

# **Fumaran dimetylu (Tecfidera®) w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego**

**Analiza ekonomiczna**

Iwona Dworakowska, Dominik Golicki, Maciej Niewada



Warszawa

2014

**Autorzy raportu:**

Iwona Dworakowska, Dominik Golicki, Maciej Niewada - HealthQuest Sp. z o.o. sp.k.

**Wkład pracy:**

- mgr inż. Iwona Dworakowska - wyszukiwanie i selekcja danych wejściowych do modelu, wyszukiwanie i selekcja badań użyteczności i analiz ekonomicznych, przygotowanie polskich danych kosztowych i epidemiologicznych wypełnianie modelu danymi wejściowymi, ekstrakcja wyników, przygotowanie raportu końcowego
- dr n. med. Dominik Golicki: opracowanie strategii analitycznej, wyszukanie i selekcja danych wejściowych do modelu, przygotowanie polskich danych kosztowych i epidemiologicznych, kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków
- dr hab. n. med. Maciej Niewada: analiza problemu decyzyjnego, kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków

**Adres do korespondencji:**

dr hab. n. med. Maciej Niewada  
[maciej.niewada@healthquest.pl](mailto:maciej.niewada@healthquest.pl)  
HealthQuest Sp. z ograniczoną odpowiedzialnością Sp.k.  
ul. Mickiewicza 63 Budynek Megadex A,  
01-625 Warszawa  
tel./fax +48 22 468 05 34,  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)

**Recenzja:**

Opracowanie nierecenzowane

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

Biogen Idec Poland Sp. z o.o.  
Ul. Poleczki 35, 02-822 Warszawa, Poland  
Tel: + 48 22 351 51 04  
Fax: +48 22 351 51 01

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

Cezary Glogowski  
Head of Public Affairs  
Biogen Idec Poland Sp. z o.o.  
Ul. Poleczki 35, 02-822 Warszawa, Poland  
Tel: + 48 22 351 51 04  
Fax: +48 22 351 51 01  
Tel. kom.: +48 504 110 092  
Email: [cezary.glogowski@biogenidec.com](mailto:cezary.glogowski@biogenidec.com)

## **SPIS TREŚCI**

<b>SPIS TREŚCI</b> .....	<b>3</b>
<b>SKRÓTY I AKRONIMY</b> .....	<b>5</b>
<b>STRESZCZENIE</b> .....	<b>7</b>
<b>1 CEL ANALIZY</b> .....	<b>9</b>
<b>2 METODY</b> .....	<b>10</b>
2.1 Populacja .....	10
2.2 Perspektywa analizy .....	11
2.3 Horyzont czasowy analizy .....	11
2.4 Technika analityczna .....	11
2.5 Komparatory.....	11
2.6 Model .....	12
2.7 Naturalny przebieg choroby .....	13
2.7.1 Dane z bazy London Ontario Multiple Sclerosis .....	14
2.7.2 Macierz przejścia pomiędzy EDSS dla RRMS .....	15
2.7.3 Prawdopodobieństwo zmiany RRMS w SPMS.....	16
2.7.4 Macierz przejścia pomiędzy EDSS dla SPMS .....	17
2.7.5 Roczna częstość rzutu choroby .....	18
2.7.6 Śmiertelność .....	20
2.7.7 Skuteczność leków.....	24
2.8 Działania niepożądane .....	26
2.9 Zapręzanie podawania leku .....	29
2.10 II linia leczenia .....	29
2.11 Efekt zaniku skuteczności terapii.....	30
2.12 Użyteczności stanów zdrowia .....	31
2.13 Dekrementy związane z działaniami niepożadanymi .....	33
2.14 Koszty.....	36
2.14.1 Koszty leków.....	36

---

2.14.2 Koszty podania leku .....	39
2.14.3 Koszty monitorowania .....	40
2.14.4 Koszty niepełnosprawności .....	40
2.14.5 Koszty rzutu .....	48
2.14.6 Koszt leczenia działań niepożądanych .....	48
2.15 Dyskontowanie .....	53
2.16 Walidacja modelu .....	53
2.17 Analiza wrażliwości .....	60
<b>3 WYNIKI .....</b>	<b>64</b>
3.1 Scenariusz podstawowy .....	64
3.2 Analiza wrażliwości .....	72
3.2.1 Analiza deterministyczna .....	72
3.2.2 Analiza probabilistyczna .....	92
<b>4 DYSKUSJA .....</b>	<b>95</b>
4.1 Metody i wyniki .....	95
4.2 Ograniczenia .....	96
4.3 Wyniki innych analiz .....	98
<b>5 WNIOSKI .....</b>	<b>101</b>
<b>6 ANEKS .....</b>	<b>102</b>
6.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych .....	102
6.2 Przegląd systematyczny badań użyteczności .....	107
6.3 Dane kosztowe .....	115
6.4 Opis sposobu szacowania macierzy .....	119
<b>SPIS TABEL .....</b>	<b>123</b>
<b>SPIS RYCIN .....</b>	<b>127</b>
<b>PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>128</b>

## SKRÓTY I AKRONIMY

ABN	Association of British Neurologists
ACB	blok przewodnictwa przedsionkowo-komorowego (ang. <i>atrioventricular conduction block</i> )
AE	działanie niepożądane
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BD	brak danych
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności
CONFIRM	akronim badania klinicznego fumaranu dimetylu
CUA	analiza użyteczności kosztów
DEFINE	akronim badania klinicznego fumaranu dimetylu
DSS	Skala Niepełnosprawności Ruchowej Kurtzkego (ang. <i>Disability Status Scale</i> )
EDSS	Rozszerzona Skala Niepełnosprawności Ruchowej Kurtzkego (ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i> )
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
GUS	Główny Urząd Statystyczny
ICUR	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem
JGP	system rozliczeń poprzez Jednородne Grupy Pacjentów
mcg	mikrogram
MS	stwardnienie rozсіяne

MSM	model Markowa z wieloma stanami (ang. <i>multi-state model</i> )
MTC	porównanie o charakterze mieszanym (ang. <i>mixed treatment comparison</i> )
MZ	Minister Zdrowia
ND	nie dotyczy
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PKB	Produkt Krajowy Brutto
POZ	podstawowa opieka zdrowotna
PPMS	postać progresywna stwardnienia rozsianego
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i> )
RCT	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RRMS	postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego
SCHARR	School of Health and Related Research
SE	błąd standardowy
SMC	Scottish Medicine Consortium
SPMS	postać wtórnie postępująca stwardnienia rozsianego
UK	Wielka Brytania

## STRESZCZENIE

### Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest ocena efektów zdrowotnych oraz efektywności kosztowej leczenia stwardnienia rozsianego za pomocą fumaranu dimetylu (Tecfidera®) w ramach programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego.

### Metody

Analizie nadano formę analizy użyteczności kosztów (ang. *cost-utility analysis, CUA*). Wyniki analizy przedstawiono w formie inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz połączonej w 40-letnim horyzoncie czasowym.

Koszty leczenia oszacowano za pomocą modelu dostarczonego przez zleceniodawcę. Przeprowadzono adaptację modelu do warunków polskich poprzez wprowadzenie danych dotyczących populacji polskiej, polskiego systemu finansowania świadczeń zdrowotnych na podstawie danych zamieszczonych na stronach internetowych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) i Ministerstwa Zdrowia (MZ) a także poprzez wprowadzenie możliwości występowania dwóch linii leczenia. W przypadku braku polskich danych dotyczących populacji lub zużycia pozostawano przy założeniach z modelu pierwotnego.

Koszty dyskontowano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych.

### Wyniki

Terapia fumaranem dimetylu pozwala na uzyskanie dodatkowego efektu zdrowotnego w porównaniu z pozostałymi lekami uwzględnionymi w analizie. Największy dodatkowy efekt terapeutyczny stwierdzono dla porównania fumaranu dimetylu vs Betaferon (0,315 QALY) lub Extavia (0,315 QALY), natomiast najmniejszy dla porównania z preparatem Rebif w dawce 44 mcg (0,105 QALY).



[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] odpowiednio w porównaniu do octanu glatirameru, preparatu Betaferon, preparatu Extavia i preparatu Avonex. Wyniki wskazują na dominację terapii preparatem Tecfidera® nad leczeniem preparatem Rebif w dawce 44 mcg.

Zmiana perspektywy na połączoną i społeczną powoduje zwiększenie kosztów stanu niepełnosprawności, tym samym zwiększając efektywność kosztową technologii o większej skuteczności spowalniania progresji choroby, tj. fumaranu dimetylu. Z perspektywy połączonej wyniki analizy wskazują na dominację preparatu Tecfidera® nad octanem glatimeru i preparatem Rebif. Ponadto wartość ICUR względem preparatu Avonex i Betaferon z perspektywy połączonej jest mniejsza niż próg wynoszący 111 381 zł/QALY.

Z perspektywy społecznej wyniki analizy wskazują na dominację preparatu Tecfidera® nad octanem glatimeru i preparatem Rebif. Ponadto wartość ICUR względem preparatu Avonex, Betaferon i Extavia z perspektywy społecznej jest mniejsza niż próg wynoszący 111 381 zł/QALY.

Opracowane w ramach analizy wrażliwości kalkulacje dla wariantu refundacji w programie lekowym bez ograniczenia czasu trwania terapii do 5 lat wskazują, że z perspektywy NFZ [REDACTED]

[REDACTED] odpowiednio w porównaniu do octanu glatirameru, preparatu Betaferon, preparatu Extavia i preparatu Avonex. Wyniki analizy z perspektywy połączonej i społecznej dla tego wariantu wskazują niższe wartości ICUR.

[REDACTED]  
[REDACTED]

## Wnioski

Terapia stwardnienia rozsianego preparatem Tecfidera® [REDACTED]  
[REDACTED] dominuje nad terapią preparatem Rebif w dawce 44 mcg oraz jest efektywna kosztowo względem terapii octanem glatirameru. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

## Słowa kluczowe

Tecfidera®, stwardnienie rozsiane, fumaran dimetylu



## 1 CEL ANALIZY

Celem niniejszej analizy jest ocena efektów zdrowotnych oraz efektywności kosztowej leczenia postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego za pomocą fumaranu dimetylu (Tecfidera®).

W tabeli 1 przedstawiono kontekst kliniczny wg schematu PICO.

**Tab. 1**  
**Cele analizy z wyszczególnieniem PICO.**

<b>Populacja</b>	Pacjenci z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego, pierwsza linia leczenia (w ramach Programu Lekowego "Leczenie stwardnienia rozsianego, ICD-10 G.35")
<b>Interwencja</b>	fumaran dimetylu (Tecfidera®)
<b>Komparator</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• interferon beta-1a</li><li>• interferon beta-1b</li><li>• octan glatirameru</li></ul>
<b>Wyniki</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• koszty medyczne,</li><li>• lata życia skorygowane o jakość (QALY),</li><li>• inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR)</li></ul>

## 2 METODY

### 2.1 Populacja

Populację w modelu stanowili pacjenci ze stwardnieniem rozsianym (MS) z postacią nawracająco-zwalniającą, która występuje u 80% chorych na MS.<sup>1</sup>

W modelu określono średni wiek, w którym pacjenci będą rozpoczynać leczenie, wskaźnik liczby kobiet do liczby mężczyzn i rozkład stanu niepełnosprawności (określonego wg skali EDSS – Rozszerzonej Skali Niepełnosprawności Ruchowej Kurtzkiego) w modelowanej kohorcie.

Średni wiek oraz odsetek liczby mężczyzn był wykorzystany w celu dopasowania odpowiedniego prawdopodobieństwa zgonu.

Założono, że modelowana kohorta chorych będzie odpowiadała populacji badania fumaranu dimetylu. Wykorzystanie danych z badania fumaranu dimetylu pozwala zachować zależność między skutecznością fumaranu dimetylu a charakterystyką populacji. Do badań tak jak i do programu lekowego kwalifikowani byli pacjenci z  $EDSS \leq 6$ . Charakterystykę modelowanej kohorty zamieszczono w Tab. 2.

**Tab. 2**  
**Charakterystyka modelowanej kohorty.**

Parametr	Wartości
Wiek rozpoczynania leczenia (lat)	37,8
Wskaźnik liczby kobiet do liczby mężczyzn	2,5
Rozkład EDSS*	EDSS 0: 5,05% EDSS 1: 8,52% EDSS 2: 34,08% EDSS 3: 22,94% EDSS 4: 20,64% EDSS 5: 8,65% EDSS 6: 0,12% EDSS 7: 0,00% EDSS 8: 0,00% EDSS 9: 0,00%

\* badania fumaranu dimetylu populacja ITT: grupy otrzymujące fumaran dimetylu 2x dziennie oraz grupy placebo.

## 2.2 Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz z perspektywy połączonej (płatnika publicznego i pacjenta). Brano pod uwagę bezpośrednie koszty medyczne. Dodatkowo zamieszczono wyniki analizy z perspektywy społecznej.

## 2.3 Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono dla 40-letniego horyzontu czasowego. Przyjęty horyzont czasowy ma odzwierciedlać korzyści wynikające z zastosowania leczenia, tj. z opóźnienia progresji choroby w okresie pozostałego życia pacjenta (horyzont dożywności). Zgodnie z danymi Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) przeciętne dalsze trwanie życia dla mężczyzn w wieku 38 lat to 36 lat a dla kobiet w tym samym wieku to ok. 44 lata.<sup>20</sup> Zgodnie z danymi z duńskiego rejestru średnie trwanie życia pacjenta ze stwardnieniem rozsianym jest przeciętnie o około 10 lat mniejsze niż dla populacji ogólnej.<sup>18</sup> Należy się spodziewać, że przyjęty horyzont czasowy będzie wystarczający do wykazania wszystkich efektów leczenia w ciągu całego życia pacjentów. Wpływ zmiany horyzontu czasowego na wyniki analizy określono poprzez wykonanie analizy dla 20-letniego horyzontu czasowego (analiza wrażliwości).

## 2.4 Technika analityczna

Analizie nadano formę analizy użyteczności kosztów (ang. *cost-utility analysis, CUA*). Wyniki analizy przedstawiono w formie inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów.

## 2.5 Komparatory

Leczenie fumaranem dimetylu porównano z leczeniem:

- interferonami beta-1a, tj. preparatem Avonex, Rebif 44 µg;
- interferonami beta-1b, tj. preparatem Betaferon, Extavia;
- octanem glatirameru.

W Polsce w leczeniu stwardnienia rozsianego refundowany jest również fingolimod oraz natalizumab, jednak refundacja tych substancji jest prowadzona w ramach II linii leczenia (po niepowodzeniu leczenia I linią). Terapia tymi lekami została uwzględniona w modelu jako II linia leczenia.

Zlecniodawca analizy wnioskuje o refundację fumaranu dimetylu w I linii. Tym samym fumaran dimetylu będzie zastępował leki I rzutu. Wybór komparatorów dla fumaranu dimetylu opisano w dokumencie zawierającym analizę problemu decyzyjnego.<sup>2</sup>

Nie przeprowadzono porównania z preparatem Rebif w dawce 22 µg ze względu na znikomą sprzedaż preparatów zawierających tę dawkę (Tab. 3).<sup>3</sup> Mniejsza dawka najczęściej służy tylko do rozpoczęcia leczenia preparatem Rebif.

**Tab. 3**  
**Sprzedaż refundowanych opakowań preparatu Rebif w 2013 roku.**

Nazwa	EAN	Liczba zrefundowanych opakowań w 2013 roku	Udział [%]*
Rebif 44	5909990728497	1738,043	20,44
Rebif 44	5909990874934	6763,457	79,56
Rebif 22	5909990728503	brak	0
Rebif 22	5909990568819	brak	0

\* oba opakowania zawierają tę samą liczbę µg substancji czynnej, tym samym udział dotyczył sprzedaży opakowań leku

## 2.6 Model

Analizę wykonano za pomocą modelu kohortowego Markowa dostarczonego przez zleciodawcę a zaimplementowanego w programie Microsoft Excel®. W modelu występuje cykl 1-roczny, co pozwala na odzwierciedlenie przebiegu stwardnienia rozsianego jako choroby przewlekłej.

Model został zbudowany na podstawie modelu stworzonego przez School of Health and Related Research (ScHARR) w Sheffield.<sup>4</sup> Model z Sheffield był wcześniej wykorzystany w analizie przygotowanej przez AOTM<sup>90</sup> a także korzystano z niego przy budowaniu modeli dołączanych do wniosków o rekomendację złożonych do NICE dla betaferonu i octanu glatiramery (NICE Technology Appraisal 32, 2002)<sup>5</sup> oraz natalizumabu (NICE Technology Appraisal 127, 2007).<sup>6</sup>

Pacjentom przypisano na wejściu stan niepełnosprawności EDSS według Kurtzkego<sup>7</sup> zgodnie z wprowadzonymi danymi (za rozkładem w badaniach fumaranu dimetylu). Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego pacjenci rozpoczynali leczenie w jednym z EDSS z zakresu 0-6. W kolejnych cyklach modelu pacjenci mogli doświadczyć pogorszenia lub polepszenia stanu niepełnosprawności, lub pozostać w tym samym stanie niepełnosprawności, lub doświadczyć progresji MS do postaci SPMS (wtórnie postępującej) zgodnie z danymi klinicznymi. Progresja u pacjentów z RRMS i SPMS była określona zmianą EDSS.

Zmiana postaci choroby na SPMS wiązała się ze zmniejszeniem częstości rzutów, ale szybszą progresją choroby niż w grupie pacjentów z RRMS. Wystąpienie progresji do SPMS było równoznaczne z zaprzestaniem podawania leków uwzględnionych w modelu. Wystąpienie progresji do SPMS wiązało się z przejściem do kolejnego stanu EDSS. W kolejnych cyklach pacjent z postacią SPMS mógł pozostać w tym samym stanie EDSS lub doświadczyć pogorszenia (przejście do kolejnego stanu EDSS).

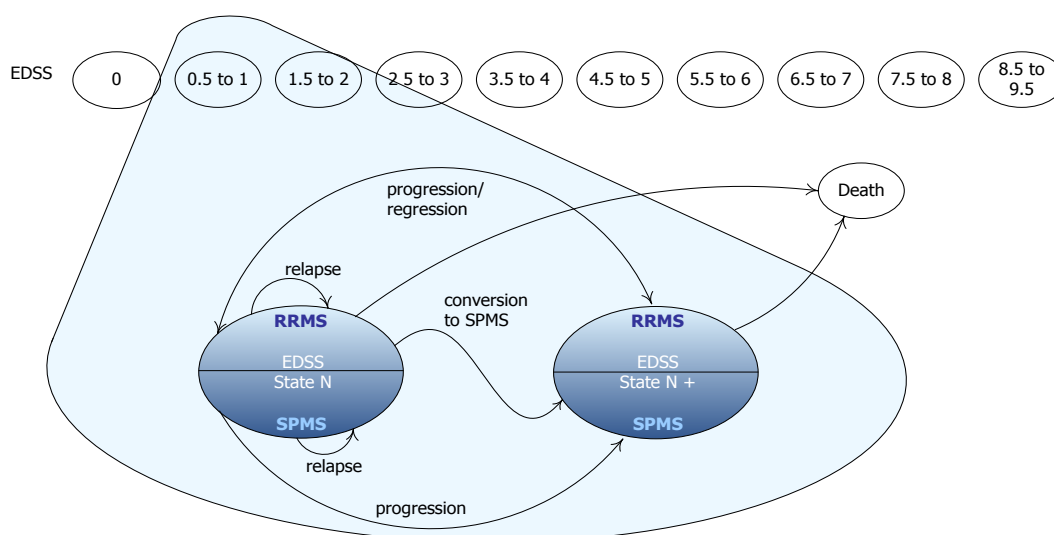
Model dostosowano do polskich rozwiązań dotyczących refundacji leczenia immunomodulującego pacjentów ze stwardnieniem rozlanym poprzez wprowadzenie możliwości występowania dwóch linii leczenia. Dokładniejszy opis zamieszczono w rozdziale 2.10.

Śmiertelność w populacji pacjentów ze stwardnieniem uzależniono od płci, wieku, ciężkości choroby (stopień EDSS).

Koszty i QALY na pacjenta były zależne od: czasu spędzonego w poszczególnych stanach EDSS, częstości występowania rzutów choroby, działań niepożądanych leczenia, kosztów leków, czasu trwania terapii.

Strukturę modelu przedstawiono graficznie na Ryc. 1.

**Ryc. 1**  
**Struktura modelu.**



## 2.7 Naturalny przebieg choroby

Odzwierciedlenie naturalnego przebiegu stwardnienia rozlanego w modelu zostało zaimplementowane poprzez uwzględnienie macierzy prawdopodobieństwa:

- przejścia pomiędzy stopniami niepełnosprawności EDSS (zakres 0-9) w populacji RRMS;
- zmiany postaci choroby z RRMS na SPMS (EDSS 1-9);
- zmiany pomiędzy stopniami niepełnosprawności EDSS (zakres 1-9) w populacji SPMS;
- prawdopodobieństwa zgonu.

Ze względu na brak odpowiednich opublikowanych danych, w przeprowadzonej analizie wykorzystano dane oszacowane przez autorów analizy i modelu – firmę HERON. Do oszacowania macierzy przejść zastosowano modelu Markowa z wieloma stanami (ang.

MSM, *multi-state model*). Metoda MSM pozwala na oszacowanie ryzyka progresji pomiędzy stanami niepełnosprawności. W procesie oszacowania wykorzystuje się długofalowe dane dla poszczególnych pacjentów z chorobami degeneracyjnymi. Każda obserwacja jest modelowana niezależnie poprzez wykorzystanie danych o przebiegu degeneracji w czasie.

Wcześniejsze zastosowania MSM opisano dla modelowania pacjentów z HIV i AIDS<sup>8,9</sup>, cukrzycą<sup>10</sup> oraz wykrywania nowotworów.<sup>11</sup>

W modelu występują następujące założenie: prawdopodobieństwo przejść z jednego stanu do drugiego jest stałe i niezależne od czasu spędzonego w stanie.

W kolejnych podrozdziałach (2.7.1, 2.7.2, 2.7.3, 2.7.4, 2.7.5) opisano sposób oszacowania macierzy przez firmę HERON dla poszczególnych parametrów.

Wykorzystaną metodę zastosowano również przy tworzeniu macierzy prawdopodobieństwa przejść w analizie dla natalizumabu.<sup>66</sup>

### 2.7.1 Dane z bazy London Ontario Multiple Sclerosis

W procesie określenia macierzy wykorzystano dane z bazy danych London Ontario zarządzanej przez London Multiple Sclerosis Clinic (London Health Sciences Centre w Kanadzie) utworzonej w 1972 roku i gromadzącej dane z południowo-zachodniej części Ontario. W bazie gromadzono dane dotyczące przebiegu choroby pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (N=1023). Klinika jak również i baza zostały opisane w kilku opublikowanych pracach (Weinshenker 1989;<sup>12</sup> Cottrell 1999;<sup>13</sup> Kremenchutzky 2006<sup>14</sup>). W bazie gromadzono dane do 2000 roku czyli przed wprowadzeniem do leczenia ocenianych leków.

Pacjenci byli kwalifikowani do jednej z grup:

- łagodne RRMS zdefiniowane jako 1 potwierdzony rzut w 2-letnim okresie poprzedzającym rozpoczęcie badania obserwacyjnego;
- aktywne RRMS zdefiniowane jako  $\geq 2$  rzuty w 2-letnim okresie poprzedzającym rozpoczęcie badania obserwacyjnego (ang. *prestudy period*);
- bardzo aktywne RRMS zdefiniowane jako  $\geq 2$  rzuty w 1. roku okresu poprzedzającego rozpoczęcie badania obserwacyjnego;
- PPMS (progresywne stwardnienie rozsiane) zdefiniowane jako brak rzutów w 2-letnim okresie poprzedzającym rozpoczęcie badania obserwacyjnego.

Pacjenci z postacią RRMS podczas kolejnych wizyt kontrolnych pozostawali przypisani do RRMS do czasu zmiany postaci z RRMS na SPMS. Zmiany między łagodną, aktywną a bardzo aktywną RRMS były wykluczone. Charakterystykę pacjentów z bazy London Ontario zamieszczono w Tab. 4.

**Tab. 4**  
**Charakterystyka grup pacjentów z bazy London Ontario.**

	PPMS	RRMS (wszyscy)	RRMS (łagodna)	RRMS (aktywna)	RRMS (bardzo aktywna)
N	217	806	389	105	246
Odsetek mężczyzn (%)	42,9%	31,3%	31,4%	35,2%	28,5%
Wiek rozpoczęcia choroby Średnia (SD)	38,6 (10,3)	28,5 (8,9)	28,2 (8,8)	28,2 (8,7)	29,0 (9,4)
Czas obserwacji* średnia (SD)	21,7 (9,2)	22,0 (10,6)	25,5 (10,9)	21,1 (9,1)	17,8 (7,7)

\* po 2-letnim okresie obserwacyjnym przed badaniem obserwacyjnym

Macierze wykorzystane w analizie zostały uzyskane za pomocą MSM, na drodze współpracy pomiędzy London Ontario i firmą HERON (przygotowującą analizę ekonomiczną dla zleceniodawcy na potrzeby wniosku do NICE). Macierze przejścia uzyskane na podstawie danych pacjentów z bazy London Ontario zostały wykorzystane w ubieganiu się o rekomendację NICE dla natalizumabu (NICE Technology Appraisal 127, 2007) i fingolimodu (NICE Technology Appraisal 254, 2012). Wybrany typ modelu dobrze odzwierciedla przebieg choroby (progresję) w czasie. Stanami w modelu były stany niepełnosprawności DSS w tym zgon (DSS=10). Stan DSS może być modelowany jako homogeny w czasie procesu Markowa z macierzą przejść. W modelu uwzględniono współzmiennie takie jak wiek rozpoczęcia choroby, płeć oraz przebieg choroby (RRMS lub PPMS) poprzez proporcjonalną zmianę ryzyka zdarzeń.

Zasoby bazy zostały poddane weryfikacji jakościowej na podstawie zastosowania predefiniowanych kryteriów w 2009 roku. Zespół dokonujący weryfikacji składał się z klinicystów, biostatystyków oraz bioinformatyków. Poprawność danych sprawdzono pod względem zmiennych dotyczących czasu trwania choroby, czasu do wystąpienia każdego ze stopni niepełnosprawności DSS, liczby rzutów, przyczyny zgonu. Wszystkie zidentyfikowane niespójności były rozwiązywane z zastosowaniem predefiniowanych reguł przez powołany zespół. Większość danych wprowadzonych do bazy spełniała ustalone kryteria jakościowe. W kilku przypadkach brak spójności nie był możliwy do rozwiązania i dane te usunięto ze zaktualizowanej bazy. Zaktualizowana baza zawierała dane 949 pacjentów, z których 733 (77%) to pacjenci z postacią RRMS w tym 345 pacjentów miało aktywną postać RRMS. Każdy MSM został zwalidowany na podstawie danych z 2-letniego okresu obserwacyjnego, tj. oszacowane prawdopodobieństwo przebywania w określonym stanie DSS po 2 latach od wystąpieniu choroby (MSM) zostało porównane z obserwowanymi stanami DSS po 2 lat od rozpoznania choroby.

### 2.7.2 Macierz przejścia pomiędzy EDSS dla RRMS

Prawdopodobieństwo przejścia pomiędzy stanami zdrowia EDSS zebrano w Tab. 5.

Dane uzyskano na podstawie wyników badania fumaranu dimetylu (grupy stosujących placebo z badania DEFINE i CONFIRM) oraz z bazy danych London Ontario Multiple Sclerosis (jakie opisano w poprzedzającym rozdziale).

Ze względu na małą liczbę obserwacji w grupie dla EDSS  $\geq 8$  oraz krótki horyzont obserwacji w badaniach fumaranu dimetylu dane z badań wykorzystano do uzyskania macierzy tylko dla EDSS w zakresie 0-7. Prawdopodobieństwo przejścia dla stanów 8 i 9 uzyskano na podstawie bazy danych z London Ontario MS.

**Tab. 5**  
**Macierz prawdopodobieństw przejścia pomiędzy stanami EDSS dla RRMS: naturalny przebieg choroby.**

Z EDSS	Do EDSS									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	0,311	0,289	0,312	0,070	0,016	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000
1	0,178	0,231	0,419	0,127	0,039	0,004	0,001	0,000	0,000	0,000
2	0,060	0,130	0,493	0,215	0,088	0,011	0,002	0,000	0,000	0,000
3	0,019	0,055	0,299	0,322	0,241	0,044	0,013	0,003	0,004	0,000
4	0,005	0,017	0,127	0,251	0,411	0,121	0,048	0,014	0,007	0,000
5	0,001	0,004	0,033	0,096	0,252	0,295	0,211	0,085	0,023	0,000
6	0,000	0,001	0,009	0,034	0,123	0,257	0,329	0,190	0,056	0,001
7	0,000	0,000	0,003	0,013	0,057	0,169	0,309	0,257	0,189	0,004
8	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,995	0,005
9	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	1,000

Na podstawie danych z badań fumaranu dimetylu (grupa stosujących placebo) dla EDSS 0-7 oraz danych z rejestru London Ontario MS dla EDSS 8-9.

Macierze dla grupy placebo z badań fumaranu dimetylu oraz dla bazy London Ontario zostały uzyskane za pomocą MSM zaimplementowanego w programie R. Opis procesu połączenia danych z obu źródeł zamieszczono w aneksie 6.4.

### 2.7.3 Prawdopodobieństwo zmiany RRMS w SPMS

Progresja choroby z postaci RRMS do SPMS była równoznaczna z przejściem do kolejnego stanu EDSS (np. z 5 do 6). Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia zostało oszacowane na podstawie danych z bazy London Ontario MS. Uzyskane wartości zamieszczono w Tab. 6. Dane te zostały wykorzystane w ubieganiu się o rekomendację NICE dla preparatu Tysabri (natalizumab).<sup>6,66</sup>

**Tab. 6**  
**Prawdopodobieństwo zmiany postaci RRMS do SPMS: naturalny przebieg choroby.**

Stan EDSS pacjenta z RRMS	Prawdopodobieństwo zdarzenia (EDSS + 1 po przejściu z RRMS do SPMS)	Liczba obserwacji
1	0,003	3
2	0,032	629
3	0,117	258



Stan EDSS pacjenta z RRMS	Prawdopodobieństwo zdarzenia (EDSS + 1 po przejściu z RRMS do SPMS)	Liczba obserwacji
4	0,210	199
5	0,299	37
6	0,237	28
7	0,254	46
8	0,153	5
9	1,000	10

Na podstawie danych z rejestru London Ontario MS.

### 2.7.4 Macierz przejścia pomiędzy EDSS dla SPMS

Wartości prawdopodobieństwa uzyskano na podstawie danych z rejestru London Ontario MS, tą samą metodą jak macierz dla postaci RRMS.

**Tab. 7**  
**Macierz prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami EDSS dla SPMS: naturalny przebieg choroby.**

Z EDSS	Do EDSS								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	0,769	0,154	0,077	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
2	0,000	0,636	0,271	0,062	0,023	0,008	0,000	0,000	0,000
3	0,000	0,000	0,629	0,253	0,077	0,033	0,003	0,005	0,000
4	0,000	0,000	0,000	0,485	0,350	0,139	0,007	0,018	0,000
5	0,000	0,000	0,000	0,000	0,633	0,317	0,022	0,026	0,002
6	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,763	0,190	0,045	0,002
7	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,805	0,189	0,006
8	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,926	0,074
9	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	1,000

Na podstawie danych z rejestru London Ontario MS.

**Tab. 8**  
**Populacja, dla której wyznaczono macierz prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy EDSS dla SPMS.**

Z EDSS	Do EDSS									Suma wiersza	
	0	1	2	3	4	5	6	7	8		9
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	7	0	1	0	0	0	0	8
3	0	0	0	6	33	9	36	1	0	0	85
4	0	0	0	0	6	46	41	1	0	0	94
5	0	0	0	0	0	2	81	5	3	0	91
6	0	0	0	0	0	0	105	77	139	0	321
7	0	0	0	0	0	0	0	7	112	4	123
8	0	0	0	0	0	0	0	0	173	10	183
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	7

### 2.7.5 Roczna częstość rzutu choroby

Roczną częstość rzutu w naturalnym przebiegu choroby w postaci RRMS oszacowano na podstawie danych z dwóch badań fumaranu dimetylu (DEFINE i CONFIRM) z okresu 12 miesięcy przed rozpoczęciem podawania badanych leków. W badaniach rzut zdefiniowano jako pojawienie się co najmniej jednego nowego lub wcześniej obserwowanego objawu neurologicznego, nie związanego z gorączką lub infekcją, trwającego co najmniej 24 godziny, z towarzyszącymi nowymi objawami potwierdzonymi przez neurologa, występującymi w odstępie co najmniej 30 dni od ostatniego rzutu.

Dane dla EDSS >5 dla RRMS dotyczyły małej populacji chorych z badań fumaranu dimetylu, tym samym dla EDSS >5 roczną częstość rzutu określono na podstawie publikacji Patzold 1982.<sup>15</sup> Wartość wprowadzoną do modelu oszacowano poprzez ustalenie względnego zwiększenia rocznej częstości rzutu w publikacji Patzold 1982 w wyniku zwiększenia EDSS, które odniesiono do wartości występujących w badaniach fumaranu dimetylu. W badaniu Patzold 1982 rzut zdefiniowano jako pogorszenie trwające przynajmniej 24 godziny lub wystąpienie nowego objawu neurologicznego lub powtórne wystąpienie objawu neurologicznego po okresie przynajmniej 4 tygodni bez tego objawu.

Częstość rzutów dla SPMS określono na podstawie publikacji Patzold 1982.

Dane wprowadzone do modelu a dotyczące rocznej częstości rzutu u pacjentów z RRMS zebrano w Tab. 9, natomiast dane o rocznej częstości rzutu u pacjentów z SPMS zamieszczono w Tab. 10.

**Tab. 9**  
**Roczna częstość wystąpienia rzutu w zależności od EDSS w populacji RRMS.**

EDSS	Roczna częstość rzutu	Populacja (N)
0	1,26	135
1	1,32	640
2	1,32	769
3	1,35	665
4	1,36	339
5	1,43	97
6	1,18	oszacowanie na podstawie Patzold 1982
7	1,23	
8	1,23	
9	1,23	

Uzyskanie wartości rocznej częstości rzutu na podstawie publikacji Patzold 1982 (Tab. 10) wymagało przeprowadzenia oszacowania, którego opis zamieszczono poniżej.

Oszacowanie wartości wykonano poprzez przemnożenie danych z ankiety przeprowadzonej przez firmę HERON w populacji brytyjskiej chorych na MS (Tab. 11) i danych z publikacji Patzold 1982 (Tab. 12). Następnie sumaryczną liczbę rzutów dla określonego

stanu EDSS (Tab. 13) podzielono przez liczbę pacjentów w tym stanie, u których wystąpił rzut (dane z ankiety). Poprzez to przekształcenie uzyskano wartości rocznej częstości rzutu (Tab. 10). Ze względu na małą liczbę rekordów dla stanów EDSS 7, 8, 9 dane te zostały zsumowane a średnią roczną częstość rzutu oszacowane poprzez sumaryczną liczbę rzutów dla stanów EDSS 6,5-9 podzieloną przez sumę pacjentów doświadczających rzutu dla tych EDSS (dane z ankiety).

