



IGNORANTIA NOCET

Gilenya[®] (fingolimod) w leczeniu chorych na
ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego
o wysokiej aktywności
(w tym szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby)

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

Wykonawca:

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

Przygotowano dla:

Novartis Poland Sp. z o. o.

Warszawa, 26 października 2017

Osoby do kontaktu:

[Redacted contact information]

[Redacted contact information]

26 października 2017 roku analiza została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4351.37.2017.PW_PK.8 Pierwotnie analiza została zakończona 28 marca 2017 roku.

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Kontrola jakości; ⊕ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych;
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Dostosowanie modelu; ⊕ Wycena działań niepożądanych; ⊕ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; ⊕ Opracowanie wyników; ⊕ Walidacja modelu;
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊕ Koncepcja analizy; ⊕ Analiza wrażliwości; ⊕ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych; ⊕ Wnioski i dyskusja; ⊕ Wersja 1.1. analizy
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Analiza wrażliwości; ⊕ Analiza kosztów; ⊕ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych;

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej [REDACTED]

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	10
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	19
2. Strategia analityczna.....	21
3. Perspektywa	22
4. Horyzont czasowy	22
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	23
5.1. Skuteczność kliniczna	23
5.1.1. SOT RRSM	23
5.1.2. RES RRSM	24
5.2. Profil bezpieczeństwa	27
5.2.1. SOT RRSM	27
5.2.2. RES RRSM	27
6. Technika analityczna.....	28
7. Modelowanie.....	30
7.1. Struktura modelu.....	31
7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	34
7.2.1. Prawdopodobieństwo zgonu	34
7.2.2. Prawdopodobieństwa dyskontynuacji leczenia	35
7.2.3. Prawdopodobieństwo PML.....	50

7.3. Jakość życia w modelu Markowa	50
7.3.1. Jakość życia w stanie RRSM	55
7.3.2. Jakość życia po progresji	57
7.3.3. Jakość życia w stanie PML.....	68
7.3.4. Jakość życia w stanie ZGON.....	68
7.3.5. Podsumowanie.....	68
7.4. Horyzont czasowy w modelu	69
7.5. Dyskontowanie.....	72
8. Analiza kosztów.....	73
8.1. Koszt leków.....	74
8.1.1. Dawkowanie leków.....	74
8.1.2. Ceny leków	75
8.2. Inne kategorie kosztowe.....	76
8.3. Całkowity koszt różniący	76
9. Założenia i dane wejściowe	78
10. Wyniki analizy.....	81
11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	90
12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości.....	198
12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej	200
12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)	200
13. Walidacja modelu	202

13.1. Walidacja wewnętrzna.....	203
13.2. Walidacja konwergencji.....	211
13.3. Walidacja zewnętrzna	213
14. Ograniczenia i założenia	215
15. Podsumowanie i wnioski końcowe	219
16. Dyskusja	220
17. Załączniki	227
17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	227
17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	227
17.1.2. Strategia wyszukiwania	228
17.1.3. Selekcja badań.....	228
17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	230
17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	230
17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	243
17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	243
17.2.2. Strategia wyszukiwania	244
17.2.3. Selekcja badań.....	245
17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	246
17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	247

17.3. Wycena kosztów uwzględnionych w analizie.....	248
17.3.1. Koszty podania i przepisania leków.....	248
17.3.2. Koszty monitorowania i diagnostyki.....	249
17.3.3. Koszty leczenia rzutu choroby.....	249
17.3.4. Koszty sprzętu medycznego i rehabilitacji.....	250
17.3.5. Koszty PML.....	250
17.4. Uzasadnienie kwalifikacji technologii wnioskowanej do istniejącej grupy limitowej	250
17.5. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	251
18. Spis tabel	254
19. Spis rysunków	259
20. Bibliografia.....	261

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ALAT	ang. <i>alanine aminotransferase</i> – aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
ARR	ang. <i>annualized relapse rate</i> – roczna częstość rzutów
AWA	analiza weryfikacyjna AOTMiT
AWW	wielokierunkowa analiza wrażliwości
b.d.	brak danych
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CZN	cena zbytu netto
DMT	ang. <i>disease modifying therapy</i> – terapia modyfikująca przebieg choroby
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
EDSS	ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i> – rozszerzona skala niewydolności ruchowej
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
FD	fumaran dimetylu
FIN	fingolimod
GA	ang. <i>glatiramer acetate</i> – octan glatiramery
GBP	ang. <i>British Pound</i> – funty brytyjskie
Gd	gadolinu
GGT	gamma-glutamylotransferaza
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IFN	interferon beta
i.m.	łac. <i>intramusculare</i> – domięśniowo
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
IS	istotność statystyczna

Skrót	Rozwinięcie
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
JCV	ang. <i>John Cunningham virus</i> – wirus Johna Cunninghama
LYG	ang. <i>life years gained</i> – zyskane lata życia
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MS	ang. <i>multiple sclerosis</i> – stwardnienie rozsiane
MSFC	ang. <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i> – złożona skala stanu sprawności w stwardnieniu rozsianym
MZ	Minister Zdrowia
NAT	natalizumab
NEDA-3	ang. <i>no evidence of disease activity 3</i> – brak aktywności choroby oceniany za pomocą 3 miar
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
PDDS	ang. <i>patient determined disease steps</i> – stopień choroby w ocenie pacjenta
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PLC	placebo
PML	ang. <i>progressive multifocal leukoencephalopathy</i> – postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PSY	leczenie uzależnień
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RES	ang. <i>rapidly evolving severe</i> – szybko rozwijająca się, ciężka postać stwardnienia rozsianego
RHB	rehabilitacja
RES RRMS	ang. <i>rapidly evolving severe relapsing-remitting multiple sclerosis</i> – populacja chorych z szybko rozwijającą się, ciężką, nawracająco-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego
RRSM	ustępująco nawracająca postać stwardnienia rozsianego
RRSM-DN-NS	wykluczenie z programu z powodu stwierdzenia działań niepożądanych, niepoddających się rutynowemu postępowaniu
RRSM-NS	wykluczenie z programu z powodu stwierdzenia nieskuteczności leczenia
■	■

Skrót	Rozwinięcie
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podskórnice
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SEK	ang. <i>Swedish krona</i> – korona szwedzka
SF-6D	ang. <i>Short Form Health Survey</i> – kwestionariusz oceny jakości życia
SM	łac. <i>sclerosis multiplex</i> – stwardnienie rozsiane
SMR	ang. <i>standardized mortality ratio</i> – standaryzowany współczynnik umieralności
SOT RRMS	ang. <i>suboptimal therapy group relapsing-remitting multiple sclerosis</i> – populacja chorych z nawracająco-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego mimo stosowania DMT
SPMS	ang. <i>secondary progressive multiple sclerosis</i> – postać wtórnie postępująca stwardnienia rozsianego
UZD	lecznictwo uzdrowiskowe
WHO	ang. <i>World Health Organisation</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Lek Gilenya® jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.46. *Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35) (dalej zwany Programem lekowym)*, w populacji chorych na stwardnienie rozsiane, u których stwierdzono brak odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia fumanem dimetylu, interferonem beta, pegylovanym interferonem beta-1a lub octanem glatirameru (dalej SOT¹ RRSM²). Obecnie maksymalny czas leczenia w *Programie lekowym* nie może przekraczać 60 miesięcy. Oznacza to, że pacjenci, których włączono do *Programu lekowego* w 2013 roku zostaną zmuszeni do przerywania skutecznego leczenia w 2018 roku. Ponadto, obecnie pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby (dalej RES³ RRSM) nie mają dostępu do leczenia fingolimodem. W praktyce oznacza to, że chorzy, u których stwierdza się dodatkowo miano przeciwciał anti-JCV (tj. wirusa Johna Cunninghama) nie mają dostępu do żadnej skutecznej terapii.

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności zmiany zapisów w *Programie lekowym*, dotyczących ograniczenia maksymalnego czasu stosowania fingolimodu do 60 miesięcy oraz określenie opłacalności finansowania fingolimodu w populacji chorych na RES RRSM (bez ograniczenia czasu terapii do 60 miesięcy), w której jeszcze nie jest refundowany.

Należy podkreślić, że opłacalność stosowania fingolimodu była oceniana przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (dalej AOTMiT) dotychczas w 2012 oraz w 2015 roku. Złożone wówczas zlecenia oceny technologii medycznej dotyczyły finansowania tego leku w populacji chorych na SOT RRSM (w 2012 roku) oraz w populacji chorych na RES RRSM (w 2015 roku). W obu przypadkach Prezes AOTMiT rekomendował objęcie wnioskowanej technologii refundacją.

¹ ang. *sub-optimal therapy*

² ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*

³ ang. *rapidly evolving severe*

METODYKA

W analizie, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek, po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej, dostępny będzie w ramach programu lekowego i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie fingolimod porównano z komparatorami wskazanymi w *Analizie klinicznej*:

- ⊕ w populacji chorych z nawracająco-ustępującą postacią stwardnienia, u których stwierdzono brak odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia lekami pierwszego rzutu (SOT RRSM) z interferonem beta (IFN) oraz octanem glatirameru (GA);
- ⊕ w populacji chorych z szybko rozwijającą się, ciężką, nawracająco-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego (RES RRSM) z natalizumabem (NAT) (stosowanym jedynie u chorych z ujemnym wynikiem na obecność przeciwciał anty-JCV) oraz interferonem beta.

W analizie ekonomicznej nie porównywano się z leczeniem wspomagającym (BSC – ang. *best-supportive care*), ponieważ w praktyce klinicznej dostępne są refundowane aktywne komparatory, czyli leki modyfikujące przebieg choroby, podczas gdy mechanizm działania BSC polega jedynie na łagodzeniu objawów choroby. Podejście takie jest zgodne z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*⁴ (par. 4. ust. 4). W analizie ekonomicznej nie wykonano ponadto porównania z komparatorami zdefiniowanymi w *Analizie problemu decyzyjnego*, dla których nie było możliwe wykonanie porównań lub zestawień w ramach *Analizy klinicznej* (fumaran dimetylu i peginterferon beta 1-a w przypadku SOT RRSM oraz peginterferon beta-1a, fumaran dimetylu i octan glatirameru w przypadku RES RRSM).

Do oceny opłacalności stosowania leku Gilenya® względem powyższych komparatorów wykonano analizę użyteczności kosztów (CUA). Jej wynikiem jest inkrementalny

⁴ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu

współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością (QALY).

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY) opracowano model Markowa. W modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty leków, koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty związane z przepisaniem i podaniem leków, koszty leczenia rzutów choroby, koszty sprzętu medycznego i rehabilitacji oraz kosztu leczenia postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii. Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez

[REDACTED]

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

WYNIKI

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla FIN vs. NAT w populacji RES RRSM

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

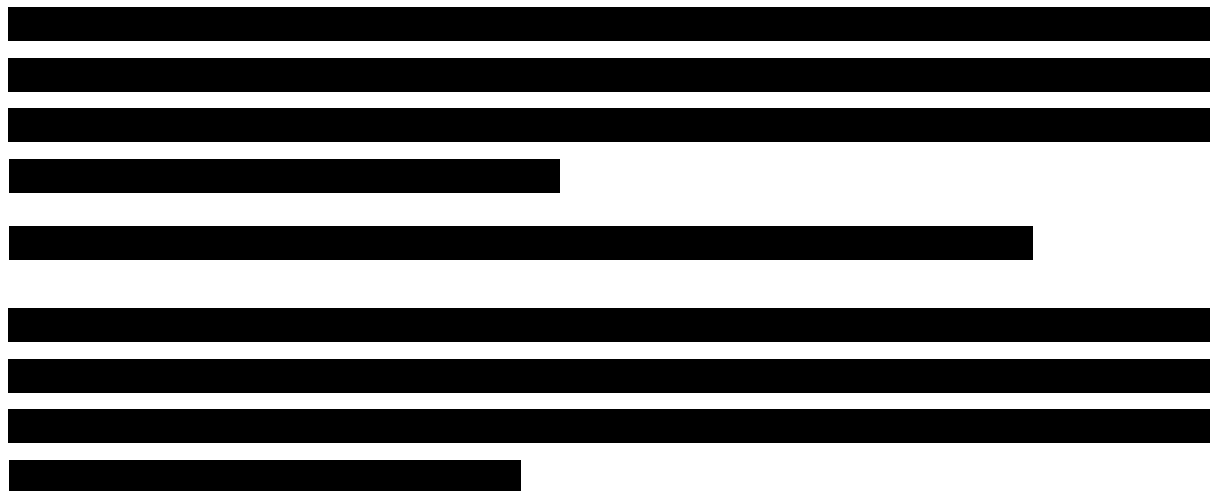
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) w wariancie z RSS na wyniki porównania FIN zamiast GA w populacji SOT RRSM mają: wartość początkowa użyteczności w modelu dla stanu RRMS (do progresji), obniżka użyteczności wynikająca z nieskuteczności leczenia/rzutów. Wynik porównania cechuje się umiarkowaną wrażliwością na zmianę stóp dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych.

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) w wariancie bez RSS na wyniki porównania FIN zamiast GA w populacji SOT RRSM mają: wybrany rozkład do modelowania zmian w obrazie MRI (zamiast zastosowanego w analizie podstawowej rozkładu log-normalnego testowano rozkład Weibulla), wartość początkowa użyteczności w modelu dla stanu RRMS (do progresji), obniżka użyteczności wynikająca z nieskuteczności leczenia/rzutów. Wynik porównania cechuje się umiarkowaną wrażliwością na zmianę stóp dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Zastosowanie fingolimodu związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi, które obejmują wyraźną poprawę jakości życia chorych na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego o wysokiej aktywności (w tym szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby). W przeprowadzonej analizie wykazano ponadto, że stosowanie fingolimodu zamiast interferonu beta oraz octanu glatirameru w populacji SOT RRSM, a także zamiast natalizumabu (stosowanego jedynie u chorych z ujemnym wynikiem na obecność przeciwciał anty-JCV) oraz interferonu beta w populacji RES RRSM jest droższe, co wynika z różnic

w kosztach leków, jak również ze znacznie dłuższego czasu wolnego od progresji wygenerowanego dla fingolimodu, w trakcie którego choremu podawana jest terapia aktywna.

Biorąc pod uwagę wagę problemu zdrowotnego oraz udowodnioną skuteczność leczenia z wykorzystaniem leku Gilenya®, finansowanie fingolimodu z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne. [REDACTED]

W analizie wykazano, że [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Finansowanie fingolimodu u chorych w populacji SOT RRSM bez ograniczenia czasu terapii do 60 miesięcy oraz w populacji RES RRSM (w której obecnie w ogóle nie jest refundowany) w ramach *Programu lekowego* przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu stwardnienia rozsianego. Ponadto, finansowanie fingolimodu przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Lek Gilenya® jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.46. *Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)* (dalej zwany *Programem lekowym*), w populacji chorych na stwardnienie rozsiane, u których stwierdzono brak odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia fumaranem dimetylu, interferonem beta, pegylowanym interferonem beta-1a lub octanem glatirameru (dalej SOT⁵ RRSM⁶). Obecnie maksymalny czas leczenia w programie lekowym nie może przekraczać 60 miesięcy [73]. Oznacza to, że pacjenci, których włączono do programu lekowego w 2013 roku zostaną zmuszeni do przerywania skutecznego leczenia w 2018 roku. Ponadto, obecnie pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby (dalej RES⁷ RRSM) nie mają dostępu do leczenia fingolimodem [73]. W praktyce oznacza to, że chorzy, u których stwierdza się dodatkowo miano przeciwciał anti-JCV (tj. wirusa Johna Cunninghama) nie mają dostępu do żadnej skutecznej terapii.

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności zmiany zapisów w *Programie lekowym*, dotyczących ograniczenia maksymalnego czasu stosowania fingolimodu do 60 miesięcy, w szczególności opłacalności finansowania fingolimodu w populacji chorych na RES RRSM bez ograniczenia czasu terapii do 60 miesięcy, w której jeszcze nie jest refundowany.

Należy podkreślić, że opłacalność stosowania fingolimodu była oceniana przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (dalej AOTMiT) dotychczas w 2012 oraz w 2015 roku. Złożone wówczas zlecenia oceny technologii medycznej dotyczyły finansowania tego leku w populacji chorych na SOT RRSM (w 2012 roku) oraz w populacji chorych na RES RRSM (w 2015 roku). W obu przypadkach Prezes AOTMiT rekomendował objęcie wnioskowanej technologii refundacją [93, 94].

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

⁵ ang. *sub-optimal therapy*

⁶ ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*

⁷ ang. *rapidly evolving severe*

Populacja – chorzy z rozpoznaniem ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego (RRMS, ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*):

- ⊕ z wysoką aktywnością choroby pomimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym lekiem pierwszego rzutu – populacja SOT RRSM,
- ⊕ z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego – RES RRSM,

Interwencja:

- ⊕ fingolimod (FIN)

Komparatory – w populacji SOT RRSM:

- ⊕ interferon beta (IFN),
- ⊕ octan glatirameru (GA).

Komparatory – w populacji RES RRSM:

- ⊕ natalizumab (NAT) (jedynie w populacji chorych z ujemnym wynikiem na obecność przeciwciał anti-JCV),
- ⊕ interferon beta (IFN).

Wyniki:

- ⊕ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- ⊕ efekty zdrowotne mierzono za pomocą:
 - ⊗ lata życia skorygowane o jakość.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu chorych na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego o wysokiej aktywności (w tym szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby) [60].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej* [59, 60].

2. Strategia analityczna

Analizę ekonomiczną i Analizę wpływu na budżet wykonano wykorzystując zintegrowany model Markowa, opracowany od podstaw modelu (model wykonany *de novo*), który umożliwia dokładne śledzenie chorych rozpoczynających leczenie fingolimodem w *Programie lekowym* oraz za pomocą alternatywnych terapii. Wytyczne *ISPOR 2013* w przypadku chorób przewlekłych, a do takich należy stwardnienie rozsiane, zalecają stosowanie zintegrowanego modelu kosztów-efektywności i wpływu na budżet. Zaletą zintegrowanego modelowania w obu analizach jest zapewnienie, że dane wejściowe i potrzebne założenia są spójne i dzielą większość elementów [37].

W modelu ekonomicznym uwzględniono wyniki porównania dla FIN względem IFN oraz GA stosowanych w Polsce w leczeniu SOT RRSM oraz wyniki porównania dla FIN względem NAT (w populacji chorych z ujemnym wynikiem na obecność przeciwciał anti-JCV) oraz IFN stosowanych w Polsce w leczeniu RES RRSM. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* [60] oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

W analizie ekonomicznej nie porównywano się z leczeniem wspomagającym (BSC – ang. *best-supportive care*), ponieważ w praktyce klinicznej dostępne są refundowane aktywne komparatory, czyli leki modyfikujące przebieg choroby, podczas gdy mechanizm działania BSC polega jedynie na łagodzeniu objawów choroby. Podejście takie jest zgodne z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań* (par. 4. ust. 4). W analizie ekonomicznej nie wykonano ponadto porównania z komparatorami zdefiniowanymi w *Analizie problemu decyzyjnego*, dla których nie było możliwe wykonanie porównań lub zestawień w ramach *Analizy klinicznej* (fumaran dimetylu i peginterferon beta 1-a w przypadku SOT RRSM oraz peginterferon beta-1a, fumaran dimetylu i octan glatirameru w przypadku RES RRSM).

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model Markowa zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊕ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [112]);
- ⊕ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [96].

4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta [1, 96].

W związku z tym, że w analizie uwzględniono koszty ujawniające się przez całe życie chorego, w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Na podstawie analizy danych dotyczących przeżycia całkowitego chorych przyjęto, że 51-letni horyzont czasowy w populacji SOT RRSM oraz 57-letni horyzont czasowy w populacji RES RRSM odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej – rozdział 7.2.1.

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna

5.1.1. SOT RRSM

FIN \geq 60 m-cy vs GA i IFN beta-1b \geq 60 m-cy

W porównaniu FIN z GA i IFN beta-1b skuteczność terapii była oceniana na podstawie zestawienia długoterminowych danych z badań dla następujących punktów końcowych:

- ⊗ rzuty choroby:
 - ⊗ roczna częstość rzutów;
 - ⊗ prawdopodobieństwo braku rzutu choroby;
- ⊗ progresja choroby:
 - ⊗ ocena postępu niesprawności;
 - ⊗ ocena stopnia niesprawności na podstawie EDSS.

Uwzględniając dane dla fingolimodu i technologii alternatywnych dla niego, wykonano zestawienie wyników oceny skuteczności dla okresu obserwacji przekraczającego 60 miesięcy. Zestawienie danych możliwe było dla porównania FIN względem GA i IFN beta-1b.

Dla fingolimodu odnaleziono tylko jedno badanie, w którym przedstawiono skuteczność co najmniej 60 m-cy – jest to badanie *LONGTERMS*. Z kolei dla wskazanych potencjalnych komparatorów odnaleziono badania dla octanu glatirameru (publikacje: *Izquierdo 2015* [38], *Arnal-Garcia 2014* [6] (badanie *XPERIENCIA-5*), *Ford 2006* [27], *Sindic 2005* [101] oraz *Johnson 2003* [36]) i interferonu beta-1b (publikacja *Rio 2005* [95]). Dla pozostałych komparatorów nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do analizy.

Wyniki tych zestawień pozwalają na wnioskowanie, że **fingolimod może być najskuteczniejszą technologią medyczną spośród analizowanych**. Wnioski te znajdują potwierdzenie przede wszystkim w wynikach długoterminowej analizy rocznej częstości rzutów (ARR). Ocena progresji choroby możliwa była jedynie dla porównania FIN z GA. Na jej podstawie także można przypuszczać, że skuteczność fingolimodu przedstawia się korzystniej niż GA, jednak część wyników jest niejednoznaczna, co może wynikać z różnej

metodyki badań oraz różnych okresów obserwacji. W opinii analityków różnice między technologiami można uznać za klinicznie istotne.

5.1.2. RES RRSM

FIN vs IFN beta

W porównaniu bezpośrednim FIN z IFN beta skuteczność terapii była oceniana na podstawie badania *TRANSFORMS* (publikacja *Cohen 2013* [14]) dla następujących punktów końcowych:

- ⊗ roczna częstość rzutów;
- ⊗ zmiany w obrazie MRI:
 - ⊗ liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd;
 - ⊗ liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych;
 - ⊗ zmiana objętości mózgu.

W porównaniu bezpośrednim FIN z IFN beta skuteczność terapii była oceniana na podstawie badania *Prosperini 2016* [87] dla następujących punktów końcowych:

- ⊗ NEDA-3;
- ⊗ występowanie rzutów choroby;
- ⊗ progresja choroby:
 - ⊗ postęp niesprawności potwierdzony po 6 miesiącach na podstawie EDSS;
 - ⊗ redukcja niesprawności potwierdzona po 6 miesiącach na podstawie EDSS;
- ⊗ zmiany w obrazie MRI (pojawienie się ≥ 1 ogniska demielinizacyjnego widocznego po wzmocnieniu Gd lub ≥ 1 nowego ogniska demielinizacyjnego w obrazach T2-zależnych).

Fingolimod z interferonem beta porównano na podstawie 12-miesięcznego badania eksperymentalnego *TRANSFORMS* oraz 24-miesięcznego badania obserwacyjnego *Prosperini 2016* [87]. Porównanie wyników z badania eksperymentalnego z praktyką kliniczną było utrudnione z uwagi na rozbieżne okresy obserwacji oraz ocenę różniących się punktów końcowych. Ponadto, w badaniu eksperymentalnym oceniano w grupie kontrolnej IFN beta-1a i.m., a w badaniu obserwacyjnym w ramieniu komparatora oceniano łącznie IFN beta-1a i IFN beta-1b.

Przewagę skuteczności FIN nad IFN beta w badaniu obserwacyjnym stwierdzono na podstawie oceny istotnych klinicznie punktów końcowych, tj. NEDA-3 czy występowanie rzutów choroby. Złożony punkt końcowy, jakim jest NEDA-3 ma na celu pełną ocenę aktywności choroby, uwzględniającą najważniejsze aspekty skuteczności leczenia (brak rzutu choroby, postępu choroby oraz zmian w obrazie MRI). Istotne różnice na korzyść fingolimodu stwierdzono również w ocenie zmian w obrazie MRI, stanowiących ważne punkty końcowe w badaniach klinicznych, ponieważ ich ocena służy jako wskaźnik predykcyjny postępu niesprawności u chorych. Niskie wartości uzyskanych parametrów NNT w badaniu *Prosperini 2016* [87] wskazują, że siła interwencji jest duża. Niemniej jednak należy nadmienić, że w przypadku niektórych punktów końcowych otrzymano rozbieżne wyniki dotyczące istotności klinicznej aniżeli podane przez autorów publikacji. Aczkolwiek z żadnym z punktów końcowych nie wykazano znamiennej statystycznej gorszej skuteczności FIN względem IFN beta.

Wiarygodność wyników badania *TRANSFORMS* była ograniczona z uwagi na analizę niewielkiej podgrupy chorych. Wskazano natomiast, iż różnica między grupą FIN i IFN beta-1a i.m. w redukcji ARR wynosiła 25%. Różnice między grupami obserwowano również w ocenie liczby ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd (40%) oraz liczby nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych (64%). Istotną statystycznie różnicę między grupami raportowano jedynie w przypadku ostatniego z wymienionych powyżej punktów końcowych. Biorąc pod uwagę ograniczenia badania oraz stosunkowo krótki okres obserwacji (12 miesięcy), na podstawie otrzymanych wyników wnioskowanie wiąże się z pewną niepewnością.

Biorąc pod uwagę powyższe można wnioskować o wyższej skuteczności FIN względem IFN beta. Niemniej jednak odnalezione wyniki nie są jednoznaczne i należy je interpretować z pewną ostrożnością.

FIN vs NAT

W porównaniu bezpośrednim FIN z NAT skuteczność terapii była oceniana na podstawie badania *Prosperini 2016* [87] dla następujących punktów końcowych:

- ⊗ NEDA-3 (ang. *no evidence of disease activity* – brak aktywności choroby);
- ⊗ występowanie rzutów choroby;
- ⊗ progresja choroby;

- ⊗ postęp niesprawności potwierdzony po 6 miesiącach na podstawie EDSS;
- ⊗ redukcja niesprawności potwierdzona po 6 miesiącach na podstawie EDSS;
- ⊗ zmiany w obrazie MRI (pojawienie się ≥ 1 ogniska demielinizacyjnego widocznego po wzmocnieniu Gd lub ≥ 1 nowego ogniska demielinizacyjnego w obrazach T2-zależnych).

W porównaniu pośrednim FIN z NAT skuteczność terapii była oceniana na podstawie badań *FREEDOMS* (publikacja *Devonshire 2012* [19], abstrakt + poster konferencyjny *Havrdova 2011* [30] i abstrakt konferencyjny *Radue 2012* [91]) oraz *AFFIRM* (publikacje *Hutchinson 2009* [35], *AWA 2016* [3]) dla następujących punktów końcowych:

- ⊗ roczna częstość rzutów;
- ⊗ progresja choroby:
 - ⊗ skumulowane 2-letnie prawdopodobieństwo postępu niesprawności potwierdzonego po 3 miesiącach;
 - ⊗ liczba chorych z potwierdzonym po 3 miesiącach postępem niesprawności;
- ⊗ zmiany w obrazie MRI:
 - ⊗ liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd;
 - ⊗ liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych.

Skuteczność fingolimodu z natalizumabem porównano bezpośrednio na podstawie badania obserwacyjnego *Prosperini 2016* [87] oraz pośrednio na podstawie badań randomizowanych *FREEDOMS* i *AFFIRM* (wspólną referencją było PLC). Oba porównania dotyczyło tego samego 24-miesięcznego okresu obserwacji.

Porównanie pośrednie FIN względem NAT wskazuje na **zbliżoną skuteczność** obu leków w populacji RES RRMS. W żadnym z ocenianych punktów końcowych nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie, w tym w ocenie ARR, postępu niesprawności potwierdzonym po 3 miesiącach oraz zmian w obrazie MRI.

W badaniu obserwacyjnym w wyniku oceny większości punktów końcowych (NEDA-3, występowanie rzutów choroby, ocena zmian w obrazie MRI) nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między grupami, na podstawie czego można wnioskować o porównywalnej skuteczności FIN z NAT. Niemniej jednak w grupie FIN z istotnie mniejszą częstością raportowano redukcję niesprawności u chorych.

Podobne wnioski o porównywalnej skuteczności FIN z NAT wyciągnięto z obu odnalezionych badań. Niemniej jednak nie odnaleziono zbieżnych punktów końcowych, na podstawie których byłaby możliwa pełna ocena skuteczności eksperymentalnej z praktyką kliniczną.

5.2. Profil bezpieczeństwa

Wnioski z analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej w ramach *Analizy klinicznej* [60] w zależności od rozpatrywanego porównania fingolimodu z danym komparatorem przedstawiono poniżej.

5.2.1. SOT RRSM

FIN ≥ 60 m-cy vs GA i IFN beta-1b ≥ 60 m-cy

Zestawienie danych pozwalających na porównanie profilu bezpieczeństwa FIN względem GA i IFN beta nie było możliwe, ponieważ w odnalezionych badaniach profil bezpieczeństwa przedstawiono jedynie opisowo i bardzo ogólnikowo.

