. Zarządzenie Nr 24/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 kwietnia 2012r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4795> (23.5.2012).
99. Zarządzenie Nr 53/2010/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 września 2010 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju rehabilitacja lecznicza. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4202> (21.5.2012).
100. Informator o umowach - Narodowy Fundusz Zdrowia. <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483> (21.5.2012).
101. Zarządzenie Nr 85/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń w rodzaju: podstawowa opieka zdrowotna. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4688> (22.5.2012).
102. Orlewska E, Mierzejewski P, Zaborski J, et al. A prospective study of the financial costs of multiple sclerosis at different stages of the disease. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2005; 12(1):31–39.
103. Zarządzenie Nr 83/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia pielęgnacyjne i opiekuńcze w ramach opieki długoterminowej. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4685> (22.5.2012).
104. Zarządzenie Nr 20/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia pielęgnacyjne i opiekuńcze w ramach opieki długoterminowej. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4858> (22.5.2012).
105. Wartość refundacji cen leków (styczeń-luty 2012). <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4914> (22.5.2012).
106. GUS - Główny Urząd Statystyczny - Ceny w gospodarce narodowej Archiwum. [http://www.stat.gov.pl/gus/5840\\_1318\\_PLK\\_HTML.htm](http://www.stat.gov.pl/gus/5840_1318_PLK_HTML.htm) (14.1.2011).
107. Centre for Reviews and Dissemination - Home page. <http://www.york.ac.uk/inst/crd/index.htm> (18.5.2012).
108. Trisolini M, Honeycutt A, Wiener J, et al. *Global Economic Impact of Multiple Sclerosis*. 2010.
109. Jennum P, Wanscher B, Frederiksen J, et al. The socioeconomic consequences of multiple sclerosis: A controlled national study. *European Neuropsychopharmacology*. 2012; 22(1):36–43.
110. Blahova Dusankova J, Kalincik T, Dolezal T, et al. Cost of multiple sclerosis in the Czech Republic: The COMS study. *Multiple Sclerosis Journal*. 2011; 18(5):662–668.
111. Earnshaw SR, Graham J, Oleen-Burkey M, et al. Cost effectiveness of glatiramer acetate and natalizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Applied Health Economics and Health Policy*. 2009; 7(2):91–108.
112. Holmoy T, Celius EG. Cost-effectiveness of natalizumab in multiple sclerosis. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. 2008; 8(1):11–21.
113. Jonathan B Graham, Stephanie R Earnshaw, Jane Castelli-Haley. Cost-effectiveness of glatiramer acetate and natalizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis in the presence of long-term clinical evidence. [http://www.ispor.org/research\\_study\\_digest/details.asp](http://www.ispor.org/research_study_digest/details.asp) (30.3.2012).
114. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009. [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne\\_hta/2009/09.05.29\\_wytyczne\\_HTA\\_pl\\_MS.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf) (17.11.2009).
115. International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research. <http://www.ispor.org/> (18.5.2012).
116. National Institute for Health and Clinical Excellence. <http://www.nice.org.uk/> (18.5.2012).
117. CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <http://cadth.ca/> (18.5.2012).
118. Strona Główna | AOTM. <http://www.aotm.gov.pl/> (18.5.2012).
119. Department of Health and Ageing - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/Pharmaceutical+Benefits+Advisory+Committee-1> (18.5.2012).
120. Scottish Medicines Consortium Home. <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home> (18.5.2012).
121. Sharac J, McCrone P, Sabes-Figuera R. Pharmacoeconomic considerations in the treatment of multiple sclerosis. *Drugs*. 2010; 70(13):1677–1691.

122. Phillips CJ, Humphreys I. Assessing cost-effectiveness in the management of multiple sclerosis. *ClinicoEconomics and Outcomes Research: CEOR*. 2009; 1:61–78.
123. Drieskens S1, Moeremans K21Panacea, Brussels, Belgium. 2IMS Health Consulting, Vilvoorde, Belgium. Belgian cost-utility analysis of gilenyaż (fingolimod) in the management of adults with active relapsing remitting multiple sclerosis. [http://www.ispor.org/research\\_study\\_digest/details.asp](http://www.ispor.org/research_study_digest/details.asp) (30.3.2012).
124. Jason Lundy, MS, Graduate Student, Stephen Joel Coons, PhD, Professor University of Arizona, Tucson, AZ, USA. Cost-effectiveness of MS disease modifying agents: a Markov and value of information analysis. [http://www.ispor.org/research\\_study\\_digest/details.asp](http://www.ispor.org/research_study_digest/details.asp) (30.3.2012).
125. Lawrence D Goldberg. Assessing absolute reductions in clinical effect: a Model for comparing the cost-effectiveness of disease modifying drugs (DMS) utilized in the treatment of multiple sclerosis (MS). [http://www.ispor.org/research\\_study\\_digest/details.asp](http://www.ispor.org/research_study_digest/details.asp) (30.3.2012).
126. Verheggen B1, Treur M1, Groot M21Pharmerit International, Rotterdam, Netherlands. 2Novartis Pharma B.V., Arnhem, Netherlands. Cost minimization analysis of fingolimod compared to natalizumab in patients with relapse remitting multiple sclerosis in the Netherlands. [http://www.ispor.org/research\\_study\\_digest/details.asp](http://www.ispor.org/research_study_digest/details.asp) (30.3.2012).
127. Plesnila-Frank. A long-term cost-effectiveness Markov model comparing disease modifying treatments in patients with relapsing remitting multiple sclerosis in Germany. [http://www.ispor.org/research\\_study\\_digest/details.asp](http://www.ispor.org/research_study_digest/details.asp) (30.3.2012).
128. Espallardo O1, Crespo C2, Polanco C1, Nieves D21Merck Serono, Madrid, Spain, 2Oblique Consulting, Barcelona, Spain. Cost-effectiveness and budget impact analysis of subcutaneous interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis in Spain. [http://www.ispor.org/research\\_study\\_digest/details.asp](http://www.ispor.org/research_study_digest/details.asp) (30.3.2012).
129. Krithika Rajagopalan, PhD, Director, Global Health Economics1, Ken O'Day, PhD, MPA, Assistant Director2, Kellie Meyer, PharmD, MPH, Associate Director21Biogen Idec Pharmaceuticals, Cambridge, MA, USA; 2 Xcenda, Palm Harbor, FL, USA. Natalizumab reduces relapse-associated costs of hospitalizations in patients with relapsing multiple sclerosis. [http://www.ispor.org/research\\_study\\_digest/details.asp](http://www.ispor.org/research_study_digest/details.asp) (30.3.2012).
130. Contessa Fincher, Dennis Meletiche, Lawrence D Goldberg. Switching to high-dose high-frequency interferons or natalizumab in patients with multiple sclerosis: a cost-effectiveness analysis. [http://www.ispor.org/research\\_study\\_digest/details.asp](http://www.ispor.org/research_study_digest/details.asp) (30.3.2012).
131. Kellie Meyer, PharmD, MPH, Associate Director, Evelyn Chiao, PharmD, MPH, Associate Director Xcenda, Princeton, NJ, USA. The cost-effectiveness of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis. [http://www.ispor.org/research\\_study\\_digest/details.asp](http://www.ispor.org/research_study_digest/details.asp) (12.4.2012).
132. Chiao E, Meyer K. Cost effectiveness and budget impact of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis. *Current Medical Research and Opinion*. 2009; 25(6):1445–1454.
133. Bakhshai J, Bleu-Lainé R, Jung M, et al. The cost effectiveness and budget impact of natalizumab for formulary inclusion. *Journal of Medical Economics*. 2010; 13(1):63–69.
134. O'Day K, Meyer K, Miller RM, et al. Cost-effectiveness of natalizumab versus fingolimod for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Journal of Medical Economics*. 2011; 14(5):617–627.
135. CEDAC final recommendation on reconsideration and reasons for recommendation - Natalizumab resubmission 2009. [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Tysabri-Resubmission\\_February-25-2009.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Tysabri-Resubmission_February-25-2009.pdf) (5.4.2012).
136. CEDAC final recommendation on reconsideration and reasons for recommendation - Natalizumab 2007. [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Tysabri\\_e\\_April-26-2007.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Tysabri_e_April-26-2007.pdf) (5.4.2012).
137. Public summary document. Product: Natalizumab, concentrated solution for IV infusion, 300 mg per 15 mL, Tysabri Sponsor: Biogen Idec Australia Pty Ltd Date of PBAC consideration: Nowember 2006. [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/616C0EC022B0843FCA25729600133ECC/\\$File/natalizumab.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/616C0EC022B0843FCA25729600133ECC/$File/natalizumab.pdf) (12.4.2012).
138. Public summary document. Product: Natalizumab, concentrated solution for IV infusion, 300 mg per 15 mL, Tysabri Sponsor: Biogen Idec Australia Pty Ltd Date of PBAC consideration: Nowember 2007. [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/B5A97B8C54125D0FCA2573FB00093EF4/\\$File/Natalizumab%20TYSABRI%20Biogen%20Idec%207.7%20PSD%20Nov%2007%20FINAL.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/B5A97B8C54125D0FCA2573FB00093EF4/$File/Natalizumab%20TYSABRI%20Biogen%20Idec%207.7%20PSD%20Nov%2007%20FINAL.pdf) (12.4.2012).
139. Public summary document. Product: fingolimod, capsule, 0.5 mg (as hydrochloride), Gilenya Sponsor: Novoartis Pharmaceuticals Australia Pty Ltd Date of PBAC Consideration: March 2011. [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/D275F3F01E7DD168CA2578BE000C12A0/\\$File/Fingolimod%20GILENYA%20Novartis%205-3%202011-03%20PSD%20FINAL.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/D275F3F01E7DD168CA2578BE000C12A0/$File/Fingolimod%20GILENYA%20Novartis%205-3%202011-03%20PSD%20FINAL.pdf) (12.4.2012).
140. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 37/12/2010 z dnia 24 maja 2010 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia „leczenie stwardnienia rozsianego przy wykorzystaniu produktu leczniczego natalizumab (Tysabri®)” w ramach programu zdrowotnego NFZ, jako świadczenia gwarantowanego. [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2010/R28-2010-stwardnienie\\_rozsiane/Stanowisko\\_RK\\_AOTM\\_37\\_12\\_2010\\_natalizumab\\_Tysabri.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R28-2010-stwardnienie_rozsiane/Stanowisko_RK_AOTM_37_12_2010_natalizumab_Tysabri.pdf) (21.3.2012).

141. Resubmission natalizumab 300mg concentrate for solution for infusion No. (329/06). [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/natalizumab\\_300mg\\_concentrate\\_for\\_solution\\_for\\_infusion\\_\\_Tysabri\\_Resubmission\\_FINAL\\_August\\_2007\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/natalizumab_300mg_concentrate_for_solution_for_infusion__Tysabri_Resubmission_FINAL_August_2007_for_website.pdf) (12.4.2012).
142. natalizumab 300mg concentrate for infusion (Mo. 329/06). [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/natalizumab\\_300mg\\_infusion\\_Tysabri\\_Nov\\_06.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/natalizumab_300mg_infusion_Tysabri_Nov_06.pdf) (12.4.2012).
143. Al-Tahan AM, Al-Jumah MA, Bohlega SM, et al. The importance of quality-of-life assessment in the management of patients with multiple sclerosis. Recommendations from the Middle East MS Advisory Group. *Neurosciences (Riyadh, Saudi Arabia)*. 2011; 16(2):109–113.
144. Bermel R, Weinstock-Guttman B, Bourdette D, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a 15-year follow-up study. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(5):588–596.
145. Bjarnadottir OH, Konradsdottir AD, Reynisdottir K, et al. Multiple sclerosis and brief moderate exercise. A randomised study. *Multiple Sclerosis*. 2007; 13(6):776–782.
146. Brandes DW, Shaya FT, Pill MW. Quantifying the role of natalizumab in health and economic outcomes in multiple sclerosis. *The American Journal of Managed Care*. 2010; 16(6 Suppl):S171–177.
147. Brown MG, Murray TJ, Sketris IS, et al. Cost-effectiveness of interferon beta-1b in slowing multiple sclerosis disability progression. First estimates. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2000; 16(3):751–767.
148. Bryant J, Clegg A, Milne R. Cost utility of drugs for multiple sclerosis. Systematic review places study in contrast. *BMJ (Clinical Research Ed.)*. 2000; 320(7247):1474–1475; author reply 1475–1476.
149. Casado V, Martínez-Yélamos S, Martínez-Yélamos A, et al. Direct and indirect costs of Multiple Sclerosis in Baix Llobregat (Catalonia, Spain), according to disability. *BMC Health Services Research*. 2006; 6:143.
150. Casado V, Romero L, Gubieras L, et al. An approach to estimating the intangible costs of multiple sclerosis according to disability in Catalonia, Spain. *Multiple Sclerosis*. 2007; 13(6):800–804.
151. Chang C-H, Cella D, Fernández O, et al. Quality of life in multiple sclerosis patients in Spain. *Multiple Sclerosis*. 2002; 8(6):527–531.
152. Chilcott J, McCabe C, Tappenden P, et al. Modelling the cost effectiveness of interferon beta and glatiramer acetate in the management of multiple sclerosis. Commentary: evaluating disease modifying treatments in multiple sclerosis. *BMJ (Clinical Research Ed.)*. 2003; 326(7388):522; discussion 522.
153. Cohen JA, Cutter GR, Fischer JS, et al. Benefit of interferon beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS. *Neurology*. 2002; 59(5):679–687.
154. Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Brissart H, et al. Physical dimension of fatigue correlated with disability change over time in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. 2008; 255(5):633–636.
155. Egner A, Phillips VL, Vora R, et al. Depression, fatigue, and health-related quality of life among people with advanced multiple sclerosis: results from an exploratory telerehabilitation study. *NeuroRehabilitation*. 2003; 18(2):125–133.
156. Flachenecker P, Rieckmann P. Health outcomes in multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology*. 2004; 17(3):257–261.
157. Flachenecker P, Stuke K, Elias W, et al. Multiple sclerosis registry in Germany: results of the extension phase 2005/2006. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2008; 105(7):113–119.
158. Flachenecker P, Khil L, Bergmann S, et al. Development and pilot phase of a European MS register. *Journal of Neurology*. 2010; 257(10):1620–1627.
159. Ford HL, Gerry E, Tennant A, et al. Developing a disease-specific quality of life measure for people with multiple sclerosis. *Clinical Rehabilitation*. 2001; 15(3):247–258.
160. Freeman JA, Hobart JC, Thompson AJ. Does adding MS-specific items to a generic measure (the SF-36) improve measurement? *Neurology*. 2001; 57(1):68–74.
161. Gottberg K, Einarsson U, Ytterberg C, et al. Health-related quality of life in a population-based sample of people with multiple sclerosis in Stockholm County. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2006; 12(5):605–612.
162. Hurwitz BJ. Analysis of current multiple sclerosis registries. *Neurology*. 2011; 76(1 Suppl 1):S7–13.
163. Janssens A, van P, de J, et al. Anxiety and depression influence the relation between disability status and quality of life in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2003; 9(4):397–403.
164. Janssens ACJW, van Doorn PA, de Boer JB, et al. Impact of recently diagnosed multiple sclerosis on quality of life, anxiety, depression and distress of patients and partners. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2003; 108(6):389–395.
165. Johnson KP, Due DL. Benefits of glatiramer acetate in the treatment of relapsing–remitting multiple sclerosis. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. 2009; 9(3):205–214.
166. Jones CA, Pohar SL, Warren S, et al. The burden of multiple sclerosis: A community health survey. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2008; 6(1):1.
167. The Functional composite and quality of Life in Avonex-treated Relapsing multiple sclerosis patients (FLAIR) study group, Jongen PJ, Sindic C, et al. Improvement of health-related quality of life in relapsing remitting

- multiple sclerosis patients after 2 years of treatment with intramuscular interferon-beta-1a. *Journal of Neurology*. 2009; 257(4):584–589.
168. Juczyński Z, Adamiak G. [Psychological and behavioral predictors of the quality of life of people with multiple sclerosis]. *Polski Merkuriusz Lekarski: Organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. 2000; 8(48):413–415.
169. Kamat SA, Rajagopalan K, Stephenson JJ, et al. Impact of natalizumab on patient-reported outcomes in a clinical practice setting: a cross-sectional survey. *The Patient*. 2009; 2(2):105–112.
170. Kanner AM, Barry JJ. The impact of mood disorders in neurological diseases: should neurologists be concerned? *Epilepsy & Behavior*. 2003; 4:3–13.
171. Kargiotis O, Paschali A, Messinis L, et al. Quality of life in multiple sclerosis: Effects of current treatment options. *International Review of Psychiatry*. 2010; 22(1):67–82.
172. Kenealy PM, Beaumont GJ, Lintern T, et al. Autobiographical memory, depression and quality of life in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2000; 22(1):125–131.
173. Kikuchi H, Mifune N, Niino M, et al. Impact and characteristics of quality of life in Japanese patients with multiple sclerosis. *Quality of Life Research*. 2010; 20(1):119–131.
174. Koutsouraki E, Costa V, Baloyannis S. Epidemiology of multiple sclerosis in Europe: A Review. *International Review of Psychiatry*. 2010; 22(1):2–13.
175. Krysko KM, O'Connor PW. The toronto observational study of natalizumab in multiple sclerosis. *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*. 2011; 38(3):422–428.
176. Lappin MS, Lawrie FW, Richards TL, et al. Effects of a pulsed electromagnetic therapy on multiple sclerosis fatigue and quality of life: a double-blind, placebo controlled trial. *Alternative Therapies in Health and Medicine*. 2003; 9(4):38–48.
177. Lerdal A, Celius EG, Moum T. Perceptions of illness and its development in patients with multiple sclerosis: a prospective cohort study. *Journal of Advanced Nursing*. 2009; 65(1):184–192.
178. Marrie RA, Horwitz R, Cutter G, et al. Cumulative impact of comorbidity on quality of life in MS. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2012; 125(3):180–186.
179. McCullagh R, Fitzgerald AP, Murphy RP, et al. Long-term benefits of exercising on quality of life and fatigue in multiple sclerosis patients with mild disability: a pilot study. *Clinical Rehabilitation*. 2007; 22(3):206–214.
180. Merkelbach S, Sittinger H, Koenig J. Is there a differential impact of fatigue and physical disability on quality of life in multiple sclerosis? *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 2002; 190(6):388–393.
181. Miller DM, Rudick RA, Cutter G, et al. Clinical significance of the multiple sclerosis functional composite: relationship to patient-reported quality of life. *Archives of Neurology*. 2000; 57(9):1319–1324.
182. Miller DM, Rudick RA, Baier M, et al. Factors that predict Health-Related Quality of Life in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2003; 9(1):1–5.
183. Miller A, Dishon S. Health-related quality of life in multiple sclerosis: psychometric analysis of inventories. *Multiple Sclerosis*. 2005; 11(4):450–458.
184. Miller DM, Allen R. Quality of Life in Multiple Sclerosis: Determinants, Measurement, and Use in Clinical Practice. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2010; 10(5):397–406.
185. Miller D, Weinstock-Guttman B, Bourdette D, et al. Change in quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis over 2 years in relation to other clinical parameters: results from a trial of intramuscular interferon -1a. *Multiple Sclerosis Journal*. 2011; 17(6):734–742.
186. Miltenburger C, Kobelt G. Quality of life and cost of multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2002; 104(3):272–275.
187. Mo F, Choi BCK, Li FCK, et al. Using Health Utility Index (HUI) for Measuring the Impact on Health-Related Quality of Life (HRQL) Among Individuals with Chronic Diseases. *TheScientificWorldJOURNAL*. 2004; 4:746–757.
188. Morales-González JM, Benito-León J, Rivera-Navarro J, et al. A systematic approach to analyse health-related quality of life in multiple sclerosis: the GEDMA study. *Multiple Sclerosis*. 2004; 10(1):47–54.
189. Mori F, Ljoka C, Magni E, et al. Transcranial magnetic stimulation primes the effects of exercise therapy in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. 2011; 258(7):1281–1287.
190. Motl RW, Gosney JL. Effect of exercise training on quality of life in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Multiple Sclerosis*. 2008; 14(1):129–135.
191. Motl RW, Snook EM. Physical Activity, Self-Efficacy, and Quality of Life in Multiple Sclerosis. *Annals of Behavioral Medicine*. 2008;
192. Nicholl L, Hobart J, Cramp A, et al. Measuring quality of life in multiple sclerosis: not as simple as it sounds. *Multiple Sclerosis*. 2005; 11(6):708–712.
193. Nortvedt MW, Riise T, Myhr KM, et al. Performance of the SF-36, SF-12, and RAND-36 summary scales in a multiple sclerosis population. *Medical Care*. 2000; 38(10):1022–1028.

194. Nortvedt MW, Riise T. The use of quality of life measures in multiple sclerosis research. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2003; 9(1):63–72.
195. Opara JA, Jaracz K, Broła W. Quality of life in multiple sclerosis. *Journal of Medicine and Life*. 2010; 3(4):352–358.
196. Ozakbas S, Cagiran I, Ormeci B, et al. Correlations between multiple sclerosis functional composite, expanded disability status scale and health-related quality of life during and after treatment of relapses in patients with multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2004; 218(1-2):3–7.
197. Parkin D, Rice N, Jacoby A, et al. Use of a visual analogue scale in a daily patient diary: modelling cross-sectional time-series data on health-related quality of life. *Social Science & Medicine*. 2004; 59(2):351–360.
198. Patti F, Russo P, Pappalardo A, et al. Predictors of quality of life among patients with multiple sclerosis: An Italian cross-sectional study. *Journal of the Neurological Sciences*. 2007; 252(2):121–129.
199. Patti F, Amato MP, Trojano M, et al. Multiple sclerosis in Italy: cost-of-illness study. *Neurological Sciences*. 2011; 32(5):787–794.
200. Patti F, Amato M, Trojano M, et al. Quality of life, depression and fatigue in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving subcutaneous interferon beta-1a: 3-year results from the COGIMUS (COGNitive Impairment in MULTiple Sclerosis) study. *Multiple Sclerosis Journal*. 2011; 17(8):991–1001.
201. Pfenning LE, Van der Ploeg HM, Cohen L, et al. A health-related quality of life questionnaire for multiple sclerosis patients. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1999; 100(3):148–155.
202. Phillips CJ. The cost of multiple sclerosis and the cost effectiveness of disease-modifying agents in its treatment. *CNS Drugs*. 2004; 18(9):561–574.
203. Phillips JT, Giovannoni G, Lublin FD, et al. Sustained improvement in Expanded Disability Status Scale as a new efficacy measure of neurological change in multiple sclerosis: treatment effects with natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2011; 17(8):970–979.
204. Pittock SJ, Mayr WT, McClelland RL, et al. Quality of life is favorable for most patients with multiple sclerosis: a population-based cohort study. *Archives of Neurology*. 2004; 61(5):679–686.
205. Rasova K, Krasensky J, Havrdova E, et al. Is it possible to actively and purposely make use of plasticity and adaptability in the neurorehabilitation treatment of multiple sclerosis patients? A pilot project. *Clinical Rehabilitation*. 2005; 19(2):170–181.
206. Riazi A, Hobart J, Lamping D, et al. Evidence-based measurement in multiple sclerosis: the psychometric properties of the physical and psychological dimensions of three quality of life rating scales. *Multiple Sclerosis*. 2003; 9(4):411–419.
207. Rietberg MB, Brooks D, Uitdehaag BMJ, et al. Exercise therapy for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*. 2005; (1):CD003980.
208. Rinaldi L, Rinaldi F, Perini P, et al. No evidence of JC virus reactivation in natalizumab treated multiple sclerosis patients: an 18 month follow-up study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2010; 81(12):1345–1350.
209. Roberts G, Stuifbergen AK. Health appraisal models in multiple sclerosis. *Social Science & Medicine (1982)*. 1998; 47(2):243–253.
210. Robinson D, Zhao N, Gathany T, et al. Health perceptions and clinical characteristics of relapsing-remitting multiple sclerosis patients: baseline data from an international clinical trial. *Current Medical Research and Opinion*. 2009; 25(5):1121–1130.
211. Romberg A, Virtanen A, Ruutinen J. Long-term exercise improves functional impairment but not quality of life in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. 2005; 252(7):839–845.
212. Rothwell PM, McDowell Z, Wong CK, et al. Doctors and patients don't agree: cross sectional study of patients' and doctors' perceptions and assessments of disability in multiple sclerosis. *BMJ (Clinical Research Ed.)*. 1997; 314(7094):1580–1583.
213. Rudick RA, Panzara MA. Natalizumab for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Biologics: Targets & Therapy*. 2008; 2(2):189–199.
214. Shawaryn M, Schiaffino K, Larocca N, et al. Determinants of health-related quality of life in multiple sclerosis: the role of illness intrusiveness. *Multiple Sclerosis*. 2002; 8(4):310–318.
215. Simioni S, Ruffieux C, Bruggimann L, et al. Cognition, mood and fatigue in patients in the early stage of multiple sclerosis. *Swiss Medical Weekly*. 2007; 137(35-36):496–501.
216. Simone IL, Ceccarelli A, Tortorella C, et al. Influence of Interferon beta treatment on quality of life in multiple sclerosis patients. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2006; 4:96.
217. Somerset M, Sharp D, Campbell R. Multiple sclerosis and quality of life: a qualitative investigation. *Journal of Health Services Research & Policy*. 2002; 7(3):151–159.
218. Somerset M, Peters TJ, Sharp DJ, et al. Factors that contribute to quality of life outcomes prioritised by people with multiple sclerosis. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*. 2003; 12(1):21–29.

219. Thomas PW, Thomas S, Hillier C, et al. Psychological interventions for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*. 2006; (1):CD004431.
220. Tripoliti E, Campbell C, Pring T, et al. Quality of life in multiple sclerosis: should clinicians trust proxy ratings? *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2007; 13(9):1190–1194.
221. Twork S, Wiesmeth S, Spindler M, et al. Disability status and quality of life in multiple sclerosis: non-linearity of the Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Health and Quality of Life Outcomes*. 2010; 8:55.
222. Vaney C, Gattlen B, Lugon-Moulin V, et al. Robotic-Assisted Step Training (Lokomat) Not Superior to Equal Intensity of Over-Ground Rehabilitation in Patients With Multiple Sclerosis. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2011; 26(3):212–221.
223. Vermersch P, de Seze J, Delisse B, et al. Quality of life in multiple sclerosis: influence of interferon- $\beta$ 1a (Avonex®) treatment. *Multiple Sclerosis*. 2002; 8(5):377–381.
224. Visschedijk MAJ, Uitdehaag BMJ, Klein M, et al. Value of health-related quality of life to predict disability course in multiple sclerosis. *Neurology*. 2004; 63(11):2046–2050.
225. Wynia K, Middel B, De Ruiters H, et al. Stability and relative validity of the Multiple Sclerosis Impact Profile (MSIP). *Disability & Rehabilitation*. 2008; 30(14):1027–1038.
226. Wynia K, Middel B, van Dijk J, et al. The impact of disabilities on quality of life in people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2008; 14(7):972–980.
227. Zivadinov R, Zorzon M, Tommasi MA, et al. A longitudinal study of quality of life and side effects in patients with multiple sclerosis treated with interferon beta-1a. *Journal of the Neurological Sciences*. 2003; 216(1):113–118.
228. Zwibel H. Health and quality of life in patients with relapsing multiple sclerosis: making the intangible tangible. *Journal of the Neurological Sciences*. 2009; 287 Suppl 1:S11–16.
229. Zwibel HL. Contribution of impaired mobility and general symptoms to the burden of multiple sclerosis. *Advances in Therapy*. 2009; 26(12):1043–1057.
230. Akbiyik DI, Sumbuloglu V, Guney Z, et al. The validity and test-retest reliability of the Leeds Multiple Sclerosis Quality of Life scale in Turkish patients. *International Journal of Rehabilitation Research*. 2009; 32(2):162–166.
231. Akkuş Y, Akdemir N. Improving the quality of life for multiple sclerosis patients using the nurse-based home visiting model. *Scandinavian Journal of Caring Sciences*. 2012; 26(2):295–303.
232. Alshubaili AF, Awadalla AW, Ohaeri JU, et al. Relationship of depression, disability, and family caregiver attitudes to the quality of life of Kuwaiti persons with multiple sclerosis: a controlled study. *BMC Neurology*. 2007; 7(1):31.
233. Alshubaili AF, Ohaeri JU, Awadalla AW, et al. Quality of life in multiple sclerosis: a Kuwaiti MSQOL-54 experience. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2007; 117(6):384–392.
234. Aronson KJ. Quality of life among persons with multiple sclerosis and their caregivers. *Neurology*. 1997; 48(1):74–80.
235. Ayatollahi P, Nafissi S, Eshraghian MR, et al. Impact of depression and disability on quality of life in Iranian patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2007; 13(2):275–277.
236. Barak Y, Achiron A. Cognitive fatigue in multiple sclerosis: Findings from a two-wave screening project. *Journal of the Neurological Sciences*. 2006; 245(1-2):73–76.
237. Baumstarck K, Pelletier J, Aghababian V, et al. Is the concept of quality of life relevant for multiple sclerosis patients with cognitive impairment? Preliminary results of a cross-sectional study. *PloS One*. 2012; 7(1):e30627.
238. Beiske A., Naess H, Aarseth JH, et al. Health-related quality of life in secondary progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2007;
239. Beiske AG, Baumstarck K, Nilsen RM, et al. Validation of the multiple sclerosis international quality of life (MusiQoL) questionnaire in Norwegian patients. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2012; 125(3):171–179.
240. Benedict RHB, Wahlig E, Bakshi R, et al. Predicting quality of life in multiple sclerosis: accounting for physical disability, fatigue, cognition, mood disorder, personality, and behavior change. *Journal of the Neurological Sciences*. 2005; 231(1-2):29–34.
241. Benito-León J, Morales JM, Rivera-Navarro J. Health-related quality of life and its relationship to cognitive and emotional functioning in multiple sclerosis patients. *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2002; 9(5):497–502.
242. Benito-León J, Manuel Morales J, Rivera-Navarro J, et al. A review about the impact of multiple sclerosis on health-related quality of life. *Disability & Rehabilitation*. 2003; 25(23):1291–1303.
243. Brochet B, Deloire MSA, Ouallet J-C, et al. Pain and quality of life in the early stages after multiple sclerosis diagnosis: a 2-year longitudinal study. *The Clinical Journal of Pain*. 2009; 25(3):211–217.
244. Broła W, Opara J, Fudala M, et al. [Polish adaptation and validation of the Visual Function Questionnaire (VFQ-25) in multiple sclerosis patients]. *Wiadomości Lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*. 2010; 63(3):161–170.