**Tab. 10**  
**Roczna częstość rzutu w zależności od EDSS na podstawie publikacji Patzold 1982.**

EDSS	Roczna częstość rzutu (RRMS)	Roczna częstość rzutu (SPMS)
0	0,71	0,00
1	0,73	0,00
2	0,68	0,47
3	0,72	0,88
4	0,71	0,55
5	0,59	0,52
6	0,49	0,45
7	0,51	0,34
8	0,51	0,34
9	0,51	0,34

**Tab. 11**  
**Rozkład pacjentów doświadczających rzutu w zależności od czasu trwania choroby oraz stanu niepełnosprawności na podstawie ankiety w populacji pacjentów brytyjskich.**

Rok od diagnozy	1	2	3	4	5	6-7	8-9	10-11	12-13	14-15	16+
<b>RRMS</b>											
EDSS 0	2	2	1	2	6	6	3	2	0	1	3
EDSS 1	11	16	18	11	16	22	15	10	3	10	18
EDSS 2	11	16	7	17	14	13	19	19	9	5	22
EDSS 3	6	4	4	5	7	9	4	1	5	6	6
EDSS 4	6	15	7	12	13	24	8	13	6	2	17
EDSS 5	2	5	12	9	13	18	11	10	4	7	23
EDSS 6	2	3	3	5	2	6	11	2	2	6	20
EDSS 6.5	1	0	2	0	3	3	4	1	2	2	9
EDSS 7	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	3
EDSS 8	0	0	0	0	1	2	1	0	0	0	1
EDSS 9	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
<b>SPMS</b>											
EDSS 2	0	0	0	1	2	2	0	0	0	0	5
EDSS 3	2	0	1	1	0	4	0	1	1	0	1
EDSS 4	1	2	3	3	0	6	6	2	6	1	7
EDSS 5	6	6	5	6	7	14	17	15	10	11	35
EDSS 6	3	5	8	14	11	20	23	21	17	14	74
EDSS 6.5	2	1	3	4	5	18	16	11	19	12	78
EDSS 7	0	1	0	0	3	8	10	9	7	8	63
EDSS 8	0	0	0	0	3	5	4	7	4	5	46
EDSS 9	0	0	0	0	0	1	2	1	2	0	2

**Tab. 12**
**Roczna częstość rzutów w zależności od czasu trwania choroby z publikacji Patzold 1982.**

Lata od diagnozy	Roczna częstość rzutów
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

**Tab. 13**
**Liczba rzutów w zależności od EDSS i czasu trwania choroby na rok.**

Lata od diagnozy	1	2	3	4	5	6-7	8-9	10-11	12-13	14-15	16+
<b>RRMS</b>											
EDSS 0	3,7	2,2	1,0	1,7	3,9	4,5	0,8	1,2	0,0	0,3	0,6
EDSS 1	20,4	17,6	18,0	9,4	10,4	16,5	3,8	6,0	0,8	3,0	3,6
EDSS 2	20,4	17,6	7,0	14,5	9,1	9,8	4,8	11,4	2,5	1,5	4,4
EDSS 3	11,1	4,4	4,0	4,3	4,6	6,8	1,0	0,6	1,4	1,8	1,2
EDSS 4	11,1	16,5	7,0	10,2	8,5	18,0	2,0	7,8	1,7	0,6	3,4
EDSS 5	3,7	5,5	12,0	7,7	8,5	13,5	2,8	6,0	1,1	2,1	4,6
EDSS 6	3,7	3,3	3,0	4,3	1,3	4,5	2,8	1,2	0,6	1,8	4,0
EDSS 6.5	1,9	0,0	2,0	0,0	2,0	2,3	1,0	0,6	0,6	0,6	1,8
EDSS 7	1,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,6	0,3	0,0	0,6
EDSS 8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,7	1,5	0,3	0,0	0,0	0,0	0,2
EDSS 9	1,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2
<b>SPMS</b>											
EDSS 2	0,0	0,0	0,0	0,9	1,3	1,5	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0
EDSS 3	3,7	0,0	1,0	0,9	0,0	3,0	0,0	0,6	0,3	0,0	0,2
EDSS 4	1,9	2,2	3,0	2,6	0,0	4,5	1,5	1,2	1,7	0,3	1,4
EDSS 5	11,1	6,6	5,0	5,1	4,6	10,5	4,3	9,0	2,8	3,3	7,0
EDSS 6	5,6	5,5	8,0	11,9	7,2	15,0	5,8	12,6	4,8	4,2	14,8
EDSS 6.5	3,7	1,1	3,0	3,4	3,3	13,5	4,0	6,6	5,3	3,6	15,6
EDSS 7	0,0	1,1	0,0	0,0	2,0	6,0	2,5	5,4	2,0	2,4	12,6
EDSS 8	0,0	0,0	0,0	0,0	2,0	3,8	1,0	4,2	1,1	1,5	9,2
EDSS 9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,8	0,5	0,6	0,6	0,0	0,4

### 2.7.6 Śmiertelność

Śmiertelność w populacji pacjentów z MS została oszacowana na podstawie śmiertelności w populacji ogólnej. Uwzględniono wpływ płci i wieku na prawdopodobieństwo zgonu.

Źródłem danych dotyczących śmiertelności w populacji ogólnej w zależności od wieku i płci był Główny Urząd Statystyczny (Tab. 15).<sup>20</sup>

Stwierdzono, że śmiertelność w grupie pacjentów z MS jest znacząco wyższa niż obserwowana w populacji ogólnej, m.in. spowodowana zwiększoną liczbą samobójstw w populacji pacjentów z MS.<sup>16, 17,18,19</sup>

Można się spodziewać, że wraz ze zwiększeniem stopnia niepełnosprawności zwiększa się prawdopodobieństwo zgonu. Tym samym leczenie, które opóźnia progresję choroby, będzie wpływać na śmiertelność pacjentów z MS. Wymaga to określenie zależności ryzyka zgonu od stopnia niepełnosprawności.

Poszukiwano publikacji raportujących dane o zmianie prawdopodobieństwa zgonu w populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym względem populacji ogólnej w zależności od stopnia EDSS. W wyniku przeglądu odnaleziono badanie Pokorski 1997.<sup>19</sup>

W publikacji opisano zwiększenie prawdopodobieństwa zgonu w populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym bez podziału na postać RRMS i SPMS, tym samym założono, że śmiertelność jest taka sama u pacjentów z RRMS i SPMS.

W badaniu Pokorski 1997 zmianę ryzyka zgonu względem populacji ogólnej oszacowano dla trzech stopni ciężkości choroby: łagodnej (EDSS  $\leq 3,5$ ), umiarkowanej (EDSS 4-7), ciężkiej (EDSS  $\geq 7,5$ ). Uznano, że wartości dla tych przedziałów będą odpowiadać EDSS 2, 5 i 8. Założono, że śmiertelność u pacjentów w stanie EDSS 0 nie różni się od śmiertelności w populacji ogólnej. Wartości dla pozostałych stopni EDSS wyznaczono poprzez interpolację liniową (Ryc. 2).

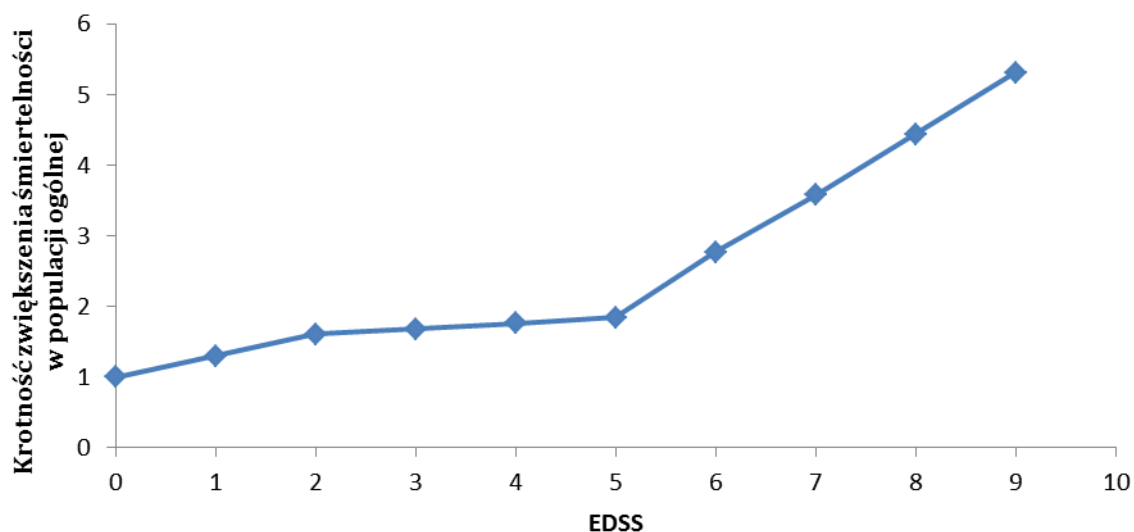
Wartości wprowadzone do modelu zamieszczono w Tab. 14.

**Tab. 14**  
**Krotność zwiększenia śmiertelności populacji ogólnej tak by odpowiadała śmiertelności populacji pacjentów z MS: wartości wprowadzone do modelu.**

EDSS	Krotność zwiększenia śmiertelności	Źródło
0	1	Założenie
1	1,3	Oszacowanie
2	1,6	Pokorski 1997 N=33 dla EDSS 0-3,5
3	1,68	Oszacowanie
4	1,76	Oszacowanie
5	1,84	Pokorski 1997 N=58 dla EDSS 4-7
6	2,77	Oszacowanie
7	3,57	Oszacowanie
8	4,44	Pokorski 1997 N=24 dla EDSS $\geq 7,5$
9	5,31	Oszacowanie

Ryc. 2

Krotność zwiększenia śmiertelności populacji ogólnej tak by odpowiadała śmiertelności populacji pacjentów z MS (na podstawie Pokorski 1997).



Tab. 15

Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej Polski (Źródło: GUS).<sup>20</sup>

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Kobiety	Mężczyźni
0	0,00426	0,00503
1	0,00021	0,00031
2	0,00015	0,00025
3	0,00012	0,00020
4	0,00010	0,00016
5	0,00010	0,00014
6	0,00009	0,00012
7	0,00009	0,00012
8	0,00009	0,00012
9	0,00008	0,00012
10	0,00009	0,00012
11	0,00010	0,00012
12	0,00011	0,00013
13	0,00013	0,00016
14	0,00016	0,00022
15	0,00018	0,00033
16	0,00021	0,00047
17	0,00023	0,00064
18	0,00024	0,00080
19	0,00024	0,00091
20	0,00024	0,00097
21	0,00023	0,00099
22	0,00023	0,00100
23	0,00023	0,00102

*Fumaran dimetylu (Tecfidera®) w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej  
stwardnienia rozсіяnego – analiza ekonomiczna*

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Kobiety	Mężczyźni
24	0,00022	0,00106
25	0,00022	0,00109
26	0,00022	0,00111
27	0,00024	0,00111
28	0,00027	0,00112
29	0,00031	0,00114
30	0,00033	0,00120
31	0,00036	0,00127
32	0,00039	0,00136
33	0,00043	0,00148
34	0,00047	0,00162
35	0,00053	0,00178
36	0,00058	0,00196
37	0,00065	0,00216
38	0,00073	0,00238
39	0,00082	0,00261
40	0,00091	0,00287
41	0,00103	0,00316
42	0,00115	0,00348
43	0,00129	0,00384
44	0,00145	0,00425
45	0,00164	0,00470
46	0,00185	0,00521
47	0,00208	0,00578
48	0,00233	0,00640
49	0,00261	0,00708
50	0,00291	0,00781
51	0,00324	0,00859
52	0,00358	0,00941
53	0,00394	0,01029
54	0,00433	0,01122
55	0,00475	0,01220
56	0,00519	0,01325
57	0,00567	0,01436
58	0,00619	0,01554
59	0,00675	0,01678
60	0,00735	0,01809
61	0,00798	0,01946
62	0,00864	0,02088
63	0,00933	0,02236
64	0,01006	0,02389
65	0,01083	0,02549
66	0,01166	0,02717
67	0,01255	0,02896
68	0,01353	0,03088
69	0,01464	0,03298
70	0,01591	0,03529

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Kobiety	Mężczyźni
71	0,01740	0,03785
72	0,01914	0,04072
73	0,02121	0,04394
74	0,02366	0,04754
75	0,02655	0,05157
76	0,02994	0,05604
77	0,03387	0,06098
78	0,03837	0,06641
79	0,04348	0,07234
80	0,04921	0,07877
81	0,05555	0,08570
82	0,06253	0,09316
83	0,07014	0,10115
84	0,07840	0,10970
85	0,08733	0,11883
86	0,09698	0,12859
87	0,10737	0,13901
88	0,11856	0,15012
89	0,13062	0,16199
90	0,14352	0,17458
91	0,15752	0,18808
92	0,17245	0,20235
93	0,18830	0,21739
94	0,20508	0,23320
95	0,22278	0,24977
96	0,24138	0,26709
97	0,26086	0,28515
98	0,28120	0,30392
99	0,30236	0,32337
100	0,32429	0,34347

### 2.7.7 Skuteczność leków

Model umożliwił określenie skuteczności porównywanych interwencji poprzez wprowadzenie danych o wpływie leku na:

- postęp progresji niepełnosprawności względem placebo;
- roczną częstość rzutów względem placebo;
- ryzyko przejścia z postaci RRMS do SPMS;
- regresję niepełnosprawności.

W analizie założono, że oceniane leki nie będą miały wpływu na dwa ostatnie parametry ze względu na brak wiarygodnych danych dotyczących wpływu leków na regresję choroby i ryzyko przejścia z postaci RRMS do SPMS.



Wartości dla pierwszych dwóch z wymienionych parametrów uzyskano z metaanalizy sieciowej, której metodyka została opisana w analizie klinicznej dołączonej do wniosku refundacyjnego.<sup>21</sup> Parametry skuteczności wyznaczono względem placebo. Uzyskane dane dotyczące skuteczności zamieszczono w Tab. 16 dla postępu progresji niepełnosprawności oraz w Tab. 17 dla rocznej częstości rzutu. W metaanalizie sieciowej uwzględniono również natalizumab i fingolimod, które będą podawane w ramach II linii leczenia.

**Tab. 16**  
**Skuteczność leków względem placebo: wpływ na progresję choroby.**

Lek	Definicja punktu końcowego dotyczącego wpływu na progresję choroby	Wartość HR (95% CI)	Badania (grupy) uwzględnione w metaanalizie sieciowej
Fumaran dimetylu	potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 3 miesiące w trakcie 2-letniej terapii	0,601 (0,431; 0,837)	AFFIRM (Placebo vs Natalizumab 300 mg q4w), <sup>22</sup> BEYOND (IFN beta-1b 250 mcg EOD vs Octan glatimeru 20 mg od), <sup>23</sup> CONFIRM (Placebo vs Octan glatimeru 20 mg od vs Tecfidera® 240 mg bid), <sup>24</sup> Copolymer 1 (Placebo vs Octan glatimeru 20 mg od), <sup>25</sup> DE-FINE (Placebo vs Tecfidera® 240 mg bid), <sup>26</sup> FREEDOMS (Placebo vs Fingolimod 0,5 mg od), <sup>27</sup> PRISMS (Placebo vs IFN beta 1a 22 mcg tiw vs IFN beta-1a 44 mcg tiw) <sup>28,29</sup>
Avonex	Brak danych dla postępu niepełnosprawności trwającego co najmniej 3 miesiące tym samym założono, że skuteczność na poziomie średniej wartości dla Rebif 22 mcg i Rebif 44 mcg	0,690 (0,544; 0,874)	
Rebif 22 mcg*	potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 3 miesiące w trakcie 2-letniej terapii	0,733 (0,584; 0,920)	
Rebif 44 mcg	potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 3 miesiące w trakcie 2-letniej terapii	0,646 (0,504; 0,827)	
Betaferon / Extavia	potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 3 miesiące w trakcie 2-letniej terapii	0,859 (0,545; 1,352)	
Octan glatirameru	potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 3 miesiące w trakcie 2-letniej terapii	0,832 (0,636; 1,087)	
Fingolimod	potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 3 miesiące w trakcie 2-letniej terapii	0,797 (0,631; 1,007)	
Natalizumab	potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 3 miesiące w trakcie 2-letniej terapii	0,552 (0,373; 0,818)	

\* nie uwzględniony w analizie użyteczności kosztów; skróty: q4w – co 4 tygodnie; EOD – co drugi dzień; od – raz dziennie; bid – dwa razy dziennie; tiw – trzy razy w tygodniu.

**Tab. 17**  
**Skuteczność leków względem placebo: współczynnik rocznej częstości rzutów.**

Lek	Definicja punktu końcowego	Wartość HR (95% CI)	Badania (grupy) uwzględnione w metaanalizie sieciowej
Fumaran dimetylu	Współczynnik roczna częstość rzutów	0,53 (0,45; 0,62)	AFFIRM (Placebo vs Natalizumab 300 mg q4w), <sup>22</sup> BECOME (IFN beta-1b 250 mcg EOD vs Octan glatimeru 20 mg

Lek	Definicja punktu końcowego	Wartość HR (95% CI)	Badania (grupy) uwzględnione w meta-analizie sieciowej
Avonex	Współczynnik roczna częstość rzutów	0,78 (0,69; 0,88)	od), <sup>30</sup> BEYOND (IFN beta-1b 250 mcg EOD vs Octan glatimeru 20 mg od), <sup>23</sup> Bornstein 1987 (Placebo vs. Octan glatimeru 20 mg od), <sup>31</sup> Calabrese 2012
Rebif 22 mcg*	Współczynnik roczna częstość rzutów	0,72 (0,62; 0,83)	(IFN beta-1a 30 mcg raz w tygodniu vs IFN beta-1a 44 mcg tiw vs Octan glatimeru 20 mg od), <sup>32</sup> CONFIRM (Placebo vs Octan glatimeru 20 mg od vs Tecfidera® 240 mg bid), <sup>24</sup> Copolymer 1 (Placebo vs Octan glatimeru 20 mg od), <sup>25</sup> DE-FINE (Placebo vs Tecfidera® 240 mg bid), <sup>26</sup> Etemadafir 2006 (IFN beta-1a 44 mcg tiw vs IFN beta-1b 250 mcg EOD vs. IFN beta-1a 30 mcg raz w tygodniu), <sup>33</sup>
Rebif 44 mcg	Współczynnik roczna częstość rzutów	0,67 (0,60; 0,74)	European and Canadian Glatiramer trial (Placebo vs Octan glatimeru 20 mg od), <sup>34</sup> EVIDENCE (IFN beta-1a 30 mcg raz w tygodniu vs IFN beta-1a 44 mcg tiw), <sup>35</sup> FREEDOMS (Placebo vs Fingolimod 0,5 mg od), <sup>27</sup> IFNB MS (Placebo vs IFN beta-1b 250 mcg EOD), <sup>36,37</sup> IM-PROVE (Placebo vs IFN beta-1a 44 mcg tiw), <sup>38,39</sup> INCOMIN (IFN beta-1a 30 mcg raz w tygodniu vs IFN beta-1b 250 mcg EOD), <sup>40</sup> Knobler 1993 (Placebo vs IFN beta-1b 250 mcg EOD), <sup>41</sup> MSCRG (Placebo vs IFN beta-1a 30 mcg raz w tygodniu), <sup>42</sup> PRISMS (Placebo vs IFN beta-1a 22 mcg tiw vs IFN beta-1a 44 mcg tiw), <sup>28,29</sup> REGARD (IFN beta-1a 44 mcg tiw vs Octan glatimeru 20 mg od), <sup>45</sup> TRANSFORMS (IFN beta-1a 30 mcg raz w tygodniu vs. Fingolimod 0,5 mg od) <sup>43</sup>
Betaferon / Extavia	Współczynnik roczna częstość rzutów	0,67 (0,60; 0,76)	
Octan glatirameru	Współczynnik roczna częstość rzutów	0,65 (0,59; 0,72)	
Fingolimod	Współczynnik roczna częstość rzutów	0,45 (0,36; 0,50)	
Natalizumab	Współczynnik roczna częstość rzutów	0,34 (0,29; 0,40)	

\* nie uwzględniony w analizie użyteczności kosztów; skróty: q4w – co 4 tygodnie; EOD – co drugi dzień; od – raz dziennie; bid – dwa razy dziennie; tiw – trzy razy w tygodniu

## 2.8 Działania niepożądane

W modelu uwzględniono działania niepożądane, jeśli spełniały następujące kryteria:

- występowały u  $\geq 5\%$  pacjentów w którejkolwiek grupie stosujących lek w badaniach fumaranu dimetylu lub gdy różnica po zsumowaniu zdarzeń z wszystkich grup stosujących fumaran dimetylu w badaniu pomiędzy fumaranem dimetylu a placebo wynosiła  $\geq 3\%$  pacjentów;
- były wymienione w ChPL preparatu Tecfidera® jako często występujące lub były raportowane w przeglądach systematycznych.

W modelu uwzględniono tylko te działania niepożądane komparatorów, które uwzględniono dla fumaranu dimetylu (założenie konserwatywne).

Częstość roczna działań niepożądanych została oszacowana jako średnia ważona z badań. Dla każdego z często występujących działań niepożądanych określono odsetek ciężkich działań niepożądanych. Ciężkim zdarzeniom niepożądanym przypisano inny koszt i dekrement użyteczności.

Informację o liczbie ciężkich działań niepożądanych zamieszczono w badaniu DEFINE i CONFIRM. Z tego względu odsetek ciężkich działań niepożądanych fumaranu dimetylu określono na podstawie danych z tych badań. Natomiast dla komparatorów dane uzyskano z badania CONFIRM dla octanu glatirameru, dla interferonu beta-1a (Avonex) z badania TRANSFORMS. Nie odnaleziono danych o odsetku ciężkich działań niepożądanych dla pozostałych komparatorów. Tym samym założono konserwatywnie, że ciężkie działania nie będą występowały po zastosowaniu tych leków.

Odsetek ciężkich działań niepożądanych w wyniku stosowania fingolimodu określono na podstawie badań FREEDOMS i TRANSFORMS, natomiast dla natalizumabu na podstawie badania AFFIRM

W celu określenia odsetka ciężkich zdarzeń niepożądanych przejrzano wszystkie badania odnalezione w toku przeglądu systematycznego. Brak odnalezienia tych danych skutkowało konserwatywnym założeniem o braku ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Dane o częstości działań niepożądanych zebrano w Tab. 18.

**Tab. 18**
**Roczna częstość działań niepożądanych oraz odsetek ciężkich działań niepożądanych.**

Działanie niepożądane	Fumaran dime- tylu		Avonex		Rebif 44 mcg		Betaferon/Extavia		Octan glatirameru		Fingolimod		Natalizumab	
	AE	SAE (%)	AE	SAE (%)	AE	SAE (%)	AE	SAE (%)	AE	SAE (%)	AE	SAE (%)	AE	SAE (%)
Ból brzucha	0,0514	7,41	BD	BD	BD	BD	BD	BD	0,0062	0,00	BD	BD	0,0566	BD
Ból w nadbrzuszu	0,0537	BD	BD	BD	BD	BD	BD	BD	0,0062	BD	BD	BD	BD	BD
Zwiększenie aktywności ALT	0,0313	BD	0,0378	BD	0,0730	BD	0,0551	BD	0,0177	BD	0,0488	BD	0,0250	BD
Bóle stawów	0,0463	5,00	0,0557	BD	0,0259	BD	0,0615	BD	0,0370	0,00	0,0319	BD	0,0999	BD
ACB	0,0034	BD	0,0000	100,0	BD	BD	BD	BD	0,0031	BD	0,0111	100,0	BD	BD
Ból pleców	0,0666	2,67	0,0534	BD	0,0361	BD	0,0520	BD	0,0469	0,00	0,0606	4,00	BD	BD
Bradykardia	0,0000	0,00	0,0000	0,00	BD	BD	BD	BD	0,0031	0,00	0,0066	72,35	BD	BD
Ból w klatce piersiowej	0,0061	0,00	BD	BD	BD	BD	BD	BD	0,0175	BD	0,1090	0,00	0,0250	BD
Kaszel	0,0265	BD	0,0371	BD	BD	BD	BD	BD	0,0140	BD	0,0493	BD	BD	BD
Depresja	0,0371	1,84	0,1251	BD	0,1032	BD	0,0841	BD	0,0492	6,67	0,0443	0,00	0,0999	BD
Biegunka	0,0762	BD	0,0578	BD	BD	BD	BD	BD	0,0218	BD	0,0698	BD	BD	BD
Zmęczenie	0,0666	BD	0,1684	BD	0,1824	BD	0,1177	BD	0,0761	BD	0,0805	BD	0,1453	BD
Objawy grypopodobne	0,0068	0,00	0,4132	BD	0,3684	BD	0,3703	BD	0,0468	BD	0,0350	BD	BD	BD
Zaczerwienienie skóry	0,1997	0,65	BD	BD	BD	BD	BD	BD	0,0163	BD	BD	BD	BD	BD
Zapalenie żołądka i jelit	0,0292	14,29	BD	BD	BD	BD	BD	BD	0,0077	BD	BD	BD	0,0566	1,45
Ból głowy	0,0956	0,00	0,2307	BD	0,3055	BD	0,2266	BD	0,0896	0,00	0,1656	0,00	0,2123	BD
Grypa	0,0377	0,00	0,1059	BD	0,0259	BD	0,0484	BD	0,0349	0,00	0,0618	BD	0,0893	0,96
Leukopenia	0,0048	BD	0,0209	BD	0,1153	BD	0,0717	BD	0,0000	BD	0,0075	BD	BD	BD
Infekcje dolnych dróg oddechowych	0,0014	BD	BD	BD	BD	BD	BD	BD	0,0015	BD	0,0477	BD	0,0893	BD
Nudności	0,0660	2,50	0,0947	BD	0,0361	BD	0,0416	BD	0,0408	BD	0,0789	BD	BD	BD
Ból kończyn	0,0406	BD	0,0650	BD	BD	BD	0,0478	BD	0,0467	BD	0,0413	BD	BD	BD
Świąd	0,0434	0,00	BD	BD	BD	BD	BD	BD	0,0645	BD	BD	BD	0,0201	BD
Wysypka	0,0406	BD	0,0242	BD	0,0969	BD	BD	BD	0,0201	BD	0,0689	BD	0,0566	BD
Infekcja dróg moczowych	0,0764	0,90	0,0498	BD	0,0244	BD	0,0458	BD	0,0493	0,00	0,0563	5,88	0,1052	BD

 BD: brak danych - założono 0%, ACB: blok przewodnictwa przedsionkowo-komorowego (ang. *atrioventricular conduction block*), ALT: aminotransferaza alaninowa

## 2.9 Zaprzestanie podawania leku

W modelu pacjenci zaprzestawali stosowania leku immunomodulującego zgodnie z kryteriami ABN (Association of British Neurologists):<sup>44</sup>

- jeśli nastąpiła progresja stanu niepełnosprawności pacjenta do stanu EDSS >6;
- jeśli wystąpiła progresja z postaci RRMS do postaci SPMS.

Takie same kryteria zaprzestania terapii przyjęto w modelu opublikowanym przez AOTM.<sup>90</sup> Spośród ocenianych leków tylko Betaferon zarejestrowany jest we wskazaniu SPMS. Celem analizy jest ocena użyteczności kosztów stosowania leków u pacjentów z RRMS, dlatego pacjenci zaprzestawali leczenia ocenianymi lekami po wystąpieniu progresji do postaci SPMS.

Dodatkowo uwzględniono ryzyko zaprzestania podawania leku z jakiegokolwiek przyczyny uzyskane z metaanalizy sieciowej badań klinicznych (Tab. 19). Ryzyko to zostało określono względem pacjentów z grupy placebo. Założono, że odsetek ten nie zmienia się w czasie.

Niezależnie od warunków opisanych powyżej leczenie przerywano również po 5 latach terapii, co jest zgodne z obecnym programem lekowym leczenia stwardnienia rozsianego.

**Tab. 19**  
**Roczne ryzyko zaprzestania leczenia.**

Lek	Ryzyko względem placebo§	Roczne ryzyko przerwania leczenia‡	Badania uwzględnione w metaanalizie sieciowej
Fumaran dimetylu	0,87	12,55%	AFFIRM, <sup>22</sup> BECOME, <sup>30</sup>
Avonex	0,91	13,13%	BEYOND, <sup>23</sup> CONFIRM, <sup>24</sup>
Rebif 22 mcg†	1,22	17,60%	DEFINE, <sup>26</sup> European and
Rebif 44 mcg	1,12	16,16%	Canadian Glatiramer tri-
Betaferon / Extavia	0,62	8,94%	al, <sup>34</sup> EVIDENCE, <sup>35</sup> FREE-
Octan glatirameru	0,76	10,96%	DOMS, <sup>27</sup> IMPROVE, <sup>38,39</sup>
Placebo	-	14,43%	INCOMIN, <sup>40</sup> PRISMS, <sup>28,29</sup>
Fingolimod	0,74	10,68%	REGARD, <sup>45</sup> TRANS-
Natalizumab	0,78	11,30%	FORMS, <sup>43</sup> Wroe 2005 <sup>46</sup>

\* średnia ważona ryzyka na podstawie wszystkich badań włączonych do metaanalizy sieciowej; † lek nie uwzględniony w analizie użyteczności kosztów; ‡ oszacowano na podstawie ryzyka względnego dla porównania lek vs placebo; § wyniki metaanalizy sieciowej

### 2.10II linia leczenia

Pacjenci zaprzestający leczenia z innych powodów niż EDSS>6 lub zmiana postaci choroby z RRMS do SPMS przechodzili do II linii leczenia. Nie wszyscy pacjenci zaprzestający leczenie w badaniu kwalifikowaliby się do programu lekowego II linii leczenia stwardnienia rozsianego. Założono, że 20% pacjentów przechodzących do II linii nie będzie otrzymywało aktywnego leczenia. Odsetek będących na terapii natalizumabem

określono na podstawie założeń sprzedażowych zlecniodawcy (ze względu na refundację natalizumabu od lipca 2013, tym samym brak osiągnięcia stabilności sprzedaży względem fingolimodu – patrz Tab. 20). Założono, że pozostali pacjenci tj. 50% stosowali fingolimod (Tab. 21). Wykonane założenie dotyczące różnicy w udziałach między natalizumabem a fingolimodem jest zbliżone do zarejestrowanego w styczniu 2014. Ze względu na znaczną różnicę między grudniem 2013 a styczniem 2014 w refundacji tych leków wykonano analizę wrażliwości zmieniając udział natalizumabu w refundacji II linii leczenia stwardnienia rozsianego.

Zaplanowano przetestowanie zmiany założeń w analizie wrażliwości.

**Tab. 20**

**Dane NFZ o liczbie zrefundowanych opakowań natalizumabu i fingolimodu w ujęciu miesięcznym w okresie od stycznia 2013 do stycznia 2014.<sup>47</sup>**

Miesiąc	Liczba sprzedanych opakowań		Udział w sprzedaży dla natalizumabu*
	Natalizumab	Fingolimod	
Styczeń	0	0	-
Luty	0	0	-
Marzec	0	0	-
Kwiecień	0	7	0,0%
Maj	0	17	0,0%
Czerwiec	0	318	0,0%
Lipiec	1	349,071	0,3%
Sierpień	5	385,1075714	1,3%
Wrzesień	15	447,0357143	3,2%
Październik	52	457,5714286	10,2%
Listopad	71	463,25	13,3%
Grudzień	102	548,1428571	15,7%
Styczeń	88	163	35,1%

\* refundowane opakowanie natalizumabu oraz fingolimodu zgodnie z dawkowaniem określonym w ChPL dla tych substancji wystarcza na 28 dni terapii.

**Tab. 21**

**Odsetek pacjentów korzystających z II linii leczenia.**

Interwencja	Scenariusz podstawowy*	Na podstawie sprzedaży ze stycznia 2014	Na podstawie sprzedaży z grudnia 2013 (scenariusz analizy wrażliwości)
Natalizumab	30%	28%	12,6%
Fingolimod	50%	52%	67,4%
Brak aktywnego leczenia	20%	20%*	20%*

\* założenie

## 2.11 Efekt zaniku skuteczności terapii

W modelu zaimplementowano możliwość uwzględnienia wpływu na skuteczność leków efektu zaniku skuteczności terapii (ang. *waning effect*).

Nie obserwowano tego efektu w badaniach klinicznych fumaranu dimetylu trwających 2 lata. Ze względu na brak danych potwierdzających występowanie tego zjawiska w kolejnych latach oraz maksymalnie 5-letnią terapię ocenianymi lekami założono brak tego efektu.

## **2.12 Użyteczności stanów zdrowia**

Wykonano przegląd systematyczny badań użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu (patrz aneks 6.2). Poszukiwano wartości użyteczności stanu zdrowia w zależności od EDSS dla postaci RRMS i SPMS a także wartości zmniejszenia użyteczności spowodowanego wystąpieniem rzutu. Poszukiwano w pierwszej kolejności wartości wyznaczonych w populacji polskiej a w przypadku ich braku, zestawów dla populacji europejskiej. Po przeprowadzeniu systematycznego wyszukiwania do modelu wprowadzono dane uzyskane na podstawie wyników pomiaru użyteczności w badaniach fumaranu dimetylu (CONFIRM i DEFINE) oraz danych uzyskanych z ankiety<sup>48</sup> opisanej w publikacji Orme 2007<sup>49</sup> (brytyjska część badania Kobelt 2006<sup>50</sup>).

W toku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 8 innych publikacji zawierających użyteczności stanu zdrowia pacjentów z MS raportowane w formie wartości zróżnicowanych w zależności od EDSS. Charakterystykę odnalezionych badań użyteczności zamieszczono w tabeli poniżej. Badania te odrzucono w wyniku selekcji jakościowej:

- Parkin 2000<sup>51</sup> i Pentek 2012<sup>52</sup> ze względu na małą liczebność próby a także brak wartości użyteczności dla wszystkich EDSS;
- Holmoy 2008<sup>53</sup> ze względu na brak danych o metodyce uzyskania wartości;
- Henriksson 2001<sup>54</sup> ze względu na brak wartości użyteczności dla wszystkich EDSS oraz małą liczebność próby;
- Fogarty 2013<sup>55</sup> za względnie małą liczebność próby;
- Putzki 2009<sup>56</sup> ze względu na dane tylko dla populacji RRMS, mniejszą populację pacjentów względem badania Orme 2007 oraz brak wartości użyteczności osobno dla każdego z EDSS powyżej 7;
- Karampampa 2012<sup>57</sup> ze względu na przedziałowe raportowanie wartości użyteczności;
- Kobelt 2006<sup>50</sup> ze względu na brak skorygowania wartości w zależności od wieku, występowania rzutu i postaci choroby, brak zróżnicowania wartości w zależności od postaci MS.

**Tab. 22**  
**Zestawienie publikacji zawierających opis badań użyteczności pacjentów z MS w zależności od EDSS.**

Źródło	Kraj [N]	Instrument	Uwzględnione stany EDSS
Biogen <sup>48</sup>	Populacja z badań fumaranu dimetylu, N=10240 (obserwacji)	EQ-5D	0, 1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9
Orme 2007 (ankieta brytyjska)*	UK, N=2048	EQ-5D	0; 1-1,5; 2-2,5; 3-3,5; 4-4,5; 5-5,5; 6; 6,5; 7-7,5; 8-8,5; 9-9,5 Dla każdego EDSS osobno Dane dla stanów w modelu niepublikowane. Dane wstawione do modelu na podstawie informacji przekazanych przez zleceniodawcę projektu*
Kobelt 2006	Austria, Włochy, Hiszpania, Szwecja, Szwajcaria, UK, Belgia, Niemcy, Holandia, N=13186	EQ-5D	0-1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8-9
Karampampa 2012	Francji, Niemiec, Włoch, Hiszpanii i UK, N=1261 (badanie TRIBUNE)	EQ-5D	0-3; 4-6,5; 7-9
Putzki 2009	Niemcy, N=1157	EQ-5D	0; 1; 2; 3; 4; 5; 6; ≥7
Henriksson 2001	Szwecja, N=413	EQ-5D	Zestaw 1: ≤3; 3,5-6; ≥6 Zestaw 2: 0-2,5; 3-3,5; 4-4,5; 5-5,5; 6-6,5; 7-7,5; 8-9,5 Zestaw 3: ≤3; 3,5-4; 4,5-5; 5,5-6; 6,5; 7; >7 (Kobelt 2000)
Fogarty 2013	Irlandia, N=214	EQ-5D	Dla każdego EDSS osobno
Parkin 2000	UK, N=102	EQ-5D	3; 4; 5; 6; 7
Pentek 2012	Węgry, N=63	EQ-5D	0; 0,5-1,5; 2-3,5; 4-6,5
Holmoy 2008	Norwegia N=bd	Bd	Dla każdego EDSS osobno

\* ankieta była sponsorowana przez zleceniodawcę analizy, firmę Biogen (ankieta brytyjska); dane wykorzystane w modelu uzyskano dla tej samej populacji, ale innych przedziałów EDSS (źródło różnicy w wartościach).