5.2.2. RES RRSM

FIN vs IFN beta

W porównaniu bezpośrednim FIN z IFN beta-1a ocena profilu bezpieczeństwa terapii została dokonana na podstawie badania *TRANSFORMS* (publikacja *Khatri 2014* [45]) dla następujących punktów końcowych:

- ⊕ zdarzenia niepożądane;

Fingolimod z interferonem beta porównano na podstawie 12-miesięcznego badania eksperymentalnego *TRANSFORMS*.

Ocena **profilu bezpieczeństwa** z badania *TRANSFORMS* w grupie chorych leczonych w ramach I linii (brak wyników dla chorych z populacji docelowej) wykazała **wyższą korzyść** ze stosowania FIN względem IFN beta-1a. Istotną statystycznie różnicę między grupami uzyskano w ocenie występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (83,6% vs 94,0%), a także poszczególnych zdarzeń, tj. objawy grypopodobne, gorączka oraz ból mięśni. Jedynie częstość występowania wzrostu aktywności ALAT (zdarzenie specjalnego zainteresowania) była wyższa w grupie FIN, jednakże nie przekraczała 10%.

FIN vs NAT

Na podstawie odnalezionych badań niemożliwe było przeprowadzenie oceny profilu bezpieczeństwa fingolimodu względem natalizumabu.

6. Technika analityczna

W analizie uwzględniono dwa komparatory dla fingolimodu stosowanego w populacji RES RRSB: interferon beta oraz natalizumab oraz dwa komparatory dla fingolimodu stosowanego w populacji SOT RRSB: interferon beta oraz octan glatirameru.

W populacji RES RRSB w *Analizie klinicznej* na podstawie randomizowanego badania dowiedziono wyższości fingolimodu nad interferonem beta [60]. Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorami oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA, ang. *cost-utility analysis*). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Ponadto należy zaznaczyć, że technikę kosztów-użyteczności zastosowano także w porównaniu z natalizumabem. Pomimo braku różnic statystycznych w skuteczności, zastosowanie techniki CUA jest uzasadnione tym, że stosowanie w ramach *Programu lekowego* natalizumabu jest ograniczone do 5 lat, podczas gdy wnioskowanie wskazanie dla fingolimodu dotyczy możliwości stosowania terapii do progresji choroby, bez ograniczeń czasowych. W związku z powyższym, w okresie powyżej 5 roku terapii fingolimod będzie nadal stosowany, podczas gdy natalizumab zostanie przerwany i zastąpiony inną, mniej skuteczną opcją leczenia.

W przypadku populacji SOT RRSB wyższość fingolimodu nad interferonem beta udowodniono w trakcie jego oceny przez AOTMiT w 2012 roku [93]. W *Analizie klinicznej* przedstawiono dowody świadczące o tym, że korzyści zdrowotne wynikające ze stosowania fingolimodu, na podstawie których otrzymał on pierwszą decyzję refundacyjną utrzymują się w długim okresie, w związku z czym należy wnioskować, że przewaga technologii wnioskowanej nad interferonem będzie się zwiększać. Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a

komparatorami oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **CUA**. Dodatkowo, przedstawiono wartość ilorazu kosztów całkowitych i QALY dla porównań FIN vs IFN oraz FIN vs GA w populacji SOT RRSM (tzw. CUR⁸) oraz ceny przy których wskaźniki CUR FIN są równe wskaźnikom CUR komparatorów.

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*⁹ (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [96, 113].

W ramach niniejszego raportu nie opracowano analizy kosztów-efektywności (CEA, ang. *cost-effectiveness analysis*). W ramach analizy CEA szacowany jest inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER, ang. *incremental cost-effectiveness ratio*), tj. koszt uzyskania dodatkowego roku życia (PLN/LYG), w którym za miarę efektu zdrowotnego przyjmuje się zyskane lata życia (LYG, ang. *life years gained*). W niniejszej analizie porównywane technologie nie mają wpływu na czas przeżycia całkowitego, w związku z czym przeprowadzanie analizy CEA uznano za niewnoszące dodatkowych informacji dla wnioskowania. Za miarę korzyści zdrowotnych w niniejszym modelu przyjęto natomiast lata życia skorygowane jakością (QALY), co oznacza w analizie ekonomicznej zastosowanie techniki analitycznej **kosztów-użyteczności** (CUA).

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji leków* [113]. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto* [111]). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2016 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach*

⁸ ang. *cost-utility ratio*

⁹ Zwanej dalej *Ustawą o refundacji*

2012—2014 [74] PKB per capita wyniosło w Polsce 43 334 PLN, a tym samym wysokość progno opłacalności wynosi w Polsce obecnie **130 002 PLN**.

W modelu ekonomicznym uwzględniono jednak, że w przypadku gdyby inkrementalne QALY pomiędzy interwencją ocenianą a którymkolwiek z komparatorów znalazła się w przedziale otwartym od -0,01 do 0,01, to wówczas w tym porównaniu zamiast ceny progowej opisanej w poprzednim akapicie wyznaczona zostanie cena zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której inkrementalny koszt całkowity jest równy zero (zgodnie z par. 5 ust. 4 *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Rozwiązanie powyższe wynika z faktu, że w analizowanym problemie zdrowotnym, nie jest możliwe *a priori* przewidzenie wielkości różnic w wynikach zdrowotnych.

7. Modelowanie

Analizę ekonomiczną i *Analizę wpływu na budżet* wykonano wykorzystując zintegrowany model Markova, opracowany *de novo*, który umożliwia dokładne śledzenie chorych rozpoczynających leczenie fingolimodem w *Programie lekowym* oraz za pomocą alternatywnych terapii. Wytyczne *ISPOR 2013* w przypadku chorób przewlekłych, a do takich należy stwardnienie rozsiane, zalecają stosowanie zintegrowanego modelu kosztów-efektywności i wpływu na budżet. Zaletą zintegrowanego modelowania w obu analizach jest zapewnienie, że dane wejściowe i potrzebne założenia są spójne i dzielą większość elementów [37].

Model zastosowany do porównania opłacalności stosowania FIN vs. IFN, FIN vs. GA w populacji SOT RRSM oraz FIN vs. NAT (w populacji chorych z ujemnym wynikiem na obecność przeciwciał anti-JCV), FIN vs. IFN w populacji RES RRSM zalicza się do grupy niejednorodnych modeli Markova. Na podstawie danych z badań włączonych do *Analizy klinicznej* [60] stwierdzono, że zarówno prawdopodobieństwo progresji choroby oraz prawdopodobieństwo śmierci chorego nie są stałe w czasie. W obliczu tego faktu uznano, że znacznie bardziej wiarygodnym będzie wykorzystanie modelu niejednorodnego, a więc takiego, w którym macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu, jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego.

Zakres modelowania zastosowanego w *Analizie wpływu na budżet* jest szerszy niż w *Analizie ekonomicznej*, ponieważ wymaga zarówno oceny efektów zdrowotnych i kosztów

komparatorów uwzględnionych w analizie jak i nieuwzględnionych, a także wymaga wykonania prognozy liczby pacjentów rozpoczynających leczenie w poszczególnych latach, w związku z tym szczegółowe informacje dotyczące modelu, m.in. dopasowania krzywych przedstawiono w dokumencie *Analizy wpływu na budżet* [39].

7.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby [1]. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym. Na podstawie analizy danych dotyczących przeżycia całkowitego chorych przyjęto, że 51-letni horyzont czasowy w populacji SOT RRSM oraz 57-letni horyzont czasowy w populacji RES RRSM odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej – rozdział 7.2.1. Oceniono na podstawie zamodelowanych krzywych przeżycia (opis szacowania prawdopodobieństwa zgonu chorych przedstawiono w rozdziale 7.2.1. oraz w rozdziale 9.1.7. w *Analizie wpływu na budżet* [39]), że nie więcej niż 5% chorych przeżyje co najmniej 51 lat od momentu rozpoczęcia leczenia w przypadku populacji SOT oraz nie więcej niż 5% chorych przeżyje co najmniej 57 lat od momentu rozpoczęcia leczenia w przypadku populacji RES. W związku z tym uznano, że dla rozpatrywanych populacji krzywe przeżycia są wygasające dla długości projekcji bliskiej 51 cyklom w populacji SOT oraz 57 cyklom w populacji RES (przy czym 1 cykl to 1 rok równy 365,25 dni).

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2013.

Zgodnie z przebiegiem choroby, w modelu uwzględniono sześć stanów:

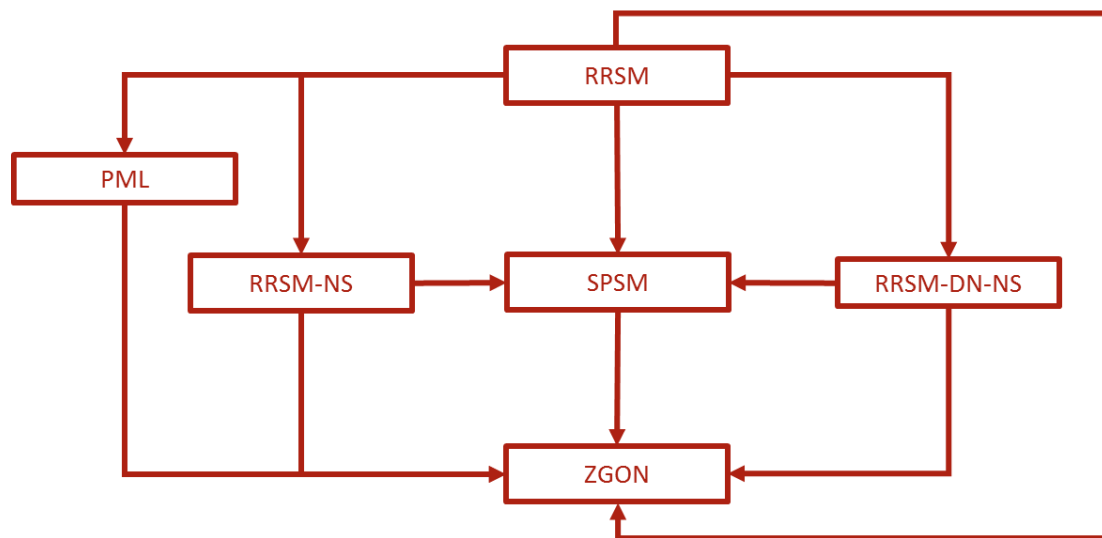
1. ustępująco nawracająca postać stwardnienia rozsianego (RRSM),
2. wykluczenie z programu z powodu stwierdzenia nieskuteczności leczenia (RRSM-NS),
3. wykluczenie z programu z powodu stwierdzenia działań niepożądanych, niepoddających się rutynowemu postępowaniu (RRSM-DN-NS),
4. wtórna postępująca postać stwardnienia rozsianego (SPSM),

5. postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)
6. zgon.

Zmiana pomiędzy stanami mogła zachodzić w cyklach rocznych (co odpowiada okresowym ocenom skuteczności leczenia w *Programie lekowym*), w horyzoncie dożywotnim.

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

Rysunek 1.
Struktura modelu Markowa



Struktura modelu wygląda identycznie dla obu populacji (zarówno w populacji RES RRSM oraz SOT RRSM). Efekty zdrowotne w obu populacjach są modelowane niezależnie. Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.

Stanem początkowym, czyli stanem, w którym chory pojawia się w modelu jest stan RRSM. Stan ten nie jest stanem powracającym. Oznacza to, że chory, po opuszczeniu tego stanu, nie może do niego powrócić. Chory pozostaje w tym stanie tak długo, aż przejdzie do któregoś z pozostałych stanów w modelu.

Stan RRSM-NS jest stanem przejściowym. Stan przejściowy to taki stan, do którego chory może trafić, ale nie musi. Chory trafia do tego stanu w przypadku spełnienia kryteriów nieskuteczności określonych w *Programie lekowym*. Chory po trafieniu do tego stanu ze stanu RRSM stosuje terapie określone na podstawie badania ankietowego. Chory pozostaje w tym stanie do momentu progresji do postaci wtórnie postępującej (SPSM) lub zgonu.

Stan RRSM-DN-NS jest stanem przejściowym. Chory trafia do tego stanu w przypadku wystąpienia działań niepożądanych niepoddających się rutynowemu postępowaniu lub w przypadku jednoczesnego wystąpienia nieskuteczności i działań niepożądanych. Chory po trafieniu do tego stanu ze stanu RRSM stosuje terapie określone na podstawie badania ankietowego. Chory pozostaje w tym stanie do momentu progresji do postaci wtórnie postępującej lub zgonu.

Stan SPSM jest stanem przejściowym. Chory trafia do stanu SPSM w wyniku progresji choroby do postaci wtórnie postępującej. Stan zdrowia chorego ulega znacznemu pogorszeniu w związku z progresją niesprawności. Chory po trafieniu do tego stanu stosuje terapie określone na podstawie badania ankietowego. Chory pozostaje w tym stanie do zgonu.

Stan PML jest stanem przejściowym. Chory może trafić do stanu PML, czyli postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML – ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*) ze stanu RRSM, jedynie w wyniku leczenia natalizumabem. Pacjenci trafiający do tego stanu mają zwiększone ryzyko zgonu w pierwszym roku leczenia i mogą z niego przejść tylko do stanu ZGON.

Stanem końcowym w modelu jest stan ZGON. Stan końcowy jest stanem pochłaniającym. Oznacza to, że chory nie ma możliwości przejścia z tego stanu do innego. Do stanu tego mogą przejść chorzy ze wszystkich pozostałych stanów.

Zmiana pomiędzy stanami w modelu mogła zachodzić w cyklach rocznych (co odpowiada corocznym okresowym ocenom skuteczności leczenia w *Programie lekowym*), w horyzoncie dożywnym. Przejście do dowolnego stanu w modelu mogło nastąpić w dowolnym momencie poza końcem roku. Aby to uwzględnić, w modelu, zgodnie z *Wytocznymi AOTMiT*, zastosowano korektę połowy cyklu. Każdorazowo wyznaczano liczbę chorych na początku danego cyklu i po jego zakończeniu oraz wyznaczono średnią liczbę tych chorych. Korekta polegała na uwzględnieniu kosztu nie dla liczby chorych na początku danego cyklu a dla obliczonej średniej.

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Użyteczności w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 7.2.1.

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

7.2.1. Prawdopodobieństwo zgonu

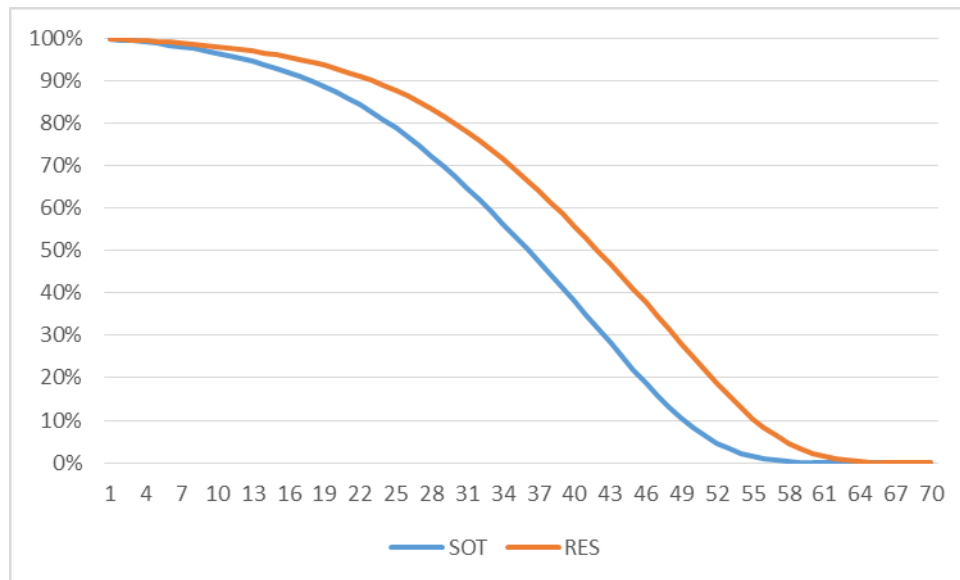
W modelu uwzględniono jednakowe prawdopodobieństwo zgonu dla wszystkich interwencji, co jest podejściem konserwatywnym. Oczekiwana długość życia chorego zależy od jego wieku w trakcie rozpoczęcia modelowania. Na podstawie badania *Prosperini 2016* [87] przyjęto, że chorzy we wskazaniu SOT RRSM są starsi o ok. 6 lat od chorych wcześniej nieleczonych we wskazaniu RES RRSM.

Prawdopodobieństwo zgonu oszacowano na podstawie danych demograficznych z *Bazy Demografia* [102] Głównego Urzędu Statystycznego oraz standaryzowanego współczynnika umieralności dla SM (SMR¹⁰) z publikacji *Scalfari 2013* [98]. Szczegółowe obliczenia dotyczące prawdopodobieństwa zgonu przedstawiono w rozdziale 9.1.7. w *Analizie wpływu na budżet* [39].

Na wykresie poniżej przedstawiono czas przeżycia całkowitego dla chorych na SOT RRSM i RES RRSM w horyzoncie dożywotnym.

¹⁰ ang. *standardized mortality ratio*

Rysunek 2.
Czas przeżycia całkowitego



7.2.2. Prawdopodobieństwa dyskontynuacji leczenia

Opuszczenie stanu RRSM oznacza przerwanie leczenia jedną z technologii medycznych uwzględnionych w analizie. Prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia oszacowano bazując na kryteriach wykluczenia chorych z *Programu lekowego*. Należy podkreślić, że w opisie *Programu lekowego*, okoliczności, w których dochodzi do przerywania leczenia zawarte są w trzech punktach (których treść wydaje się częściowo pokrywać):

- ⊕ kryteria wykluczenia,
- ⊕ kryteria nieskuteczności leczenia,
- ⊕ kryteria przedłużenia leczenia o kolejne 12 miesięcy.

Modelowanie wymaga przyjęcia założeń upraszczających rzeczywistość, co wynika z ograniczonego zasobu danych oraz wyjątkowo szczegółowych kryteriów postępowania (model uwzględniający wszystkie kryteria nie mógłby być narzędziem praktycznym). Na podstawie analizy *Programu lekowego* przyjęto, że pacjent kończy leczenie w *Programie lekowym* w przypadku:

- ⊕ przejścia w postać wtórnie postępującą (SPSM),
- ⊕ nieskuteczności leczenia (NS), tj. wystąpienia co najmniej dwóch z poniższych zdarzeń:

- ⊗ dwóch lub więcej rzutów choroby,
- ⊗ progresji niesprawności (różnica w skali EDSS powyżej 1 pkt),
- ⊗ zmian w obrazach MRI,
- ⊕ wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, niepoddających się rutynowemu postępowaniu (DN),
- ⊕ w przypadku stosowania natalizumabu także w przypadku postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii.

Krzywą czasu do dyskontynuacji leczenia ($S_{DYS}(t)$) oszacowano ze wzoru:

$$S_{DYS}(t) = S_{SPSM}(t) \cdot S_{NS}(t) \cdot S_{DN}(t)$$

gdzie:

$S_{SPSM}(t)$ – czas przeżycia wolny od wystąpienia SPSM

$S_{NS}(t)$ – czas przeżycia wolny od wystąpienia nieskuteczności

$S_{DN}(t)$ – czas przeżycia wolny od działań niepożądanych, niepoddających się rutynowemu postępowaniu

Prawdopodobieństwa zdarzeń SPSM, NS i DN oszacowano niezależnie.

7.2.2.1. Prawdopodobieństwo SPSM

Prawdopodobieństwo SPSM oszacowano na podstawie danych z publikacji *Tremlett 2008* [109] i *Trojano 2007* [110]. W analizie wrażliwości testowano także SPSM oszacowane na podstawie danych z publikacji *Koch 2008* [56].

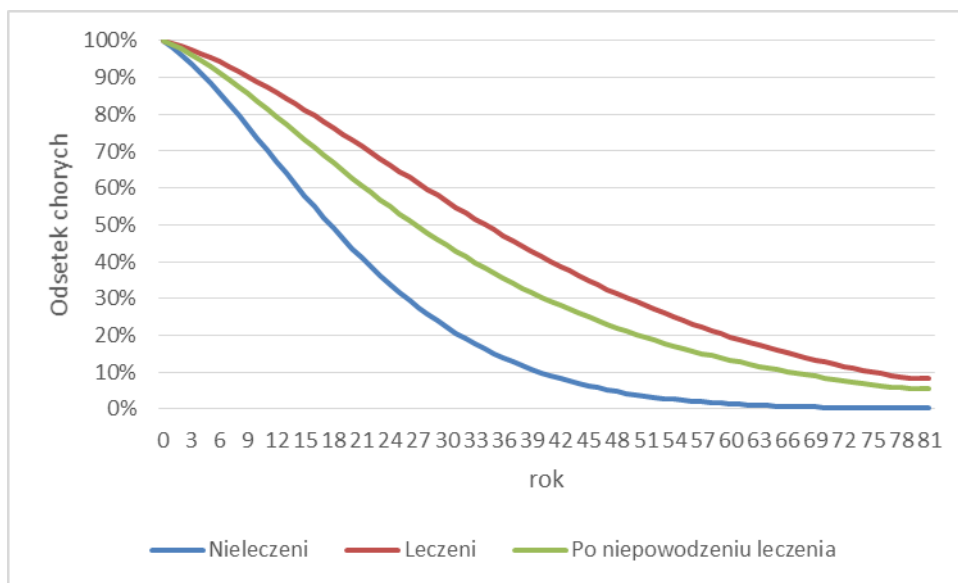
Na podstawie danych odczytanych z wykresu Kapłana-Meiera skonstruowano dwie krzywe czasu do SPSM: dla chorych nieleczonych (stosujących wyłącznie BSC) oraz drugą dla chorych stosujących dowolną z aktywnych technologii medycznych. Szczegóły oszacowania przedstawiono w rozdziale 9.1.5. w *Analizie wpływu na budżet* [39].

Na podstawie odpowiedzi ekspertów klinicystów na pytanie ankietowe: *Leczenie w ramach wnioskowanego Programu lekowego musi być zakończone z powodu m.in. stwierdzenia nieskuteczności leczenia lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Prosimy o określenie terapii stosowanych w tych przypadkach* przyjęto, że po niepowodzeniu leczenia w populacji

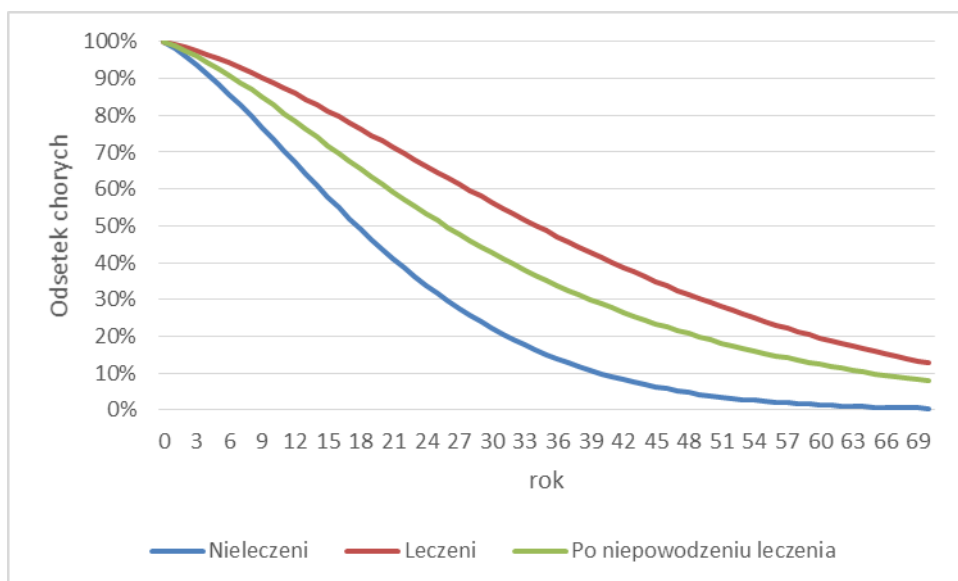
SOT RRSM przeciętnie 40% chorych stosuje BSC, natomiast w populacji RES RRSM przeciętnie 35% chorych stosuje BSC.

W związku z powyższym prawdopodobieństwo progresji do postaci SPSM wyznaczono jako średnią ważoną prawdopodobieństw dla chorych leczonych i nieleczonych. Jako udział chorych nieleczonych przyjęto odpowiedni udział BSC.

Rysunek 3.
Czas do progresji do SPSM w populacji RES RRSM



Rysunek 4.
Czas do progresji do SPSM w populacji SOT RRSM



7.2.2.2. Prawdopodobieństwo NS

Prawdopodobieństwo nieskuteczności leczenia oszacowano jako prawdopodobieństwo wystąpienia co najmniej dwóch z trzech z poniższych zdarzeń:

- ⊗ dwóch lub więcej rzutów choroby,
- ⊗ progresji niesprawności (różnica w skali EDSS powyżej 1 pkt),
- ⊗ zmian w obrazach MRI.

Tym samym prawdopodobieństwo nieskuteczności można opisać wzorem:

$$P_{NS} = P_{REL} \cdot P_{EDSS} \cdot (1 - P_{MRI}) + P_{REL} \cdot (1 - P_{EDSS}) \cdot P_{MRI} + (1 - P_{REL}) \cdot P_{EDSS} \cdot P_{MRI} + P_{REL} \cdot P_{EDSS} \cdot P_{MRI}$$

gdzie:

P_{REL} – prawdopodobieństwo wystąpienia dwóch lub więcej rzutów choroby

P_{EDSS} – prawdopodobieństwo progresji niesprawności w skali EDSS

P_{MRI} – prawdopodobieństwo wystąpienia zmian w obrazach MRI

Rzuty choroby

W przypadku rzutów choroby uznano, że chory jest wykluczony z programu w przypadku wystąpienia dwóch lub więcej rzutów w ciągu roku. Program lekowy dopuszcza także wykluczenie pacjenta w przypadku wystąpienia jednego ciężkiego rzutu wymagającego leczenia sterydami po 6 miesiącach leczenia, jednak takie dane nie są zwykle podawane w badaniach klinicznych. Najczęściej występujący w badaniach punkt końcowy: ARR (ang. *annual relapse rate*) – roczna częstość rzutów obejmuje wszystkie rzuty choroby. Tylko w jednym badaniu (*FREEDOMS II*) odnalezionym w przeglądzie systematycznym w analizie klinicznej, podano odsetek pacjentów z rzutem choroby o ciężkim nasileniu (8,1% w ramieniu FIN i 15,2% w ramieniu PLC), który pozwala wnioskować, że zdecydowana większość rzutów choroby u pacjentów leczonych fingolimodem stanowią rzuty o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Roczna częstość rzutów u chorych leczonych fingolimodem wynosi 0,18-0,22 (na podstawie danych z badania *FREEDOMS*, patrz. *Analiza kliniczna* [60]), co oznacza, że przeciętnie jeden rzut występuje raz na 5 lat. Można zatem uznać, że konieczne

uproszczenie modelowania opisane powyżej jest dopuszczalne i nie wpływa znacząco na wyniki analizy.

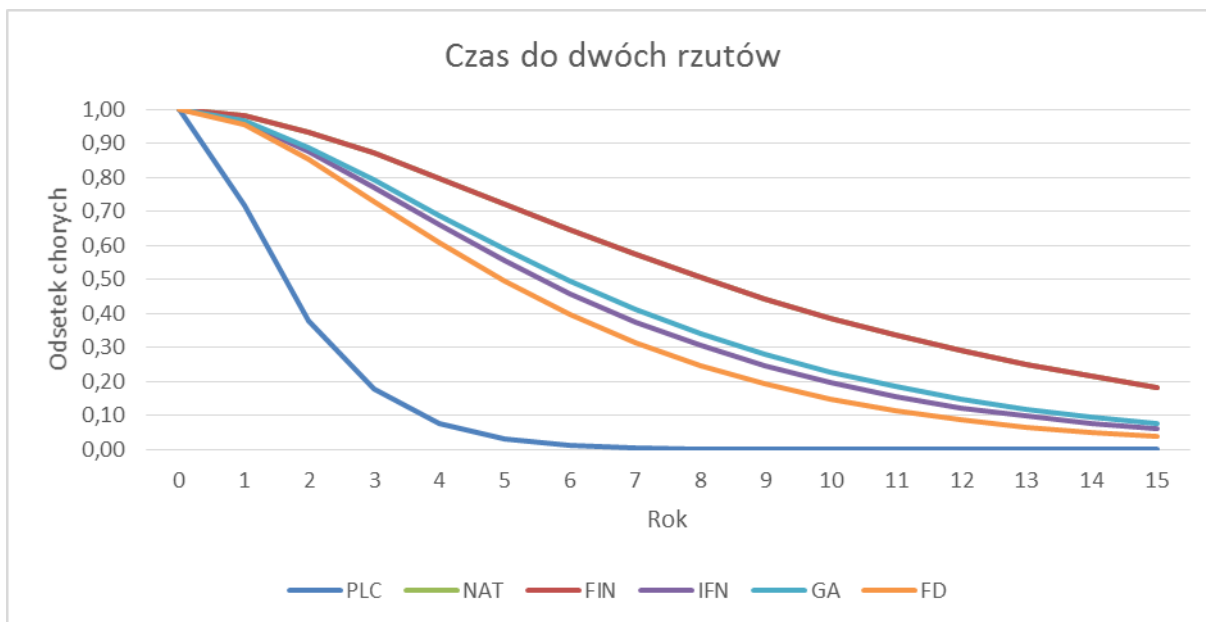
W *Analizie klinicznej* [60] w porównaniu FIN z NAT nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w odniesieniu do odsetka chorych z rzutem choroby (na podstawie badania *Prosperini 2016* [87]) oraz rocznej częstości rzutów (na podstawie porównania pośredniego badań *FREEDOMS* i *AFFIRM*). W związku z powyższym przed przystąpieniem do dalszego modelowania uśredniono wynik ARR w ramionach FIN i NAT. W tabeli poniżej przedstawiono wartości ARR wykorzystane w analizie.