245. Buchanan RJ, Zhu L, Schiffer R, et al. Rural-urban analyses of health-related quality of life among people with multiple sclerosis. *The Journal of Rural Health: Official Journal of the American Rural Health Association and the National Rural Health Care Association*. 2008; 24(3):244–252.
246. Cella D, Nowinski C, Peterman A, et al. The neurology quality-of-life measurement initiative. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2011; 92(10 Suppl):S28–36.
247. Chopra P, Herrman H, Kennedy G. Comparison of disability and quality of life measures in patients with long-term psychotic disorders and patients with multiple sclerosis: an application of the WHO Disability Assessment Schedule II and WHO Quality of Life-BREF. *International Journal of Rehabilitation Research. Internationale Zeitschrift Für Rehabilitationsforschung. Revue Internationale De Recherches De Réadaptation*. 2008; 31(2):141–149.
248. D'Alisa S, Miscio G, Baudo S, et al. Depression is the main determinant of quality of life in multiple sclerosis: A classification-regression (CART) study. *Disability & Rehabilitation*. 2006; 28(5):307–314.
249. Ford HL, Gerry E, Johnson MH, et al. Health status and quality of life of people with multiple sclerosis. *Disability and Rehabilitation*. 2001; 23(12):516–521.
250. Füvesi J, Bencsik K, Losonczy E, et al. Factors influencing the health-related quality of life in Hungarian multiple sclerosis patients. *Journal of the Neurological Sciences*. 2010; 293(1-2):59–64.
251. Gershon RC, Lai JS, Bode R, et al. Neuro-QOL: quality of life item banks for adults with neurological disorders: item development and calibrations based upon clinical and general population testing. *Quality of Life Research*. 2011; 21(3):475–486.
252. Ghaem H, Borhani Haghighi A. The impact of disability, fatigue and sleep quality on the quality of life in multiple sclerosis. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2008; 11(4):236–241.
253. Giordano A, Pucci E, Naldi P, et al. Responsiveness of patient reported outcome measures in multiple sclerosis relapses: the REMS study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2009; 80(9):1023–1028.
254. Göksel Karatepe A, Kaya T, Günaydn R, et al. Quality of life in patients with multiple sclerosis. *International Journal of Rehabilitation Research*. 2011; 34(4):290–298.
255. Gold SM, Schulz H, Mönch A, et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis does not affect reliability and validity of self-report health measures. *Multiple Sclerosis*. 2003; 9(4):404–410.
256. Gray O, McDonnell G, Hawkins S. Tried and tested: the psychometric properties of the multiple sclerosis impact scale (MSIS-29) in a population-based study. *Multiple Sclerosis*. 2009; 15(1):75–80.
257. Greenhalgh J. An assessment of the feasibility and utility of the MS Symptom and Impact Diary (MSSID). *Quality of Life Research*. 2005; 14(5):1363–1374.
258. Gruszczak A, Bartosik-Psujek H, Pocińska K, et al. [Validation analysis of selected psychometric features of Polish version of Modified Fatigue Impact Scale--preliminary findings]. *Neurologia I Neurochirurgia Polska*. 2009; 43(2):148–154.
259. Hadgkiss EJ, Jelinek GA, Weiland TJ, et al. Health-related quality of life outcomes at 1 and 5 years after a residential retreat promoting lifestyle modification for people with multiple sclerosis. *Neurological Sciences*. 2012;
260. Hart S, Fonareva I, Merluzzi N, et al. Treatment for depression and its relationship to improvement in quality of life and psychological well-being in multiple sclerosis patients. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*. 2005; 14(3):695–703.
261. Heiskanen S, Meriläinen P, Pietilä A-M. Health-related quality of life-testing the reliability of the MSQOL-54 instrument among MS patients. *Scandinavian Journal of Caring Sciences*. 2007; 21(2):199–206.
262. Hwang JE, Cvitanovich DC, Doroski EK, et al. Correlations between quality of life and adaptation factors among people with multiple sclerosis. *The American Journal of Occupational Therapy.: Official Publication of the American Occupational Therapy Association*. 2011; 65(6):661–669.
263. Idiman E, Uzunel F, Ozakbas S, et al. Cross-cultural adaptation and validation of multiple sclerosis quality of life questionnaire (MSQOL-54) in a Turkish multiple sclerosis sample. *Journal of the Neurological Sciences*. 2006; 240(1-2):77–80.
264. Jamroz-Wiśniewska A, Stelmasiak Z, Bartosik-Psujek H. Validation analysis of the Polish version of the Multiple Sclerosis International Quality of Life Questionnaire (MusiQoL). *Neurologia I Neurochirurgia Polska*. 2011; 45(3):235–244.
265. Janardhan V, Bakshi R. Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of fatigue and depression. *Journal of the Neurological Sciences*. 2002; 205(1):51–58.
266. Jaracz K, Pawlak M, Górna K, et al. Quality of life and social support in patients with multiple sclerosis. *Neurologia I Neurochirurgia Polska*. 2010; 44(4):358–365.
267. Jongen PJ, Lehnick D, Sanders E, et al. Health-related quality of life in relapsing remitting multiple sclerosis patients during treatment with glatiramer acetate: a prospective, observational, international, multi-centre study. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2010; 8:133.

268. Kargarfard M, Eetemadifar M, Mehrabi M, et al. Fatigue, depression, and health-related quality of life in patients with multiple sclerosis in Isfahan, Iran. *European Journal of Neurology*. 2012; 19(3):431–437.
269. Kern S, Schrepf W, Schneider H, et al. Neurological disability, psychological distress, and health-related quality of life in MS patients within the first three years after diagnosis. *Multiple Sclerosis*. 2009; 15(6):752–758.
270. Khan F, McPhail T, Brand C, et al. Multiple sclerosis: disability profile and quality of life in an Australian community cohort. *International Journal of Rehabilitation Research. Internationale Zeitschrift Für Rehabilitationsforschung. Revue Internationale De Recherches De Réadaptation*. 2006; 29(2):87–96.
271. Khan F, Pallant JF, Brand C, et al. Effectiveness of rehabilitation intervention in persons with multiple sclerosis: a randomised controlled trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2008; 79(11):1230–1235.
272. Li MP-M, Jelinek GA, Weiland TJ, et al. Effect of a residential retreat promoting lifestyle modifications on health-related quality of life in people with multiple sclerosis. *Quality in Primary Care*. 2010; 18(6):379–389.
273. Lobentanz IS, Asenbaum S, Vass K, et al. Factors influencing quality of life in multiple sclerosis patients: disability, depressive mood, fatigue and sleep quality. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2004; 110(1):6–13.
274. Losonczy E, Bencsik K, Rajda C, et al. Validation of the Fatigue Impact Scale in Hungarian patients with multiple sclerosis. *Quality of Life Research*. 2010; 20(2):301–306.
275. Montalban X, Comi G, O'Connor P, et al. Oral fingolimod (FTY720) in relapsing multiple sclerosis: impact on health-related quality of life in a phase II study. *Multiple Sclerosis Journal*. 2011; 17(11):1341–1350.
276. Montel SR, Bungener C. Coping and quality of life in one hundred and thirty five subjects with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2007; 13(3):393–401.
277. Motl RW, McAuley E. Symptom cluster and quality of life: preliminary evidence in multiple sclerosis. *The Journal of Neuroscience Nursing: Journal of the American Association of Neuroscience Nurses*. 2010; 42(4):212–216.
278. Motl RW, McAuley E, Wynn D, et al. Physical activity, self-efficacy, and health-related quality of life in persons with multiple sclerosis: analysis of associations between individual-level changes over one year. *Quality of Life Research*. 2012;
279. Naess H, Beiske AG, Myhr K-M. Quality of life among young patients with ischaemic stroke compared with patients with multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2008; 117(3):181–185.
280. Nicholl C, Lincoln N, Playford E. The reliability and validity of the Nottingham Extended Activities of Daily Living Scale in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2002; 8(5):372–376.
281. Ozakbas S, Akdede BB, Kösehasanogullari G, et al. Difference between generic and multiple sclerosis-specific quality of life instruments regarding the assessment of treatment efficacy. *Journal of the Neurological Sciences*. 2007; 256(1-2):30–34.
282. Papuč E, Stelmasiak Z. Factors predicting quality of life in a group of Polish subjects with multiple sclerosis: Accounting for functional state, socio-demographic and clinical factors. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2012; 114(4):341–346.
283. Patten SB, Lavorato DH, Metz LM. Clinical correlates of CES-D depressive symptom ratings in an MS population. *General Hospital Psychiatry*. 2005; 27(6):439–445.
284. Pekmezovic T, Kusic Tepavcevic D, Kostic J, et al. Validation and cross-cultural adaptation of the disease-specific questionnaire MSQOL-54 in Serbian multiple sclerosis patients sample. *Quality of Life Research*. 2007; 16(8):1383–1387.
285. Pilutti LA, Lelli DA, Paulseth JE, et al. Effects of 12 Weeks of Supported Treadmill Training on Functional Ability and Quality of Life in Progressive Multiple Sclerosis: A Pilot Study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2011; 92(1):31–36.
286. Pittion-Vouyovitch S, Debouverie M, Guillemin F, et al. Fatigue in multiple sclerosis is related to disability, depression and quality of life. *Journal of the Neurological Sciences*. 2006; 243(1-2):39–45.
287. Pluta-Fuerst A, Petrovic K, Berger T, et al. Patient-reported quality of life in multiple sclerosis differs between cultures and countries: a cross-sectional Austrian-German-Polish study. *Multiple Sclerosis Journal*. 2010; 17(4):478–486.
288. Riazi A, Hobart JC, Lamping DL, et al. Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29): reliability and validity in hospital based samples. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2002; 73(6):701–704.
289. Rigby S, Domenech C, Thornton E, et al. Development and validation of a self-efficacy measure for people with multiple sclerosis: the Multiple Sclerosis Self-efficacy Scale. *Multiple Sclerosis*. 2003; 9(1):73–81.
290. Rizzo M, Hadjimichael O, Preiningerova J, et al. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis*. 2004; 10(5):589–595.
291. Smedal T, Beiske AG, Glad SB, et al. Fatigue in multiple sclerosis: associations with health-related quality of life and physical performance. *European Journal of Neurology*. 2011; 18(1):114–120.
292. Stepleman L, Rutter M-C, Hibbard J, et al. Validation of the patient activation measure in a multiple sclerosis clinic sample and implications for care. *Disability & Rehabilitation*. 2010; 32(19):1558–1567.



293. Trojan DA, Kaminska M, Bar-Or A, et al. Polysomnographic measures of disturbed sleep are associated with reduced quality of life in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2012; 316(1-2):158–163.
294. Vanotti S, Benedict R, Acion L, et al. Validation of the Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire in Argentina. *Multiple Sclerosis*. 2008; 15(2):244–250.
295. Yozbatiran N, Baskurt Z, Baskurt Z, et al. Motor assessment of upper extremity function and its relation with fatigue, cognitive function and quality of life in multiple sclerosis patients. *Journal of the Neurological Sciences*. 2006; 246(1-2):117–122.
296. Arnoldus JH, Killestein J, Pfenning LE, et al. Quality of life during the first 6 months of interferon-beta treatment in patients with MS. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2000; 6(5):338–342.
297. Barkercollo S. Quality of life in multiple sclerosis: Does information-processing speed have an independent effect? *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2006; 21(2):167–174.
298. Baumstarck-Barrau K, Simeoni M-C, Reuter F, et al. Cognitive function and quality of life in multiple sclerosis patients: a cross-sectional study. *BMC Neurology*. 2011; 11:17.
299. Bethoux F, Miller DM, Kinkel RP. Recovery following acute exacerbations of multiple sclerosis: from impairment to quality of life. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2001; 7(2):137–142.
300. Boosman H, Visser-Meily JMA, Meijer J-WG, et al. Evaluation of change in fatigue, self-efficacy and health-related quality of life, after a group educational intervention programme for persons with neuromuscular diseases or multiple sclerosis: a pilot study. *Disability and Rehabilitation*. 2011; 33(8):690–696.
301. Brunet DG, Hopman WM, Singer MA, et al. Measurement of health-related quality of life in multiple sclerosis patients. *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*. 1996; 23(2):99–103.
302. Casetta I, Riise T, Wamme Nortvedt M, et al. Gender differences in health-related quality of life in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2009; 15(11):1339–1346.
303. Cutajar R, Ferriani E, Scandellari C, et al. Cognitive function and quality of life in multiple sclerosis patients. *Journal of Neurovirology*. 2000; 6 Suppl 2:S186–190.
304. Dalgas U, Stenager E, Jakobsen J, et al. Fatigue, mood and quality of life improve in MS patients after progressive resistance training. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(4):480–490.
305. Di Fabio RP, Choi T, Soderberg J, et al. Health-related quality of life for patients with progressive multiple sclerosis: influence of rehabilitation. *Physical Therapy*. 1997; 77(12):1704–1716.
306. Dilorenzo T, Halper J, Picone MA. Reliability and validity of the Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory in older individuals. *Disability & Rehabilitation*. 2003; 25(16):891–897.
307. Dilorenzo TA, Halper J, Picone MA. Quality of life in MS: Does aging enhance perceptions of mental health? *Disability & Rehabilitation*. 2009; 31(17):1424–1431.
308. Fernandez O, Baumstarck-Barrau K, Simeoni M-C, et al. Patient characteristics and determinants of quality of life in an international population with multiple sclerosis: Assessment using the MusiQoL and SF-36 questionnaires. *Multiple Sclerosis Journal*. 2011; 17(10):1238–1249.
309. Forbes A, While A, Mathes L, et al. Health problems and health-related quality of life in people with multiple sclerosis. *Clinical Rehabilitation*. 2006; 20(1):67–78.
310. Ghaem H, Borhani Haghghi A, Jafari P, et al. Validity and reliability of the Persian version of the multiple sclerosis quality of life questionnaire. *Neurology India*. 2007; 55(4):369–375.
311. Hermann BP, Vickrey B, Hays RD, et al. A comparison of health-related quality of life in patients with epilepsy, diabetes and multiple sclerosis. *Epilepsy Research*. 1996; 25(2):113–118.
312. Hopman WM, Coo H, Edgar CM, et al. Factors associated with health-related quality of life in multiple sclerosis. *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*. 2007; 34(2):160–166.
313. Hopman WM, Harrison MB, Coo H, et al. Associations between chronic disease, age and physical and mental health status. *Chronic Diseases in Canada*. 2009; 29(3):108–116.
314. Hopman WM, Coo H, Pavlov A, et al. Multiple sclerosis: change in health-related quality of life over two years. *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*. 2009; 36(5):554–561.
315. Huisinga JM, Filipi ML, Stergiou N. Elliptical exercise improves fatigue ratings and quality of life in patients with multiple sclerosis. *The Journal of Rehabilitation Research and Development*. 2011; 48(7):881.
316. Isaksson A-K. Quality of life and impairment in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2005; 76(1):64–69.
317. Karakiewicz B, Stala C, Grochans E, et al. [Assessment of the impact of some sociodemographic factors on the quality of life of patients with multiple sclerosis]. *Annales Academiae Medicae Stetinensis*. 2010; 56(3):107–112.
318. Kobelt G, Berg J, Atherly D, et al. Costs and quality of life in multiple sclerosis: a cross-sectional study in the United States. *Neurology*. 2006; 66(11):1696–1702.

319. Krokavcova M, van Dijk JP, Nagyova I, et al. Perceived health status as measured by the SF-36 in patients with multiple sclerosis: a review. *Scandinavian Journal of Caring Sciences*. 2009; 23(3):529–538.
320. Laosanguanek N, Wiroteurairuang T, Siritho S, et al. Reliability of the Thai version of SF-36 questionnaire for an evaluation of quality of life in multiple sclerosis patients in multiple sclerosis clinic at Siriraj Hospital. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet Thangphaet*. 2011; 94 Suppl 1:S84–88.
321. Lintern TC, Beaumont JG, Kenealy PM, et al. Quality of Life (QoL) in severely disabled multiple sclerosis patients: comparison of three QoL measures using multidimensional scaling. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*. 2001; 10(4):371–378.
322. McCrone P, Heslin M, Knapp M, et al. Multiple sclerosis in the UK: service use, costs, quality of life and disability. *PharmacoEconomics*. 2008; 26(10):847–860.
323. Moorer P, Suurmeijer ThP, Foets M, et al. Psychometric properties of the RAND-36 among three chronic diseases (multiple sclerosis, rheumatic diseases and COPD) in The Netherlands. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*. 2001; 10(7):637–645.
324. R. Nicholl, Nadina B. Lincoln, Vale C. Assessing quality of life in people with multiple sclerosis. *Disability & Rehabilitation*. 2001; 23(14):597–603.
325. Nogueira LAC, Nóbrega FR, Lopes KN, et al. The effect of functional limitations and fatigue on the quality of life in people with multiple sclerosis. *Arquivos De Neuro-Psiquiatria*. 2009; 67(3B):812–817.
326. Nortvedt MW, Riise T, Myhr KM, et al. Type I interferons and the quality of life of multiple sclerosis patients. Results from a clinical trial on interferon alfa-2a. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 1999; 5(5):317–322.
327. Patti F, Pozzilli C, Montanari E, et al. Effects of education level and employment status on HRQoL in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2007; 13(6):783–791.
328. Pfaffenberger N, Pfeiffer K-P, Deibl M, et al. Association of factors influencing health-related quality of life in MS. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2006; 114(2):102–108.
329. Rudick RA, Miller DM. Health-related quality of life in multiple sclerosis: current evidence, measurement and effects of disease severity and treatment. *CNS Drugs*. 2008; 22(10):827–839.
330. Sehanovic A, Dostovic Z, Smajlovic D, et al. Quality of Life in Patients Suffering from Parkinson&#8217;s Disease and Multiple Sclerosis. *Medical Archives*. 2011;291.
331. Simeoni M, Auquier P, Fernandez O, et al. Validation of the Multiple Sclerosis International Quality of Life questionnaire. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2008; 14(2):219–230.
332. Solari A, Filippini G, Mendozzi L, et al. Validation of Italian multiple sclerosis quality of life 54 questionnaire. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1999; 67(2):158–162.
333. Solari A, Ferrari G, Radice D. A longitudinal survey of self-assessed health trends in a community cohort of people with multiple sclerosis and their significant others. *Journal of the Neurological Sciences*. 2006; 243(1-2):13–20.
334. Somerset M, Campbell R, Sharp DJ, et al. What do people with MS want and expect from health-care services? *Health Expectations: An International Journal of Public Participation in Health Care and Health Policy*. 2001; 4(1):29–37.
335. Thumboo J, Seah A, Tan CT, et al. Asian adaptation and validation of an english version of the multiple sclerosis international quality of life questionnaire (MusIQoL). *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. 2011; 40(2):67–67.
336. Triantafyllou N, Triantafyllou A, Tsivgoulis G. Validity and Reliability of the Greek Version of the Multiple Sclerosis International Quality-of-Life Questionnaire. *Journal of Clinical Neurology*. 2009; 5(4):173.
337. Turpin KVL, Carroll LJ, Cassidy JD, et al. Deterioration in the health-related quality of life of persons with multiple sclerosis: the possible warning signs. *Multiple Sclerosis*. 2007; 13(8):1038–1045.
338. Vickrey BG, Hays RD, Harooni R, et al. A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*. 1995; 4(3):187–206.
339. Vickrey BG, Hays RD, Genovese BJ, et al. Comparison of a generic to disease-targeted health-related quality-of-life measures for multiple sclerosis. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1997; 50(5):557–569.
340. Wu N, Minden SL, Hoaglin DC, et al. Quality of life in people with multiple sclerosis: data from the Sonya Slifka Longitudinal Multiple Sclerosis Study. *Journal of Health and Human Services Administration*. 2007; 30(3):233–267.
341. Akkoc Y, Karapolat H, Eyigor S, et al. Quality of life in multiple sclerosis patients with urinary disorders: reliability and validity of the Turkish version of King's Health Questionnaire. *Neurological Sciences*. 2011; 32(3):417–421.
342. Bonniaud V, Jackowski D, Parratte B, et al. Quality of life in multiple sclerosis patients with urinary disorders: discriminative validation of the English version of Qualiveen. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*. 2005; 14(2):425–431.

343. Ciudin A, Franco A, Diaconu MG, et al. Quality of life of multiple sclerosis patients: Translation and validation of the Spanish version of qualiveen. *Neurourology and Urodynamics*. 2012; 31(4):517–520.
344. D'Ancona CAL, Tamanini JT, Botega N, et al. Quality of life of neurogenic patients: translation and validation of the Portuguese version of Qualiveen. *International Urology and Nephrology*. 2008; 41(1):29–33.
345. Eyigor S, Karapolat H, Akkoc Y, et al. Quality of life in patients with multiple sclerosis and urinary disorders: Reliability and validity of Turkish-language version of Incontinence Quality of Life Scale. *The Journal of Rehabilitation Research and Development*. 2010; 47(1):67.
346. Gruenewald DA, Higginson IJ, Vivat B, et al. Quality of life measures for the palliative care of people severely affected by multiple sclerosis: a systematic review. *Multiple Sclerosis*. 2004; 10(6):690–725.
347. Guarnaccia JB, Aslan M, O'Connor TZ, et al. Quality of life for veterans with multiple sclerosis on disease-modifying agents: Relationship to disability. *Journal of Rehabilitation Research and Development*. 2006; 43(1):35–44.
348. Huppke P, Stark W, Zürcher C, et al. Natalizumab use in pediatric multiple sclerosis. *Archives of Neurology*. 2008; 65(12):1655–1658.
349. Kalia LV, O'Connor PW. Severity of chronic pain and its relationship to quality of life in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2005; 11(3):322–327.
350. Khan F, Pallant J. Chronic Pain in Multiple Sclerosis: Prevalence, Characteristics, and Impact on Quality of Life in an Australian Community Cohort. *The Journal of Pain*. 2007; 8(8):614–623.
351. Lutrzykowski M. Bariatric Surgery in Morbidly Obese Patients in Wheelchairs. *Obesity Surgery*. 2008; 18(12):1647–1648.
352. MacAllister WS, Christodoulou C, Troxell R, et al. Fatigue and quality of life in pediatric multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2009; 15(12):1502–1508.
353. Marrie RA, Miller DM, Chelune GJ, et al. Validity and reliability of the MSQLI in cognitively impaired patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2003; 9(6):621–626.
354. McKeown LP, Porter-Armstrong AP, Baxter GD. The needs and experiences of caregivers of individuals with multiple sclerosis: a systematic review. *Clinical Rehabilitation*. 2003; 17(3):234–248.
355. Mowry EM, Julian LJ, Im-Wang S, et al. Health-related quality of life is reduced in pediatric multiple sclerosis. *Pediatric Neurology*. 2010; 43(2):97–102.
356. Nortvedt MW, Riise T, Frugaard J, et al. Prevalence of bladder, bowel and sexual problems among multiple sclerosis patients two to five years after diagnosis. *Multiple Sclerosis*. 2007; 13(1):106–112.
357. Patten SB, Newman S, Becker M, et al. Disease Management for Depression in an MS Clinic. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*. 2007; 37(4):459–473.
358. Patti F, Amato MP, Battaglia MA, et al. Caregiver quality of life in multiple sclerosis: a multicentre Italian study. *Multiple Sclerosis*. 2007; 13(3):412–419.
359. Quarto G, Autorino R, Gallo A, et al. Quality of life in women with multiple sclerosis and overactive bladder syndrome. *International Urogynecology Journal*. 2006; 18(2):189–194.
360. Rivera-Navarro J, Morales-González JM, Benito-León J, et al. Informal caregiving in multiple sclerosis patients: data from the Madrid demyelinating disease group study. *Disability & Rehabilitation*. 2003; 25(18):1057–1064.
361. Sayao A-L, Bueno A-M, Devonshire V, et al. The psychosocial and cognitive impact of longstanding «benign» multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2011; 17(11):1375–1383.
362. Stuijbergen AK, Becker H, Blozis S, et al. A randomized clinical trial of a wellness intervention for women with multiple sclerosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2003; 84(4):467–476.
363. Svendsen KB, Jensen TS, Hansen HJ, et al. Sensory function and quality of life in patients with multiple sclerosis and pain. *Pain*. 2005; 114(3):473–481.
364. Twork S, Wirtz M, Schipper S, et al. Chronical illness and maternity: life conditions, quality of life and coping in women with multiple sclerosis. *Quality of Life Research*. 2007; 16(10):1587–1594.
365. Tyszka AC, Farber RS. Exploring the relation of health-promoting behaviors to role participation and health-related quality of life in women with multiple sclerosis: a pilot study. *The American Journal of Occupational Therapy. Official Publication of the American Occupational Therapy Association*. 2010; 64(4):650–659.
366. Villani V, Prosperini L, Pozzilli C, et al. Quality of life of multiple sclerosis patients with comorbid migraine. *Neurological Sciences*. 2011; 32(S1):149–151.
367. Zivadinov R, Bakshi R. Central Nervous System Atrophy and Clinical Status in Multiple Sclerosis. *Journal of Neuroimaging*. 2004; 14(3):27–35.
368. Duff SB, Mordin MM. Strategies for assessing health economic and quality of life outcomes in multiple sclerosis. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. 2002; 2(6):577–587.
369. Iskedjian M, Walker JH, Gray T, et al. Economic evaluation of Avonex® (interferon beta-1a) in patients following a single demyelinating event. *Multiple Sclerosis*. 2005; 11(5):542–551.

370. Benditt DG, Williams JH, Jin J, et al. Maintenance of sinus rhythm with oral d,l-sotalol therapy in patients with symptomatic atrial fibrillation and/or atrial flutter. d,l-Sotalol Atrial Fibrillation/Flutter Study Group. *The American Journal of Cardiology*. 1999; 84(3):270–277.
371. Public summary document. Product: Cladribine, tablet, 10 mg, Movectro Sponsor: Merck Serono Australia Pty Ltd Date of PBAC Consideration: March 2011. [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/B6E6699810C4CEE6CA2578C4001D61E8/\\$File/Cladribine%20MOVECTRO%20Merck%20Serono%205-1%202011-03%20PSD%20FINAL.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/B6E6699810C4CEE6CA2578C4001D61E8/$File/Cladribine%20MOVECTRO%20Merck%20Serono%205-1%202011-03%20PSD%20FINAL.pdf) (12.4.2012).
372. Public summary document. Product: Interferon Beta – 1b, injection set comprising 1 vial powder for injection 8,000,000 i.u. (250 micrograms) and solvent, Betaferon Sponsor: Schering Pty Limited Date of PBAC Consideration: March 2007. [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/15D77124486B363FCA2572F800160229/\\$File/Interferon%20beta.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/15D77124486B363FCA2572F800160229/$File/Interferon%20beta.pdf) (12.4.2012).
373. Beta interferon abnd glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis - technology appraisal guidance. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11441/32290/32290.pdf> (5.4.2012).
374. Natalizumab for the treatment of adults with highly active relapsing–remitting multiple sclerosis This guidance was developed using the single technology appraisal process. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11822/36136/36136.pdf> (12.4.2012).
375. CEDAC final recommendation Glatiramer acetate (Copaxone – Teva Pharmaceutical industries Ltd.) Indication: Clinically Isolated Syndrome. [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Copaxone\\_November-27-2009%20.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Copaxone_November-27-2009%20.pdf) (12.4.2012).
376. CDEC FINAL RECOMMENDATION FINGOLIMOD (Gilenya - Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.) Indication: Multiple Sclerosis. [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Gilenya\\_Nov-18-11\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Gilenya_Nov-18-11_e.pdf) (12.4.2012).
377. Comparison of Drug Treatments for Multiple Sclerosis. [http://www.cadth.ca/media/pdf/ms\\_tr\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/ms_tr_e.pdf) (12.4.2012).
378. TPZ „Leczenie stwardnienia rozsianego”. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej (wrzesień 2011). [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2011/R-85-2011-stwardnienie\\_rozsiane/OT-431\\_TPZ\\_leczenie\\_SM.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-85-2011-stwardnienie_rozsiane/OT-431_TPZ_leczenie_SM.pdf) (21.3.2012).
379. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 86/2011 z dnia 26 września 2011 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie stwardnienia rozsianego” jako świadczenia gwarantowanego. [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2011/R-86-2011-stwardnienie\\_rozsiane/Stanowisko\\_RK\\_AOTM\\_86\\_2011\\_pz\\_SM\\_kwalifikacja.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-86-2011-stwardnienie_rozsiane/Stanowisko_RK_AOTM_86_2011_pz_SM_kwalifikacja.pdf) (21.3.2012).
380. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 85/2011 z dnia 26 września 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie stwardnienia rozsianego”. [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2011/R-85-2011-stwardnienie\\_rozsiane/Stanowisko\\_RK\\_AOTM\\_85\\_2011\\_pz\\_SM\\_usuniecie.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-85-2011-stwardnienie_rozsiane/Stanowisko_RK_AOTM_85_2011_pz_SM_usuniecie.pdf) (21.3.2012).
381. Rekomendacja nr 71/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 26 września 2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie stwardnienia rozsianego” do wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych. [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2011/R-86-2011-stwardnienie\\_rozsiane/R\\_71\\_2011\\_SM\\_JTM\\_kwalifikacja.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-86-2011-stwardnienie_rozsiane/R_71_2011_SM_JTM_kwalifikacja.pdf) (21.3.2012).
382. Rekomendacja nr 70/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 26 września 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie stwardnienia rozsianego”, w zakresie oraz przy warunkach obecnie obowiązujących. [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2011/R-85-2011-stwardnienie\\_rozsiane/R\\_70\\_2011\\_SM\\_usuniecie.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-85-2011-stwardnienie_rozsiane/R_70_2011_SM_usuniecie.pdf) (21.3.2012).
383. Rekomendacja nr 19/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 24 maja 2010r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie stwardnienia rozsianego przy wykorzystaniu produktu leczniczego natalizumab (Tysabri®) w ramach programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego. [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2010/R28-2010-stwardnienie\\_rozsiane/R\\_19\\_2010\\_Tysabri\\_sm.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R28-2010-stwardnienie_rozsiane/R_19_2010_Tysabri_sm.pdf) (21.3.2012).
384. Analiza kosztów-użyteczności terapii immunomodulujących w stwardnieniu rozsianym w Polsce. [http://www.archiwum.aotm.gov.pl/pliki/bad/hta/Raport\\_CUA\\_%20SM\\_v1.01\\_fin.pdf](http://www.archiwum.aotm.gov.pl/pliki/bad/hta/Raport_CUA_%20SM_v1.01_fin.pdf) (21.5.2012).
385. fingolimod (as hydrochloride), 0.5mg hard capsules (Gilenya) SMC No.(763/12). [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/fingolimod\\_Gilenya\\_FINAL\\_February\\_2012\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/fingolimod_Gilenya_FINAL_February_2012_for_website.pdf) (12.4.2012).
386. Interferon beta-1b 250microgram/ml for solution for injection (betaferon) No. (345/07). [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/interferon\\_beta\\_1b\\_Betaferon\\_\\_\\_\\_345-07\\_.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/interferon_beta_1b_Betaferon____345-07_.pdf) (12.4.2012).