Wartości użyteczności dla postaci RRMS uzyskano na podstawie obserwacji wykonanych podczas badań fumaranu dimetylu: CONFIRM, DEFINE. Wartość stanowiły średnie wartości EQ-5D z obserwacji dla każdego z EDSS osobno. Wartości dla postaci SPMS zostały uzyskane poprzez odjęcie od wartości użyteczności dla postaci RRMS różnicy wartości między RRMS a SPMS obserwowanej w ankiecie brytyjskiej (Tab. 24). Ze względu na dostęp do danych pierwotnych przez firmę Biogen możliwe było wyznaczenie wartości użyteczności z ankiety brytyjskiej dla stanów zdrowia z modelu zamiast wartości dla zakresów opublikowanych w Orme 2007 (stąd różnice wartości pomiędzy zamieszczonymi w analizie a wartościami z publikacji Orme 2007). Dane zleceniodawcy z ankiety brytyjskiej zostały wykorzystane wcześniej podczas ubiegania się o rekomendację NICE dla natalizumabu.<sup>58</sup> Wystąpienie rzutu wiązało się ze zmniejszeniem użyteczności o 0,009 (ankieta brytyjska). Dane z badań fumaranu dimetylu zmodyfikowane o dane z



ankiety (zmniejszenie użyteczności związane z postacią choroby oraz rzutem) zamieszczono w Tab. 23. Dane te wykorzystano w scenariuszu podstawowym ze względu na zgodność źródła danych skuteczności i użyteczności. Wykonano również analizę wrażliwości na podstawie danych z ankiety brytyjskiej zebranych w Tab. 24.

**Tab. 23**

**Wartości użyteczności na podstawie badań fumaranu dimetylu zmodyfikowane o dane z ankiety brytyjskiej.**

		Postać choroby	EDSS 0	EDSS 1	EDSS 2	EDSS 3	EDSS 4	EDSS 5	EDSS 6	EDSS 7	EDSS 8	EDSS 9
Brak rzutu	RRMS		0,8752	0,8342	0,7802	0,6946	0,6253	0,5442	0,4555	0,3437	0,0023	-0,1701
	SPMS		0,8315	0,7905	0,7365	0,6509	0,5816	0,5005	0,4118	0,3	-0,0413	-0,2138
Rzut	RRMS		0,866	0,825	0,771	0,6855	0,6161	0,535	0,4463	0,3346	-0,0068	-0,1793
	SPMS		0,8223	0,7814	0,7274	0,6418	0,5725	0,4913	0,4027	0,2909	-0,0505	-0,2229

**Tab. 24**

**Wartości użyteczności z ankiety brytyjskiej.<sup>58</sup>**

		Postać choroby	EDSS 0	EDSS 1	EDSS 2	EDSS 3	EDSS 4	EDSS 5	EDSS 6	EDSS 7	EDSS 8	EDSS 9
Brak rzutu	RRMS		0,909	0,844	0,745	0,611	0,654	0,558	0,495	0,437	-0,007	-0,151
	SPMS		0,865	0,8	0,701	0,568	0,61	0,514	0,451	0,393	-0,051	-0,195
Rzut*	RRMS		0,9	0,835	0,735	0,602	0,645	0,548	0,485	0,427	-0,016	-0,16
	SPMS		0,856	0,791	0,692	0,559	0,601	0,505	0,442	0,384	-0,06	-0,204

\* uzyskane poprzez odjęcie wartości użyteczności dla rzutu

## 2.13 Dekreментy związane z działaniami niepożądanymi

W modelu uwzględniono możliwość obniżenia jakości życia pacjentów po wystąpieniu działań niepożądanych. Wartości dekrementów oraz czas trwania działań niepożądanych, podczas których pacjent doświadcza zmniejszenia jakości życia zamieszczono w Tab. 25.

Wpływ działań niepożądanych na użyteczność stanu zdrowia zaimplementowano poprzez wcześniejsze wyliczenie średniego spadku użyteczności związanego ze stosowaniem leku. Wartość tę uzyskano poprzez uwzględnienie wprowadzonych danych dotyczących odsetka pacjentów z działaniami niepożądanymi, czasu trwania działań niepożądanych oraz dekrementów przypisanych działaniom niepożądanym.

**Tab. 25**  
**Dekrementy związane z działaniami niepożądanymi leków.**

AE	Dekrement dla nieciężkiego AE		Dekrement dla ciężkiego AE		Czas trwania zdarzenia	
	Wartość	Źródło	Wartość	Źródło	Wartość dla nieciężkiego AE	Wartość dla ciężkiego AE
Ból brzucha	0	Założenie: brak zmniejszenia jakości życia	0	Założenie: brak zmniejszenia jakości życia	1 tydzień	2 tygodnie
Ból w nadbrzuszu	0	Założenie: brak zmniejszenia jakości życia	ND	ND	1 tydzień	ND
Zwiększenie aktywności ALT	0	Założenie: brak zmniejszenia jakości życia	ND	ND	4 tygodnie	ND
Bóle stawów	0	Założenie: brak zmniejszenia jakości życia	-0,25	Założenie: taki sam dekrement jak ciężki ból pleców	2 tygodnie	4 tygodnie
ACB (blok przewodnictwa przedsionkowo-komorowego)	-0,289	Wniosek złożony do NICE dla fingolimodu przez firmę Novartis <sup>59</sup>	-0,289	Wniosek złożony do NICE dla fingolimodu przez firmę Novartis <sup>59</sup>	3 dni	3 dni
Ból pleców	-0,25	(Parsons 2006) <sup>60</sup>	-0,5	Założenie	2 tygodnie	4 tygodnie
Bradykardia	0	Założenie: brak zmniejszenia jakości życia	0	Założenie	2 tygodnie	ND
Ból w klatce piersiowej	-0,25	Założenie	ND	ND	1 tydzień	ND
Kaszel	0	Założenie: brak zmniejszenia jakości życia	ND	ND	2 tygodnie	ND
Depresja	-0,16462	Średnia ważona na podstawie rekomendacji NICE	-0,56	Średnia ważona na podstawie rekomendacji NICE	3 miesiące	6 miesięcy
Biegunka	0	Założenie: brak zmniejszenia jakości życia	ND	ND	1,5 tygodnia	ND
Zmęczenie	0	Założenie: brak zmniejszenia jakości życia	ND	ND	4 tygodnie	ND

AE	Dekrement dla nieciężkiego AE		Dekrement dla ciężkiego AE		Czas trwania zdarzenia	
	Wartość	Źródło	Wartość	Źródło	Wartość dla nieciężkiego AE	Wartość dla ciężkiego AE
Objawy grypopodobne	-0,3129	Założenie: taki sam dekrement jak dla grypy dla jednego dnia oszacowany w następujący sposób: $(0,0075 \cdot 365,25) / 8,75$ dni (van Hoek 2011) <sup>61</sup> grypy	ND	ND	36 dni*	ND
Zaczerwienienie skóry	0	Założenie: brak zmniejszenia jakości życia	0	Założenie: brak zmniejszenia jakości życia	1 tydzień	1 tydzień
Zapalenie żołądka i jelit	-0,071	dekrement na podstawie zysku z leczenia zespołu jelita drażliwego na podstawie rekomendacji NICE <sup>62</sup>	-0,071	dekrement na podstawie zysku z leczenia zespołu jelita drażliwego na podstawie rekomendacji NICE <sup>62</sup>	1,5 tygodnia	1,5 tygodnia
Ból głowy	-0,14	Xu 2011 <sup>63</sup> dekrement dla łagodnego bólu migrenowego	ND	ND	1 tydzień	ND
Grypa	-0,63	van Hoek 2011, <sup>61</sup> różnica pomiędzy bazowym EQ-5D a EQ-5D dla najgorszego dnia grypy	ND	ND	2 tygodnie	ND
Leukopenia	0	Założenie: brak zmniejszenia jakości życia	ND	ND	4 tygodnie	ND
Infekcje dolnych dróg oddechowych	-0,05	Zalecenia leczenia infekcji dróg oddechowych (NICE) <sup>64</sup> : dekrement dla infekcji gardła za Neuer 2003 <sup>65</sup>	ND	ND	2 tygodnie	ND
Nudności	0	Założenie: brak zmniejszenia jakości życia	ND	ND	1 tydzień	ND
Ból kończyn	-0,25	Założenie	ND	ND	2 tygodnie	ND
Świąd	0	Założenie: brak zmniejszenia jakości życia	ND	ND	2 tygodnie	ND
Wysypka	0	Założenie: brak zmniejszenia jakości życia	ND	ND	2 tygodnie	ND
Infekcja dróg moczowych	-0,1	Za wnioskiem złożonym do NICE dla natalizumabu <sup>66</sup>	-0,1	Za wnioskiem złożonym do NICE dla natalizumabu <sup>66</sup>	1 tydzień	1 tydzień

\* średnia liczba dni dla czterech interferonów w okresie 3 miesięcy, ND – nie dotyczy

## 2.14 Koszty

### 2.14.1 Koszty leków

#### 2.14.1.1 Fumaran dimetylu

Zleceniodawca analizy wnioskuje o finansowanie fumaranu dimetylu (Tecfidera®) w ramach programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego w I linii leczenia.

Koszt substancji czynnej oszacowano na podstawie cen zadeklarowanych przez zleceniodawcę. [REDACTED]

**Tab. 26**

**Cena preparatu Tecfidera® zadeklarowana przez zleceniodawcę analizy.**

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [zł]	Cena zbytu z Vat [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit [zł]†	Cena za mg z perspektywy NFZ [zł]‡	Liczba dawek dobowych§	Cena za dawkę dobową [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]

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) lek stosuje się w dawce 120 mg dwa razy dziennie przez 7 dni. Następnie dawka jest zwiększana do 240 mg dwa razy dziennie.

Dopuszcza się zmniejszenie dawki w przypadku wystąpienia uderzeń gorąca z zaczerwienieniem twarzy lub działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego do dawki 120 mg 2x dziennie. Należy powrócić do dawki 240 mg 2x dziennie po upływie maksymalnie miesiąca od zmniejszenia dawki.

Na potrzeby analizy założono konserwatywnie dawkowanie 240 mg 2x dziennie przez cały rok. Do oszacowań wykorzystano koszt mg substancji opakowania zawierającego 56 kapsułek. Koszt terapii wstawiony do modelu zamieszczono w Tab. 27.

**Tab. 27**  
**Koszt nabycia preparatu Tecfidera® w rocznej terapii stwardnienia rozsianego.**

Nazwa	Dawka	Dawkowanie	Koszt nabycia substancji czynnej w okresie rocznej terapii [zł]†

#### 2.14.1.2 Pozostałe leki immunomodulujące

Na podstawie kosztów jednostki leku oraz zapotrzebowania na lek oszacowano roczny koszt nabycia substancji czynnej dla pacjenta w okresie rocznej terapii (Tab. 28).

Ceny preparatów refundowanych pochodziły z obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 roku.<sup>67</sup>

Koszt terapii oszacowano z pominięciem okresu rozpoczęcia terapii ze względu, że w modelu ten sam koszt był przypisywany pacjentom w kolejnych latach terapii.

**Tab. 28**  
**Koszt nabycia substancji czynnej w rocznej terapii komparatorami.**

Nazwa	Dawka	Dawkowanie	Koszt nabycia substancji czynnej w okresie rocznej terapii [zł]†
<b>I linia leczenia</b>			
Rebif 44	44 mcg	3x/tydzień	56202,16
Avonex	30 mcg	1x/tydzień	46596,77
Betaferon*	250 mcg	1x/2 dni	39086,0113
Extavia*	250 mcg	1x/2 dni	36587,0925
Copaxone (octan glatirameru)	20 mg	1x dziennie	51774,1875
<b>II linia leczenia</b>			
Natalizumab (Tysabri)	300 mg	1x/4 tygodnie	87218,9606
Fingolimod (Gilenya)	0,5 mg	1x dziennie	100589,85

\* roczny koszt oszacowano po uwzględnieniu zużycia pełnych fiolek – jedna fiołka zawierająca 300 mcg wystarcza na podanie jednej dawki leku; † rok = 365,25 dnia, pacjent nie ponosi kosztu leków refundowanych w ramach programów lekowych tym samym koszt z perspektywy połączonej (NFZ i pacjent) jest taki sam jak z perspektywy NFZ.

**Tab. 29**  
**Koszty refundacji jednostki substancji czynnej komparatorów.** <sup>67</sup>

Nazwa leku	Zawartość opakowania	EAN	Grupa limitowa	Limit	Poziom odpłatności	Cena za jednostkę (mcg lub mg) [zł]**
Rebif 44	4 wkłady po 1,5 ml o stężeniu 44 mcg/0,5 ml	5909990728497	1024.43, Interferonum beta 1a a 44 mcg	4376,11	bezpłatne	8,288087121
	12 ampułkostrzykawkę po 0,5 ml o stężeniu 44 mcg/0,5 ml	5909990874934	1024.43, Interferonum beta 1a a 44 mcg	4291,06	bezpłatne	8,127007576
	Średnia ważona udziałem w refundacji*					
Avonex	4 ampułkostrzykawkę po 30 mcg	5909990008148	1024.41, Interferonum beta 1a a 30 mcg	3572,10	bezpłatne	29,7675
	4 wstrz.	5909991001407	1024.41, Interferonum beta 1a a 30 mcg	3572,10	bezpłatne	29,7675
Betaferon	15 zestawów po 300 mcg	5909990619375	1024.5, Interferonum beta 1b	3210,35	bezpłatne	0,713411111
Extavia	15 fiolek po 300 mcg	5909990650996	1024.5, Interferonum beta 1b	3005,10	bezpłatne	0,6678
Copaxone (octan glatirameru)	28 ampułkostrzykawkę po 20 mg	5909990017065	1061.0, Glatirameri acetat	3969,00	bezpłatne	7,0875
Gilenya (fingolimod)	28 kapsułek po 0,5 mg	5909990856480	1105.0, Fingolimod	7711,20	bezpłatne	550,8
Tysabri (natalizumab)	1 fiołka 300 mg	5909990084333	1116.0, Natalizumab	6686,19	bezpłatne	22,2873

\* udział na podstawie refundacji w okresie styczeń-grudzień 2013 (patrz Tab. 3); \*\* mg dla octanu glatirameru, dla pozostałych mcg

## 2.14.2 Koszty podania leku

Zgodnie z ChPL preparatu Tecfidera® podawany jest doustnie w postaci kapsułek. Tym samym podanie leku nie generuje kosztów. Pacjentom przypisano jednak koszt porady ambulatoryjnej podczas, której wydany zostaje zapas leku na okres 1 miesiąca (Tab. 30).

**Tab. 30**  
**Koszt porady ambulatoryjnej i hospitalizacji jednodniowej związanej z wykonaniem programu.**<sup>68</sup>

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	104,00
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	9	468,00

\* 1 punkt = 52 zł

W analizie założono, że podanie interferonów i octanu glatirameru będzie wykonywane samodzielnie przez pacjenta. Pacjentów szkoli się jak podawać lek dotyczy to również podania domięśniowego preparatu Avonex®. Tym samym lekom tym przypisano koszt związany z wydaniem zapasu leku na okres 1 miesiąca, taki jak w przypadku fumaranu dimetylu.

Zgodnie z ChPL<sup>69</sup> fingolimod podawany jest doustnie, ale pierwsze podanie leku wymaga obserwacji pacjenta w kierunku bradyarytmii, tj. koszt hospitalizacji jednodniowej dla pierwszego podania (Tab. 30). Roczny koszt podania leku w kolejnych latach odpowiada kosztowi dla fumaranu dimetylu. Ze względu na ograniczenie modelu nie jest możliwe zróżnicowanie kosztu I roku i pozostałych lat terapii fingolimodem. Tym samym konserwatywnie pominięto koszt hospitalizacji jednodniowej.

Zgodnie z ChPL natalizumab podawany jest w infuzji dożylniej trwającej około godziny. Pacjenta należy obserwować przez 1 godzinę po zakończeniu wlewu. Podanie takie może odbywać się w warunkach ambulatoryjnych, jednak niewykluczone, że ze względu na korzystniejszą wycenę świadczenia podanie natalizumabu będzie rozliczane przez świadczeniodawców jako hospitalizacja jednodniowa związana z wykonaniem programu. Ze względu na brak obiektywnych przesłanek o konieczności hospitalizacji założono, że u połowy pacjentów podanie będzie się odbywać w ramach porady ambulatoryjnej. Roczny koszt podania dla ocenianych leków zamieszczono w Tab. 31.

**Tab. 31**  
**Roczny koszt podania substancji czynnych.**

Nazwa	Sposób podania	Roczny koszt w pierwszym roku terapii [zł]*	Roczny koszt w kolejnych latach terapii [zł]*
Fumaran dimetylu	doustnie	1248,00	1248,00
Rebif 44	samodzielnie przez pacjenta po przeszkoleniu	1248,00	1248,00
Avonex		1248,00	1248,00
Betaferon		1248,00	1248,00
Extavia		1248,00	1248,00
Copaxone (octan glatirameru)		1248,00	1248,00
Fingolimod (Gilenya)		doustnie	1612,00**
Natalizumab (Tysabri)	50% w ramach porady ambulatoryjnej, 50% w ramach hospitalizacji jednodniowej	3730,77	3730,77

\* rok=12 miesięcy; \*\* w modelu nie zróżnicowano kosztu w zależności od roku terapii, ze względu na brak możliwości zaimplementowania modelu (do modelu wprowadzono koszt z „kolejnych lat”).

### 2.14.3 Koszty monitorowania

Z realizacją programu lekowego wiąże się monitorowanie przebiegu leczenia. Nie jest obecnie dostępna wycena monitorowania przebiegu leczenia preparatem Tecfidera®. Należy się spodziewać, że koszt ten będzie odpowiadać kosztowi monitorowania leczenia innymi lekami stosowanymi w programie leczenia stwardnienia rozsianego (Tab. 32).

**Tab. 32**  
**Koszt monitorowania leczenia w programie lekowym leczenia stwardnienia rozsianego.<sup>70</sup>**

Kod	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny [punkty]*	Koszt roczny [zł]
5.08.08.0000036	Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego	24	1 248
5.08.08.0000053	Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu	24	1 248

\* 1 punkt = 52 zł

### 2.14.4 Koszty niepełnosprawności

Koszty leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym uzależniono od stopnia niepełnosprawności określonego w EDSS. W Tab. 33 zebrano oszacowane wartości, natomiast opis metody szacowania zamieszczono w kolejnych podrozdziałach.



**Tab. 33**  
**Koszty niepełnosprawności w zależności od EDSS.**

EDSS	0	1	2	3	4
NFZ	467,44	1352,43	2237,42	3122,41	4007,4
Pacjent	745,91	7352,08	13958,25	20564,42	27170,59
Połączona	1213,35	8704,51	16195,67	23686,83	31177,99
Społeczna	6174	9855	17002	32370	43277
EDSS	5	6	7	8	9
NFZ	4892,39	5777,38	6662,37	7547,36	8432,35
Pacjent	33776,75	40382,92	46989,09	53595,26	60201,43
Połączona	38669,14	46160,3	53651,46	61142,62	68633,78
Społeczna	46686	52954	76776	88315	109845

#### 2.14.4.1 Perspektywa NFZ

Roczny koszt pozostawania w danym stanie niepełnosprawności (EDSS) z perspektywy NFZ określono poprzez wykorzystanie danych o zużyciu zasobów opublikowanych w pracy Orlewska 2005.<sup>71</sup> Dane zamieszczone w publikacji Orlewska 2005 umożliwiły oszacowanie średniego rocznego kosztu leczenia pacjentów dla trzech zakresów EDSS, tj. <3,5; 4-6; <6,5 (Tab. 34). Metodę kalkulacji poszczególnych kosztów składających się na koszt całkowity zamieszczono w dalszej części rozdziału.

**Tab. 34**  
**Koszty pozostawania w określonym zakresie stanu niepełnosprawności na podstawie zużycia z Orlewska 2005 – podsumowanie oszacowań dla perspektywy NFZ.**

Opis kosztu	Koszt w zależności od EDSS		
	EDSS<3,5	EDSS 4-6	EDSS>6,5
Rehabilitacja	1256,237	1581,216	1642,368
Hospitalizacja	289,71	799,20	1724,94
Wizyty ambulatoryjne	339,07	352,82	253,54
Wizyty domowe	96	96	96
Leki (oksybutynina)	286,04	308,79	315,29
Pomoc pielęgniarki opieki długoterminowej	374,85	449,82	3913,43
Transport	161,7	172,2	168
<b>SUMA</b>	<b>2803,61</b>	<b>3760,04</b>	<b>8113,57</b>

Aby wyznaczyć koszt dla każdego stanu EDSS dopasowano krzywą metodą regresji liniowej dla oszacowanych wartości przyjmując, że:

- wartość dla zakresu EDSS<3,5 odpowiada EDSS 2,
- wartość dla zakresu EDSS 4-6 odpowiada EDSS 5,

- wartość dla zakresu EDSS >6,5 odpowiada EDSS 8.

Wykorzystano funkcję rosnącą liniowo za analizą AOTM.<sup>90</sup>

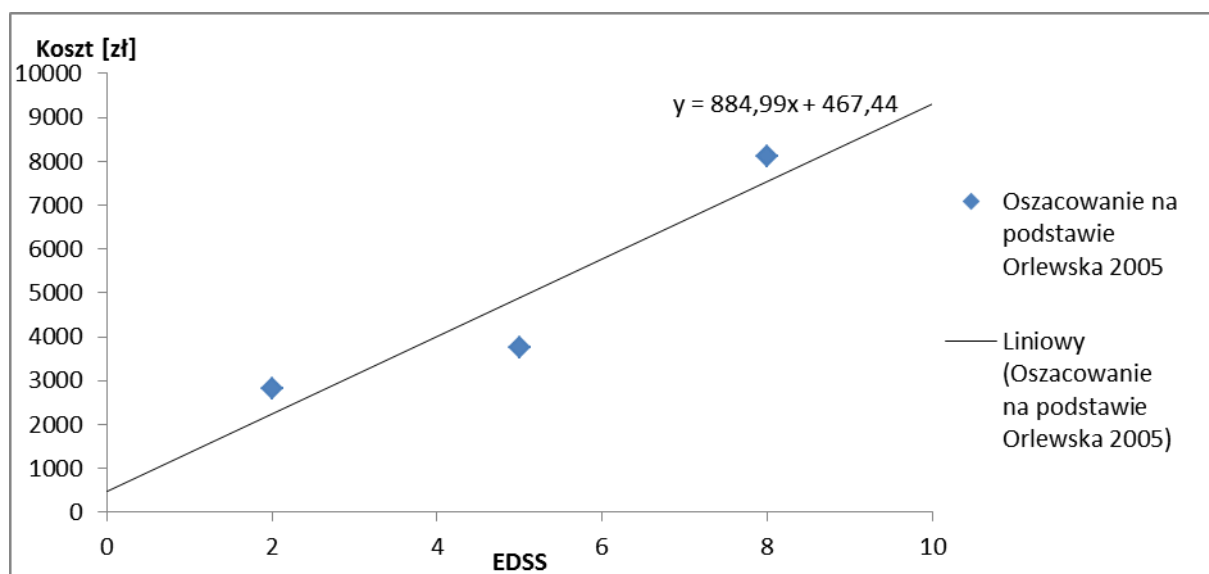
Dopasowana funkcja opisana jest wzorem:

$$\text{Koszt (EDSS)} = 884,99 \times \text{EDSS} + 467,44$$

gdzie EDSS = numer stanu EDSS.

### Ryc. 3

#### Oszacowanie kosztów leczenia w zależności od stanu EDSS.



Poniżej zamieszczono metodykę kalkulacji poszczególnych kosztów składających się na koszt całkowity.

Oszacowanie uwzględniało koszty jednostkowe na podstawie danych ze stron NFZ i MZ oraz zużycie określone w publikacji Orlewska 2005. Dane o zużyciu zamieszczono w Tab. 35.

### Tab. 35

#### Roczne zużycie zasobów na podstawie Orlewska 2005.

Kategoria	Jednostka	EDSS<3,5	EDSS 4-6	EDSS>6,5
Rehabilitacja	godzina / pacjent / miesiąc	7,19	9,05	9,4
Hospitalizacja	dzień / pacjent / miesiąc	0,75	1,25*	1,75
W tym na oddziałach innych niż neurologia	odsetek	29% czasu	48% czasu	74% czasu
Odsetek korzystających z porad ambulatoryjnych	odsetek pacjentów	0,74	0,77	0,83
Porada w trybie ambulatoryjnym	porada / korzystający / miesiąc	1,2†	1,2†	0,8†

Kategoria	Jednostka	EDSS<3,5	EDSS 4-6	EDSS>6,5
Wizyty domowe	wizyta / korzystający / miesiąc	0,5†	1†	2,1†
Leki: oksybutynina	odsetek pacjentów	88%	95%	97%
Leki: baklofen	odsetek pacjentów	0%	95%	97%
Leki: steroidy	odsetek pacjentów	15,8%	27,6%	8,6%
Pomoc pielęgniarki opieki długoterminowej	godzina / pacjent / miesiąc	2,5	3	26,1
Testy diagnostyczne	liczba / korzystający / miesiąc	0,6	0,6	0,6
Transport	odsetek pacjentów	77%	82%	80%

\* ze względu na brak danych dla zakresu EDSS 4-6, oszacowano jako średnią wartości dla dwóch pozostałych zakresów EDSS; † mediana, pozostałe wartości w tabeli to średnie

### Koszty jednostkowe

Założono, że koszt rehabilitacji będzie odpowiadał rehabilitacji ogólnoustrojowej. Ze względu na sposób rozliczania świadczenia, tj. osobodzień konieczne było przekształcenie częstości podanej w publikacji Orlewska 2005. Założono, że jeden osobdzień rehabilitacji ogólnoustrojowej odpowiada 5 godzinom rehabilitacji. Koszt osobodnia rehabilitacji ogólnoustrojowej zamieszczono w Tab. 36.

**Tab. 36**

**Koszt osobodnia rehabilitacji ogólnoustrojowej w ośrodku/oddziale dziennym.<sup>72</sup>**

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt [zł]*
5.11.02.9000020	osobdzień w rehabilitacji ogólnoustrojowej w ośrodku/oddziale dziennym	70	72,80

\* 1 punkt = 1,04 zł (patrz aneks Tab. 95)

Założono, że pobyt na oddziale neurologicznym wynika z wystąpienia rzutu choroby. Koszt leczenia rzutu szacowano osobno. Tym samym aby uniknąć dublowania kosztów przy wyznaczaniu kosztu hospitalizacji pominięto koszty hospitalizacji na oddziałach neurologicznych. Założono, że pozostałe hospitalizacje (odsetek czasu na podstawie Orlewska 2005) realizowane są na oddziale rehabilitacyjnym ze względu na mały udział hospitalizacji na innych oddziałach oraz brak ich nazwy w publikacji Orlewska 2005. Koszt osobodnia pobytu na oddziale rehabilitacyjnym przyjęto za wycenę świadczenia RNPS01 rehabilitacja neurologiczna przewlekła. Koszt osobodnia zamieszczono w Tab. 37.

**Tab. 37**
**Koszt osobodnia rehabilitacji neurologicznej przewlekłej w warunkach stacjonarnych.<sup>73</sup>**

Kod grupy	Nazwa grupy	Wartość punktowa	Koszt [zł]*
RNPS01	Rehabilitacja neurologiczna przewlekła	100	111

\* 1 punkt = 1,11 zł (patrz aneks Tab. 96)

Wizycie ambulatoryjnej przypisano koszt dla grupy W11 „Świadczenie specjalistyczne 1-go typu” (Tab. 38). Założono, że wizyty ambulatoryjne realizowane są w zakresie neurologii. Nie szacowano oddzielnie kosztów badań laboratoryjnych ze względu, że koszty te są wliczone w koszt monitorowania terapii.

**Tab. 38**
**Koszt porady ambulatoryjnej.<sup>74</sup>**

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt [zł]*
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	31,82

\* 1 punkt = 9,09 zł (patrz aneks Tab. 98)

Koszty wizyt domowych określono jako 96 zł rocznie (stawka kapitacyjna), niezależnie od liczby wizyt (Tab. 39).

**Tab. 39**
**Koszty wizyt domowych.<sup>75</sup>**

Nazwa świadczenia	Jednostka	Koszt [zł]*
Świadczenia lekarza podstawowej opieki zdrowotnej (POZ)	Stawka kapitacyjna	96,00

Zużycie pomocy pielęgniarki opieki długoterminowej w publikacji Orlewska 2005 określono w godzinach. Koszt pomocy pielęgniarki opieki długoterminowej oszacowano poprzez założenie, że 1 osobodzień będzie równy 2 godzinom. Koszt osobodnia zamieszczono w Tab. 40.

**Tab. 40**
**Koszt osobodnia pielęgniarki opieki długoterminowej.<sup>76</sup>**

Kod	Nazwa świadczenia	Jednostka	Koszt [zł]*
14.2142.026.04	ŚWIADCZENIA W PIEŁĘGNIARSKIEJ OPIECE DŁUGOTERMINOWEJ DOMOWEJ	osobodzień	24,99

\* patrz aneks Tab. 97

Koszt transportu oszacowano na podstawie stawki wynoszącej 210 zł (Tab. 41) z uwzględnieniem odsetka pacjentów transportowanych (Orlewska 2005).

**Tab. 41**  
**Koszt transportu sanitarnego.<sup>75</sup>**

Nazwa świadczenia	Jednostka	Koszt [zł]*
Świadczenia transportu sanitarnego „dalekiego” w POZ – przewozy na odległość (tam i z powrotem) 121 - 400 km	Ryczałt za przewóz	210,00

W publikacji Orlewska 2005 wymienione są stosowane leki (oksybutynina – pacjenci z pierwszego zakresu EDSS, baklofen i oksybutynina – pacjenci z drugiego i trzeciego zakresu EDSS) oraz odsetek pacjentów stosujących leki. Na podstawie tych danych oszacowano koszt stosowania leków. W publikacji wymieniono również steroidy. Pominięto koszt steroidów w kalkulacji kosztów pozostawania w EDSS. Steroidy u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym stosowane są podczas leczenia rzutu choroby. Koszt rzutu szacowano oddzielnie.

Oszacowano koszty oksybutyniny przyjmując dawkowanie na poziomie DDD. Koszt stosowania oksybutyniny z perspektywy NFZ zamieszczono w Tab. 42.

Nie szacowano kosztu baklofenu, ze względu na brak substancji czynnej w postaci tabletek na wykazie leków refundowanych. Porównując dane z publikacji Orlewska 2005 o prawie 100% pacjentów stosujących baklofen po osiągnięciu EDSS=4 oraz relatywnie małą liczbę udzielonych świadczeń dotyczących pomp baklofenowych w 2014, tj. 64.<sup>77</sup> Zdecydowana większość pacjentów stosuje baklofen w postaci tabletek. Koszt założenia pompy a także baklofenu w postaci do infuzji jest duży, co limituje jego stosowanie pozarefundacyjne. Nie uwzględniono kosztu pompy baklofenowej ze względu na małą liczbę zrefundowanych świadczeń (refundacja dotyczy spastyczności o różnej etiologii, jedną z nich jest stwardnienie rozsiane) a także brak informacji o odsetku pacjentów ze stwardnieniem rozsianym korzystających z tej formy podania baklofenu.

**Tab. 42**  
**Koszt stosowania leków wymienionych w publikacji Orlewska 2005.**

Lek	Koszt DDD*	Koszt roczny
oksybutynina	0,889918189	325,04
baklofen	brak w obwieszczeniu MZ z 23 kwietnia 2014 roku <sup>67</sup>	
steroidy	koszt leku uwzględniony w koszcie leczenia rzutu	

\*DDD=15 mg (Źródło: WHO); oszacowanie kosztu mg zamieszczono w Tab. 43.

**Tab. 43**  
**Koszt mg oksybutyny.<sup>67</sup>**

Nazwa produktu leczniczego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiedzialności EAN	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział w refundacji w 2013	Koszt mg substancji z perspektywy NFZ [zł]
Ditropan	30 tabletek po 5 mg	5909990163519	15,4	12,72	Stwardnienie rozsiane	30%	6,5	0,52202422	0,059333333
Ditropan	30 tabletek po 5 mg	5909997013947	14,56	12,72	Stwardnienie rozsiane	30%	5,66	0,019334632	0,059333333
Ditropan	60 tabletek po 5 mg	5909990783816	25,43	25,43	Stwardnienie rozsiane	30%	7,63	0,43137074	0,059333333
Ditropan	60 tabletek po 5 mg	5909997065892	25,34	25,34	Stwardnienie rozsiane	30%	7,6	0,027270408	0,059133333
Średni koszt mg na podstawie udziału w refundacji w 2013 roku									0,059327879

#### 2.14.4.2 Perspektywa pacjenta

Oszacowanie kosztów z perspektywy pacjenta tą samą metodą jak dla perspektywy NFZ było niemożliwe, z uwagi na małą szczegółowość publikacji. Podjęto decyzję o oszacowaniu tych kosztów na podstawie wartości opublikowanych w analizie AOTM z 2006 roku.<sup>90</sup> Koszty pacjenta oszacowano poprzez odjęcie od kosztów z perspektywy połączonej kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego.

Równanie krzywej kosztów w zależności od EDSS z analizy AOTM:

- dla perspektywy płatnika publicznego:

$$\text{Koszt} = 2\,717,84 \text{ zł} + 524,37 \text{ zł} \times \text{EDSS};$$

- dla perspektywy połączonej (NFZ i pacjenta):

$$\text{Koszt} = 8\,023,24 \text{ zł} + 1\,123,41 \text{ zł} \times \text{EDSS}.$$

Koszty z perspektywy pacjenta w zależności od EDSS na podstawie danych z analizy AOTM można określić równaniem:

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

Uzyskane równanie zaktualizowano zgodnie z wskaźnikiem cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 2007-2014 (Tab. 44). Wskaźnik na koniec I kwartału 2014 względem 2006 roku wyniósł ok. 124,52. Zaktualizowane równanie krzywej dla kosztów z perspektywy pacjenta zamieszczono poniżej:

$$\text{Koszt} = 6\,508,19 \text{ zł} + 734,85 \text{ zł} \times \text{EDSS}.$$

Koszty dla poszczególnych EDSS zestawiono w Tab. 33.

#### Tab. 44

Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 2007-2014 (I kwartał) na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego.<sup>78</sup>

Rok	Wskaźnik cen przy podstawie rok poprzedni = 100
2007	102,5
2008	104,2
2009	103,5
2010	102,6
2011	104,3
2012	103,7
2013	100,9
I kwartał 2014	100,6

### 2.14.4.3 Perspektywa społeczna

Brak jest polskich badań oceniających koszty z perspektywy społecznej w stwardnieniu rozsianym. Koszty te zostały oszacowane na podstawie zużycia zasobów w Czechach z badania opisanego w Blahova 2012<sup>79</sup> i polskich kosztów jednostkowych na potrzeby analizy ekonomicznej dla natalizumabu. Metodę szacowania kosztów opisano w publikacji Szmurło 2014.<sup>80</sup> Tym samym w analizie dla fumaranu dimetylu wykorzystano zestaw oszacowanych kosztów z perspektywy społecznej, które zostały opublikowane w analizie weryfikacyjnej dla analizy ekonomicznej natalizumabu (Tab. 45).<sup>81</sup>

**Tab. 45**

**Koszty stwardnienia rozsianego z perspektywy społecznej w zależności od EDSS.<sup>81</sup>**

	EDSS 0	EDSS 1	EDSS 2	EDSS 3	EDSS 4	EDSS 5	EDSS 6	EDSS 7	EDSS 8	EDSS 9
Koszty bezpośrednie [zł]	2418	2907	3562	4762	5778	5738	9448	26954	38685	54915
Wcześniejsza emerytura [zł]	3415	4644	10920	24667	34481	35862	37131	39807	39072	44400
Zwolnienia lekarskie [zł]	341	1983	2224	2042	912	1906	937	74	0	0
Opieka nieformalna [zł]	0	321	296	899	2106	3180	5438	9941	10558	10530
Łącznie [zł]	6174	9855	17002	32370	43277	46686	52954	76776	88315	109845

### 2.14.5 Koszty rzutu

W przypadku wystąpienia rzutu choroby stosowane są glikokortykosteroidy. Wytyczne praktyki klinicznej zalecają podawanie metyloprednizolonu dożylnie.

Ze względu na brak polskich badań kosztowych, w których oszacowano by koszt rzutu choroby założono, że koszt leczenia rzutu będzie odpowiadał kosztowi hospitalizacji w ramach JGP A36 (Tab. 46).

**Tab. 46**

**Koszt hospitalizacji pacjentów z rzutem choroby.<sup>82</sup>**

Kod grupy	Nazwa grupy	Wartość punktowa	Koszt [zł]*
A36	Choroby demielinizacyjne	70	3640

\* 1 punkt = 52 zł

### 2.14.6 Koszt leczenia działań niepożądanych

Koszty leczenia działań niepożądanych oszacowano zgodnie z założeniami wymienionymi w Tab. 47.