Tabela 1.
Estymowana roczna częstość rzutów po uwzględnieniu braku różnic w skuteczności w ramionach FIN i NAT

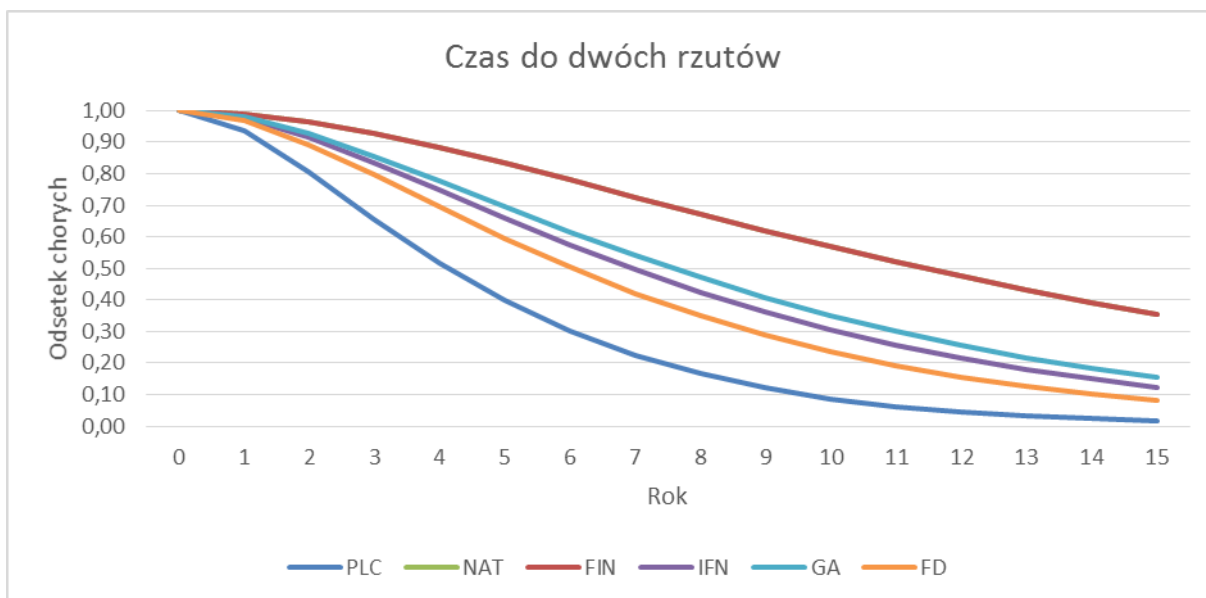
Populacja	FIN	BSC	NAT	IFN	GA	FD
SOT	0,15	0,41	0,15	0,24	0,22	0,28
RES	0,21	1,05	0,21	0,30	0,28	0,34

Czas do wystąpienia dwóch rzutów choroby oszacowano przy założeniu, że liczba rzutów na rok pochodzi z rozkładu Poissona o średniej równej wartości wskaźnika rocznej częstości rzutów (ARR) dla poszczególnych terapii. Dla każdej technologii medycznej przyjęto inny poziom ARR, który oszacowano za pomocą regresji nieliniowej danych z badań RCT uwzględnionych w *Analizie klinicznej* [60] oraz danych z dodatkowych badań odnalezionych na podstawie analiz weryfikacyjnych AOTMiT dla leków Tysabri® oraz Tecfidera® [2, 3]. Szczegółowo modelowanie czasu do wystąpienia dwóch rzutów opisano w rozdziale 9.1.2. w *Analizie wpływu na budżet* [39].

Rysunek 5.
Czas do dwóch lub więcej rzutów w populacji RES RRSM (brak różnic w skuteczności FIN i NAT)



Rysunek 6.
Czas do dwóch lub więcej rzutów w populacji SOT RRSM (brak różnic w skuteczności FIN i NAT)



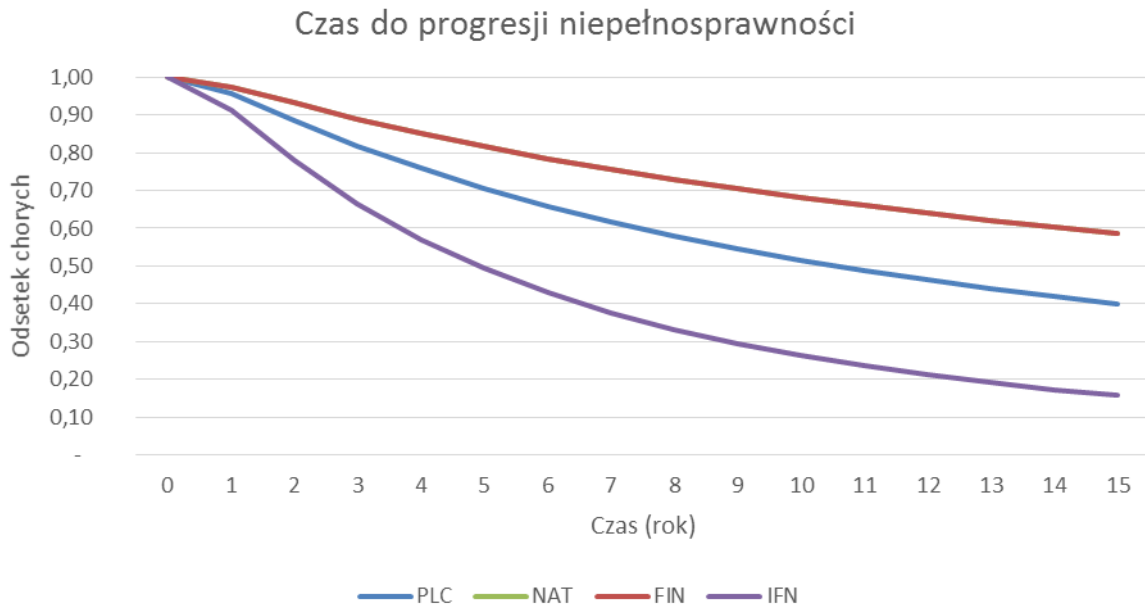
Postęp niesprawności

Progresję niesprawności w opisie *Programu lekowego* zdefiniowano, jako utrzymujący się przez 3 miesiące wzrost EDSS o 2 punkty, gdy EDSS był mniejszy lub równy 3,5 lub wzrost o jeden punkt, gdy EDSS był większy lub równy 4 (zgodnie z kryteriami nieskuteczności) a ponadto wzrost wartości EDSS o 1 punkt w stosunku do roku poprzedniego (zgodnie z kryteriami przedłużenia leczenia na kolejne 12 miesięcy). Zgodnie z definicją z badania *FREEDOMS* (patrz. *Analiza kliniczna* [60]), progresja EDSS jest rozumiana jako wzrost o 1 pkt w skali EDSS (lub o 0,5 pkt u chorych z początkowym wynikiem w skali EDSS równym 5,5 pkt), potwierdzony po 3 miesiącach. Tym samym definicja z badania jest bardziej restrykcyjna w rozumieniu progresji niesprawności dla pacjentów z EDSS $\leq 3,5$ od definicji z *Programu lekowego* i jednakowo restrykcyjna dla pacjentów z EDSS ≥ 4 . Jednocześnie, zakładając że większość chorych ma EDSS < 5 , to definicja z badania będzie zgodna co do wzrostu EDSS z definicją z kryteriów przedłużenia leczenia na kolejne 12 miesięcy (wzrost o ponad 1 punkt traktowany jest jako progresja). Biorąc pod uwagę brak danych lepiej dopasowanych do polskich warunków, można uznać, że przyjęte założenia dotyczące progresji niesprawności są konserwatywne.

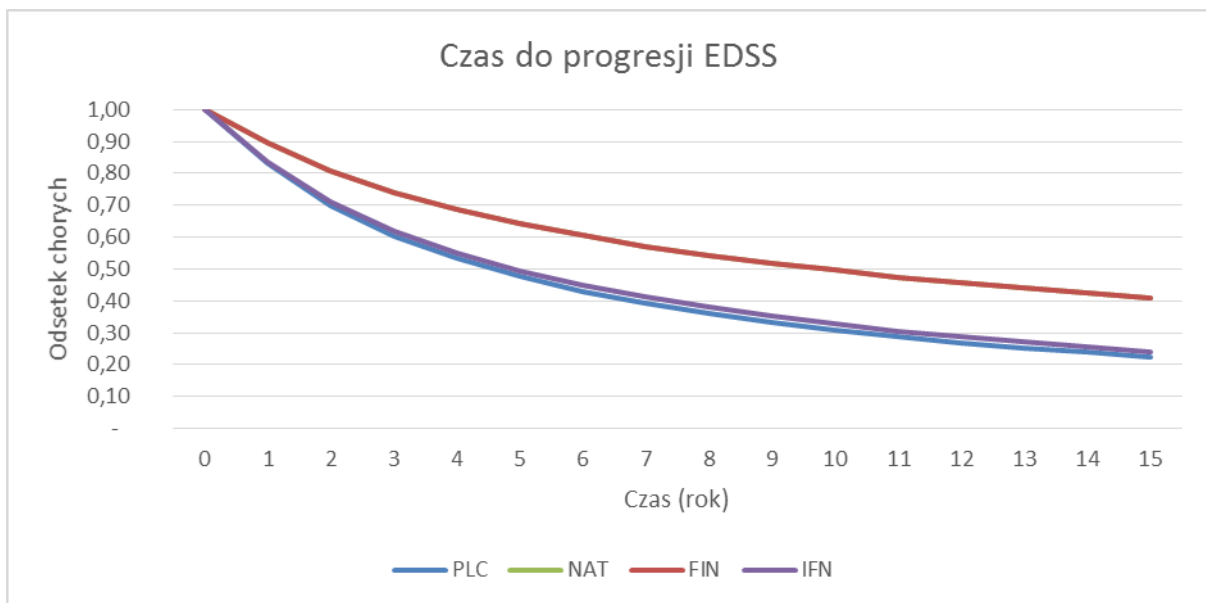
Progresję niesprawności w skali EDSS modelowano na podstawie danych z badań RCT uwzględnionych w *Analizie klinicznej* [60]: *FREEDOMS*, *AFFIRM* oraz *Prosperini 2016*. Na podstawie krzywych Kaplana-Meiera przedstawionych w publikacjach do tych badań skonstruowano krzywe przeżycia dla następujących technologii medycznych: FIN, NAT, BSC, IFN. W przypadku pozostałych technologii tj. GA i FD, dla których nie odnaleziono badań umożliwiających porównanie bezpośrednie lub pośrednie skuteczności w populacji docelowej, przyjęto jednakową krzywą jak dla IFN. Jest to uzasadnione tym, że IFN, GA oraz FD są stosowane równorzędnie w *Programie lekowym B.29*. Szczegółowy opis modelowania czasu do progresji niesprawności w skali EDSS opisano rozdziale 9.1.1. w *Analizie wpływu na budżet* [39].

W *Analizie klinicznej* [60] nie stwierdzono statystycznych istotnie różnic pomiędzy FIN a NAT w ocenie: czasu do postępu niesprawności, odsetka chorych z progresją niesprawności (z badania *Prosperini 2016*) a także na podstawie porównania pośredniego w zakresie: Liczba chorych z potwierdzonym po 3 miesiącach postępem niesprawności (na podstawie porównania pośredniego badań *FREEDOMS* i *AFFIRM*). W związku z powyższym przed przystąpieniem do dalszego modelowania uśredniono efekt cząstkowy FIN i NAT.

Rysunek 7.
Czas do progresji niesprawności w populacji RES RRSM (brak różnic w skuteczności FIN i NAT)



Rysunek 8.
Czas do progresji niesprawności w populacji SOT RRSM (brak różnic w skuteczności FIN i NAT)



Zmiany w obrazach MRI

Czas do wystąpienia zmian w obrazach MRI modelowano na podstawie krzywych Kaplana-Meiera z badania *Prosperini 2016* [87]. W badaniu tym wystąpienie zmian w obrazach MRI zdefiniowano jako stwierdzenie jednego z poniższych:

- ⊕ co najmniej jedna nowa zmiana Gd (+),
- ⊕ co najmniej jedna zmiany w obrazach T2-hiperintensywnych.

Tym samym powyższa definicja zmian w obrazie MRI jest szersza od definicji przyjętej w kryteriach wykluczenia, co oznacza, że jej zastosowanie prowadzi do szybszego wykluczenia z *Programu lekowego*. Jednakże przeciętna liczba zmian MRI obserwowanych w badaniach dla fingolimodu i komparatorów sugeruje, że niedoszacowanie długości leczenia będzie niewielkie. Przeciętna liczba nowych lub nowopowiększających się ognisk demielizacyjnych w obrazach T2-zależnych w badaniu *FREEDOMS* wynosiła odpowiednio 6,3 w ramieniu FIN i 17,2 w ramieniu PLC w populacji RES RRSM (patrz *Havrdova 2011* [30]) i odpowiednio 2,5 oraz 9,8 w populacji SOT RRSM (Kappos 2010 [42]) po 24 miesiącach.

Ponieważ w badaniu *Prosperini 2016* przedstawiono jedynie krzywe Kaplana-Meiera dla trzech technologii medycznych: FIN, NAT i IFN, zaistniała konieczność przyjęcia dodatkowych założeń dotyczących kształtu pozostałych technologii.

Podobnie jak w przypadku progresji niesprawności dla MRI testowano cztery krzywe: rozkładu Weibulla, log-normalnego, log-logistycznego oraz rozkładu Gompertza. Najlepszym dopasowaniem do danych charakteryzował się rozkład Gompertza, jednak po wykonaniu ekstrapolacji okazało się, że zbiega on nieprawdopodobnie szybko do zera (już po 12 miesiącach osiąga 0). Jest to konsekwencją hazardu zależnego od czasu, umożliwia lepsze dopasowanie do danych obserwowanych, ale także stwarza ryzyko nietypowych ekstrapolacji. W związku powyższym w analizie podstawowej wykorzystano rozkład log-normalny.

W związku ze stwierdzeniem braku istotnie statystycznych różnic w odniesieniu do zmian MRI w *Analizie klinicznej* [60] (oceniano odsetek chorych z ≥ 1 ognisko demielinizacyjne widoczne po wzmocnieniu Gd lub ≥ 1 nowe ognisko demielinizacyjne w obrazach T2-zależnych na podstawie danych z badania *Prosperini 2016*) pomiędzy FIN i NAT przed

przystąpieniem do dalszych obliczeń uśredniono efekty cząstkowe dla tych technologii medycznych.

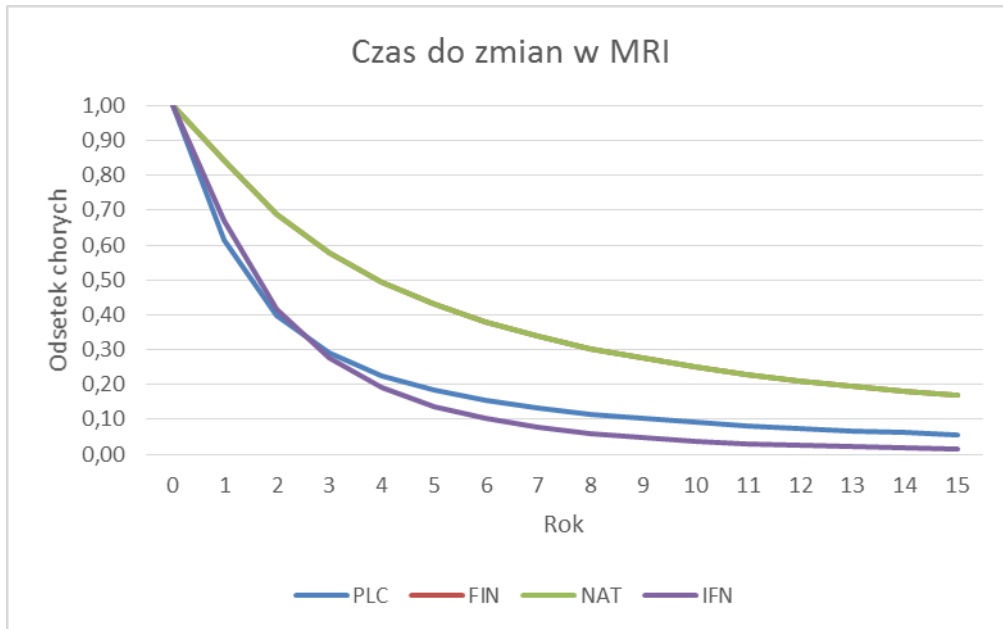
W przypadku GA i FD, dla których nie odnaleziono badań umożliwiających porównanie bezpośrednio lub pośrednio skuteczności w populacji docelowej przyjęto jednakową krzywą jak dla IFN. Jest to uzasadnione tym, że IFN, GA oraz FD są stosowane równorzędnie w *Programie lekowym B.29*. W przypadku BSC do modelowania wykorzystano iloraz szans (OR – ang. *odds ratio*) z badań *FREEDOMS* i *FREEDOMS II* dla porównania z FIN vs PLC dla punktu końcowego: brak nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych. OR informuje ile razy szansa braku nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych jest większa u chorych stosujących FIN w stosunku do chorych stosujących PLC. OR wyniósł w badaniach *FREEDOMS* i *FREEDOMS II* odpowiednio 3,79 [42] i 2,91 [11], w związku z czym w analizie uwzględniono średnią z tych wartości wynoszącą 3,35. Oznacza to, że szansa braku zmian T2-zależnych w ramieniu FIN jest 3,35 razy większa niż w ramieniu PLC po 24 miesiącach badania. Zależność tę można opisać równaniem:

$$OR = \frac{S_{FIN}(24) / (1 - S_{FIN}(24))}{S_{BSC}(24) / (1 - S_{BSC}(24))}$$

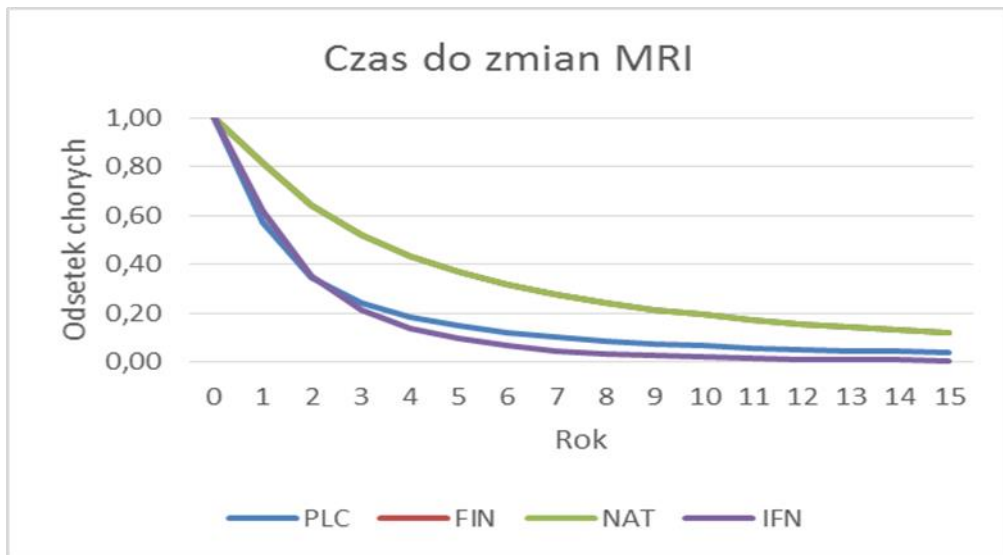
Zakładając, że OR jest stały w czasie, otrzymano $S_{BSC}(t)$ ze wzoru:

$$S_{BSC}(t) = \frac{S_{FIN}(t)}{OR - OR \cdot S_{FIN}(t) + S_{FIN}(t)}$$

Rysunek 9.
Czas do zmian w obrazach MRI w populacji RES RRSM (brak różnic w skuteczności FIN i NAT)



Rysunek 10.
Czas do zmian w obrazach MRI w populacji SOT RRSM (brak różnic w skuteczności FIN i NAT)



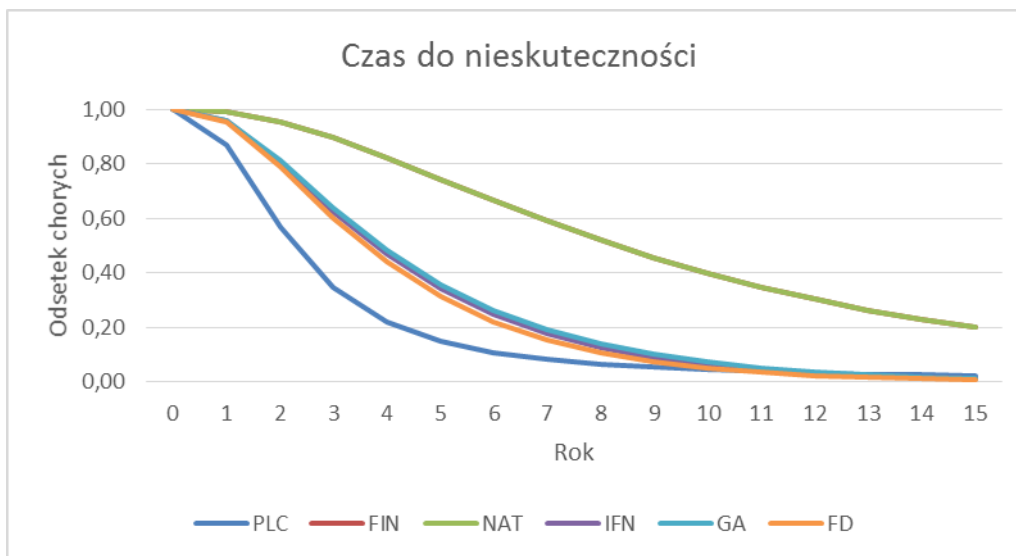
Szczegółowy opis modelowania czasu do zmian w obrazach MRI opisano w rozdziale 9.1.3. w *Analizie wpływu na budżet* [39].

Czas do stwierdzenia nieskuteczności leczenia

Poniżej przedstawiono funkcję czasu do przerwania leczenia złożoną z krzywych czasu do dwóch lub więcej rzutów choroby, czasu do nieskuteczności leczenia oraz krzywą czasu do zmian w obrazach MRI.

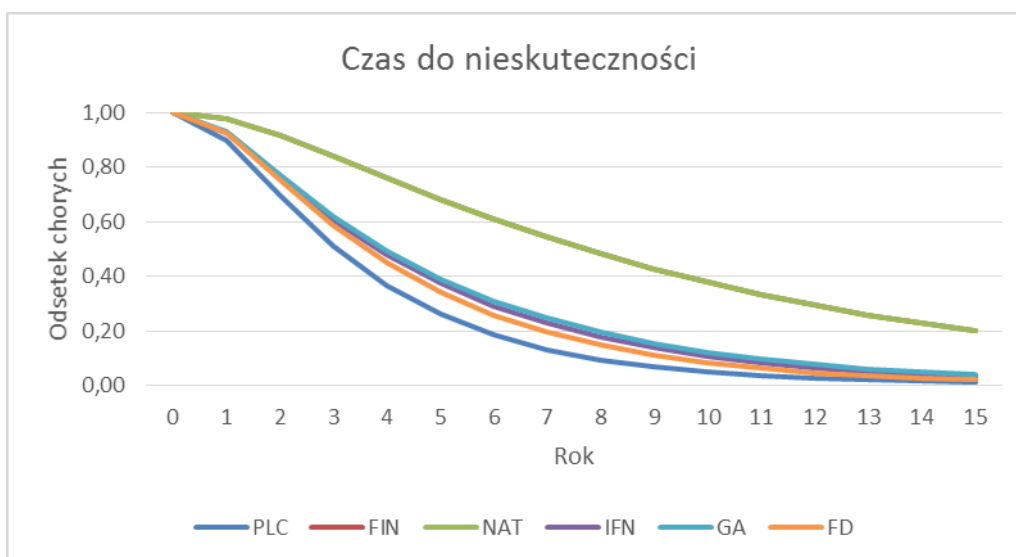
Rysunek 11.

Czas do stwierdzenia nieskuteczności leczenia w populacji RES RRSM



Rysunek 12.

Czas do stwierdzenia nieskuteczności leczenia w populacji SOT RRSM



7.2.2.3. Prawdopodobieństwo DN

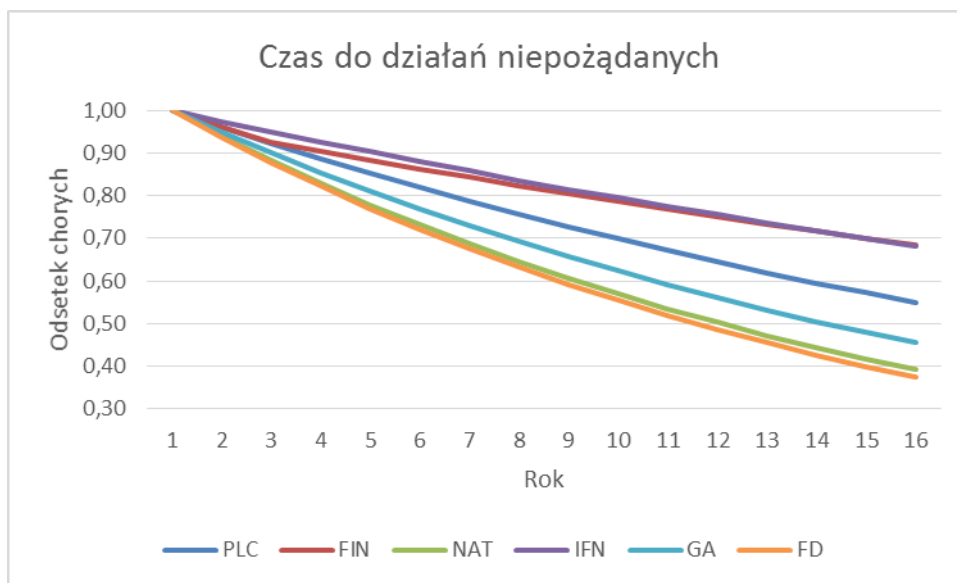
Prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych, niepoddających się rutynowemu postępowaniu modelowano na podstawie publikacji *Kappos 2010* [42], *Kappos 2015* [41], *Polman 2006* [86], *Butzkueven 2016* [10], *Cohen 2010* [13], *Ebers 1998* [21], *Kieseier 2015* [46], *Patti 2006* [81] oraz *Fox 2012* [28]. W analizie założono, że do kategorii działań niepożądanych wymagających przerwania leczenia zalicza się także:

- ⊗ utrzymujący się spadek liczby limfocytów poniżej $0.2 \times 10^9/l$,
- ⊗ utrzymujące się i niebędące wynikiem innego procesu chorobowego zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych powyżej pięciokrotności górnej granicy normy lub zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy.

Czas do wystąpienia działań niepożądanych modelowano za pomocą rozkładu wykładniczego, co wynika z tego, że w badaniach klinicznych podawany jest przeważnie tylko odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane w trakcie obserwacji. W celu uzyskania bardziej realistycznego prawdopodobieństwa wystąpienia działań niepożądanych wykorzystano długookresowe dane dla FIN z publikacji *Kappos 2015* [41]. Szczegółowy opis modelowania czasu do wystąpienia działań niepożądanych przedstawiono w rozdziale 9.1.4. w *Analizie wpływu na budżet* [39]. Poniżej przedstawiono krzywą czasu do wystąpienia działań niepożądanych.

Rysunek 13.

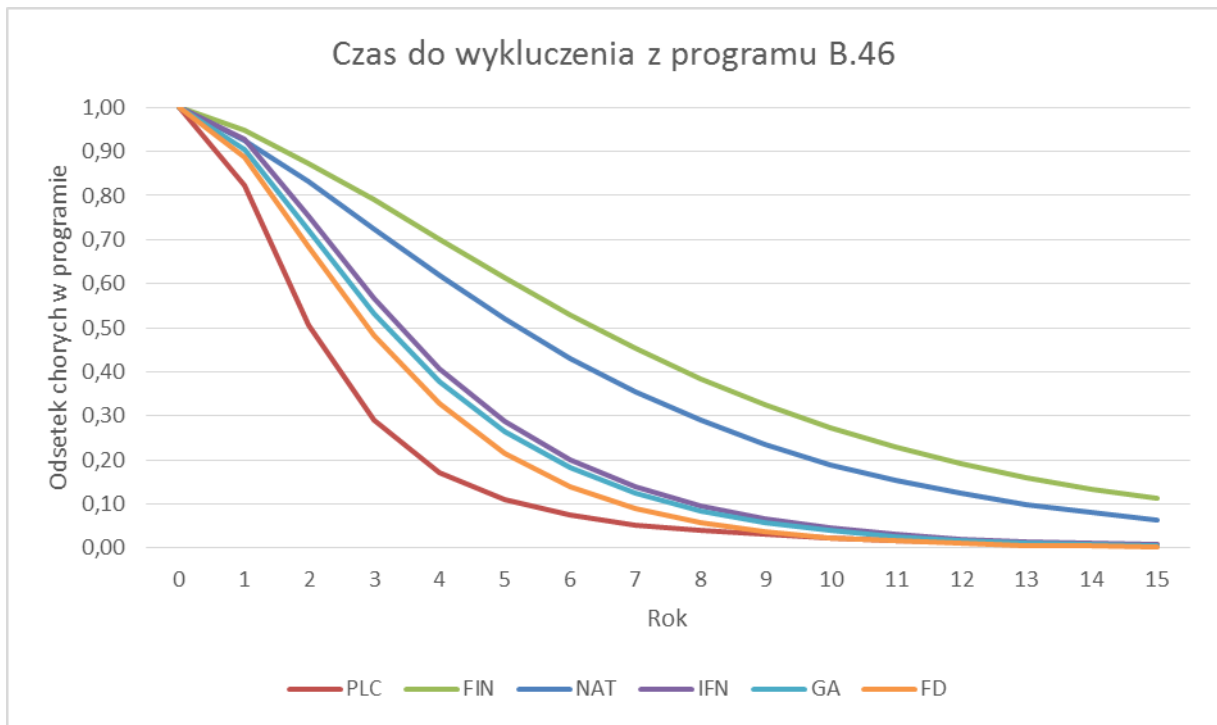
Krzywe dożycia dla braku wystąpienia działań niepożądanych powodujących wyłączenie z leczenia z wykorzystaniem technologii wnioskowanej oraz komparatorów.