387. Noyes K, Bajorska A, Chappel A, et al. Cost-effectiveness of disease-modifying therapy for multiple sclerosis: a population-based study. *Neurology*. 2011; 77(4):355–363.
388. Amato MP. Pharmacoeconomic considerations of multiple sclerosis therapy with the new disease-modifying agents. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2004; 5(10):2115–2126.
389. Becker RV 3rd, Dembek C. Effects of cohort selection on the results of cost-effectiveness analysis of disease-modifying drugs for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of Managed Care Pharmacy: JMCP*. 2011; 17(5):377–381.
390. Clar C, Velasco Garrido M, Gericke C, et al. Interferons and natalizumab for multiple sclerosis. *GMS Health Technology Assessment*. 2008; 4:Doc09.
391. Bergamaschi R, Berzuini C, Romani A, et al. Predicting secondary progression in relapsing-remitting multiple sclerosis: a Bayesian analysis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2001; 189(1-2):13–21.
392. Bergamaschi R, Montomoli C, Candeloro E, et al. Disability and Mortality in a Cohort of Multiple Sclerosis Patients: A Reappraisal. *Neuroepidemiology*. 2005; 25(1):15–18.
393. Bergamaschi R, Quaglini S, Trojano M, et al. Early prediction of the long term evolution of multiple sclerosis: the Bayesian Risk Estimate for Multiple Sclerosis (BREMS) score. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2006; 78(7):757–759.
394. Brown MG, Kirby S, Skedgel C, et al. How effective are disease-modifying drugs in delaying progression in relapsing-onset MS? *Neurology*. 2007; 69(15):1498–1507.
395. Conway DS, Cohen JA. Multiple sclerosis: Mechanisms of disability accumulation in multiple sclerosis. *Nature Reviews. Neurology*. 2010; 6(12):654–655.
396. Daumer M, Griffith L, Meister W, et al. Survival, and time to an advanced disease state or progression, of untreated patients with moderately severe multiple sclerosis in a multicenter observational database: relevance for design of a clinical trial for high dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Multiple Sclerosis*. 2006; 12(2):174–179.
397. Davis M, Auh S, Riva M, et al. Ring and nodular multiple sclerosis lesions: a retrospective natural history study. *Neurology*. 2010; 74(10):851–856.
398. Degenhardt A, Ramagopalan SV, Scalfari A, et al. Clinical prognostic factors in multiple sclerosis: a natural history review. *Nature Reviews Neurology*. 2009; 5(12):672–682.
399. Kister I, Chamot E, Bacon JH, et al. Trend for decreasing Multiple Sclerosis Severity Scores (MSSS) with increasing calendar year of enrollment into the New York State Multiple Sclerosis Consortium. *Multiple Sclerosis Journal*. 2011; 17(6):725–733.
400. Tilbery CP, Mendes MF, Oliveira BES de, et al. Immunomodulatory treatment in multiple sclerosis: experience at a Brazilian center with 390 patients. *Arquivos De Neuro-Psiquiatria*. 2006; 64(1):51–54.
401. Tremlett H, Zhao Y, Rieckmann P, et al. New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. *Neurology*. 2010; 74(24):2004–2015.
402. Vollmer T. The natural history of relapses in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2007; 256 Suppl 1:S5–13.
403. Confavreux C. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain*. 2006; 129(3):606–616.
404. Debouverie M, Laforest L, Van Ganse E, et al. Earlier disability of the patients followed in Multiple Sclerosis centers compared to outpatients. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2009; 15(2):251–257.
405. Benedikz J, Stefánsson M, Guomundsson J, et al. The natural history of untreated multiple sclerosis in Iceland. A total population-based 50 year prospective study. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2002; 104(3):208–210.
406. Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, et al. Natural history of multiple sclerosis in a population-based cohort. *European Journal of Neurology*. 2008; 15(9):916–921.
407. Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2000; 21(4 Suppl 2):S815–817.
408. El-Salem K, Khader Y. Comparison of the natural history and prognostic features of early onset and adult onset multiple sclerosis in Jordanian population. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2007; 109(1):32–37.
409. Koch M, Uyttenboogaart M, van Harten A, et al. Factors associated with the risk of secondary progression in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2008; 14(6):799–803.
410. Koch M, Kingwell E, Rieckmann P, et al. The natural history of secondary progressive multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2010; 81(9):1039–1043.
411. Kremenutzky M. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: Observations on the progressive phase of the disease. *Brain*. 2006; 129(3):584–594.
412. Rudick RA, Cutter GR, Baier M, et al. Estimating long-term effects of disease-modifying drug therapy in multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2005; 11(6):626–634.
413. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, et al. The natural history of multiple sclerosis, a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain*. 2010; 133(7):1914–1929.

414. Shirani A, Zhao Y, Kingwell E, et al. Temporal trends of disability progression in multiple sclerosis: findings from British Columbia, Canada (1975-2009). *Multiple Sclerosis Journal*. 2011; 18(4):442–450.
415. Tremlett H, Yinshan Zhao, Devonshire V. Natural history of secondary-progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2008; 14(3):314–324.
416. and the UBC Neurologists, Tremlett H, Zhao Y, et al. Natural history comparisons of primary and secondary progressive multiple sclerosis reveals differences and similarities. *Journal of Neurology*. 2009; 256(3):374–381.
417. Trojano M, Pellegrini F, Fuiani A, et al. New natural history of interferon-beta-treated relapsing multiple sclerosis. *Annals of Neurology*. 2007; 61(4):300–306.
418. Yamout B, Barada W, Tohme RA, et al. Clinical characteristics of multiple sclerosis in Lebanon. *Journal of the Neurological Sciences*. 2008; 270(1-2):88–93.
419. Gusev E, Boiko A, Bikova O, et al. The natural history of early onset multiple sclerosis: comparison of data from Moscow and Vancouver. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2002; 104(3):203–207.
420. Pittock SJ, Rodriguez M. Benign multiple sclerosis: a distinct clinical entity with therapeutic implications. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 2008; 318:1–17.

## 13. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW

### Spis tabel

Tabela 1.	Skala EDSS .....	15
Tabela 2.	Porównanie definicji populacji SOT i RES w ChPL natalizumabu oraz w projekcie programu lekowego .....	24
Tabela 3.	Dawkowanie porównywanych interwencji .....	25
Tabela 4.	Charakterystyki początkowe pacjentów w badaniach randomizowanych.....	31
Tabela 5.	Charakterystyki początkowe pacjentów w analizie ekonomicznej.....	32
Tabela 6.	Macierz przejść pomiędzy stopniami zaawansowania stwardnienia rozsianego według EDSS dla pacjentów z RRSM (prawdopodobieństwa roczne).....	34
Tabela 7.	Liczebność próbki dla prawdopodobieństw progresji EDSS – dane wykorzystane w probabilistycznej analizie wrażliwości.....	35
Tabela 8.	Roczne prawdopodobieństwo progresji z RRSM do SPSM w zależności od EDSS .....	36
Tabela 9.	Roczne prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stopniami zaawansowania EDSS wśród pacjentów z SPSM.....	37
Tabela 10.	Wskaźniki częstości rzutów w zależności od czasu od diagnozy (Patzold 1982).....	38
Tabela 11.	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta ze stwardnieniem rozsianym .....	39
Tabela 12.	Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej w 2010 roku według GUS.....	40
Tabela 13.	Współczynniki SMR w stwardnieniu rozsianym według badania Pokorski 1997 .....	42
Tabela 14.	Pozostałe odnalezione badania raportujące współczynniki SMR wśród pacjentów ze stwardnieniem rozsianym .....	43
Tabela 15.	Współczynniki SMR przyjęte w analizie .....	43
Tabela 16.	Definicje utrwalonej progresji oraz poprawy przebiegu SM w badaniach uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej.....	44
Tabela 17.	Wpływ interwencji na utrwaloną progresję SM po 2 latach terapii – porównanie z PLC.....	45
Tabela 18.	Wpływ interwencji na utrwaloną progresję SM po 2 latach terapii – badania <i>head-to-head</i> .....	46
Tabela 19.	Wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do progresji SM utrzymującej się przez 12 tygodni (MTC) .....	46
Tabela 20.	Wpływ interwencji na utrwaloną poprawę SM po 2 latach terapii.....	47
Tabela 21.	Wpływ interwencji na częstość rzutów po 2 latach terapii .....	48
Tabela 22.	Wpływ interwencji na przebieg choroby – analiza podstawowa .....	50
Tabela 23.	Wpływ interwencji na przebieg choroby – analiza wrażliwości .....	50
Tabela 24.	Działania niepożądane.....	51
Tabela 25.	Współczynniki zapadalności na PML na 1000 osób w zależności od występowania czynników ryzyka.....	52
Tabela 26.	Parametry dotyczące przebiegu PML przyjęte w analizie .....	53
Tabela 27.	Odsetki chorych przerywających terapię.....	54
Tabela 28.	Roczne prawdopodobieństwa przerwania terapii.....	54
Tabela 29.	Użyteczności EQ-5D stanów zdrowia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Europie (Kobelt 2006) .....	56
Tabela 30.	Wartości współczynników regresji dla użyteczności z badania przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii.....	58
Tabela 31.	Charakterystyka badań raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym .....	59
Tabela 32.	Użyteczności stanów zdrowia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, w zależności od punktacji w skali EDSS .....	60
Tabela 33.	Charakterystyka badań raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów oszacowane na podstawie kwestionariuszy SF-36 .....	64
Tabela 34.	Wyniki mapowania wyników kwestionariusza SF-36 na użyteczności stanów zdrowia.....	65

Tabela 35.	Spadek użyteczności w trakcie rzutu w badaniu Grima 2000.....	68
Tabela 36.	Spadki użyteczności w trakcie rzutu według odnalezionych badań.....	68
Tabela 37.	Użyteczność PML uwzględniona w analizie.....	69
Tabela 38.	Ocena spadków użyteczności związanych z terapią w badaniu Prosser 2003.....	70
Tabela 39.	Spadek użyteczności związany z terapią.....	71
Tabela 40.	Zestawy użyteczności uwzględnione w analizie ekonomicznej.....	72
Tabela 41.	Spadki użyteczności w trakcie rzutu uwzględnione w analizie.....	72
Tabela 42.	Użyteczność PML uwzględniona w analizie.....	72
Tabela 43.	Spadki użyteczności związany z terapią.....	72
Tabela 44.	Cena natalizumabu.....	73
Tabela 45.	Preparaty refundowane w programie lekowym leczenia stwardnienia rozsianego na podstawie obwieszczenia MZ.....	74
Tabela 46.	Koszty preparatów stosowanych w programie lekowym.....	74
Tabela 47.	Udziały preparatów IFNB w sprzedaży za okres od kwietnia 2011 do stycznia 2012.....	74
Tabela 48.	Średni roczny koszt farmakoterapii w programie leczenia SM.....	75
Tabela 49.	Cena FNG i koszty terapii.....	75
Tabela 50.	Koszty leków uwzględnione w analizie.....	75
Tabela 51.	Świadczenia związane z podaniem leków.....	77
Tabela 52.	Koszty podania leków uwzględnione w analizie.....	77
Tabela 53.	Koszty monitorowania terapii.....	78
Tabela 54.	Koszty monitorowania terapii uwzględnione w analizie.....	78
Tabela 55.	Koszty leczeniu rzutu choroby.....	78
Tabela 56.	Średnie zużycie zasobów według publikacji Orlewska 2005.....	79
Tabela 57.	Koszty leków uwzględnionych w wyznaczaniu kosztów bezpośrednich niepełnosprawności.....	80
Tabela 58.	Średni koszt płatnika publicznego za DDD leku – koszty bezpośrednie niepełnosprawności.....	81
Tabela 59.	Koszty bezpośrednie niepełnosprawności w ujęciu rocznym.....	81
Tabela 60.	Koszty bezpośrednie związane ze stopniem niepełnosprawności w ujęciu rocznym – analiza podstawowa.....	83
Tabela 61.	Koszty bezpośrednie związane ze stopniem niepełnosprawności w ujęciu rocznym – analiza wrażliwości.....	83
Tabela 62.	Całkowite koszty niepełnosprawności z badania Orlewska 2005 w 5-miesięcznym horyzoncie czasowym.....	84
	.....	84
Tabela 64.	Koszty stwardnienia rozsianego według rodzaju w poszczególnych krajach.....	87
Tabela 65.	Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy.....	94
Tabela 66.	Wyniki analizy dla porównania z aktywnymi komparatorami - populacja SOT, nieograniczony czas terapii, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów.....	101
Tabela 67.	Wyniki analizy dla porównania z aktywnymi komparatorami - populacja RES, nieograniczony czas terapii, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów.....	105
Tabela 68.	Wyniki analizy dla porównania z aktywnymi komparatorami - populacja SOT, czas terapii ograniczony do 5 lat, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów.....	109
Tabela 69.	Wyniki analizy dla porównania z aktywnymi komparatorami - populacja RES, czas terapii ograniczony do 5 lat, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów.....	113
Tabela 70.	Wyniki analizy dla porównania z aktywnymi komparatorami - populacja SOT, nieograniczony czas terapii, perspektywa płatnika publicznego.....	117
Tabela 71.	Wyniki analizy dla porównania z aktywnymi komparatorami - populacja RES, nieograniczony czas terapii, perspektywa płatnika publicznego.....	121
Tabela 72.	Wyniki analizy dla porównania z aktywnymi komparatorami - populacja SOT, czas terapii ograniczony do 5 lat, perspektywa płatnika publicznego.....	125
Tabela 73.	Wyniki analizy dla porównania z aktywnymi komparatorami - populacja RES, czas terapii ograniczony do 5 lat, perspektywa płatnika publicznego.....	129
Tabela 74.	Wyniki analizy dla porównania z BSC, nieograniczony czas terapii, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów.....	135
Tabela 75.	Wyniki analizy dla porównania z BSC, czas terapii ograniczony do 5 lat, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów.....	138



Tabela 76.	Wyniki analizy dla porównania z BSC, nieograniczony czas terapii, perspektywa płatnika publicznego.....	141
Tabela 77.	Wyniki analizy dla porównania z BSC, czas terapii ograniczony do 5 lat, perspektywa płatnika publicznego.....	144
Tabela 78.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości.....	147
Tabela 79.	Optymistyczne i pesymistyczne scenariusze analizy wrażliwości.....	149
Tabela 80.	Wyniki analizy wrażliwości – populacja SOT, nieograniczony czas terapii, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów.....	151
Tabela 81.	Wyniki analizy wrażliwości – populacja RES, nieograniczony czas terapii, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów.....	155
Tabela 82.	Wyniki analizy wrażliwości – porównanie z BSC, nieograniczony czas terapii, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów.....	159
Tabela 83.	Wyniki analizy wrażliwości – populacja SOT, czas terapii ograniczony do 5 lat, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów.....	163
Tabela 84.	Wyniki analizy wrażliwości – populacja RES, czas terapii ograniczony do 5 lat, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów.....	168
Tabela 85.	Wyniki analizy wrażliwości – porównanie z BSC, czas terapii ograniczony do 5 lat, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów.....	172
Tabela 86.	Wyniki analizy wrażliwości – populacja SOT, nieograniczony czas terapii, perspektywa płatnika publicznego.....	176
Tabela 87.	Wyniki analizy wrażliwości – populacja RES, nieograniczony czas terapii, perspektywa płatnika publicznego.....	180
Tabela 88.	Wyniki analizy wrażliwości – porównanie z BSC, nieograniczony czas terapii, perspektywa płatnika publicznego.....	184
Tabela 89.	Wyniki analizy wrażliwości – populacja SOT, czas terapii ograniczony do 5 lat, perspektywa płatnika publicznego.....	188
Tabela 90.	Wyniki analizy wrażliwości – populacja RES, czas terapii ograniczony do 5 lat, perspektywa płatnika publicznego.....	193
Tabela 91.	Wyniki analizy wrażliwości – porównanie z BSC, czas terapii ograniczony do 5 lat, perspektywa płatnika publicznego.....	197
Tabela 92.	Zestawienie QALY z odnalezionych analiz ekonomicznych.....	202
Tabela 93.	Zestawienie QALY uzyskanych w niniejszej analizie.....	202
Tabela 94.	Odsetki pacjentów, u których nastąpił rozwój stopnia zaawansowania choroby w badaniu Hirst 2008.....	204
Tabela 95.	Rozwój stopnia zaawansowania choroby w opracowanym modelu ekonomicznym w przypadku braku leczenia.....	204
Tabela 96.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy ekonomicznej.....	237
Tabela 97.	Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w bazie MEDLINE.....	240
Tabela 98.	Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w bazie CEAR.....	240
Tabela 99.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazie MEDLINE.....	242
Tabela 100.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej <sup>a</sup> .....	242
Tabela 101.	Strategia wyszukiwania publikacji o naturalnym przebiegu stwardnienia rozsianego w bazie MEDLINE.....	244
Tabela 102.	Ceny jednostkowe leków stosowanych w terapii SM obowiązujące w pierwszej połowie 2012 roku.....	244
Tabela 103.	Średni roczny koszt farmakoterapii w programie leczenia SM obowiązujący w pierwszej połowie 2012 roku.....	245
Tabela 104.	Wartości parametrów przyjęte w modelu ekonomicznym.....	246
Tabela 105.	Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego.....	255
Tabela 106.	Przyczyny odrzucenia analiz z zakresu jakości życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.....	262
Tabela 107.	Przyczyny odrzucenia analiz ekonomicznych z zakresu stwardnienia rozsianego.....	263
Tabela 108.	Przyczyny odrzucenia publikacji dotyczących historii naturalnej stwardnienia rozsianego.....	264

Tabela 109. Dane do analizy wpływu na budżet ..... 264

**Spis wykresów**

Wykres 1. Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej w 2010 roku według GUS..... 40

Wykres 2. Użyteczności EQ-5D pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w państwach europejskich (Kobelt 2006) ..... 57

Wykres 3. Średnie ważone użyteczności EQ-5D pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w państwach europejskich (Kobelt 2006) ..... 57

Wykres 4. Użyteczności stanów zdrowia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym na podstawie kwestionariuszy HUI-2/3 ..... 62

Wykres 5. Użyteczności stanów zdrowia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym na podstawie kwestionariusza EQ-5D ..... 62

Wykres 6. Użyteczności stanów zdrowia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym według publikacji Fisk 2005 ..... 63

Wykres 7. Użyteczności stanów zdrowia pacjentów uzyskane na podstawie mapowania średnich wyników kwestionariusza SF-36 ..... 66

Wykres 8. Porównanie regresji liniowej z przeliczonymi kosztami z pracy Orlewska 2005..... 82

Wykres 9. Średnie roczne koszty bezpośrednie pacjenta z SM w różnych krajach na podstawie danych przedstawionych w Trisolini 2010 ..... 86

Wykres 10. Koszty stwardnienia rozsianego według rodzaju w poszczególnych państwach..... 88

..... 98

..... 99

..... 100

Wykres 14. .... 103

..... 103

..... 104

..... 104

..... 107

..... 107

..... 108

..... 108

..... 111

..... 111

..... 112

..... 112

..... 115

..... 115

..... 116

[REDACTED]	116
[REDACTED]	119
[REDACTED]	119
[REDACTED]	120
[REDACTED]	120
[REDACTED]	123
[REDACTED]	123
[REDACTED]	124
[REDACTED]	124
[REDACTED]	127
[REDACTED]	127
[REDACTED]	128
[REDACTED]	128
[REDACTED]	131
[REDACTED]	131
[REDACTED]	132
[REDACTED]	132
[REDACTED]	134
[REDACTED]	137
[REDACTED]	137
[REDACTED]	140
[REDACTED]	140
[REDACTED]	143
[REDACTED]	143
[REDACTED]	146
[REDACTED]	146

## Spis rysunków

Rysunek 1. Uproszczony schemat modelu .....	23
Rysunek 2. Schemat modelu zastosowanego w analizie ekonomicznej.....	90

Rysunek 3. Schemat selekcji publikacji o jakości życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym zgodnie z QUOROM.....	241
Rysunek 4. Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego zgodnie z QUOROM .....	243

## 14. ZGODNOŚĆ OPRACOWANIA Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI DLA ANALIZY EKONOMICZNEJ

Tabela 96.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy ekonomicznej

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 2.</b>	
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Ceny, poziom i sposób finansowania zgodne z obwieszczeniem Ministra Zdrowia obowiązującym w lipcu 2012 roku (rozdział 3.7.1); skuteczność i bezpieczeństwo ocenione na podstawie analizy efektywności klinicznej aktualnej na dzień złożenia wniosku [2]
<b>§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:</b>	
1. analizę podstawową	Wyniki analizy podstawowej – rozdz. 5, 6
2. analizę wrażliwości	Wyniki analizy wrażliwości – rozdz. 7
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. 15.1.2, 15.4, 15.5.2
<b>§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:</b>	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdz. 5, 6
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 2–4
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Załącznik do analizy
<b>§ 5.3</b>	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Nie dotyczy

Wymaganie		Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 5.4</b>		
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.		Nie dotyczy
<b>§ 5.6</b>		
<p>Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia</li> <li>2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)</li> <li>3. 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.</li> </ol>	<p>Okoliczności takie nie zachodzą, w analizie efektywności klinicznej wykazano istotną przewagę NAT nad komparatorami m.in. w zakresie redukcji częstości rzutów</p>
<b>§ 5.7</b>		
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.		Rozdz. 2.10
<b>§ 5.8</b>		
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).		Rozdz. 3.6, 15.1, 15.5
<b>§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:</b>		
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań</li> <li>2. uzasadnienie zakresów zmienności</li> <li>3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej</li> </ol>		<p>Podsumowanie zakresów zmienności, odwołania do miejsc w dokumencie z uzasadnieniem zakresów, wyniki analizy wrażliwości – rozdz. 7, 15.3</p>
<b>§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:</b>		
<ol style="list-style-type: none"> <li>4. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</li> <li>5. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</li> </ol>		<p>Założenia dot. przyjętej perspektywy – rozdział 2.5. Wyniki analizy z obu wymaganych perspektyw – rozdz. 5, 6, 7</p>

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tab.
<b>§ 5.11</b>	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.6
<b>§ 5.12</b>	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdz. 15.1.1, 15.1.2, 15.5.1, 15.5.2.
<b>§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</b>	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 12
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Wszystkie źródła danych zebrano w bibliografii, rozdz. 12

## 15. ANEKS

### 15.1. Strategie wyszukiwania

#### 15.1.1. Użyteczności

Tabela 97.

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

Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#1	multiple sclerosis OR sclerosis multiplex	52 663
#2	utility OR utilities OR "quality of life"	250 426
#3	#1 AND #2 Filters: Publication date from 1990/01/01; Polish; English	1 632

**Data przeszukania: 19 kwietnia 2012**

Tabela 98.

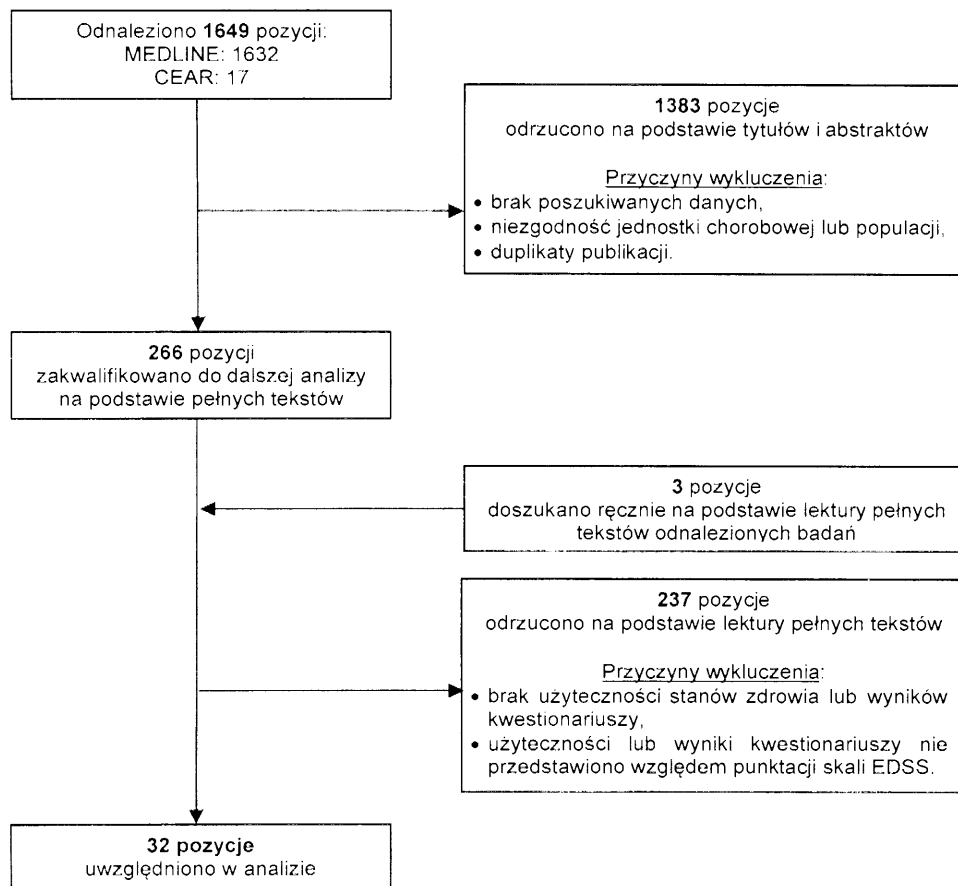
Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w bazie CEAR

Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#1	multiple sclerosis OR sclerosis multiplex	17

**Data przeszukania: 19 kwietnia 2012**



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



### 15.1.2. Analizy ekonomiczne

Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania natalizumabu z kosztami i efektami technologii opcjonalnych (octanu glatirameru, interferonu beta oraz fingolimodu) w rozważanej populacji przeprowadzono przeszukując następujące bazy danych medycznych:

- MEDLINE (przez Pubmed) [38],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [115],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [116],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [117],
- AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych) [118],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [119],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [120],
- CEAR (*Cost-Effectiveness Analyses Registry*) [39],
- DARE (*The Database of Abstracts of Reviews of Effects*) [107].

Przeszukanie przeprowadzono w sposób systematyczny w dniach 28 marca – 11 kwietnia 2012 roku. Zaimplementowane strategie zawierały słowa klucze określające jednostkę chorobową oraz rozważane interwencje. Szczegółowy opis strategii oraz wyniki przeprowadzonego przeszukania w poszczególnych bazach przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 99, Tabela 100).