**Tab. 47**

**Zestawienie kosztów leczenia działań niepożądanych wraz z założeniami.**

Działanie niepożądane	Nie ciężkie działanie niepożądane		Ciężkie działanie niepożądane	
	Postępowanie	Koszt leczenie [zł]*	Postępowanie	Koszt leczenie [zł]*
Ból brzucha	porada w ośrodku POZ	0	porada w ośrodku POZ	0
Ból w nadbrzuszu	porada w ośrodku POZ	0	ND	ND
Zwiększenie aktywności ALT	porada w ośrodku POZ	0	ND	ND
Bóle stawów	porada w ośrodku POZ	0	ND	ND
ACB - blok przewodnictwa przedsionkowo-komorowego	porada ambulatoryjna u kardiologa	32,20	hospitalizacja, koszt grupy E62	988,00
Ból pleców	porada w ośrodku POZ	0	porada w ośrodku POZ	0
Bradykardia	jak leczenie ACB	32,20	jak leczenie ACB	988,00
Ból w klatce piersiowej	porada ambulatoryjna u kardiologa	32,20	ND	ND
Kaszel	porada w ośrodku POZ	0	ND	ND
Depresja	Porada ambulatoryjna u psychiatry (diagnostyczna i kontrolna) + fluoksetyna przez 3 miesiące	134,10 (148,53)	hospitalizacja oraz fluoksetyna do 6 miesięcy po wypisaniu ze szpitala oraz dwie wizyty kontrolne w okresie po hospitalizacji	6772,72 (6796,77)
Biegunka	porada w ośrodku POZ	0	ND	ND
Zmęczenie	brak kosztów	0	ND	ND
Objawy grypopodobne	porada w ośrodku POZ	0	ND	ND
Zaczerwienienie skóry	porada w ośrodku POZ	0	porada w ośrodku POZ	0

Działanie niepożądane	Nie ciężkie działanie niepożądane		Ciężkie działanie niepożądane	
	Postępowanie	Koszt leczenie [zł]*	Postępowanie	Koszt leczenia [zł]*
Zakażenie przewodu pokarmowego	porada w ośrodku POZ	0	hospitalizacja, koszt grupy F47	1612
Ból głowy	porada w ośrodku POZ	0	ND	ND
Grypa	porada w ośrodku POZ	0	ND	ND
Leukopenia	porada w ośrodku POZ	0	ND	ND
Infekcje dolnych dróg oddechowych	porada w ośrodku POZ	0	ND	ND
Nudności	porada w ośrodku POZ	0	ND	ND
Ból kończyn	porada w ośrodku POZ	0	ND	ND
Świąd	porada w ośrodku POZ	0	ND	ND
Wysypka	porada w ośrodku POZ + opakowanie cetyryzyny	9,98 (14,26)	ND	ND
Infekcja dróg moczowych	porada w ośrodku POZ + opakowanie furaginu	3,56 (7,13)	hospitalizacja, koszt grupy L07	1248

\* w nawiasie koszt z perspektywy połączonej o ile różnił się od kosztu dla perspektywy NFZ; ND – nie dotyczy, tj. nie oszacowano kosztu zdarzenia ze względu na brak danych o występowaniu tego działania niepożądanego

#### *Blok przewodnictwa przedsionkowo-komorowego (ACB)*

Założono, że pacjent doświadczający nieciężkiego ACB odbywa poradę ambulatoryjną w poradni kardiologicznej. Koszt porady ambulatoryjnej w poradni kardiologicznej wynosi 32,20 zł (Tab. 48).

Przyjęto założenie, że wystąpienie ACB w formie ciężkiego działania niepożądanego wymaga hospitalizacji w ramach JGP: E62. Oszacowany koszt hospitalizacji zamieszczono w Tab. 49.

#### **Tab. 48**

##### **Koszt wizyty ambulatoryjnej w poradni kardiologicznej.<sup>74</sup>**

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt [zł]*
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	32,20

\* 1 punkt = 9,20 zł (patrz aneks Tab. 99)

**Tab. 49**  
**Koszt hospitalizacji związanej z wystąpieniem ACB.<sup>82</sup>**

Kod grupy	Nazwa grupy	Wartość punktowa	Koszt [zł]*
E62	Zaburzenia rytmu serca > 17 r.ż. < 70 r.ż. bez pw	19	988

\* 1 punkt = 52 zł

### *Depresja*

Założono, że depresja określona jako nieciężkie działanie niepożądane będzie leczona w poradni psychiatrycznej (porada diagnostyczna i porada kontrolna – patrz Tab. 50) za pomocą fluoksetyny przez okres 3 miesięcy (3 opakowania fluoksetyny patrz Tab. 51). Sumaryczny koszt leczenia epizodu depresji wyniósł 134,10 zł z perspektywy NFZ natomiast 148,53 zł z perspektywy połączonej.

**Tab. 50**  
**Koszt wizyt w poradni zdrowia psychicznego.<sup>83</sup>**

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt [zł]*
5.15.12.0000124	porada lekarska diagnostyczna	9	78,93
5.15.12.0000258	porada kontrolna	3	26,31

\* 1 punkt = 8,77 zł (patrz aneks Tab. 100)

**Tab. 51**  
**Koszt preparatu zawierającego fluoksetynę.<sup>67</sup>**

Preparat	EAN	Zawartość opakowania	Cena detaliczna	Limit [zł]	Odpłatność	Dopłata NFZ [zł]
Fluxemed*	5909990742509	30 kapsułek po 20 mg	14,43	13,75	30%	9,62

\* Wybrano preparat o najmniejszej dopłacie świadczeniobiorcy do opakowania

Koszty bezpośrednie leczenia epizodu depresji będącej ciężkim działaniem niepożądanym leczenia MS oszacowano przy założeniu, że epizod depresji wymaga leczenia w warunkach szpitalnych, a więc głównym czynnikiem kosztotwórczym będzie koszt hospitalizacji. Według rocznika statystycznego psychiatrycznej opieki zdrowotnej z 2009 roku, średnia długość hospitalizacji chorych z rozpoznaniem „Epizod depresyjny” (F32) wynosi 40 dni (Tab. 53)<sup>84</sup>. Koszt bezpośredni leczenia epizodu depresji oszacowano jako koszt 40 dni hospitalizacji w oddziale psychiatrycznym (według „Katalogu zakresów świadczeń” dla opieki psychiatrycznej, jeden osobodzień na oddziale psychiatrycznym jest wyceniony na 15 punktów. Tym samym średni koszt hospitalizacji z powodu depresji oszacowano na 6672 zł (Tab. 52). Do kosztu hospitalizacji dodano koszty leku w okresie po zakończeniu hospitalizacji do 6 miesiąca od rozpoczęcia epizodu, tj. koszt 5 opakowań preparatu zawierającego fluoksetynę oraz 2 wizyty kontrolne. Koszt epizodu

depresji określonej jako ciężkie działanie niepożądane leku oszacowano na 6772,72 zł z perspektywy NFZ, natomiast 6796,77 zł z perspektywy połączonej.

**Tab. 52**  
**Koszt hospitalizacji na oddziale psychiatrycznym.<sup>83</sup>**

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt osobodnia [zł]*	Koszt hospitalizacji [zł]**
5.15.12.0000034	osobodzeń w oddziale psychiatrycznym	15	166,80	6672,00

\* 1 punkt = 11,12 zł (patrz aneks Tab. 101); \*\* średnia liczb dni hospitalizacji = 40 dni.

**Tab. 53**  
**Długość hospitalizacji z powodu epizodu depresyjnego (F.32) w Polsce, w 2009 roku, według Zakładu Organizacji Ochrony Zdrowia Instytutu Psychiatrii i Neurologii.<sup>84</sup>**

Czas hospitalizacji z powodu epizodu depresyjnego (F.32)	Poniżej 1 miesiąca	1-2	3-5	6-11	1 rok i więcej	Średni czas hospitalizacji (w dniach)
Liczba pacjentów z określonym czasem hospitalizacji	2596	2116	919	17	6	40

#### Zakażenia przewodu pokarmowego

Koszt związany z hospitalizacją w ramach F47 przypisaną pacjentom z zakażeniem przewodu pokarmowego (określonym jako ciężkie działanie niepożądane) zamieszczono w Tab. 54.

**Tab. 54**  
**Koszt hospitalizacji związanej z wystąpieniem zakażenia przewodu pokarmowego.<sup>82</sup>**

Kod grupy	Nazwa grupy	Wartość punktowa	Koszt [zł]*
F47	Choroby infekcyjne jelit	31	1612

\* 1 punkt = 52 zł

#### Wysypka

Cetyryzyna jest refundowana we wskazaniu reakcje anafilaktyczne.<sup>67</sup> Założono, że wysypka będzie leczona w ramach podstawowej opieki zdrowotnej z wypisaniem recepty na 1 opakowanie cetyryzyny (Tab. 55).

**Tab. 55**  
**Koszt cetyryzyny.<sup>67</sup>**

Preparat	EAN	Zawartość opakowania	Cena detaliczna	Limit [zł]	Odpłatność	Dopłata NFZ [zł]
Cetirizine Genoptin*	5909990969739	30 tabletek po 10 mg	14,26	14,26	30%	9,98

\* Wybrano preparat o najmniejszej dopłacie świadczeniobiorcy do opakowania z 30 tabletkami

### Infekcja dróg moczowych

Zgodnie z praktyką kliniczną w I rzucie leczenia infekcji dróg moczowych może być stosowana pochodna nitrofuranu – furagin przez okres 3-5 dni.<sup>85</sup> Założono, że leczenie infekcji dróg moczowych będzie realizowane w ramach podstawowej opieki zdrowotnej z wypisaniem recepty na 1 opakowanie furaginu (Furaginum Teva, 30 tabletek po 50 mg).

**Tab. 56**  
**Koszt furaginu.<sup>67</sup>**

Preparat	EAN	Zawartość opakowania	Cena detaliczna	Limit [zł]	Odpłatność	Dopłata NFZ [zł]
Furaginum Teva	5909990988235	30 tabletek po 50 mg	7,13	7,13	50%	3,56

Założono, że hospitalizacja pacjentów z infekcją dróg moczowych (określoną jako ciężkie działanie niepożądane) będzie finansowana w ramach JGP: L07 (Tab. 57).

**Tab. 57**  
**Koszt hospitalizacji związanej z infekcją dróg moczowych.<sup>82</sup>**

Kod grupy	Nazwa grupy	Wartość punktowa	Koszt [zł]*
L07	Zakażenia nerek lub dróg moczowych	24	1248

\* 1 punkt = 52 zł

## 2.15 Dyskontowanie

Zgodnie z wytycznymi AOTM w scenariuszu podstawowym koszty dyskontowano przy stopie dyskontowej 5%, a efekty zdrowotne przy stopie dyskontowej 3,5%.

W analizie wrażliwości przedstawiono inne zalecane warianty dyskontowania.

## 2.16 Walidacja modelu

### Walidacja wewnętrzna

Walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała błędów związanych z wprowadzaniem danych i strukturą modelu. Walidację przeprowadzono poprzez zmianę poszczególnych danych wejściowych, m.in. na wartości zerowe.

### Walidacja konwergencji

Model został zbudowany na podstawie modelu stworzonego przez School of Health and Related Research (SchARR) w Sheffield.<sup>4</sup>

Również w analizie dla natalizumabu wykorzystano model zbudowany na podstawie modelu SchARR, tj. dla natalizumabu.<sup>86</sup>

Modele dla fingolimodu, glatirameru oraz interferonu beta złożone do NICE na potrzeby wydania rekomendacji miały podobną strukturę, tj. stany zdrowia odpowiadające EDSS w RRMS, w SPMS oraz zgon.<sup>5,59</sup>

Kryteria otrzymywania terapii immunomodulującej były takie same we wszystkich wymienionych powyżej modelach, tj. postać choroby RRMS oraz EDSS<7. U pozostałych pacjentów stosowano leczenie objawowe.

Ze względu na specyfikę polskiego systemu refundacji terapii immunomodulującej w stwardnieniu rozsianym model zmodyfikowano poprzez wprowadzenie możliwości zastosowania II linii oraz określeniu maksymalnego czasu trwania terapii lekami immunomodulującymi, tj. 5 lat.

Autorzy modelu porównali wyniki zdrowotne z modelu z wynikami opisanymi w publikacji Gani 2008.<sup>86</sup> Porównanie wykonano dla 30-letniego horyzontu czasowego, ze względu na horyzont czasowy w publikacji Gani 2008. Wynik porównania zamieszczono w tabeli poniżej. Główną różnicą pomiędzy analizami to różnica dotycząca populacji pacjentów. W publikacji Gani 2008 wyniki szacowano dla populacji z szybko rozwijającą się ciężką postacią RRMS, co może być przyczyną obserwowanych różnic.

#### Tab. 58

#### Wynik walidacji konwergencji. Zbieżność wyników zdrowotnych dla 30-letniego horyzontu czasowego w modelu i publikacji Gani 2008.

Leczenie	Liczba zyskanych QALY względem braku leczenia immunomodulującego (Liczba zyskanych QALY)	
	Gani 2008	Model bez II linii*
Natalizumab	+2,4 (7,4)	+0,8 (6,9)
Interferon-beta	+0,8 (5,5)	+0,2-0,4 (6,3-6,5)
Octan glatimeru	+0,4 (5,1)	+0,3 (6,4)
Tecfidera®	-	+0,7 (6,8)
Naturalny przebieg choroby	- (4,7)	- (6,1)

\* wyniki porównano z modelem bez II linii, ze względu na to, że w opublikowanej analizie ekonomicznej (modelu) nie rozróżniano leczenia immunomodulującego na linie leczenia.

#### Walidacja zewnętrzna

Autorzy modelu przeprowadzili walidację modelu poprzez określenie zgodności dystrybucji pacjentów w zależności od EDSS oszacowanej w modelu po 1 i 2 roku z wynikami badania fumaranu dimetylu przy założeniu braku II linii terapii. Wyniki walidacji wykonanej przez autorów modelu dla zgodności dystrybucji pacjentów w zależności od EDSS po 1 i 2 roku zamieszczono poniżej. Przeanalizowano również zmiany prawdopodobieństwa zgonu w czasie.

#### Przebieg choroby – progresja choroby

Sprawdzono zgodność wyników uzyskiwanych za pomocą modelu po roku i 2 latach od rozpoczęcia leczenia z wynikami uzyskanymi w badaniach fumaranu dimetylu dla pacjentów leczonych fumaranem dimetylu oraz dla pacjentów nie poddawanych leczeniu.

W Tab. 59 zestawiono porównanie dystrybucji pacjentów po 1 i 2 roku od rozpoczęcia leczenia dla pacjentów nieleczonych lekami immunomodulującymi. Rozkład pacjentów w zależności od EDSS po 1 i 2 roku oszacowany przez model jest zbliżony do zaobserwowanego w badaniu fumaranu dimetylu.

Nieznacznie większa ogólna liczba pacjentów po 2 roku w oszacowaniach modelu prawdopodobnie wynika z faktu, że w modelu pacjenci nieotrzymujący leków immunomodulujących mogli wypaść z grupy RRMS tylko po przejściu do SPMS lub w wyniku zgonu, natomiast w badaniu obserwowano utratę z badania również z innych przyczyn.

Porównanie dla pacjentów otrzymujących leczenie fumaranem dimetylu wykazało podobieństwo uzyskiwanego w modelu rozkładu z rozkładem obserwowanym w badaniu fumaranu dimetylu (Ryc. 5, Tab. 60), aczkolwiek stwierdzono mniejszą liczbę pacjentów po 2. roku w oszacowaniach modelu. Prawdopodobnie jest to wynikiem wykluczenia w modelu z leczenia pacjentów z postacią SPMS, podczas gdy w badaniu fumaranu dimetylu pacjenci z SPMS mogli kontynuować leczenie (choć wyniki ich nie były brane pod uwagę w dalszych analizach). Po wykluczeniu kryterium przerwania leczenia z powodu przejścia do SPMS liczba pacjentów po 1 i 2 roku leczenia jest zbliżona pomiędzy oszacowaniami modelu a danymi z RCT fumaranu dimetylu (Tab. 61).

**Tab. 59**  
**Walidacja modelu: dystrybucja pacjentów nie otrzymujących leków immunomodulujących.**

EDSS dla postaci RRMS	Liczba i odsetek pacjentów (%) – wartości bazowe	Po roku od rozpoczęcia terapii		Po dwóch latach od rozpoczęcia terapii	
		Liczba i odsetek pacjentów z grupy placebo badania fumaranu dimetylu po 48 tygodniu (%)	Liczba i odsetki oszacowane w modelu po roku (%)	Liczba i odsetek pacjentów z grupy placebo badania fumaranu dimetylu po 96 tygodniu (%)	Liczba i odsetki oszacowane w modelu po 2 latach (%)
0	34 (4,4)	31 (4,7)	41 (5,9)	37 (6,3)	41 (6,7)
1	63 (8,2)	62 (9,5)	69 (10,0)	46 (7,8)	66 (10,7)
2	265 (34,4)	219 (33,5)	228 (33,3)	179 (30,2)	204 (33,2)
3	181 (23,5)	141 (21,6)	153 (22,3)	139 (23,5)	131 (21,3)
4	161 (20,9)	128 (19,6)	128 (18,6)	127 (21,5)	106 (17,2)
5	66 (8,6)	48 (7,3)	39 (5,7)	27 (4,6)	34 (5,5)
6	1 (0,1)	20 (3,1)	19 (2,7)	24 (4,1)	19 (3,1)
7	0 (0,0)	4 (0,6)	6 (0,9)	11 (1,9)	8 (1,3)
8	0 (0,0)	1 (0,2)	3 (0,4)	1 (0,2)	6 (1,0)
9	0 (0,0)	0 (0)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
Suma pacjentów	771	654	686	592	615

**Tab. 60**  
**Walidacja modelu: dystrybucja pacjentów stosujących fumaran dimetylu.**

EDSS dla postaci RRMS	Liczba i odsetek pacjentów (%) – wartości bazowe	Po roku od rozpoczęcia terapii		Po dwóch latach od rozpoczęcia terapii	
		Liczba i odsetek pacjentów z grupy otrzymujących lek z badania fumaran dimetylu po 48 tygodniu (%)	Liczba i odsetki oszacowane w modelu po roku (%)	Liczba i odsetek pacjentów z grupy lekowej badania fumaran dimetylu po 96 tygodniu (%)	Liczba i odsetki oszacowane w modelu po 2 latach (%)
0	44 (5,7)	43 (6,7)	48 (8,1)	43 (7,2)	48 (10,0)
1	69 (9,0)	73 (11,4)	71 (11,9)	67 (11,2)	65 (13,7)
2	260 (33,9)	207 (32,3)	214 (35,6)	208 (34,7)	174 (36,6)
3	172 (22,4)	119 (18,6)	125 (20,8)	110 (18,3)	92 (19,3)
4	155 (20,2)	140 (21,8)	96 (16,0)	114 (19,0)	64 (13,4)
5	66 (8,6)	38 (5,9)	30 (5,0)	29 (4,8)	19 (3,9)
6	1 (0,1)	17 (2,7)	10 (1,7)	22 (3,7)	9 (1,9)
7	1 (0,1)	3 (0,5)	4 (0,6)	5 (0,8)	3 (0,7)
8	0 (0,0)	1 (0,2)	1 (0,2)	0 (0,0)	2 (0,5)
9	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,3)	0 (0,0)
Suma pacjentów	768	641	600	600	476

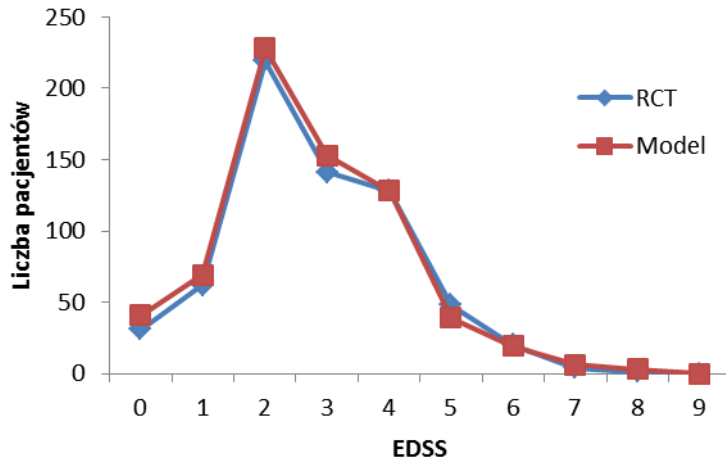
**Tab. 61**  
**Walidacja modelu: dystrybucja pacjentów stosujących fumaran dimetylu po wykluczeniu kryterium przerwania leczenia w modelu po przejściu do SPMS.**

EDSS dla postaci RRMS	Liczba i odsetek pacjentów (%) – wartości bazowe	Po roku od rozpoczęcia terapii		Po dwóch latach od rozpoczęcia terapii	
		Liczba i odsetek pacjentów z grupy otrzymujących lek z badania fumaran dimetylu po 48 tygodniu (%)	Liczba i odsetki oszacowane w modelu po roku (%)	Liczba i odsetek pacjentów z grupy lekowej badania fumaran dimetylu po 96 tygodniu (%)	Liczba i odsetki oszacowane w modelu po 2 latach (%)
0	44 (5,7)	43 (6,7)	49 (7,4)	43 (7,2)	50 (8,6)
1	69 (9,0)	73 (11,4)	74 (11,0)	67 (11,2)	71 (12,1)
2	260 (33,9)	207 (32,3)	227 (33,9)	208 (34,7)	199 (34,1)
3	172 (22,4)	119 (18,6)	142 (21,2)	110 (18,3)	117 (20,1)
4	155 (20,2)	140 (21,8)	117 (17,5)	114 (19,0)	92 (15,7)
5	66 (8,6)	38 (5,9)	40 (6,0)	29 (4,8)	31 (5,3)
6	1 (0,1)	17 (2,7)	14 (2,1)	22 (3,7)	15 (2,6)
7	1 (0,1)	3 (0,5)	5 (0,7)	5 (0,8)	6 (1,0)
8	0 (0,0)	1 (0,2)	2 (0,3)	0 (0,0)	4 (0,7)
9	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,3)	0 (0,0)
Suma pacjentów	768	641	671	600	586

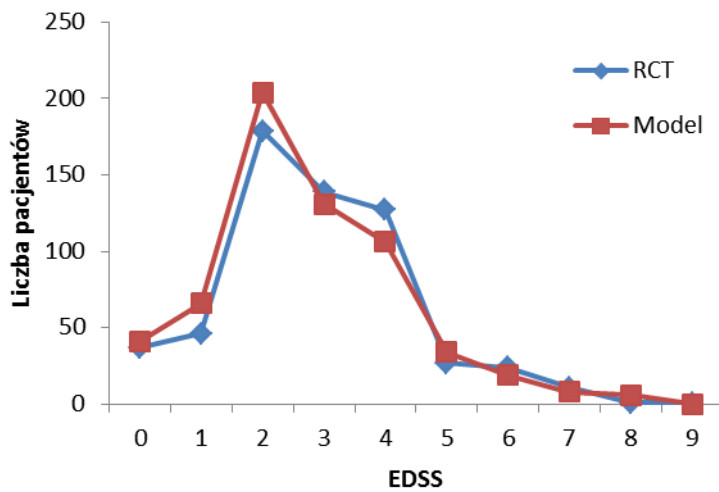


Ryc. 4  
Walidacja modelu: dystrybucja pacjentów nieleczonych lekami immunomodulującymi po 1 (a) i 2 roku (b).

a) wyniki po roku

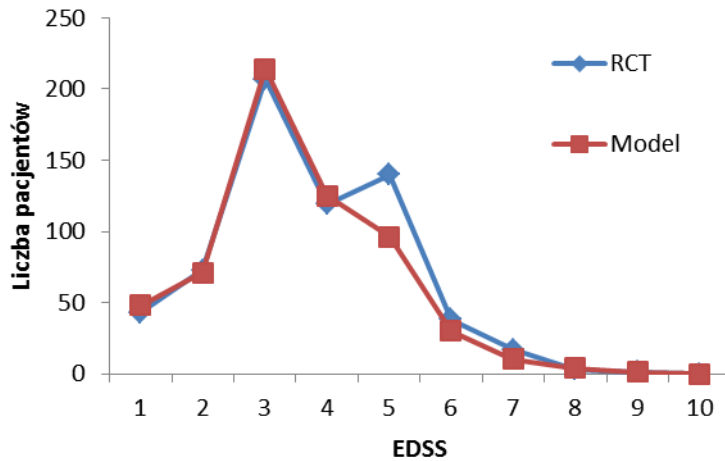


b) wyniki po 2 latach

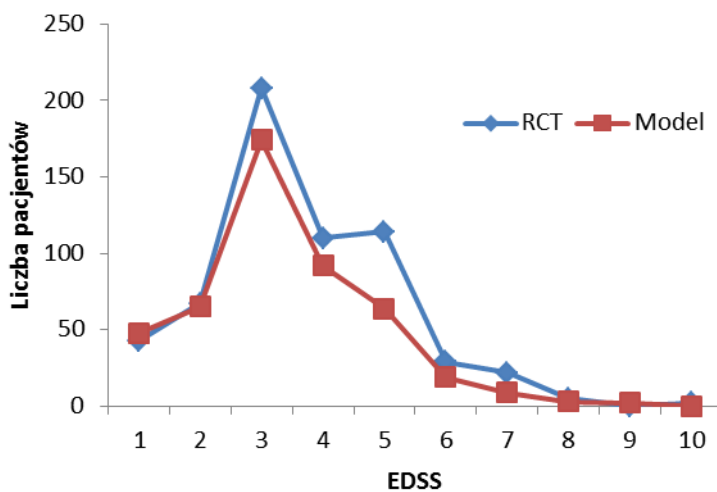


**Ryc. 5**  
**Walidacja modelu: dystrybucja pacjentów leczonych fumaranem dimetylu po 1 (a) i 2 roku (b).**

**a) wyniki po roku**



**b) wyniki po 2 latach**



*Zgony*

Autorzy modelu przeprowadzili walidację pod względem śmiertelności poprzez porównanie wyników modelu z danymi o liczbie zgonów pacjentów ze stwardnieniem rozsia-  
 nym z rejestru Kingwell 2011<sup>87</sup> z obszaru Kolumbii Brytyjskiej.

Charakterystykę kohorty opisanej w publikacji Kingwell 2011 zamieszczono w tabeli  
 poniżej.

Porównanie wyników uzyskiwanych w modelu z wynikami badania obserwacyjnego  
 potwierdza dobre odwzorowanie dynamiki zmiany prawdopodobieństwa zgonu w cza-

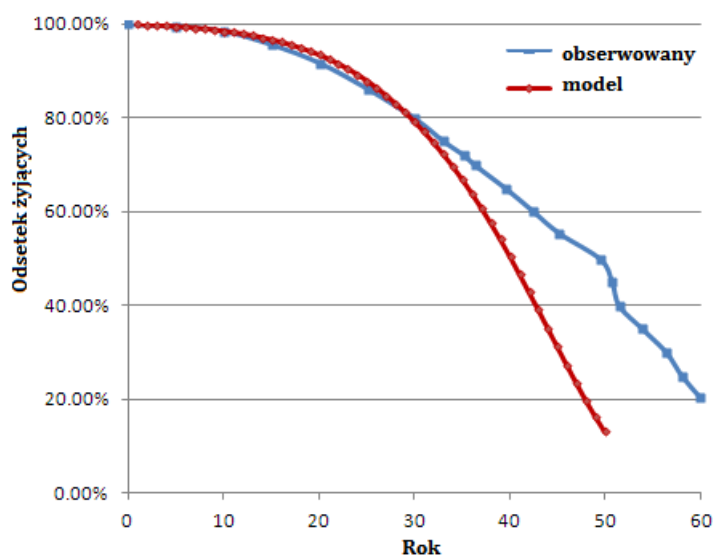
się do około 20 lat od zdiagnozowania choroby. Znaczną rozbieżność oszacowań można zaobserwować po 30 roku od zdiagnozowania. Wynika to prawdopodobnie z niepewności oszacowań wskaźników zwiększenia śmiertelności chorych ze stwardnieniem rozlanym w odniesieniu do prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej dla EDSS 8 i 9. Wartości wskaźników dla EDSS 8 i 9 zostały wyznaczone na podstawie danych dla grupy z EDSS  $\geq 7,5$  (w publikacji Pokorski 1997), której liczebność była relatywnie mała (N=24) a rozkład EDSS, pomiędzy 8 lub 9 stopniem, w tej grupie nieznan. Inną możliwą przyczyną może być obserwowana różnica w szybkości progresji pomiędzy kohortą z bazy London Ontario a kohortą z obszaru Kolumbii Brytyjskiej.<sup>88</sup>

Nie jest to duże ograniczenie z uwagi, że prawdopodobieństwo zgonu nie różni się między ocenianymi interwencjami. Rozbieżności pod koniec okresu analizy są dodatkowo zmniejszane poprzez dyskontowanie.

**Tab. 62**  
**Charakterystyka kohorty opisanej w publikacji Kingwell 2011.**

Parametr	Wartość
N	6172
Średni wiek rozpoznania choroby	30 lat
Lata od zdiagnozowania	0 lat (pacjenci nowozdiagnozowani)
Wskaźnik kobiet do mężczyzn	2,9

**Ryc. 6**  
**Walidacja modelu: prawdopodobieństwo zgonu za autorami modelu.**



## 2.17 Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości zbadano wpływ zmiany stóp dyskontowych kosztów i efektów zdrowotnych zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych, tj.:

- 5%-owa stopa dyskontowa zarówno dla kosztów, jak i efektów zdrowotnych,
- brak dyskontowania zarówno kosztów, jak i efektów zdrowotnych (stopa 0%),
- 5%-owa stopa dyskontowa dla kosztów oraz 0% dla efektów zdrowotnych.

Założono wykonanie deterministycznej analizy wrażliwości, w której prześledzono zmiany ICUR i wniosków z analizy w zależności od zmiany wartości następujących parametrów wymienionych w Tab. 64. Wykonano również probabilistyczną analizę wrażliwości (1000 iteracji), w której brano pod uwagę parametry wymienione w Tab. 63.

**Tab. 63**  
**Parametry i ich rozkłady uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.**

Parametr	Błąd standardowy	Rozkład	Uzasadnienie
Koszt EDSS, Koszt rzutu, koszt działań niepożądanych	10%	Gamma	Założenie
Wartości użyteczności dla EDSS, dekrementy dla działań niepożądanych	10%	Logarytmicznie normalny	Założenie
Częstość rzutów bez leczenia	10%	Logarytmicznie normalny	Założenie ze względu na brak danych
Skuteczność leczenia (Tecfidera®, komparatory, leki II linii)	95%CI	Logarytmicznie normalny	Na podstawie wyników przeprowadzonej metaanalizy sieciowej
Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych	10%	Beta	Założenie
Odsetek zaprzestających leczenia	10%	Beta	Założenie
Prawdopodobieństwo przejść między RRMS a SPMS	10%	Beta	Założenie
Prawdopodobieństwo przejść między stanami EDSS dla pacjentów z RRMS i SPMS	-	Dirichleta	Rozkład Dirichleta ze względu na zależność prawdopodobieństw przejść między poszczególnymi stanami. Założono możliwość zmiany wartości nawet gdy wartość bazowa wynosiła 0.

**Tab. 64**  
**Parametry analizy wrażliwości wraz z opisem.**

Parametr	Wartość bazowa	Wartości w analizie wrażliwości	Uzasadnienie/opis zmiany
Perspektywa analizy	NFZ lub połączona	Społeczna (z maksymalnie 5-letnim leczeniem immunomodulującym oraz drugi wariant bez ograniczenia czasu leczenia)	Ze względu na duży wpływ choroby na funkcje społeczne chorych na stwardnienie rozsiane.
Czas leczenia	5 lat	Bez ograniczenia	Leczenie lekami immunomodulującymi jest obecnie refundowane w ramach programu lekowego przez okres nie dłuższy niż 60 miesięcy. Obecnie do AOTM zostały złożone wnioski o prowadzenie leczenia immunomodulującego powyżej 60 miesiąca, <sup>89</sup> jednak do chwili obecnej nie zostały wprowadzone zmiany w programie lekowym. Tym samym scenariusz ten analizowano w ramach analizy wrażliwości.
Horyzont analizy	40 lat	20 lat	Prześledzenie wpływu zmiany horyzontu analizy na szacowane efekty zdrowotne.
Użyteczności	Tab. 23	Tab. 24	Zmiana zestawu użyteczności dla EDSS z wyznaczonego na podstawie badań fumaranu dimetylu na zestaw wyznaczony na podstawie ankiety w populacji brytyjskiej. Sprawdzono wpływ zmiany wartości na wyniki analizy.
Działania niepożądane	Tab. 18	0%	Oceniono wpływ działań niepożądanych na wyniki analizy poprzez oszacowanie wartości ICUR w sytuacji braku działań niepożądanych. Scenariusz analizowany ze względu na niepewność oszacowań dotyczących dekrementów i czasów trwania działań niepożądanych.
Odsetek pacjentów zaprzestających leczenie	Tab. 19	Takie samo dla wszystkich porównywanych interwencji na podstawie najniższego obserwowanego odsetka wśród komparatorów, tj. wartości obserwowanej dla preparatu Betaferon (8,94%)	Pacjenci zaprzestający leczenie I linią przechodzą na II linię leczenia. Zbadano wpływ różnic w odsetkach między interwencjami na wyniki analizy poprzez zrównanie tego odsetka.

Parametr	Wartość bazowa	Wartości w analizie wrażliwości	Uzasadnienie/opis zmiany
Struktura udziału leków w II linii	Fingolimod 50%, natalizumab 30%, placebo 20%	Placebo 20%, fingolimod 67,4%, natalizumab 12,6%	Ze względu na znaczną różnicę między grudniem 2013 a styczniem 2014 w refundacji tych leków wykonano analizę wrażliwości zmieniając udział natalizumabu w refundacji II linii leczenia stwardnienia rozsianego. Bardziej szczegółowy opis z oszacowaniami zawiera rozdział 2.10.
Koszty EDSS	Tab. 33	Zwiększenie wartości o 19% (Tab. 66)	Wynika z niepewności oszacowań kosztów, wynikającej z braku dokładnych danych o zużyciu zasobów wśród polskiej populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w tym ogólnego raportowania zużycia zasobów w publikacji Orlewska 2005. <sup>71</sup> Zakres określono na podstawie średniej różnicy procentowej wartości empirycznej od wartości oszacowanej na podstawie krzywej (patrz Tab. 65 ) dla kosztów EDSS z perspektywy NFZ. Krzywą zamieszczono na Ryc. 3. Zastosowano uproszczony sposób szacowania zmienności, jednak pozwalała on zrealizować kluczowy cel analizy wrażliwości, tj. wpływ tego parametru na wyniki analizy.
		Zmniejszenie wartości o 19% (Tab. 67)	
Koszty rzutu	Tab. 46	Zwiększenie wartości o 19% do 4331,60 zł	
		Zmniejszenie wartości o 19% do 2948,40 zł	

**Tab. 65**  
Różnica pomiędzy kosztem oszacowanym na podstawie dopasowanej krzywej a kosztem empirycznym.

EDSS (punkt do wyznaczenia krzywej)	2	5	8
Wartość empiryczna [zł]	2803,60592	3760,04416	8113,57256
Wartość oszacowana na podstawie dopasowanej krzywej [zł]	2237,42	4892,39	7547,36
Różnica %	20,19	30,12	7,00
Średnia różnica			19%

**Tab. 66**  
Koszty niepełnosprawności w zależności od EDSS – analiza wrażliwości, 19% zwiększenie kosztów.

EDSS	0	1	2	3	4
NFZ	556,2536	1609,3917	2662,5298	3715,6679	4768,806
Połączona	1443,8865	10358,3669	19272,8473	28187,3277	37101,8081
EDSS	5	6	7	8	9
NFZ	5821,9441	6875,0822	7928,2203	8981,3584	10034,4965
Połączona	46016,2766	54930,757	63845,2374	72759,7178	81674,1982

**Tab. 67**

**Koszty niepełnosprawności w zależności od EDSS – analiza wrażliwości, 19% zmniejszenie kosztów.**

EDSS	0	1	2	3	4
NFZ	378,6264	1095,4683	1812,3102	2529,1521	3245,994
Połączona	982,8135	7050,6531	13118,4927	19186,3323	25254,1719
EDSS	5	6	7	8	9
NFZ	3962,8359	4679,6778	5396,5197	6113,3616	6830,2035
Połączona	31322,0034	37389,843	43457,6826	49525,5222	55593,3618

## 3 WYNIKI

### 3.1 Scenariusz podstawowy

Terapia fumaranem dimetylu pozwala na uzyskanie dodatkowego efektu zdrowotnego w porównaniu z pozostałymi lekami uwzględnionymi w analizie. Największy dodatkowy efekt terapeutyczny stwierdzono dla porównania fumaranu dimetylu vs Betaferon lub Extavia, natomiast najmniejszy dla porównania z preparatem Rebif w dawce 44 mcg.