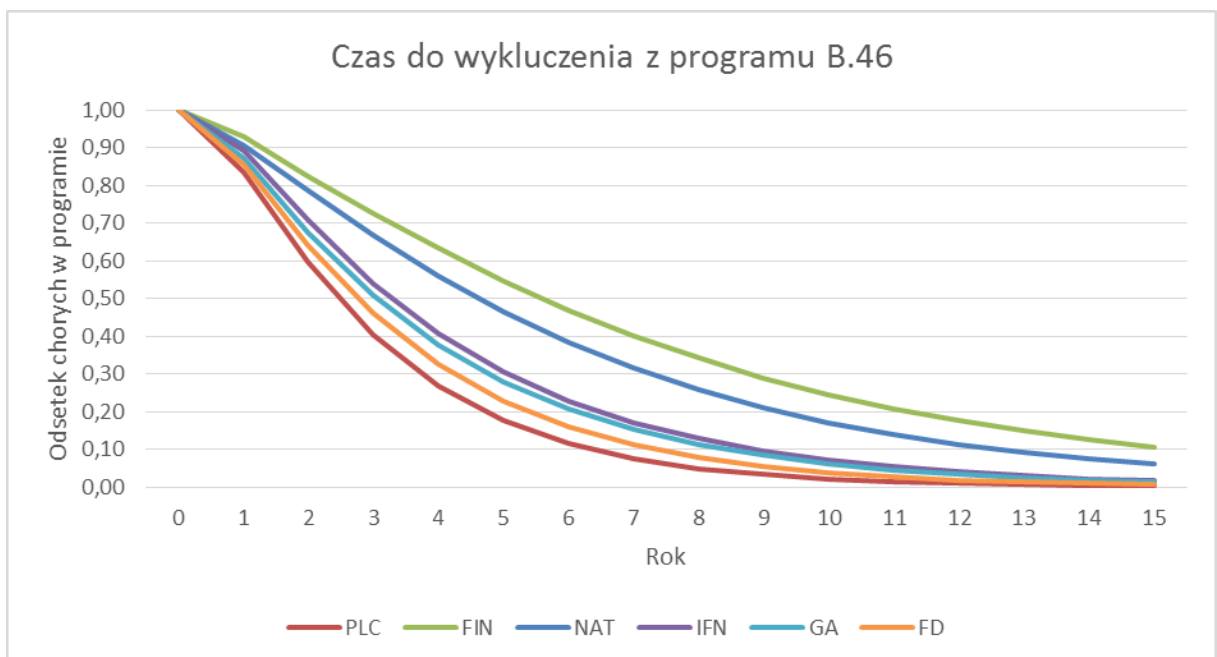
7.2.2.4. Podsumowanie

Poniżej przedstawiono krzywą czasu do dyskontynuacji leczenia, która uwzględnia czas do progresji do SPSM, czas do stwierdzenia nieskuteczności leczenia oraz czas do wystąpienia zdarzeń niepożądanych, niepoddających się rutynowemu postępowaniu.

Rysunek 14.
Czas do przerwania leczenia w populacji RES RRSM



Rysunek 15.
Czas do przerwania leczenia w populacji SOT RRSM



7.2.3. Prawdopodobieństwo PML

Na podstawie publikacji *Butzkueven 2016* [10] w analizie uwzględniono, że u pacjentów stosujących natalizumab występuje ryzyko postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML – ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*), na poziomie 0,4% rocznie.

W opracowaniach przedmiotowych uznaje się, że ryzyko występowania PML wzrasta po dwóch latach leczenia. W badaniu *STRATA*, w którym mediana czasu stosowania natalizumabu w *baseline* wynosiła 32 miesiące, odsetek chorych z PML wyniósł 1,12% [75]. W publikacji *Plavina 2014* [84] podano, że zapadalność na PML wynosiła od 0,1 do 1 na 1000 pacjentów stosujących natalizumab do 24 miesięcy, natomiast po 24 miesiącach wynosiła od 0,3 do 8,5 na 1000 pacjentów w zależności od wskaźnika przeciwciał JCV. W analizie w celu uproszczenia modelowania (brano pod uwagę, że odsetek chorych z PML będzie bardzo mały) uwzględniono wartość odzwierciedlającą przeciętne ryzyko PML i nie modelowano jego zmiany w czasie. Jest to podejście konserwatywne.

Przeżywalność w początkowym okresie PML jest niska, w ciągu pierwszych kilku miesięcy po diagnozie umiera ok. 30%-50% chorych [82]. W populacji zakażonych wirusem HIV z PML w ciągu pierwszego roku umiera ok. 53,6% chorych, jednak rokowania w kolejnych latach są lepsze – w badaniu *Shah 2017* wszyscy pacjenci, którzy przeżyli pierwszy rok pozostali przy życiu do końca obserwacji [100]. W analizie uwzględniono, że 40% pacjentów z PML umiera w trakcie pierwszego roku choroby, a w kolejnych latach śmiertelność jest zgodna z prawdopodobieństwem zgonu w populacji chorych na SM opisanym w rozdziale 7.2.1.

7.3. Jakość życia w modelu Markowa

Stany uwzględnione w modelu Markowa, wykorzystanym w analizie, wskazano w rozdziale 7.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (w związku z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [96]).

Preferowaną przez AOTMiT (Wytyczne AOTMiT) oraz NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach) [60]. EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions*) jest

kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W każdej z kategorii, na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia jest definiowany jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

W związku z powyższym, w analizie brano pod uwagę jakość życia chorych mierzona za pomocą EQ-5D. Jakość życia została przyporządkowana odrębnie wszystkim stanom wyróżnionym zgodnie z przebiegiem choroby, tj. stanom: RRSM, RRSM-NS, RRSM-DN-NS, SPSM, PML, ZGON.

Jakość życia chorych na stwardnienie rozsiane jest przedmiotem licznych badań i opracowań. W ramach przeglądu systematycznego badań do oceny jakości życia poszukiwano publikacji umożliwiających identyfikację zdarzeń powiązanych z chorobą, które mają istotny wpływ na jakość życia chorych. Odnaleziono 34 publikacje (rozdział 17.1.), w których analizie poddano zmiany użyteczności związane ze zdarzeniami takimi jak: progresja niesprawności, występowanie spastyczności, występowanie rzutów i remisji choroby czy spowolniony chód. Aż w 24 publikacjach jakość życia została oszacowana dla różnych poziomów niesprawności w skali EDSS. Tylko na podstawie samej liczby publikacji można wyciągnąć wniosek, że najważniejszym czynnikiem kształtującym jakość życia chorych jest postępująca niesprawność. Oszacowania użyteczności w zależności od stanu niesprawności mierzonego za pomocą skali EDSS przedstawiono w publikacjach: *Ahmad 2016* [4], *Berg 2006* [8], *Fisk 2005* [23], *Fogarty 2013* [25], *Hawton 2016* [31], *Henriksson 2001* [33], *Karabudak 2015* [43], *Kobelt 2006a* [47], *Kobelt 2006b* [48], *Kobelt 2006c* [49], *Kobelt 2006d* [50], *Kobelt 2006e* [51], *Kobelt 2006f* [52], *Kobelt 2006g* [53], *Kobelt 2006h* [54], *Kobelt 2009* [55], *Moore 2004* [70], *Orme 2007* [78], *Parkin 2000* [79], *Putzki 2009* [90], *Reese 2013* [92], *Ruutiainen 2016* [97], *Takemoto 2015* [106], *Versteegh 2016* [114]. Wyniki przedstawiono w rozdziale 17.1.5.

Wyżej wymienione publikacje różniły się sposobem raportowania użyteczności. Zaobserwowano następujące sposoby prezentowania danych:

- ⊕ przedstawienie przeciętnej użyteczności w wyodrębnionych przedziałach EDSS (obejmujących kilka stopni skali EDSS) odpowiadających różnym stopniom niesprawności (np. łagodna, umiarkowana, ciężka);

- ⊕ przedstawienie użyteczności odpowiadających poszczególnym stopniom skali EDSS (np. na wykresie);

Poza tym publikacje różniły się dokładnością skali EDSS, którym przyporządkowywano oszacowania jakości życia – najczęściej podawano użyteczności odpowiadające całkowitoliczbowym wartościom w skali EDSS, jednak w niektórych przypadkach jakości życia raportowano dla stanów niesprawności różniących się o pół stopnia.

Ponadto w poszczególnych publikacjach w różny sposób definiowano przedziały niesprawności: łagodnej, umiarkowanej i ciężkiej. W kilku publikacjach za łagodną niesprawność przyjmowano przedział EDSS od 0 do 3, natomiast w dwóch publikacjach przyjęto inne przedziały: w jednej z nich od 0 do 2,5, a w drugiej 0 do 3,5. Podobnie sytuacja przedstawiała się w przypadku definiowania przedziałów EDSS dla umiarkowanej (w różnych publikacjach obserwowano przedziały od 4 do 6, od 3,5 do 6, od 4 do 6,5 czy od 3 do 6) oraz ciężkiej niesprawności (przedziały od 6, 6,5 bądź 7 w górę).

W związku z tym, że wartości użyteczności w poszczególnych publikacjach były raportowane w odmienny sposób, poniżej przedstawiono tabelaryczne podsumowanie wyników dla wszystkich stopni skali EDSS, dla których raportowano wynik w choćby jednej z publikacji.

Tabela 2.

Oszacowania jakości życia w publikacjach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego uzależnione od skali EDSS

Publikacja	Ogółem	EDSS																
		0	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6	6,5	7	7,5	8	9
Ahmad 2016	0,530	0,610	0,610	0,610	0,610	0,610	0,610	0,610	0,510	0,510	0,510	0,510	0,510	0,400	0,400	0,400	0,400	0,400
Berg 2006	0,546	0,826	0,826	b.d.	0,700	b.d.	0,647	b.d.	0,611	b.d.	0,585	b.d.	0,568	0,468	0,379	b.d.	0,042	0,042
Fisk 2006	b.d.	b.d.	0,806	b.d.	0,733	b.d.	0,683	b.d.	0,731	b.d.	0,673	b.d.	0,642	b.d.	0,593	b.d.	0,02	0,092
Flachenecker 2014	0,500	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Fogarty 2013	b.d.	0,880	0,800	b.d.	0,750	b.d.	0,670	b.d.	0,610	b.d.	0,540	b.d.	0,460	b.d.	0,310	b.d.	-0,090	-0,220
Hawton 2016	b.d.	0,846	0,762	b.d.	0,711	b.d.	0,608	b.d.	0,609	b.d.	0,531	b.d.	0,496	b.d.	0,392	b.d.	0,025	b.d.
Henriksson 2001	b.d.	0,680	0,680	0,680	0,680	0,680	0,680	0,520	0,520	0,520	0,520	0,520	0,520	0,170	0,170	0,170	0,170	0,170
Karabudak 2015	0,660	0,730	0,730	0,730	0,730	0,730	0,730	b.d.	0,520	0,520	0,520	0,520	0,520	0,520	0,050	0,050	0,050	0,050
Kobelt 2006a	0,510	0,839	0,839	b.d.	0,652	b.d.	0,490	b.d.	0,559	b.d.	0,525	b.d.	0,387	0,395	0,277	b.d.	0,059	0,059
Kobelt 2006b	0,510	0,923	0,839	b.d.	0,727	b.d.	0,577	b.d.	0,628	b.d.	0,520	b.d.	0,469	0,478	0,323	b.d.	-0,025	-0,181
Kobelt 2006c	0,550	0,871	0,871	b.d.	0,723	b.d.	0,599	b.d.	0,604	b.d.	0,547	b.d.	0,491	0,437	0,442	b.d.	0,088	0,088
Kobelt 2006d	0,550	0,887	0,887	b.d.	0,728	b.d.	0,585	b.d.	0,580	b.d.	0,531	b.d.	0,527	0,463	0,371	b.d.	0,074	0,074
Kobelt 2006e	0,530	0,889	0,889	b.d.	0,779	b.d.	0,622	b.d.	0,607	b.d.	0,569	b.d.	0,574	0,537	0,423	b.d.	0,100	0,100
Kobelt 2006f	0,620	0,868	0,868	b.d.	0,721	b.d.	0,641	b.d.	0,630	b.d.	0,571	b.d.	0,510	0,435	0,364	b.d.	0,100	0,100
Kobelt 2006g	0,530	0,800	0,800	b.d.	0,680	b.d.	0,620	b.d.	0,620	b.d.	0,520	b.d.	0,450	0,440	0,370	b.d.	0,060	0,060
Kobelt 2006h	0,610	0,850	0,850	b.d.	0,697	b.d.	0,626	b.d.	0,635	b.d.	0,594	b.d.	0,500	0,476	0,283	b.d.	0,053	0,053
Kobelt 2009	0,520	0,686	0,686	0,686	0,686	0,686	0,686	b.d.	0,520	0,520	0,520	b.d.	0,333	0,333	0,333	0,333	0,333	b.d.
Mitosek-Szewczyk 2014	0,800	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Moore 2004	0,610	0,740	0,740	0,740	0,740	0,740	0,590	0,590	0,590	0,590	0,590	0,590	0,590	0,420	0,420	0,420	0,420	0,420
Orme 2007	0,491	0,870	0,800	b.d.	0,703	b.d.	0,579	b.d.	0,610	b.d.	0,515	b.d.	0,461	0,470	0,300	b.d.	-0,043	-0,195

Publikacja	Ogółem	EDSS																
		0	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6	6,5	7	7,5	8	9
Parkin 2000	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	0,710	b.d.	0,660	b.d.	0,520	b.d.	0,490	b.d.	0,350	b.d.	b.d.	b.d.
Putzki 2009	0,750	0,870	0,840	b.d.	0,770	b.d.	0,680	b.d.	0,650	b.d.	0,590	b.d.	0,510	b.d.	0,350	0,350	0,350	0,350
Takemoto 2015 ¹¹	b.d.	0,738	0,738	0,738	0,738	0,738	0,738	b.d.	0,533	0,533	0,533	0,533	0,533	0,533	0,387	0,387	0,387	0,387
Takemoto 2015 ¹²	b.d.	0,731	0,731	0,731	0,731	0,731	0,731	b.d.	0,492	0,492	0,492	0,492	0,492	0,492	0,299	0,299	0,299	0,299
Reese 2013	b.d.	0,832	0,921	0,889	0,865	0,873	0,848	0,839	0,780	0,749	0,687	0,718	0,584	0,521	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Ruutinen 2016	b.d.	0,951	0,878	b.d.	0,751	b.d.	0,700	b.d.	0,686	b.d.	0,587	b.d.	0,596	0,483	0,431	b.d.	0,143	0,143
Svensson 2014	0,360	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Versteegh 2016 ¹³	b.d.	0,71	0,71	0,71	0,71	0,71	0,58	0,58	0,58	0,58	0,58	0,58	0,44	0,44	0,44	0,44	0,19	0,19
Versteegh 2016 ¹⁴	b.d.	0,74	0,74	0,74	0,74	0,74	0,63	0,63	0,63	0,63	0,63	0,63	0,52	0,52	0,52	0,52	0,33	0,33
Średnia	0,565	0,807	0,794	0,725	0,722	0,724	0,648	0,628	0,604	0,564	0,558	0,566	0,507	0,448	0,359	0,337	0,147	0,128

¹¹ Wyniki oszacowane zgodnie z brazylijskim algorytmem szacowania jakości życia w skali EQ-5D

¹² Wyniki oszacowane zgodnie z brytyjskim algorytmem szacowania jakości życia w skali EQ-5D

¹³ Wyniki oszacowane zgodnie z brytyjskim algorytmem szacowania jakości życia w skali EQ-5D

¹⁴ Wyniki oszacowane zgodnie z holenderskim algorytmem szacowania jakości życia w skali EQ-5D

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w powyższej tabeli widać wyraźny trend znamionujący, że średnie oszacowania jakości życia spadają wraz ze wzrostem w skali EDSS. Warto jednak zauważyć, że średnie oszacowanie jakości życia dla EDSS równemu 2 (0,722) jest nieznacznie niższe od oszacowania dla EDSS równemu 2,5 (0,724), a średnie oszacowanie jakości życia dla EDSS równemu 5 (0,558) jest nieznacznie niższe od oszacowania dla EDSS równemu 5,5 (0,566). Zaburzenie trendu w tym przypadku wynika ze stosunkowo niewielkiej liczby publikacji raportujących użyteczności dla stanów niesprawności różniących się o pół stopnia, najczęściej podawano użyteczności odpowiadające całkowitoliczbowym wartościom w skali EDSS. W związku z tym dla potrzeb niniejszej analizy postanowiono przyjąć, że średnie użyteczności oszacowane dla wartości całkowitoliczbowych w skali EDSS będą odpowiadać także użytecznościom wyższym o pół stopnia, tj. np. średnia jakość życia dla EDSS równego 1 będzie taka sama także dla EDSS równego 1,5. Oszacowania jakości życia uzależnione od skali EDSS przyjęte dla modelu Markowa oparto o wartości z publikacji *Orme 2007* [78]. Dane z tej publikacji zostały zastosowane także w modelu ekonomicznym dla leku Tysabri® (*Analiza weryfikacyjna Agencji nr. OT.4351.10.2016* [3]). W przypadku wartości przyporządkowanej do przedziału EDSS 2-2,5 w analizie podstawowej wykorzystano użyteczność z oszacowania wykonanego dla polskiej populacji (*Brola 2016* [9]). Uwzględnienie wartości z odpowiadającej polskiej populacji ma na celu lepsze odzwierciedlenie efektów zdrowotnych terapii. Należy przy tym podkreślić, że w prezentacji *Brola 2016* przedstawiono dane z rejestru z Województwa Świętokrzyskiego. W analizie wrażliwości zastosowano wartości stanowiące średnią dla oszacowań przedstawionych w publikacjach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego badań do oceny jakości życia (Tabela 2.).

7.3.1. Jakość życia w stanie RRSM

W prezentacji *Brola 2016* [9] średnia jakość życia dla chorych z przedziału EDSS 0-3,5 (zdefiniowanego jako postać łagodna SM) została oszacowana na poziomie 0,78 – założono, że wartość ta będzie odpowiadać w modelu użyteczności w stanie RRSM (równoznaczne z oszacowaniem jakości życia dla przedziału EDSS 2-2,5) na początku horyzontu czasowego analizy.

Założenie, że oszacowanie jakości życia przyporządkowane do przedziału EDSS 2-2,5 odpowiadać będzie jakości życia w stanie RRSM, zostało oparte o wnioski z badań

randomizowanych włączonych w ramach *Analizy klinicznej* [60], których wyniki opisano poniżej.

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, wieloośrodkowym badaniu *FREEDOMS* (publikacja *Kappos 2010* [42]) analizie poddano chorych z ustępująco-nawracającą postacią SM (RRMS) leczonych z wykorzystaniem fingolimodu (FIN) lub placebo (PLC) w 2-letnim horyzoncie czasowym. Chorzy zostali podzieleni na 3 grupy: leczonych FIN w dawce 1,25 mg na dobę, leczonych FIN w dawce 0,5 mg na dobę oraz PLC. W grupie leczonych FIN w dawce 1,25 mg na dobę w momencie włączenia do badania średni wynik EDSS wynosił 2,4, w grupie leczonych FIN w dawce 0,5 mg na dobę średni wynik EDSS=2,3, natomiast w grupie poddanych terapii PLC średni wynik EDSS=2,5. Po 24 miesiącach średnia wartość EDSS zmieniła się w sposób następujący: w grupie leczonych FIN w dawce 1,25 mg na dobę zmniejszyła się przeciętnie o 0,03 (odchylenie standardowe 0,88), w grupie leczonych FIN w dawce 0,5 mg na dobę zmieniła się przeciętnie o 0,00 (odchylenie standardowe 0,88), natomiast w grupie poddanych terapii PLC zwiększyła się przeciętnie o 0,13 (odchylenie standardowe 0,94).

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, wieloośrodkowym badaniu *TRANSFORMS* (publikacja *Cohen 2010* [13]) analizie poddano chorych z ustępująco-nawracającą postacią SM (RRMS) leczonych z wykorzystaniem fingolimodu (FIN) lub interferonu beta-1a (IFN beta-1a) w 12-miesięcznym horyzoncie czasowym. Chorzy zostali podzieleni na 3 grupy: leczonych FIN w dawce 1,25 mg na dobę, leczonych FIN w dawce 0,5 mg na dobę oraz IFN beta-1a w dawce 30 µg podawanej raz w tygodniu. W grupie leczonych FIN w dawce 1,25 mg na dobę w momencie włączenia do badania średni wynik EDSS wynosił 2,21, w grupie leczonych FIN w dawce 0,5 mg na dobę średni wynik EDSS=2,24, natomiast w grupie poddanych terapii IFN beta-1a średni wynik EDSS=2,19. Po 12 średnia wartość EDSS zmieniła się w sposób następujący: w grupie leczonych FIN w dawce 1,25 mg na dobę zmniejszyła się przeciętnie o 0,11 (odchylenie standardowe 0,90), w grupie leczonych FIN w dawce 0,5 mg na dobę zmniejszyła się przeciętnie o 0,08 (odchylenie standardowe 0,79), natomiast w grupie poddanych terapii IFN beta-1a zwiększyła się przeciętnie o 0,01 (odchylenie standardowe 0,78).

Na podstawie wyników z wyżej opisanych badań założono, że średni poziom EDSS chorego w stanie RRSM wynosi 2-2,5, co odpowiada jakości życia 0,780 na początku horyzontu czasowego analizy. Ponadto, przyjęto również, że tak długo jak chory będzie znajdować się

w stanie RRSM, jakość jego życia będzie nieznacznie rosła w czasie. Na podstawie danych z publikacji *Orme 2007* [78] założono, że w przypadku pozostawania w stanie RRSM, użyteczność chorego w skali EQ-5D będzie rosła o 0,002 w stosunku do roku poprzedniego. Przyrost ten należy tłumaczyć coraz lepszym adoptowaniem się pacjenta do ograniczeń wynikających z choroby w kolejnych latach leczenia [78].

7.3.2. Jakość życia po progresji

7.3.2.1. Jakość życia zależna od EDSS

W analizie przyjęto, że stopień niesprawności EDSS chorego nie ulega pogorszeniu dopóki stosuje on skuteczne leczenie. Założenie takie wynika z definicji punktu końcowego uwzględnionego w analizie: czas do trwałej progresji EDSS. Dopiero od wystąpienia jednego ze stanów RRSM-NS, RRSM-DN-NS, SPSM rozpoczyna się stopniowe pogorszenie stopnia sprawności chorego. Niesprawność chorego wzrasta od tego momentu zgodnie z naturalnym przebiegiem choroby, który zamodelowano na podstawie danych publikacji z *Confavreux 2014* [15].

Wzrost niesprawności powoduje obniżenie jakości życia chorego [78]. Użyteczności wynikające z niesprawności mierzonej za pomocą skali EDSS przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3.
Oszacowania jakości życia w przedziałach EDSS w modelu Markowa

Przedział skali EDSS	Jakość życia w skali EQ-5D – Analiza podstawowa	Źródło
2-2,5	0,780 ¹⁵	<i>Brola 2016</i> [9]
3-3,5	0,579	<i>Orme 2007</i> [78]
4-4,5	0,610	<i>Orme 2007</i> [78]
5-5,5	0,515	<i>Orme 2007</i> [78]
6-6,5	0,461	<i>Orme 2007</i> [78]
7-7,5	0,300	<i>Orme 2007</i> [78]
8-8,5	-0,043	<i>Orme 2007</i> [78]
9-9,5	-0,195	<i>Orme 2007</i> [78]

¹⁵ Wartość w pierwszym roku horyzontu czasowego dla chorych w stanie RRSM.

Progresja chorego wiąże się jednocześnie z pogorszeniem stanu niesprawności chorego w skali EDSS. Założenie to oparto na fakcie, że w ramach kryteriów wyłączenia z programu lekowego B.46. (*Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)*) dla technologii wnioskowanej znajduje się kryterium progresji w ramach braku skuteczności leczenia rozumianej jako utrzymujące się przez co najmniej 3 miesiące pogorszenie się stanu neurologicznego o co najmniej 2 pkt EDSS, gdy EDSS do 3,5 lub o co najmniej 1 pkt EDSS, gdy EDSS od 4,0. W przypadku wystąpienia progresji, a więc innymi słowy przejścia do jednego ze stanów RRSM-NS, RRSM-DN-NS, SPSM, nastąpi wzrost poziomu EDSS, a co za tym idzie spadek jakości życia do poziomów przedstawionych w tabeli (Tabela 3.). Zmiany rozkładu populacji progresującej w czasie pomiędzy poszczególne przedziały skali EDSS oszacowano wykorzystując dane z publikacji *Confavreux 2014* [15].

W publikacji *Confavreux 2014* [15] przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla czasu do osiągnięcia stanu niesprawności w skali EDSS w stopniu 4, 6, 7 i 10 w horyzoncie 40 lat od początku trwania choroby. Na podstawie tych krzywych możliwe jest oszacowanie parametrów funkcji przeżycia opisującej czas do osiągnięcia dowolnego stopnia niesprawności.

Prawdopodobieństwo, że chory w czasie t ma stopień niesprawności mniejszy od x wynosi:

$$P(T_x > t) = S_x(t)$$

gdzie:

T_x – czas, w którym osiągnięto EDSS równy lub większy od x .

W modelu przyjęto, że $S_x(t)$ zależy od bazowej funkcji przeżycia, która opisuje ogólny kształt rozkładu oraz współczynnika hazardu, który wyjaśnia położenie krzywej przeżycia względem funkcji bazowej. $S_x(t)$ opisuje równanie:

$$S_x(t) = [S_b(t)]^{HR(x,t)}$$

gdzie:

$S_b(t)$ - bazowa funkcja dożycia (której nie nadajemy interpretacji klinicznej) pochodząca z jednego z parametrycznych rozkładów prawdopodobieństwa;

$HR(x, t)$ – współczynnik hazardu zależny od parametrów: x, t .

Przyjęto, że różnice w poziomie krzywych niosą w sobie informacje o funkcji hazardu, w związku z czym możliwe jest oszacowanie współczynników hazardu dla brakujących stopni EDSS. Współczynnik hazardu wyrażono za pomocą funkcji:

$$HR(x, t) = \exp[\alpha_0 + \alpha_1 \cdot x + \alpha_2 \cdot t]$$

Funkcja $S_x(t)$ jest określona tylko dla $x \in (0, 10)^{16}$, w związku z czym w modelowaniu czasu do osiągnięcia EDSS w stopniu x wykorzystano rozkład obustronnie obcięty. Ogólny wzór na prawdopodobieństwo z rozkładu obciętego (dalej $\widehat{S}_x(t)$) przedstawiono poniżej:

$$\widehat{S}_x(t) = P(T_x > t | x \in (0, 10))$$

$$\widehat{S}_x(t) = \frac{A(x, t)}{Z(x, t)}$$

$$A(x, t) = S_b(t)^{HR(x, t)} - S_b(t)^{HR(0, t)}$$

$$Z(x, t) = S_b(t)^{HR(11, t)} - S_b(t)^{HR(0, t)}$$

gdzie:

$A(x, t)$ – prawdopodobieństwo, że chory w czasie t ma EDSS w stopniu mniejszym od x i większym od 0;

$Z(x, t)$ – prawdopodobieństwo, że chory w czasie t ma EDSS w stopniu mniejszym od 11 i większym od 0.

Należy podkreślić, że brak uwzględnienia rozkładu obciętego pozwalałby na uzyskanie prawdopodobieństwa dla nieistniejących poziomów EDSS, np. ujemnych lub większych od 10. Oznaczałoby to, że łączny odsetek chorych we wszystkich stanach niesprawności byłby mniejszy od jedności, co w konsekwencji doprowadziłoby do niedoszacowania jakości życia.

¹⁶ Ponieważ $S_x(t)$ interpretujemy jako odsetek chorych z EDSS $< x$, $S_0(t)$ nie istnieje, ponieważ EDSS nie może przyjmować wartości ujemnych, a także $S_{11}(t)$ nie istnieje, ponieważ maksymalny stopień w skali EDSS, w którym stwierdza się zgon pacjenta wynosi 10.