**Tabela 99.**  
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazie MEDLINE

Zapytanie / słowo kluczowe		Wyniki
#1	2-amino-2-(2-(4-octylphenyl)ethyl)-1,3-propanediol hydrochloride OR fingolimod hydrochloride OR FTY 720 OR FTY720 OR FTY-720 OR gilenya OR fingolimod OR Aventis OR Teva OR Teva brand of copolymer 1 OR Copaxone OR TV-5010 OR TV5010 OR TV 5010 OR copolymer-1 OR glatiramer acetate OR anti-VLA4 OR anti VLA 4 OR anti-VLA 4 OR Extavia OR Beta-Seron OR Serono OR Biogen OR Fingolimod OR Fibroblast Interferon OR Interferon, Fibroblast OR interferon-beta* OR rebif OR avonex OR betaseron OR betaferon OR interferon beta* OR beta-interferon OR interferon-beta OR natalizumab OR Tysabri OR antegren	31 336
#2	Disseminated Sclerosis OR Sclerosis, Disseminated OR Sclerosis, Multiple OR ADEM OR demyelinating disease* OR myelo optic neuropathy OR neuromyelitis optica OR devic* disease* OR optic neuritis OR acute disseminated OR encephalomyelitis OR transverse myelitis OR disseminated sclerosis OR SPSM OR RRSM OR SM OR multiple sclerosis	127 470
#3	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR CEA OR CUA OR CMA OR "economic review"	674 838
#4	#1 AND #2 AND #3	238
<b>Data przeszukania: 28 marca 2012</b>		

**Tabela 100.**  
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej<sup>a</sup>

Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik							
	ISPOR	NICE	CADTH	AOTM	PBAG	SMC	CARE	DARE
1 natalizumab, tysabri, antegren <sup>b</sup>	24	16	7	5	109	4	3	23
5 fingolimod	3	2	3	0	32	1	0	3
6 glatiramer acetate, octan glatirameru <sup>c</sup>	30	28	13	6	47	22	6	22
7 interferon beta	28	55	44	16	217	63	14	66
<b>Data przeszukania</b>	<b>5 kwietnia 2012</b>			<b>6 kwietnia 2012</b>			<b>11 kwietnia 2012</b>	

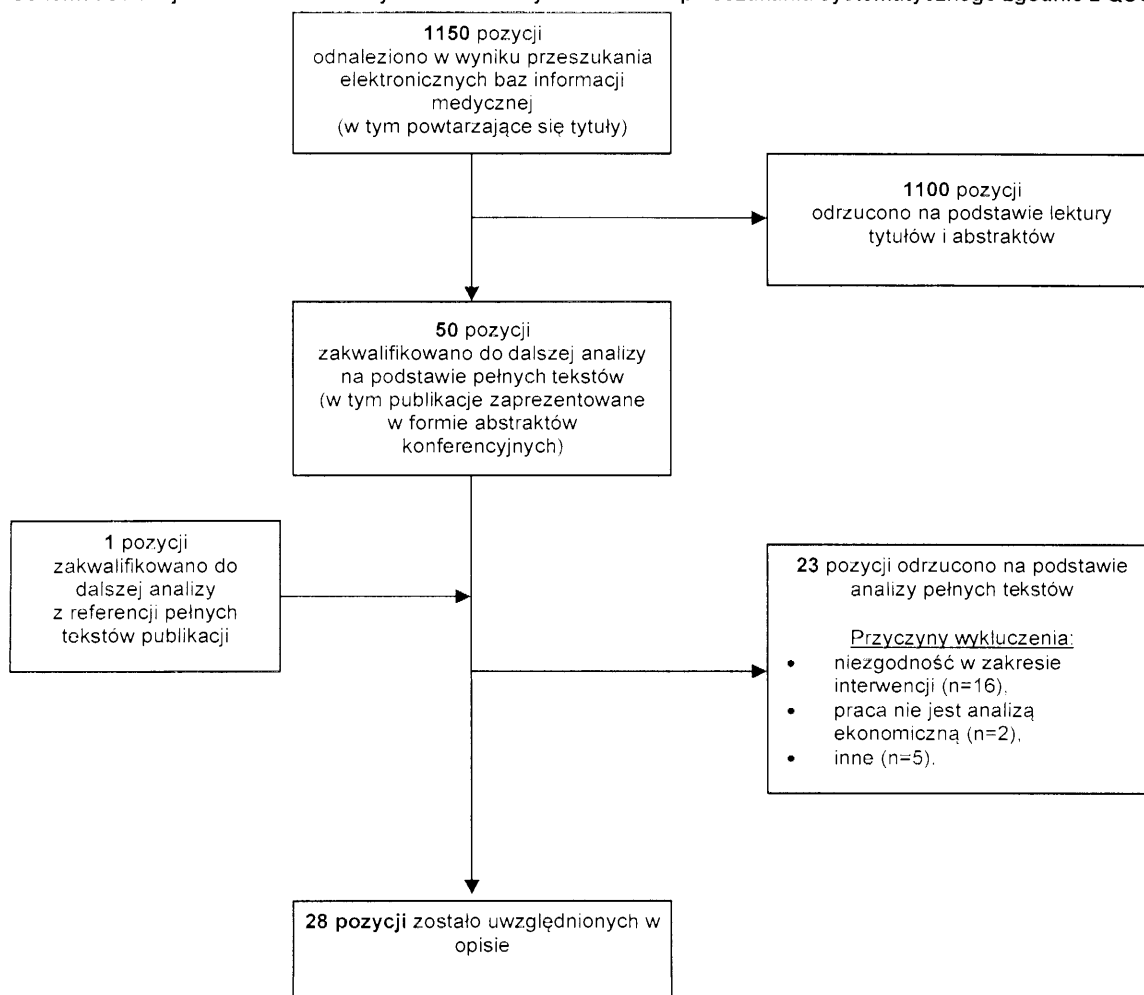
a) Tabela zawiera zestawienie wszystkich wyników, które pojawiły się po wpisaniu słowa kluczowego w wyszukiwarkę umożliwiające przeszukiwanie odpowiednich baz danych b) sumaryczna liczba wyników, wraz z ewentualnymi powtórzeniami, c) w bazach angielskojęzycznych wyszukiwano frazy *glatiramer acetaten*, natomiast w polskojęzycznej bazie AOTM szukano wyrażenia octan glatirameru.

W wyniku przeszukania bazy MEDLINE odnaleziono 238 analiz. W pozostałych bazach danych po wpisaniu słów kluczowych pojawiło się łącznie 912 wyników. W sumie wraz z ewentualnymi powtórzeniami odnaleziono 1150 wyników. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na poziomie tytułów i abstraktów, przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Na tym etapie uwzględniono także analizy z referencji nieuwzględnione we wcześniejszych etapach przeszukania. Łącznie z referencjami przeanalizowano 51 prac w wersji pełno tekstowej. 23

opracowań wykluczono ze względu na: niezgodność w zakresie interwencji (16 prac), brak danych ekonomicznych (2 prace) oraz z innych powodów (5 prac). Ostatecznie zidentyfikowano 28 prac spełniających kryteria przeprowadzonego przeglądu systematycznego, w których opisano 27 analiz ekonomicznych. 10 analiz dostępnych jest jedynie w postaci abstraktów i posterów. Wśród odnalezionych publikacji znajdują się 2 przeglądy systematyczne.

Odnalezione przeglądy systematyczne Sharac 2010 [121] i Phillips 2009 [122], dotyczyły efektywności kosztowej terapii stosowanych przy leczeniu stwardnienia rozlanego. Zawierały one wyniki dwóch analiz dotyczących natalizumabu Gani 2008 i Kobelt 2008 [44].

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



### 15.1.3. Naturalna historia choroby

Przegląd publikacji zawierających informację na temat naturalnego przebiegu choroby w rozważanej populacji przeprowadzono przeszukując bazę MEDLINE (przez Pubmed). [38]

Przeszukanie przeprowadzono w dniu 16 maja 2012 roku. Zaimplementowane strategie zawierały słowa klucze określające jednostkę chorobową oraz słowa określające naturalny przebieg choroby. Szczegółowy opis strategii oraz wyniki przeprowadzonego przeszukania przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 101).

**Tabela 101.**  
Strategia wyszukiwania publikacji o naturalnym przebiegu stwardnienia rozsianego w bazie MEDLINE

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

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

## 15.2. Koszty leków w pierwszej połowie 2012 roku

W analizie wrażliwości uwzględniono koszty IFNB, GA wyznaczone na podstawie wyceny substancji czynnych obowiązującej w pierwszej połowie 2012 roku (do momentu wejścia w życie programów lekowych w lipcu 2012 roku). Ceny leków ustalono na podstawie zarządzeń Prezesa NFZ [97, 98]. Ceny jednostkowe preparatów oraz obliczenia średniego rocznego kosztu dla poszczególnych substancji przedstawiono w kolejnych tabelach (Tabela 102, Tabela 103). Średni ważony koszt rocznej terapii IFNB wyznaczono na podstawie takich samych udziałów rynkowych jak w podstawowej analizie (Tabela 48).

**Tabela 102.**  
Ceny jednostkowe leków stosowanych w terapii SM obowiązujące w pierwszej połowie 2012 roku

Nazwa	Nazwa handlowa	Wycena punktowa jednostki (mcg lub mg)	Wycena jednostki [zł]
Interferon beta-1a amp 22 µg	Rebif®	0,5682	5,68
Interferon beta-1a amp 44 µg		0,5682	5,68
Interferon beta-1a amp 30 µg	Avonex®	2,5000	25,00
Interferon beta-1b amp 300 µg	Betaferon®, Extavia®	0,0693	0,69
Glatirameri acetat 1 amp 20 mg	Copaxone®	0,5096	5,10

Tabela 103.  
Średni roczny koszt farmakoterapii w programie leczenia SM obowiązujący w pierwszej połowie 2012 roku

Nazwa	Nazwa handlowa	Wielkość dawki	Średnia roczna liczba dawek	Dawkowanie	Średni roczny koszt [zł]	Średni waz. koszt [zł]
Interferon beta-1a amp 22 µg	Rebif®	22 µg	156,5	3x / tydzień	19 568	
Interferon beta-1a amp 44 µg	Rebif®	44 µg	156,5	3x / tydzień	39 135	
Interferon beta-1a amp 30 µg	Avonex®	30 µg	52,2	1x / tydzień	39 134	38 222 <sup>c</sup>
Interferon beta-1b amp 300 µg	Betaferon <sup>®</sup> , Extavia <sup>®</sup>	300 µg <sup>b</sup>	182,6	1x / 2 dni	37 968	
Glatirameri acetat - 1 amp 20 mg	Copaxone®	20 mg	365,3	1x / dobę	37 226	

a) przy założeniu 365,25 dni w roku; b) preparaty Betaferon i Extavia stosuje dostępne są w fiolkach zawierających 300 µg substancji, dawka na podanie wynosi 250 µg, pozostała część leku nie zostaje wykorzystana – w analizie założono, że płatnik publiczny finansuje koszt całej fiołki; c) przyjęto takie same udziały poszczególnych preparatów IFNB jak w podstawowej analizie

### 15.3. Parametry modelu

Tabela 104.  
Wartości parametrów przyjęte w modelu ekonomicznym

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Zakres zmienności	Analiza wrażliwości	Opis
<b>Ustawienia</b>						
TimeHorizon	60	–	–	–	20	Długość horyzontu czasowego w latach (rozdz. 2.6)
Threshold	99 543	–	–	–	–	Próg opłacalności w warunkach polskich (rozdz. 2.12)
CostDiscountRate	5,0%	–	–	–	5% i 5%,0% i 0%, 5% i 0%	Roczna stopa dyskontowa dla kosztów (rozdz. 2.10)
OutcomeDiscountRate	3,5%	–	–	–		Roczna stopa dyskontowa dla efektów zdrowotnych (rozdz. 2.10)
TtDurationLimit_NAT	bez ograniczeń	–	–	–	5 lat	Maksymalna długość terapii GA (rozdz. 2.4)
TtDurationLimit_IFNB_GA	bez ograniczeń	–	–	–	5 lat	Maksymalna długość terapii IFNB/GA (rozdz. 2.4)
TtDurationLimit_FNG	bez ograniczeń	–	–	–	5 lat	Maksymalna długość terapii FNG (rozdz. 2.4)
<b>Charakterystyka kohorty</b>						
Age	36	–	–	–	–	Średni wiek w populacji (rozdz. 3.1)
Males_proportion	30,0%	–	–	–	–	Odsetek mężczyzn w populacji (rozdz. 3.1)
EDSS_0_proportion	5,2%	–	–	–	–	Odsetek osób w stanie EDSS 0 (%) (rozdz. 3.1)
EDSS_1_proportion	29,0%	–	–	–	–	Odsetek osób w stanie EDSS 1-1,5 (%) (rozdz. 3.1)
EDSS_2_proportion	33,0%	–	–	–	–	Odsetek osób w stanie EDSS 2-2,5 (%) (rozdz. 3.1)
EDSS_3_proportion	20,5%	–	–	–	–	Odsetek osób w stanie EDSS 3-3,5 (%) (rozdz. 3.1)
EDSS_4_proportion	9,3%	–	–	–	–	Odsetek osób w stanie EDSS 4-4,5 (%) (rozdz. 3.1)
EDSS_5_proportion	2,5%	–	–	–	–	Odsetek osób w stanie EDSS 5 (%) (rozdz. 3.1)
EDSS_6_proportion	0,4%	–	–	–	–	Odsetek osób w stanie EDSS >=5,5 (%) (rozdz. 3.1)

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Zakres zmienności	Analiza wrażliwości	Opis
<b>Parametry leków</b>						
PML_Incidence	0,10%	–	–	–	0	Prawdopodobieństwo wystąpienia PML (rozdz. 3.4)
Withdrawal_NAT_NE	6,26%	0,04%	beta	[6,18%; 6,34%]	Min / max zakresu zmienności	Prawdopodobieństwo przerwania terapii NAT (rozdz. 3.5)
Withdrawal_IFNB_NE	6,01%	0,09%	beta	[5,83%; 6,19%]	Min / max zakresu zmienności	Prawdopodobieństwo przerwania terapii IFNB (rozdz. 3.5)
Withdrawal_GA_NE	8,38%	0,03%	beta	[8,32%; 8,44%]	Min / max zakresu zmienności	Prawdopodobieństwo przerwania terapii GA (rozdz. 3.5)
Withdrawal_FNG_NE	9,90%	0,07%	beta	[9,76%; 10,04%]	Min / max zakresu zmienności	Prawdopodobieństwo przerwania terapii FNG (rozdz. 3.5)
<b>Efektywność</b>						
Progression_RR_NAT (res/sot)	0,39	0,326	lognormalny	[0,2; 0,73]	Min / max zakresu zmienności	Ryzyko względne progresji SM dla NAT RES (rozdz. 3.3.4)
	HR = 0,46	0,169	lognormalny	[0,33; 0,64]	Min / max zakresu zmienności	Hazard względny progresji SM dla NAT SOT (rozdz. 3.3.4)
Progression_RR_IFNB	0,69	0,172	lognormalny	[0,49; 0,96]	Min / max zakresu zmienności	Ryzyko względne progresji SM dla IFNB (rozdz. 3.3.4)
Progression_RR_GA	0,69	0,172	lognormalny	[0,49; 0,96]	Min / max zakresu zmienności	Ryzyko względne progresji SM dla GA (rozdz. 3.3.4)
Progression_RR_FNG (res/sot)	0,67	0,164	lognormalny	[0,27; 1,69]	Min / max zakresu zmienności	Ryzyko względne progresji SM dla FNG RES (rozdz. 3.3.4)
	0,66	0,164	lognormalny	[0,48; 0,91]	Min / max zakresu zmienności	Ryzyko względne progresji SM dla FNG SOT (rozdz. 3.3.4)
RelapseRate_RR_NAT (res/sot)	0,19	0,23	lognormalny	[0,12; 0,3]	Min / max zakresu zmienności	Ryzyko względne liczby rzutów dla NAT RES (rozdz. 3.3.4)
	0,32	0,11	lognormalny	[0,26; 0,4]	Min / max zakresu zmienności	Ryzyko względne liczby rzutów dla NAT SOT (rozdz. 3.3.4)
RelapseRate_RR_IFNB	0,74	0,055	lognormalny	[0,66; 0,82]	Min / max zakresu zmienności	Ryzyko względne liczby rzutów dla IFNB (rozdz. 3.3.4)

Parametr	Wartość	SE	Rozkład	Zakres zmienności	Analiza wrażliwości	Opis
RelapseRate_RR_GA	0,7	0,055	lognormalny	[0,63;0,78]	Min / max zakresu zmienności	Ryzyko względne liczby rzutów dla GA (rozdz. 3.3.4)
RelapseRate_RR_FNG (res/sot)	0,32	0,055	lognormalny	[0,29;0,36]	Min / max zakresu zmienności	Ryzyko względne liczby rzutów dla FNG RES (rozdz. 3.3.4)
	0,45	0,055	lognormalny	[0,40;0,50]	Min / max zakresu zmienności	Ryzyko względne liczby rzutów dla FNG SOT (rozdz. 3.3.4)
<b>Użyteczności</b>						
RelapseDuration	46	-	-	-	-	Czas trwania rzutu choroby (rozdz. 3.6.2)
AE_NAT_Disutility	-0,007	-	-	[-0,066; 0]	Min / max zakresu zmienności	Spadek użyteczność związany z terapią NAT (rozdz. 3.6.5)
AE_IFNB_Disutility	-0,048	-	-	[-0,16; 0]	Min / max zakresu zmienności	Spadek użyteczność związany z terapią IFNB (rozdz. 3.6.5)
AE_GA_Disutility	-0,013	-	-	[-0,066; 0]	Min / max zakresu zmienności	Spadek użyteczność związany z terapią GA (rozdz. 3.6.5)
AE_FNG_Disutility	0	-	-	[-0,066; 0]	Min / max zakresu zmienności	Spadek użyteczność związany z terapią FNG (rozdz. 3.6.5)
PML_Utility	0,27	-	-	[-0,02; 0,65]	Min / max zakresu zmienności	Użyteczność dla PML (rozdz. 3.6.5)
DuringRelapseDisutility	-0,071	0,013	normalny	[-0,096;-0,046]	Min = -0,021; Max = -0,468	Spadek użyteczności w trakcie rzutu (rozdz. 3.6.1, 3.6.2)
ReferenceCaseUtility	0,87	0,045	normalny	[0,782; 0,958]		Wartość bazowa dla użyteczności (rozdz. 3.6.1)
UtilitiesCoeff_SPSM	-0,045	0,016	normalny	[-0,076; -0,014]		Współczynnik użyteczności dla SPSM (rozdz. 3.6.1)
UtilitiesCoeff_Male	0,017	0,012	normalny	[-0,007; 0,041]	na podstawie innych źródeł (Kobelt 2006, Fisk 2005, Tappenden 2009)	Współczynnik użyteczności dla mężczyzn (rozdz. 3.6.1)
UtilitiesCoeff_EDSS EDSS 1	-0,071	0,048	normalny	[-0,165; -0,023]		Współczynnik użyteczności dla EDSS 1 (rozdz. 3.6.1)
UtilitiesCoeff_EDSS EDSS 2	-0,165	0,047	normalny	[-0,259; -0,072]		Współczynnik użyteczności dla EDSS 2 (rozdz. 3.6.1)



Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Zakres zmienności	Analiza wrażliwości	Opis
UtilitiesCoeff_EDSS EDSS 3	-0.296	0.052	normalny	[-0.398; -0.195]		Współczynnik użyteczności dla EDSS 3 (rozdz. 3.6.1)
UtilitiesCoeff_EDSS EDSS 4	-0.26	0.047	normalny	[-0.354; -0.167]		Współczynnik użyteczności dla EDSS 4 (rozdz. 3.6.1)
UtilitiesCoeff_EDSS EDSS 5	-0.352	0.047	normalny	[-0.444; -0.26]		Współczynnik użyteczności dla EDSS 5 (rozdz. 3.6.1)
UtilitiesCoeff_EDSS EDSS 6	-0.412	0.047	normalny	[-0.505; -0.319]		Współczynnik użyteczności dla EDSS 6 (rozdz. 3.6.1)
UtilitiesCoeff_EDSS EDSS 7	-0.573	0.049	normalny	[-0.670; -0.477]		Współczynnik użyteczności dla EDSS 7 (rozdz. 3.6.1)
UtilitiesCoeff_EDSS EDSS 8	-0.919	0.051	normalny	[-1.017; -0.82]		Współczynnik użyteczności dla EDSS 8 (rozdz. 3.6.1)
UtilitiesCoeff_EDSS EDSS 9	-1.065	0.074	normalny	[-1.21; -0.919]		Współczynnik użyteczności dla EDSS 9 (rozdz. 3.6.1)
<b>Śmiertelność</b>						
General_Mortality	Wartości zależne od wieku (Tabela 12)	-	-	-	-	Roczne prawdopodobieństwo zgonu dla mężczyzn/kobiet (rozdz. 3.2.3)
MortalityRateMplier_EDSS EDSS 0						SMR dla EDSS0 (rozdz. 3.2.3)
MortalityRateMplier_EDSS EDSS 1	1.60	0.276	lognormalny	[0.93; 2.75]	Min= 1.00; Max= 2.75	SMR dla EDSS1(rozdz. 3.2.3)
MortalityRateMplier_EDSS EDSS 2						SMR dla EDSS2 (rozdz. 3.2.3)
MortalityRateMplier_EDSS EDSS 3						SMR dla EDSS3 (rozdz. 3.2.3)
MortalityRateMplier_EDSS EDSS 4	1.84	0.216	lognormalny	[1.21; 2.81]	Min / max zakresu zmienności	SMR dla EDSS4 (rozdz. 3.2.3)
MortalityRateMplier_EDSS EDSS 5						SMR dla EDSS5 (rozdz. 3.2.3)

Parametr	Średnia	SD	Rozkład	Zakres zmienności	Analiza zmienności	
MortalityRateMplier_EDSS EDSS 6						SMR dla EDSS6 (rozdz. 3.2.3)
MortalityRateMplier_EDSS EDSS 7						SMR dla EDSS7 (rozdz. 3.2.3)
MortalityRateMplier_EDSS EDSS 8	4,44	0,462	lognormalny	[1,79; 10,99]	Min / max zakresu zmienności	SMR dla EDSS8 (rozdz. 3.2.3)
MortalityRateMplier_EDSS EDSS 9						SMR dla EDSS9 (rozdz. 3.2.3)
PML_Mortality	0,21	-	-		0,67	Roczne prawdopodobieństwo zgonu z powodu PML (rozdz. 3.4)
<b>Koszty</b>						
IFNB_cost	41 751	-	-	-	38 222	Roczny koszt IFNB(rozdz. 3.7.1, 15.2)
GA_cost	37 686	-	-	-	37 226	Roczny koszt GA (rozdz. 3.7.1, 15.2)
FNG_cost	101 435	-	-	-	-	Roczny koszt FNG (rozdz. 3.7.1)
TtQualification_NAT_cost	0	-	-	-	-	Jednorazowy koszt kwalifikacji do leczenia NAT (rozdz. 3.7.2)
TtQualification_IFNB_cost	0	-	-	-	-	Jednorazowy koszt kwalifikacji do leczenia IFNB (rozdz. 3.7.2)
TtQualification_GA_cost	0	-	-	-	-	Jednorazowy koszt kwalifikacji do leczenia GA (rozdz. 3.7.2)
TtQualification_FNG_cost	468	-	-	-	-	Jednorazowy koszt kwalifikacji do leczenia FNG (rozdz. 3.7.2)
Diagnostics_NAT_cost	4 979	-	-	-	Min = 2 605; Max = 7 353	Roczny koszt diagnostyki i podania NAT (rozdz. 3.7.2, 3.7.3)
Diagnostics_IFNB_cost	2 605	-	-	-	-	Roczny koszt diagnostyki i podania IFNB (rozdz. 3.7.2, 3.7.3)
Diagnostics_GA_cost	2 605	-	-	-	-	Roczny koszt diagnostyki i podania GA (rozdz. 3.7.2, 3.7.3)
Diagnostics_FNG_cost	2 605	-	-	-	-	Roczny koszt diagnostyki i podania FNG (rozdz. 3.7.3)
Relapse_cost	3 640	-	-	-	Wartość podstawowa +/- 14%	Koszt rzutu choroby (za zdarzenie) (rozdz. 3.7.4)

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Zakres zmienności	Analiza wrażliwości	Opis	
Costs_EDSS (NHF+patients) EDSS 0	0	0	--	--		Roczny koszt związany z niepełnosprawnością EDSS 0 (rozdz. 3.7.5)	
Costs_EDSS (NHF+patients) EDSS 1	8 340	1 168	gamma	--		Roczny koszt związany z niepełnosprawnością EDSS 1 (rozdz. 3.7.5)	
Costs_EDSS (NHF+patients) EDSS 2	10 024	1 403	gamma	--		Roczny koszt związany z niepełnosprawnością EDSS 2 (rozdz. 3.7.5)	
Costs_EDSS (NHF+patients) EDSS 3	11 708	1 639	gamma	--		Roczny koszt związany z niepełnosprawnością EDSS 3 (rozdz. 3.7.5)	
Costs_EDSS (NHF+patients) EDSS 4	13 390	1 875	gamma	--	Koszty x2 oraz alternatywne dane	Roczny koszt związany z niepełnosprawnością EDSS 4 (rozdz. 3.7.5)	
Costs_EDSS (NHF+patients) EDSS 5	15 074	2 110	gamma	--		Roczny koszt związany z niepełnosprawnością EDSS 5 (rozdz. 3.7.5)	
Costs_EDSS (NHF+patients) EDSS 6	16 757	2 346	gamma	--		Roczny koszt związany z niepełnosprawnością EDSS 6 (rozdz. 3.7.5)	
Costs_EDSS (NHF+patients) EDSS 7	18 441	2 582	gamma	--		Roczny koszt związany z niepełnosprawnością EDSS 7 (rozdz. 3.7.5)	
Costs_EDSS (NHF+patients) EDSS 8	20 125	2 818	gamma	--		Roczny koszt związany z niepełnosprawnością EDSS 8 (rozdz. 3.7.5)	
Costs_EDSS (NHF+patients) EDSS 9	21 808	3 053	gamma	--		Roczny koszt związany z niepełnosprawnością EDSS 9 (rozdz. 3.7.5)	
PML Tt cost	16 690	2 337	gamma	[10 024; 20 125]		Min / max zakresu zmienności	Roczny koszt związany z wystąpieniem PML
<b>Naturalny przebieg choroby</b>							
RRSM EDSS 0 RES	■	--	--	--		--	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w RRSM w stanie EDSS 0 (rozdz. 3.2.2)
RRSM EDSS 1 RES	■	--	--	--	--	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w RRSM w stanie EDSS 1 (rozdz. 3.2.2)	
RRSM EDSS 2 RES	■	--	--	--	--	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w RRSM w stanie EDSS 2 (rozdz. 3.2.2)	

Parametr	Stadium	SE	Rozmiar	Zakres zmienności	Analiza wrażliwości	Opis
RRSM EDSS 3 RES	■	-	-	-	-	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w RRSM w stanie EDSS 3 (rozdz. 3.2.2)
RRSM EDSS 4 RES	■	-	-	-	-	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w RRSM w stanie EDSS 4 (rozdz. 3.2.2)
RRSM EDSS 5 RES	■	-	-	-	-	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w RRSM w stanie EDSS 5 (rozdz. 3.2.2)
RRSM EDSS 6 RES	■	-	-	-	-	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w RRSM w stanie EDSS 6 (rozdz. 3.2.2)
RRSM EDSS 7 RES	■	-	-	-	-	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w RRSM w stanie EDSS 7 (rozdz. 3.2.2)
RRSM EDSS 8 RES	■	-	-	-	-	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w RRSM w stanie EDSS 8 (rozdz. 3.2.2)
RRSM EDSS 9 RES	■	-	-	-	-	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w RRSM w stanie EDSS 9 (rozdz. 3.2.2)
SPSM EDSS 0 RES	■	-	-	-	-	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w SPSM w stanie EDSS 0 (rozdz. 3.2.2)
SPSM EDSS 1 RES	■	-	-	-	-	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w SPSM w stanie EDSS 1 (rozdz. 3.2.2)
SPSM EDSS 2 RES	■	-	-	-	-	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w SPSM w stanie EDSS 2 (rozdz. 3.2.2)
SPSM EDSS 3 RES	■	-	-	-	-	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w SPSM w stanie EDSS 3 (rozdz. 3.2.2)
SPSM EDSS 4 RES	■	-	-	-	-	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w SPSM w stanie EDSS 4 (rozdz. 3.2.2)
SPSM EDSS 5 RES	■	-	-	-	-	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w SPSM w stanie EDSS 5 (rozdz. 3.2.2)
SPSM EDSS 6 RES	■	-	-	-	-	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w SPSM w stanie EDSS 6 (rozdz. 3.2.2)
SPSM EDSS 7 RES	■	-	-	-	-	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w SPSM w stanie EDSS 7 (rozdz. 3.2.2)