**Największą część kosztów terapii stwardnienia rozsianego fumaranem dimetylu stanowią koszty nabycia preparatów, a następnie koszty związane z określonym stopniem EDSS (**

Ryc. 9). Koszty podania i monitorowania leków stanowią niewielką część kosztów całkowitych. Największy koszt całkowity spośród ocenianych terapii dotyczy leczenia preparatem Rebif w dawce 44 mcg a następnie octanem glatirameru.

Stwierdzono dominację terapii preparatem Tecfidera® nad leczeniem preparatem Rebif w dawce 44 mcg.

Oszacowana wartość ICUR dla fumaranu dimetylu względem preparatu Rebif w dawce 44 mcg i octanu glatirameru nie przekracza progu efektywności kosztów określonego ustawą.\*

Wyniki zamieszczono w postaci tabeli (Tab. 69) i rycin (Ryc. 7,

Ryc. 9).

---

\* 3x PKB na mieszkańca, tj. 111 381 zł



Zgodnie z minimalnymi wymaganiami oszacowano ceny zbytu netto preparatu przy której wartość ICUR wynosi 3x PKB na mieszkańca, tj. 111 381 zł (Tab. 68).

[REDACTED]

Zmiana perspektywy analizy prowadzi do zmniejszenia wartości ICUR (por. Tab. 69 i Tab. 71), przez co uzyskane wartości ICUR dla preparatu Avonex i Betaferon znalazły się poniżej progu efektywności kosztowej. Z perspektywy połączonej terapia preparatem Tecfidera® (przy wprowadzeniu RSS zaproponowanego przez zleceniodawcę) dominuje nad terapią preparatem Rebif i octanem glatimeru (Tab. 71).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 68

[REDACTED]

Komparator	Perspektywa	Koszt rocznej terapii preparatem Tecfidera® brutto [zł]	Cena zbytu netto opakowania 56 kapsułek po 240 mg [zł]	Cena zbytu netto opakowania 14 kapsułek po 120 mg [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]

**Tab. 69**
**Wyniki analizy: scenariusz podstawowy, perspektywa NFZ**

	QALY	Koszt leku [zł]	Koszty podania [zł]	Koszty EDSS [zł]	Koszt II linii [zł]	Koszt całkowity [zł]	ICUR [zł/QALY]
Fumaran dimetylu	6,548		6 174,20	107 548,11	38 470,17		
Avonex	6,396		6 067,30	110 754,64	39 914,02		
Różnica względem Avonex	0,152		106,91	-3 206,53	-1 443,85		
Rebif 44	6,442		5 723,06	109 386,10	47 852,70		
Różnica względem Rebif 44	0,105		451,15	-1 837,99	-9 382,53		
Betaferon	6,233		6 502,11	109 918,83	28 186,17		
Różnica względem Betaferon	0,315		-327,90	-2 370,72	10 284,00		
Extavia	6,233		6 502,11	109 918,83	28 186,17		
Różnica względem Extavia	0,315		-327,90	-2 370,72	10 284,00		
Octan glatirameru	6,292		6 305,64	109 602,73	33 868,92		
Różnica względem octanu glatirameru	0,255		-131,43	-2 054,62	4 601,25		

Tab. 70

Wyniki analizy: scenariusz podstawowy, perspektywa NFZ

	QALY	Koszt leku [zł]	Koszty podania [zł]	Koszty EDSS [zł]	Koszt II linii [zł]	Koszt całkowity [zł]	ICUR [zł/QALY]
Fumaran dimetylu	6,548		6 174,20	107 548,11	38 470,17		
Avonex	6,396		6 067,30	110 754,64	39 914,02		
Różnica względem Avonex	0,152		106,91	-3 206,53	-1 443,85		
Rebif 44	6,442		5 723,06	109 386,10	47 852,70		
Różnica względem Rebif 44	0,105		451,15	-1 837,99	-9 382,53		
Betaferon	6,233		6 502,11	109 918,83	28 186,17		
Różnica względem Betaferon	0,315		-327,90	-2 370,72	10 284,00		
Extavia	6,233		6 502,11	109 918,83	28 186,17		
Różnica względem Extavia	0,315		-327,90	-2 370,72	10 284,00		
Octan glatirameru	6,292		6 305,64	109 602,73	33 868,92		
Różnica względem octanu glatirameru	0,255		-131,43	-2 054,62	4 601,25		

**Tab. 71**  
**Wyniki analizy: scenariusz podstawowy, perspektywa połączona**

	QALY	Koszt leku [zł]	Koszty podania [zł]	Koszty EDSS [zł]	Koszt II linii [zł]	Koszt całkowity [zł]	ICUR [zł/QALY]
Fumaran dimetylu	6,548		6 176,63	598 972,77	38 470,75		
Avonex	6,396		6 072,33	606 286,70	39 914,62		
Różnica względem Avonex	0,152		104,29	-7 313,93	-1 443,87		
Rebif 44	6,442		5 727,60	603 710,15	47 853,41		
Różnica względem Rebif 44	0,105		449,03	-4 737,39	-9 382,67		
Betaferon	6,233		6 505,68	612 548,69	28 186,59		
Różnica względem Betaferon	0,315		-329,05	-13 575,93	10 284,15		
Extavia	6,233		6 505,68	612 548,69	28 186,59		
Różnica względem Extavia	0,315		-329,05	-13 575,93	10 284,15		
Octan glatirameru	6,292		6 308,14	611 099,52	33 869,42		
Różnica względem octanu glatirameru	0,255		-131,52	-12 126,76	4 601,32		

**Tab. 72**  
**Wyniki analizy: scenariusz podstawowy, perspektywa połączona**

	QALY	Koszt leku [zł]	Koszty podania [zł]	Koszty EDSS [zł]	Koszt II linii [zł]	Koszt całkowity [zł]	ICUR [zł/QALY]
Fumaran dimetylu	6,548		6 176,63	598 972,77	38 470,75		
Avonex	6,396		6 072,33	606 286,70	39 914,62		
Różnica względem Avonex	0,152		104,29	-7 313,93	-1 443,87		
Rebif 44	6,442		5 727,60	603 710,15	47 853,41		
Różnica względem Rebif 44	0,105		449,03	-4 737,39	-9 382,67		
Betaferon	6,233		6 505,68	612 548,69	28 186,59		
Różnica względem Betaferon	0,315		-329,05	-13 575,93	10 284,15		
Extavia	6,233		6 505,68	612 548,69	28 186,59		
Różnica względem Extavia	0,315		-329,05	-13 575,93	10 284,15		
Octan glatirameru	6,292		6 308,14	611 099,52	33 869,42		
Różnica względem octanu glatirameru	0,255		-131,52	-12 126,76	4 601,32		

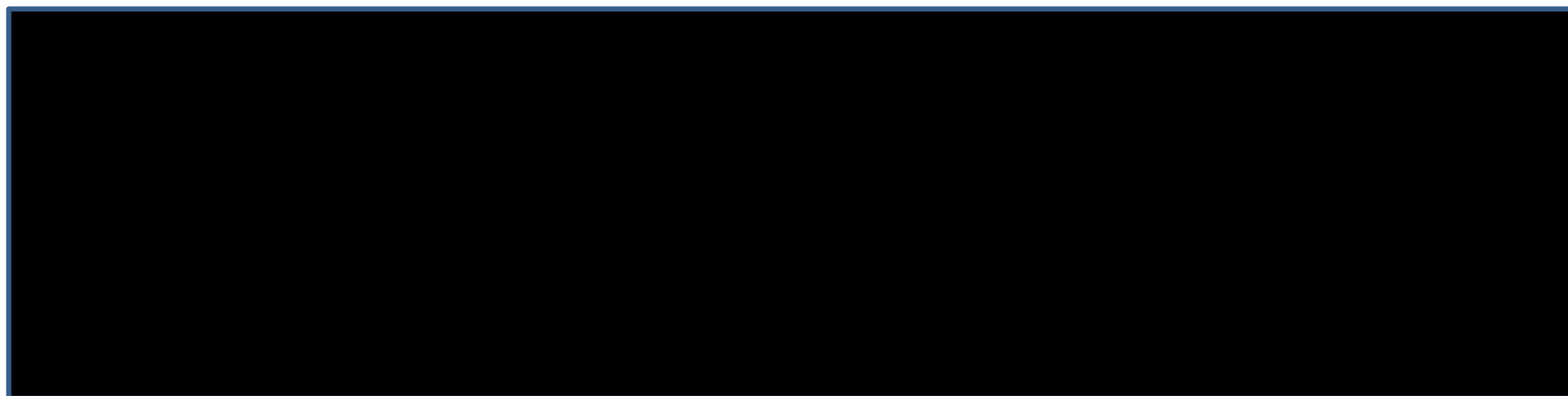
Ryc. 7

Wartość ICUR dla fumaranu dimetylu względem porównywanych leków: scenariusz podstawowy, perspektywa NFZ.



Ryc. 8

Wartość ICUR dla fumaranu dimetylu względem porównywanych leków: scenariusz podstawowy, perspektywa połączona.



**Ryc. 9**

**Koszty związane z terapią stwardnienia rozsianego według kategorii: scenariusz podstawowy, perspektywa NFZ, z RSS.**



## 3.2 Analiza wrażliwości

### 3.2.1 Analiza deterministyczna

#### *Perspektywa NFZ i połączona*

Wyniki analizy wrażliwości zestawiono w Tab. 75 [redacted] i Tab. 76 [redacted] dla perspektywy NFZ i w Tab. 77 [redacted] i

Tab. 78 [redacted] dla perspektywy połączonej.

#### *Perspektywa społeczna*

Uwzględnienie kosztów z perspektywy społecznej spowodowało większe zmniejszenie wartości ICUR niż zmiana perspektywy NFZ na połączoną. Z perspektywy społecznej maksymalnie 5-letnia terapia fumanem dimetylu jest dominująca względem preparatu Rebif w dawce 44 mcg oraz octanu glatirameru. Wartość ICUR dla pozostałych porównań jest poniżej progu efektywności kosztowej (

Tab. 73 [redacted]

Tab.

73

Analiza wrażliwości: perspektywa społeczna [redacted]

	QALY	$\Delta$ QALY między Tecfidera® a komparatorem	Koszt całkowity [zł]	$\Delta$ koszt całkowity między Tecfidera® a komparatorem [zł]	ICUR dla Tecfidera® względem komparatora [zł/QALY]	Cena progowa† [zł]
<b>Leczenie immunomodulujące ograniczone do 5 lat</b>						
TECFIDERA®	6,548	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
AVONEX	6,396	0,152	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
REBIF 44	6,442	0,105	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
BETAFERON	6,233	0,315	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
EXTAVIA	6,233	0,315	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
OCTAN GLA-TIRAMERU	6,292	0,255	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Bez ograniczenia czasu leczenia immunomodulującego</b>						
TECFIDERA®	6,947	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
AVONEX	6,698	0,249	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
REBIF 44	6,752	0,195	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
BETAFERON	6,436	0,51	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
EXTAVIA	6,436	0,51	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
OCTAN GLA-	6,529	0,418	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



	QALY	ΔQALY między Tecfidera® a komparatorem	Koszt całkowity [zł]	Δkoszt całkowity między Tecfidera® a komparatorem [zł]	ICUR dla Tecfidera® względem komparatora [zł/QALY]	Cena progowa [zł]
TIRAMERU						

**Tab. 74**

**Analiza wrażliwości: perspektywa społeczna**

	QALY	ΔQALY między Tecfidera® a komparatorem	Koszt całkowity [zł]	Δkoszt całkowity między Tecfidera® a komparatorem [zł]	ICUR dla Tecfidera® względem komparatora [zł/QALY]	Cena progowa [zł]
<b>Leczenie immunomodulujące ograniczone do 5 lat</b>						
TECFIDERA®	6,548	-				
AVONEX	6,396	0,152				
REBIF 44	6,442	0,105				
BETAFERON	6,233	0,315				
EXTAVIA	6,233	0,315				
OCTAN GLA-TIRAMERU	6,292	0,255				
<b>Bez ograniczenia czasu leczenia immunomodulującego</b>						
TECFIDERA®	6,947	-				
AVONEX	6,698	0,249				
REBIF 44	6,752	0,195				
BETAFERON	6,436	0,51				
EXTAVIA	6,436	0,51				
OCTAN GLA-TIRAMERU	6,529	0,418				

**Tab. 75**

**Analiza wrażliwości: perspektywa NFZ**

	QALY	ΔQALY między Tecfidera® a komparatorem	Koszt całkowity [zł]	Δkoszt całkowity między Tecfidera® a komparatorem [zł]	ICUR dla Tecfidera® względem komparatora [zł/QALY]	Cena progowa [zł]
<b>Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych</b>						
TECFIDERA®	5,905	-				
AVONEX	5,770	0,135				
REBIF 44	5,812	0,093				

	QALY	$\Delta$ QALY między Tecfidera® a komparatorem	Koszt całkowity [zł]	$\Delta$ koszt całkowity między Tecfidera® a komparatorem [zł]	ICUR dla Tecfidera® względem komparatora [zł/QALY]	Cena progowa [zł]
BETAFERON	5,635	0,27				
EXTAVIA	5,635	0,27				
OCTAN GLA-TIRAMERU	5,689	0,216				
<b>Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych</b>						
TECFIDERA®	8,576	-				
AVONEX	8,361	0,216				
REBIF 44	8,426	0,15				
BETAFERON	8,096	0,48				
EXTAVIA	8,096	0,48				
OCTAN GLA-TIRAMERU	8,175	0,401				
<b>Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% efektów zdrowotnych</b>						
TECFIDERA®	8,576	-				
AVONEX	8,361	0,216				
REBIF 44	8,426	0,15				
BETAFERON	8,096	0,48				
EXTAVIA	8,096	0,48				
OCTAN GLA-TIRAMERU	8,175	0,401				
<b>Wartości użyteczności stanów EDSS z ankiety brytyjskiej</b>						
TECFIDERA®	6,653	-				
AVONEX	6,505	0,148				
REBIF 44	6,551	0,102				
BETAFERON	6,351	0,303				
EXTAVIA	6,351	0,303				
OCTAN GLA-TIRAMERU	6,408	0,245				
<b>Bez uwzględnienia AE</b>						
TECFIDERA®	6,562	-				
AVONEX	6,454	0,108				
REBIF 44	6,487	0,075				
BETAFERON	6,283	0,279				

Fumaran dimetylu (Tecfidera®) w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozlanego – analiza ekonomiczna

	QALY	ΔQALY między Tecfidera® a komparatorem	Koszt całkowity [zł]	Δkoszt całkowity między Tecfidera® a komparatorem [zł]	ICUR dla Tecfidera® względem komparatora [zł/QALY]	Cena progowa [zł]
EXTAVIA	6,283	0,279				
OCTAN GLA-TIRAMERU	6,311	0,25				
Taki sam odsetek zaprzestających leczenie na podstawie najmniejszej wartości z MTC (wartość dla preparatu Betaferon i Extavia)						
TECFIDERA®	6,576	-				
AVONEX	6,413	0,163				
REBIF 44	6,482	0,094				
BETAFERON	6,234	0,342				
EXTAVIA	6,234	0,342				
OCTAN GLA-TIRAMERU	6,296	0,281				
Brak ograniczenia leczenia immunomodulującego do 5 lat						
TECFIDERA®	6,947	-				
AVONEX	6,698	0,249				
REBIF 44	6,752	0,195				
BETAFERON	6,436	0,51				
EXTAVIA	6,436	0,51				
OCTAN GLA-TIRAMERU	6,529	0,418				
Zmiana struktury udziału leków w II linii: brak leczenia 20%, fingolimod 67,4%, natalizumab 12,6%						
TECFIDERA®	6,540	-				
AVONEX	6,387	0,152				
REBIF 44	6,432	0,107				
BETAFERON	6,227	0,312				
EXTAVIA	6,227	0,312				
OCTAN GLA-TIRAMERU	6,285	0,254				
Zwiększenie kosztów EDSS o 19%						
TECFIDERA®	6,548	-				
AVONEX	6,396	0,152				
REBIF 44	6,442	0,105				
BETAFERON	6,233	0,315				

	QALY	$\Delta$ QALY między Tecfidera® a komparatorem	Koszt całkowity [zł]	$\Delta$ koszt całkowity między Tecfidera® a komparatorem [zł]	ICUR dla Tecfidera® względem komparatora [zł/QALY]	Cena progowa [zł]
EXTAVIA	6,233	0,315				
OCTAN GLA-TIRAMERU	6,292	0,255				
<b>Zmniejszenie kosztów EDSS o 19%</b>						
TECFIDERA®	6,548	-				
AVONEX	6,396	0,152				
REBIF 44	6,442	0,105				
BETAFERON	6,233	0,315				
EXTAVIA	6,233	0,315				
OCTAN GLA-TIRAMERU	6,292	0,255				
<b>Zwiększenie kosztów leczenia rzutu o 19%</b>						
TECFIDERA®	6,548	-				
AVONEX	6,396	0,152				
REBIF 44	6,442	0,105				
BETAFERON	6,233	0,315				
EXTAVIA	6,233	0,315				
OCTAN GLA-TIRAMERU	6,292	0,255				
<b>Zmniejszenie kosztu leczenia rzutu o 19%</b>						
TECFIDERA®	6,548	-				
AVONEX	6,396	0,152				
REBIF 44	6,442	0,105				
BETAFERON	6,233	0,315				
EXTAVIA	6,233	0,315				
OCTAN GLA-TIRAMERU	6,292	0,255				
<b>20-letni horyzont czasowy</b>						
TECFIDERA®	6,388	-				
AVONEX	6,252	0,136				
REBIF 44	6,294	0,094				
BETAFERON	6,116	0,272				
EXTAVIA	6,116	0,272				

	QALY	ΔQALY między Tecfidera® a komparatorem	Koszt całkowity [zł]	Δkoszt całkowity między Tecfidera® a komparatorem [zł]	ICUR dla Tecfidera® względem komparatora [zł/QALY]	Cena progowa† [zł]
OCTAN GLA-TIRAMERU	6,171	0,217				

**Tab. 76**

**Analiza wrażliwości: perspektywa NFZ**

	QALY	ΔQALY między Tecfidera® a komparatorem	Koszt całkowity [zł]	Δkoszt całkowity między Tecfidera® a komparatorem [zł]	ICUR dla Tecfidera® względem komparatora [zł/QALY]	Cena progowa† [zł]
<b>Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych</b>						
TECFIDERA®	5,905	-				
AVONEX	5,770	0,135				
REBIF 44	5,812	0,093				
BETAFERON	5,635	0,27				
EXTAVIA	5,635	0,27				
OCTAN GLA-TIRAMERU	5,689	0,216				
<b>Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych</b>						
TECFIDERA®	8,576	-				
AVONEX	8,361	0,216				
REBIF 44	8,426	0,15				
BETAFERON	8,096	0,48				
EXTAVIA	8,096	0,48				
OCTAN GLA-TIRAMERU	8,175	0,401				
<b>Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% efektów zdrowotnych</b>						
TECFIDERA®	8,576	-				
AVONEX	8,361	0,216				
REBIF 44	8,426	0,15				
BETAFERON	8,096	0,48				
EXTAVIA	8,096	0,48				
OCTAN GLA-TIRAMERU	8,175	0,401				
<b>Wartości użyteczności stanów EDSS z ankiety brytyjskiej</b>						
TECFIDERA®	6,653	-				

	QALY	$\Delta$ QALY między Tecfidera® a komparatorem	Koszt całkowity [zł]	$\Delta$ koszt całkowity między Tecfidera® a komparatorem [zł]	ICUR dla Tecfidera® względem komparatora [zł/QALY]	Cena progowa [zł]
AVONEX	6,505	0,148				
REBIF 44	6,551	0,102				
BETAFERON	6,351	0,303				
EXTAVIA	6,351	0,303				
OCTAN GLA-TIRAMERU	6,408	0,245				
<b>Bez uwzględnienia AE</b>						
TECFIDERA®	6,562	-				
AVONEX	6,454	0,108				
REBIF 44	6,487	0,075				
BETAFERON	6,283	0,279				
EXTAVIA	6,283	0,279				
OCTAN GLA-TIRAMERU	6,311	0,25				
<b>Taki sam odsetek zaprzestających leczenie na podstawie najmniejszej wartości z MTC (wartość dla preparatu Betaferon i Extavia)</b>						
TECFIDERA®	6,576	-				
AVONEX	6,413	0,163				
REBIF 44	6,482	0,094				
BETAFERON	6,234	0,342				
EXTAVIA	6,234	0,342				
OCTAN GLA-TIRAMERU	6,296	0,281				
<b>Brak ograniczenia leczenia immunomodulującego do 5 lat</b>						
TECFIDERA®	6,947	-				
AVONEX	6,698	0,249				
REBIF 44	6,752	0,195				
BETAFERON	6,436	0,51				
EXTAVIA	6,436	0,51				
OCTAN GLA-TIRAMERU	6,529	0,418				
<b>Zmiana struktury udziału leków w II linii: brak leczenia 20%, fingolimod 67,4%, natalizumab 12,6%</b>						
TECFIDERA®	6,540	-				

*Fumaran dimetylu (Tecfidera®) w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozlanego – analiza ekonomiczna*

	QALY	ΔQALY między Tecfidera® a komparatorem	Koszt całkowity [zł]	Δkoszt całkowity między Tecfidera® a komparatorem [zł]	ICUR dla Tecfidera® względem komparatora [zł/QALY]	Cena progowa† [zł]
AVONEX	6,387	0,152				
REBIF 44	6,432	0,107				
BETAFERON	6,227	0,312				
EXTAVIA	6,227	0,312				
OCTAN GLA-TIRAMERU	6,285	0,254				
<b>Zwiększenie kosztów EDSS o 19%</b>						
TECFIDERA®	6,548	-				
AVONEX	6,396	0,152				
REBIF 44	6,442	0,105				
BETAFERON	6,233	0,315				
EXTAVIA	6,233	0,315				
OCTAN GLA-TIRAMERU	6,292	0,255				
<b>Zmniejszenie kosztów EDSS o 19%</b>						
TECFIDERA®	6,548	-				
AVONEX	6,396	0,152				
REBIF 44	6,442	0,105				
BETAFERON	6,233	0,315				
EXTAVIA	6,233	0,315				
OCTAN GLA-TIRAMERU	6,292	0,255				
<b>Zwiększenie kosztów leczenia rzutu o 19%</b>						
TECFIDERA®	6,548	-				
AVONEX	6,396	0,152				
REBIF 44	6,442	0,105				
BETAFERON	6,233	0,315				
EXTAVIA	6,233	0,315				
OCTAN GLA-TIRAMERU	6,292	0,255				
<b>Zmniejszenie kosztu leczenia rzutu o 19%</b>						
TECFIDERA®	6,548	-				

	QALY	$\Delta$ QALY między Tecfidera® a komparatorem	Koszt całkowity [zł]	$\Delta$ koszt całkowity między Tecfidera® a komparatorem [zł]	ICUR dla Tecfidera® względem komparatora [zł/QALY]	Cena progowa† [zł]
AVONEX	6,396	0,152				
REBIF 44	6,442	0,105				
BETAFERON	6,233	0,315				
EXTAVIA	6,233	0,315				
OCTAN GLA-TIRAMERU	6,292	0,255				
<b>20-letni horyzont czasowy</b>						
TECFIDERA®	6,388	-				
AVONEX	6,252	0,136				
REBIF 44	6,294	0,094				
BETAFERON	6,116	0,272				
EXTAVIA	6,116	0,272				
OCTAN GLA-TIRAMERU	6,171	0,217				

**Tab. 77**
**Analiza wrażliwości: perspektywa połączona**

	QALY	$\Delta$ QALY między Tecfidera® a komparatorem	Koszt całkowity [zł]	$\Delta$ koszt całkowity między Tecfidera® a komparatorem [zł]	ICUR dla Tecfidera® względem komparatora [zł/QALY]	Cena progowa† [zł]
<b>Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych</b>						
TECFIDERA®	5,905	-				
AVONEX	5,770	0,135				
REBIF 44	5,812	0,093				
BETAFERON	5,635	0,27				
EXTAVIA	5,635	0,27				
OCTAN GLA-TIRAMERU	5,689	0,216				
<b>Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych</b>						
TECFIDERA®	8,576	-				
AVONEX	8,361	0,216				
REBIF 44	8,426	0,15				



*Fumaran dimetylu (Tecfidera®) w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozlanego – analiza ekonomiczna*

	QALY	ΔQALY między Tecfidera® a komparatorem	Koszt całkowity [zł]	Δkoszt całkowity między Tecfidera® a komparatorem [zł]	ICUR dla Tecfidera® względem komparatora [zł/QALY]	Cena progowa† [zł]
BETAFERON	8,096	0,48				
EXTAVIA	8,096	0,48				
OCTAN GLA-TIRAMERU	8,175	0,401				
<b>Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% efektów zdrowotnych</b>						
TECFIDERA®	8,576	-				
AVONEX	8,361	0,216				
REBIF 44	8,426	0,15				
BETAFERON	8,096	0,48				
EXTAVIA	8,096	0,48				
OCTAN GLA-TIRAMERU	8,175	0,401				
<b>Wartości użyteczności stanów EDSS z ankiety brytyjskiej</b>						
TECFIDERA®	6,653	-				
AVONEX	6,505	0,148				
REBIF 44	6,551	0,102				
BETAFERON	6,351	0,303				
EXTAVIA	6,351	0,303				
OCTAN GLA-TIRAMERU	6,408	0,245				
<b>Bez uwzględnienia AE</b>						
TECFIDERA®	6,562	-				
AVONEX	6,454	0,108				
REBIF 44	6,487	0,075				
BETAFERON	6,283	0,279				
EXTAVIA	6,283	0,279				
OCTAN GLA-TIRAMERU	6,311	0,25				
<b>Taki sam odsetek zaprzestających leczenie na podstawie najmniejszej wartości (wartość dla preparatu Extavia i Betaferon)</b>						
TECFIDERA®	6,576	-				
AVONEX	6,413	0,163				
REBIF 44	6,482	0,094				

	QALY	ΔQALY między Tecfidera® a komparatorem	Koszt całkowity [zł]	Δkoszt całkowity między Tecfidera® a komparatorem [zł]	ICUR dla Tecfidera® względem komparatora [zł/QALY]	Cena progowa† [zł]
BETAFERON	6,234	0,342				
EXTAVIA	6,234	0,342				
OCTAN GLA-TIRAMERU	6,296	0,281				
Brak ograniczenia leczenia immunomodulującego do 5 lat.						
TECFIDERA®	6,947	-				
AVONEX	6,698	0,249				
REBIF 44	6,752	0,195				
BETAFERON	6,436	0,51				
EXTAVIA	6,436	0,51				
OCTAN GLA-TIRAMERU	6,529	0,418				
Zmiana struktury udziału leków w II linii: brak leczenia 20%, fingolimod 67,4%, natalizumab 12,6%						
TECFIDERA®	6,540	-				
AVONEX	6,387	0,152				
REBIF 44	6,432	0,107				
BETAFERON	6,227	0,312				
EXTAVIA	6,227	0,312				
OCTAN GLA-TIRAMERU	6,285	0,254				
Zwiększenie kosztów EDSS o 19%						
TECFIDERA®	6,548	-				
AVONEX	6,396	0,152				
REBIF 44	6,442	0,105				
BETAFERON	6,233	0,315				
EXTAVIA	6,233	0,315				
OCTAN GLA-TIRAMERU	6,292	0,255				
Zmniejszenie kosztów EDSS o 19%						
TECFIDERA®	6,548	-				
AVONEX	6,396	0,152				
REBIF 44	6,442	0,105				
BETAFERON	6,233	0,315				

*Fumaran dimetylu (Tecfidera®) w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozlanego – analiza ekonomiczna*

	QALY	ΔQALY między Tecfidera® a komparatorem	Koszt całkowity [zł]	Δkoszt całkowity między Tecfidera® a komparatorem [zł]	ICUR dla Tecfidera® względem komparatora [zł/QALY]	Cena progowa† [zł]
EXTAVIA	6,233	0,315				
OCTAN GLA-TIRAMERU	6,292	0,255				
<b>Zwiększenie kosztów leczenia rzutu o 19%</b>						
TECFIDERA®	6,548	-				
AVONEX	6,396	0,152				
REBIF 44	6,442	0,105				
BETAFERON	6,233	0,315				
EXTAVIA	6,233	0,315				
OCTAN GLA-TIRAMERU	6,292	0,255				
<b>Zmniejszenie kosztu leczenia rzutu o 19%</b>						
TECFIDERA®	6,548	-				
AVONEX	6,396	0,152				
REBIF 44	6,442	0,105				
BETAFERON	6,233	0,315				
EXTAVIA	6,233	0,315				
OCTAN GLA-TIRAMERU	6,292	0,255				
<b>20-letni horyzont</b>						
TECFIDERA®	6,388	-				
AVONEX	6,252	0,136				
REBIF 44	6,294	0,094				
BETAFERON	6,116	0,272				
EXTAVIA	6,116	0,272				
OCTAN GLA-TIRAMERU	6,171	0,217				

**Tab. 78**
**Analiza wrażliwości: perspektywa połączona**

	QALY	ΔQALY między Tecfidera® a komparatorem	Koszt całkowity [zł]	Δkoszt całkowity między Tecfidera® a komparatorem [zł]	ICUR dla Tecfidera® względem komparatora [zł/QALY]	Cena pro-gowa† [zł]
<b>Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych</b>						
TECFIDERA®	5,905	-				
AVONEX	5,770	0,135				
REBIF 44	5,812	0,093				
BETAFERON	5,635	0,27				
EXTAVIA	5,635	0,27				
OCTAN GLA-TIRAMERU	5,689	0,216				
<b>Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych</b>						
TECFIDERA®	8,576	-				
AVONEX	8,361	0,216				
REBIF 44	8,426	0,15				
BETAFERON	8,096	0,48				
EXTAVIA	8,096	0,48				
OCTAN GLA-TIRAMERU	8,175	0,401				
<b>Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% efektów zdrowotnych</b>						
TECFIDERA®	8,576	-				
AVONEX	8,361	0,216				
REBIF 44	8,426	0,15				
BETAFERON	8,096	0,48				
EXTAVIA	8,096	0,48				
OCTAN GLA-TIRAMERU	8,175	0,401				
<b>Wartości użyteczności stanów EDSS z ankiety brytyjskiej</b>						
TECFIDERA®	6,653	-				
AVONEX	6,505	0,148				
REBIF 44	6,551	0,102				
BETAFERON	6,351	0,303				
EXTAVIA	6,351	0,303				
OCTAN GLA-TIRAMERU	6,408	0,245				

*Fumaran dimetylu (Tecfidera®) w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozlanego – analiza ekonomiczna*

	QALY	ΔQALY między Tecfidera® a komparatorem	Koszt całkowity [zł]	Δkoszt całkowity między Tecfidera® a komparatorem [zł]	ICUR dla Tecfidera® względem komparatora [zł/QALY]	Cena progowa† [zł]
<b>Bez uwzględnienia AE</b>						
TECFIDERA®	6,562	-				
AVONEX	6,454	0,108				
REBIF 44	6,487	0,075				
BETAFERON	6,283	0,279				
EXTAVIA	6,283	0,279				
OCTAN GLA-TIRAMERU	6,311	0,25				
<b>Taki sam odsetek zaprzestających leczenie na podstawie najmniejszej wartości (wartość dla preparatu Extavia i Betaferon)</b>						
TECFIDERA®	6,576	-				
AVONEX	6,413	0,163				
REBIF 44	6,482	0,094				
BETAFERON	6,234	0,342				
EXTAVIA	6,234	0,342				
OCTAN GLA-TIRAMERU	6,296	0,281				
<b>Brak ograniczenia leczenia immunomodulującego do 5 lat</b>						
TECFIDERA®	6,947	-				
AVONEX	6,698	0,249				
REBIF 44	6,752	0,195				
BETAFERON	6,436	0,51				
EXTAVIA	6,436	0,51				
OCTAN GLA-TIRAMERU	6,529	0,418				
<b>Zmiana struktury udziału leków w II linii: brak leczenia 20%, fingolimod 67,4%, natalizumab 12,6%</b>						
TECFIDERA®	6,540	-				
AVONEX	6,387	0,152				
REBIF 44	6,432	0,107				
BETAFERON	6,227	0,312				
EXTAVIA	6,227	0,312				
OCTAN GLA-TIRAMERU	6,285	0,254				

	QALY	ΔQALY między Tecfidera® a komparatorem	Koszt całkowity [zł]	Δkoszt całkowity między Tecfidera® a komparatorem [zł]	ICUR dla Tecfidera® względem komparatora [zł/QALY]	Cena progowa† [zł]
<b>Zwiększenie kosztów EDSS o 19%</b>						
TECFIDERA®	6,548	-				
AVONEX	6,396	0,152				
REBIF 44	6,442	0,105				
BETAFERON	6,233	0,315				
EXTAVIA	6,233	0,315				
OCTAN GLA-TIRAMERU	6,292	0,255				
<b>Zmniejszenie kosztów EDSS o 19%</b>						
TECFIDERA®	6,548	-				
AVONEX	6,396	0,152				
REBIF 44	6,442	0,105				
BETAFERON	6,233	0,315				
EXTAVIA	6,233	0,315				
OCTAN GLA-TIRAMERU	6,292	0,255				
<b>Zwiększenie kosztów leczenia rzutu o 19%</b>						
TECFIDERA®	6,548	-				
AVONEX	6,396	0,152				
REBIF 44	6,442	0,105				
BETAFERON	6,233	0,315				
EXTAVIA	6,233	0,315				
OCTAN GLA-TIRAMERU	6,292	0,255				
<b>Zmniejszenie kosztu leczenia rzutu o 19%</b>						
TECFIDERA®	6,548	-				
AVONEX	6,396	0,152				
REBIF 44	6,442	0,105				
BETAFERON	6,233	0,315				
EXTAVIA	6,233	0,315				
OCTAN GLA-TIRAMERU	6,292	0,255				
<b>20-letni horyzont</b>						
TECFIDERA®	6,388	-				

Fumaran dimetylu (Tecfidera®) w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozlanego – analiza ekonomiczna

	QALY	ΔQALY między Tecfidera® a komparatorem	Koszt całkowity [zł]	Δkoszt całkowity między Tecfidera® a komparatorem [zł]	ICUR dla Tecfidera® względem komparatora [zł/QALY]	Cena progowa† [zł]
AVONEX	6,252	0,136				
REBIF 44	6,294	0,094				
BETAFERON	6,116	0,272				
EXTAVIA	6,116	0,272				
OCTAN GLA-TIRAMERU	6,171	0,217				

**Tab. 79**
**Szczegółowe wyniki scenariusza bez ograniczenia czasowego leczenia immunomodulującego: perspektywa NFZ**

	QALY	Koszt leku [zł]	Koszty podania [zł]	Koszty EDSS [zł]	Koszt II linii [zł]	Koszt całkowity [zł]	ICUR [zł/QALY]
Fumaran dimetylu	6,947		8 839,48	101 273,97	147 734,22		
Avonex	6,698		8 453,71	106 066,34	147 347,39		
Różnica względem Avonex	0,249		385,77	-4 792,37	386,83		
Rebif 44	6,752		7 565,42	104 263,97	164 828,08		
Różnica względem Rebif 44	0,195		1 274,06	-2 990,00	-17 093,86		
Betaferon	6,436		9 674,81	105 076,09	112 580,00		
Różnica względem Betaferon	0,51		-835,33	-3 802,12	35 154,22		
Extavia	6,436		9 674,81	105 076,09	112 580,00		
Różnica względem Extavia	0,51		-835,33	-3 802,12	35 154,22		
Octan glatirameru	6,529		8 995,69	104 656,63	128 280,76		
Różnica względem octanu glatirameru	0,418		-156,21	-3 382,66	19 453,46		



Tab. 80

Szczegółowe wyniki scenariusza bez ograniczenia czasowego leczenia immunomodulującego: perspektywa NFZ

	QALY	Koszt leku [zł]	Koszty podania [zł]	Koszty EDSS [zł]	Koszt II linii [zł]	Koszt całkowity [zł]	ICUR [zł/QALY]
Fumaran dimetylu	6,947		8 839,48	101 273,97	147 734,22		
Avonex	6,698		8 453,71	106 066,34	147 347,39		
Różnica względem Avonex	0,249		385,77	-4 792,37	386,83		
Rebif 44	6,752		7 565,42	104 263,97	164 828,08		
Różnica względem Rebif 44	0,195		1 274,06	-2 990,00	-17 093,86		
Betaferon	6,436		9 674,81	105 076,09	112 580,00		
Różnica względem Betaferon	0,51		-835,33	-3 802,12	35 154,22		
Extavia	6,436		9 674,81	105 076,09	112 580,00		
Różnica względem Extavia	0,51		-835,33	-3 802,12	35 154,22		
Octan glatirameru	6,529		8 995,69	104 656,63	128 280,76		
Różnica względem octanu glatirameru	0,418		-156,21	-3 382,66	19 453,46		

**Tab. 81**
**Szczegółowe wyniki scenariusza bez ograniczenia czasowego leczenia immunomodulującego: perspektywa połączona**

	QALY	Koszt leku [zł]	Koszty podania [zł]	Koszty EDSS [zł]	Koszt II linii [zł]	Koszt całkowity [zł]	ICUR [zł/QALY]
Fumaran dimetylu	6,947		8 842,95	578 093,09	147 736,42		
Avonex	6,698		8 460,73	589 827,49	147 349,59		
Różnica względem Avonex	0,249		382,22	-11 734,39	386,83		
Rebif 44	6,752		7 571,42	586 858,60	164 830,53		
Różnica względem Rebif 44	0,195		1 271,53	-8 765,51	-17 094,11		
Betaferon	6,436		9 680,12	599 768,53	112 581,68		
Różnica względem Betaferon	0,51		-837,17	-21 675,43	35 154,74		
Extavia	6,436		9 680,12	599 768,53	112 581,68		
Różnica względem Extavia	0,51		-837,17	-21 675,43	35 154,74		
Octan glatirameru	6,529		8 999,26	597 592,03	128 282,67		
Różnica względem octanu glatirameru	0,418		-156,31	-19 498,93	19 453,75		

Tab. 82

Szczegółowe wyniki scenariusza bez ograniczenia czasowego leczenia immunomodulującego: perspektywa połączona

	QALY	Koszt leku [zł]	Koszty podania [zł]	Koszty EDSS [zł]	Koszt II linii [zł]	Koszt całkowity [zł]	ICUR [zł/QALY]
Fumaran dimetylu	6,947		8 842,95	578 093,09	147 736,42		
Avonex	6,698		8 460,73	589 827,49	147 349,59		
Różnica względem Avonex	0,249		382,22	-11 734,39	386,83		
Rebif 44	6,752		7 571,42	586 858,60	164 830,53		
Różnica względem Rebif 44	0,195		1 271,53	-8 765,51	-17 094,11		
Betaferon	6,436		9 680,12	599 768,53	112 581,68		
Różnica względem Betaferon	0,51		-837,17	-21 675,43	35 154,74		
Extavia	6,436		9 680,12	599 768,53	112 581,68		
Różnica względem Extavia	0,51		-837,17	-21 675,43	35 154,74		
Octan glatirameru	6,529		8 999,26	597 592,03	128 282,67		
Różnica względem octanu glatirameru	0,418		-156,31	-19 498,93	19 453,75		

### 3.2.2 Analiza probabilistyczna

Wyniki analizy probabilistycznej zamieszczono w tabelach poniżej.