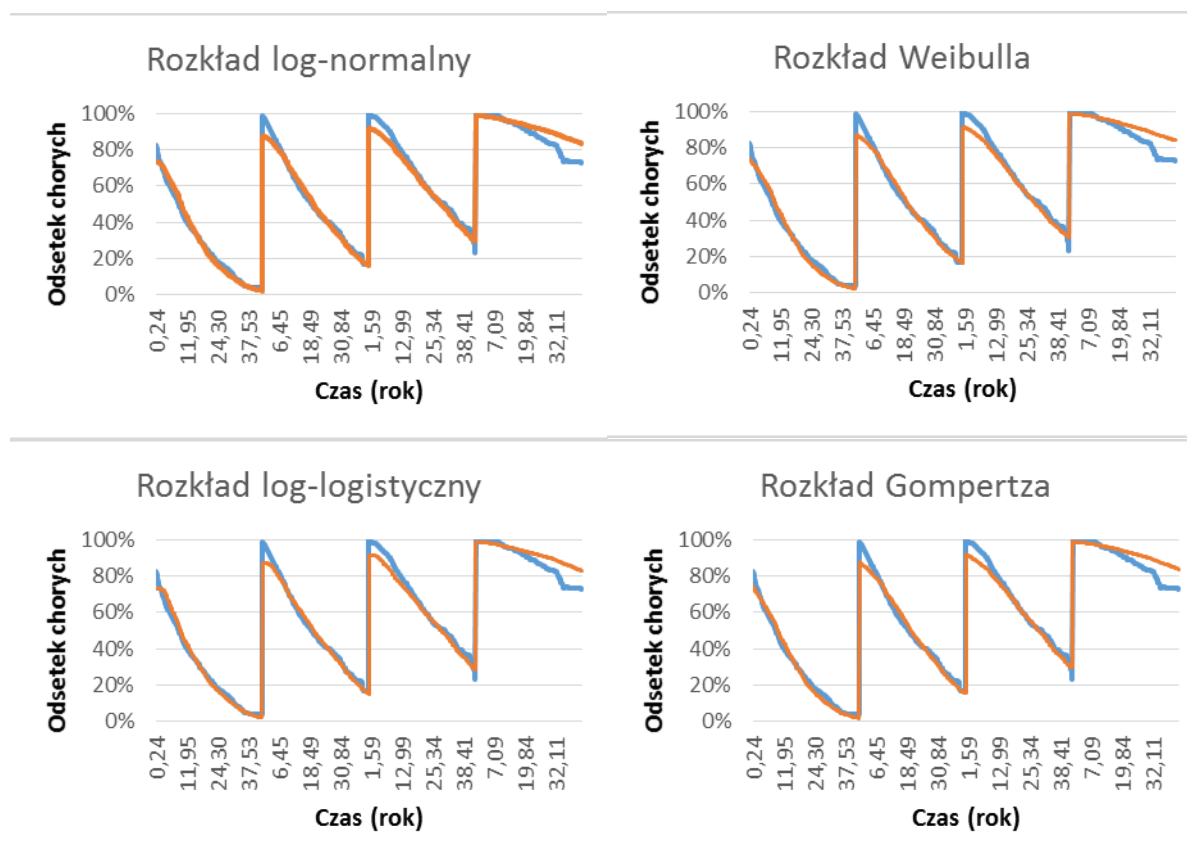
Dane z wykresu odczytano za pomocą programu *Engauge Digitizer* [103], a następnie przy użyciu dodatku Solver do programu MS Excel 2013 dopasowano cztery parametryczne funkcje przeżycia: rozkładu Weibulla, rozkładu log-normalnego, rozkładu log-logistycznego oraz rozkładu Gompertza. Równania opisujące funkcję dożycia tych rozkładów przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 4.
Parametryczne rozkłady prawdopodobieństwa

Funkcja przeżycia	Równanie
Rozkład Weibulla	$\exp[-(\alpha t)^\beta]$
Rozkład log-normalny	$1 - \Phi\left(\frac{\ln(t) - \alpha}{\beta}\right)$
Rozkład log-logistyczny	$\frac{1}{1 + \alpha t^\beta}$
Rozkład Gompertza	$\exp\left[-\frac{\alpha}{\beta}(e^{\beta t} - 1)\right]$

Na poniższych wykresach przedstawiono dopasowanie krzywych parametrycznych z poszczególnych rozkładów do danych Kaplana-Meiera. Na każdym wykresie przedstawiono kolejno krzywe czasu do osiągnięcia stanu niesprawności w skali EDSS w stopniu 4, 6, 7 i 10 rozpoczynając od lewej. Taki sposób prezentacji ułatwia ocenę ewentualnych rozbieżności pomiędzy dopasowaniem a danymi empirycznymi.

Rysunek 16.
Dopasowanie rozkładów do danych Kaplana-Meiera czasu do osiągnięcia niesprawności



W ocenie wizualnej dopasowanie wszystkich rozkładów jest zbliżone. Należy zwrócić uwagę na możliwe przeszacowanie ostatniej krzywej opisującej czas do EDSS równego 10 oraz niedoszacowanie dla krzywych odpowiadających EDSS mniejszemu od 6 i 7 w kilku początkowych latach, które w kolejnych latach zanika. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania parametrów oraz wartości kryteriów informacyjnych Akaike (AIC¹⁷).

Tabela 5.
Oszacowania parametrów funkcji czasu do EDSS w określonym stopniu

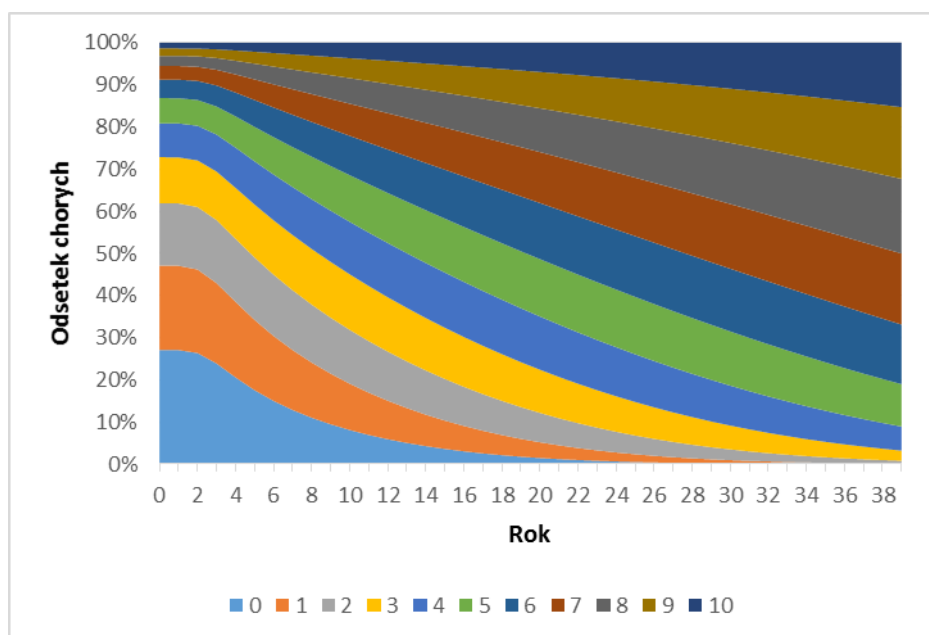
Parametr		Rozkład log-normalny	Rozkład Weibulla	Rozkład log-logistyczny	Rozkład Gompertza
Parametry hazardu	a0	-1,4439	-3,8243	-1,3460	-0,7867
	a1	-0,3079	-0,3135	-0,3034	-0,3249

¹⁷ Ang. Akaike information criterion

Parametr		Rozkład log-normalny	Rozkład Weibulla	Rozkład log-logistyczny	Rozkład Gomperta
	a2	0,0190	0,0003	0,0281	0,0102
Parametry rozkładu bazowego	alpha	0,8491	4,3778	0,0002	0,5184
	beta	0,4152	1,2413	6,7661	0,0012
Logarytm wiarygodności		1 491	1 464	1 502	1 456
AIC		-2 972	-2 918	-2 993	-2 901

Na podstawie kryteriów AIC najlepszym dopasowaniem charakteryzuje się rozkład log-logistyczny, który został wykorzystany w analizie podstawowej. Na wykresie poniżej przedstawiono otrzymaną za jego pomocą strukturę niesprawności chorych na stwardnienie rozsiane mierzoną za pomocą EDSS w zależności od czasu od rozpoczęcia choroby.

Rysunek 17.
Struktura chorych ze względu na stopień niesprawności EDSS w zależności od czasu od rozpoczęcia choroby



Na podstawie uzyskanych wartości parametrów najlepiej dopasowanej funkcji przeżycia zbudowano krzywe dożycia opisujące zmiany w czasie frakcji chorych, którzy nie osiągną do czasu t kolejno wszystkich całkowitoliczbowych wartości poziomów niesprawności w skali EDSS od 0 do 10 od początku trwania choroby (prawdopodobieństwo, że chory nie osiągnie wskazanych poziomów EDSS do czasu t). Wartości opisujące uzyskane krzywe przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu.

Na podstawie badania *Prosperini 2016* [87] przyjęto, że w momencie rozpoczęcia leczenia chorzy we wskazaniu SOT RRSM mają za sobą ok. 8,4 lat choroby (dla potrzeb analizy zaokrąglono do 8 lat), zaś chorzy we wskazaniu RES RRSM mają za sobą ok. 2,4 lat choroby (zaokrąglono do 2 lat). Uwzględniając niniejsze założenie, oszacowano odsetki chorych, którzy nie osiągną kolejnych całkowitoliczbowych poziomów EDSS do czasu t w populacji SOT RRSM oraz RES RRSM, przyjmując że w momencie rozpoczęcia leczenia chory znajduje się w przedziale EDSS 2-2,5. Następnie na podstawie tych oszacowań obliczono odsetki chorych w kolejnych przedziałach EDSS (przedziałach 2-2,5; 3-3,5; 4-4,5; 5-5,5; 6-6,5; 7-7,5; 8-8,5; 9-9,5)¹⁸ w następujących po sobie latach analizy, przy czym odsetek chorych w przedziale np. 4-4,5 w czasie t to różnica pomiędzy odsetkiem chorych, którzy nie osiągną EDSS=5 do czasu t oraz odsetkiem chorych, którzy nie osiągną EDSS=4 do czasu t (oszacowania dla kolejnych przedziałów EDSS wykonano w sposób analogiczny). Przyjmując, że chorzy, którzy osiągną poziom EDSS z przedziału co najmniej 3-3,5, są chorymi progresującymi (a więc chorymi którzy opuścili stan RRSM) oszacowano względne udziały chorych z poszczególnych przedziałów EDSS w populacji wszystkich chorych progresujących w kolejnych latach analizy, oddzielnie dla populacji SOT RRSM oraz RES RRSM. Wszelkie obliczenia przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu.

Posiadając dane o odsetkach żyjących chorych po progresji w kolejnych latach analizy (opis szacowania prawdopodobieństwa zgonu w rozdziale 7.2.1., zaś dyskontynuacji leczenia z powodu progresji w rozdziale 7.2.2.), przemnożono te wartości przez udziały chorych z kolejnych przedziałów EDSS (przedziałów obejmujących chorych po progresji) w populacji wszystkich chorych progresujących i odpowiadające im wartości jakości życia z tabeli (Tabela 3.). W ten sposób otrzymano składową oszacowania jakości życia wynikającą z przejść do poszczególnych przedziałów EDSS w kolejnych latach analizy dla chorych po progresji.

7.3.2.2. Obniżka jakości życia w stanie RRSM-NS

Oprócz obniżki jakości życia wynikającej z pogorszenia się stanu niesprawności opisywanej za pomocą skali EDSS, założono, że chorzy w poszczególnych stanach po progresji

¹⁸ Założono, że chory nie może po rozpoczęciu leczenia uzyskać poziomu EDSS lepszego niż z przedziału 2-2,5.

doświadczają jeszcze dodatkowych obniżek użyteczności wynikających ze specyfiki danego stanu.

W stanie RRSM-NS za nieskuteczność uznano wystąpienie nawrotu choroby. Wartość obniżki jakości życia dla tego stanu przyjęto z publikacji *Prosser 2004* [89], w której spadek użyteczności wywołany wystąpieniem nawrotu/rzutu choroby oszacowano na poziomie -0,091 dla nawrotów o łagodnym/umiarkowanym nasileniu oraz -0,302 dla ciężkich nawrotów. W analizie podstawowej przyjęto, że średnia z tych wartości (-0,197) stanowi obniżkę jakości życia chorego, który znajduje się w stanie RRSM-NS.

7.3.2.3. Obniżka jakości życia w stanie RRSM-DN-NS

Zgodnie z opisem stanów modelu (rozdział 7.1.) chory trafia do stanu RRSM-DN-NS w przypadku wystąpienia działań niepożądanych niepoddających się rutynowemu postępowaniu lub w przypadku jednoczesnego wystąpienia nieskuteczności i działań niepożądanych. W związku z tym założono, że spadek jakości życia w stanie RRSM-DN-NS stanowi sumę obniżki jakości życia wynikającej z nieskuteczności (-0,197) oraz obniżki jakości życia wynikającej z działań niepożądanych. Poniżej wymieniono źródła danych oraz sposób szacowania obniżek jakości życia wynikających z działań niepożądanych, których wartość uzależniona jest od rodzaju przyjmowanej terapii.

Biorąc pod uwagę, że FIN, BSC oraz GA przyjmowane są w postaci tabletek, zaś NAT, FD oraz IFN beta w postaci wstrzyknieć (podskórnych/domięśniowych) o różnej częstotliwości podania, prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych oraz ich nasilenie różni się w zależności od przyjmowanej terapii. Stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby może wywołać wystąpienie działań niepożądanych w postaci np. objawów grypopodobnych w miejscu nakłucia (*Prosser 2003* [88]).

Na podstawie danych z publikacji *Prosser 2004* [89] przyjęto, że obniżka jakości życia związana z wystąpieniem działań niepożądanych dla GA wynosi -0,066, zaś dla IFN beta -0,160 (średnia z wartości -0,115 raportowanej dla IFN beta-1a oraz -0,204 dla IFN beta-1b). Wartości te będą naliczane w modelu chorym, którzy trafią do stanu RRSM-DN-NS po stosowaniu odpowiednio GA oraz IFN beta. Częstotliwość oraz dawka infuzyjna NAT w leczeniu SM jest inna niż w przypadku IFN beta czy GA. Wobec nieodnalezienia danych o spadku użyteczności związanej z działaniami niepożądanymi dla NAT założono, że w niniejszej analizie będzie on odpowiadać połowie spadku użyteczności przyjętej dla GA (-

0,033) ze względu na mniejszą częstotliwość infuzji dokonywanych w przypadku NAT. Założenie to zastosowano w analizie kosztów-efektywności dla natalizumabu stosowanego w leczeniu SM przedłożonej do NICE, co opisano w raporcie oceny tejże analizy [83].

W przypadku terapii przyjmowanych doustnie w formie tabletek obniżka jakości życia związana z działaniami niepożądanymi wynikającymi ze sposobu podania leków jest mniejsza niż w przypadku leków przyjmowanych w formie iniekcji. W analizie kosztów-efektywności dla fingolimodu stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z RRSM przedłożonej do NICE przyjęto, że w wyniku działań niepożądanych obniżka jakości życia w wyniku stosowania FIN wynosi -0,01 w przypadku wystąpienia obrzęku płamki oraz -0,001 w przypadku wykazania bloku przedsionkowo-komorowego II stopnia, co opisano w raporcie oceny tejże analizy [17]. W związku z tym że w przypadku przyjmowania FIN częstość występowania obrzęku płamki jest dwukrotnie większa niż bloku przedsionkowo-komorowego II stopnia [17], oszacowano ważoną średnią obniżkę jakości życia związaną z występowaniem działań niepożądanych dla fingolimodu i uzyskano wartość -0,007. Przyjęto, że wartość ta będzie naliczana w modelu chorym, którzy trafią do stanu RRSM-DN-NS po stosowaniu FIN. Wobec nieodnalezienia danych o spadku użyteczności związanej z działaniami niepożądanymi dla FD oraz BSC założono, że w niniejszej analizie będzie on równy spadkowi użyteczności przyjętej dla FIN (-0,007) ze względu na ten sam sposób podania leku (tabletki przyjmowane doustnie).

7.3.2.4. Obniżka jakości życia w stanie SPSM

Na podstawie danych z publikacji *Orme 2007* [78] przyjęto, że obniżka jakości życia związana z przejściem do stanu SPSM wynosi -0,045. Zgodnie ze strukturą modelu (Rysunek 1. w rozdziale 7.1.) chory może trafić do stanu SPSM z 3 innych stanów: RRSM, RRSM-NS albo RRSM-DN-NS (w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu oszacowano odsetki chorych trafiających do SPSM z poszczególnych stanów). W związku z tym założono, że w przypadku przejścia do stanu SPSM obniżka równa -0,045 jest doliczana do obniżek użyteczności oszacowanych dla stanu, z którego chory trafił do stanu SPSM¹⁹. Posiadając dane o odsetkach chorych trafiających do stanu SPSM z poszczególnych stanów

¹⁹ Zgodnie z opisem przedstawionym w rozdziale 7.3.1. choremu w stanie RRSM nie nalicza się obniżek jakości życia; obniżki jakości życia dla stanów RRSM-NS oraz RRSM-DN-NS opisano kolejno w rozdziałach: 7.3.2.2. oraz 7.3.2.3.

(RRSM, RRSM-NS albo RRSM-DN-NS) w kolejnych latach analizy, przemnożono te wartości przez odpowiadające im obniżki jakości życia. Po zsumowaniu otrzymano składową oszacowania jakości życia w kolejnych latach analizy dla chorych w stanie SPMS.

7.3.2.5. Obniżka jakości życia wynikająca z rzutów po progresji

W przypadku wystąpienia progresji choroby chory trafia na określony typ terapii. Uwzględniając wyniki badania ankietowego (wyniki przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* [59]), przyjęto pewne założenia odnośnie terapii stosowanych po progresji w zależności od rodzaju leczenia sprzed progresji, przyczyny progresji oraz postaci SM. Założenia te przedstawiono w poniższej tabeli i są one spójne z założeniami przyjętymi w *Analizie wpływu na budżet* [39].

Tabela 6.
Przyjęte założenia dotyczące leczenia po progresji choroby

Leki w I linii leczenia	Progresja	Założenia
SOT		
Terapie inne niż INF, FD oraz BSC	nieskuteczność i działania niepożądane	W analizie uwzględniono, iż 20% chorych będzie stosowało B.29 (w tym 50% INF i 50% FD) 40% BSC oraz 40% mitoksantron. Na podstawie wyników badania ankietowego terapie stosowane po nieskuteczności leczenia i działaniach niepożądanych podane były łącznie dla obu tych przyczyn progresji.
INF	nieskuteczność i działania niepożądane	W analizie uwzględniono, iż ok. 11% chorych będzie stosowało FD, 44% chorych BSC oraz 44% chorych mitoksantron. Na podstawie wyników badania ankietowego terapie stosowane po nieskuteczności leczenia i działaniach niepożądanych podane były łącznie dla obu tych przyczyn progresji.
FD	nieskuteczność i działania niepożądane	W analizie uwzględniono, iż ok. 11% chorych będzie stosowało INF, 44% BSC oraz 44% mitoksantron. Na podstawie wyników badania ankietowego terapie stosowane po nieskuteczności leczenia i działaniach niepożądanych podane były łącznie dla obu tych przyczyn progresji.
BSC	nieskuteczność i działania niepożądane	W analizie uwzględniono, iż 50% chorych będzie stosowało BSC oraz 50% chorych mitoksantron. Na podstawie wyników badania ankietowego terapie stosowane po nieskuteczności leczenia i działaniach niepożądanych podane były łącznie dla obu tych przyczyn progresji.
Niezależnie od terapii	do SPMS	W analizie uwzględniono, iż 100% chorych będzie stosowało mitoksantron.
RES		

Leki w I linii leczenia	Progresja	Założenia
Niezależnie od terapii	nieskuteczność i działania niepożądane	W analizie uwzględniono, iż 35% chorych będzie stosowało BSC oraz 65% chorych mitoksantron. Na podstawie wyników badania ankietowego terapie stosowane po nieskuteczności leczenia i działaniach niepożądanych podane były łącznie dla obu tych przyczyn progresji.
Niezależnie od terapii	do SPMS	W analizie uwzględniono, iż 100% chorych będzie stosowało mitoksantron.

W zależności od typu terapii, jakiej poddany jest chory po progresji, pacjent narażony jest na występowanie rzutów choroby także w trakcie tego etapu leczenia. W ramach *Analizy wpływu na budżet* [39] (rozdział 9.1.2.) modelowano wskaźnik rocznej częstości rzutów (ang. ARR – annual relapse rate) dla poszczególnych terapii. Oszacowane wartości rocznej liczby rzutów dla poszczególnych technologii medycznych zestawiono w poniższej tabeli. Dla terapii mitoksantronem uwzględniono taką samą liczbę rzutów jak w przypadku BSC.

Tabela 7.
Liczba rzutów w ciągu roku (ARR)

	FIN	BSC	NAT	IFN	GA	FD
SOT	0,21	0,54	0,12	0,33	0,30	0,29
RES	0,13	0,33	0,07	0,20	0,19	0,18

Średnia długość trwania nawrotu/rzutu w SM (46 dni) została przyjęta na podstawie danych przyjętych w analizie opisanej w publikacji *Gani 2008* [29] oraz raporcie oceny analizy przedłożonej do NICE [83]. Przyjmując na podstawie wyżej opisanych oszacowań, że średnia obniżka jakości życia w przypadku nawrotu/rzutu choroby wynosi -0,197 (obniżka jakości życia w skali roku), średnią długość trwania nawrotu/rzutu (46 dni) oraz średnioroczną liczbę rzutów dla poszczególnych interwencji (Tabela 7.), obliczono średnioroczną obniżkę jakości życia wynikającą z występowania rzutów po progresji w stanie RRSM-DN-NS oraz RRSM-NS w zależności od poprzednio stosowanej terapii (zgodnie z założeniami *Analizy wpływu na budżet* [39] w SPMS nie uwzględniono rzutów choroby, a więc także i obniżki jakości życia związanej z rzutami w stanie SPSM).

Tabela 8.
Obniżki użyteczności wynikające z rzutów po progresji

Parametr	Wartość w EQ-5D
Obniżka użyteczności wynikająca z rzutów po progresji w stanie RRSM-DN i RRSM-DN-NS po leczeniu FIN w populacji SOT	-0,009

Parametr	Wartość w EQ-5D
Obniżka użyteczności wynikająca z rzutów po progresji w stanie RRSM-DN i RRSM-DN-NS po leczeniu NAT w populacji SOT	-0,009
Obniżka użyteczności wynikająca z rzutów po progresji w stanie RRSM-DN i RRSM-DN-NS po leczeniu GA w populacji SOT	-0,009
Obniżka użyteczności wynikająca z rzutów po progresji w stanie RRSM-DN i RRSM-DN-NS po leczeniu IFN w populacji SOT	-0,010
Obniżka użyteczności wynikająca z rzutów po progresji w stanie RRSM-DN i RRSM-DN-NS po leczeniu FD w populacji SOT	-0,010
Obniżka użyteczności wynikająca z rzutów po progresji w stanie RRSM-DN i RRSM-DN-NS po leczeniu BSC w populacji SOT	-0,010
Obniżka użyteczności wynikająca z rzutów po progresji w stanie RRSM-DN i RRSM-NS w populacji RES (po dowolnej terapii)	-0,026

7.3.3. Jakość życia w stanie PML

U pacjentów leczonych natalizumabem, którzy trafią do stanu PML ze stanu RRSM, dochodzi do znacznego obniżenia jakości życia. W modelu ekonomicznym dla leku Tysabri® (*Analiza weryfikacyjna Agencji nr. OT.4351.10.2016*) uwzględniono odrębną użyteczność dla pacjentów, u których występuje PML [3]. Wartość ta wyniosła 0,321 [34]. W związku z tym, że nie odnaleziono danych raportujących bezpośrednio jakości życia w przypadku wystąpienia PML, na podstawie wyżej opisanych danych przyjęto, że użyteczność chorego w stanie PML wyniesie 0,321 i będzie utrzymywać się tak długo, aż chory pozostanie w tym stanie, tj. do śmierci.

7.3.4. Jakość życia w stanie ZGON

W przypadku wystąpienia zgonu, w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych.

7.3.5. Podsumowanie

Podsumowanie wszystkich składowych użyteczności służących do oszacowania jakości życia w modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9.
Składowe użyteczności zastosowane w modelu Markowa

Parametr	Wartość w EQ-5D
Użyteczność w stanie RRSM (dla EDSS: 2-2,5)	0,780 ²⁰
Użyteczność po progresji dla EDSS: 3-3,5	0,579
Użyteczność po progresji dla EDSS: 4-4,5	0,610
Użyteczność po progresji dla EDSS: 5-5,5	0,515
Użyteczność po progresji dla EDSS: 6-6,5	0,461
Użyteczność po progresji dla EDSS: 7-7,5	0,300
Użyteczność po progresji dla EDSS: 8-8,5	-0,043
Użyteczność po progresji dla EDSS: 9-9,5	-0,195
Coroczna podwyżka użyteczności w stanie RRSM	0,002
Obniżka użyteczności wynikająca z nieskuteczności leczenia	-0,197
Obniżka użyteczności wynikająca z działań niepożądanych po leczeniu IFN	-0,160
Obniżka użyteczności wynikająca z działań niepożądanych po leczeniu GA	-0,066
Obniżka użyteczności wynikająca z działań niepożądanych po leczeniu NAT	-0,033
Obniżka użyteczności wynikająca z działań niepożądanych po leczeniu FIN	-0,007
Obniżka użyteczności wynikająca z działań niepożądanych po leczeniu BSC	-0,007
Obniżka użyteczności wynikająca z działań niepożądanych po leczeniu FD	-0,007
Obniżka użyteczności wynikająca z przejścia do stanu SPMS	-0,045
Obniżka użyteczności wynikająca z rzutów po progresji po leczeniu FIN w populacji SOT	-0,009
Obniżka użyteczności wynikająca z rzutów po progresji po leczeniu NAT w populacji SOT	-0,009
Obniżka użyteczności wynikająca z rzutów po progresji po leczeniu GA w populacji SOT	-0,009
Obniżka użyteczności wynikająca z rzutów po progresji po leczeniu IFN w populacji SOT	-0,010
Obniżka użyteczności wynikająca z rzutów po progresji po leczeniu FD w populacji SOT	-0,010
Obniżka użyteczności wynikająca z rzutów po progresji po leczeniu BSC w populacji SOT	-0,010
Obniżka użyteczności wynikająca z rzutów po progresji w populacji RES	-0,026
Użyteczność w stanie PML	0,321
Użyteczność w stanie ZGON	0,000

7.4. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, horyzont czasowy analizy

²⁰ Wartość w pierwszym roku horyzontu czasowego dla chorych w stanie RRSM.

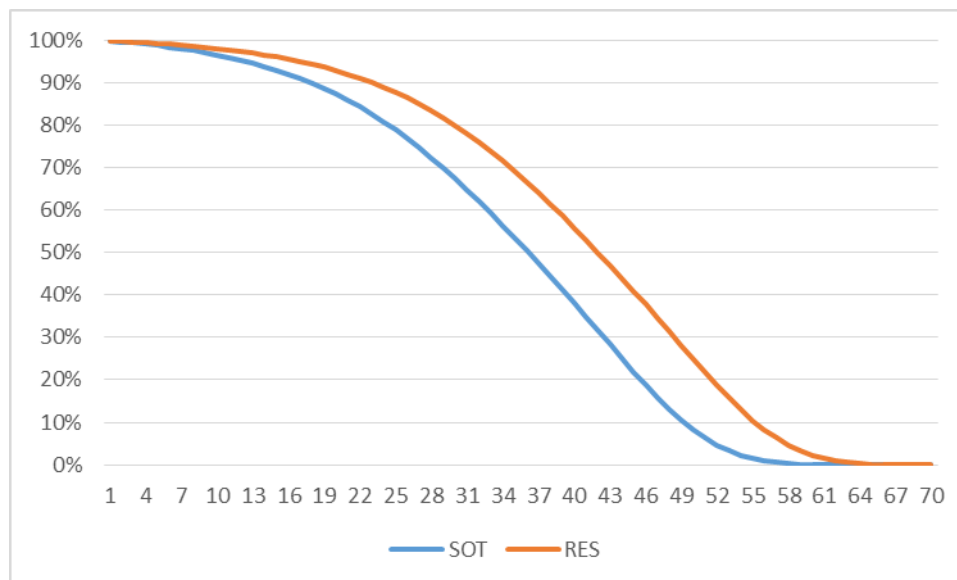
ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta, co jest tożsame z przyjęciem dożywotniego horyzontu czasowego. W związku z powyższym horyzont czasowy analizy został określony jako dożywotni.

W modelu uwzględniono jednakowe prawdopodobieństwo zgonu dla wszystkich interwencji, co jest podejściem konserwatywnym. Oczekiwana długość życia chorego zależy od jego wieku w trakcie rozpoczęcia modelowania. Na podstawie badania *Prosperini 2016* [87] przyjęto, że w momencie rozpoczęcia leczenia chorzy we wskazaniu SOT RRSM mają za sobą ok. 8,4 lat choroby (dla potrzeb analizy zaokrąglono do 8 lat), zaś chorzy we wskazaniu RES RRSM mają za sobą ok. 2,4 lat choroby (zaokrąglono do 2 lat). Prawdopodobieństwo zgonu oszacowano na podstawie danych demograficznych z *Bazy Demografia* [102] Głównego Urzędu Statystycznego oraz standaryzowanego współczynnika umieralności dla SM (SMR²¹) z publikacji *Scalfari 2013* [98]. Szczegółowe obliczenia dotyczące prawdopodobieństwa zgonu przedstawiono w rozdziale 7.2.1. oraz w rozdziale 9.1.7. w *Analizie wpływu na budżet* [39].