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Zakres zmienności	Analiza wrażliwości	Opis
SPSM EDSS 8 RES	■	-	-	-	-	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w SPSM w stanie EDSS 8 (rozdz. 3.2.2)
SPSM EDSS 9 RES	■	-	-	-	-	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w SPSM w stanie EDSS 9 (rozdz. 3.2.2)
RRSM EDSS 0 SOT	■	-	-	-	-	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w RRSM w stanie EDSS 0 (rozdz. 3.2.2)
RRSM EDSS 1 SOT	■	-	-	-	-	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w RRSM w stanie EDSS 1 (rozdz. 3.2.2)
RRSM EDSS 2 SOT	■	-	-	-	-	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w RRSM w stanie EDSS 2 (rozdz. 3.2.2)
RRSM EDSS 3 SOT	■	-	-	-	-	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w RRSM w stanie EDSS 3 (rozdz. 3.2.2)
RRSM EDSS 4 SOT	■	-	-	-	-	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w RRSM w stanie EDSS 4 (rozdz. 3.2.2)
RRSM EDSS 5 SOT	■	-	-	-	-	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w RRSM w stanie EDSS 5 (rozdz. 3.2.2)
RRSM EDSS 6 SOT	■	-	-	-	-	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w RRSM w stanie EDSS 6 (rozdz. 3.2.2)
RRSM EDSS 7 SOT	■	-	-	-	-	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w RRSM w stanie EDSS 7 (rozdz. 3.2.2)
RRSM EDSS 8 SOT	■	-	-	-	-	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w RRSM w stanie EDSS 8 (rozdz. 3.2.2)
RRSM EDSS 9 SOT	■	-	-	-	-	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w RRSM w stanie EDSS 9 (rozdz. 3.2.2)
SPSM EDSS 0 SOT	■	-	-	-	-	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w SPSM w stanie EDSS 0 (rozdz. 3.2.2)
SPSM EDSS 1 SOT	■	-	-	-	-	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w SPSM w stanie EDSS 1 (rozdz. 3.2.2)
SPSM EDSS 2 SOT	■	-	-	-	-	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w SPSM w stanie EDSS 2 (rozdz. 3.2.2)

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Zakres zmienności	Analiza wrażliwości	Opis
SPSM EDSS 3 SOT	█	-	-	-	-	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w SPSM w stanie EDSS 3 (rozdz. 3.2.2)
SPSM EDSS 4 SOT	█	-	-	-	-	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w SPSM w stanie EDSS 4 (rozdz. 3.2.2)
SPSM EDSS 5 SOT	█	-	-	-	-	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w SPSM w stanie EDSS 5 (rozdz. 3.2.2)
SPSM EDSS 6 SOT	█	-	-	-	-	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w SPSM w stanie EDSS 6 (rozdz. 3.2.2)
SPSM EDSS 7 SOT	█	-	-	-	-	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w SPSM w stanie EDSS 7 (rozdz. 3.2.2)
SPSM EDSS 8 SOT	█	-	-	-	-	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w SPSM w stanie EDSS 8 (rozdz. 3.2.2)
SPSM EDSS 9 SOT	█	-	-	-	-	Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta w SPSM w stanie EDSS 9 (rozdz. 3.2.2)
Prawdopodobieństwa przejść	█	-	-	-	-	Prawdopodobieństwa przejść między stanami (rozdz. 3.2.1)

## 15.4. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 105.  
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok, typ analizy	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Drieskens 2011 (poster) CUA [123]	RRSM	W pierwszej linii terapii porównano dwie interwencje: FNG, po którym stosowano BSC; i NAT, po którym stosowano BSC.  W drugiej linii porównano dwie interwencje: IFNB, po którym stosowano FNG, oraz IFNB, po którym stosowano NAT.	Model Markova	40 lat	Belgia Perspektywa: Społeczna, Rządowa (governmental), Systemu opieki zdrowotnej)	Inkrementalny koszt terapii, po porównaniu preparatów FNG i NAT, wyniósł w zależności od perspektywy. Z perspektywy systemu opieki zdrowotnej pierwszej linii 44 862 €/QALY, w drugiej linii 38 761 €/QALY. Z perspektywy rządowej pierwszej linii 11 062 €/QALY, w drugiej linii 4 763 €/QALY. Z perspektywy społecznej pierwszej linii 3 742 €/QALY, w drugiej linii: FNG zdominował NAT.	1,5% efekty zdrowotne, 3% koszty
Jason 2006 (abstrakt) CUA [124]	MS	NAT, IFNB-1a, brak leczenia	Model Markova	-	USA Perspektywa systemu opieki zdrowotnej	Koszt terapii i uzyskane efekty zdrowotne wyniosły odpowiednio dla: braku leczenia: 175 790 \$ i 30 971 QALY, IFNB-1a: 830 861 \$ i 34 391 QALY, NAT: 1 076 327 \$ i 34 497 QALY.	-
Lawrence 2006 (abstrakt) CEA [125]	Nawrotowe formy SM (relapsing forms of Multiple Sclerosis)	IFNB-1a SC, IFNB-1a IM, IFNB-1b SC, GA SC, NAT	-	-	USA Perspektywa płatnika	Koszt uniknięcia rzutu: IFNB-1a SC 47 958 \$ IFNB-1a IM 121 147 \$ IFNB-1b SC 48 345 \$ GA SC 68 440 \$ NAT IV 93 903 \$	-
Verheggen 2011 (abstrakt) CMA break-even analysis [126]	RRSM	FNG, NAT	-	1, 2 oraz 10 lat	Holandia	Wyniki porównania preparatów FNG i NAT, kształtowały się w następujący sposób: - 1 699 € (95%CI: - 2 216;- 946), - 4 094 € (95%CI: - 5 017;- 2 625), - 20 218 € (95%CI: - 24 192;- 13 977) Odpowiednio dla 1, 2 i 10 letniego horyzontu czasowego. Analiza break-even pokazała, że koszty preparatu NAT powinny wynieść 127 i 73, aby wyrównać koszt stosowania FNG, odpowiednio dla horyzontu równego 1 i 10 lat.	4% koszty

Adaptacja w analizie	Populacja	Porównanie	Model modelowania	Horizont czasowy (długość cyklu)	Państwo Perspektywa analizy	Wynik	Skala dotarcia
Plesnita-Frank 2010 (poster) CEA [127]	MS	Porównano NAT, IFNB, GA i BSC. Rozpatrywano trzy terapie: 1 linia NAT i 2 linia DMT (IFNB lub GA); 1 linia DMT (IFNB lub GA) i 2 linia NAT; BSC	Model Markova	30 lat, Długość cyklu 3 miesiące	Niemcy Perspektywa społeczna	1 linia NAT i 2 DMT: 835 972 €, 14,04 QALY, 59 532 €/QALY; 1 linia DMT i 2 NAT: 795 458 €, 12,96 QALY, 61 361 €/QALY; BSC: 581 201 €, 12,20 QALY, 47 647 €/QALY	
Espallardo 2009 (abstract) CEA [128]	RRSM	IFNB-1a IM, IFNB-1a SC, IFNB-1b, GA, NAT	-	4 lata	Hiszpania Perspektywa system opieki zdrowotnej	Koszt uniknięcia rzutu: 28 847 € IFNB-1a SC 29 918 € IFNB-1b 36 299 € GA 42 027 € NAT 55 379 € IFNB-1a IM.  Koszt uniknięcia pogorszenia stanu zdrowia: 150 000-350 000 € dla wszystkich terapii oprócz GA 651 796 € dla octanu GA	3% efekty zdrowotne, 3% koszty
Krithika 2008 (abstrakt) CEA [129]	Nawrotowe formy SM (relapsing forms of Multiple Sclerosis)	NAT, Brak terapii	Analiza na podstawie badania randomizowanego o AFFIRM	116 tygodni	Grecja System opieki zdrowotnej	Inkrementalny koszt wyniósł 19 750 \$ za uniknięcie rzutu	-
Fincher 2008 (abstrakt) CEA [130]	Pacjenci z SM którzy zmienili jeden spośród DMT	1 linia terapii: IFNB-1a IM lub GA  2 linia terapii: IFNB-1b (HDHF) (high-dose high-frequency), IFNB-1a SC, NAT	-	Horizont czasowy wyniósł 4 lata. Pacjenci przebywali przez 1 rok na 1 linii trapi, 3 pozostałe na 2 linii.	USA System opieki zdrowotnej	Koszt uniknięcia jednego rzutu u pacjentów zmieniających: IFNB-1a IM na IFNB-1a SC lub IFNB-1b SC wyniósł odpowiednio 84 401 \$ i 87 090 \$; IFNB-1a IM na NAT to 104 568 \$; GA na IFNB-1a SC, IFNB-1b SC, lub NAT wyniósł odpowiednio 70 822 \$, 73 511 \$ i 90 989 \$	



Autor, rok, typ analizy	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania	Horizont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Graham 2007 (abstrakt) CUA [113]	RRSM	GA, NAT, BSC	Model Markova	Dożywotni	USA	GA 430 242 \$, 9.303 QALY NAT 498 728 \$, 9.300 QALY Inkrementalny koszt terapii GA i NAT, w porównaniu z BSC wyniósł odpowiednio 208 879 \$ i 525 463 \$.	-
Mayer 2007 (abstrakt) CEA [131]	MS	NAT porównano z: IFNβ-1a IM, IFNβ-1b, GA, IFNβ-1a SC.	-	2 lata	USA System opieki zdrowotnej	Całkowity 2 letni koszt terapii wyniósł: 67 037 \$ dla NAT 42 311 \$ dla IFNβ-1a IM 44 680 \$ dla IFNβ-1b 44 300 \$ dla GA 46 373 \$ dla IFNβ-1a SC. Koszt uniknięcia rzutu wyniósł: 52 605 \$ dla NAT, 69 091 \$ dla IFNβ-1b, 69 517 \$ dla IFNβ-1a IM, 76 191 \$ dla IFNβ-1a SC 80 314 \$ dla GA.	
Earnshaw 2009 CUA [111]	RRSM	GA, NAT, BSC	Model Markova	Dożywotni Długość cyklu 1 miesiąc	USA Perspektywa społeczna i systemu opieki zdrowotnej	Inkrementalne koszty wyniosły: 496 222 \$/QALY dla porównania GA i BSC; 6 062 284 \$/QALY dla porównania NAT i BSC; GA dominuje NAT.	3% koszty

Autor, rok, typ analizy	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Chiao 2009 CEA, BIA [132] [133]	Nawrotowe formy SM (relapsing forms of Multiple Sclerosis)	NAT, IFNB-1a IM, IFNB-1a SC, IFNB-1b, GA	Model oparty na wynikach badań klinicznych dotyczących skuteczności DMT	2 lata	USA Perspektywa płatnika	<p>Koszt inkrementalny uniknięcia rzutu:                      NAT vs. IFNB-1a IM 23 029 \$                      NAT vs. IFNB-1b 24 452 \$                      NAT vs. GA 20 671 \$                      NAT vs. IFNB-1a 20 403 \$</p> <p>Koszt uniknięcia rzutu:                      NAT 56 594 \$                      IFNB-1a IM 93 306 \$                      IFNB-1b 87 791 \$                      GA 103 665 \$                      IFNB-1a SC 96 178 \$</p> <p>Liczba rzutów unikniętych:                      NAT 1,27                      IFNB-1a IM 0,61                      IFNB-1b 0,65                      GA 0,55                      INFB-1a SC 0,61</p>	-
O'Day 2011 CEA [134]	Nawrotowe formy SM (relapsing forms of Multiple Sclerosis)	NAT, FNG	Model oparty na wynikach badań klinicznych dotyczących skuteczności rozpatrywanych leków.	2 lata	USA Perspektywa płatnika	<p>NAT tańszy o 12 287 \$ i bardziej efektywny (pozwala uniknąć o 0,15 rzutów więcej), niż FNG</p> <p>NAT:                      Całkowity koszt terapii: 86 461 \$                      Liczba rzutów unikniętych 0,74</p> <p>FNG:                      Całkowity koszt terapii: 98 748 \$                      Liczba rzutów unikniętych 0,59</p>	-
Holmoy 2008 Przegląd trzech analiz CUA przedstawionych przez producenta preparatu natalizumabu - Biogen Idec [112]	SOT, RES	NAT, INFB, GA, Brak terapii	Model Markova	20 lat Długość cyklu 1 rok	Anglia	<p>Inkrementalny koszt terapii wyniósł:</p> <p>RES:                      36 000 £/QALY dla porównania NAT i INFB                      36 500 £/QALY dla porównania NAT i GA                      46 500 £/QALY dla porównania NAT i braku terapii</p> <p>SOT:                      58 100 £/QALY dla porównania NAT i INFB                      60 000 £/QALY dla porównania NAT i GA                      76 000 £/QALY dla porównania NAT i braku terapii</p>	3,5% efekty, 3,5% koszty

Autor, rok, typ analizy	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania	Horizont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
	RRSM	NAT, DMT, Brak terapii	Model Markova	20 lat Długość cyklu 1 rok	Norwegia	Inkrementalny koszt terapii wyniósł: 53 320 €/QALY dla porównania NAT i DMD 14 987 €/QALY dla porównania NAT i braku terapii	-
						Perspektywa społeczna:  RES: NAT dominuje  SOT: 4 400 €/QALY dla porównania NAT i IFNB, GA był zdominowany przez NAT  Perspektywa systemu opieki zdrowotnej:  RES: 30 600 €/QALY dla porównania NAT i IFNB 27 100 €/QALY dla porównania NAT i GA  SOT: 39 800 €/QALY dla porównania NAT i IFNB 33 500 €/QALY dla porównania NAT i GA	
	RES i SOT	NAT, IFNB, GA	Model Markova	20 lat Długość cyklu 1 rok	Irlandia Perspektywa społeczna i systemu opieki zdrowotnej		3,5% efekty, 3,5% koszty
Giani 2008 CUA [37]	Pacjenci z bardzo aktywną postacią RRSM	NAT, IFNB, GA, BSC	Model Markova	30 lat Długość cyklu 1 rok	Anglia Perspektywa: Społeczna, Rządowa (governmental), Systemu opieki zdrowotnej (healthcare)	NAT był bardziej efektywny kosztowo. Inkrementalny koszt na QALY wyniósł: 2300 £/QALY dla porównania NAT i IFNB; 2000 £/QALY dla porównania NAT i GA; 8200 £/QALY dla porównania NAT i BSC	3,5% koszty, 3,5% efekty
Kobelt 2008 CUA [44]	MS	NAT, DMT, IFNB-1a, IFNB-1b, GA	Model Markova	20 lat Długość cyklu 3 miesiące	Szwecja Perspektywa: Rządowa (governmental), Systemu opieki zdrowotnej (healthcare)	NAT dominuje pozostałe terapie. Jest tańszy o 3 830 € i ma wyższą liczbę QALY o 0,34. Gdy brano pod uwagę wyłącznie koszty systemu ochrony zdrowia cena za jedno QALY wyniosła 38 148 €.	3% koszty, 3% efekty

Opis choroby	Populacja	Porównanie	Specjalność/Modelowanie	Horizon czasu/okres długoterminowy	Państwo/ Perspektywa analizy	Wynik	Uwagi
NICE 2007 CUA [17]	RES i SOT	NAT, IFNB, GA, BSC	Model Markova	20 lat, Długość cyklu 1 rok	Anglia Perspektywa płatnika	Inkrementalne koszty wyniosły:  W grupie RES: NAT vs. BSC 44 600 £/QALY NAT vs. IFNB 32 000 £/QALY NAT vs. GA 34 600 £/QALY  W grupie SOT: NAT vs. BSC 56 100 £/QALY NAT vs. IFNB 43 400 £/QALY NAT vs. GA 44 300 £/QALY	3,5%
CADTH CUA 2009 [135]	MS	NAT, IFNB, Brak terapii	-	-	Kanada Perspektywa społeczna	Inkrementalny koszt terapii: NAT vs. brak terapii 68 600 \$/QALY NAT vs. IFNB 39 400 \$/QALY	-
CADTH CUA 2007 [136]	MS	NAT, IFNB, Brak terapii	-	-	Kanada Perspektywa społeczna	Inkrementalny koszt terapii: NAT vs. Brak terapii 189 000 \$/QALY NAT vs. IFNB 185 000 \$/QALY	-
PBAC CUA 2006 [137]	MS	NAT, IFNB-1b	-	64 lata	Australia Perspektywa społeczna	75 000 – 85 000 \$/QALY Cena za dodatkowy efekt zdrowotny uzyskany dzięki zastosowaniu NAT zamiast IFNB.	-
PBAC CUA 2007 [138]	MS	NAT, IFNB-1b	-	64 lata	Australia Perspektywa społeczna	45 000 – 75 000 \$/QALY Cena za dodatkowy efekt zdrowotny uzyskany dzięki zastosowaniu NAT zamiast IFNB. Efektywność interferonu została wyliczona na podstawie meta-analizy.	-
PBAC 2011 CUA [139]	RRSM	IFNB-1a, IFNB-1b, NAT, FNG	-	Dożywotni	Australia	Inkrementalne koszty FNG wahały się od 45 000 \$ do 75 000 \$ za dodatkowy QALY. FNG był porównywany z pozostałymi terapiami.	-
AOTM CUA 2010 [140]	MS	NAT, IFNB, Brak terapii	-	-	Polska	770 000 zł/QALY NAT vs brak terapii 815 000 zł/QALY NAT vs IFNB	-
SMC 2007 CUA [141]	RRSM	NAT, IFNB	-	20 lat Długość cyklu 1 rok	Szkocja System opieki zdrowotnej	Koszt terapii NAT wyniósł 34 000 £, pacjenci uzyskali 1,36 QALY. Koszt jednego QALY wyniósł 25 000 £. Inkrementalny koszt wyniósł 22 600 £/QALY dla porównania NAT i IFNB.	-

Autor, rok, typ analizy	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
SMC 2006 CUA [142]	RRSM	NAT, IFNB, GA	Model Markova	20 lat Długość cyklu 1 rok	Szkocja System opieki zdrowotnej	Inkrementalny koszt wyniósł: 24 900 £/QALY dla porównania NAT i IFNB. 26 700 £/QALY dla porównania NAT i GA.  W grupie pacjentów, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia, inkrementalny koszt wyniósł 44 700 £/QALY dla porównania NAT i IFNB.	-

## 15.5. Badania odrzucone

### 15.5.1. Użyteczności

Tabela 106.

Przyczyny odrzucenia analiz z zakresu jakości życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym

Powód nieuwzględnienia publikacji	Publikacja
<b>Brak poszukiwanych danych (n=156)</b>	Al-Tahan 2011 [143], Bermel 2010 [144], Bjarnadottir 2007 [145], Brandes 2010 [146], Brown 2000 [147], Bryant 2000 [148], Casado 2006 [149], Casado 2007 [150], Chang 2002 [151], Chilcott 2003 [152], Cohen 2002 [153], Debouverie 2008 [154], Egner 2003 [155], Flachenecker 2004 [156], Flachenecker 2008 [157], Flachenecker 2010 [158], Ford 2001a [159], Freeman 2001 [160], Gottberg 2006 [161], Holmoy 2008 [112], Hurwitz 2011 [162], Janssens 2003a [163], Janssens 2003b [164], Johnson 2009 [165], Jones 2008 [166], Jongen 2010 [167], Juczynski 2000 [168], Kamat 2009 [169], Kanner 2003 [170], Kargiotis 2010 [171], Kenealy 2000 [172], Kikuchi 2011 [173], Koutsouraki 2010 [174], Krysko 2011 [175], Lappin 2003 [176], Lerdal 2009 [177], Marrie 2012 [178], McCullagh 2008 [179], Merkelbach 2002 [180], Miller 2000 [181], Miller 2003 [182], Miller 2005 [183], Miller 2010 [184], Miller 2011 [185], Miltenburger 2002 [186], Mo 2004 [187], Morales-Gonzales 2004 [188], Mori 2011 [189], Motl 2008a [190], Motl 2008b [191], Nicholl 2005 [192], Nortvedt 2000 [193], Nortvedt 2003 [194], Opara 2010 [195], Ozakbas 2004 [196], Parkin 2004 [197], Patti 2007c [198], Patti 2011a [199], Patti 2011b [200], Pfenning 1999 [201], Phillips 2004 [202], Phillips 2011 [203], Pittock 2004 [204], Rasova 2005 [205], Riaz 2003 [206], Rietberg 2005 [207], Rinaldi 2010 [208], Roberts 1998 [209], Robinson 2009 [210], Romberg 2005 [211], Rothwell 1997 [212], Rudick 2008 [213], Shawaryn 2002 [214], Simioni 2007 [215], Simone 2006 [216], Somerset 2002 [217], Somerset 2003 [218], Thomas 2006 [219], Thompson 2008 [87], Tripoliti 2007 [220], Twork 2010 [221], Vaney 2012 [222], Vermersch 2002 [223], Visschedijk 2004 [224], Wynia 2008a [225], Wynia 2008b [226], Zivadinov 2003 [227], Zwibel 2009a [228], Zwibel 2009b [229], Akbiyik 2009 [230], Akkus 2011 [231], Alshubaili 2007 [232], Alshubaili 2008 [233], Aronson 1997 [234], Ayatollahi 2007 [235], Barak 2006 [236], Baumstarck 2010 [237], Beiske 2007 [238], Beiske 2011 [239], Benedict 2005 [240], Benito-Leon 2002 [241], Benito-Leon 2003 [242], Brochet 2009 [243], Broia 2010 [244], Buchanan 2008 [245], Cella 2011 [246], Chopra 2008 [247], D'Alisa 2006 [248], Forbes 1999 [43], Ford 2001b [249], Fuvesi 2010 [250], Gershon 2012 [251], Ghaem 2008 [252], Giordano 2009 [253], Goksel 2011 [254], Gold 2003 [255], Gray 2009 [256], Greenhalgh 2005 [257], Gruszczak 2009 [258], Hadgkiss 2012 [259], Hart 2005 [260], Heiskanen 2007 [261], Hwang 2011 [262], Idiman 2006 [263], Jamroz-Wisniewska 2011 [264], Janardhan 2002 [265], Jaracz 2010 [266], Jongen 2010 [267], Kargarfard 2012 [268], Kern 2009 [269], Khan 2006 [270], Khan 2008 [271], Li 2010 [272], Lobentanz 2004 [273], Losonczi 2011 [274], Montalban 2011 [275], Montel 2007 [276], Motl 2010 [277], Motl 2012 [278], Naess 2007 [279], Nicholl 2002 [280], Ozakbas 2007 [281], Papuc 2012 [282], Patten 2005 [283], Pekmezovic 2007 [284], Pilutti 2011 [285], Pittion-Vouyovitch 2006 [286], Pluta-Fuerst 2011 [287], Riaz 2002 [288], Rigby 2003 [289], Rizzo 2004 [290], Smedal 2011 [291], Stepleman 2010 [292], Trojan 2012 [293], Vanotti 2009 [294], Yozbatiran 2006 [295]
<b>Jakość życia niewyrażona względem stopnia zaawansowania choroby według EDSS (n=47)</b>	Arnoldus 2000 [296], Barker-Collo 2006 [297], Baumstarck-Barrau 2011 [298], Bethoux 2001 [299], Boosman 2011 [300], Brunet 1996 [301], Casetta 2009 [302], Cutajar 2000 [303], Dalgas 2010 [304], Di Fabio 1997 [305], Dilorenzo 2003 [306], Dilorenzo 2009 [307], Fernandez 2011 [308], Forbes 2006 [309], Ghaem 2007 [310], Hermann 1996 [311], Hopman 2007 [312], Hopman 2009a [313], Hopman 2009b [314], Huisinga 2011 [315], Isaksson 2005 [316], Karakiewicz 2010 [317], Kobelt 2006b [318], Krokavcova 2009 [319], Laosanguanek 2011 [320], Lintern 2001 [321], McCrone 2008 [322], Moorer 2001 [323], Nicholl 2001 [324], Nogueira 2009 [325], Nortvedt 1999 [326], Nortvedt 2000 [78], Patti 2007a [327], Pfaffenberger 2006 [328], Rudick 2007 [84], Rudick 2008 [329], Sehanovic 2011 [330], Simeoni 2008 [331], Solari 1999 [332], Solari 2006 [333], Somerset 2001 [334], Thumboo 2011 [335], Triantafyllou 2009 [336], Turpin 2007 [337], Vickrey 1995 [338], Vickrey 1997 [339], Wu 2007 [340]
<b>Niezgodność w zakresie badanej populacji (n=27)</b>	Akkoc 2011 [341], Bonniaud 2005 [342], Ciudin 2012 [343], D'Ancona 2009 [344], Eyigor 2010 [345], Gruenewald 2004 [346], Guarnaccia 2006 [347], Huppke 2008 [348], Kalia 2005 [349], Khan 2007 [350], Lutrzykowski 2008 [351], MacAllister 2009 [352], Marrie 2003 [353], McKeown 2003 [354], Mowry 2010 [355], Nortvedt 2007 [356], Patten 2007 [357], Patti 2007b [358], Quarto 2007 [359], Rivera-Navarro 2003 [360], Sayao 2011 [361], Stuijbergen 2003 [362], Svendsen 2005 [363], Twork 2007 [364], Tyszka 2010 [365], Villani 2011 [366], Zivadinov 2004 [367]
<b>Badanie odnosi się do źródeł danych już odnalezionych w ramach przeglądu literatury (n=7)</b>	Bell 2007 [40], Duff 2002 [368], Earnshaw 2009 [111], Iskedjian 2005 [369], Kobelt 2002 [55], Prosser 2004 [51], Touchette 2003 [54]

## 15.5.2. Analizy ekonomiczne

Tabela 107.

Przyczyny odrzucenia analiz ekonomicznych z zakresu stwardnienia rozsianego

Publikacja	Powód nieuwzględnienia publikacji
PBAC 2011 [371]	Przedmiotem oceny w analizie jest kladrybina. NAT został uwzględniony w analizie jako główny komparator. Podczas oceny pracy przez PBAC uznano, że nie jest on odpowiednim komparatorem.
PBAC 2007 [372]	Analiza dotyczy IFNB-1b; NAT nie jest jednym z komparatorów.
NICE 2002 [373]	Analiza dotyczy IFNB oraz GA; NAT nie jest jednym z komparatorów.
NICE 2010 [374]	Zawiera te same dane co publikacja: <i>"The effectiveness and cost-effectiveness of natalizumab for multiple sclerosis: an evidence review of the submission from BIOGEN Report commissioned"</i> [17]
NICE 2011 [92]	Analiza dotyczy FNG, NAT nie jest jednym z komparatorów.
CADTH 2009 [375]	Analiza dotyczy GA, NAT nie jest jednym z komparatorów.
CADTH 2011 [376]	Analiza dotyczyła preparatu FNG, NAT był jednym z komparatorów. Analiza zawierała jedynie dane o kosztach rocznej terapii, które wyniosły 33 020 \$
CADTH 1998 [377]	Analiza dotyczy IFNB oraz GA, NAT nie jest jednym z komparatorów.
AOTM 2011 [378]	Analiza dotyczy IFNB oraz GA, NAT nie jest jednym z komparatorów.
AOTM 2011 [379]	Analiza dotyczy IFNB oraz GA, NAT nie jest jednym z komparatorów
AOTM 2011 [380]	Analiza dotyczy IFNB oraz GA, NAT nie jest jednym z komparatorów. Nie zawiera danych ekonomicznych.
AOTM 2011 [381]	Analiza dotyczy IFNB oraz GA, NAT nie jest jednym z komparatorów.
AOTM 2011 [382]	Analiza dotyczy IFNB oraz GA, NAT nie jest jednym z komparatorów.
AOTM 2010 [383]	Zawiera szczerkowe dane ekonomicznie dotyczące efektywności NAT. Pokrywają się one z danymi zamieszczonymi w publikacji AOTM, która została włączona do przeglądu analiz ekonomicznych.
AOTM 2007 [384]	Analiza dotyczy IFNB oraz GA, NAT nie jest jednym z komparatorów.
SMC 2012 [385]	Analiza dotyczy IFNB oraz FNG, NAT nie jest jednym z komparatorów.
SMC 2007 [386]	Analiza dotyczy IFNB, NAT nie jest jednym z komparatorów
Noyes 2011 [387]	Analiza dotyczy leków modyfikujących chorobę ogółem. Nie zawiera danych dotyczących NAT.
Amato 2004 [388]	Analiza dotyczy leków modyfikujących chorobę ogółem. Nie zawiera danych dotyczących NAT.
Flachenecker 2004 [156]	Analiza dotyczy leków modyfikujących chorobę ogółem. Nie zawiera danych dotyczących NAT.
Becker 2011 [389]	Analiza dotyczy leków modyfikujących chorobę ogółem. Nie zawiera danych dotyczących NAT.
Clar 2011 [390]	Przegląd porównuje efektywność kliniczną NAT i IFNB. Nie zawiera danych o efektywności kosztowej NAT.
Thompson 2008 [87]	Analiza dotyczy INFB oraz NAT. Nie zawiera danych ekonomicznych.

### 15.5.3. Historia naturalna

Tabela 108.  
Przyczyny odrzucenia publikacji dotyczących historii naturalnej stwardnienia rozsianego

Przyczyna odrzucenia publikacji	Publikacja
Brak poszukiwanych danych (n=30)	Bergamaschi 2001 [391], Bergamaschi 2005 [392], Bergamaschi 2007 [393], Brown 2007 [394], Conway 2010 [395], Daumer 2006 [396], Davis 2010 [397], Degenhardt 2009 [398], Hurwitz 2011 [23], Kister 2011 [399], Thompson 2008 [87], Tilbery 2006 [400], Tremlett 2011 [401], Vollmer 2007 [402], Confavreux 2006 [403], Debouverie 2009 [404], Benedikz 2002 [405], Debouverie 2008 [406], Ebers 2000 [407], El-Salem 2007 [408], Koch 2008 [409], Koch 2010 [410], Kremenchutzky 2006 [411], Rudick 2005 [412], Scafari 2010 [413], Shirani 2012 [414], Tremlett 2008 [415], Tremlett 2009 [416], Trojano 2007 [417], Yamout 2008 [418]
Niezgodność w zakresie badanej populacji (n=2)	Gusev 2002 [419], Pittock 2008 [420]

### 15.6. Dane do BIA

W niniejszym rozdziale przedstawiono założenia i wyniki modelowania przeprowadzonego na potrzeby uzyskania danych do analizy wpływu na budżet [91]. W analizie tej, poza prognozą zmian kwoty refundacji leków, uwzględniono także oszczędności w świadczeniach innych niż leki. Oszacowania tych oszczędności dokonano w analizie ekonomicznej za pomocą zbudowanego modelu symulacyjnego.