--

Autorzy modelu zwracają uwagę, że wykonywane dwie analizy probabilistyczne (PSA) przy tych samych ustawieniach dla jednego porównania (przy 10 000 iteracji) dają różniące się wyniki. Oznacza to, że przyjęte zakresy zmian parametrów są dość szerokie. Wskazują również prawdopodobną przyczynę rozbieżności pomiędzy wynikami scenariusza podstawowego a wynikami PSA. Podkreślono, że w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości dopuszczono w scenariuszu zmienność wartości prawdopodobieństw przejść między stanami zdrowia mimo, wartości zerowej w scenariuszu podstawowym (tj. brak możliwości zajścia zdarzenia) (Dokument: 05 Manufacturer clarification response).<sup>48</sup>

**Tab. 83**

**Zwiększenie ICUR analizy probabilistycznej względem wyników scenariusza podstawowego.**

	Perspektywa NFZ			Perspektywa połączona		
AVONEX						
REBIF						
BETAFERON						
EXTAVIA						
OCTAN						

**Tab. 84**

**Wyniki analizy probabilistycznej dla fumaranu dimetylu względem leków I linii leczenia stwardnienia rozsianego**

Lek	Inkrementalne QALY			Inkrementalny koszt [zł]			ICUR [zł/QALY]
	Średnia	95%CI		Średnia	95%CI		
Perspektywa NFZ							
Avonex	0,128	-0,122	0,342				
Rebif 44	0,091	-0,146	0,299				
Betaferon	0,270	-0,094	0,679				
Extavia	0,260	-0,096	0,696				
Octan glatirameru	0,199	-0,078	0,462				
Perspektywa połączona							

*Fumaran dimetylu (Tecfidera®) w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej  
stwardnienia rozlanego – analiza ekonomiczna*

Lek	Inkrementalne QALY			Inkrementalny koszt [zł]			ICUR [zł/QALY]
	Średnia	95%CI		Średnia	95%CI		
Avonex	0,128	-0,087	0,344				
Rebif 44	0,084	-0,134	0,276				
Betaferon	0,271	-0,099	0,738				
Extavia	0,266	-0,086	0,667				
Octan glati- rameru	0,198	-0,079	0,465				

**Tab. 85**
**Wyniki analizy probabilistycznej dla fumaranu dimetylu względem leków I linii leczenia stwardnienia rozsianego**

Lek	Inkrementalne QALY			Inkrementalny koszt [zł]				ICUR [zł/QALY]
	Średnia	95%CI	95%CI	Średnia	95%CI	95%CI	95%CI	
<b>Perspektywa NFZ</b>								
Avonex	0,126	-0,099	0,362					
Rebif 44	0,079	-0,158	0,294					
Betaferon	0,262	-0,105	0,722					
Extavia	0,273	-0,099	0,732					
Octan glati-rameru	0,207	-0,069	0,478					
<b>Perspektywa połączona</b>								
Avonex	0,131	-0,088	0,345					
Rebif 44	0,088	-0,155	0,299					
Betaferon	0,268	-0,094	0,684					
Extavia	0,266	-0,096	0,656					
Octan glati-rameru	0,207	-0,049	0,466					

## 4 DYSKUSJA

### 4.1 Metody i wyniki

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dla analiz ekonomicznych określonych Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2.04.2012 roku analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy połączonej. Dodatkowo przedstawiono wyniki z perspektywy społecznej jako jeden ze scenariuszy analizy wrażliwości. Analizie nadano formę analizy użyteczności kosztów. Wykorzystano model dostarczony przez podmiot odpowiedzialny. Model zaadaptowano do warunków polskich wprowadzając, tam gdzie to było możliwe, specyficzne dane polskie. W analizie z perspektywy NFZ i połączonej brano pod uwagę bezpośrednie koszty medyczne: diagnostyki i leczenia. Zarówno efekty zdrowotne, jak i koszty, dyskontowano zgodnie z wytycznymi AOTM. Model poddano walidacji.

Aby w pełni oddać wpływ leczenia fumaranu dimetylu na zdrowie pacjentów przyjęto 40-letni horyzont czasowy, mający odpowiadać dożywotniemu horyzontowi czasowemu. W analizie wrażliwości horyzont czasowy zmniejszono do 20 lat za analizą AOTM w stwardnieniu rozsianym.<sup>90</sup> Zmiana horyzontu czasowego zwiększyła wartość ICUR, jednak nie spowodowała zmiany wniosków z analizy.

W modelu założono, że terapia lekami immunomodulującymi będzie stosowana do momentu spełnienia kryteriów przerwania leczenia: przejście do postaci SPMS lub EDSS>6, lub zaprzestania leczenia z innych przyczyn (na podstawie danych z badań klinicznych). Obecnie czas trwania leczenia stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego wynosi maksymalnie 5 lat, co uwzględniono w modelu. W ramach analizy wrażliwości zrealizowano scenariusz zakładający zniesienie ograniczenia czasowego leczenia immunomodulującego. Przedłużenie leczenia immunomodulującego zostało pozytywnie zainicjowane przez Radę Przejrzystości,<sup>89</sup> jednak do chwili obecnej (moment przygotowania analiz) program lekowy leczenia stwardnienia rozsianego nie został zmieniony.

Model dostarczony przez zleceniodawcę zakładał, że pacjenci przerywający leczenie z innych przyczyn niż zmiana postaci choroby lub wartość EDSS>6 nie stosowali innych leków immunomodulujących. W Polsce jest refundowana II linia leczenia stwardnienia rozsianego. Pacjenci po nieskuteczności I linii najprawdopodobniej będą stosować leki z droższej II linii. Tym samym model zaadaptowano do polskich zasad refundacyjnych poprzez wprowadzenie możliwości przejścia pacjentów do leczenia II linii. Zmiany w modelu zostały zwalidowane przez firmę zewnętrzną.



[REDACTED]

Zmiana perspektywy na połączoną i społeczną powoduje zwiększenie kosztów stanu niepełnosprawności, tym samym zwiększając efektywność kosztową technologii o większej skuteczności spowalniania progresji choroby, tj. fumaranu dimetylu. Zmniejszenie ICUR względem perspektywy NFZ dla perspektywy społecznej wyniosło 33%, 42%, 36% odpowiednio vs preparat Avonex, Betaferon, Extavia, natomiast dla perspektywy połączonej odpowiednio 21%, 26%, 23%. Zmiana perspektywy spowodowała dominację preparatu Tecfidera® nad octanem glatirameru. Dominacja względem preparatu Rebif obserwowana z perspektywy NFZ i połączonej pozostała bez zmian.

[REDACTED]

[REDACTED] Autorzy modelu zwracają uwagę, że wykonywane dwie analizy probabilistyczne przy tych samych ustawieniach dla jednego porównania (przy 10 000 iteracji) dają różniące się wyniki. Wskazują, że małe zmiany wartości analizowanych parametrów mają duży wpływ na wyniki analizy. Podkreślono, że w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości dopuszczono w scenariuszu zmienność wartości prawdopodobieństw przejść między stanami zdrowia mimo, wartości zerowej w scenariuszu podstawowym (tj. brak możliwości zajścia zdarzenia) (Dokument: 05 Manufacturer clarification response).<sup>48</sup>

Okres obserwacyjny w badaniach fumaranu dimetylu wynosił 2 lata, tym samym konieczna była ekstrapolacja danych dotyczących skuteczności leku dla 5-letniego okresu stosowania terapii. Ze względu na brak danych o zaniku skuteczności leczenia w kolejnych latach oraz 5-letni okres leczenia przyjęto założenie o braku zmniejszania skuteczności leków.

## 4.2 Ograniczenia

Jak każde badanie modelowe także i ta analiza posiada ograniczenia. Wyniki niniejszej analizy powinny być rozpatrywane w kontekście następujących faktów.

Nie odnaleziono danych dotyczących rozkładu EDSS w populacji pacjentów wchodzących do programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego tym samym przyjęto dane z badań klinicznych fumaranu dimetylu jako najbardziej wiarygodne. Zgodnie z kryteriami programu lekowego w kohorcie znajdowali się tylko pacjenci z EDSS <7.



W modelu uwzględniono tylko działania niepożądane, które zaobserwowano w badaniach fumaranu dimetylu – podejście konserwatywne. Częstość działań niepożądanych nie zmieniała się w kolejnych latach terapii. Wydaje się to być małym ograniczeniem z uwagi, że obserwowany w badaniach spadek jakości życia był względnie stały w kolejnych latach terapii.<sup>91,92,93</sup> W modelu częstość działań niepożądanych została wykorzystana do oszacowania dekrementu użyteczności towarzyszącego terapii.

Wystąpiła konieczność wykonania założeń dotyczących wartości dekrementów i czasu trwania działań niepożądanych. Założenie przetestowano poprzez analizę scenariusza bez uwzględnienia działań niepożądanych. Spowodowało to zwiększenie wartości ICUR. Zmiany dla octanu glatiramery, preparatu Betaferon i Extavia są niewielkie od 2 do 13%. Największy wpływ na wartość ICUR zaobserwowano względem preparatu Avonex, tj 41%, co jednak nie zmieniło wniosku z analizy dla porównania Tecfidera® vs Avonex. Wynika to w dużej mierze z różnicy w utracie użyteczności pomiędzy terapiami. Zgodnie z wynikami porównania pośredniego stosowanie preparatu Tecfidera® wiąże się z mniejszym ryzykiem zdarzeń niepożądanych.<sup>21</sup>

Wystąpiła konieczność oszacowania wartości parametrów dla każdego EDSS, gdy dane raportowano dla zakresów EDSS. Zastosowano metodę liniową jako najbardziej odpowiednią.

Model zakładał, że 80% pacjentów przerywających leczenie z innych przyczyn niż zmiana postaci choroby lub wartość EDSS>6 przechodziła do II linii leczenia. Niestety nie jest znany odsetek pacjentów, którzy odpadli z leczenia i kwalifikowaliby się do programu lekowego dla II linii. Udział fingolimodu i natalizumabu w II linii w scenariuszu podstawowym jest warunkowany strategią sprzedażową zleceniodawcy. Wykonane założenie dotyczące różnicy w udziałach między natalizumabem a fingolimodem jest zbliżone do zarejestrowanego w styczniu 2014. Ze względu na znaczną różnicę między grudniem 2013 a styczniem 2014 w refundacji tych leków wykonano analizę wrażliwości zmieniając udział natalizumabu w refundacji II linii leczenia stwardnienia rozsianego. Zmiany te nie wpływały znacząco na wartość ICUR od -0,4% do 1,6%. Wykonano również analizę wrażliwości po zrównaniu i zmniejszeniu odsetka zaprzestających leczenie I linią do najniższego obserwowanego spośród ocenianych technologii. Zmiana ta nie wpłynęła na wnioski z analizy.

Założono, że skuteczność leczenia natalizumabem i fingolimodem jest taka sama w I i II linii ze względu na brak badań, w których oceniano skuteczność tych leków w II linii leczenia. Fingolimod i natalizumab stosowane w II linii leczenia uzyskały pozytywną rekomendację AOTM. Tym samym można uznać, że skuteczność tych leków w II linii jest zbliżona do skuteczności w populacji pacjentów nie stosujących wcześniej I linii leczenia.

### 4.3 Wyniki innych analiz

Opis metodyki przeglądu zamieszczono w aneksie 6.1.

W wyniku systematycznego przeglądu odnaleziono 5 publikacji dotyczących analiz ekonomicznych fumaranu dimetylu: 2 opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego: Leeper 2013<sup>94</sup> i Su 2013<sup>95</sup> oraz 3 opisy analizy ekonomicznej zleceniodawcy złożonej do:

- NICE (National Institute for Health and Care Excellence) opublikowany na stronie internetowej NICE<sup>96</sup>;
- Scottish Medicine Consortium (SMC);<sup>97</sup>
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).<sup>98</sup>

Wykonana walidacja konwergencji wykazała zbliżoną strukturę modelu z modelami stosowanymi w analizach ekonomicznych w stwardnieniu rozsianym (patrz 2.16) o czym wspomina NICE w swojej ocenie modelu wnioskodawcy. Model wykorzystany w analizie złożonej do NICE to model wykorzystany również w niniejszej analizie przygotowanej na potrzeby wniosku o refundację preparatu Tecfidera® w Polsce.

Wyniki i metodykę analiz zestawiono w formie tabelarycznej (Tab. 86).

**Tab. 86**  
**Zestawienie metodyki i wyników analiz ekonomicznych odnalezionych w toku przeglądu systematycznego.**

Parametr	Analiza złożona do NICE <sup>96</sup>	Analiza złożona do SMC <sup>97</sup>	Analiza złożona do CADTH <sup>98</sup>	Leeper 2013 <sup>94</sup>	Su 2013 <sup>95</sup>
Technika analityczna	Analiza kosztów-użyteczności	Analiza kosztów-użyteczności	Analiza kosztów-użyteczności	Analiza kosztów-użyteczności	Analiza kosztów-użyteczności
Model	Markowa	Markowa	bd	Markowa	Markowa*
Horyzont analizy	30 lat	30 lat	20 lat	Brak danych	Dożywotni
Stopa dyskontowa	3,5%	3,5%	bd	3%	5%
Kraj analizy	Wielka Brytania	Szkocja	Kanada	Brak danych	Kanada
Komparatory	Beta interferon-1a (Rebif 22 mcg, Rebif 44 mcg, Avonex) Beta interferon-1b (Betaferon) Octan glatimeru Fingolimod Natalizumab	Beta interferon-1a (Rebif 22 mcg, Rebif 44 mcg, Avonex) Beta interferon-1b (Betaferon/Extavia) Octan glatimeru Fingolimod Natalizumab	Beta interferon-1a (Rebif 22 mcg, Rebif 44 mcg, Avonex) Beta interferon-1b (Betaseron) Octan glatimeru Fingolimod Natalizumab	Brak leczenia immunomodulującego Octan glatimeru	Interferon beta-1a (Rebif 44 mcg) Octan glatimeru
Perspektywa	Płatnika (brytyjskiego funduszu zdrowia)	Płatnika	bd	Społeczna	Płatnika (kanadyjskiego Ministra Zdrowia)
ICER	Fumaran dimetylu dominuje w porównaniu z preparatem Avonex, Betaferon, fingolimodem i natalizumabem. vs Rebif 22: 21341 GBP/QALY‡ vs Rebif 44: 15909 GBP/QALY vs octan glatimeru: 19716 GBP/QALY	Po uwzględnieniu patient access scheme (PAS): fumaran dimetylu dominuje w porównaniu z preparatem Avonex, Rebif (44), Betaferon, Extavia, fingolimodem. Vs Rebif 22 14823 GBP/QALY Vs octan glatimeru: 8159 GBP/QALY Vs natalizumab: tańszy ale mniej skuteczny Bez PAS:	Dominacja preparatu Tecfidera nad preparatem Avonex, Rebif 44, Betaseron, fingolimodem. ICUR<46000\$/QALY względem preparatu Rebif 22, Extavia, octanu glatimeru, natalizumabu	Fumaran dimetylu: 1,2 mln USD/QALY† vs brak leczenia immunomodulującego Octan glatimeru: 2,6 mln \$/QALY vs brak leczenia immunomodulującego Fumaran dimetylu: 120 tys. \$/QALY vs octan glatimeru	vs octan glatimeru: 56 649 CAD/QALY** vs Rebif 44 mcg: 10 669 CAD/QALY

Parametr	Analiza złożona do NICE <sup>96</sup>	Analiza złożona do SMC <sup>97</sup>	Analiza złożona do CADTH <sup>98</sup>	Leeper 2013 <sup>94</sup>	Su 2013 <sup>95</sup>
		vs Avonex: 154781 GBP/QALY vs Rebif 22: 124337 GBP/QALY vs Rebif 44: 175779 GBP/QALY vs Betaferon/Extavia: 73724 GBP/QALY vs octan glatimeru: 102830 GBP/QALY vs fingolimod: dominacja vs natalizumab: tańszy, ale mniej skuteczny			

\* wśród autorów wymieniani pracownicy zleceniodawcy, prawdopodobnie ten sam model, który został wykorzystany w niniejszej analizie przygotowanej na potrzeby wniosku o refundację preparatu Tecfidera® w Polsce; \*\* CAD=dolary kanadyjskie; † USD=dolary amerykańskie; ‡ GBP=funt szterling; bd – brak danych

## **5 WNIOSKI**

Terapia stwardnienia rozsianego preparatem Tecfidera® po uwzględnieniu zaproponowanego przez zleceniodawcę instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) dominuje nad terapią preparatem Rebif w dawce 44 mcg oraz jest efektywna kosztowo względem terapii octanem glatirameru. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 6 ANEKS

### 6.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących fumaranu dimetylu w:

- MEDLINE (Ovid): do 07.05.2014,
- Cochrane Library: do 07.05.2014;
- EMBASE: do 07.05.2014.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (I.D.), a następnie sprawdzona przez drugiego (D.G.). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 87, Tab. 89, Tab. 88). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Wyszukiwanie dotyczyło publikacji w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

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

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

<i>Metoda badania:</i>	(analiz ekonomicznych) uwzględniająca koszty i efekty zdrowotne porównywanych technologii
<i>Rodzaj interwencji:</i>	fumaran dimetylu (schemat dawkowania zgodny z ChPL)
<i>Stan publikacji:</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej, lub abstraktu konferencyjnego
<i>Ograniczenia językowe:</i>	publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

Analizy odrzucone wraz z przyczynami odrzucenia zamieszczono w Tab. 90.

**Tab. 87**

**Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (Ovid) w dniu  
07.05.2014 r.**

1	exp Economics/	488938
2	quality of life/	116209
3	value of life/	5894
4	Quality-adjusted life years/	6914
5	models, economic/	6207
6	markov chains/	9637
7	monte carlo method/	19690
8	decision tree/	8724
9	economic\$.tw.	138708
10	(cost? or costing? or costly or costed).tw.	302097
11	(price? or pricing?).tw.	22359
12	(pharmacoeconomic? or (pharmaco adj economic?)).tw.	3294
13	budget\$.tw.	16906
14	expenditure\$.tw.	34051
15	(value adj1 (money or monetary)).tw.	347
16	(fee or fees).tw.	11378
17	quality of life.tw.	132923
18	qol\$.tw.	17648
19	hrqol\$.tw.	6543
20	Quality adjusted life year\$.tw.	5494
21	qaly\$.tw.	4687
22	cba.tw.	8661
23	cea.tw.	15892
24	cua.tw.	787
25	utilit\$.tw.	107960
26	markov\$.tw.	11211
27	monte carlo.tw.	20302
28	(decision adj2 (tree\$ or analys\$ or model\$)).tw.	10728
29	((clinical or critical or patient) adj (path? or pathway?)).tw.	3523
30	(managed adj2 (care or network?)).tw.	16353
31	or/1-30	1113308
32	multiple sclerosis.mp. or exp Multiple Sclerosis/	52973
33	dimethyl fumarate.mp.	261
34	fumaderm.mp.	28
35	BG-12.tw.	40
36	dimethylfumarate.mp.	111
37	Tecfidera.tw.	1
38	33 or 34 or 35 or 36 or 37	317
39	31 and 32 and 38	5

**Tab. 88**
**Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane w dniu 07.05.2014 r.**

1	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees	1835
2	(Multiple Sclerosis):ab,ti,kw	3586
3	#1 or #2	3590
4	(dimethyl fumarate):ab,ti,kw	26
5	(Fumaderm):ab,ti,kw	2
6	(FAG 201):ab,ti,kw	0
7	(FAG-201):ab,ti,kw	0
8	(BG 00012):ab,ti,kw	0
9	(BG-00012):ab,ti,kw	0
10	(BG 12):ab,ti,kw	111
11	(BG-12):ab,ti,kw	25
12	(dimethylfumarate):ab,ti,kw	4
13	tecfidera:ab,ti,kw	0
14	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	124
15	#3 and #14	28
	#15 in Cochrane Reviews	3
	#15 in Other Reviews	0
	#15 in Clinical Trials	23
	#15 in Methods Studies	0
	#15 in Technology Assessments	2
	#15 in Economic Evaluations	0
	#15 in Cochrane Groups	0

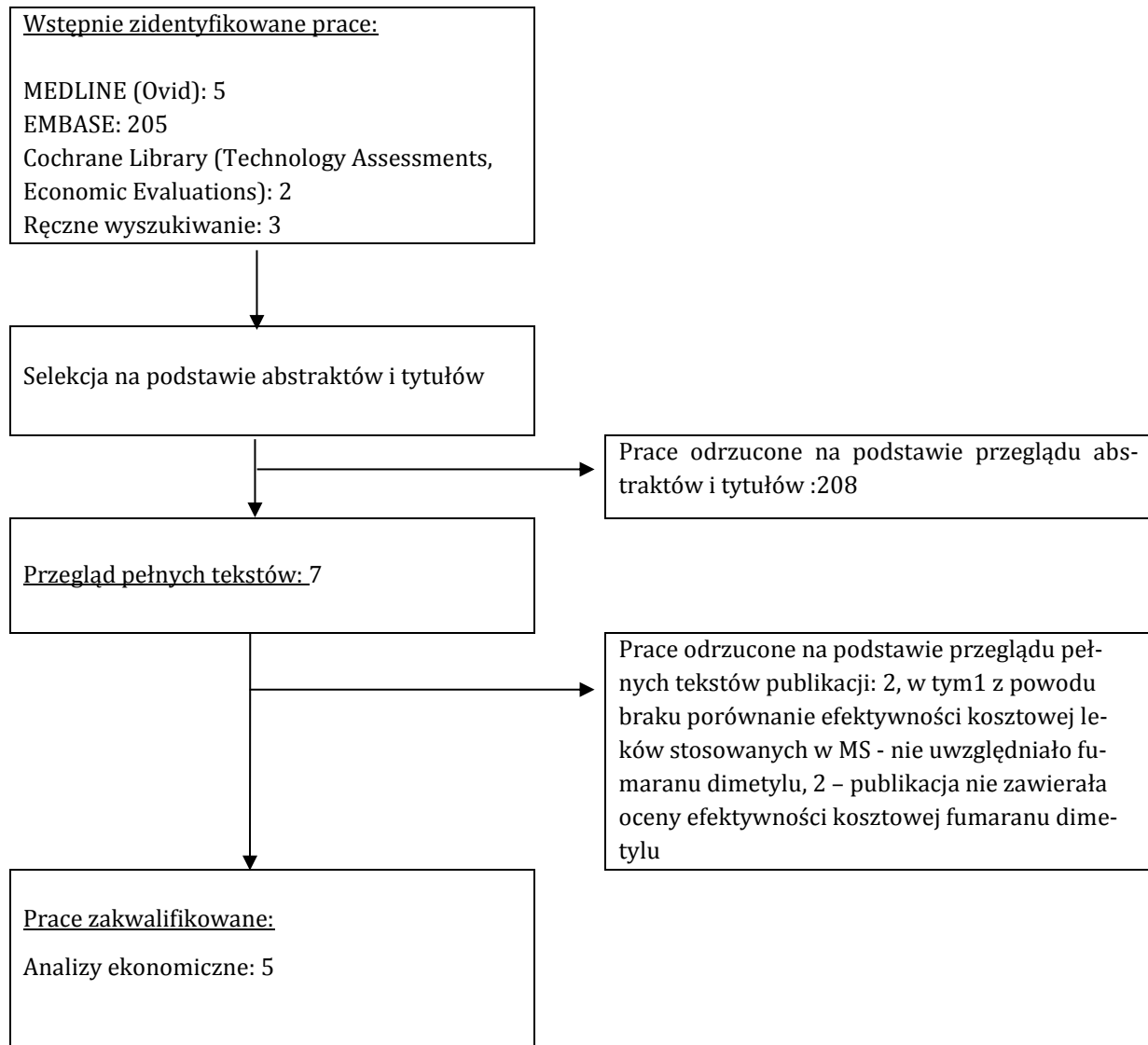


**Tab. 89**

**Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie EMBASE w dniu 07.05.2014 r.**

1	'multiple sclerosis'/exp OR 'multiple sclerosis' AND [embase]/lim	73809
2	'dimethyl fumarate'/exp OR 'dimethyl fumarate' AND [embase]/lim	855
3	'fumaderm'/exp OR 'fumaderm' AND [embase]/lim	233
4	'fag 201' AND 'fag-201' AND [embase]/lim	8
5	'bg 00012' AND 'bg-00012' AND [embase]/lim	51
6	'bg 12'/exp OR 'bg 12' AND ('bg-12'/exp OR 'bg-12') AND [embase]/lim	821
7	'dimethylfumarate'/exp OR 'dimethylfumarate' AND [embase]/lim	858
8	'tecfidera'/exp OR tecfidera AND [embase]/lim	805
9	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	1083
10	'health economics'/exp OR 'health economics' AND [embase]/lim	390041
11	'quality of life'/exp OR 'quality of life' AND [embase]/lim	256071
12	'value of life':ab,ti AND [embase]/lim	150
13	'quality adjusted life year'/exp OR 'quality adjusted life year' AND [embase]/lim	11471
14	'monte carlo method'/exp OR 'monte carlo method' AND [embase]/lim	15309
15	'decision tree'/exp OR 'decision tree' AND [embase]/lim	4641
16	economic*:ab,ti AND [embase]/lim	139982
17	cost*:ab,ti OR costing*:ab,ti OR costly:ab,ti OR costed:ab,ti AND [embase]/lim	350869
18	price*:ab,ti OR pricing*:ab,ti AND [embase]/lim	23376
19	pharmacoeconomic*:ab,ti AND [embase]/lim	5247
20	budget*:ab,ti AND [embase]/lim	15503
21	expenditure*:ab,ti AND [embase]/lim	35978
22	value:ab,ti AND (money:ab,ti OR monetary:ab,ti) AND [embase]/lim	2604
23	fee:ab,ti OR fees:ab,ti AND [embase]/lim	9510
24	'quality of life':ab,ti AND [embase]/lim	171164
25	qol*:ab,ti AND [embase]/lim	29312
26	hrqol*:ab,ti AND [embase]/lim	9603
27	quality:ab,ti AND adjusted:ab,ti AND life:ab,ti AND year*:ab,ti AND [embase]/lim	10410
28	qaly*:ab,ti AND [embase]/lim	7917
29	cba:ab,ti AND [embase]/lim	8659
30	cea:ab,ti AND [embase]/lim	18893
31	cua:ab,ti AND [embase]/lim	570
32	utilit*:ab,ti AND [embase]/lim	130535
33	markov*:ab,ti AND [embase]/lim	11939
34	'monte carlo':ab,ti AND [embase]/lim	19759
35	decision:ab,ti AND (tree*:ab,ti OR analys*:ab,ti OR model*:ab,ti) AND [embase]/lim	59875
36	clinical:ab,ti OR critical:ab,ti OR patient:ab,ti AND (path*:ab,ti OR pathway*:ab,ti) AND [embase]/lim	578451
37	managed:ab,ti AND (care:ab,ti OR network*:ab,ti) AND [embase]/lim	25223
38	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37	1671472
39	#1 AND #9 AND #38	205

**Ryc. 10**  
**Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dotyczących fumaranu dimetylu (diagram QUOROM).**



**Tab. 90**  
**Odrzucone analizy ekonomiczne w toku przeglądu systematycznego.**

Przypis piśmienniczy	Przyczyna odrzucenia
Manouchehrinia A, Constantinescu CS. Cost-effectiveness of disease-modifying therapies in multiple sclerosis. <i>Curr Neurol Neurosci Rep.</i> 2012 Oct;12(5):592-600.	Porównanie efektywności kosztowej leków stosowanych w MS nie uwzględniło fumaranu dimetylu
Dimethyl fumarate for relapsing-remitting multiple sclerosis. <i>Health Technology Assessment Database</i> 2011.	Brak oceny efektywności kosztowej technologii.

## 6.2 Przegląd systematyczny badań użyteczności

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu:

- MEDLINE (PubMed): do 07.05.2014,
- Cochrane Library: do 07.05.2014.

Przeszukiwano również referencje z odnalezionych dokumentów.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (I.D.), a następnie sprawdzona przez drugiego (D.G.). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 91, Tab. 92). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Wyszukiwanie dotyczyło publikacji w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

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

Poszukiwano użyteczności stanów zdrowia dla populacji docelowej analizy, tj. pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

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

<i>Stan zdrowia:</i>	odpowiadający występującemu w modelu, tj. wartości użyteczności dla poszczególnych stanów EDSS lub rzut choroby
<i>Populacja:</i>	chorzy ze stwardnieniem rozsianym, badania w populacji europejskiej
<i>Stan publikacji:</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej,
<i>Ograniczenia językowe:</i>	publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

Założono, że do modelu zostaną wprowadzone wartości użyteczności o największej wiarygodności. Brano pod uwagę: zgodność definicji stanu zdrowia, metodykę wyznaczenia wartości. Starano się odnaleźć publikację prezentującą wartości użyteczności dla największej liczby stanów zdrowia występujących w modelu jednocześnie, co miało zapewnić kompatybilność wartości stanów zdrowia (ta sama metodyka wyznaczenia). Dążono do tego, by wagi użyteczności były uzyskane przy pomocy jednej metody pomiaru.

Poszukiwano wartości użyteczności wyznaczonych dla populacji polskiej a w przypadku braku takich publikacji w populacji europejskiej. Jakość badań oceniano również pod kątem liczebności próby.

**Tab. 91**  
**Strategia wyszukiwania badań użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 07.05.2014 r.**

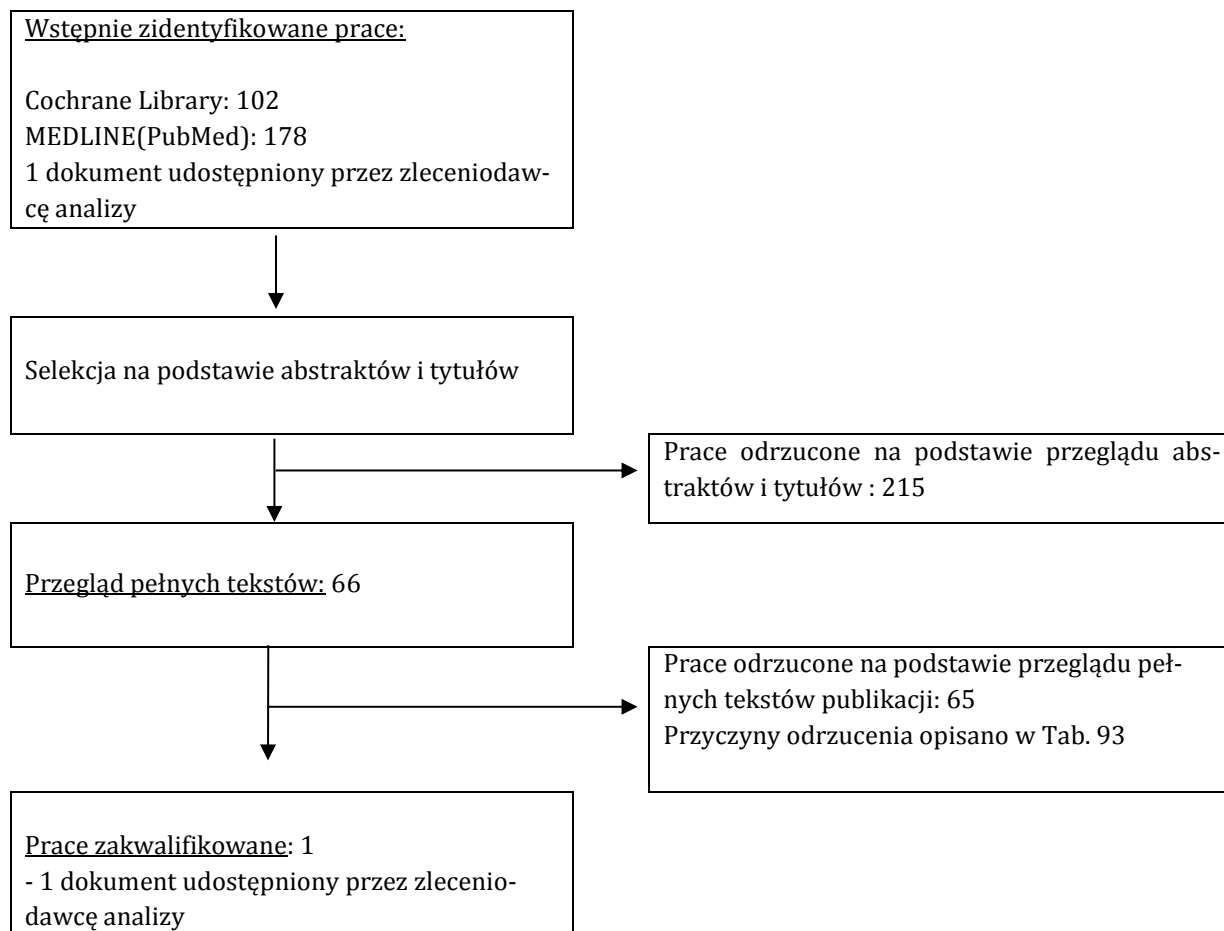
1	short form 36 [tw].	6353
2	SF36 [tw].	760
3	EQ 5D [tw].	2975
4	EuroQoL [tw].	2211
5	health utilities index [tw].	532
6	HUI [tw].	728
7	quality of wellbeing [tw].	289
8	QWB [tw].	167
9	visual analogue scale [tw].	13136
10	VAS [tw].	28693
11	utility [tw].	117048
12	utilities [tw].	4063
13	quality adjusted life [tw].	9711
14	QALY [tw].	4231
15	time trade-off [tw].	767
16	standard gamble [tw].	662
17	health status indicator [tw].	31
18	cost-utility [tw].	2494
19	((#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18))	170433
20	"Multiple Sclerosis"[Mesh]	43257
21	multiple sclerosis [tw]	56111
22	(#20 or #21)	56731
23	EDSS [tw]	2314
24	Expanded Disability Status Scale [tw]	2103
25	Kurtzke [tw]	367
26	(#23 or #24 or #25)	3214
27	(#19 and #22 and #26)	143
28	relapse [tw]	79780
29	(#19 and #22 and #28)	65
30	(#27 or #29)	178

**Tab. 92**

**Strategia wyszukiwania badań użyteczności w bazie Cochrane w dniu 07.05. 2014 r.**

1	(short form 36):ti,ab,kw	2463
2	(SF36):ti,ab,kw	155
3	(EQ 5D):ti,ab,kw	623
4	(EuroQoL):ti,ab,kw	626
5	(health utilities index):ti,ab,kw	339
6	(HUI):ti,ab,kw	52
7	(quality of well being):ti,ab,kw	9561
8	(QWB):ti,ab,kw	33
9	(visual analogue scale):ti,ab,kw	15445
10	(VAS):ti,ab,kw	7948
11	(utility):ti,ab,kw	5589
12	(quality adjusted life):ti,ab,kw	5197
13	(QALY):ti,ab,kw	592
14	(time trade-off):ti,ab,kw	133
15	(standard gamble):ti,ab,kw	94
16	(health status indicator):ti,ab,kw	1331
17	(cost-utility):ti,ab,kw	996
18	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17	38614
19	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees	1835
20	(multiple sclerosis):ti,ab,kw	3586
21	#19 or #20	3590
22	EDSS:ti,ab,kw	318
23	(Expanded Disability Status Scale):ti,ab,kw	386
24	Kurtzke:ti,ab,kw	83
25	#22 or #23 or #24	517
26	#18 and #21 and #25	53
27	relapse:ti,ab,kw	13921
28	#18 and #21 and #27	79
29	#26 or #28	102
	#29 in Cochrane Reviews	19
	#29 in Other Reviews	0
	#29 in Trials	67
	#29 in Methods Studies	2
	#29 in Technology Assessments	0
	#29 in Economic Evaluations	14

**Ryc. 11**  
**Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności (diagram QUO-  
ROM).**



**Tab. 93**  
**Badania użyteczności włączone do analizy.**

Kod	Przypis piśmienniczy
Biogen	Badanie użyteczności na podstawie danych dla populacji badań fumaranu dimetylu, tj. DEFINE i CONFIRM, dane z ankiety brytyjskiej. Dane udostępnione przez zleceniodawcę analizy.