Na wykresie poniżej przedstawiono czas przeżycia całkowitego dla chorych na SOT RRSM i RES RRSM w horyzoncie dożywotnim.

²¹ Ang. *standardized mortality ratio*

Rysunek 18.
Czas przeżycia całkowitego



Horyzont czasowy analizy został określony jako dożywotni, natomiast uwzględnienie w analizie podstawowej horyzontu dokładnie 51-letniego w populacji SOT oraz 57-letniego w populacji RES jest rozwiązaniem technicznym, zgodnym z modelowanymi krzywymi OS w modelu. Oceniono na podstawie powyższych krzywych przeżycia, że nie więcej niż 5% chorych przeżyje co najmniej 51 lat od momentu rozpoczęcia leczenia w przypadku populacji SOT oraz nie więcej niż 5% chorych przeżyje co najmniej 57 lat od momentu rozpoczęcia leczenia w przypadku populacji RES. W związku z tym uznano, że dla rozpatrywanych populacji krzywe przeżycia są wygasające dla długości projekcji bliskiej 51 cyklom w populacji SOT oraz 57 cyklom w populacji RES (przy czym 1 cykl to 1 rok równy 365,25 dni).

Wnioskodawca nie odnalazł żadnych znaczących wytycznych (polskich lub zagranicznych), które zalecałyby wykonanie analizy dla innego horyzontu czasowego niż dożywotni, w tym horyzontu czasowego odpowiadającego okresowi trwania badań klinicznych (zwłaszcza w sytuacji, gdy wnioskowana technologia ma istotny wpływ na przeżycie chorego).

W związku z tym analiza wnioskodawcy nie obejmuje wariantu kalkulacji dla horyzontu czasowego odpowiedniego dla horyzontu badania klinicznego. Takie oszacowanie należy uznać za nieprawidłowe i nieinterpretowalne, ponieważ nie pozwala ono na wskazanie wszystkich wyników i kosztów związanych ze stosowaniem porównywanych terapii.

Należy przyjąć, że badania kliniczne pokazuje jedynie początkowy fragment interesującej na rzeczywistości, natomiast modelowanie służy do zaprezentowania najbardziej prawdopodobnego kształtu całości procesu (co pozwala uchwycić łączny efekt kliniczny). Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* [1] modelowanie przeprowadza się, jeśli dostępne dane są niewystarczające do określenia opłacalności (jest to sytuacja, z jaką mamy do czynienia w rozpatrywanym przypadku). Literatura w zakresie farmakoekonomiki wskazuje, że modelowanie powinno opierać się na danych z badań klinicznych, ale też powinno (jeśli ramy czasowe badania nie obejmują wszystkich różnic pomiędzy porównywanymi technologiami) sięgać poza ramy czasowe badań [20, 77].

Konkludując nie jest właściwe uwzględnienie horyzontu czasowego tylko z badań, ponieważ modelowanie efektów zdrowotnych wykonuje się po to, aby uwzględnić efekty nieujęte w badaniach, a występujące po zakończeniu badania klinicznego. Dla horyzontu z badań nie jest potrzebne modelowanie. Należy pamiętać, że podstawowy efekt zdrowotny determinujący wynik analizy ujawnia się już w okresie badania, jednak inkrementalny efekt krańcowy (w horyzoncie dożywotnim) jest równie istotny i zgodnie z metodyką modelowania w chorobach śmiertelnych powinien zostać naliczony. *Wytyczne HTA* [1] oraz literatura przedmiotu zalecają wykonywanie analiz w horyzoncie dożywotnim, aby należycie uwzględnić powyżej opisywany efekt rezydualny w wynikach analizy. Należy również zaznaczyć, że ewentualne testowanie w analizie wrażliwości innego niż dożywotni horyzontu czasowego (w tym zwłaszcza krótkiego horyzontu odpowiadającego długości badania klinicznego) nie jest zasadne z uwagi na brak możliwości zaprezentowania wyników zdrowotnych adekwatnych do poniesionych kosztów terapii. Wyniki takie nie mogą być więc należycie interpretowane.

7.5. Dyskontowanie

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

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

8. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej, w analizie uwzględniono koszty, odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W analizie, w celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne).

W niniejszej analizie rozważano uwzględnienie następujących kategorii kosztowych, jako potencjalnie najistotniejszych z punktu widzenia oceny opłacalności stosowania technologii medycznych: koszt leku, koszt podania i przepisania leku, koszt monitorowania i diagnostyki, koszty leczenia rzutu choroby, koszty sprzętu medycznego, rehabilitacji oraz koszt leczenia zdarzeń i działań niepożądanych.

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia (zwłaszcza *Programu lekowego*), w analizie z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊕ koszty leków;
- ⊕ koszty podania i przepisania leku;
- ⊕ koszty monitorowania i diagnostyki;
- ⊕ koszty leczenia rzutu choroby;
- ⊕ koszty leczenia objawowego;
- ⊕ koszty sprzętu medycznego i rehabilitacji.
- ⊕ koszty PML

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów: koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (z wyjątkiem PML) uznano za nieróżniące zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie

były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli (Tabela 10.) wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 10.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (z wyjątkiem PML)	<p>W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii w <i>Analizie klinicznej</i> [60] nie wykazano różnic pomiędzy technologią ocenianą i komparatorem dla ciężkich zdarzeń niepożądanych.</p> <p>W I i w II linii ciężkie zdarzenia niepożądane nie były istotne statystycznie (IS). W porównaniu FIN vs INF wykazano jedynie IS różnice dla bólu mięśni, objawów grypopodobnych, gorączki oraz wzrostu aktywności ALAT. Nie wskazano, iż te zdarzenia należą do ciężkich zdarzeń niepożądanych. Uznano zatem, że koszty leczenia tych zdarzeń niepożądanych są nieznaczące w porównaniu z kosztami uwzględnionymi w analizie i nie brano ich pod uwagę w szacowaniu kosztów.</p>

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z: badania ankietowego (patrz *Analiza problemu decyzyjnego* [59]) oraz odnalezionych publikacji: *Mohr 2000* [68], *Mohr 1999* [66], *Foley 1987* [26], *Malcomson 2007* [63], *Crawford 1987* [16], *Visschedijk 2004* [115], *Mohr 2005* [67], *Mohr 2001* [65], *Tesar 2003* [108], *Khan 2008* [44], praca zbiorowa pod red. dr Małgorzaty Gałązki-Sobotki [104], *Pasek 2009* [80].

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ oraz *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [117, 118, 119, 120, 121, 73]. Cenę jednostkową FIN uzyskano od Zamawiającego [18].

8.1. Koszt leków

8.1.1. Dawkowanie leków

FINGOLIMOD

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było wyznaczenie dawki leku. Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Gilenya®* analizowanym wskazaniu FIN podawany jest w dawce 0,5 mg doustnie raz na dobę [12].

Dawka ta jest zgodna z *Programem lekowym*, jak również była ona stosowana u chorych w badaniach odnalezionych w przebiegu przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej* [60].

KOMPARATORY

Opis dawkowania komparatorów uwzględnionych w niniejszej analizie przedstawiono w *Analizie wpływu na budżet* [39] w rozdziale 2.8.1.1.

8.1.2. Ceny leków

FINGOLIMOD

Obecnie lek FIN jest finansowany we wskazaniu zgodnym z obecnym *Programem leczenia* B.46. Niniejsza analiza dotyczy opłacalności stosowania FIN w rozszerzonym wskazaniu w ramach *Programu lekowego*. W analizie uwzględniono finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 17.3. Rozważono poziom odpłatności leku, zgodny z zapisami *Ustawy o refundacji*, tj. lek wydawany bezpłatnie [113].

Cenę zbytu netto fingolimodu otrzymano od Zamawiającego, wynosi ona [redacted] [18]. Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu oraz cenę hurtową brutto leku (biorąc pod uwagę finansowanie w istniejącej grupie limitowej 1105.0) [113].

W obliczeniach analizy uwzględniono ponadto założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny [redacted]

[redacted]

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje tabela poniżej (Tabela 11).

Tabela 11.
Charakterystyka kosztowa Gilenya®

	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

CZN – cena zbytu netto, UCZ – urzędowa cena zbytu, CH – cena hurtowa

KOMPARATORY

Ceny komparatorów uwzględnionych w niniejszej analizie przedstawiono w *Analizie wpływu na budżet* [39] w rozdziale 2.8.1.2.

8.2. Inne kategorie kosztowe

Inne kategorie kosztowe uwzględnione w niniejszej analizie, tj.:

- ⊕ koszty podania i przepisania leku,
- ⊕ koszty monitorowania i diagnostyki,
- ⊕ koszty leczenia rzutu choroby,
- ⊕ koszty leczenia objawowego,
- ⊕ koszty sprzętu medycznego i rehabilitacji,
- ⊕ koszt PML,

zostały oszacowane analogicznie jak w *Analizie wpływu na budżet* [39] i zostały szczegółowo opisane w rozdziałach 2.8.1. – 2.8.6. *Analizy wpływu na budżet*. Wartości jednostkowe powyższych kosztów zostały przedstawione w załączniku 17.3.

8.3. Całkowity koszt różniący

Koszty w niniejszej analizie oszacowano w zależności od terapii przed progresją (naliczane w stanie RRSM) i po progresji choroby (naliczane w stanach: RRSM-NS, RRSM-DN-NS, SPSM). Przed progresją choroby koszty w populacji SOT oraz w populacji RES zaprezentowano w tabeli poniżej (różnice w kosztach wynikają z różnic w oszacowaniu kosztów rehabilitacji, sprzętu medycznego oraz leczenia rzutów choroby w ramach rozpatrywanych populacji). Nie uwzględniono kosztów podania leków stosowanych w ramach BSC. Leki stosowane w ramach BSC w większości nie są refundowane albo też dostępne są w formie tabletek. Wobec powyższego przyjęto konserwatywnie zerowy koszt podania BSC. Szczegółowy opis szacowania kosztów przedstawiono w *Analizie wpływu na budżet* [39] w rozdziale 2.8.

Tabela 12.
Koszt roczny terapii przed progresją choroby (PLN)

Koszty po progresji oszacowano uwzględniając wyniki badania ankietowego oraz biorąc pod uwagę informacje o tym, jakie leczenie chory stosował przed progresją choroby. W rozdziale 7.3.2.5. (Tabela 6.) zestawiono przyjęte założenia odnośnie terapii stosowanych po progresji w zależności od stosowanej terapii przed progresją, przyczyny progresji oraz w zależności od postaci SM, oparte o wyniki badania ankietowego (wyniki przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* [59]). Przy uwzględnieniu tych założeń oszacowano roczne koszty leczenia po progresji choroby (w zależności od terapii stosowanej przed progresją choroby). Zestawiono je w tabeli poniżej.

Tabela 13.
Koszt roczny leczenia po progresji choroby (PLN)

Terapia przed progresją	Przyczyna progresji		
	Nieskuteczność	Działania niepożądane	SPSM
SOT			
Perspektywa NFZ			
FIN	21 478,41	21 478,41	17 328,23
NAT	21 478,41	21 478,41	17 328,23
BSC	11 785,87	11 785,87	17 328,23
IFN	18 488,13	18 488,13	17 328,23
GA	21 478,41	21 478,41	17 328,23
FD	15 853,10	15 853,10	17 328,23
Perspektywa wspólna			
FIN	21 620,75	21 620,75	17 335,58
NAT	21 620,75	21 620,75	17 335,58
BSC	11 962,66	11 962,66	17 335,58
IFN	18 645,78	18 645,78	17 335,58

Terapia przed progresją	Przyczyna progresji		
	Nieskuteczność	Działania niepożądane	SPSM
GA	21 620,75	21 620,75	17 335,58
FD	16 010,75	16 010,75	17 335,58
RES			
Perspektywa NFZ			
FIN	16 431,52	16 431,52	17 328,23
NAT	16 431,52	16 431,52	17 328,23
BSC	16 431,52	16 431,52	17 328,23
IFN	16 431,52	16 431,52	17 328,23
GA	16 431,52	16 431,52	17 328,23
FD	16 431,52	16 431,52	17 328,23
Perspektywa wspólna			
FIN	16 556,88	16 556,88	17 335,58
NAT	16 556,88	16 556,88	17 335,58
BSC	16 556,88	16 556,88	17 335,58
IFN	16 556,88	16 556,88	17 335,58
GA	16 556,88	16 556,88	17 335,58
FD	16 556,88	16 556,88	17 335,58

Ponadto u pacjentów stosujących natalizumab, u których wystąpiło PML, uwzględniono średni koszt wynoszący 11 548,55 PLN (taki sam z perspektywy wspólnej oraz płatnika publicznego).

9. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 14.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość	Źródło
Horyzont czasowy	Dożywotni	Założenie
Długość cyklu w modelowaniu	1 rok	Założenie
Stopa dyskonta wyniku zdrowotnego	0,035	AOTMiT [1]
Stopa dyskonta kosztów	0,05	AOTMiT [1]

Parametr	Wartość	Źródło
Cena zbytu netto leku Gilenya®	Tabela 11.	Dane dostarczone przez Zamawiającego [18]
Koszt roczny leczenia przed progresją choroby	Tabela 12.	rozdział 2.8.7. w <i>Analizie wpływu na budżet</i> [39]
Koszt roczny leczenia po progresji choroby	Tabela 13.	rozdział 2.8.7. w <i>Analizie wpływu na budżet</i> [39]
Koszt PML	11 548,55 PLN	rozdział 2.8.6. w <i>Analizie wpływu na budżet</i> [39]
Wiek początkowy chorych (lata)	27,2	<i>Prosperini 2016</i> [87]
Długość trwania choroby w momencie rozpoczęcia leczenia w latach (SOT RRSM)	8,4	<i>Prosperini 2016</i> [87]
Długość trwania choroby w momencie rozpoczęcia leczenia w latach (RES RRSM)	2,4	<i>Prosperini 2016</i> [87]
Roczna częstość rzutów (ARR)	Tabela 1.	rozdział 9.1.2. w <i>Analizie wpływu na budżet</i> [39]
Modelowanie czasu do wystąpienia dwóch lub więcej rzutów	Rysunek 5., Rysunek 6.	rozdział 9.1.2. w <i>Analizie wpływu na budżet</i> [39]
Modelowanie czasu do progresji niesprawności w populacji RES RRSM	Rysunek 7.	rozdział 9.1.1.1. w <i>Analizie wpływu na budżet</i> [39], badanie <i>AFFIRM (Hutchinson 2009 [35]) i Prosperini 2016</i> [87]
Modelowanie czasu do progresji niesprawności w populacji SOT RRSM	Rysunek 8.	rozdział 9.1.1.2. w <i>Analizie wpływu na budżet</i> [39], badanie <i>FREEDOMS (Kappos 2015 [41]) i Prosperini 2016</i> [87]
Modelowanie czasu do wystąpienia zmian w obrazach MRI	Rysunek 9., Rysunek 10.	rozdział 9.1.3. w <i>Analizie wpływu na budżet</i> [39], <i>Prosperini 2016</i> [87]
Modelowanie czasu do wystąpienia działań niepożądanych niepoddających się rutynowemu postępowaniu	Rysunek 13.	rozdział 9.1.4. w <i>Analizie wpływu na budżet</i> [39], <i>Kappos 2010</i> [42], <i>Kappos 2015</i> [41], <i>Polman 2006</i> [86], <i>Butzkueven 2016</i> [10], <i>Cohen 2010</i> [13], <i>Ebers 1998</i> [21], <i>Kieseier 2015</i> [46], <i>Patti 2006</i> [81] oraz <i>Fox 2012</i> [28]
Modelowanie czasu do SPSM	Rysunek 3., Rysunek 4.	rozdział 9.1.5. w <i>Analizie wpływu na budżet</i> [39], <i>Tremlett 2008</i> [109]
Standaryzowany współczynnik umieralności	2,54	<i>Scalfari 2013</i> [98]
Prawdopodobieństwo zgonu	Rysunek 2.	rozdział 9.1.7. w <i>Analizie wpływu na budżet</i> [39], <i>Baza Demografia Głównego Urzędu Statystycznego</i> [102]
Roczne ryzyko PML	0,4%	<i>Butzkueven 2015</i> [10]
Prawdopodobieństwo zgonu w pierwszym roku PML	40%	<i>Pavlovic 2015</i> [82]

Parametr	Wartość	Źródło
Użyteczność w stanie RRSM (dla EDSS: 2-2,5)	0,780 ²²	<i>Brola 2016</i> [9]
Użyteczność po progresji dla EDSS: 3-3,5	0,579	<i>Orme 2007</i> [78]
Użyteczność po progresji dla EDSS: 4-4,5	0,610	<i>Orme 2007</i> [78]
Użyteczność po progresji dla EDSS: 5-5,5	0,515	<i>Orme 2007</i> [78]
Użyteczność po progresji dla EDSS: 6-6,5	0,461	<i>Orme 2007</i> [78]
Użyteczność po progresji dla EDSS: 7-7,5	0,300	<i>Orme 2007</i> [78]
Użyteczność po progresji dla EDSS: 8-8,5	-0,043	<i>Orme 2007</i> [78]
Użyteczność po progresji dla EDSS: 9-9,5	-0,195	<i>Orme 2007</i> [78]
Coroczna podwyżka użyteczności w stanie RRSM	0,002	<i>Orme 2007</i> [78]
Obniżka użyteczności wynikająca z nieskuteczności leczenia	-0,197	<i>Prosser 2004</i> [89]
Obniżka użyteczności wynikająca z działań niepożądanych po leczeniu IFN	-0,160	<i>Prosser 2004</i> [89]
Obniżka użyteczności wynikająca z działań niepożądanych po leczeniu GA	-0,066	<i>Prosser 2004</i> [89]
Obniżka użyteczności wynikająca z działań niepożądanych po leczeniu NAT	-0,033	<i>PenTAG 2007</i> [83]
Obniżka użyteczności wynikająca z działań niepożądanych po leczeniu FIN	-0,007	<i>ERG 2011</i> [17]
Obniżka użyteczności wynikająca z działań niepożądanych po leczeniu BSC	-0,007	Założenie
Obniżka użyteczności wynikająca z działań niepożądanych po leczeniu FD	-0,007	Założenie
Obniżka użyteczności wynikająca z przejścia do stanu SPMS	-0,045	<i>Orme 2007</i> [78]
Średnia długość trwania rzutu (dni)	46	<i>Gani 2008</i> [29], <i>PenTAG 2007</i> [83]
Obniżka użyteczności wynikająca z rzutów po progresji po leczeniu FIN w populacji SOT	-0,009	Obliczenia własne
Obniżka użyteczności wynikająca z rzutów po progresji po leczeniu NAT w populacji SOT	-0,009	Obliczenia własne
Obniżka użyteczności wynikająca z rzutów po progresji po leczeniu GA w populacji SOT	-0,009	Obliczenia własne
Obniżka użyteczności wynikająca z rzutów po progresji po leczeniu IFN w populacji SOT	-0,010	Obliczenia własne
Obniżka użyteczności wynikająca z rzutów po progresji po leczeniu FD w populacji SOT	-0,010	Obliczenia własne
Obniżka użyteczności wynikająca z rzutów po progresji po leczeniu BSC w populacji SOT	-0,010	Obliczenia własne

²² Wartość w pierwszym roku horyzontu czasowego dla chorych w stanie RRSM.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

Należy podkreślić, że lek Gilenya® jest obecnie refundowany we wskazaniu SOT RRSM i płatnik publiczny finansuje terapię przez 5 lat. Długookresowe badania kliniczne odnalezione w ramach *Analizy klinicznej* potwierdziły, że efekty zdrowotne fingolimodu, na podstawie oceny których wydano pierwszą decyzję refundacyjną, utrzymują się po przedłużeniu terapii. W związku z tym analiza ekonomiczna dotycząca SOT RRSM nie ma charakteru oceny opłacalności stosowania fingolimodu w nowym wskazaniu a zmianę zapisów programu lekowego. W związku powyższym oraz w związku z udowodnioną skutecznością i wyższością terapii wnioskowanej nad interferonem beta [93] nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 *Ustawy o refundacji*. Niemniej jednak w tabeli poniżej przedstawiono ceny zbytu netto, przy których wskaźnik CUR dla FIN jest równy wskaźnikom CUR komparatorów.

Tabela 19.
Ceny, przy których wskaźnik CUR FIN jest równy wskaźnikowi CUR dla komparatorów w populacji SOT RRSM

Wynik	FIN vs. IFN	FIN vs. GA
Ceny wynikające z artykułu 13.3. brutto	5 569,85	5 562,63

Ceny wynikające z artykułu 13.3. netto	4 911,68	4 905,32
--	----------	----------

W przypadku wnioskowania o refundację FIN w populacji RES RRSM, okoliczności art. 13 ust. 3 *Ustawy o refundacji* nie zachodzą: w *Analizie klinicznej* wykazano wyższość FIN względem INF (refundowanego komparatora) w oparciu o wyniki badania randomizowanego.

11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych, a więc zakłada pesymistyczne oraz optymistyczne scenariusze.

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 20.
Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych dla nowej wartości parametru
Stopa dyskonta	5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych	Alter	0% dla kosztów oraz 0% dla efektów zdrowotnych	Wartość alternatywna na podstawie Wytycznych AOTMiT	Wytyczne AOTMiT [1]
Zmiana EDSS FIN i NAT	Uśredniony	Alter	indywidualny	Biorąc pod uwagę wyniki <i>Analizy klinicznej</i> [60], w której nie stwierdzono istotnych różnic w skuteczności fingolimodu i natalizumabu w zakresie liczby rzutów, czasu do progresji niesprawności w skali EDSS i zmian w obrazach MRI, w analizie podstawowej uśredniono efekty cząstkowe i liczbę rzutów obu terapii. W analizie wrażliwości modelowano skuteczność tych terapii w oparciu o indywidualne krzywe przeżycia wygenerowane w oparciu o dane Kaplana-Meiera (tj. modelowano nieistotne statystycznie różnice) a także indywidualną liczbę rzutów. W kolejnym wariacie modelowano te punkty końcowe w oparciu o dane dla fingolimodu.	Obliczenia własne
	Uśredniony	Alter	FIN		
Liczba rzutów FIN i NAT	Uśredniony	Alter	indywidualny		
	Uśredniony	Alter	FIN		
Zmiany MRI FIN i NAT	Uśredniony	Alter	indywidualny		
	Uśredniony	Alter	FIN		
Koszty komparatorów	Koszt – obwieszczenie (PLN)	Alter	Koszt – dane refundacyjne (PLN)	W analizie podstawowej koszty substancji leczniczych oszacowano na podstawie oficjalnych cen z <i>Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych</i> [73]. W analizie wrażliwości testowano scenariusz, w którym koszty leków oszacowano na podstawie wartości refundacji z danych NFZ.	Dane NFZ [72]
Modelowanie czasu do SPSM	Tremlett 2008	Alter	Koch 2008	Czas do wystąpienia SPSM modelowano w analizie podstawowej na podstawie wykresu Kaplana-Meiera z publikacji <i>Tremlett 2008</i> [109]. W analizie wrażliwości uwzględniono alternatywne dane z publikacji <i>Koch 2008</i> .	<i>Koch 2008</i> [56]
Koszt leczenia rzutu jednostkowy	3 809,27	Alter	3 640,00	W odniesieniu do kosztów testowano alternatywne wartości kosztów podania terapii: FIN, NAT, IFN, GA i FD (patrz Tabela 36. w rozdziale 2.8.2. w <i>Analizie wpływu na</i>	Zarządzenie nr 117/2016/DSOZ Prezesa NFZ [118]

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych dla nowej wartości parametru
Koszt podania FIN	416,00	Alter	1 248,00	<i>budżet [39]) oraz koszt leczenia rzutu (patrz Tabela 39. w rozdziale 2.8.4. w Analizie wpływu na budżet [39])</i>	Zarządzenie nr 100/2016/DGL Prezesa NFZ [117]
Koszt podania NAT	6 104,89	Alter	1 356,64		Zarządzenie nr 100/2016/DGL Prezesa NFZ [117]
Koszt podania IFN	416,00	Alter	1 248,00		Zarządzenie nr 100/2016/DGL Prezesa NFZ [117]
Koszt podania GA	416,00	Alter	1 248,00		Zarządzenie nr 100/2016/DGL Prezesa NFZ [117]
Koszt podania FD	416,00	Alter	1 248,00		Zarządzenie nr 100/2016/DGL Prezesa NFZ [117]
Rozkład progresji EDSS RES	Rozkład log-normalny	Alter	Rozkład Weibulla	W ramach analizy efektów zdrowotnych przetestowano założenia dotyczące wyboru rozkładów prawdopodobieństwa dla czasu przeżycia wolnego od progresji niesprawności w skali EDSS (w populacji RES RRSM testowano rozkład Weibulla i log-logistyczny, natomiast w populacji SOT RRSM testowano rozkład Gompertza i log-logistyczny – odpowiednio drugi i trzeci najlepiej dopasowany rozkład) oraz dla czasu przeżycia wolnego od zmian w obrazach MRI (testowano rozkład Weibulla i log-logistyczny – odpowiednio drugi i trzeci najlepiej dopasowany rozkład).	Obliczenia własne
	Rozkład log-normalny	Alter	Rozkład log-logistyczny		
Rozkład progresji EDSS SOT	Rozkład log-normalny	alter	Rozkład Gompertza		
	Rozkład log-normalny	alter	Rozkład log-logistyczny		
Zmiany MRI: wybrany rozkład	Rozkład log-normalny	alter	Rozkład Weibulla		
	Rozkład log-normalny	alter	Rozkład log-logistyczny		
Badanie bazowe	Prosperini 2016	alter	AFFIRM	Modelując hazard progresji niesprawności za pomocą	Wartość skrajna

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych dla nowej wartości parametru
Modelowanie progresji EDSS SOT	Prosperini 2016	alter	FREEDOMS	porównania pośredniego oszacowano przeciętne efekty cząstkowe wynikające z randomizacji pacjentów do poszczególnych badań: <i>AFFIRM</i> , <i>Prosperini 2016</i> oraz <i>FREEDOMS</i> . W analizie podstawowej uwzględniono efekt cząstkowy z badania <i>Prosperini 2016</i> , które nie tylko jest wspólnym badaniem dla obu populacji (RES i SOT ²⁴), ale także znajdowało się na drugim miejscu pod względem hazardu wystąpienia progresji EDSS (był on mniejszy niż w badaniu <i>AFFIRM</i> , ale wyższy niż w badaniu <i>FREEDOMS</i>). W analizie wrażliwości uwzględniono scenariusze, w których testowano efekty cząstkowe hazardu z pozostałych badań.	
Zmiany MRI OR FIN vs PLC	3,35	min	2,91	Do oszacowania czasu do zmian MRI w ramieniu PLC wykorzystano iloraz szans z badań <i>FREEDOMS</i> i <i>FREEDOMS II</i> wynoszący odpowiednio 3,79 i 2,91. W związku z uwzględnieniem średniej wartości ilorazu szans w analizie podstawowej, w analizie wrażliwości testowano wartości skrajne.	<i>Calabresi 2014</i> [11]
	3,35	max	3,79		<i>Kappos 2010</i> [42]
SMR	2,54	min	1,30	Wpływ śmiertelności na wynik testowano poprzez wybranie najmniejszej i największej wartości SMR z publikacji <i>Scalfari 2013</i>	<i>Scalfari 2013</i> [98]
	2,54	max	2,89		

²⁴ Należy jednak podkreślić, że w populacji SOT RRSM jest to badanie dodatkowe, nieuwzględniane w ocenie skuteczności FIN po 5 latach choroby, ponieważ okres obserwacji wynosił jedynie 24 miesiące. W niniejszej analizie zostało ono uwzględnione w ramach metaanalizy danych, jednak ekstrapolacja tych wyników jest wskazana jako ograniczenie.