Dane do analizy wpływu na budżet uzyskano z symulacji przeprowadzonych przy następujących założeniach:

- 3-letni horyzont czasowy,
- brak dyskontowania,
- uwzględniono wyłącznie koszty związane z niepełnosprawnością, koszty rzutów oraz koszty PML,
- wyznaczono średnioroczne koszty dla każdej z interwencji.

Wyniki modelowania i dane wykorzystane w analizie wpływu na budżet przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 109).

Tabela 109.  
Dane do analizy wpływu na budżet

Porównanie	NFZ	NFZ + pacjenci
	RES	
IFNB	6 661 zł	14 626 zł
GA	6 551 zł	14 520 zł
FNG	5 256 zł	13 207 zł



Porównanie	NFZ	NFZ + pacjenci
	SOT	
IFNB	4 504 zł	12 120 zł
GA	4 450 zł	12 070 zł
FNG	4 003 zł	11 596 zł
BSC	5 191 zł	13 105 zł

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

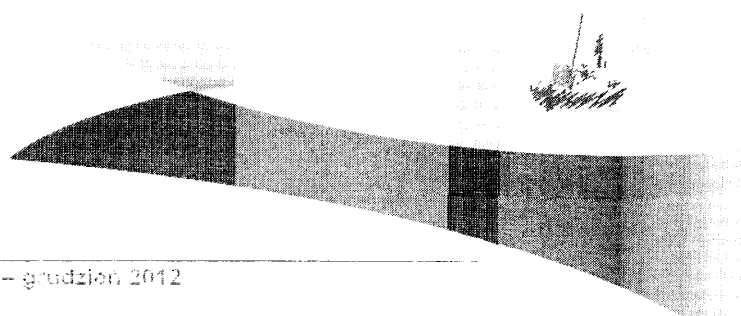
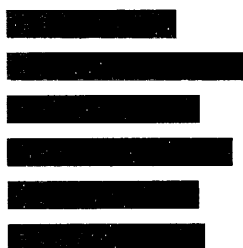
[Redacted text block]



## ANEKS DO ANALIZY EKONOMICZNEJ

### NATALIZUMAB (TYSABRI®) W TERAPII RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO

Wersja 1.0



**HTA Consulting spółka z ograniczoną odpowiedzialnością spółka komandytowa**

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

Projekt zakończono 24 października 2012 roku

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

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

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

[REDACTED]  
[REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

**Biogen Idec Poland Sp. z o.o**

ul. Prusa 2  
00-493 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

Cezary Głogowski  
*Head of Public Affairs*

## SPIS TREŚCI

<b>1. Wprowadzenie i cel opracowania .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Koszty związane ze stopniem niepełnosprawności z perspektywy społecznej .....</b>	<b>5</b>
2.1.    Metodyka i wyniki badania COMS .....	5
2.2.    Porównanie danych kosztowych .....	8
<b>3. Wyniki dla porównania z aktywnym leczeniem – perspektywa społeczna .....</b>	<b>13</b>
3.1.    Podsumowanie wyników – subpopulacja SOT .....	14
3.2.    Podsumowanie wyników – subpopulacja RES .....	16
3.3.    Perspektywa społeczna .....	18
<b>4. Wyniki dla porównania z BSC– perspektywa społeczna.....</b>	<b>34</b>
4.1.    Podsumowanie wyników – subpopulacja SOT .....	35
4.2.    Perspektywa społeczna .....	36
<b>5. Porównanie wyników z różnych perspektyw.....</b>	<b>42</b>
5.1.    Perspektywa społeczna .....	44
5.2.    Perspektywa płatnik publiczny + pacjent .....	47
<b>6. Bibliografia .....</b>	<b>50</b>
<b>7. Spis tabel i wykresów .....</b>	<b>51</b>

## 1. WPROWADZENIE I CEL OPRACOWANIA

Celem niniejszego opracowania jest uzupełnienie analizy opłacalności natalizumabu w terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w warunkach polskich o oszacowania przeprowadzone z perspektywy społecznej.

Wiele opublikowanych badań kosztowych dotyczących stwardnienia rozsianego wskazuje, że koszty pośrednie mają znaczący udział w całkowitych kosztach choroby [1–5]. Do 2012 roku opublikowano wyłącznie jedną pracę, w której przedstawiono koszty stwardnienia rozsianego w warunkach polskich – zarówno koszty bezpośrednie, jak i pośrednie [6]. Badanie to zostało wykorzystane jako główne źródło danych kosztowych w podstawowej analizie oceny opłacalności natalizumabu, a także w analizach przeprowadzonych dla innych interwencji stosowanych w SM [7, 8].

W 2011 opublikowano wyniki badania kosztów stwardnienia rozsianego w Czechach – badania COMS [9]. Na podstawie danych o zużyciu zasobów przez czeskich pacjentów ze stwardnieniem rozsianym oszacowano koszty SM w warunkach polskich. Uzyskane wyniki wykorzystano następnie do oceny opłacalności natalizumabu z perspektywy społecznej. W niniejszym dokumencie przedstawiono metodykę obliczeń kosztów pośrednich na podstawie COMS (rozdział 2.1), porównano i omówiono koszty SM z dostępnych źródeł danych (rozdział 2.2), przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy społecznej (rozdziały 3–4), a także zestawiono te wyniki z oszacowaniami z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (rozdziały 5–**Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**). Wszystkie założenia analizy, poza kosztami związanymi z niepełnosprawnością, są identyczne jak w podstawowej analizie.



## 2. KOSZTY ZWIĄZANE ZE STOPNIEM NIEPEŁNOSPRAWNOŚCI Z PERSPEKTYWY SPOŁECZNEJ

### 2.1. Metodyka i wyniki badania COMS

Polskie koszty stwardnienia rozsianego z perspektywy społecznej, a także z perspektywy płatnika publicznego, wyznaczono w raporcie *Cost of multiple sclerosis in Poland* [9]. W oparciu o dane dotyczące zużycia zasobów wśród czeskich pacjentów uwzględnionych w badaniu COMS [9] oraz polskie koszty jednostkowe z 2012 roku (dane Narodowego Funduszu Zdrowia i Ministerstwa Zdrowia) w raporcie oszacowano koszty związane z poszczególnymi stopniami niepełnosprawności.

Celem badania COMS było oszacowanie kosztów społecznych związanych z SM w zależności od stopnia niepełnosprawności (mierzonego w skali EDSS). Badanie zostało przeprowadzone w 2007 roku zarówno prospektywnie, jak i retrospektywnie, i objęło 1027 chorych z siedmiu czeskich szpitali; pacjenci ci stanowili reprezentatywną próbkę chorych leczonych z powodu SM w Czechach. W analizie kosztów uwzględniono dane dotyczące 909 pacjentów. Podstawowe charakterystyki chorych i rozkład między poszczególnymi stopniami niepełnosprawności przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 1).

Tabela 1.  
Charakterystyki pacjentów z badania COMS

Parametr	EDSS										
	Ogółem	[0; 1)	[1; 2)	[2; 3)	[3; 4)	[4; 5)	[5; 6)	[6; 7)	[7; 8)	[8; 9)	[9; 10]
Liczba chorych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wiek (lata)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Czas trwania choroby (lata)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Postać SM (liczba chorych)											
RRSM	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
SPSM	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PPSM	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

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

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

Koszty medyczne obejmowały:

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

Koszty niemedyczne obejmowały:

- transport,
- pomoc społeczną.

Koszty pośrednie obejmowały koszty utraconej produktywności z tytułu:

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

Na podstawie kosztów wyznaczonych w horyzoncie 3-miesięcznym oszacowano koszty w horyzoncie rocznym. Zestawienie rocznych kosztów z perspektywy społecznej przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 2). Nie uwzględniono kosztów leków modyfikujących przebieg choroby.

Szczegółowy opis metodyki badania, przyjętych założeń, w tym kosztów jednostkowych, znajduje się w publikacji z badania COMS [9] oraz raporcie *Cost of multiple sclerosis in Poland* [10].



## 2.2. Porównanie danych kosztowych

W podstawowym scenariuszu analizy ekonomicznej dane dotyczące kosztów związanych z niepełnosprawnością wyznaczono metodą regresji liniowej na podstawie danych z publikacji Orlewska 2005 [6]. W publikacji tej przedstawiono dane dotyczące zużycia zasobów generujących koszty bezpośrednio dla pacjentów z trzema zakresami EDSS: 0–3,5; 4–6 oraz powyżej 6,5. Koszty dla poszczególnych stopni zaawansowania niepełnosprawności wg EDSS określono metodą regresji liniowej.

Dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości, uwzględniono koszty niepełnosprawności przyjęte w analizie ekonomicznej przeprowadzonej przez AOTM [7], zaktualizowane zgodnie ze wskaźnikiem cen towarów i usług konsumpcyjnych w zakresie zdrowia (CPI, *consumer price index*) za lata 2007–2011 i za okres od stycznia do maja 2012 roku. Źródłem danych kosztowych także była publikacja Orlewska 2005.

Analogiczną metodę szacowania kosztów jak w niniejszej analizie oraz tej przeprowadzonej przez AOTM zastosowano w raporcie w którym oceniono opłacalność fingolimodu [8] – na podstawie danych z badania Orlewska 2005 przeprowadzono regresję liniową.

Koszty związane z niepełnosprawnością z trzech opisanych powyżej analiz przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 3) i na wykresach (Wykres 1, Wykres 2). Ze względu na wykorzystanie tego samego źródła danych i zbliżonej metodyki oszacowań kosztów dla poszczególnych stopni zaawansowania niepełnosprawności wg EDSS, koszty z tych trzech analiz są zbliżone. Odmienne założenia dotyczące regresji liniowej powodują różnice w kosztach łagodniejszych stanów. Koszty z analizy dla fingolimodu cechują się najmniejszą dynamiką, tzn. najmniejszym przyrostem wraz ze wzrostem stopnia niepełnosprawności. Skutkuje to tym, że koszty najłagodniejszych stanów są w tej analizie najwyższe spośród trzech rozważanych, a koszty najcięższych stanów – najniższe (Wykres 2).

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

Koszty z perspektywy płatnika publicznego z raportu COMS dla stopni niepełnosprawności do 6 włącznie w skali EDSS w dużej mierze pokrywają się z kosztami przyjętymi w podstawowym scenariuszu niniejszej analizy. Znaczące różnice obserwuje się dla najcięższych stopni niepełnosprawności: od 7 do 9, gdzie wyniki badania COMS przekraczają 3–4-krotnie koszty przyjęte

w podstawowej analizie. Koszty z analizy AOTM są zbliżone do kosztów z podstawowego scenariusza niniejszej analizy, jednak dla łagodniejszych stopni niepełnosprawnością są wyższe zarówno od kosztów z analizy dla natalizumabu jak i z badania COMS. (██████████)

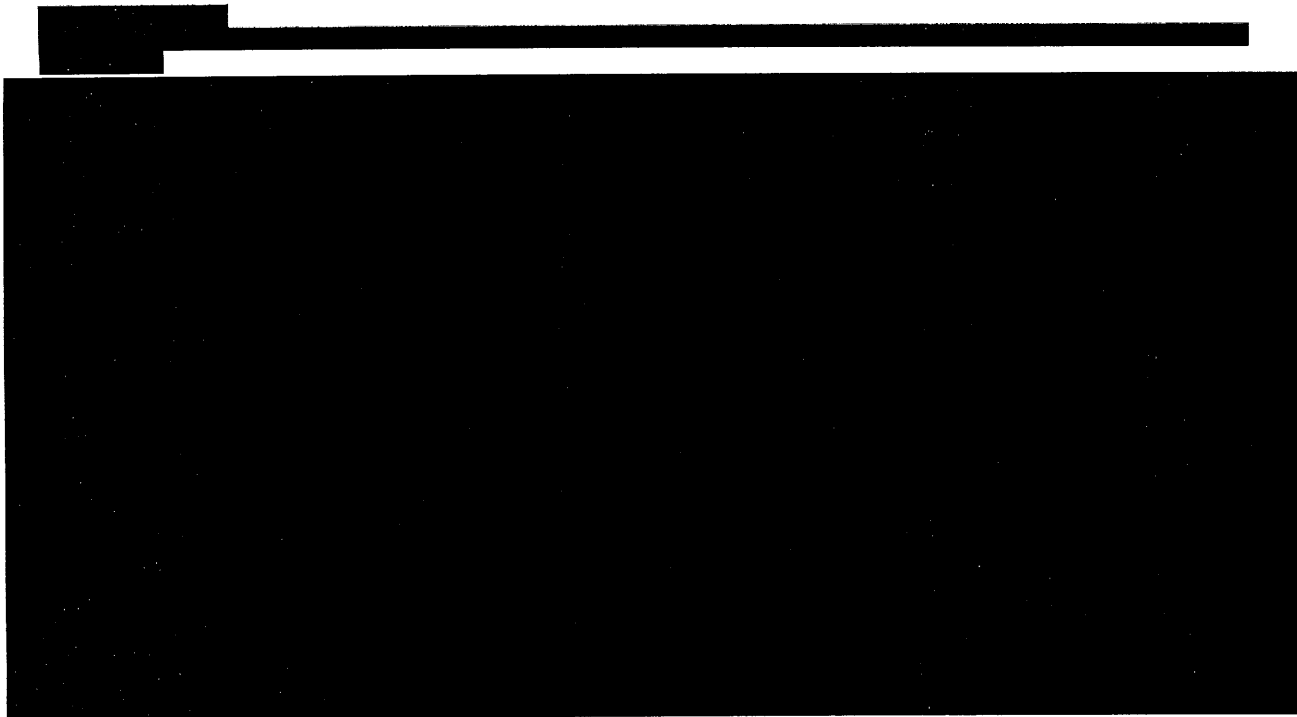
Przyczyną znacząco niższych wyników w podstawowej analizie AOTM dla najcięższych stopni niepełnosprawności może być fakt, że w publikacji Orlewska 2005 grupa pacjentów z EDSS > 6,5 była mniej liczna niż pozostałe, dodatkowo nie podano dokładnych danych dotyczących rozkładu poziomów EDSS w tej grupie.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

Koszty pośrednie zostały uwzględnione jedynie w analizie dla fingolimodu, dlatego też całkowite koszty oszacowane w badaniu COMS (pośrednie + bezpośrednie) można porównać tylko z założeniami przyjętymi w raporcie dla fingolimodu. W analizie tej koszty pośrednie cechują się znacznie mniejszą dynamiką niż w badaniu COMS, gdzie zależność między stopniem zaawansowania niepełnosprawności a całkowitymi kosztami jest znacznie silniejsza. W analizie dla fingolimodu pacjenci w najgorszym stanie – z niepełnosprawnością w stopniu 9 wg EDSS – generują dwukrotnie większe koszty niż pacjenci w najlepszym stanie (EDSS 1). Wyniki badania COMS wskazują natomiast, że różnica w kosztach pomiędzy najcięższym a najłagodniejszym stopniem niepełnosprawności jest kilkunastokrotna (██████████).

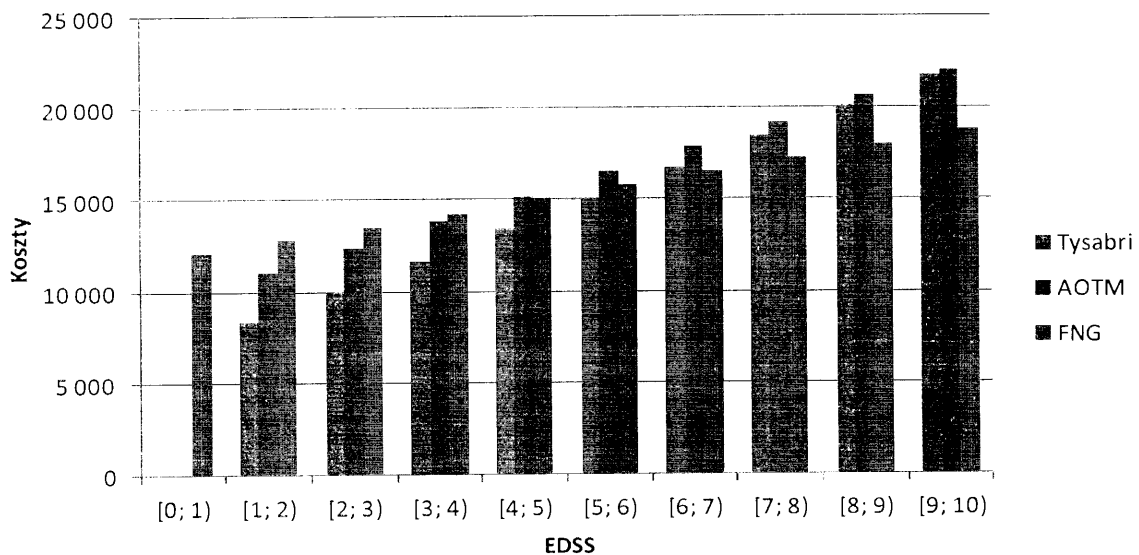
Dla wiarygodnej oceny opłacalności interwencji stosowanych w SM przy zastosowaniu modelowania w dożywotnym horyzoncie czasowym duże znaczenie ma precyzyjne oszacowanie kosztów początkowych stadiów zaawansowania – koszty odległych stanów (w sensie czasu w jakim one wystąpią) także są istotne, jednak ich wpływ na wyniki jest zmniejszany poprzez zastosowanie dyskontowania. Analizując opłacalność z perspektywy płatnika publicznego można stwierdzić, że założenia przyjęte w podstawowej analizie wykazują bardzo duży stopień zgodności z danymi uzyskanymi z badania COMS. W przypadku perspektywy płatnika publicznego i pacjentów, koszty uwzględnione w podstawowej analizie wydają się być najbardziej konserwatywne spośród wszystkich trzech analiz przeprowadzonych na bazie publikacji Orlewska 2005 – wynika to z tego, że koszty łagodnych i umiarkowanych stanów są najniższe. Odnosząc się natomiast do perspektywy społecznej, znaczące różnice w kosztach z badania COMS oraz analizy dla fingolimodu mogą przełożyć się na istotne różnice we współczynnikach ICER, gdyż w obu zestawach danych obserwuje się znacząco różną dynamikę przyrostu kosztów wraz z rozwojem niepełnosprawności.

Tabela 3.  
Porównanie kosztów związanych ze stopniem niepełnosprawności w ujęciu rocznym

Złoty	[0; 1)	[1; 2)	[2; 3)	[3; 4)	[4; 5)	[5; 6)	[6; 7)	[7; 8)	[8; 9)	[9; 10)
<b>Perspektywa płatnika publicznego</b>										
Analiza podstawowa dla Tysabri®	0 zł	1 188 zł	2 146 zł	3 104 zł	4 061 zł	5 019 zł	5 977 zł	6 935 zł	7 893 zł	8 851 zł
Analiza AOTM	0 zł	3 927 zł	4 563 zł	5 198 zł	5 833 zł	6 468 zł	7 103 zł	7 739 zł	8 374 zł	9 009 zł
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Perspektywa pacjenta</b>										
Analiza podstawowa dla Tysabri®	0 zł	7 152 zł	7 878 zł	8 604 zł	9 329 zł	10 055 zł	10 780 zł	11 506 zł	12 232 zł	12 957 zł
Analiza AOTM	0 zł	7 152 zł	7 878 zł	8 604 zł	9 329 zł	10 055 zł	10 780 zł	11 506 zł	12 232 zł	12 957 zł
<b>Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta</b>										
Analiza podstawowa dla Tysabri®	0 zł	8 340 zł	10 024 zł	11 708 zł	13 390 zł	15 074 zł	16 757 zł	18 441 zł	20 125 zł	21 808 zł
Analiza AOTM	0 zł	11 080 zł	12 440 zł	13 801 zł	15 162 zł	16 523 zł	17 884 zł	19 245 zł	20 605 zł	21 966 zł
Analiza ekonomiczna dla FNG	12 079 zł	12 820 zł	13 560 zł	14 300 zł	15 041 zł	15 781 zł	16 522 zł	17 262 zł	18 003 zł	18 743 zł
<b>Perspektywa społeczna</b>										
Analiza ekonomiczna dla FNG	31 345 zł	34 249 zł	37 153 zł	40 056 zł	42 960 zł	45 864 zł	48 768 zł	51 672 zł	54 575 zł	57 479 zł
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████



Wykres 2.  
 Porównanie kosztów związanych ze stopniem niepełnosprawności w ujęciu rocznym z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta



[Redacted text block]

[Large redacted text block]



### 3. WYNIKI DLA PORÓWNIANIA Z AKTYWNYM LECZENIEM – PERSPEKTYWA SPOŁECZNA

Wyniki dla porównania z aktywnym leczeniem dla populacji SOT (NAT vs GA, NAT vs FNG) oraz RES (NAT vs IFNB, NAT vs FNG) z perspektywy społecznej przedstawiono dla następujących wariantów:

- czas terapii:
  - nieograniczony,
  - ograniczony do 5 lat;

██

██

██

Szczegółowe wyniki analizy deterministycznej i probabilistycznej, obejmujące: QALY, koszty z podziałem na poszczególne kategorie, inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) oraz ceny progowe dla NAT, przedstawiono w rozdziale 3.3. W rozdziałach 3.1 i 3.2 przedstawiono podsumowanie wyników w zakresie opłacalności NAT w porównaniu z poszczególnymi komparatorami.

### 3.1. Podsumowanie wyników – subpopulacja SOT

#### 3.1.1. NAT vs GA (SOT)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

### 3.1.2. NAT vs FNG (SOT)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

## 3.2. Podsumowanie wyników – subpopulacja RES

### 3.2.1. NAT vs IFNB (RES)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

### 3.2.2. NAT vs FNG (RES)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

### 3.3. Perspektywa społeczna

#### 3.3.1. Wyniki dla nieograniczonego czasu terapii

##### 3.3.1.1. Populacja SOT

Tabela 4.  
Wyniki analizy dla porównania z aktywnymi komparatorami - populacja SOT, nieograniczony czas terapii, perspektywa społeczna

Kategoria	NAT	GA	FNG	NAT vs GA	NAT vs FNG
QALY	[redacted]	7,69 [5,749; 9,829]	7,795 [5,744; 9,860]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]			
Koszty leków	[redacted]	184 042 [154 804; 208 351]	464 806 [395 907; 520 016]	[redacted]	[redacted]
Koszty podania leków i monitorowania terapii	[redacted]	12 722 [10 701; 14 402]	12171 [10 401; 13 589]	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia rzutów	[redacted]	27 064 [25 251; 29 103]	24451 [23 088; 26 087]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe koszty bezpośrednie	[redacted]	719 113 [644 139; 797 180]	716462 [648 648; 797 119]	[redacted]	[redacted]
Koszty PML	[redacted]	-	-	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite	[redacted]	942 940 [892 586; 990 400]	1 217 889 [1 196 554; 1 237 423]	[redacted]	[redacted]
ICUR	-	-	-	[redacted]	[redacted]
Ceny progowe (cena zbytu netto)	-	-	-	[redacted]	[redacted]

Kategoria	NAT	GA	FNG	NAT vs GA	NAT vs FNG
Koszty leków		184 042 [154 804; 208 351]	464 806 [395 907; 520 016]		
Koszty podania leków i monitorowania terapii		12 722 [10 701; 14 402]	12 171 [10 401; 13 589]		
Koszty leczenia rzutów		27 064 [25 251; 29 103]	24 451 [23 088; 26 087]		
Pozostałe koszty bezpośrednie		719 113 [644 139; 797 180]	716 462 [648 648; 797 119]		
Koszty PML		-	-		
Koszty całkowite		942 940 [892 586; 990 400]	1 217 889 [1 196 554; 1 237 423]		
ICUR	-	-	-		
Ceny progowe (cena zbytu netto)	-	-	-		

[Redacted content]

[Redacted content]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

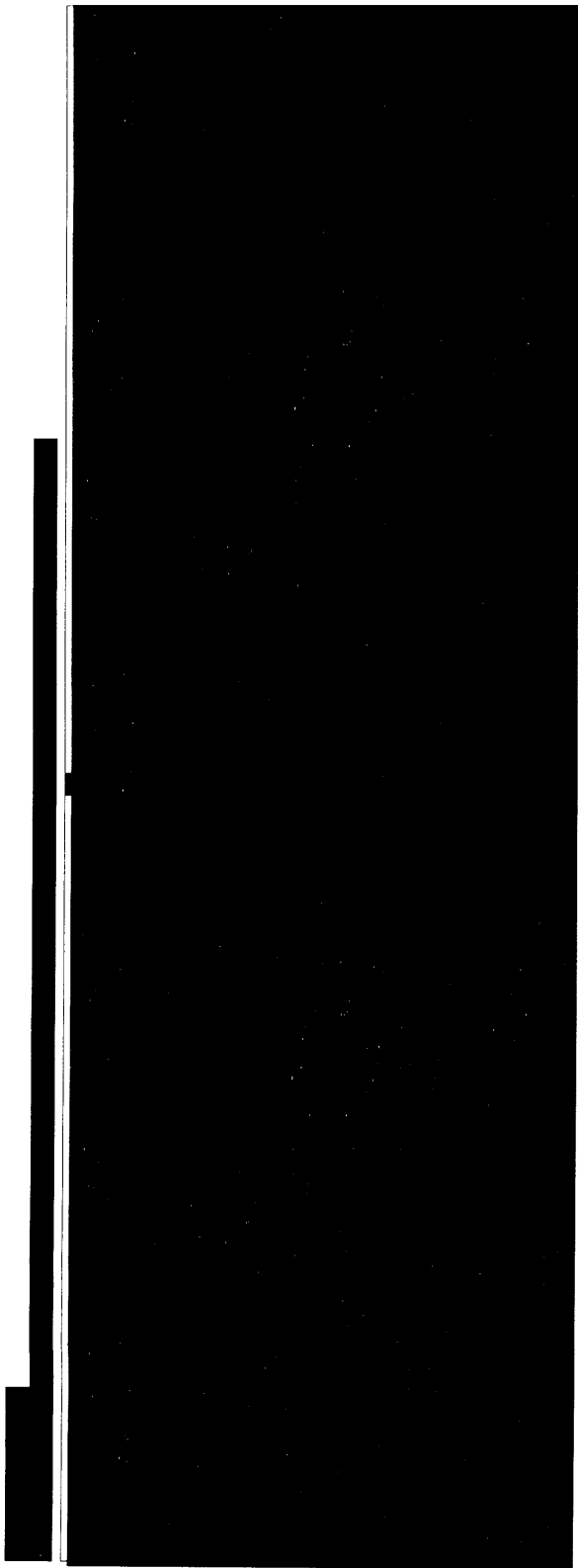
[Redacted text]

### 3.3.1.2. Populacja RES


Tabela 5.  
Wyniki analizy dla porównania z aktywnymi komparatorami - populacja RES, nieograniczony czas terapii, perspektywa społeczna

Kategoria	NAT	IFNB	FNG	NAT vs IFNB	NAT vs FNG
QALY		6,164 [3,919; 8,373]	6,346 [3,497; 9,090]		
Koszty leków		209 171 [168 543; 250 714]	427 733 [281 673; 553 855]		
Koszty podania leków i monitorowania terapii		13 051 [10 516; 15 643]	11 219 [7 468; 14 458]		
Koszty leczenia rzutów		51 595 [47 970; 55 886]	43 502 [40 875; 47 253]		
Pozostałe koszty bezpośrednie		798 844 [699 331; 890 029]	804 598 [646 571; 970 464]		
Koszty PML		-	-		
Koszty całkowite		1 072 661 [1 017 619; 1 121 902]	1 287 051 [1 253 098; 1 313 515]		
ICUR		-	-		
Ceny progowe (cena zbytu netto)		-	-		