**Tab. 94**  
**Zestawienie odrzuconych publikacji w toku przeglądu badań użyteczności.**

Przypis piśmienniczy	Przyczyna odrzucenia
Beckerman H, Kempen JC, Knol DL, Polman CH, Lankhorst GJ, de G, V. The first 10 years with multiple sclerosis: the longitudinal course of daily functioning. <i>J Rehabil Med</i> 2013; 45(1):68-75.	Brak wartości w zależności od stanu EDSS.
Bell C, Graham J, Earnshaw S, Oleen-Burkey M, Castelli-Haley J, Johnson K. Cost-effectiveness of four immunomodulatory therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a Markov model based on long-term clinical data. <i>J Manag Care Pharm</i> 2007;13:245-61.	Wartości użyteczności dla populacji Ameryki Północnej
Berg J, Lindgren P, Fredrikson S, Kobelt G. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Sweden. <i>Eur J Health Econ</i> 2006;7 Suppl 2:S75-S85.	Dane jak w Kobelt 2006.
Boucekine M, Loundou A, Baumstarck K, Minaya FP, Pelletier J, Ghattas B et al. Using the random forest method to detect a response shift in the quality of life of multiple sclerosis patients: a cohort study. <i>BMC medical research methodology</i> 2013; 13:20.	Brak wartości w zależności od stanu EDSS.
Brola W, Opara J, Fudala M, Czernicki J, Szwejkowski W. [Polish adaptation and validation of the Visual Function Questionnaire (VFQ-25) in multiple sclerosis patients]. <i>Wiadomości lekarskie</i> 2010;63:161-70.	Brak wartości użyteczności.
Caloyer JP, Zhang B, Wang C, Eriksson M, Fredrikson S, Beckmann K et al. Cost-effectiveness analysis of interferon beta-1b for the treatment of patients with a first clinical event suggestive of multiple sclerosis. <i>Clin Ther</i> 2012;34:1132-44.	Wartość użyteczności za publikacją Kobelt 2006.
Campbell JD, McQueen RB, Miravalle A, Corboy JR, Vollmer TL, Nair K. Comparative effectiveness of early natalizumab treatment in JC virus-negative relapsing-remitting multiple sclerosis. <i>Am J Manag Care</i> 2013; 19(4):278-285.	Wartości użyteczności dla populacji Ameryki Północnej.
Casado V, Romero L, Gubieras L, Alonso L, Moral E, Martinez-Yelamos S et al. An approach to estimating the intangible costs of multiple sclerosis according to disability in Catalonia, Spain. <i>Mult Scler</i> 2007;13:800-4.	Brak wartości użyteczności dla wszystkich EDSS z modelu. Względnie mała liczebność populacji (N=211).
Chilcott J, McCabe C, Tappenden P, O'Hagan A, Cooper NJ, Abrams K et al. Modelling the cost effectiveness of interferon beta and glatiramer acetate in the management of multiple sclerosis (Structured abstract). <i>BMJ</i> 2003;326:522-5.	Brak wartości użyteczności w publikacji.
Cohen JT. Walking speed and economic outcomes for walking-impaired patients with multiple sclerosis. <i>Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res</i> 2010;10:595-603.	Opis innych badań użyteczności. Wyznaczono wartości użyteczności w zależności od szybkości chodu.
Dembek C, White LA, Quach J, Szkurhan A, Rashid N, Blasco MR. Cost-effectiveness of injectable disease-modifying therapies for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis in Spain. <i>Eur J Health Econ</i> 2014; 15(4):353-362.	Dane jak w publikacji Kobelt 2006.
Earnshaw SR, Graham J, Oleen-Burkey M, Castelli-Haley J, Johnson K. Cost effectiveness of glatiramer acetate and natalizumab in relapsing-remitting	Wartości użyteczności dla populacji Ameryki Północ-

Przypis piśmienniczy	Przyczyna odrzucenia
multiple sclerosis. Appl Health Econ Health Policy 2009;7:91-108.	nej
Fisk JD, Brown MG, Sketris IS, Metz LM, Murray TJ, Stadnyk KJ. A comparison of health utility measures for the evaluation of multiple sclerosis treatments. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76:58-63.	Wartości użyteczności dla populacji Ameryki Północnej
Fogarty E, Walsh C, Adams R, McGuigan C, Barry M, Tubridy N. Relating health-related Quality of Life to disability progression in multiple sclerosis, using the 5-level EQ-5D. Mult Scler 2013; 19(9):1190-1196.	Względnie mała liczebność próby.
Forbes RB, Lees A, Waugh N, Swingler RJ. Population based cost utility study of interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis. BMJ 1999;319:1529-33.	Inne stany zdrowia niż występujące w modelu.
Gani R, Giovannoni G, Bates D, Kembal B, Hughes S, Kerrigan J. Cost-effectiveness analyses of natalizumab (Tysabri) compared with other disease-modifying therapies for people with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK. Pharmacoeconomics 2008;26:617-27.	Wartości za publikacją Orme 2007.
Grima DT, Torrance GW, Francis G, Rice G, Rosner AJ, Lafortune L. Cost and health related quality of life consequences of multiple sclerosis. Mult Scler 2000;6:91-8.	Wartości użyteczności dla populacji Ameryki Północnej
Hart S, Fonareva I, Merluzzi N, Mohr DC. 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;14:695-703.	Brak wartości użyteczności występujących w modelu.
Haupts M, Elias G, Hardt C, Langenbahn H, Obert H, Pöhlau D et al. [Quality of life in patients with relapsing-relapsing multiple sclerosis in Germany]. Der Nervenarzt 2003;74:144-50.	Brak wartości użyteczności. Jakość życia nie zróżnicowana ze względu na EDSS.
Hemmett L, Holmes J, Barnes M, Russell N. What drives quality of life in multiple sclerosis? QJM 2004;97:671-6.	Brak wartości użyteczności zróżnicowanych w zależności od EDSS. Brak wartości użyteczności dla nawrotu
Henriksson F, Fredrikson S, Masterman T, Jonsson B. Costs, quality of life and disease severity in multiple sclerosis: a cross-sectional study in Sweden. Eur J Neurol 2001;8:27-35.	Brak wartości dla każdego EDSS. Względnie mała liczebność populacji (N=413). Dostępne nowsze badanie w populacji szwedzkiej.
Holmoy T, Celius EG. Cost-effectiveness of natalizumab in multiple sclerosis. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2008;8:11-21.	Brak opisu metodyki użyczenia wartości użyteczności dla populacji norweskiej.
Jankovic SM, Kostic M, Radosavljevic M, Tesic D, Stefanovic-Stoimenov N, Stevanovic I et al. Cost-effectiveness of four immunomodulatory therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a Markov model based on data a Balkan country in socioeconomic transition. Vojnosanit Pregl 2009;66:556-62.	Wartości użyteczności za Bell 2007, tj. dla populacji Ameryki Północnej.
Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, Eckert B. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from five European countries. Mult Scler 2012;18:7-15.	Brak wartości użyteczności dla wszystkich EDSS. (tylko trzy grupy chorych) - badanie TRIBUNE
Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, Kindundu CM, Selchen DH. Treatment experience, burden, and unmet needs (TRIBUNE) in multiple sclerosis: the costs and utilities of MS patients in Canada. J Popul Ther Clin Pharmacol 2012;19:e11-e25.	Wartości użyteczności dla 3 zakresów EDSS – badanie TRIBUNE
Karampampa K, Gustavsson A, van Munster ET, Hupperts RM, Sanders EA, Mostert J et al. Treatment experience, burden, and unmet needs (TRIBUNE) in Multiple Sclerosis study: the costs and utilities of MS patients in The Netherlands. J Med Econ 2013; 16(7):939-950.	Wartości użyteczności dla 3 zakresów EDSS – badanie TRIBUNE
Kobelt G, Berg J, Atherly D, Hadjimichael O. Costs and quality of life in mul-	Wartości użyteczności dla



Przypis piśmienniczy	Przyczyna odrzucenia
multiple sclerosis: a cross-sectional study in the United States. <i>Neurology</i> 2006;66:1696-702.	populacji Ameryki Północnej
Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Anten B, Ekman M, Jongen PJ et al. Costs and quality of life in multiple sclerosis in The Netherlands. <i>Eur J Health Econ</i> 2006;7 Suppl 2:S55-S64.	Dane jak w Kobelt 2006.
Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Battaglia M, Lucioni C, Uccelli A. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Italy. <i>Eur J Health Econ</i> 2006;7 Suppl 2:S45-S54.	Dane jak w Kobelt 2006.
Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Elias WG, Flachenecker P, Freidel M et al. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Germany. <i>Eur J Health Econ</i> 2006;7 Suppl 2:S34-S44.	Dane jak w Kobelt 2006.
Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Fredrikson S, Jonsson B. Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatr</i> 2006;77:918-26.	Badanie Kobelt 2006. Brak zróżnicowania wartości użyteczności ze względu na postać choroby.
Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Gerfin A, Lutz J. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Switzerland. <i>Eur J Health Econ</i> 2006;7 Suppl 2:S86-S95.	Dane jak w Kobelt 2006.
Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Izquierdo G, Sanchez-Solino O, Perez-Miranda J et al. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Spain. <i>Eur J Health Econ</i> 2006;7 Suppl 2:S65-S74.	Dane jak w Kobelt 2006.
Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Jonsson B, Stawiarz L, Hillert J. Modeling the cost-effectiveness of a new treatment for MS (natalizumab) compared with current standard practice in Sweden. <i>Mult Scler</i> 2008;14:679-90.	Wartości użyteczności dla populacji szwedzkiej z badania Kobelt 2006.
Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Kerrigan J, Russell N, Nixon R. Costs and quality of life of multiple sclerosis in the United Kingdom. <i>Eur J Health Econ</i> 2006;7 Suppl 2:S96-104.	Dane jak w Kobelt 2006.
Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Plesnilla C, Baumhackl U, Berger T et al. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Austria. <i>Eur J Health Econ</i> 2006;7 Suppl 2:S14-S23.	Dane jak w Kobelt 2006.
Kobelt G, Jonsson L, Fredrikson S. Cost-utility of interferon beta1b in the treatment of patients with active relapsing-remitting or secondary progressive multiple sclerosis. <i>Eur J Health Econ</i> 2003;4:50-9.	Wartości użyteczności za publikacją Heriksson 2001.
Kobelt G, Jonsson L, Henriksson F, Fredrikson S, Jonsson B. Cost-utility analysis of interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis. <i>Int J Technol Assess Health Care</i> 2000;16:768-80.	Mała liczebność próby względem pozostałych badań. Brak wartości użyteczności dla wszystkich EDSS. Ta sama kohorta co w badaniu Henriksson 2001
Kobelt G, Jonsson L, Miltenburger C, Jonsson B. Cost-utility analysis of interferon beta-1B in secondary progressive multiple sclerosis using natural history disease data. <i>Int J Technol Assess Health Care</i> 2002;18:127-38.	Mała liczebność próby względem pozostałych badań. Brak wartości użyteczności dla wszystkich EDSS. Ta sama kohorta co w badaniu Henriksson 2001
Kobelt G, Texier-Richard B, Lindgren P. The long-term cost of multiple sclerosis in France and potential changes with disease-modifying interventions. <i>Mult Scler</i> 2009;15:741-51.	Wartości użyteczności dla populacji francuskiej z badania Kobelt 2006.
Kobelt G. Costs and quality of life for patients with multiple sclerosis in Belgium. <i>Eur J Health Econ</i> 2006;7 Suppl 2:S24-S33.	Dane jak w Kobelt 2006.
Kremenchtzky M, Walt L. Perceptions of health status in multiple sclerosis patients and their doctors. <i>Can J Neurol Sci</i> 2013;40:210-8.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia z modelu.
Landy DC, Hecht EM. Benefit of additional screening for progressive multi-	Brak wartości użyteczności

Przypis piśmienniczy	Przyczyna odrzucenia
focal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis taking natalizumab: a decision analysis. <i>Clin Neuropharmacol</i> 2014; 37(2):45-51.	dla stanów zdrowia z modelu.
Lee S, Baxter DC, Limone B, Roberts MS, Coleman CI. Cost-effectiveness of fingolimod versus interferon beta-1a for relapsing remitting multiple sclerosis in the United States. <i>J Med Econ</i> 2012;15:1088-96.	Wartości użyteczności dla populacji Ameryki Północnej
Moore F, Wolfson C, Alexandrov L, Lapierre Y. Do general and multiple sclerosis-specific quality of life instruments differ? <i>Can J Neurol Sci</i> 2004;31:64-71.	Wartości użyteczności dla populacji Ameryki Północnej
Naci H, Fleurence R, Birt J, Duhig A. The impact of increasing neurological disability of multiple sclerosis on health utilities: a systematic review of the literature. <i>J Med Econ</i> 2010;13:78-89.	Opis innych badań użyteczności.
Nikfar S, Kebriaeezadeh A, Dinarvand R, Abdollahi M, Sahraian MA, Henry D et al. Cost-effectiveness of different interferon beta products for relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis: Decision analysis based on long-term clinical data and switchable treatments. <i>Daru</i> 2013; 21(1):50.	Brak wartości dla wszystkich stanów z modelu.
Noyes K, Bajorska A, Chappel A, Schwid SR, Mehta LR, Weinstock-Guttman B et al. Cost-effectiveness of disease-modifying therapy for multiple sclerosis: a population-based study. <i>Neurology</i> 2011;77:355-63.	Brak wartości użyteczności dla EDSS >7.
Oleen-Burkey M, Castelli-Haley J, Lage MJ, Johnson KP. Burden of a multiple sclerosis relapse: the patient's perspective. <i>Patient</i> 2012;5:57-69.	Wartości użyteczności dla populacji Ameryki Północnej
Orme M, Kerrigan J, Tyas D, Russell N, Nixon R. The effect of disease, functional status, and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK. <i>Value Health</i> . 2007 Jan-Feb;10(1):54-60.	W wyniku przeglądu odnaleziono dane z tej samej ankiety brytyjskiej (udostępnione przez zleceniodawcę analizy), które kumulowały wyniki dla stanów zdrowia o definicji zgodnej z opisem stanów zdrowia w modelu.
Parkin D, Jacoby A, McNamee P, Miller P, Thomas S, Bates D. Treatment of multiple sclerosis with interferon beta: an appraisal of cost-effectiveness and quality of life. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 2000;68:144-9.	Mała liczebność populacji (N=102). Brak wartości użyteczności dla większości EDSS.
Pentek M, Gulacsi L, Rozsa C, Simo M, Iljicsov A, Komoly S et al. Health status and costs of ambulatory patients with multiple sclerosis in Hungary. <i>Ideggyogy Sz</i> 2012;65:316-24.	Mała liczebność próby. N=43
Phillips CJ, Gilmour L, Gale R, Palmer M. A cost utility model of interferon beta-1b in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis (Structured abstract). <i>Journal of Medical Economics</i> 2001;4:35-50.	Wartości użyteczności z badania Kobelt 2000 i Parkin 1998.
Poder K, Ghatavi K, Fisk JD, Campbell TL, Kisely S, Sarty I et al. Social anxiety in a multiple sclerosis clinic population. <i>Mult Scler</i> 2009;15:393-8.	Brak wartości użyteczności w zależności od EDSS. Brak innych wartości użyteczności z modelu.
Prosser LA, Kuntz KM, Bar-Or A, Weinstein MC. Cost-effectiveness of interferon beta-1a, interferon beta-1b, and glatiramer acetate in newly diagnosed non-primary progressive multiple sclerosis. <i>Value Health</i> 2004;7:554-68.	Wartości użyteczności dla populacji Ameryki Północnej
Putzki N, Fischer J, Gottwald K, Reifschneider G, Ries S, Siever A et al. Quality of life in 1000 patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis. <i>Eur J Neurol</i> 2009;16:713-20.	Wartość użyteczności dla pacjentów z EDSS ≥ 7. Brak wartości dla EDSS 7, 8, 9.
Robinson D, Jr., Zhao N, Gathany T, Kim LL, Cella D, Revicki D. Health perceptions and clinical characteristics of relapsing-remitting multiple sclerosis patients: baseline data from an international clinical trial. <i>Curr Med Res</i>	Brak wartości użyteczności. Brak jakości życia w zależności od EDSS.

Przypis piśmienniczy	Przyczyna odrzucenia
Opin 2009;25:1121-30.	
Sanchez-de la Rosa R, Sabater E, Casado MA, Arroyo R. Cost-effectiveness analysis of disease modifying drugs (interferons and glatiramer acetate) as first line treatments in remitting-relapsing multiple sclerosis patients. J Med Econ 2012;15:424-33.	Wartości użyteczności z badania Kobelt 2006 dla Hiszpanii. Brak wartości użyteczności dla wszystkich EDSS.
Szilasiova J, Krokavcova M, Gdovinova Z, Rosenberger J, van Dijk JP. Quality of life in patients with multiple sclerosis in Eastern Slovakia. Disabil Rehabil 2011;33:1587-93.	Brak wartości użyteczności. Brak jakości życia w zależności od EDSS.
Tappenden P, McCabe C, Chilcott J, Simpson E, Nixon R, Madan J et al. Cost-effectiveness of disease-modifying therapies in the management of multiple sclerosis for the Medicare population. Value Health 2009;12:657-65.	Wartości użyteczności dla populacji Ameryki Północnej
Tappenden P, Saccardi R, Confavreux C, Sharrack B, Muraro PA, Mancardi GL et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for secondary progressive multiple sclerosis: an exploratory cost-effectiveness analysis. Bone Marrow Transplant 2010;45:1014-21.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia w modelu.
Thomas S, Thomas PW, Kersten P, Jones R, Green C, Nock A et al. A pragmatic parallel arm multi-centre randomised controlled trial to assess the effectiveness and cost-effectiveness of a group-based fatigue management programme (FACETS) for people with multiple sclerosis. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry 2013; 84:1092-1099.	Brak wartości użyteczności dla stanów EDSS.
Thompson JP, Noyes K, Dorsey ER, Schwid SR, Holloway RG. Quantitative risk-benefit analysis of natalizumab. Neurology 2008;71:357-64.	Wartości użyteczności dla populacji Ameryki Północnej
Touchette DR, Durgin TL, Wanke LA, Goodkin DE. A cost-utility analysis of mitoxantrone hydrochloride and interferon beta-1b in the treatment of patients with secondary progressive or progressive relapsing multiple sclerosis. Clin Ther 2003;25:611-34.	Wartości użyteczności z badania Parkin 1998.
Visschedijk MA, Uitdehaag BM, Klein M, van der Ploeg E, Collette EH, Vleugels L et al. Value of health-related quality of life to predict disability course in multiple sclerosis. Neurology 2004;63:2046-50.	Brak wartości użyteczności. Brak jakości życia w zależności od EDSS.

## 6.3 Dane kosztowe

**Tab. 95**  
**Wycena punktu dla świadczeń w ramach rehabilitacji ogólnoustrojowej w ośrodku dziennym.<sup>99</sup>**

Oddział NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
dolnośląski	Centrum Rehabilitacji i Neuropsychiatrii "Celestyn"	1,03
kujawsko-pomorski	Miejska Przychodnia Specjalistyczna w Toruniu	1,00
lubuski	Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp.	1,10
mazowiecki	Centralny Szpital Kliniczny MSW w Warszawie	1,10
podkarpacki	Centrum Medyczne w Łańcucie	1,11
podlaski	Centrum Medyczne Hansa	0,95
wielkopolski	Boni Fratres Marysiniensis Sp. z o.o. Szpital Zakonu Bonifratrów Św. Benedykta Menni w Piaskach	1,00
<b>Średnia z 7 województw</b>		<b>1,04</b>

**Tab. 96**  
**Wycena punktu dla rehabilitacji neurologicznej.<sup>99</sup>**

Oddział NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
dolnośląski	Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Łużyckie Centrum Medyczne w Lubaniu Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością	1,08
kujawsko-pomorski	Sp Zoz 22 Wojskowy Szpital Uzdrowskowo Rehabilitacyjny Sp Zoz Ciechocinek	1,02
lubuski	Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp.	1,10
mazowiecki	Niepubliczny Zespół Leczniczo-Rehabilitacyjny Centrum Kompleksowej Rehabilitacji Sp. Z O.O.	1,15
podkarpacki	Szpital Wojewódzki Nr 2 Im. Św. Jadwigi Królowej W Rzeszowie	1,11
podlaski	Szpital Wojewódzki Im.Kardynała Stefana Wyszyńskiego	1,1
wielkopolski	Szpital Wojewódzki w Poznaniu	1,18
<b>Średnia z 7 województw</b>		<b>1,11</b>

**Tab. 97**  
**Wycena osobodnia pielęgniarstwa opieki długoterminowej.<sup>99</sup>**

Oddział NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
dolnośląski	Zespół Opieki Zdrowotnej Caritas Diecezji Legnickiej	28,00
kujawsko-pomorski	Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ars Medica Sp. z O.O. w Brodnicy	26,00
lubuski	Dommed	21,60
mazowiecki	Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Pielęgniarska Opieka Domowa S.C.	22,50
podkarpacki	Centrum Medyczne w Łańcucie	27,50
podlaski	Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej "Fidos" S.C.	23,45
wielkopolski	"Ewa" Domowa Opieka Pielęgniarska i Rehabilitacja	25,90
<b>Średnia z 7 województw</b>		<b>24,99</b>

**Tab. 98**  
**Wycena punktu dla świadczeń w ramach poradni neurologicznej.<sup>99</sup>**

Oddział NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
dolnośląski	"Miedziowe Centrum Zdrowia" S.A. w Lubinie	9,2
kujawsko-pomorski	Miejska Przychodnia Specjalistyczna w Toruniu	8,5
lubuski	Aldemed Centrum Medyczne	8,9
mazowiecki	Centralny Szpital Kliniczny MSW w Warszawie	10
podkarpacki	Centrum Medyczne "Medyk"	8,5
podlaski	Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej "Medicus" S.C. Alicja i Dariusz Leończyk	9,3
wielkopolski	Centrum Medyczne HCP Spółka z o.o. NZOZ Centrum Medyczne HCP Lecznictwo Ambulatoryjne	9,2
<b>Średnia z 7 województw</b>		<b>9,09</b>

**Tab. 99**

**Wycena punktu dla świadczeń w ramach poradni kardiologicznej.<sup>99</sup>**

Oddział NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
dolnośląski	"Mieziowe Centrum Zdrowia" S.A. w Lubinie	9,2
kujawsko-pomorski	Miejska Przychodnia Specjalistyczna w Toruniu	8,8
lubuski	105 Szpital Wojskowy z Przychodnią Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Żarach	8,9
mazowiecki	Centralny Szpital Kliniczny MSW w Warszawie	10
podkarpacki	Centrum Medyczne w Łańcucie	8,8
podlaski	NZOZ Promedica Radmacher i wspólnicy S.J.	9,5
wielkopolski	Amika Konsorcjum Medyczne Sp. z o.o.	9,2
<b>Średnia z 7 województw</b>		<b>9,2</b>

**Tab. 100**

**Wycena punktu dla świadczeń psychiatrycznych ambulatoryjnych u dorosłych.<sup>99</sup>**

Oddział NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
dolnośląski	"Zespół Opieki Zdrowotnej" w Kłodzku	9,00
kujawsko-pomorski	Wojewódzka Przychodnia Zdrowia Psychicznego w Bydgoszczy	9,00
lubuski	Samodzielny Publiczny Szpital Dla Nerwowo i Psychiczenie chorych w Międzyrzeczu	9,00
mazowiecki	Samodzielny Wojewódzki Publiczny Zespół Zakładów Psychiatrycznej Opieki Zdrowotnej im. Dr Barbary Borzym w Radomiu	9,00
podkarpacki	Specjalistyczny Psychiatryczny Zespół Opieki Zdrowotnej im. Profesora Antoniego Kępińskiego w Jarosławiu	8,60
podlaski	Samodzielny Publiczny Psychiatryczny Zakład Opieki Zdrowotnej im. dr Stanisława Deresza w Choroszczu	8,80
wielkopolski	SPZOZ Wojewódzki Szpital dla Nerwowo i Psychiczenie Chorych „Dziekanka” im. Aleksandra Piotrowskiego	8,00
<b>Średnia z 7 województw</b>		<b>8,77</b>

**Tab. 101**

**Wycena punktu dla świadczeń psychiatrycznych dla dorosłych.<sup>99</sup>**

Oddział NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
dolnośląski	Wojewódzki Szpital dla Nerwowo i Psychiczenie Chorych w Lubiążu	10,70
kujawsko-pomorski	Wojewódzki Szpital dla Nerwowo i Psychiczenie Chorych im. dr Józefa Bednarza w Świeciu	12,35
lubuski	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny dla Nerwowo i Psychiczenie Chorych Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Ciborzu	10,50
mazowiecki	Samodzielny Wojewódzki Publiczny Zespół Zakładów Psychiatrycznej Opieki Zdrowotnej im. Dr Barbary Borzym w Radomiu	12,00
podkarpacki	Specjalistyczny Psychiatryczny Zespół Opieki Zdrowotnej im. Profesora Antoniego Kępińskiego w Jarosławiu	10,60
podlaski	Samodzielny Publiczny Psychiatryczny Zakład Opieki Zdro-	10,20

---

Oddział NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
	wotnej im. dr Stanisława Deresza w Choroszczy	
wielkopolski	SPZOZ Wojewódzki Szpital dla Nerwowo i Psychicznie Chorych „Dziekanka” im. Aleksandra Piotrowskiego	11,50
<b>Średnia z 7 województw</b>		<b>11,12</b>

## 6.4 Opis sposobu szacowania macierzy

Dane uzyskane w toku szacowania macierzy prawdopodobieństw przejścia pomiędzy stanami EDSS u pacjentów z RRMS (populacja ITT).

Macierz uzyskaną na podstawie wyników dla grupy placebo (Tab. 109) z badań fumaranu dimetylu zamieszczono w Tab. 102. Jak można zauważyć zsumowane prawdopodobieństwa w wierszach uzyskane za pomocą MSM nie zawsze dają liczbę 1. Wynika to ze zbieżnego charakteru algorytmu. Tym samym proporcjonalnie obniżono wszystkie wartości tak by suma w wierszu wynosiła 1. Przekształcone dane zamieszczono w Tab. 103. Zmiana prawdopodobieństwa pozostania w tym samym stanie była niewielka (rzędu  $10^{-5}$ ). Ze względu na małą liczbę obserwacji dla stanów EDSS 8 i 9 w badaniach fumaranu dimetylu (Tab. 109), odrzucono te dane a wartości prawdopodobieństwa dopasowano tak by suma w wierszach wynosiła 1 (sposób oszacowania nowej wartości prawdopodobieństwa np. dla prawdopodobieństwa przejścia z EDSS 5 do 6: prawdopodobieństwo przejścia z EDSS 5 do 6 przez suma prawdopodobieństw dla EDSS 0-7) (Tab. 104). Następnie uzyskaną tabelę uzupełniono dla EDSS 8 i 9 danymi uzyskanymi na podstawie bazy danych London Ontario MS (Tab. 105). Od wartości w wierszu odjęto proporcjonalnie wartość tak by suma w wierszu wynosiła 1 (Tab. 106). Dane uzyskane za pomocą MSM dla bazy London Ontario MS zamieszczono w Tab. 107 a dane o liczbie pacjentów w Tab. 108.

**Tab. 102**

**Macierz prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami EDSS dla RRMS: naturalny przebieg choroby, dane z badań fumaranu dimetylu, dane przed dopasowaniem.**

Z EDSS	Do EDSS										Suma wiersza
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
0	0,3113 0	0,2892 0	0,3118 0	0,0697 7	0,0163 3	0,0013 6	0,0002 2	0,0000 3	0,0000 0	0,0000 0	1,00001 4
1	0,1782 0	0,2314 0	0,4195 0	0,1274 0	0,0387 0	0,0039 3	0,0007 4	0,0001 2	0,0000 1	0,0000 0	1,00000 3
2	0,0597 8	0,1305 0	0,4927 0	0,2151 0	0,0878 2	0,0110 5	0,0024 7	0,0004 6	0,0000 5	0,0000 2	0,99994 2
3	0,0186 3	0,0552 2	0,2997 0	0,3234 0	0,2421 0	0,0444 5	0,0129 9	0,0029 5	0,0004 0	0,0001 3	0,99997
4	0,0045 4	0,0174 4	0,1272 0	0,2518 0	0,4128 0	0,1211 0	0,0484 2	0,0137 7	0,0021 6	0,0007 2	0,99994 8
5	0,0007 9	0,0036 9	0,0333 3	0,0962 0	0,2521 0	0,2957 0	0,2111 0	0,0850 1	0,0165 2	0,0055 1	0,99994
6	0,0001 5	0,0008 4	0,0090 3	0,0341 8	0,1225 0	0,2566 0	0,3275 0	0,1890 0	0,0451 6	0,0150 6	1,00002 8
7	0,0000 4	0,0002 4	0,0030 1	0,0139 8	0,0627 1	0,1860 0	0,3402 0	0,2833 0	0,0829 0	0,0276 5	1,00003 8
8	0,0000 1	0,0001 0	0,0014 0	0,0075 3	0,0395 2	0,1451 0	0,3264 0	0,3328 0	0,1103 0	0,0368 0	0,99996 1
9	0,0000 1	0,0001 0	0,0014 0	0,0075 2	0,0394 9	0,1451 0	0,3263 0	0,3329 0	0,1104 0	0,0368 1	1,00002 8

**Tab. 103**
**Macierz prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami EDSS dla RRMS: naturalny przebieg choroby, dane z badań fumaranu dimetylu, dane po dopasowaniu.**

Z EDSS	Do EDSS										Suma wiersza
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
0	0,31130	0,28920	0,31180	0,06977	0,01633	0,00136	0,00022	0,00003	0,00000	0,00000	1,0000
1	0,17820	0,23140	0,41950	0,12740	0,03870	0,00393	0,00074	0,00012	0,00001	0,00000	1,0000
2	0,05978	0,13051	0,49273	0,21511	0,08783	0,01105	0,00247	0,00046	0,00005	0,00002	1,0000
3	0,01863	0,05522	0,29971	0,32341	0,24211	0,04445	0,01299	0,00295	0,00040	0,00013	1,0000
4	0,00454	0,01744	0,12721	0,25181	0,41282	0,12111	0,04842	0,01377	0,00216	0,00072	1,0000
5	0,00079	0,00369	0,03333	0,09621	0,25212	0,29572	0,21111	0,08502	0,01652	0,00551	1,0000
6	0,00015	0,00084	0,00903	0,03418	0,12250	0,25659	0,32749	0,18899	0,04516	0,01506	1,0000
7	0,00004	0,00024	0,00301	0,01398	0,06271	0,18599	0,34019	0,28329	0,08290	0,02765	1,0000
8	0,00001	0,00010	0,00140	0,00753	0,03952	0,14511	0,32641	0,33281	0,11030	0,03680	1,0000
9	0,00001	0,00010	0,00139	0,00752	0,03949	0,14510	0,32629	0,33289	0,11040	0,03681	1,0000

**Tab. 104**
**Macierz prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami EDSS dla RRMS: naturalny przebieg choroby, dane z badań fumaranu dimetylu, dane po odrzuceniu EDSS>7 i dopasowaniu.**

Z EDSS	Do EDSS										Suma wiersza
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
0	0,31130	0,28920	0,31180	0,06977	0,01633	0,00136	0,00022	0,00003	0,00000	0,00000	1,0000
1	0,17820	0,23140	0,41951	0,12740	0,03870	0,00393	0,00074	0,00012	0,00000	0,00000	1,0000
2	0,05979	0,13052	0,49276	0,21513	0,08783	0,01105	0,00247	0,00046	0,00000	0,00000	1,0000
3	0,01864	0,05525	0,29987	0,32358	0,24224	0,04447	0,01300	0,00295	0,00000	0,00000	1,0000
4	0,00455	0,01749	0,12757	0,25254	0,41401	0,12146	0,04856	0,01381	0,00000	0,00000	1,0000
5	0,00080	0,00377	0,03408	0,09837	0,25779	0,30238	0,21587	0,08693	0,00000	0,00000	1,0000
6	0,00016	0,00090	0,00961	0,03637	0,13035	0,27303	0,34848	0,20110	0,00000	0,00000	1,0000
7	0,00004	0,00028	0,00339	0,01572	0,07050	0,20911	0,38247	0,31850	0,00000	0,00000	1,0000
8	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	1,0000
9	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	1,0000

**Tab. 105**
**Macierz prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami EDSS dla RRMS: naturalny przebieg choroby, dane z badań fumaranu dimetylu, dane po uzupełnieniu EDSS>7 danymi dla bazy London Ontario MS, bez dopasowania.**

Z EDSS	Do EDSS										Suma wiersza
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
0	0,31130	0,28920	0,31180	0,06977	0,01633	0,00136	0,00022	0,00003	0,00000	0,00000	1,00000
1	0,17820	0,23140	0,41950	0,12740	0,03870	0,00393	0,00074	0,00012	0,00001	0,00000	1,00045



*Fumaran dimetylu (Tecfidera®) w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozlanego – analiza ekonomiczna*

Z EDSS	Do EDSS										Suma wiersza
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
2	0,05979	0,13052	0,49276	0,21513	0,08783	0,01105	0,00247	0,00046	0,00045	0,00000	1,000451
3	0,01864	0,05525	0,29987	0,32358	0,24224	0,04447	0,01300	0,00295	0,00404	0,00003	1,004077
4	0,00455	0,01749	0,12757	0,25254	0,41401	0,12146	0,04856	0,01381	0,00669	0,00006	1,006755
5	0,00080	0,00377	0,03408	0,09837	0,25779	0,30238	0,21587	0,08693	0,02330	0,00021	1,023516
6	0,00016	0,00090	0,00961	0,03637	0,13035	0,27303	0,34848	0,20110	0,05627	0,00072	1,056992
7	0,00004	0,00028	0,00339	0,01572	0,07050	0,20911	0,38247	0,31850	0,18882	0,00437	1,193191
8	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,99450	0,00550	1,000000
9	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	1,00000	1,000000