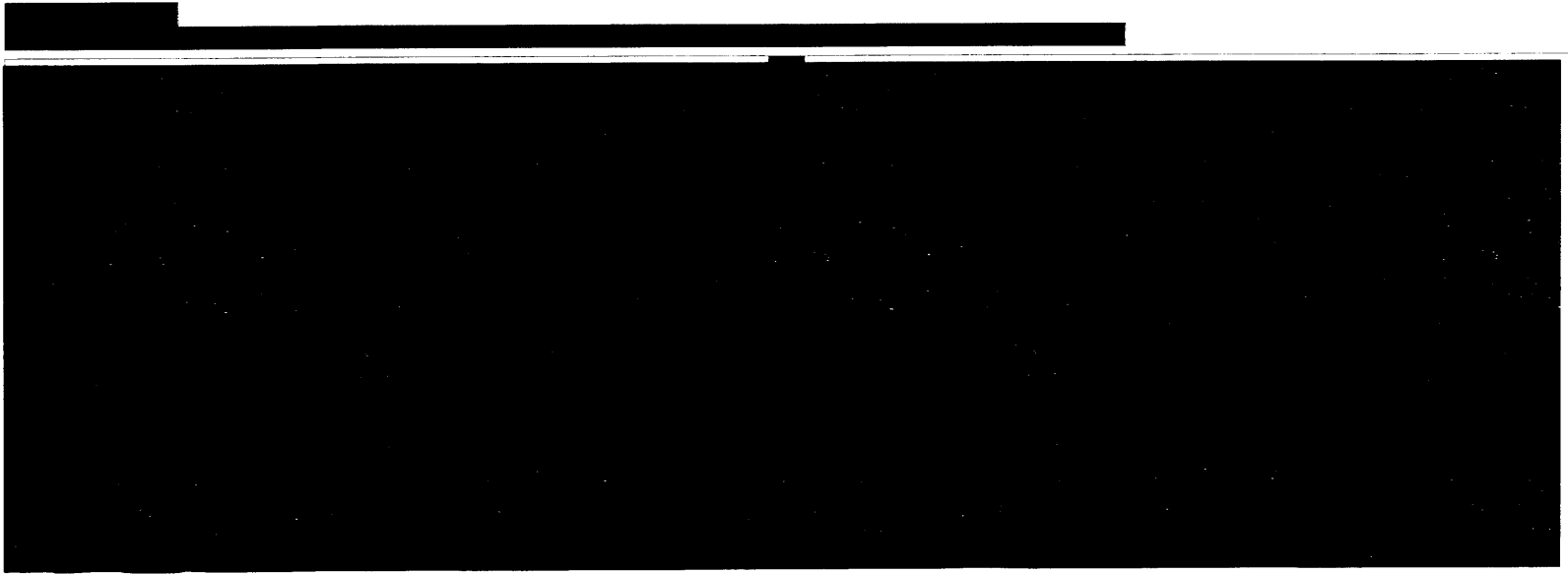
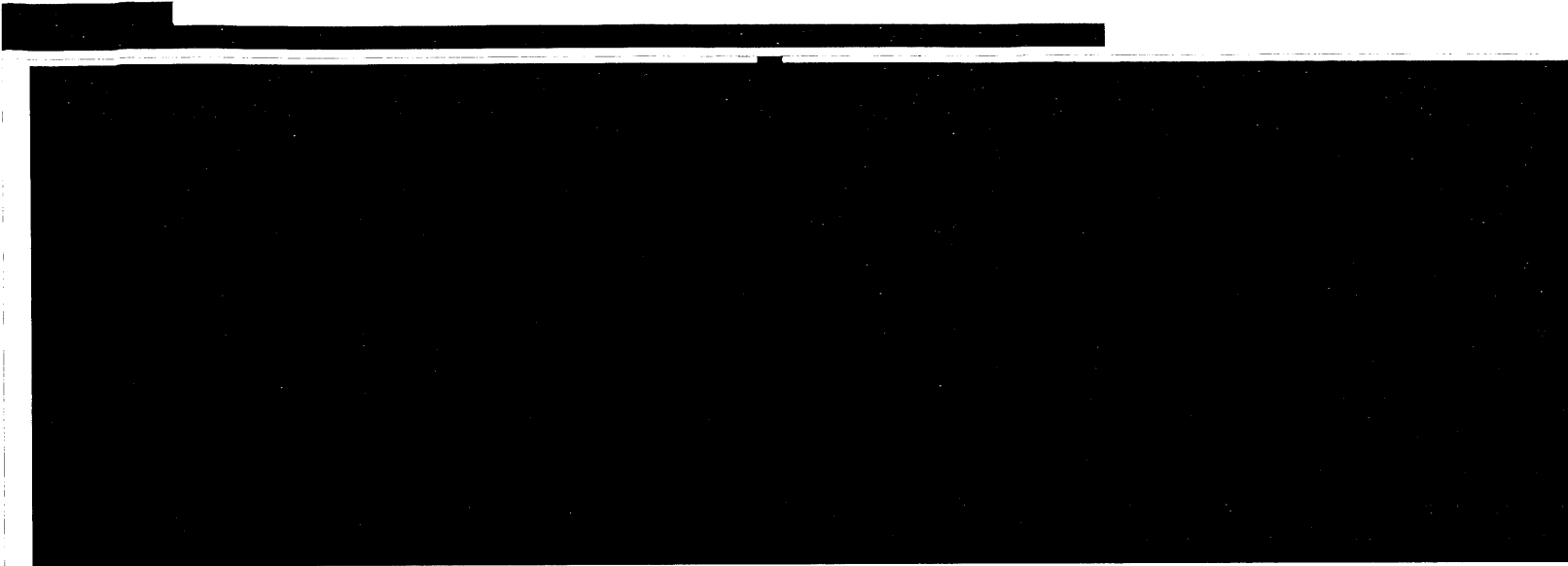
Kategoria	NAT	IFNB	FNG	NAT vs IFNB	NAT vs FNG
Koszty leków		209 171 [168 543; 250 714]	427 733 [281 673; 553 855]		
Koszty podania leków i monitorowania terapii		13 051 [10 516; 15 643]	11 219 [7 468; 14 458]		
Koszty leczenia rzutów		51 595 [47 970; 55 886]	43 502 [40 875; 47 253]		
Pozostałe koszty bezpośrednie		798 844 [699 331; 890 029]	804 598 [646 571; 970 464]		
Koszty PML		-	-		
Koszty całkowite		1 072 661 [1 017 619; 1 121 902]	1 287 051 [1 253 098; 1 313 515]		
ICUR		-	-		
Ceny progowe (cena zbytu netto)	-	-	-		



The table content is completely redacted with a large black block.



The table content is completely redacted with a large black block.



### 3.3.2. Wyniki dla czasu terapii ograniczonego do 5 lat

#### 3.3.2.1. Populacja SOT

Tabela 6.

Wyniki analizy dla porównania z aktywnymi komparatorami - populacja SOT, czas terapii ograniczony do 5 lat, perspektywa społeczna

Kategoria	NAT	GA	FNG	NAT vs GA	NAT vs ENG
QALY	█	7,391 [5,549; 9,342]	7,476 [5,578; 9,390]	█	█
		█			
Koszty leków	█	112 456 [106 568; 116 157]	294 495 [279 237; 303 972]	█	█
Koszty podania leków i monitorowania terapii	█	7 773 [7 366; 8 029]	7 797 [7 405; 8 040]	█	█
Koszty leczenia rzutów	█	27 978 [26 521; 29 297]	26 271 [24 945; 27 523]	█	█
Pozostałe koszty bezpośrednie	█	739 977 [690 218; 796 303]	736 808 [690 405; 795 644]	█	█
Koszty PML	█	-	-	█	█
Koszty całkowite	█	888 185 [843 839; 936 643]	1 065 371 [1 028 171; 1 108 538]	█	█
ICUR		-	-	█	█
Ceny progowe (cena zbytu netto)		-	-	█	█

Kategoria	NAT	GA	FNG	NAT vs GA	NAT vs FNG
Koszty leków		112 456 [106 568; 116 157]	294 495 [279 237; 303 972]		
Koszty podania leków i monitorowania terapii		7 773 [7 366; 8 029]	7 797 [7 405; 8 040]		
Koszty leczenia rzutów		27 978 [26 521; 29 297]	26 271 [24 945; 27 523]		
Pozostałe koszty bezpośrednie		739 977 [690 218; 796 303]	736 808 [690 405; 795 644]		
Koszty PML		-	-		
Koszty całkowite		888 185 [843 839; 936 643]	1 065 371 [1 028 171; 1 108 538]		
ICUR		-	-		
Ceny progowe (cena zbytu netto)		-	-		

[Redacted content]

[Redacted content]



[Redacted text block]

[Redacted text block]


### 3.3.2.2. Populacja RES

Tabela 7.

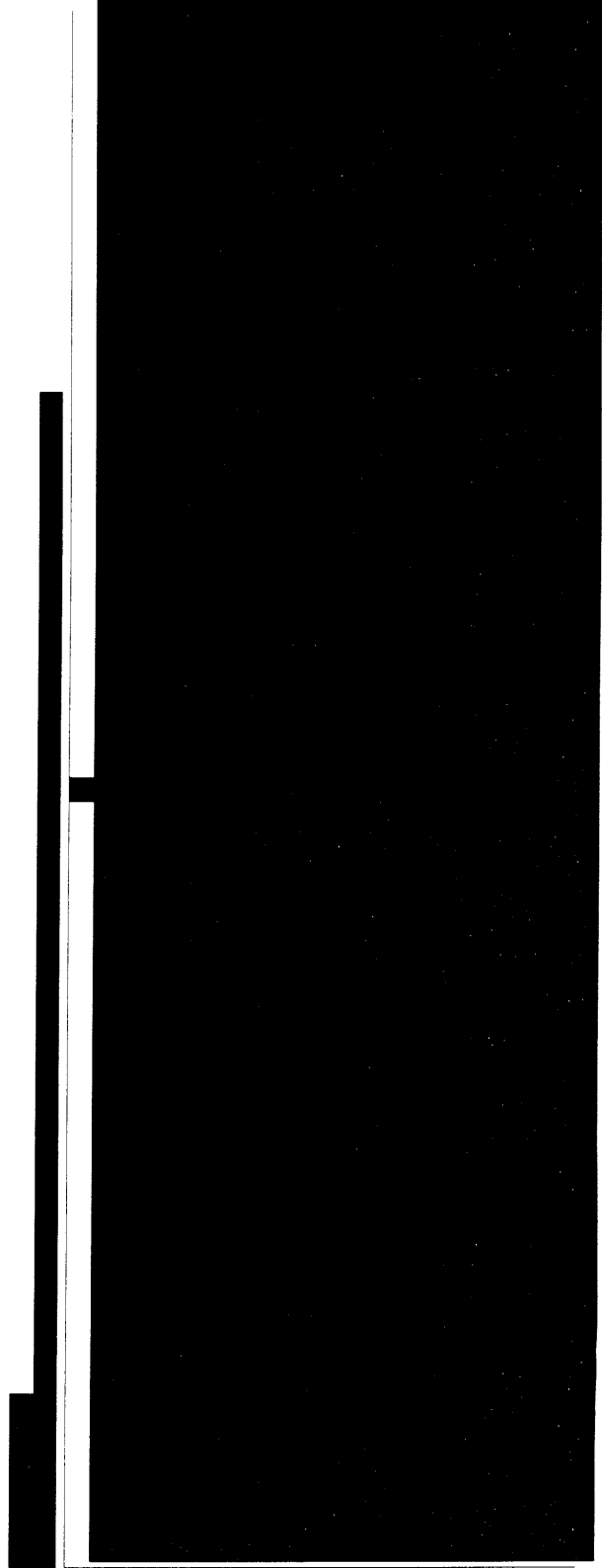
Wyniki analizy dla porównania z aktywnymi komparatorami - populacja RES, czas terapii ograniczony do 5 lat, perspektywa społeczna

Kategoria	NAT	IFNB	FNG	NAT vs IFNB	NAT vs FNG
QALY		5,886 [3,877; 7,753]	6,049 [3,614; 8,171]		
Koszty leków		127 557 [119 109; 133 592]	287 580 [241 209; 309 522]		
Koszty podania leków i monitorowania terapii		7 959 [7 432; 8 335]	7 619 [6 429; 8 183]		
Koszty leczenia rzutów		52 980 [50 023; 55 971]	47 309 [43 348; 51 202]		
Pozostałe koszty bezpośrednie		823 071 [758 157; 889 276]	823 082 [725 205; 960 562]		
Koszty PML		-	-		
Koszty całkowite		1 011 565 [953 819; 1 069 269]	1 165 590 [1 091 860; 1 253 041]		
ICUR		-	-		
Ceny progowe (cena zbytu netto)		-	-		

Kategoria	NAT	IFNB	FNG	NAT vs IFNB	NAT vs FNG
Koszty leków		127 557 [119 109; 133 592]	287 580 [241 209; 309 522]		
Koszty podania leków i monitorowania terapii		7 959 [7 432; 8 335]	7 619 [6 429; 8 183]		
Koszty leczenia rzutów		52 980 [50 023; 55 971]	47 309 [43 348; 51 202]		
Pozostałe koszty bezpośrednie		82 3071 [758 157; 889 276]	823 082 [725 205; 960 562]		
Koszty PML		-	-		
Koszty całkowite		1 011 565 [953 819; 1 069 269]	1 165 590 [1 091 860; 1 253 041]		
ICUR		-	-		
Ceny progowe (cena zbytu netto)		-	-		



This table is almost entirely obscured by a large black redaction box. Only a thin horizontal line is visible at the top, suggesting the presence of a header row. The content of the table is illegible.



This table is almost entirely obscured by a large black redaction box. Only a thin horizontal line is visible at the top, suggesting the presence of a header row. The content of the table is illegible.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 4. WYNIKI DLA PORÓWNIANIA Z BSC– PERSPEKTYWA SPOŁECZNA

Wyniki dla porównania NAT z BSC z perspektywy społecznej przedstawiono dla następujących wariantów:

- czas terapii:
  - nieograniczony,
  - ograniczony do 5 lat;

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Szczegółowe wyniki analizy deterministycznej i probabilistycznej, obejmujące: QALY, koszty z podziałem na poszczególne kategorie, inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) oraz ceny progowe dla NAT, przedstawiono w rozdziale 4.2. W rozdziale 4.1 przedstawiono podsumowanie wyników w zakresie opłacalności NAT w porównaniu z BSC.

#### 4.1. Podsumowanie wyników – subpopulacja SOT

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

## 4.2. Perspektywa społeczna

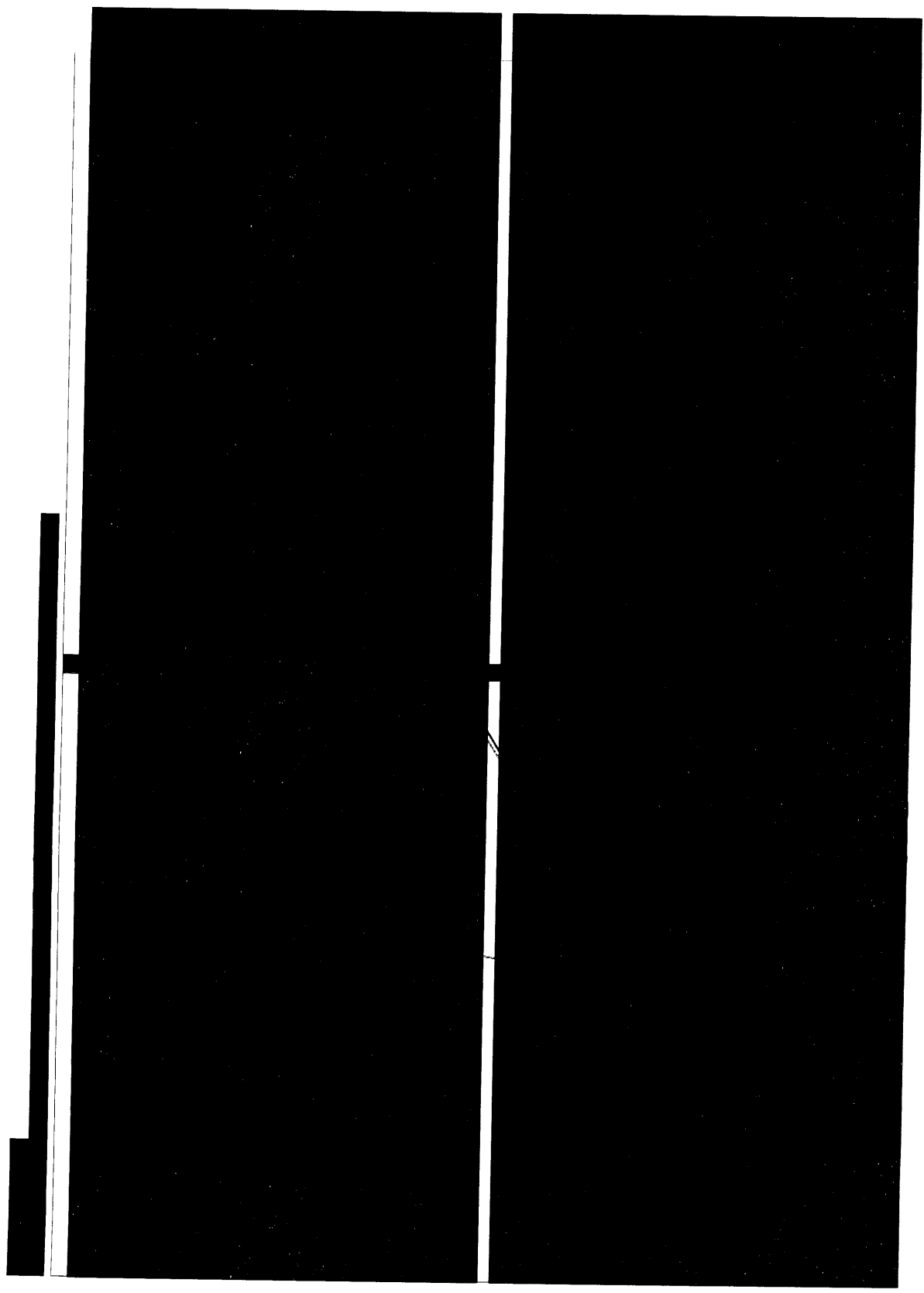
### 4.2.1. Wyniki dla nieograniczonego czasu terapii – subpopulacja SOT

Tabela 8.  
Wyniki analizy dla porównania z BSC, nieograniczony czas terapii, perspektywa społeczna

Kategoria	NAT	BSC	NAT vs BSC
QALY		6,847 [4,937; 8,746]	
Koszty leków		-	
Koszty podania leków i monitorowania terapii		-	
Koszty leczenia rzutów		29 277 [28 824; 29 765]	
Pozostałe koszty bezpośrednie		783 933 [759 221; 807 365]	
Koszty PML		-	
Koszty całkowite		813 210 [788 459; 836 551]	
ICUR		-	
Ceny progowe (cena zbytu netto)		-	



Kategoria	NAT	BSC	NAT vs BSC
	[REDACTED]		
Koszty leków	[REDACTED]	-	[REDACTED]
Koszty podania leków i monitorowania terapii	[REDACTED]	-	[REDACTED]
Koszty leczenia rzutów	[REDACTED]	29 277 [28 824; 29 765]	[REDACTED]
Pozostałe koszty bezpośrednie	[REDACTED]	783 933 [759 221; 807 365]	[REDACTED]
Koszty PML	[REDACTED]	-	[REDACTED]
Koszty całkowite	[REDACTED]	813 210 [788 459; 836 551]	[REDACTED]
ICUR		-	[REDACTED]
Ceny progowe (cena zbytu netto)		-	[REDACTED]



The main body of the document is almost entirely obscured by a large black redaction box. Only a few thin horizontal lines are visible, suggesting the presence of a table or a list of items that has been completely hidden.

#### 4.2.2. Wyniki dla czasu terapii ograniczonego do 5 lat – subpopulacja SOT

Tabela 9.  
Wyniki analizy dla porównania z BSC, czas terapii ograniczony do 5 lat, perspektywa społeczna

Kategoria	NAT	BSC	NAT vs BSC
QALY	[redacted]	6,847 [4,937; 8,746]	[redacted]
Koszty leków	[redacted]	-	[redacted]
Koszty podania leków i monitorowania terapii	[redacted]	-	[redacted]
Koszty leczenia rzutów	[redacted]	29 277 [28 824; 29 765]	[redacted]
Pozostałe koszty bezpośrednie	[redacted]	783 933 [759 221; 807 365]	[redacted]
Koszty PML	[redacted]	-	[redacted]
Koszty całkowite	[redacted]	813 210 [788 459; 836 551]	[redacted]
ICUR		-	[redacted]
Ceny progowe (cena zbytu netto)		-	[redacted]

Kategoria	NAT	BSC	NAT vs BSC
Koszty leków	[REDACTED]	-	[REDACTED]
Koszty podania leków i monitorowania terapii	[REDACTED]	-	[REDACTED]
Koszty leczenia rzutów	[REDACTED]	29 277 [28 824; 29 765]	[REDACTED]
Pozostałe koszty bezpośrednie	[REDACTED]	783 933 [759 221; 807 365]	[REDACTED]
Koszty PML	[REDACTED]	-	[REDACTED]
Koszty całkowite	[REDACTED]	813 210 [788 459; 836 551]	[REDACTED]
ICUR		-	[REDACTED]
Ceny progowe (cena zbytu netto)		-	[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

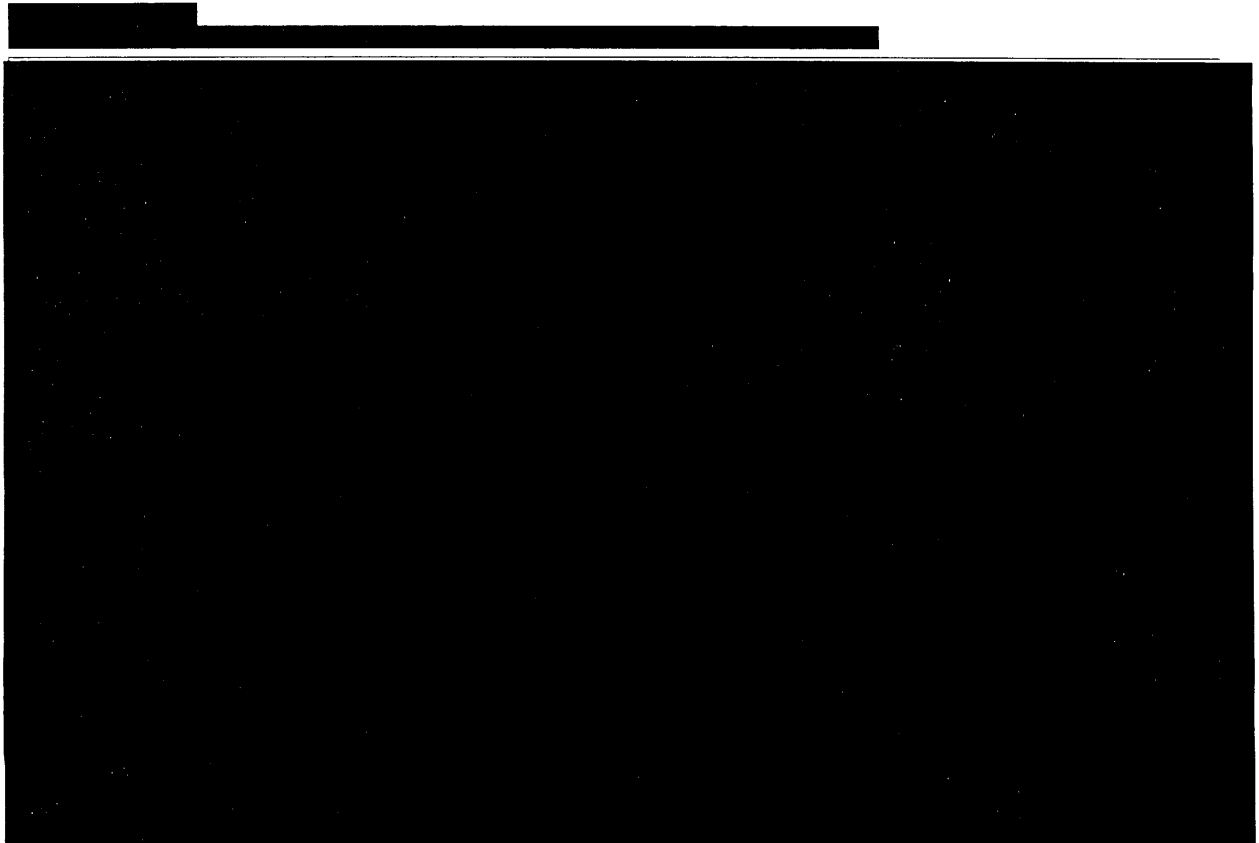
[Redacted text]

## 5. PORÓWNANIE WYNIKÓW Z RÓŻNYCH PERSPEKTYW

Na poniższych wykresach (Wykres 29, Wykres 30, Wykres 31, [REDAKTOWANE]) zestawiono wyniki analizy podstawowej z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta oraz z perspektywy społecznej (na podstawie danych z COMS). We wszystkich analizowanych wariantach dla danych z COMS uzyskano [REDAKTOWANE]. Różnice w uzyskanych wartościach ICUR wahają się od [REDAKTOWANE] (porównanie z IFNB, nieograniczony czas terapii) [REDAKTOWANE] zł (porównanie z BSC, czas terapii ograniczony do 5 lat). W dwóch przypadkach uzyskano [REDAKTOWANE] - [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE]).

[REDAKTOWANE]







## 5.1. Perspektywa społeczna

### 5.1.1. Populacja SOT

Tabela 10.  
Wyniki analizy dla porównania z aktywnymi komparatorami – populacja SOT, czas terapii ograniczony do 5 lat, perspektywa społeczna

	Populacja ogólna				Populacja JCV -			
	QALY	ICER	Cena progowa (hurtowa)	Cena progowa (netto)	QALY	ICER	Cena progowa (hurtowa)	Cena progowa (netto)
NAT vs BSC	████	████	████	████	████	████	████	████
NAT vs IFNB	████	████	████	████	████	████	████	████
NAT vs GA	████	████	████	████	████	████	████	████
NAT vs FNG	████	████	████	████	████	████	████	████



	Populacja ogólna				Populacja JCV -			
	QALY	ICER	Cena progowa (hurtowa)	Cena progowa (netto)	QALY	ICER	Cena progowa (hurtowa)	Cena progowa (netto)
[Redacted]								
NAT vs BSC	■	■	■	■	■	■	■	■
NAT vs IFNB	■	■	■	■	■	■	■	■
NAT vs GA	■	■	■	■	■	■	■	■
NAT vs FNG	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 11. Wyniki analizy dla porównania z aktywnymi komparatorami – populacja SOT, nieograniczony czas terapii, perspektywa społeczna

	Populacja ogólna				Populacja JCV -			
	QALY	ICER	Cena progowa (hurtowa)	Cena progowa (netto)	QALY	ICER	Cena progowa (hurtowa)	Cena progowa (netto)
[Redacted]								
NAT vs BSC	■	■	■	■	■	■	■	■
NAT vs IFNB	■	■	■	■	■	■	■	■
NAT vs GA	■	■	■	■	■	■	■	■
NAT vs FNG	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]								
NAT vs BSC	■	■	■	■	■	■	■	■
NAT vs IFNB	■	■	■	■	■	■	■	■
NAT vs GA	■	■	■	■	■	■	■	■
NAT vs FNG	■	■	■	■	■	■	■	■

### 5.1.2. Populacja RES

Tabela 12.  
Wyniki analizy dla porównania z aktywnymi komparatorami – populacja RES, czas terapii ograniczony do 5 lat, perspektywa społeczna

	Populacja ogólna				Populacja JCV -			
	QALY	ICER	Cena progowa (hurtowa)	Cena progowa (netto)	QALY	ICER	Cena progowa (hurtowa)	Cena progowa (netto)
<b>Porównanie z Placebo</b>								
Placebo	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Terapia A	0,10	100,00	100,00	100,00	0,10	100,00	100,00	100,00
Terapia B	0,20	200,00	200,00	200,00	0,20	200,00	200,00	200,00
Terapia C	0,30	300,00	300,00	300,00	0,30	300,00	300,00	300,00
Terapia D	0,40	400,00	400,00	400,00	0,40	400,00	400,00	400,00
<b>Porównanie z Terapią Referencyjną</b>								
Terapia Referencyjna	0,50	500,00	500,00	500,00	0,50	500,00	500,00	500,00
Terapia E	0,60	600,00	600,00	600,00	0,60	600,00	600,00	600,00
Terapia F	0,70	700,00	700,00	700,00	0,70	700,00	700,00	700,00
Terapia G	0,80	800,00	800,00	800,00	0,80	800,00	800,00	800,00

Tabela 13.  
Wyniki analizy dla porównania z aktywnymi komparatorami – populacja RES, nieograniczony czas terapii, perspektywa społeczna

	Populacja ogólna				Populacja JCV -			
	QALY	ICER	Cena progowa (hurtowa)	Cena progowa (netto)	QALY	ICER	Cena progowa (hurtowa)	Cena progowa (netto)
<b>Porównanie z Placebo</b>								
Placebo	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Terapia A	0,10	100,00	100,00	100,00	0,10	100,00	100,00	100,00
Terapia B	0,20	200,00	200,00	200,00	0,20	200,00	200,00	200,00
Terapia C	0,30	300,00	300,00	300,00	0,30	300,00	300,00	300,00
Terapia D	0,40	400,00	400,00	400,00	0,40	400,00	400,00	400,00
<b>Porównanie z Terapią Referencyjną</b>								
Terapia Referencyjna	0,50	500,00	500,00	500,00	0,50	500,00	500,00	500,00
Terapia E	0,60	600,00	600,00	600,00	0,60	600,00	600,00	600,00
Terapia F	0,70	700,00	700,00	700,00	0,70	700,00	700,00	700,00
Terapia G	0,80	800,00	800,00	800,00	0,80	800,00	800,00	800,00

Populacja ogólna				Populacja JCV -			
QALY	ICER	Cena progowa (hurtowa)	Cena progowa (netto)	QALY	ICER	Cena progowa (hurtowa)	Cena progowa (netto)

## 5.2. Perspektywa płatnik publiczny + pacjent

### 5.2.1. Populacja SOT

Tabela 14.

Wyniki analizy dla porównania z aktywnymi komparatorami – populacja SOT, czas terapii ograniczony do 5 lat, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

Populacja ogólna				Populacja JCV -			
QALY	ICER	Cena progowa (hurtowa)	Cena progowa (netto)	QALY	ICER	Cena progowa (hurtowa)	Cena progowa (netto)

Tabela 15. Wyniki analizy dla porównania z aktywnymi komparatorami – populacja SOT, nieograniczony czas terapii, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

	Populacja ogólna				Populacja JCV -			
	QALY	ICER	Cena progowa (hurtowa)	Cena progowa (netto)	QALY	ICER	Cena progowa (hurtowa)	Cena progowa (netto)
██								
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██								
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

### 5.2.2. Populacja RES

Tabela 16. Wyniki analizy dla porównania z aktywnymi komparatorami – populacja RES, czas terapii ograniczony do 5 lat, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

	Populacja ogólna				Populacja JCV -			
	QALY	ICER	Cena progowa (hurtowa)	Cena progowa (netto)	QALY	ICER	Cena progowa (hurtowa)	Cena progowa (netto)
██								
NAT vs BSC	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
NAT vs IFNB	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
NAT vs GA	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
NAT vs FNG	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

	Populacja ogólna				Populacja JCV -			
	QALY	ICER	Cena progowa (hurtowa)	Cena progowa (netto)	QALY	ICER	Cena progowa (hurtowa)	Cena progowa (netto)
[Redacted]								
NAT vs BSC	■	■	■	■	■	■	■	■
NAT vs IFNB	■	■	■	■	■	■	■	■
NAT vs GA	■	■	■	■	■	■	■	■
NAT vs FNG	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 17. Wyniki analizy dla porównania z aktywnymi komparatorami – populacja RES, nieograniczony czas terapii, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

	Populacja ogólna				Populacja JCV -			
	QALY	ICER	Cena progowa (hurtowa)	Cena progowa (netto)	QALY	ICER	Cena progowa (hurtowa)	Cena progowa (netto)
[Redacted]								
NAT vs BSC	■	■	■	■	■	■	■	■
NAT vs IFNB	■	■	■	■	■	■	■	■
NAT vs GA	■	■	■	■	■	■	■	■
NAT vs FNG	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]								
NAT vs BSC	■	■	■	■	■	■	■	■
NAT vs IFNB	■	■	■	■	■	■	■	■
NAT vs GA	■	■	■	■	■	■	■	■
NAT vs FNG	■	■	■	■	■	■	■	■

## 6. BIBLIOGRAFIA

1. Kobelt G. Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2006; 77(8):918–926.
2. Murphy N, Confavreux C, Haas J, et al. Economic evaluation of multiple sclerosis in the UK, Germany and France. *Pharmacoeconomics*. 1998; 13(5 Pt 2):607–622.
3. Amato MP, Battaglia MA, Caputo D, et al. The costs of multiple sclerosis: a cross-sectional, multicenter cost-of-illness study in Italy. *Journal of neurology*. 2002; 249(2):152–163.
4. Carton H, Loos R, Pacolet J, et al. Utilisation and cost of professional care and assistance according to disability of patients with multiple sclerosis in Flanders (Belgium). *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1998; 64(4):444–450.
5. Burden of illness of multiple sclerosis: Part I: Cost of illness. The Canadian Burden of Illness Study Group. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*. 1998; 25(1):23–30.
6. Orlewska E, Mierzejewski P, Zaborski J, et al. A prospective study of the financial costs of multiple sclerosis at different stages of the disease. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2005; 12(1):31–39.
7. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Analiza kosztów-użyteczności terapii immunomodulujących w stwardnieniu rozsianym w Polsce. Raport Oceny Technologii Medycznej na zlecenie Ministra Zdrowia. [http://www.archiwum.aotm.gov.pl/pliki/bad/hta/Raport\\_CUA\\_%20SM\\_v1.01\\_fin.pdf](http://www.archiwum.aotm.gov.pl/pliki/bad/hta/Raport_CUA_%20SM_v1.01_fin.pdf).
8. Zlecenie MZ 070/2012. Gilenya (fingolimod) 0,5 mg, kapsułki twarde, 28 kaps. Kod EAN: 5909990856480 we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego: leczenie stwardnienia rozsianego fingolimodem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu ICD-10 G.35. <http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2012/193-zlecenie-070-2012> (24.10.2012).
9. Blahova Dusankova J, Kalincik T, Dolezal T, et al. Cost of multiple sclerosis in the Czech Republic: The COMS study. *Multiple Sclerosis Journal*. 2011; 18(5):662–668.



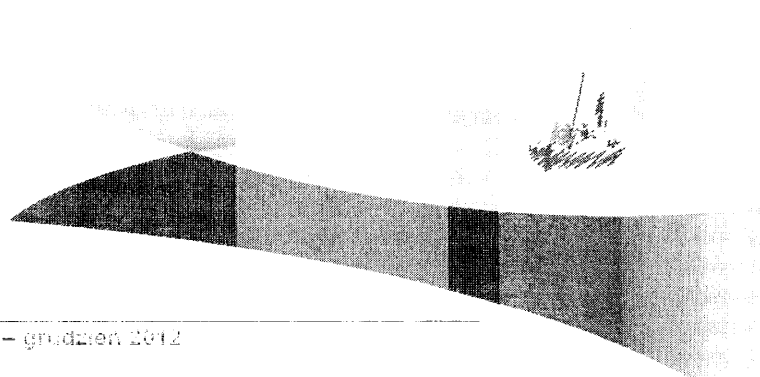
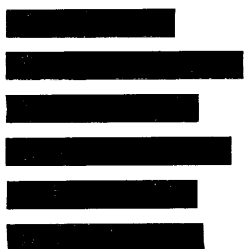
[REDACTED]	[REDACTED]	20
[REDACTED]	[REDACTED]	21
[REDACTED]	[REDACTED]	21
[REDACTED]	[REDACTED]	24
[REDACTED]	[REDACTED]	24
[REDACTED]	[REDACTED]	25
[REDACTED]	[REDACTED]	25
[REDACTED]	[REDACTED]	28
[REDACTED]	[REDACTED]	28
[REDACTED]	[REDACTED]	29
[REDACTED]	[REDACTED]	29
[REDACTED]	[REDACTED]	32
[REDACTED]	[REDACTED]	32
[REDACTED]	[REDACTED]	33
[REDACTED]	[REDACTED]	33
[REDACTED]	[REDACTED]	35
[REDACTED]	[REDACTED]	38
[REDACTED]	[REDACTED]	39
[REDACTED]	[REDACTED]	41
[REDACTED]	[REDACTED]	41
[REDACTED]	[REDACTED]	42
[REDACTED]	[REDACTED]	43
[REDACTED]	[REDACTED]	43
[REDACTED]	[REDACTED]	44



**ANEKS DO ANALIZY EKONOMICZNEJ  
I ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET**

**NATALIZUMAB (TYSABRI®) W TERAPII  
RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI STWARDNIENIA  
ROZSIANEGO**

Wersja 1.0



## HTA Consulting spółka z ograniczoną odpowiedzialnością spółka komandytowa

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

Projekt zakończono 26 listopada 2012 roku  
Data zakończenia aneksu: 6 grudnia 2012 roku

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

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

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

[REDACTED]  
[REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

### **Biogen Idec Poland Sp. z o.o**

ul. Prusa 2  
00-493 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

Cezary Głogowski

*Head of Public Affairs*

## SPIS TREŚCI

1. Wprowadzenie i cel opracowania .....	4
2. Natalizumab w populacji SOT .....	5
3. Współczynniki kosztów-użyteczności dla populacji SOT .....	10
4. Porównanie z BSC w populacji RES.....	21
5. Ceny progowe dla progu opłacalności 105 801 zł.....	25
6. Liczba pacjentów aktualnie leczonych natalizumabem .....	26
7. Bibliografia .....	27
8. Spis tabel.....	28

## 1. WPROWADZENIE I CEL OPRACOWANIA

Celem niniejszego opracowania jest uzupełnienie analizy opłacalności i analizy wpływu na budżet natalizumabu w terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w warunkach polskich zgodnie z uwagami przekazanymi w piśmie od Ministra Zdrowia MZ-PLR-460-16376-3/JA/12.

Uzupełnienie analiz obejmuje:

- argumentację dotyczącą zasadności wnioskowania o finansowanie ze środków publicznych natalizumabu w monoterapii u chorych po niepowodzeniu terapii interferonem beta (populacja SOT, rozdział 2);

[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

- argumentację o nieprezentowaniu w głównym dokumencie wyników analizy ekonomicznej dla porównania natalizumabu z BSC w populacji RES (rozdział 4);
- przedstawienie wyników dla porównania natalizumabu z BSC w populacji RES (rozdział 4);
- przedstawienie oszacowań cen progowych dla porównań uwzględnionych w analizie ekonomicznej przy założeniu wysokości progu opłacalności obowiązującej od listopada 2012 roku, tj. 105 801 zł (rozdział 5);
- uzupełnienie analizy wpływu na budżet o liczbę pacjentów leczonych natalizumabem w ramach badań klinicznych (rozdział 6).

## 2. NATALIZUMAB W POPULACJI SOT

### Komparatory

Raport oceniający skuteczność, bezpieczeństwo, opłacalność i wpływ na budżet refundacji natalizumabu został przeprowadzony w okresie, w którym w terapii stwardnienia rozsianego refundowane były interferon beta (w I i II linii) oraz octan glatirameru (po niepowodzeniu lub w przypadku przeciwwskazań do interferonu beta). Ponadto, w tamtym okresie AOTM oceniała wniosek o refundację fingolimodu. Wobec powyższego, w analizach uwzględniono następujące komparatory:

- w populacji RES: interferony beta oraz fingolimod,
- w populacji SOT: octan glatirameru, fingolimod oraz BSC (III linia).

W obwieszczeniu Ministra Zdrowia z 26 października 2012 roku opublikowano nową treść programu lekowego dla stwardnienia rozsianego, zgodnie z którym octan glatirameru może być stosowany w pierwszej linii. Ponadto w październiku 2012 roku Prezes AOTM wydał pozytywną rekomendację dotyczącą refundacji fingolimodu we wskazaniu leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu [1]. Podczas spotkania "Oblicza Polskiego SM", zorganizowanego przez Parlamentarny Zespół ds. Stwardnienia Rozsianego oraz Fundację NeuroPozytywni, Artur Falek – Dyrektor Departamentu Polityki Lekowej i Farmacji Ministerstwa Zdrowia – stwierdził, iż decyzja o finansowaniu fingolimodu może zostać podjęta w grudniu, co wiązałoby się z wejściem w życie zaktualizowanego programu od 1 stycznia 2013 roku [2, 3].

Wobec powyższych informacji, od stycznia 2013 roku – kiedy to będzie oceniany wniosek o refundację natalizumabu – głównym komparatorem w populacji SOT będzie fingolimod.

### Dowody na skuteczność i bezpieczeństwo

Stwierdzenie o braku badań randomizowanych dowodzących przewagi monoterapii natalizumabem (zgodnie z ChPL i projektem programu lekowego) nad refundowanymi komparatorami u chorych na SM po niepowodzeniu terapii interferonem beta (populacja SOT) może nasuwać się w wyniku odosobnionej analizy metodyki badania SENTINEL, jednak analiza całości materiału klinicznego przedłożonego agencjom regulatorowym w Europie i innych krajach wskazuje na zupełnie odmienną interpretację. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) uznał, iż skuteczność preparatu Tysabri w SM została wyraźnie wykazana, lecz ze względu na profil bezpieczeństwa preparatu należy go stosować tylko u pacjentów, którzy naprawdę wymagają tego leku, ponieważ nie doszło u nich do odpowiedzi na beta-interferon lub ich choroba jest zaawansowana i szybko się nasila. Komitet uznał, że korzyści ze stosowania preparatu Tysabri przewyższają powiązane ryzyko, i zalecił przyznanie pozwolenia na dopuszczenie preparatu do obrotu. W dokumencie Scientific Discussion CHMP doprecyzowało wskazanie refundacyjne ograniczając je do *pacjentów z wysoką*

aktywnością choroby pomimo leczenia interferonem beta (ChPL: patrz 5.1) lub pacjentów z szybko postępującą ciężką postacią ustępująco-nawracającej stwardnienia rozsianego (ChPL: patrz 5.1). Dalsza lektura tego dokumentu dostarcza argumentów z badań randomizowanych potwierdzających skuteczność leku Tysabri w proponowanej do refundacji grupie pacjentów. Należy nadmienić, że badania te uwzględnione zostały w analizie efektywności klinicznej załączonej do wniosku refundacyjnego.

Program kliniczny dla tego leku obejmował 3 badania II fazy i 2 główne badania III fazy, które skupiały się na ocenie skuteczności natalizumabu w monoterapii oraz w leczeniu skojarzonym u pacjentów nieskutecznie leczeni interferonem beta 1a. Randomizowane badanie 2 fazy Miller 2003 obejmowało pacjentów, którzy mieli przynajmniej 2 rzuty choroby w poprzednich 2 latach. Badanie objęło również pacjentów, którzy byli uprzednio leczeni lekami immunomodulującymi lub immunosupresyjnymi, pod warunkiem, że nie otrzymywali tego leczenia w okresie do 3 miesięcy przed włączeniem do badania, co wynikało ze względów metodologicznych. [4]

Kolejne 2 badania 3 fazy, AFFIRM i SENTINEL, były badaniami randomizowanymi, obejmującymi pacjentów o podobnej charakterystyce i ukierunkowane na ocenę podobnych punktów końcowych, z zastrzeżeniem, że w badaniu SENTINEL badano dodanie natalizumabu w porównaniu do placebo, u pacjentów którzy kontynuowali otrzymywanie interferonu beta 1a pomimo stwierdzenia dalszego postępu choroby. Do tych obydwu badań randomizowanych włączano również pacjentów uprzednio nieskutecznie leczonych lekami immunomodulującymi, w tym interferonem beta. W badaniu SENTINEL wszyscy włączeni pacjenci otrzymywali interferon beta 1a, a w badaniu AFFIRM 9% pacjentów uprzednio otrzymywało terapie lekami immunomodulującymi, w tym 6% otrzymywało interferon beta.

*Scientific discussion CHMP: Cyt: "In studies C-1801 and C-1802 identical statistical methods were applied. Each study includes two primary endpoints; relapse rate analyzed at 1 year and disability progression to be analyzed at 2 years. For the 2-year analysis, the primary objective focused on disability: The Expanded Disability Status Scale (EDSS) was measured at baseline, Week 12, and at 12-week intervals thereafter up to and including Week 120. The Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) was evaluated at the same visits as EDSS. The change from baseline MSFC at 2 years was a secondary endpoint. Design similar. Demographic and baseline disease characteristics were similar between the treatment groups in each study, except differences in gender in study C-1801 (slightly higher proportion of females in the verum group), longer disease duration in the placebo groups of both studies (one year) and a higher baseline EDSS (0.5 points) in the placebo group of trial C-1802."*

W dokonanej przez CHMP ocenie relacji korzyści do ryzyka podkreślono, że w praktyce klinicznej jest niezaspokojona potrzeba medyczna aktywnego skutecznego leczenia z powodu utrzymującej się wysokiej aktywności choroby pomimo dotychczasowego leczenia. Progresja choroby będzie postępowała u tych pacjentów wiodąc do utrwalenia niepełnosprawności, jej powikłań i w konsekwencji skrócenia spodziewanego przeżycia.

*Scientific discussion CHMP: Cyt:” In clinical practice, there is a patient population that has a clear unmet need for an active treatment due to sustained severe disease activity, defined by a high load of active lesions and frequent relapses. These patients are very likely to progress to sustained disability with all related complications and therefore eventually a reduced life expectancy. If these patients show inadequate response to (or contraindications for) beta-interferons or glatiramer acetate, the gap to the next step of escalation therapy is rather large: Ignoring intravenous immunoglobulins, which are not licensed in this indication, patients can only be offered mitoxantrone, immunosuppressive chemotherapy or stem cell transplantation. These therapies have a known high risk for severe and potentially fatal adverse events (cardiotoxicity, leukaemia and other malignancies, serious systemic infections etc.). Leaving the patients untreated would render patients progressing to wheelchair rapidly. For these patients, Tysabri is considered to be a viable treatment option.”*

CHMP jednoznacznie stwierdza, że wnioskowanie o skuteczności natalizumabu w populacji SOT miało miejsce na podstawie randomizowanego badania SENTINEL, choć dostrzega ograniczenia metodologiczne związane z konstrukcją badania.

*Scientific discussion CHMP: Cyt:” Two different patient populations for whom a particularly high unmet medical need exists:(1) Patients who have failed to respond to a full and adequate course of a beta-interferon. Patients should have had at least 1 relapse in the previous year while on therapy, and have at least 9 T2-hyperintense lesions in cranial MRI or at least 1 Gadolinium-enhancing lesion. For this patient population relevant data could be derived from study C-1802. Patients had to be on Avonex treatment for at least one year (which can be considered a “full and adequate course”) and to show active disease despite this active treatment with a beta-interferon. Unfortunately, there is no data on the efficacy of natalizumab monotherapy in these patients due to the design of the trial (add-on). However, the overall efficacy data suggest that efficacy in C-1802 is mainly driven by natalizumab and not by Avonex, since Avonex by definition was not sufficiently active. Therefore, the efficacy database is considered sufficient to support efficacy in patients being treated in case of failure of betainterferon.*

*The other potential alternatives in the indication wording (e.g. failure of glatiramer acetate) for the SPC are not represented in this C-1802 population, however, are relevant from a clinical perspective, and it can be assumed that natalizumab will be efficacious.*

W oparciu o te same dane kliniczne amerykańska agencja ds. leków FDA dopuściła do stosowania Tysabri w monoterapii u pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego którzy nie uzyskali wystarczającej kontroli choroby pomimo alternatywnego leczenia lub nie tolerowania alternatywnego leczenia.

W szeregu badań obserwacyjnych przeprowadzonych po dopuszczeniu leku Tysabri do obrotu oraz analiz informacji z obowiązkowych rejestrów pacjentów objętych leczeniem Tysabri można wyciągnąć jednoznaczne wnioski, że efektywność praktyczna leku Tysabri jest co najmniej taka jak w badaniu rejestracyjnym AFFIRM. Podkreślenia wymaga fakt, że ok. 90% pacjentów w rejestrach to pacjenci po

niepowodzeniu uprzedniej terapii lekami immunomodulującymi, zarówno interferonem beta, jak i octanem glatirameru.

Z uwagi na doniesienia o dwóch incydentach PML w badaniu z terapią skojarzoną (SENTINEL), natalizumab został dopuszczony do obrotu jedynie w monoterapii, a zatem w schemacie ocenianym w badaniu AFFIRM, które tym samym stanowi główne badanie rejestracyjne. Stosowanie natalizumabu zostało jednocześnie ograniczone do dwóch subpopulacji RRSM o wysokiej aktywności: populacji z niewystarczającą odpowiedzią na wcześniejszą terapię interferonami, tj. w II linii leczenia (populacja SOT), oraz populacji wcześniej nieleczonej, z szybko postępującą, ciężką postacią RRSM (populacja RES). Oznacza to, że populacja badania AFFIRM, która obejmowała nieleczonych pacjentów z RRSM, tylko częściowo pokrywa się ze wskazaniem rejestracyjnym. Zgodnie z informacjami zamieszczonymi przez EMA, podstawę do rejestracji natalizumabu w monoterapii w tych subpopulacjach stanowiły w przypadku populacji SOT dane pośrednie z badania SENTINEL (pacjenci po niepowodzeniu IFNB), a w przypadku populacji RES wyniki analizy *post hoc* dla podgrupy RES z badania AFFIRM.

Wyniki porównania pośredniego natalizumabu z aktywnym leczeniem wskazują, że **efekty terapeutyczne osiągnięte w I linii leczenia z zastosowaniem NAT, GA lub FNG nie odbiegają w sposób istotny od tych, które obserwowano w II linii leczenia**, co potwierdza fakt, że różnice w efektach zdrowotnych pomiędzy NAT a komparatorami, stwierdzone dla populacji ogólnej, będą również zachowane w przypadku stosowania leku w populacji SOT. Jednocześnie wyniki badania obserwacyjnego Prosperini 2012 potwierdzają wnioski z porównania pośredniego, że w 2-letnim horyzoncie czasowym terapia NAT cechuje się lepszym profilem skuteczności niż inne schematy terapeutyczne (GA oraz IFNB).

Wyniki dotyczące skuteczności rzeczywistej raportowane w poszczególnych programach i zagranicznych rejestrach są spójne z profilem skuteczności natalizumabu w badaniu AFFIRM i wskazują na: niską roczną częstość rzutów, stabilizację choroby wyrażoną wg skali EDSS oraz wyciszenie klinicznych i radiologicznych cech aktywności choroby. Podkreślenia wymaga fakt, że ok. 90% pacjentów w rejestrach to pacjenci po niepowodzeniu uprzedniej terapii lekami immunomodulującymi, zarówno interferonem beta, jak i octanem glatirameru. Wyniki pochodzące z obowiązkowego rejestru TOP (TYSABRI<sup>®</sup> Observational Program) zostały przedłożone agencjom regulatorowym w Europie. Według najnowszych danych (2012 rok) z rejestru TOP, który objął ponad 4000 pacjentów z Europy, Kanady i Australii, 91% pacjentów uprzednio otrzymywało nieskuteczną terapię lekami immunomodulującymi lub immunosupresyjnymi, w tym 47% pacjentów było uprzednio leczonych wyłącznie interferonami beta, 9% otrzymywało uprzednio wyłącznie octan glatirameru, 19% pacjentów otrzymywało uprzednio interferon lub octan glatirameru. Wyniki rejestru jednoznacznie potwierdzają efektywność praktyczną produktu leczniczego Tysabri po uprzedniej nieskutecznej terapii lekami immunomodulującymi, zarówno interferonem beta, jak i octanem glatirameru. Dodatkowo na podkreślenie zasługują opublikowane w 2012 roku wyniki prospektywnego badania obserwacyjnego (Prosperini 2012) u pacjentów uprzednio nieskutecznie leczonych lekami



immunomodulującymi, zarówno interferonem beta, jak i octanem glatirameru. Wyniki tego badania również potwierdziły jednoznacznie efektywność praktyczną produktu leczniczego Tysabri po niepowodzeniu uprzedniej terapii lekami immunomodulującymi jak również korzyści z wcześniejszego rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Tysabri. Ponadto w 2012 roku przedstawiono wyniki badania (Spelman 2012) porównującego terapię natalizumabem z terapią lekami immunomodulującymi w oparciu o dane dostępne z rejestrów, z wykorzystaniem metody statystycznej zmiennej instrumentalnej (propensity score matching).<sup>1</sup> Metoda ta może odtwarzać warunki randomizacyjne. Wyniki tego badania wskazują na wyższą skuteczność produktu leczniczego Tysabri w porównaniu z leczeniem interferonem lub octanem glatirameru.

Niezależnie od powyższych uwag odpowiadając na uwagi Prezesa AOTM w kolejnym rozdziale przedstawiono dane wymagane w punktach 1-6 pisma dla populacji SOT.

---

<sup>1</sup> Spelman T. i wsp. Comparison of natalizumab and interferon-beta/glatiramer efficacy using propensity-matched registry data. Abstract, 28th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis October 10–13, 2012.

### 3. WSPÓŁCZYNNIKI KOSZTÓW-UŻYTECZNOŚCI DLA POPULACJI SOT

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

















[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

-

-

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]





## 4. PORÓWNANIE Z BSC W POPULACJI RES

Wśród preparatów o ugruntowanej pozycji na rynku, należących obecnie do standardów postępowania w terapii RRSM, należą preparaty interferonu beta oraz octan glatirameru. Wytyczne praktyki klinicznej wymieniają te leki w I linii leczenia niezależnie od stopnia aktywności choroby. Do nowoczesnych terapii zaliczane są również natalizumab oraz fingolimod. Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, a także rekomendacjami wytycznych praktyki klinicznej, w terapii RRSM natalizumab należy stosować w I linii u dorosłych pacjentów z szybko postępującą chorobą (populacja RES) lub w II linii po niepowodzeniu interferonów beta lub octanu glatirameru (populacja SOT). Jednakowe wskazanie w terapii RRSM posiada fingolimod.

Aktualnie w Polsce do opcji finansowanych ze środków publicznych należą interferony beta oraz octan glatirameru. Leki te wydawane są pacjentom nieodpłatnie w ramach programu lekowego [5]. Zgodnie z zapisem obowiązującego programu refundowaną terapię I linii stanowią interferony oraz octan glatirameru (wg programu lekowego obowiązującego od listopada 2012 roku). Fingolimod uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa AOTM [1], a wypowiedzi przedstawicieli Ministerstwa Zdrowia wskazują, że może on zostać włączony do programu lekowego w styczniu 2013 roku [3, 2]. Wobec powyższego także fingolimod stanowi realną alternatywę dla natalizumabu, w szczególności w populacji RES. Wobec dostępności refundowanych alternatyw, BSC nie zostało uznane za komparator w populacji RES [6].

Analiza ekonomiczna, ze względu na charakter badań oceniających natalizumab, została przeprowadzona na podstawie porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną – BSC. Wobec powyższego w wykorzystanym modelu każdorazowo obliczane są wyniki dla porównania NAT vs BSC, niezależnie od tego czy BSC jest realnym komparatorem. Porównania opisane w raporcie oceniającym natalizumab obejmują tylko interwencje uznane za komparatory na etapie analizy problemu decyzyjnego, BSC w populacji RES nie zalicza się do tego grona.

Niemniej jednak, na życzenie wyrażone w piśmie z Ministerstwa Zdrowia (MZ-PLR-460-16376-3/JA/12), w dalszej części rozdziału przedstawiono wyniki dla porównania natalizumabu z BSC w populacji RES. Ponownie należy jednak podkreślić, że przy obowiązujących zasadach finansowania terapii SM, **BSC nie stanowi komparatora w populacji RES.**



[Redacted]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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



## 5. CENY PROGOWE DLA PROGU OPŁACALNOŚCI 105 801 ZŁ

Zgodnie z obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2012 roku w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2008-2010 [7], próg opłacalności obowiązujący od listopada 2012 roku wynosi 105 801 zł.

W kolejnej tabeli (Tabela 25) zestawiono ceny progowe (ceny zbytu netto) za opakowanie natalizumabu, przy których inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności znajdują się na poziomie progu opłacalności. Dla populacji SOT przedstawione ceny progowe dotyczą porównania interwencji na podstawie ICUR. Ceny progowe dla populacji SOT wyznaczone w oparciu o CUR przedstawiono w rozdziale 2, nie zależą one od wysokości progu opłacalności.

Tabela 25.  
Ceny progowe (ceny zbytu netto) dla progu opłacalności obowiązującego od listopada 2012 roku: 105 801 zł

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

## 6. LICZBA PACJENTÓW AKTUALNIE LECZONYCH NATALIZUMABEM

Liczebność populacji poza badaniami klinicznymi u której aktualnie stosowany jest natalizumab wynosi [REDACTED]. Dodatkowo w ramach badań klinicznych natalizumabem leczonych jest [REDACTED] (Tabela 26).

Tabela 26.

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

## 7. BIBLIOGRAFIA

1. Rekomendacja nr 76/2012 z dnia 8 października 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Gilenya (fingolimod) 0,5 mg, 28 kaps., EAN: 5909990856480 we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu. [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/070/REK/RP\\_76\\_2012\\_Gilenya.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/070/REK/RP_76_2012_Gilenya.pdf) (3.12.2012).
2. Parlamentarny Zespół ds. Stwardnienia Rozsianego - Debata „Oblicze polskiego SM”. [http://www.sejm.gov.pl/Sejm7.nsf/transmisje\\_arch.xsp?unid=E1A5E80B953C1EC6C1257AB90026821F](http://www.sejm.gov.pl/Sejm7.nsf/transmisje_arch.xsp?unid=E1A5E80B953C1EC6C1257AB90026821F) (3.12.2012).
3. Eksperci: brak refundacji nowych leków na SM jest nieetyczny. [http://wyborcza.pl/1,91446,12936431,Eksperci\\_\\_brak\\_refundacji\\_nowych\\_lekow\\_na\\_SM\\_jest.html](http://wyborcza.pl/1,91446,12936431,Eksperci__brak_refundacji_nowych_lekow_na_SM_jest.html) (3.12.2012).
4. Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*. 2003; 348(1):15–23.
5. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=30967> (12.11.2012).
6. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Natalizumab w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. HTA Consulting 2012.
7. GUS - Główny Urząd Statystyczny - Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2008-2010. [http://www.stat.gov.pl/gus/5840\\_13488\\_PLK\\_HTML.htm](http://www.stat.gov.pl/gus/5840_13488_PLK_HTML.htm) (9.11.2012).

## 8. SPIS TABEL

### Spis tabel

[REDACTED]	[REDACTED]	10
[REDACTED]	[REDACTED]	10
[REDACTED]	[REDACTED]	11
[REDACTED]	[REDACTED]	12
[REDACTED]	[REDACTED]	12
[REDACTED]	[REDACTED]	13
[REDACTED]	[REDACTED]	13
[REDACTED]	[REDACTED]	14
[REDACTED]	[REDACTED]	14
[REDACTED]	[REDACTED]	15
[REDACTED]	[REDACTED]	15
[REDACTED]	[REDACTED]	16
[REDACTED]	[REDACTED]	16
[REDACTED]	[REDACTED]	17
[REDACTED]	[REDACTED]	17
[REDACTED]	[REDACTED]	18
[REDACTED]	[REDACTED]	18
[REDACTED]	[REDACTED]	19
[REDACTED]	[REDACTED]	19
[REDACTED]	[REDACTED]	20
[REDACTED]	[REDACTED]	20
[REDACTED]	[REDACTED]	22
[REDACTED]	[REDACTED]	23
[REDACTED]	[REDACTED]	24
Tabela 25.	Ceny progowe (ceny zbytu netto) dla progu opłacalności obowiązującego od listopada 2012 roku: 105 801 zł	25
Tabela 26.	[REDACTED]	26