**Tab. 106**  
**Macierz prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami EDSS dla RRMS: naturalny przebieg choroby, dane z badań fumaranu dimetylu, dane po uzupełnieniu EDSS>7 danymi dla bazy London Ontario MS, z dopasowaniem.**

Z EDSS	Do EDSS										Suma wiersza
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
0	0,31130	0,28920	0,31180	0,06977	0,01633	0,00136	0,00022	0,00003	0,00000	0,00000	1,0000
1	0,17812	0,23130	0,41931	0,12734	0,03868	0,00393	0,00074	0,00012	0,00045	0,00000	1,0000
2	0,05976	0,13046	0,49254	0,21503	0,08779	0,01105	0,00246	0,00046	0,00045	0,00000	1,0000
3	0,01856	0,05503	0,29864	0,32226	0,24125	0,04429	0,01294	0,00294	0,00404	0,00003	1,0000
4	0,00452	0,01737	0,12671	0,25084	0,41122	0,12064	0,04823	0,01372	0,00669	0,00006	1,0000
5	0,00079	0,00368	0,03328	0,09606	0,25173	0,29527	0,21079	0,08489	0,02330	0,00021	1,0000
6	0,00015	0,00085	0,00906	0,03430	0,12292	0,25747	0,32862	0,18964	0,05627	0,00072	1,0000
7	0,00004	0,00022	0,00273	0,01268	0,05688	0,16871	0,30858	0,25697	0,18882	0,00437	1,0000
8	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,99450	0,00550	1,0000
9	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	1,00000	1,0000

**Tab. 107**  
**Macierz prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami EDSS dla RRMS: naturalny przebieg choroby, dane z bazy London Ontario MS.**

Z EDSS	Do EDSS										Suma wiersza
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
1	0,0000	0,8164	0,1259	0,0430	0,0051	0,0026	0,0057	0,0008	0,0005	0,0000	1,0000
2	0,0000	0,0000	0,8341	0,1328	0,0147	0,0069	0,0104	0,0005	0,0004	0,0000	1,0000
3	0,0000	0,0000	0,0000	0,8453	0,0637	0,0178	0,0643	0,0047	0,0040	0,0000	1,0000

Z EDSS	Do EDSS										Suma wiersza
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
4	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,6882	0,1548	0,1409	0,0094	0,0067	0,0001	1,0000
5	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,5733	0,3753	0,0278	0,0233	0,0002	1,0000
6	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,8940	0,0490	0,0563	0,0007	1,0000
7	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,8068	0,1888	0,0044	1,0000
8	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,9945	0,0055	1,0000
9	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000	1,0000

**Tab. 108**  
**Populacja pacjentów dla bazy London Ontario MS.**

Z EDSS	Do EDSS										Suma wiersza
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
1	0	85	338	172	11	8	12	2	0	0	628
2	0	0	30	188	20	13	7	0	0	0	258
3	0	0	0	56	60	17	61	2	3	0	199
4	0	0	0	0	2	26	8	0	0	0	36
5	0	0	0	0	0	1	25	2	0	0	28
6	0	0	0	0	0	0	24	11	11	0	46
7	0	0	0	0	0	0	0	1	3	1	5
8	0	0	0	0	0	0	0	0	6	0	6
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

**Tab. 109**  
**Populacja pacjentów dla grupy placebo z badań klinicznych fumaranu dimetylu (pacjenci z RRMS).**

Z EDSS	Do EDSS										Suma wiersza
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
0	205	48	31	3	0	0	0	0	0	0	287
1	56	346	106	17	6	0	0	0	0	0	531
2	38	127	1599	170	41	6	5	0	0	0	1986
3	1	12	174	983	138	10	5	1	0	0	1324
4	2	5	40	133	973	54	14	3	1	0	1225
5	1	0	2	8	44	328	40	9	1	0	433
6	0	0	0	3	9	10	85	13	0	0	120
7	0	0	0	1	0	1	7	19	5	0	33
8	0	0	0	0	0	0	0	2	2	3	7
9	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1

## SPIS TABEL

<b>Tab. 1 Cele analizy z wyszczególnieniem PICO.....</b>	<b>9</b>
Tab. 2 Charakterystyka modelowanej kohorty.....	10
Tab. 3 Sprzedaż refundowanych opakowań preparatu Rebif w 2013 roku.....	12
Tab. 4 Charakterystyka grup pacjentów z bazy London Ontario.....	15
Tab. 5 Macierz prawdopodobieństw przejścia pomiędzy stanami EDSS dla RRMS: naturalny przebieg choroby.....	16
Tab. 6 Prawdopodobieństwo zmiany postaci RRMS do SPMS: naturalny przebieg choroby.....	16
Tab. 7 Macierz prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami EDSS dla SPMS: naturalny przebieg choroby.....	17
Tab. 8 Populacja, dla której wyznaczono macierz prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy EDSS dla SPMS.....	17
Tab. 9 Roczna częstość wystąpienia rzutu w zależności od EDSS w populacji RRMS.....	18
Tab. 10 Roczna częstość rzutu w zależności od EDSS na podstawie publikacji Patzold 1982.....	19
Tab. 11 Rozkład pacjentów doświadczających rzutu w zależności od czasu trwania choroby oraz stanu niepełnosprawności na podstawie ankiety w populacji pacjentów brytyjskich.....	19
Tab. 12 Roczna częstość rzutów w zależności od czasu trwania choroby z publikacji Patzold 1982.....	20
Tab. 13 Liczba rzutów w zależności od EDSS i czasu trwania choroby na rok.....	20
Tab. 14 Krotność zwiększenia śmiertelności populacji ogólnej tak by odpowiadała śmiertelności populacji pacjentów z MS: wartości wprowadzone do modelu.....	21
Tab. 15 Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej Polski (Źródło: GUS).....	22
Tab. 16 Skuteczność leków względem placebo: wpływ na progresję choroby.....	25
Tab. 17 Skuteczność leków względem placebo: współczynnik rocznej częstości rzutów.....	25
Tab. 18 Roczna częstość działań niepożądanych oraz odsetek ciężkich działań niepożądanych.....	28
Tab. 19 Roczne ryzyko zaprzestania leczenia.....	29
Tab. 20 Dane NFZ o liczbie zrefundowanych opakowań natalizumabu i fingolimodu w ujęciu miesięcznym w okresie od stycznia 2013 do stycznia 2014.....	30
Tab. 21 Odsetek pacjentów korzystających z II linii leczenia.....	30
Tab. 22 Zestawienie publikacji zawierających opis badań użyteczności pacjentów z MS w zależności od EDSS.....	32
Tab. 23 Wartości użyteczności na podstawie badań fumaranu dimetylu zmodyfikowane o dane z ankiety brytyjskiej.....	33
Tab. 24 Wartości użyteczności z ankiety brytyjskiej.....	33
Tab. 25 Dekrementy związane z działaniami niepożądanymi leków.....	34
Tab. 26 Cena preparatu Tecfidera® zadeklarowana przez zleceniodawcę analizy.....	36
Tab. 27 Koszt nabycia preparatu Tecfidera® w rocznej terapii stwardnienia rozsianego.....	37
Tab. 28 Koszt nabycia substancji czynnej w rocznej terapii komparatorami.....	37

---

Tab. 29 Koszty refundacji jednostki substancji czynnej komparatorów. ....	38
Tab. 30 Koszt porady ambulatoryjnej i hospitalizacji jednodniowej związanej z wykonaniem programu. ....	39
Tab. 31 Roczny koszt podania substancji czynnych. ....	40
Tab. 32 Koszt monitorowania leczenia w programie lekowym leczenia stwardnienia rozsianego. ....	40
Tab. 33 Koszty niepełnosprawności w zależności od EDSS. ....	41
Tab. 34 Koszty pozostawania w określonym zakresie stanu niepełnosprawności na podstawie zużycia z Orlewska 2005 – podsumowanie oszacowań dla perspektywy NFZ. ....	41
Tab. 35 Roczne zużycie zasobów na podstawie Orlewska 2005. ....	42
Tab. 36 Koszt osobodnia rehabilitacji ogólnoustrojowej w ośrodku/oddziale dziennym. ....	43
Tab. 37 Koszt osobodnia rehabilitacji neurologicznej przewlekłej w warunkach stacjonarnych. ....	44
Tab. 38 Koszt porady ambulatoryjnej. ....	44
Tab. 39 Koszty wizyt domowych. ....	44
Tab. 40 Koszt osobodnia pielęgniarki opieki długoterminowej. ....	44
Tab. 41 Koszt transportu sanitarnego. ....	45
Tab. 42 Koszt stosowania leków wymienionych w publikacji Orlewska 2005. ....	45
Tab. 43 Koszt mg oksybutyniny. ....	46
Tab. 44 Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 2007-2014 (I kwartał) na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego. ....	47
Tab. 45 Koszty stwardnienia rozsianego z perspektywy społecznej w zależności od EDSS. ....	48
Tab. 46 Koszt hospitalizacji pacjentów z rzutem choroby. ....	48
Tab. 47 Zestawienie kosztów leczenia działań niepożądanych wraz z założeniami. ....	49
Tab. 48 Koszt wizyty ambulatoryjnej w poradni kardiologicznej. ....	50
Tab. 49 Koszt hospitalizacji związanej z wystąpieniem ACB. ....	51
Tab. 50 Koszt wizyt w poradni zdrowia psychicznego. ....	51
Tab. 51 Koszt preparatu zawierającego fluoksetynę. ....	51
Tab. 52 Koszt hospitalizacji na oddziale psychiatrycznym. ....	52
Tab. 53 Długość hospitalizacji z powodu epizodu depresyjnego (F.32) w Polsce, w 2009 roku, według Zakładu Organizacji Ochrony Zdrowia Instytutu Psychiatrii i Neurologii. <sup>84</sup> ....	52
Tab. 54 Koszt hospitalizacji związanej z wystąpieniem zakażenia przewodu pokarmowego. ....	52
Tab. 55 Koszt cetyryzyny. ....	52
Tab. 56 Koszt furaginu. ....	53
Tab. 57 Koszt hospitalizacji związanej z infekcją dróg moczowych. ....	53
Tab. 58 Wynik walidacji konwergencji. Zbieżność wyników zdrowotnych dla 30-letniego horyzontu czasowego w modelu i publikacji Gani 2008. ....	54
Tab. 59 Walidacja modelu: dystrybucja pacjentów nie otrzymujących leków immunomodulujących. ....	55
Tab. 60 Walidacja modelu: dystrybucja pacjentów stosujących fumaran dimetylu. ....	56
Tab. 61 Walidacja modelu: dystrybucja pacjentów stosujących fumaran dimetylu po wykluczeniu kryterium przerwania leczenia w modelu po przejściu do SPMS. ....	56
Tab. 62 Charakterystyka kohorty opisanej w publikacji Kingwell 2011. ....	59
Tab. 63 Parametry i ich rozkłady uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości. ....	60

---

---

Tab. 64 Parametry analizy wrażliwości wraz z opisem.....	61
Tab. 65 Różnica pomiędzy kosztem oszacowanym na podstawie dopasowanej krzywej a kosztem empirycznym.....	62
Tab. 66 Koszty niepełnosprawności w zależności od EDSS – analiza wrażliwości, 19% zwiększenie kosztów.....	62
Tab. 67 Koszty niepełnosprawności w zależności od EDSS – analiza wrażliwości, 19% zmniejszenie kosztów.....	63
Tab. 68 Analiza progowa: scenariusz podstawowy [REDACTED].....	65
Tab. 69 Wyniki analizy: scenariusz podstawowy, perspektywa NFZ, [REDACTED].....	66
Tab. 70 Wyniki analizy: scenariusz podstawowy, perspektywa NFZ, [REDACTED].....	67
Tab. 71 Wyniki analizy: scenariusz podstawowy, perspektywa połączona [REDACTED].....	68
Tab. 72 Wyniki analizy: scenariusz podstawowy, perspektywa połączona, [REDACTED].....	69
Tab. 73 Analiza wrażliwości: perspektywa społeczna [REDACTED].....	72
Tab. 74 Analiza wrażliwości: perspektywa społeczna, [REDACTED].....	73
Tab. 75 Analiza wrażliwości: perspektywa NFZ [REDACTED].....	73
Tab. 76 Analiza wrażliwości: perspektywa NFZ, [REDACTED].....	77
Tab. 77 Analiza wrażliwości: perspektywa połączona [REDACTED].....	80
Tab. 78 Analiza wrażliwości: perspektywa połączona, [REDACTED].....	83
Tab. 79 Szczegółowe wyniki scenariusza bez ograniczenia czasowego leczenia immunomodulującego: perspektywa NFZ, [REDACTED].....	88
Tab. 80 Szczegółowe wyniki scenariusza bez ograniczenia czasowego leczenia immunomodulującego: perspektywa NFZ, [REDACTED].....	89
Tab. 81 Szczegółowe wyniki scenariusza bez ograniczenia czasowego leczenia immunomodulującego: perspektywa połączona [REDACTED].....	90
Tab. 82 Szczegółowe wyniki scenariusza bez ograniczenia czasowego leczenia immunomodulującego: perspektywa połączona, [REDACTED].....	91
Tab. 83 Zwiększenie ICUR analizy probabilistycznej względem wyników scenariusza podstawowego.....	92
Tab. 84 Wyniki analizy probabilistycznej dla fumaranu dimetylu względem leków I linii leczenia stwardnienia rozsianego [REDACTED].....	92
Tab. 85 Wyniki analizy probabilistycznej dla fumaranu dimetylu względem leków I linii leczenia stwardnienia rozsianego [REDACTED].....	94
Tab. 86 Zestawienie metodyki i wyników analiz ekonomicznych odnalezionych w toku przeglądu systematycznego.....	99
Tab. 87 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (Ovid) w dniu 07.05.2014 r.....	103
Tab. 88 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane w dniu 07.05.2014 r.....	104
Tab. 89 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie EMBASE w dniu 07.05.2014 r.....	105
Tab. 90 Odrzucone analizy ekonomiczne w toku przeglądu systematycznego.....	106
Tab. 91 Strategia wyszukiwania badań użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 07.05.2014 r.....	108

---

---

Tab. 92 Strategia wyszukiwania badań użyteczności w bazie Cochrane w dniu 07.05. 2014 r. ....	109
Tab. 93 Badania użyteczności włączone do analizy. ....	111
Tab. 94 Zestawienie odrzuconych publikacji w toku przeglądu badań użyteczności. ....	111
Tab. 95 Wycena punktu dla świadczeń w ramach rehabilitacji ogólnoustrojowej w ośrodku dziennym. ....	115
Tab. 96 Wycena punktu dla rehabilitacji neurologicznej. ....	116
Tab. 97 Wycena osobodnia pielęgniarstwa opieki długoterminowej. ....	116
Tab. 98 Wycena punktu dla świadczeń w ramach poradni neurologicznej. ....	116
Tab. 99 Wycena punktu dla świadczeń w ramach poradni kardiologicznej. ....	117
Tab. 100 Wycena punktu dla świadczeń psychiatrycznych ambulatoryjnych u dorosłych. ....	117
Tab. 101 Wycena punktu dla świadczeń psychiatrycznych dla dorosłych. ....	117
Tab. 102 Macierz prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami EDSS dla RRMS: naturalny przebieg choroby, dane z badań fumaranu dimetylu, dane przed dopasowaniem. ....	119
Tab. 103 Macierz prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami EDSS dla RRMS: naturalny przebieg choroby, dane z badań fumaranu dimetylu, dane po dopasowaniu. ....	120
Tab. 104 Macierz prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami EDSS dla RRMS: naturalny przebieg choroby, dane z badań fumaranu dimetylu, dane po odrzuceniu EDSS>7 i dopasowaniu. ....	120
Tab. 105 Macierz prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami EDSS dla RRMS: naturalny przebieg choroby, dane z badań fumaranu dimetylu, dane po uzupełnieniu EDSS>7 danymi dla bazy London Ontario MS, bez dopasowania. ....	120
Tab. 106 Macierz prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami EDSS dla RRMS: naturalny przebieg choroby, dane z badań fumaranu dimetylu, dane po uzupełnieniu EDSS>7 danymi dla bazy London Ontario MS, z dopasowaniem. ....	121
Tab. 107 Macierz prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami EDSS dla RRMS: naturalny przebieg choroby, dane z bazy London Ontario MS. ....	121
Tab. 108 Populacja pacjentów dla bazy London Ontario MS. ....	122
Tab. 109 Populacja pacjentów dla grupy placebo z badań klinicznych fumaranu dimetylu (pacjenci z RRMS). ....	122

## **SPIS RYCIN**

Ryc. 1 Struktura modelu.....	13
Ryc. 2 Krotność zwiększenia śmiertelności populacji ogólnej tak by odpowiadała śmiertelności populacji pacjentów z MS (na podstawie Pokorski 1997).....	22
Ryc. 3 Oszacowanie kosztów leczenia w zależności od stanu EDSS. ....	42
Ryc. 4 Walidacja modelu: dystrybucja pacjentów nieleczonych lekami immunomodulującymi po 1 (a) i 2 roku (b). ....	57
Ryc. 5 Walidacja modelu: dystrybucja pacjentów leczonych fumaranem dimetylu po 1 (a) i 2 roku (b).....	58
Ryc. 6 Walidacja modelu: prawdopodobieństwo zgonu za autorami modelu.....	59
Ryc. 7 Wartość ICUR dla fumaranu dimetylu względem porównywanych leków: scenariusz podstawowy, perspektywa NFZ.....	70
Ryc. 8 Wartość ICUR dla fumaranu dimetylu względem porównywanych leków: scenariusz podstawowy, perspektywa połączona. ....	70
Ryc. 9 Koszty związane z terapią stwardnienia rozsianego według kategorii: scenariusz podstawowy, perspektywa NFZ.....	71
Ryc. 10 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dotyczących fumaranu dimetylu (diagram QUOROM).....	106
Ryc. 11 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności (diagram QUOROM).....	110

## PIŚMIENNICTWO

---

- <sup>1</sup> Kazibutowska Z. Diagnostyka, rokowanie i leczenie w stwardnieniu rozсіяnym w kontekście zagadnień rehabilitacji. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2008;4(supl. A):46-47.
- <sup>2</sup> Wójcik A, Golicki D, Niewada M. Fumaran dimetylu (Tecfidera®) w leczeniu stwardnienia rozсіяnego. Analiza problemu decyzyjnego. HealthQuest 2014.
- <sup>3</sup> Komunikaty NFZ dotyczące refundacji leków w okresie styczeń-grudzień 2013: <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6043> [dostęp: 25.04.2014].
- <sup>4</sup> Chilcott J, McCabe C, Tappenden P, O'Hagan A, Cooper NJ, Abrams K, Claxton K, Miller DH; Cost Effectiveness of Multiple Sclerosis Therapies Study Group. 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*. 2003 Mar 8;326(7388):522; discussion 522.
- <sup>5</sup> NICE. Technology appraisal 32. Multiple sclerosis – beta interferon and glatiramer acetate. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11441/32290/32290.pdf> [dostęp: 25.04.2013].
- <sup>6</sup> NICE. Technology appraisal 127. Multiple sclerosis – natalizumab: guidance. <http://guidance.nice.org.uk/TA127/Guidance/pdf/English> [dostęp: 26.04.2013].
- <sup>7</sup> Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983 Nov;33(11):1444-52.
- <sup>8</sup> Longini IM Jr, Clark WS, Byers RH, Ward JW, Darrow WW, Lemp GF, Hethcote HW. Statistical analysis of the stages of HIV infection using a Markov model. *Stat Med*. 1989 Jul;8(7):831-43.
- <sup>9</sup> Gentleman RC, Lawless JF, Lindsey JC, Yan P. Multi-state Markov models for analysing incomplete disease history data with illustrations for HIV disease. *Stat Med*. 1994 Apr 30;13(8):805-21.
- <sup>10</sup> Andersen PK. Multistate models in survival analysis: a study of nephropathy and mortality in diabetes. *Stat Med*. 1988 Jun;7(6):661-70.
- <sup>11</sup> Duffy SW, Chen HH, Tabar L, Day NE. Estimation of mean sojourn time in breast cancer screening using a Markov chain model of both entry to and exit from the preclinical detectable phase. *Stat Med*. 1995 Jul 30;14(14):1531-43.
- <sup>12</sup> Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain*. 1989 Feb;112 ( Pt 1):133-46.
- <sup>13</sup> Cottrell DA, Kremenchutzky M, Rice GP, Koopman WJ, Hader W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Brain*. 1999 Apr;122 ( Pt 4):625-39.
- <sup>14</sup> Kremenchutzky M, Rice GP, Baskerville J, Wingerchuk DM, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. *Brain*. 2006 Mar;129(Pt 3):584-94.
- <sup>15</sup> Patzold U, Pocklington PR. Course of multiple sclerosis. First results of a prospective study carried out of 102 MS patients from 1976-1980. *Acta Neurol Scand*. 1982 Apr;65(4):248-66.



- <sup>16</sup> Sumelahti ML, Tienari PJ, Wikström J, Salminen TM, Hakama M. Survival of multiple sclerosis in Finland between 1964 and 1993. *Mult Scler.* 2002 Aug;8(4):350-5.
- <sup>17</sup> Sadovnick AD, Ebers GC, Wilson RW, Paty DW. Life expectancy in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology.* 1992 May;42(5):991-4.
- <sup>18</sup> Brønnum-Hansen H, Koch-Henriksen N, Stenager E. Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis. *Brain.* 2004 Apr;127(Pt 4):844-50.
- <sup>19</sup> Pokorski RJ. Long-term survival experience of patients with multiple sclerosis. *J Insur Med.* 1997;29(2):101-6.
- <sup>20</sup> Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2012 r. <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/TrwanieZycia.aspx> [dostęp: 09.05.2014].
- <sup>21</sup> Jaśkowiak K, Wójcik A, Golicki D, Niewada M. Fumaran dimetylu (Tecfiderar) w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego. *Analiza kliniczna. HealthQuest 2014.*
- <sup>22</sup> Polman CH, Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine.* 2006, 354(9): 899-910.
- <sup>23</sup> O'Connor P, Filippi M, Arnason B, et al. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol.* 2009 Oct;8(10):889-97.
- <sup>24</sup> Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012 Sep 20;367(12):1087-97.
- <sup>25</sup> Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, i wsp. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology.* 1995 Jul;45(7):1268-76.
- <sup>26</sup> Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012 Sep 20;367(12):1098-107.
- <sup>27</sup> Kappos L, Radue EW, Connor P, Polman C, Hohlfeld R, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine.* 2010, 362(5): 387-401.
- <sup>28</sup> Ebers GC, Rice G, Lesaux J, Paty D, Oger J, et al. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon (beta)-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet.* 352(9139): 1498-1504.
- <sup>29</sup> Cohen BA, Rivera VM. PRISMS: the story of a pivotal clinical trial series in multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin.* 2010 Apr;26(4):827-38.
- <sup>30</sup> Cadavid D, Wolansky LJ, Skurnick J, et al. Efficacy of treatment of MS with IFNbeta-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. *Neurology.* 2009 Jun 9;72(23):1976-83.
- <sup>31</sup> Bornstein MB, Miller A, Slagle S, Weitzman M, Crystal H, Drexler E, Keilson M, Merriam A, Wassertheil-Smoller S, Spada V, et al. A pilot trial of Cop 1 in exacerbating-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 1987 Aug 13;317(7):408-14.
- <sup>32</sup> Calabrese M, Bernardi V, Atzori M, et al. Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2012 Apr;18(4):418-24.

- <sup>33</sup> Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V. Comparison of Betaferon, Avonex, and Rebif in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2006, 113(5): 283-287.
- <sup>34</sup> Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging—measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001 Mar;49(3):290-7.
- <sup>35</sup> Schwid SR, Panitch HS. Full results of the Evidence of Interferon Dose-Response-European North American Comparative Efficacy (EVIDENCE) study: A multicenter, randomized, assessor-blinded comparison of low-dose weekly versus high-dose, high-frequency interferon (beta)-1a for relapsing multiple sclerosis. *Clinical Therapeutics*. 2007, 29(9): 2031-2048.
- <sup>36</sup> Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1993 Apr;43(4):655-61.
- <sup>37</sup> Paty DW, Li DK. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1993 Apr;43(4):662-7.
- <sup>38</sup> De Stefano N, Sormani MP, Stubinski B, et al. Efficacy and safety of subcutaneous interferon  $\beta$ -1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: further outcomes from the IMPROVE study. *J Neurol Sci*. 2012 Jan 15;312(1-2):97-101.
- <sup>39</sup> De Stefano N, Curtin F, Stubinski B, et al. Rapid benefits of a new formulation of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2010 Jul;16(7):888-92.
- <sup>40</sup> Durelli L, Verdun E, Barbero P, Bergui M, Versino E, et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: Results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet*. 2002, 359(9316): 1453-1460.
- <sup>41</sup> Knobler RL, Greenstein JI, Johnson KP, et al. Systemic recombinant human interferon-beta treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: pilot study analysis and six-year follow-up. *J Interferon Res*. 1993 Oct;13(5):333-40.
- <sup>42</sup> Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol*. 1996 Mar;39(3):285-94.
- <sup>43</sup> Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2010, 362(5): 402-415.
- <sup>44</sup> Revised (2009) Association of British Neurologists' guidelines for prescribing in multiple sclerosis. [http://www.theabn.org/abn/userfiles/file/ABN\\_MS\\_Guidelines\\_2009\\_Final\(1\).pdf](http://www.theabn.org/abn/userfiles/file/ABN_MS_Guidelines_2009_Final(1).pdf) [dostęp: 22.03.2013].
- <sup>45</sup> Mikol DD, Barkhof F, Chang P, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2008 Oct;7(10):903-14.
- <sup>46</sup> Wroe SJ. Effects of dose titration on tolerability and efficacy of interferon beta-1b in people with multiple sclerosis. *J Int Med Res*. 2005 May-Jun;33(3):309-18.

- <sup>47</sup> Dane NFZ o liczbie zrefundowanych opakowań opublikowane w formie komunikatów DGL na stronie NFZ a także w biuletynie informacji publicznej.
- <sup>48</sup> Cost-effectiveness analysis of BG-12 in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. Marzec 2013. Dane udostępnione przez zleceniodawcę analizy. Raport i zawarte w nim dane zostały opublikowane na stronie NICE: <http://guidance.nice.org.uk/TAG/340/Consultation/EvaluationReport/pdf/English> [dostęp: 2014.05.14].
- <sup>49</sup> Orme M, Kerrigan J, Tyas D, Russell N, Nixon R. The effect of disease, functional status, and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK. *Value Health*. 2007 Jan-Feb;10(1):54-60.
- <sup>50</sup> Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Fredrikson S, Jonsson B. Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:918-26.
- <sup>51</sup> Parkin D, Jacoby A, McNamee P, Miller P, Thomas S, Bates D. Treatment of multiple sclerosis with interferon beta: an appraisal of cost-effectiveness and quality of life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:144-9.
- <sup>52</sup> Pentek M, Gulacsi L, Rozsa C, Simo M, Iljicsov A, Komoly S et al. Health status and costs of ambulatory patients with multiple sclerosis in Hungary. *Ideggyogy Sz* 2012;65:316-24.
- <sup>53</sup> Holmoy T, Celius EG. Cost-effectiveness of natalizumab in multiple sclerosis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2008;8:11-21.
- <sup>54</sup> Henriksson F, Fredrikson S, Masterman T, Jonsson B. Costs, quality of life and disease severity in multiple sclerosis: a cross-sectional study in Sweden. *Eur J Neurol* 2001;8:27-35.
- <sup>55</sup> Fogarty E, Walsh C, Adams R, McGuigan C, Barry M, Tubridy N. Relating health-related Quality of Life to disability progression in multiple sclerosis, using the 5-level EQ-5D. *Mult Scler* 2013.
- <sup>56</sup> Putzki N, Fischer J, Gottwald K, Reifschneider G, Ries S, Siever A et al. Quality of life in 1000 patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2009;16:713-20.
- <sup>57</sup> Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, Kindundu CM, Selchen DH. Treatment experience, burden, and unmet needs (TRIBUNE) in multiple sclerosis: the costs and utilities of MS patients in Canada. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2012;19:e11-e25.
- <sup>58</sup> Peninsula Technology Assessment Group. The effectiveness and cost-effectiveness of natalizumab for multiple sclerosis: an evidence review submission from Biogen. 2007 <http://www.hta.ac.uk/erg/reports/1647.pdf> [dostęp 15.07.2013]
- <sup>59</sup> Wniosek o rekomendację dla fingolimodu złożony do NICE przez firmę Novartis. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12170/55812/55812.pdf> [dostęp: 15.07.2013].
- <sup>60</sup> Parsons S, Carnes D, Pincus T, Foster N, Breen A, Vogel S, Underwood M. Measuring troublesomeness of chronic pain by location. *BMC Musculoskelet Disord*. 2006 Apr 5;7:34.
- <sup>61</sup> van Hoek AJ, Underwood A, Jit M, Miller E, Edmunds WJ. The impact of pandemic influenza H1N1 on health-related quality of life: a prospective population-based study. *PLoS One*. 2011 Mar 2;6(3):e17030.
- <sup>62</sup> NICE <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11927/39746/39746.pdf> [dostęp: 07.06.2013].
- <sup>63</sup> Xu R, Insinga RP, Golden W, Hu XH. EuroQol (EQ-5D) health utility scores for patients with migraine. *Qual Life Res*. 2011 May;20(4):601-8.

- <sup>64</sup> NICE. Respiratory tract infections: appendices. <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=download&o=39993> [dostęp: 15.07.2013].
- <sup>65</sup> Neuner JM, Hamel MB, Phillips RS, Bona K, Aronson MD. Diagnosis and management of adults with pharyngitis: a cost effectiveness analysis. *Annals of Internal Medicine* 2003;139(2):113-22.
- <sup>66</sup> Analiza zleceńodawcy dla natalizumabu złożona do NICE. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11701/36109/36109.pdf> [dostęp: 15.07.2013].
- <sup>67</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r.
- <sup>68</sup> Załącznik 1 do Zarządzenia Nr 15/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2014 r.
- <sup>69</sup> Charakterystyka Produktu Leczniczego Gilenaya® (fingolimod).
- <sup>70</sup> Załącznik 2 do Zarządzenia nr 15/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2014 r.
- <sup>71</sup> Orlewska E, Mierzejewski P, Zaborski J, Kruszewska J, Wicha W, Fryze W, Drozdowski W, Skibicka I, Mirowska-Guzel D, Członkowski A, Członkowska A. A prospective study of the financial costs of multiple sclerosis at different stages of the disease. *Eur J Neurol*. 2005 Jan;12(1):31-9.
- <sup>72</sup> Załącznik 1n do Zarządzenia nr 80/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 16 grudnia 2013 r.
- <sup>73</sup> Załącznik 1r do Zarządzenia nr 80/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 16 grudnia 2013 r.
- <sup>74</sup> Załącznik 5a do Zarządzenia nr 82/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 17 grudnia 2013 r.
- <sup>75</sup> Załącznik 1 do Zarządzenia nr 69/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 27 listopada 2013 r.
- <sup>76</sup> Załącznik 1 do Zarządzenia nr 87/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 18 grudnia 2013 r.
- <sup>77</sup> Uchwała Nr 5/2014/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2014 r: Tabela IV.11 <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=7&artnr=6041> [dostęp: 06.05.2014].
- <sup>78</sup> Główny Urząd Statystyczny. Wskaźniki cen i usług konsumpcyjnych. <http://stat.gov.pl/wskazniki-makroekonomiczne/> [dostęp: 06.05.2014].
- <sup>79</sup> Blahova Dusankova J, Kalincik T, Dolezal T, Kobelt G, Havrdova E. Cost of multiple sclerosis in the Czech Republic: the COMS study. *Mult Scler*. 2012 May;18(5):662-8.
- <sup>80</sup> Szmurło D, Fundament T, Ziobro M, Kruntorádová K, Doleżał T, Głogowski C. Costs of multiple sclerosis - extrapolation of Czech data to Polish patients. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2014 Jun;14(3):451-8.
- <sup>81</sup> Analiza weryfikacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych do zlecenia 104/2012. Wniosek o objęcie refundacją leku TYSABRI (natalizumab) 300 mg koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 fiol. 15 ml (20 mg/ml) EAN: 5909990084333 w ramach programu lekowego „Leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozsianym (ICD-10 G35.0)”. Nr. AOTM-OT-4351-24/2012.
- <sup>82</sup> Załącznik 1 do Zarządzenia nr 23/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 kwietnia 2014 r.
- <sup>83</sup> Załącznik 1 do Zarządzenia nr 79/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 13 grudnia 2013 r.
- <sup>84</sup> Instytut Psychiatrii i Neurologii. Zakład Organizacji i Ochrony Zdrowia. Zakłady psychiatrycznej oraz neurologicznej opieki zdrowotnej. *Rocznik statystyczny 2009*. Tabela 3.17.
- <sup>85</sup> Szczeklik A. *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2012.

<sup>86</sup> Gani R, Giovannoni G, Bates D, Kemball B, Hughes S, Kerrigan J. Cost-effectiveness analyses of natalizumab (Tysabri) compared with other disease-modifying therapies for people with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK. *Pharmacoeconomics* 2008;26:617-27.

<sup>87</sup> Kingwell E, van der Kop M, Zhao Y, Shirani A, Zhu F, Oger J, Tremlett H. Relative mortality and survival in multiple sclerosis: findings from British Columbia, Canada. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Jan;83(1):61-6.

<sup>88</sup> Tremlett H, Zhao Y, Rieckmann P, Hutchinson M. New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. *Neurology*. 2010 Jun 15;74(24):2004-15.

<sup>89</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych. [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/045/SRP/U\\_16\\_247\\_140505\\_stanowisko\\_1\\_31\\_Avonex\\_w\\_ref.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/045/SRP/U_16_247_140505_stanowisko_1_31_Avonex_w_ref.pdf) [dostęp: 2014.05.13].

<sup>90</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych. Analiza kosztów-użyteczności terapii immunomodulujących w stwardnieniu rozсіяnym w Polsce. Raport Oceny Technologii Medycznej Na zlecenie Ministra Zdrowia. Warszawa, marzec 2007.

<sup>91</sup> Herndon RM, Rudick RA, Munschauer FE 3rd, Mass MK, Salazar AM, Coats ME, Labutta R, Richert JR, Cohan SL, Genain C, Goodkin D, Toal M, Riestler K. Eight-year immunogenicity and safety of interferon beta-1a-Avonex treatment in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2005 Aug;11(4):409-19.

<sup>92</sup> Gold R, Rieckmann P, Chang P, Abdalla J; PRISMS Study Group. The long-term safety and tolerability of high-dose interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: 4-year data from the PRISMS study. *Eur J Neurol*. 2005 Aug;12(8):649-56.

<sup>93</sup> Río J, Tintoré M, Nos C, Téllez N, Galán I, Montalban X. Interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis. An eight years experience in a specialist multiple sclerosis centre. *J Neurol*. 2005 Jul;252(7):795-800.

<sup>94</sup> Leeper A, Goldhaber-Fiebert J, Owens D, Goodyear A. A new cost-effectiveness microsimulation model for glatiramer acetate and dimethyl fumarate. *Mult Scler* 2013; 19(11):361-362.

<sup>95</sup> Su W, Walker A, Sarda S, Kansal AR, Vicente C, Deniz B. The cost effectiveness of bg-12 (dimethyl fumarate) for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in Canada. *Value Health* 2013; 16(7):A623.

<sup>96</sup> National Institute for Health and Care Excellence. <http://guidance.nice.org.uk/TAG/340/Consultation/DraftGuidance> [dostęp: 08.05.2014].

<sup>97</sup> Scottish Medicines Consortium [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/M\\_Scottish\\_Medicine\\_Consortium\\_Web\\_Data\\_Audit\\_advice\\_Advice\\_by\\_Year\\_2014\\_No.4\\_-\\_April\\_2014\\_dimethyl\\_fumarate\\_Tecfidera\\_FINAL\\_July\\_2013\\_Amended\\_03.04.14\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/M_Scottish_Medicine_Consortium_Web_Data_Audit_advice_Advice_by_Year_2014_No.4_-_April_2014_dimethyl_fumarate_Tecfidera_FINAL_July_2013_Amended_03.04.14_for_website.pdf) [dostęp: 2014.05.07].

<sup>98</sup> Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Tecfidera\\_September\\_30-13.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Tecfidera_September_30-13.pdf) [dostęp: 2014.05.07].

<sup>99</sup> Informator o zawartych umowach w 2014 roku.