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych dla nowej wartości parametru
Modelowanie EDSS RES i SOT	niezależnie	alter	zależnie	W analizie podstawowej uwzględniono krzywe czasu do progresji niesprawności w skali EDSS modelowane niezależnie w populacji RES i SOT RRSM. W analizie wrażliwości uwzględniono model łączny, w którym różnice wyników zdrowotnych pomiędzy populacją RES i SOT RRSM odzwierciedla współczynnik hazardu. Podejście takie należy uznać za większe ograniczenie analizy i prowadzi także do niższej jakości dopasowania	Obliczenia własne
Modelowanie EDSS po progresji choroby	Rozkład log-logistyczny	alter	Rozkład Weibulla	W ramach analizy przetestowano założenia dotyczące wyboru parametrycznego rozkładu prawdopodobieństwa dla bazowej funkcji przeżycia, która opisuje ogólny kształt rozkładu czasu do wystąpienia stopnia niesprawności po progresji opisywanego w skali EDSS (testowano rozkład log-normalny i Weibulla – odpowiednio drugi i trzeci najlepiej dopasowany rozkład)	Obliczenia własne
	Rozkład log-logistyczny	alter	Rozkład log-normalny		
Wartość startowa użyteczności w modelu dla RRMS (do progresji)	0,78	min	0,61	Wpływ wartości startowej jakości życia na wynik testowano poprzez wybranie najmniejszej i największej wartości dla EDSS 2 z publikacji odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego (Tabela 2.)	Ahmad 2016 [4]
	0,78	max	0,87		Reese 2013 [92]
Obniżka użyteczności wynikająca z nieskuteczności leczenia/rzutów	-0,197	min	0,00	Testowano wpływ przyjęcia założenia o braku obniżki jakości życia wynikającej z nieskuteczności/rzutów	Wartość skrajna
Użyteczność w stanie PML	0,321	min	-0,02	Testowano wartości skrajne odpowiadające sytuacji, w której wszyscy pacjenci z PML znajdują się w stanie ciężkiej niepełnosprawności (użyteczność -0,02) lub w stanie łagodnej niepełnosprawności (użyteczność 0,65)	Analiza ekonomiczna dla leku Tysabri® [34]
	0,321	max	0,65		
Uwzględniaj obniżki użyteczności wynikające z DN	TAK	alter	NIE	Testowano wpływ przyjęcia założenia o braku obniżek jakości życia wynikających z działań niepożądanych dla wszystkich analizowanych terapii	Wartość skrajna

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych dla nowej wartości parametru
Obniżka użyteczności wynikająca z działań niepożądanych po leczeniu IFN	-0,160	alter	0,00	Testowano wpływ przyjęcia założenia o braku obniżki jakości życia wynikającej z działań niepożądanych dla poszczególnych terapii	Wartość skrajna
Obniżka użyteczności wynikająca z działań niepożądanych po leczeniu GA	-0,066	alter	0,00		
Obniżka użyteczności wynikająca z działań niepożądanych po leczeniu NAT	-0,033	alter	0,00		
Obniżka użyteczności wynikająca z działań niepożądanych po leczeniu FIN	-0,007	alter	0,00		
Obniżka użyteczności wynikająca z działań niepożądanych po leczeniu PLC	-0,007	alter	0,00		
Obniżka użyteczności wynikająca z działań niepożądanych po leczeniu FD	-0,007	alter	0,00		

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych dla nowej wartości parametru
Źródło użyteczności do analizy podstawowej	Orme 2007	alter	Średnia	Oszacowania użyteczności uzależnione od skali EDSS dla chorych po progresji (a więc co najmniej z przedziału EDSS 3-3,5) przyjęte dla modelu Markowa oparto o wartości z publikacji <i>Orme 2007</i> [78]. Wpływ wartości użyteczności po progresji zależnej od EDSS na wynik testowano poprzez wybranie wartości średnich dla kolejnych przedziałów EDSS po progresji z publikacji odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego (Tabela 2.)	<i>Ahmad 2016</i> [4], <i>Berg 2006</i> [8], <i>Fisk 2005</i> [23], <i>Fogarty 2013</i> [25], <i>Hawton 2016</i> [31], <i>Henriksson 2001</i> [33], <i>Karabudak 2015</i> [43], <i>Kobelt 2006a</i> [47], <i>Kobelt 2006b</i> [48], <i>Kobelt 2006c</i> [49], <i>Kobelt 2006d</i> [50], <i>Kobelt 2006e</i> [51], <i>Kobelt 2006f</i> [52], <i>Kobelt 2006g</i> [53], <i>Kobelt 2006h</i> [54], <i>Kobelt 2009</i> [55], <i>Moore 2004</i> [70], <i>Orme 2007</i> [78], <i>Parkin 2000</i> [79], <i>Putzki 2009</i> [90], <i>Reese 2013</i> [92], <i>Ruutiainen 2016</i> [97], <i>Takemoto 2015</i> [106], <i>Versteegh 2016</i> [114]
Wiek początkowy chorych	27,20	min	20,40	Testowano wartości skrajne z publikacji <i>Prosperini 2016</i>	<i>Prosperini 2016</i> [87]
	27,20	max	29,40		
Długość trwania choroby w momencie rozpoczęcia leczenia - SOT RRSM (liczba lat)	8,43	min	7,50		
	8,43	max	9,30		
Długość trwania choroby w momencie rozpoczęcia leczenia - RES RRSM (liczba lat)	2,42	min	1,80		
	2,42	max	3,20		
Coroczna podwyżka użyteczności w stanie RRSM	0,002	min	0,000	Testowano wpływ przyjęcia założenia o braku podwyżki użyteczności w czasie chorych w stanie RRSM	Wartość skrajna

Lp.	Nazwa leku	Cena		Koszt	Kategoria	Wzrost		Ciężar ciała	
		Netto	Brutto			Min	Max	Min	Max
1	MAHTA 120 mg/ml	120	120	120	1	120	120	120	120
2	MAHTA 120 mg/ml	120	120	120	1	120	120	120	120
3	MAHTA 120 mg/ml	120	120	120	1	120	120	120	120
4	MAHTA 120 mg/ml	120	120	120	1	120	120	120	120
5	MAHTA 120 mg/ml	120	120	120	1	120	120	120	120
6	MAHTA 120 mg/ml	120	120	120	1	120	120	120	120
7	MAHTA 120 mg/ml	120	120	120	1	120	120	120	120
8	MAHTA 120 mg/ml	120	120	120	1	120	120	120	120
9	MAHTA 120 mg/ml	120	120	120	1	120	120	120	120
10	MAHTA 120 mg/ml	120	120	120	1	120	120	120	120
11	MAHTA 120 mg/ml	120	120	120	1	120	120	120	120
12	MAHTA 120 mg/ml	120	120	120	1	120	120	120	120
13	MAHTA 120 mg/ml	120	120	120	1	120	120	120	120
14	MAHTA 120 mg/ml	120	120	120	1	120	120	120	120
15	MAHTA 120 mg/ml	120	120	120	1	120	120	120	120

Lp.	Nazwa choroby	Kryteria włączenia		Kryteria wyłączenia	Kryteria kwalifikacji	Kryteria ekonomiczne		Kryteria kliniczne	
		Wiek	Stwierdzenie			Wzrost	Waga	Skala choroby	Wzrost
1	Stwardnienie rozlanego	18-65	Stwierdzenie	Wzrost < 1,5 m	Waga < 70 kg	Skala choroby	Wzrost < 1,5 m	Waga < 70 kg	Skala choroby
2	Stwardnienie rozlanego	18-65	Stwierdzenie	Wzrost < 1,5 m	Waga < 70 kg	Skala choroby	Wzrost < 1,5 m	Waga < 70 kg	Skala choroby
3	Stwardnienie rozlanego	18-65	Stwierdzenie	Wzrost < 1,5 m	Waga < 70 kg	Skala choroby	Wzrost < 1,5 m	Waga < 70 kg	Skala choroby
4	Stwardnienie rozlanego	18-65	Stwierdzenie	Wzrost < 1,5 m	Waga < 70 kg	Skala choroby	Wzrost < 1,5 m	Waga < 70 kg	Skala choroby
5	Stwardnienie rozlanego	18-65	Stwierdzenie	Wzrost < 1,5 m	Waga < 70 kg	Skala choroby	Wzrost < 1,5 m	Waga < 70 kg	Skala choroby
6	Stwardnienie rozlanego	18-65	Stwierdzenie	Wzrost < 1,5 m	Waga < 70 kg	Skala choroby	Wzrost < 1,5 m	Waga < 70 kg	Skala choroby

Lp.	Nazwa choroby	Kod choroby		Leczenie	Cena	Wzrost		Ciężar	
		ICD-10	ICD-9-CM			cm	cm	cm	cm
1	Stwardnienie rozlanego	G35	340	1	1000000	170	170	170	170
2	Stwardnienie rozlanego	G35	340	2	1000000	170	170	170	170
3	Stwardnienie rozlanego	G35	340	3	1000000	170	170	170	170
4	Stwardnienie rozlanego	G35	340	4	1000000	170	170	170	170
5	Stwardnienie rozlanego	G35	340	5	1000000	170	170	170	170
6	Stwardnienie rozlanego	G35	340	6	1000000	170	170	170	170
7	Stwardnienie rozlanego	G35	340	7	1000000	170	170	170	170
8	Stwardnienie rozlanego	G35	340	8	1000000	170	170	170	170
9	Stwardnienie rozlanego	G35	340	9	1000000	170	170	170	170
10	Stwardnienie rozlanego	G35	340	10	1000000	170	170	170	170
11	Stwardnienie rozlanego	G35	340	11	1000000	170	170	170	170
12	Stwardnienie rozlanego	G35	340	12	1000000	170	170	170	170
13	Stwardnienie rozlanego	G35	340	13	1000000	170	170	170	170
14	Stwardnienie rozlanego	G35	340	14	1000000	170	170	170	170
15	Stwardnienie rozlanego	G35	340	15	1000000	170	170	170	170

Lp.	Nazwa leku	Opis choroby		Klasyfikacja choroby	Klasyfikacja leku	Cena		Wartość	
		ICD-10	ICD-9			Netto	Brutto	Netto	Brutto
1	MAHTA 120 mg/ml	E03.0	250.0	E03.0	MAHTA 120 mg/ml	12000000	12000000	12000000	12000000
2	MAHTA 120 mg/ml	E03.0	250.0	E03.0	MAHTA 120 mg/ml	12000000	12000000	12000000	12000000
3	MAHTA 120 mg/ml	E03.0	250.0	E03.0	MAHTA 120 mg/ml	12000000	12000000	12000000	12000000
4	MAHTA 120 mg/ml	E03.0	250.0	E03.0	MAHTA 120 mg/ml	12000000	12000000	12000000	12000000
5	MAHTA 120 mg/ml	E03.0	250.0	E03.0	MAHTA 120 mg/ml	12000000	12000000	12000000	12000000
6	MAHTA 120 mg/ml	E03.0	250.0	E03.0	MAHTA 120 mg/ml	12000000	12000000	12000000	12000000
7	MAHTA 120 mg/ml	E03.0	250.0	E03.0	MAHTA 120 mg/ml	12000000	12000000	12000000	12000000
8	MAHTA 120 mg/ml	E03.0	250.0	E03.0	MAHTA 120 mg/ml	12000000	12000000	12000000	12000000
9	MAHTA 120 mg/ml	E03.0	250.0	E03.0	MAHTA 120 mg/ml	12000000	12000000	12000000	12000000
10	MAHTA 120 mg/ml	E03.0	250.0	E03.0	MAHTA 120 mg/ml	12000000	12000000	12000000	12000000
11	MAHTA 120 mg/ml	E03.0	250.0	E03.0	MAHTA 120 mg/ml	12000000	12000000	12000000	12000000
12	MAHTA 120 mg/ml	E03.0	250.0	E03.0	MAHTA 120 mg/ml	12000000	12000000	12000000	12000000
13	MAHTA 120 mg/ml	E03.0	250.0	E03.0	MAHTA 120 mg/ml	12000000	12000000	12000000	12000000
14	MAHTA 120 mg/ml	E03.0	250.0	E03.0	MAHTA 120 mg/ml	12000000	12000000	12000000	12000000
15	MAHTA 120 mg/ml	E03.0	250.0	E03.0	MAHTA 120 mg/ml	12000000	12000000	12000000	12000000

Lp.	Nazwa choroby	Charakterystyka choroby		Leczenie standardowe	Leczenie badane	Wzrost kosztów		Wzrost korzyści	
		Wzrost kosztów	Wzrost korzyści			Wzrost kosztów	Wzrost korzyści		
1	Stwardnienie rozlanego	Wzrost kosztów	Wzrost korzyści	Wzrost kosztów	Wzrost korzyści	Wzrost kosztów	Wzrost korzyści	Wzrost kosztów	Wzrost korzyści
2	Stwardnienie rozlanego	Wzrost kosztów	Wzrost korzyści	Wzrost kosztów	Wzrost korzyści	Wzrost kosztów	Wzrost korzyści	Wzrost kosztów	Wzrost korzyści
3	Stwardnienie rozlanego	Wzrost kosztów	Wzrost korzyści	Wzrost kosztów	Wzrost korzyści	Wzrost kosztów	Wzrost korzyści	Wzrost kosztów	Wzrost korzyści
4	Stwardnienie rozlanego	Wzrost kosztów	Wzrost korzyści	Wzrost kosztów	Wzrost korzyści	Wzrost kosztów	Wzrost korzyści	Wzrost kosztów	Wzrost korzyści
5	Stwardnienie rozlanego	Wzrost kosztów	Wzrost korzyści	Wzrost kosztów	Wzrost korzyści	Wzrost kosztów	Wzrost korzyści	Wzrost kosztów	Wzrost korzyści
6	Stwardnienie rozlanego	Wzrost kosztów	Wzrost korzyści	Wzrost kosztów	Wzrost korzyści	Wzrost kosztów	Wzrost korzyści	Wzrost kosztów	Wzrost korzyści
7	Stwardnienie rozlanego	Wzrost kosztów	Wzrost korzyści	Wzrost kosztów	Wzrost korzyści	Wzrost kosztów	Wzrost korzyści	Wzrost kosztów	Wzrost korzyści
8	Stwardnienie rozlanego	Wzrost kosztów	Wzrost korzyści	Wzrost kosztów	Wzrost korzyści	Wzrost kosztów	Wzrost korzyści	Wzrost kosztów	Wzrost korzyści
9	Stwardnienie rozlanego	Wzrost kosztów	Wzrost korzyści	Wzrost kosztów	Wzrost korzyści	Wzrost kosztów	Wzrost korzyści	Wzrost kosztów	Wzrost korzyści
10	Stwardnienie rozlanego	Wzrost kosztów	Wzrost korzyści	Wzrost kosztów	Wzrost korzyści	Wzrost kosztów	Wzrost korzyści	Wzrost kosztów	Wzrost korzyści

Lp.	Nazwa choroby	Charakterystyka choroby		Leczenie standardowe	Leczenie badane	Wzrost kosztów		Wzrost korzyści	
		Wiek	Stopień choroby			Wydatki	Wydatki	QALY	QALY
1	MS	35-50	PP	IFM	IFM	10000	10000	10	10
2	MS	35-50	PP	IFM	IFM	10000	10000	10	10
3	MS	35-50	PP	IFM	IFM	10000	10000	10	10
4	MS	35-50	PP	IFM	IFM	10000	10000	10	10
5	MS	35-50	PP	IFM	IFM	10000	10000	10	10
6	MS	35-50	PP	IFM	IFM	10000	10000	10	10
7	MS	35-50	PP	IFM	IFM	10000	10000	10	10
8	MS	35-50	PP	IFM	IFM	10000	10000	10	10
9	MS	35-50	PP	IFM	IFM	10000	10000	10	10
10	MS	35-50	PP	IFM	IFM	10000	10000	10	10
11	MS	35-50	PP	IFM	IFM	10000	10000	10	10
12	MS	35-50	PP	IFM	IFM	10000	10000	10	10
13	MS	35-50	PP	IFM	IFM	10000	10000	10	10
14	MS	35-50	PP	IFM	IFM	10000	10000	10	10
15	MS	35-50	PP	IFM	IFM	10000	10000	10	10
16	MS	35-50	PP	IFM	IFM	10000	10000	10	10
17	MS	35-50	PP	IFM	IFM	10000	10000	10	10
18	MS	35-50	PP	IFM	IFM	10000	10000	10	10
19	MS	35-50	PP	IFM	IFM	10000	10000	10	10
20	MS	35-50	PP	IFM	IFM	10000	10000	10	10
21	MS	35-50	PP	IFM	IFM	10000	10000	10	10
22	MS	35-50	PP	IFM	IFM	10000	10000	10	10
23	MS	35-50	PP	IFM	IFM	10000	10000	10	10
24	MS	35-50	PP	IFM	IFM	10000	10000	10	10
25	MS	35-50	PP	IFM	IFM	10000	10000	10	10
26	MS	35-50	PP	IFM	IFM	10000	10000	10	10
27	MS	35-50	PP	IFM	IFM	10000	10000	10	10
28	MS	35-50	PP	IFM	IFM	10000	10000	10	10
29	MS	35-50	PP	IFM	IFM	10000	10000	10	10
30	MS	35-50	PP	IFM	IFM	10000	10000	10	10
31	MS	35-50	PP	IFM	IFM	10000	10000	10	10
32	MS	35-50	PP	IFM	IFM	10000	10000	10	10
33	MS	35-50	PP	IFM	IFM	10000	10000	10	10
34	MS	35-50	PP	IFM	IFM	10000	10000	10	10
35	MS	35-50	PP	IFM	IFM	10000	10000	10	10
36	MS	35-50	PP	IFM	IFM	10000	10000	10	10
37	MS	35-50	PP	IFM	IFM	10000	10000	10	10
38	MS	35-50	PP	IFM	IFM	10000	10000	10	10
39	MS	35-50	PP	IFM	IFM	10000	10000	10	10
40	MS	35-50	PP	IFM	IFM	10000	10000	10	10
41	MS	35-50	PP	IFM	IFM	10000	10000	10	10
42	MS	35-50	PP	IFM	IFM	10000	10000	10	10
43	MS	35-50	PP	IFM	IFM	10000	10000	10	10
44	MS	35-50	PP	IFM	IFM	10000	10000	10	10
45	MS	35-50	PP	IFM	IFM	10000	10000	10	10
46	MS	35-50	PP	IFM	IFM	10000	10000	10	10
47	MS	35-50	PP	IFM	IFM	10000	10000	10	10
48	MS	35-50	PP	IFM	IFM	10000	10000	10	10
49	MS	35-50	PP	IFM	IFM	10000	10000	10	10
50	MS	35-50	PP	IFM	IFM	10000	10000	10	10

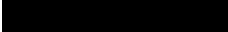
Lp	Nazwa choroby	Klasyfikacja choroby		Klasyfikacja choroby	Klasyfikacja choroby	Klasyfikacja choroby		Klasyfikacja choroby	
		ICD-10	ICD-9			ICD-10	ICD-9	ICD-10	ICD-9
1	Stwardnienie rozlanego	E03	340	E03	340	E03	340	E03	340
2	Stwardnienie rozlanego	E03	340	E03	340	E03	340	E03	340
3	Stwardnienie rozlanego	E03	340	E03	340	E03	340	E03	340
4	Stwardnienie rozlanego	E03	340	E03	340	E03	340	E03	340
5	Stwardnienie rozlanego	E03	340	E03	340	E03	340	E03	340
6	Stwardnienie rozlanego	E03	340	E03	340	E03	340	E03	340
7	Stwardnienie rozlanego	E03	340	E03	340	E03	340	E03	340
8	Stwardnienie rozlanego	E03	340	E03	340	E03	340	E03	340
9	Stwardnienie rozlanego	E03	340	E03	340	E03	340	E03	340
10	Stwardnienie rozlanego	E03	340	E03	340	E03	340	E03	340
11	Stwardnienie rozlanego	E03	340	E03	340	E03	340	E03	340
12	Stwardnienie rozlanego	E03	340	E03	340	E03	340	E03	340
13	Stwardnienie rozlanego	E03	340	E03	340	E03	340	E03	340
14	Stwardnienie rozlanego	E03	340	E03	340	E03	340	E03	340
15	Stwardnienie rozlanego	E03	340	E03	340	E03	340	E03	340
16	Stwardnienie rozlanego	E03	340	E03	340	E03	340	E03	340
17	Stwardnienie rozlanego	E03	340	E03	340	E03	340	E03	340
18	Stwardnienie rozlanego	E03	340	E03	340	E03	340	E03	340
19	Stwardnienie rozlanego	E03	340	E03	340	E03	340	E03	340
20	Stwardnienie rozlanego	E03	340	E03	340	E03	340	E03	340


























Lp.	Nazwa choroby	Kod choroby		Kod choroby	Nazwa choroby	Kod choroby		Kod choroby	
		ICD-10	ICD-9			ICD-10	ICD-9	ICD-10	ICD-9
1	Stwardnienie rozlanego	G35	340	G35	Stwardnienie rozlanego	G35	340	G35	340
2	Stwardnienie rozlanego	G35	340	G35	Stwardnienie rozlanego	G35	340	G35	340
3	Stwardnienie rozlanego	G35	340	G35	Stwardnienie rozlanego	G35	340	G35	340
4	Stwardnienie rozlanego	G35	340	G35	Stwardnienie rozlanego	G35	340	G35	340
5	Stwardnienie rozlanego	G35	340	G35	Stwardnienie rozlanego	G35	340	G35	340
6	Stwardnienie rozlanego	G35	340	G35	Stwardnienie rozlanego	G35	340	G35	340
7	Stwardnienie rozlanego	G35	340	G35	Stwardnienie rozlanego	G35	340	G35	340
8	Stwardnienie rozlanego	G35	340	G35	Stwardnienie rozlanego	G35	340	G35	340
9	Stwardnienie rozlanego	G35	340	G35	Stwardnienie rozlanego	G35	340	G35	340
10	Stwardnienie rozlanego	G35	340	G35	Stwardnienie rozlanego	G35	340	G35	340
11	Stwardnienie rozlanego	G35	340	G35	Stwardnienie rozlanego	G35	340	G35	340
12	Stwardnienie rozlanego	G35	340	G35	Stwardnienie rozlanego	G35	340	G35	340
13	Stwardnienie rozlanego	G35	340	G35	Stwardnienie rozlanego	G35	340	G35	340
14	Stwardnienie rozlanego	G35	340	G35	Stwardnienie rozlanego	G35	340	G35	340
15	Stwardnienie rozlanego	G35	340	G35	Stwardnienie rozlanego	G35	340	G35	340

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	T	T	T	T
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Green]	[Black]	[Black]	[Black]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Green]	[Black]	[Black]	[Black]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Green]	[Green]	[Black]	[Black]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Black]	[Black]	[Green]	[Green]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Black]	[Black]	[Green]	[Green]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Black]	[Black]	[Black]	[Black]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Green]	[Black]	[Black]	[Black]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Green]	[Green]	[Green]	[Green]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Black]	[Black]	[Black]	[Black]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Green]	[Black]	[Black]	[Black]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Green]	[Green]	[Green]	[Green]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Black]	[Black]	[Black]	[Black]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Green]	[Black]	[Black]	[Black]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Black]	[Black]	[Green]	[Green]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Black]	[Black]	[Black]	[Black]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Black]	[Black]	[Green]	[Green]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Black]	[Black]	[Black]	[Black]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Green]	[Green]	[Green]	[Green]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Black]	[Black]	[Black]	[Black]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Green]	[Black]	[Black]	[Black]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Black]	[Black]	[Black]	[Black]

			T	T	T	T

				T	T	T	T

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej ²⁵:

²⁵Wartości procentowe przedstawione w analizie wrażliwości odnieść należy do wartości współczynnika ICUR z analizy podstawowej, przedstawionych w rozdziale 10.

[REDACTED]

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) [REDACTED]:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



W przypadku pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości, wnioskować należy, że ich zmiana wpływa na zmianę wartości współczynnika ICUR o mniej niż 20%.

Biorąc pod uwagę liczbę rozpatrywanych scenariuszy w analizie wrażliwości (50), liczba parametrów wpływających w analizie wrażliwości na zmianę wartości ICUR o co najmniej 20% (w zależności od porównania od 2 do 3 takich parametrów) jest stosunkowo niewielka. Świadczy to o umiarkowanej wrażliwości wyniku ICUR na zmiany wartości parametrów w modelu. Przyjęcie alternatywnych wartości parametrów (poza nielicznymi przypadkami wymienionymi powyżej) nie powinno w znaczący sposób wpłynąć na wnioski z analizy.

12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy przeprowadzono również wielokierunkową analizę wrażliwości. Uwzględniono w niej parametry, które mają największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej, dotyczące: przeżycia całkowitego, użyteczności, skuteczności terapii oraz kosztów terapii.

Zmienne użyte w wielokierunkowej analizie wrażliwości wraz z parametrami uwzględnionych rozkładów do modelowania zmienności, wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 39.
Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości

Zmienna	Rozkład	Parametry rozkładu	Źródło danych
RES RRSM			
SMR	trójkątny	Minimum 1,30 Maksimum 2,89	Scalfari 2013 [98]
Wartość startowa jakości życia w modelu dla RRMS (do progresji)	trójkątny	Minimum 0,61 Maksimum 0,87	Tabela 2
wiek początkowy chorych	trójkątny	Minimum 20,40 Maksimum 29,40	Prosperini 2016 [87]

Zmienna	Rozkład	Parametry rozkładu	Źródło danych
efekt cząstkowy FIN dotyczący czasu do progresji EDSS w RES RRSM	Normalny	Średnia -0,17 Odchylenie standardowe 0,19	Obliczenia własne na podstawie <i>Prosperini 2016 [87]</i> i <i>Havrdova 2011 [30]</i>
efekt cząstkowy NAT dotyczący czasu do zmian MRI	Normalny	Średnia -0,46 Odchylenie standardowe 0,15	Obliczenia własne na podstawie <i>Prosperini 2016 [87]</i>
Koszt nieskuteczności w RES RRSM	trójkątny	+/- 20%	Założenie
SOT RRSM			
SMR	trójkątny	Minimum 1,30 Maksimum 2,89	Scalfari 2013 [98]
Wartość startowa jakości życia w modelu dla RRMS (do progresji)	trójkątny	Minimum 0,61 Maksimum 0,87	Tabela 2
wiek początkowy chorych	trójkątny	Minimum 20,40 Maksimum 29,40	<i>Prosperini 2016 [87]</i>
efekt cząstkowy FIN dotyczący czasu do progresji EDSS w SOT RRSM	Normalny	Średnia -0,45 Odchylenie standardowe 0,03	Obliczenia własne na podstawie <i>Prosperini 2016 [87]</i> i <i>Havrdova 2011 [30]</i>
efekt cząstkowy NAT dotyczący czasu do zmian MRI	Normalny	Średnia -0,46 Odchylenie standardowe 0,15	Obliczenia własne na podstawie <i>Prosperini 2016 [87]</i>
Koszt nieskuteczności w RES RRSM	trójkątny	+/- 20%	Założenie

Wartości przyjmowane przez większość wymienionych parametrów modelowano przy wykorzystaniu rozkładu trójkątnego. Parametrami tego rozkładu są: średnia (wartość użyta w analizie podstawowej) oraz wartość minimalna i maksymalna. O wyborze rozkładu zdecydowała duża koncentracja wyników wokół wielkości średniej czego należy oczekiwać w rzeczywistym sposobie kształtowania się wartości tych zmiennych.

Wartości przyjmowane przez zmienne modelowano także przy użyciu rozkładu normalnego. Wykorzystano tutaj twierdzenie, że średnia wartość wielu zmiennych losowych ma rozkład normalny. Parametrami tego rozkładu są: średnia (wartość użyta w analizie podstawowej) oraz odchylenie standardowe.

Analizę wielokierunkową wykonano w perspektywie płatnika publicznego w wariacie

Dla tak określonych rozkładów parametrów przeprowadzono tysiąc symulacji metodą Monte Carlo (przy użyciu programu MS Excel).

12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatorów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40.
Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości

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

12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatorów.

Na powyższym wykresie przedstawiono rozkład możliwych wyników dla parametru ICUR, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 500 symulacji. Na wykresie zaznaczono również krzywą określającą próg opłacalności.

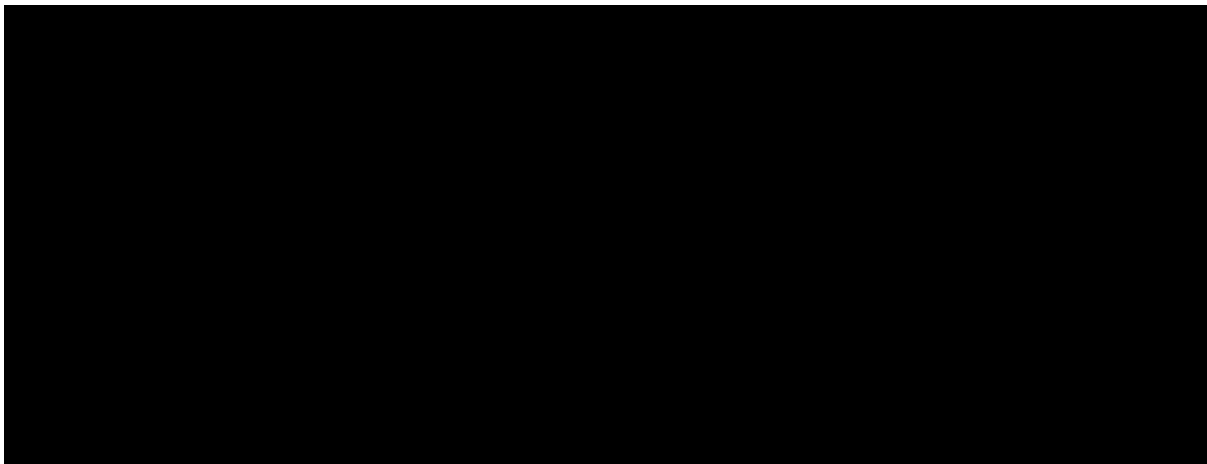
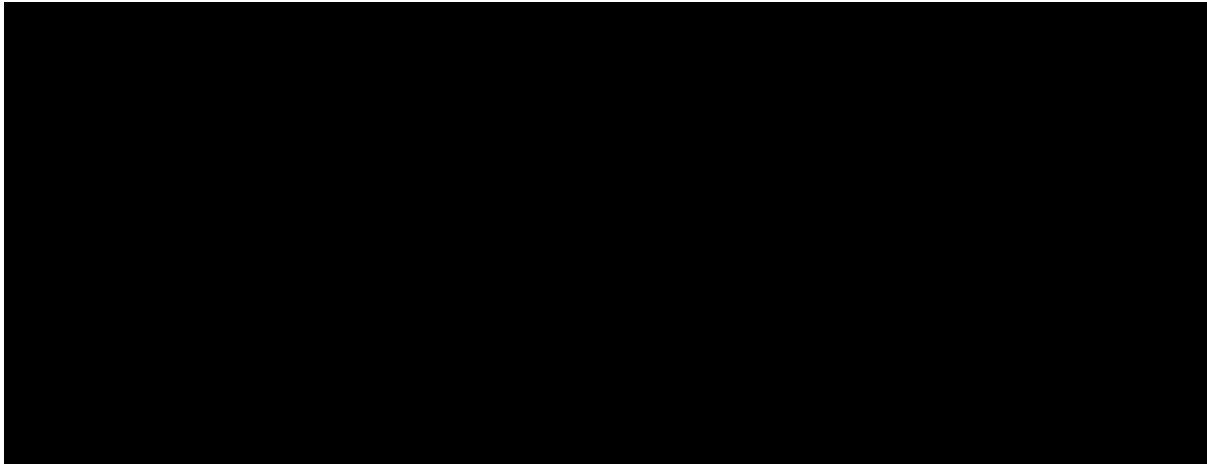
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Jak pokazują powyższe wykresy, wnioskowanie z analizy nie ulega zmianie w porównaniu FIN vs NAT w populacji RES RRSM oraz w porównaniu FIN vs IFN i FIN vs GA w populacji SOT RRSM. W porównaniu FIN vs IFN w populacji RES RRSM wynik ICUR znajduje się pod krzywą opłacalności z 58% prawdopodobieństwem.

13. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 11.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* [1] w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

Walidację wewnętrzną przeprowadzono w wersji 1.0. analizy ekonomicznej. Zmiany wprowadzone w wersji 1.1. nie obejmowały ingerencji w strukturę modelu (dodano do analizy wrażliwości parametr, poprawiono formułę służącą do wyznaczenia odsetka chorych przerywających stosowanie natalizumabu z powodu serokonwersji do JCV+). W związku z powyższym odstąpiono od aktualizacji walidacji wewnętrznej. Wyniki prezentowane w rozdziale 13.1 poniżej mogą odbiegać od wyników znajdujących się w modelu 1.1. ze względu opisane zmiany danych wejściowych.

13.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzono, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry nieuwzględnione w analizie wrażliwości) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY). Wyniki przedstawiono jedynie w perspektywie płatnika publicznego [REDACTED] (w pozostałych perspektywach i wersjach wyniki były analogiczne). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 41.).

		K	T	T	K		T		K		T		K	
					K	T	K	T	K	T	K	T		
I	K	K	K	K	K	T	K	T	K	T	K	T	K	
				K	K	T	K	T	K	T	K	T	K	
				K	K	T	K	T	K	T	K	T	K	
	K	K	K	K	K	K	T	K	T	K	T	K	T	K
					K	K	T	K	T	K	T	K	T	K
					K	K	T	K	T	K	T	K	T	K
					K	K	T	K	T	K	T	K	T	K
	K	K	K	K	K	K	T	K	T	K	T	K	T	K
					K	K	T	K	T	K	T	K	T	K
					K	K	T	K	T	K	T	K	T	K
					K	K	T	K	T	K	T	K	T	K
					K	K	T	K	T	K	T	K	T	K
K	K	K	K	K	K	T	K	T	K	T	K	T	K	
				K	K	T	K	T	K	T	K	T	K	

		K	T	T	K		T		K		T		K
					K	T	K	T	K	T	K	T	
I	K			K	K	T	K	T	K	T	K	T	K
				T	K	T	K	T	K	T	K	T	
II	K		K	T	K	T	K	T	K	T	K	T	K
				K	T	K	T	K	T	K	T	K	
				T	K	T	K	T	K	T	K	T	
				K	T	K	T	K	T	K	T	K	
III	K		K	T	K	T	K	T	K	T	K	T	K
				K	T	K	T	K	T	K	T	K	
				T	K	T	K	T	K	T	K	T	
				K	T	K	T	K	T	K	T	K	
IV	K		K	T	K	T	K	T	K	T	K	T	K
				K	T	K	T	K	T	K	T	K	

W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu. Rozważono 3 równania:

- ⊕ w przypadku wszystkich porównywanych interwencji poza NAT:
odsetek chorych w stanie RRSM + odsetek chorych w stanie RRSM-NS + odsetek chorych w stanie RRSM-DN-NS + odsetek chorych w stanie SPSM + odsetek zgonów skumulowany = 1;
w ramieniu NAT:
odsetek chorych w stanie RRSM + odsetek chorych w stanie RRSM-NS + odsetek chorych w stanie RRSM-DN-NS + odsetek chorych w stanie SPSM + odsetek chorych w stanie PML + odsetek zgonów skumulowany = 1;
- ⊕ w przypadku wszystkich porównywanych interwencji poza NAT:
odsetek chorych w stanie RRSM + odsetek zgonów przed progresją skumulowany + odsetek chorych z progresją skumulowany = 1;
w ramieniu NAT:
odsetek chorych w stanie RRSM + odsetek zgonów przed progresją skumulowany + odsetek chorych z progresją skumulowany + odsetek chorych w stanie PML + odsetek zgonów w stanie PML skumulowany = 1;
- ⊕ odsetek chorych w stanie RRSM-NS + odsetek chorych w stanie RRSM-DN-NS + odsetek chorych w stanie SPSM + odsetek zgonów po progresji skumulowany = odsetek chorych z progresją skumulowany

W ramach walidacji wszystkie powyższe równania zostały spełnione.

13.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. Publikacja *Allen 2015* [5] dostarcza szczegółowych informacji na temat rozwoju modelowania RRSM na potrzeby wniosków o refundację w Wielkiej Brytanii. Autorzy wykonali przegląd systematyczny analiz ekonomicznych a następnie opisali ewolucję w metodyce modelowania stwardnienia rozsianego.

Na podstawie publikacji *Allen 2015* można uznać, że składane do NICE modele zawierają szereg podobieństw, m.in.:

- ⊗ wykorzystanie EDSS do modelowania progresji niesprawności,
- ⊗ we wczesnych modelach brakowało lub stosowano niewłaściwą metodykę w celu modelowania SPSM oraz nie uwzględniano zdarzeń niepożądanych,
- ⊗ po opublikowaniu przez NICE modelu SchARR²⁶ stał się on wzorem dla późniejszych analiz ekonomicznych. Analizy składane po jego opublikowaniu opierały się na modyfikacjach modelu SchARR,
- ⊗ tendencja do wydłużania horyzontu czasowego.

Punktem zwrotnym w modelowaniu przebiegu stwardnienia rozсіяnego było opracowanie modelu SchARR, który wprowadził modelowanie probabilistyczne. W modelu tym zdefiniowano stany zdrowia za pomocą wartości skali EDSS (uwzględniając także połowy stopni, tj.: 1, 1,5, 2, 2,5, itd...) niezależnie dla RRSM (od 0 do 10 w skali EDSS) i SPSM (od 2 do 10 w skali EDSS) – łącznie 81 stanów. Śmiertelność modelowano jako prawdopodobieństwo progresji do EDSS równego 10 lub z innych powodów (prawdopodobieństwo zgonu w populacji generalnej). Początkowo chorzy mogli jedynie przechodzić z niższego stanu EDSS do wyższego, jednak w kolejnych wersjach modelu umożliwiono także poprawę stany sprawności, oraz zmniejszono liczbę stanów. Efekty poszczególnych terapii uwzględniono za pomocą wskaźników hazardu. Przyjęto, że wskaźnik hazardu dla braku leczenia wynosi 100% i jest niższy od 100% dla każdej z rozpatrywanych technologii medycznych [107].

Opracowany na potrzeby niniejszej analizy model kohortowy Markova ze standardu przyjętego w Wielkiej Brytanii czerpie jedynie sposób modelowania skuteczności za pomocą współczynników hazardu. Rozbieżności w stosunku do modelu SchARR są uzasadnione i nie stanowią ograniczenia analizy.

Główną przyczyną rozbieżności w modelowaniu jest konieczność odzwierciedlenia specyficznych polskich uwarunkowań leczenia stwardnienia rozсіяnego w *Programie lekowym*. Zgodnie z *Programem lekowym* pacjenci przerywają leczenie w przypadku wystąpienia kryteriów nieskuteczności odnoszących się do zmiany EDSS a nie wartości EDSS oraz liczby rzutów i zmian obserwowanych w badaniu MRI. Te czynniki są istotne dla określenia długości leczenia pacjenta w *Programie lekowym* i wydatków budżetowych pacjenta w horyzoncie analizy.

²⁶ ang. *School of Health and Related Research*

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku odnaleziono 2 analizy ekonomiczne: *O'Day 2015* [76], *Montgomery 2017* [69], w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji (fingolimodu). Wnioski z porównania tych analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji w rozdziale 16.

13.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonano oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań.

Walidacja zewnętrzna w przypadku niniejszej analizy obejmuje weryfikację tezy, że wykorzystane w ramach niniejszej analizy modelowanie skuteczności leczenia oparte o dopasowanie funkcji parametrycznych do danych empirycznych pozwala na uzyskanie wyników zgodnych z ogólnie dostępną wiedzą medyczną opisaną w publikacjach naukowych. Ponadto w ramach walidacji zewnętrznej, zweryfikowano tezę, że na podstawie skuteczności można wiarygodnie oszacować długość leczenia oraz liczbę nowych pacjentów w *Programie lekowym*.

Modelowanie skuteczności obejmuje trzy punkty końcowe: liczbę rzutów choroby, postęp niesprawności oraz liczbę zmian w badaniach MRI.

Liczbę rzutów choroby modelowano na podstawie badań odnalezionych w analizie klinicznej oraz dodatkowych badań odnalezionych w analizach załączonych do wniosków o refundację. W analizie przyjęto założenie, że roczna częstość rzutów (patrz Tabela 7) jest stała w czasie trwania fazy RRSM. Dane z długookresowych badań klinicznych, odnalezionych w *Analizie klinicznej*, potwierdzają zasadność takiego założenia. Chorzy w populacji SOT RRSM stosujący fingolimod:

- ⊕ przez 24 miesiące mieli ARR od 0,18 do 0,21,
- ⊕ przez 48 miesięcy mieli ARR 0,19,
- ⊕ przez 54 miesiące mieli ARR 0,17,
- ⊕ przez ponad 84 miesiące mieli ARR 0,18.

Powyższe dane pokazują, że ARR u chorych na RRSM nie ulega istotnym wahaniom.

W analizie uwzględniono stałe ryzyko wystąpienia PML w czasie u pacjentów stosujących natalizumab. Badania *Plavina 2014* [84], *O'Connor 2014* [75] pokazują, że ryzyko PML nie jest stałe w czasie tylko wzrasta wraz z ekspozycją chorego na natalizumab. Ryzyko PML jest jednak tak małe, że modelowanie go za pomocą odrębnej krzywej byłoby zbędną komplikacją modelu, która ostatecznie nie miałaby wpływu na wynik końcowy. Ponadto należy zwrócić uwagę, że leczenie natalizumabem jest obecnie ograniczone do 5 lat. W celu walidacji założenia o stałej stopie PML oszacowano odsetek chorych po 10 latach ciągłej terapii natalizumabem przy założeniu stałej częstości PML, przy założeniu, że częstość PML zależy od tempa serokonwersji do JCV+ oraz przy założeniu, że częstość PML zależy od tempa serokonwersji oraz czasu stosowania. W tabeli poniżej przedstawiono założenia przyjęte we wszystkich wariantach:

Tabela 42.
Założenia do walidacji PML

Wariant	Założenia
Stać częstość PML w czasie	Co roku PML występuje u 0,4% chorych stosujących natalizumab
Stopa PML zależy od tempa serokonwersji	Na podstawie publikacji <i>O'Connor 2014</i> [75] przyjęto, że pacjenci z JCV- mają ryzyko PML na poziomie 0,01% rocznie, natomiast pacjenci z JCV+ mają ryzyko PML na poziomie 1,12% rocznie. Na podstawie publikacji <i>Schwab 2016</i> [99] przyjęto, że 10,3% chorych rocznie doświadcza serokonwersji
Stopa PML zależy od tempa serokonwersji i czasu stosowania natalizumabu	Na podstawie badania <i>Plavina 2014</i> [84] przyjęto, że u pacjentów z JCV+ w czasie pierwszych dwóch lat terapii ryzyko PML wynosi 0,1% a od 2 roku wynosi 0,83% (jest to ryzyko odpowiadające indeksowi JCV>1,5). Tempo konwersji przyjęto takie samo jak w wariantcie powyżej.

Poniżej przedstawiono liczbę pacjentów wolnych od PML przy założeniu, że stosują natalizumab przez 10 lat oraz nie są narażeni na żadne inne ryzyko przerwania terapii (np. zgony, niepowodzenie leczenia). W rzeczywistości pacjenci będą przerywać leczenie w związku z czym różnice pomiędzy poszczególnymi wariantami ulegną zmniejszeniu.

Tabela 43.
Odsetek pacjentów bez PML

Rok	Stała częstość PML w czasie		Odsetek chorych JCV-	Częstość PML zależy od serokonwersji		Częstość PML zależy od serokonwersji i czasu	
	ryzyko PML	Odsetek chorych bez PLM		ryzyko PML	Odsetek chorych bez PLM	ryzyko PML	Odsetek chorych bez PLM
1	0,4%	100%	90%	0,12%	100%	0,02%	100%
2	0,4%	99%	80%	0,23%	100%	0,03%	100%
3	0,4%	99%	72%	0,32%	99%	0,24%	100%
4	0,4%	98%	65%	0,40%	99%	0,30%	99%
5	0,4%	98%	58%	0,48%	98%	0,35%	99%
6	0,4%	98%	52%	0,54%	98%	0,40%	99%
7	0,4%	97%	47%	0,60%	97%	0,45%	98%
8	0,4%	97%	42%	0,65%	97%	0,49%	98%
9	0,4%	96%	38%	0,70%	96%	0,52%	97%
10	0,4%	96%	34%	0,75%	95%	0,55%	97%

14. Ograniczenia i założenia

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywni). Na podstawie analizy danych dotyczących przeżycia całkowitego chorych przyjęto, że 51-letni horyzont czasowy w populacji SOT RRSM oraz 57-letni horyzont czasowy w populacji RES RRSM odpowiada dożywniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej. Takie podejście wiąże się jednak z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości.

Przyjęcie parametrów klinicznych (np. wieku w trakcie rozpoczęcia modelowania dla chorych na podstawie badania *Prosperini 2016* [87] wykonanego na populacji włoskiej) z zagranicznych publikacji związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce. Na podstawie danych Województwa Świętokrzyskiego, z prezentacji *Brola 2016* [9] przeciętny wiek w którym wystąpiły pierwsze objawy to 30,8 lat czyli ok. 2 lata więcej niż przeciętny wiek w populacji włoskiej, natomiast czas do rozpoznania wynosił ok 2,4 lata co odpowiada wartości czasu do rozpoznania w populacji RES RRSM. Wartości z rejestru dla Województwa Świętokrzyskiego są zbliżone do uwzględnionych. W analizie

wrażliwości oceniono, że odchylenie wieku chorego o kilka lat (od 20 do 29) ma nieistotny wpływ na wynik analizy.

Przyjęto, że uwzględnione w niniejszej analizie technologie medyczne nie mają wpływu na czas przeżycia całkowitego. Dzięki temu wyniki modelu nie podlegają dodatkowemu ograniczeniu, jakie wiąże się z modelowaniem prawdopodobieństwa zgonu odrębnie dla kolejnych interwencji, co jest podejściem konserwatywnym (w analizie uwzględniono jedynie, że wśród chorych stosujących NAT 40% pacjentów z PML umiera w trakcie pierwszego roku po wystąpieniu PML, a w kolejnych latach śmiertelność jest zgodna z prawdopodobieństwem zgonu w populacji chorych na SM opisanym w rozdziale 7.2.1.). Oczekiwana długość życia chorego zależy jedynie od jego wieku w trakcie rozpoczęcia modelowania. Na podstawie badania *Prosperini 2016* [87] przyjęto, że chorzy we wskazaniu SOT RRSM są starsi o ok. 6 lat od chorych wcześniej nieleczonych we wskazaniu RES RRSM.

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach obecnie istniejącej grupy limitowej 1105.0, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 17.3. Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie lek *Gilenya*®, kaps. Twarde, 0,5 mg (jeden produkt leczniczy w tej grupie). Podejście takie jest zgodne z zapisami *Ustawy o refundacji* [113].

Udziały poszczególnych technologii medycznych w terapii po progresji oszacowano na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów-klinicystów. Należy jednak podkreślić, że w przypadku wielu kluczowych kategorii (np. udziałów technologii medycznych stosowanych po wykluczeniu chorych z *Programu lekowego B.46.* z powodu przekroczenia 5 lat terapii) odpowiedzi udzielone przez ekspertów znacznie różniły się od siebie. Pokazuje to, że praktyka kliniczna w Polsce jest zróżnicowana i nie ma jednoznacznego konsensusu w kwestii leczenia chorych w analizowanym wskazaniu. Stanowi to ograniczenie analizy, które ma wpływ na ocenę wielkości kosztów i efektów zdrowotnych poszczególnych terapii.

Modelowanie czasu do wykluczenia z *Programu lekowego* wykonano przy założeniu, że pacjent kończy leczenie w *Programie lekowym* w przypadku:

- ⊕ przejścia w postać wtórnie postępującą (SPSM),
- ⊕ nieskuteczności leczenia (NS), tj. wystąpienia co najmniej dwóch z poniższych zdarzeń:
 - ⊕ dwóch lub więcej rzutów choroby,

- ⊕ progresji niesprawności (różnica w skali EDSS powyżej 1 pkt),
- ⊕ zmian w obrazach MRI,
- ⊕ wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, niepoddających się rutynowemu postępowaniu (DN).
- ⊕ w przypadku stosowania natalizumabu także w przypadku postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii.

Powyższe założenia bazują na opisie *Programu lekowego*, jednak stanowią jego uproszczenie. Takie podejście było konieczne ze względu na rozbieżności w definicji punktów końcowych w badaniach oraz w opisie *Programu lekowego*.

Kryterium nieskuteczności związane z progresją niesprawności w skali EDSS zdefiniowano w opisie *Programu lekowego* jako utrzymujący się przez 3 miesiące wzrost EDSS o 2 punkty, gdy EDSS był mniejszy lub równy 3,5, bądź wzrost o jeden punkt, gdy EDSS był większy lub równy 4 (zgodnie z kryteriami nieskuteczności), a ponadto wzrost wartości EDSS o 1 punkt w stosunku do roku poprzedniego (zgodnie z kryteriami przedłużenia leczenia na kolejne 12 miesięcy). W niniejszej analizie przyjęto, zgodnie z definicją z badania *FREEDOMS*²⁷, że progresja niesprawności następuje, gdy EDSS wzrasta o 1 punkt. Biorąc pod uwagę brak danych lepiej dopasowanych do polskich warunków, można uznać, że przyjęte założenia dotyczące progresji niesprawności są konserwatywne.

W przypadku rzutów choroby przyjęto, że wykluczenie z programu następuje w przypadku wystąpienia dwóch lub więcej rzutów w ciągu roku. *Program lekowy* dopuszcza także wykluczenie pacjenta w przypadku wystąpienia jednego ciężkiego rzutu wymagającego leczenia sterydami po 6 miesiącach leczenia, jednak nie odnaleziono danych umożliwiających modelowanie tego prawdopodobieństwa.

W modelowaniu wykorzystano dane z badań *FREEDOMS*, *TRANSFORMS* i *AFFIRM*, w których metodyce nie odnaleziono poważnych ograniczeń (jakość danych w populacji SOT oceniono jako wysoką, natomiast w populacji RES jako średnią) oraz z badania *Prosperini 2016* [87], których jakość oceniono w *Analizie klinicznej* [60] jako niską ze względu na metodykę badania (badanie obserwacyjne). Dodatkowo z uwagi na rozbieżności danych w

²⁷ W badaniu *FREEDOMS* progresja EDSS jest rozumiana jako wzrost o 1 pkt w skali EDSS (lub o 0,5 pkt u chorych z początkowym wynikiem w skali EDSS 5,5 pkt), potwierdzony po 3 miesiącach (patrz *Analiza kliniczna* [60]).

publikacji, jakość danych została obniżona do bardzo niskiej [60]. Dane z badania *Prosperini 2016* [87] wykorzystano do modelowania czasu do progresji niesprawności oraz czasu do zmian w obrazach MRI. Dopasowanie krzywych wykonano za pomocą regresji nieliniowej na danych z wymienionych wyżej badań, która dała bardzo dobre rezultaty. Należy jednak mieć na uwadze, że niska jakość danych wejściowych może mieć wpływ na wiarygodność wykonanych ekstrapolacji. W związku z tym w analizie wrażliwości testowano dostępne parametryczne krzywe przeżycia.

W ramach niniejszej analizy przyjęto szereg założeń związanych z szacowaniem jakości życia:

- ⊕ w analizie brano pod uwagę jakość życia chorych mierzoną za pomocą skali EQ-5D;
- ⊕ wartości użyteczności (bądź obniżki użyteczności) zostały przyporządkowane odrębnie wszystkim stanom wyróżnionym zgodnie z przebiegiem choroby, tj. stanom: RRSM, RRSM-NS, RRSM-DN-NS, SPSM, PML, ZGON;
- ⊕ oszacowania użyteczności uzależnione od skali EDSS przyjęte dla modelu Markowa oparto o wartości z publikacji *Orme 2007* [78], a jedynie w przypadku wartości przyporządkowanej do przedziału EDSS 2-2,5 w analizie podstawowej wykorzystano użyteczność z oszacowania wykonanego dla polskiej populacji (*Brola 2016* [9]); założono również, że użyteczność dla przedziału EDSS 2-2,5 odpowiadać będzie w modelu użyteczności w stanie RRSM na początku horyzontu czasowego analizy;
- ⊕ tak długo jak chory będzie znajdował się w stanie RRSM, jakość jego życia będzie nieznacznie rosła w czasie; na podstawie danych z publikacji *Orme 2007* [78] założono, że w przypadku pozostawania w stanie RRSM, użyteczność chorego w skali EQ-5D będzie rosła o 0,002 w stosunku do roku poprzedniego;
- ⊕ progresja chorego wiąże się jednocześnie z pogorszeniem stanu niesprawności chorego w skali EDSS;
- ⊕ oprócz zmiany jakości życia wynikającej z pogorszenia się stanu niesprawności opisywanej za pomocą skali EDSS, założono, że chorzy w poszczególnych stanach po progresji doświadczają jeszcze dodatkowych obniżek użyteczności wynikających ze specyfiki danego stanu;
- ⊕ w stanie RRSM-NS za nieskuteczność uznano wystąpienie nawrotu choroby; wartość obniżki jakości życia dla tego stanu przyjęto z publikacji *Prosser 2004* [89], w której spadek użyteczności wywołany wystąpieniem nawrotu/rzutu choroby oszacowano na poziomie -0,091 dla nawrotów o łagodnym/umiarkowanym nasileniu oraz -0,302 dla

- ciężkich nawrotów, a w analizie podstawowej przyjęto, że średnia z tych wartości (-0,197) stanowi obniżkę jakości życia chorego, który znajduje się w stanie RRSM-NS;
- ⊗ spadek jakości życia w stanie RRSM-DN-NS stanowi sumę obniżki jakości życia wynikającej z nieskuteczności (-0,197) oraz obniżki jakości życia wynikającej z działań niepożądanych, których wartość uzależniona jest od rodzaju przyjmowanej terapii;
 - ⊗ na podstawie danych z publikacji *Orme 2007* [78] przyjęto, że obniżka jakości życia związana z przejściem do stanu SPSM wynosi -0,045; założono, że w przypadku przejścia do stanu SPSM obniżka równa -0,045 jest doliczana do obniżek użyteczności oszacowanych dla stanu, z którego chory trafił do stanu SPSM²⁸.

Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.

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

Dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki, przeprowadzono analizę wrażliwości.

15. Podsumowanie i wnioski końcowe

W przeprowadzonej analizie wykazano, że przy uwzględnieniu proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka koszty dodatkowego roku życia skorygowanego jakością, uzyskane:

[Redacted content]

²⁸ Zgodnie z opisem przedstawionym w rozdziale 7.3.1. choremu w stanie RRSM nie nalicza się obniżek jakości życia; obniżki jakości życia dla stanów RRSM-NS oraz RRSM-DN-NS opisano kolejno w rozdziałach: 7.3.2.2. oraz 7.3.2.3.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Należy stwierdzić, że zastosowanie fingolimodu związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi, które obejmują wyraźną poprawę jakości życia chorych na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego. W przeprowadzonej analizie wykazano ponadto, że stosowanie fingolimodu zamiast interferonu beta oraz octanu glatirameru w populacji SOT RRSM, a także zamiast natalizumabu (stosowanego jedynie u chorych z ujemnym wynikiem na obecność przeciwciał anty-JCV) oraz interferonu beta w populacji RES RRSM jest droższe, co wynika z różnic w kosztach leków, jak również ze znacznie dłuższego czasu wolnego od progresji wygenerowanego dla fingolimodu, w trakcie którego choremu podawana jest terapia aktywna.

Biorąc pod uwagę wagę problemu zdrowotnego oraz udowodnioną skuteczność leczenia z wykorzystaniem leku Gilenya®, finansowanie fingolimodu z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne. [REDACTED]

[REDACTED]

Finansowanie fingolimodu u chorych w populacji SOT RRSM bez ograniczenia czasu terapii do 60 miesięcy oraz w populacji RES RRSM (w której obecnie w ogóle nie jest refundowany) w ramach *Programu lekowego* przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu stwardnienia rozsianego. Ponadto, finansowanie fingolimodu przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia.

16. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd

systematyczny, przedstawiony w rozdziale 17.2. W przeglądzie odnaleziono dwie publikacje: *O'Day 2015* [76], *Montgomery 2017* [69].

W publikacji *O'Day 2015* [76] porównywano efektywność kosztową stosowania natalizumabu i fingolimodu w leczeniu stwardnienia rozсіяnego o przebiegu nawracająco-remitującym z perspektywy płatnika publicznego w Szwecji. Opłacalność terapii mierzono za pomocą wskaźnika inkrementalnych kosztów-efektywności (ICER²⁹), wyrażonego jako inkrementalny koszt uniknięcia jednego nawrotu choroby. Dane do analizy zostały zaczerpnięte z badań klinicznych *AFFIRM* i *FREEDOMS*, w których odpowiednio natalizumab i fingolimod stosowane były jako pierwsza linia terapii i porównywane z placebo. W publikacji *O'Day 2015* [76] w dwuletnim horyzoncie czasowym analizowano natalizumab podawany dożylnie w dawce 300 mg raz na 4 tygodnie oraz fingolimod podawany doustnie raz dziennie pod kątem skuteczności w przeciwdziałaniu nawrotom choroby. Oba leki cechowały się bardzo podobnym kosztem leczenia, wynikającym z faktu, że natalizumab i fingolimod są w Szwecji sprzedawane po tej samej cenie (406 936 SEK³⁰ [76]). Niewielkie różnice w koszcie wynikają z uwzględnionych w badaniu wydatków związanych ze sposobem podania leku, monitorowaniem terapii i dodatkowymi kosztami związanymi z koniecznością leczenia nawrotów choroby. Uzyskane wyniki zostały przedstawione oddzielnie dla dwóch grup: kohorty wszystkich pacjentów uwzględnionych w próbach klinicznych *AFFIRM* i *FREEDOMS* oraz wyróżnionej podgrupy chorujących na RRSM o dużym stopniu aktywności (populacja RES). Wyniki analizy *O'Day 2015* [76] zostały przedstawione w poniższej tabeli (Tabela 44.). W przypadku populacji ogólnej dwuletnia terapia fingolimodem jest rozwiązaniem tańszym, odwrotnie jest w populacji RES. W obu kohortach natalizumab okazuje się bardziej skuteczny w przeciwdziałaniu nawrotom choroby. Natalizumab dominuje nad fingolimodem w zakresie efektywności kosztowej wśród chorych na RRSM o dużym stopniu aktywności, gdyż dla tej grupy pacjentów okazuje się lekiem zarówno tańszym, jak i bardziej skutecznym.

Tabela 44.
Wyniki analizy *O'Day 2015*

Autor badania i rok publikacji	Horyzont	Metodyka	Komparator	2 letni koszt leczenia (SEK)	Liczba unikniętych nawrotów choroby	Koszt uniknięcia nawrotu choroby (SEK)	ICER NAT vs. FIN (SEK)
--------------------------------	----------	----------	------------	------------------------------	-------------------------------------	--	------------------------

²⁹ ang. *incremental cost-effectiveness ratio*

³⁰ SEK – korony szwedzkie

Autor badania i rok publikacji	Horyzont	Metodyka	Komparator	2 letni koszt leczenia (SEK)	Liczba unikniętych nawrotów choroby	Koszt uniknięcia nawrotu choroby (SEK)	ICER NAT vs. FIN (SEK)	
O'Day 2015	2 lata	analiza kosztów-efektywności w formie wyliczenia kosztu uniknięcia jednego nawrotu choroby	wszyscy pacjenci					25 740*
			NAT	444,324	0,74	600 438*		
			FIN	440,463	0,59	746 547*		
			populacja RES					Dominujący (-5 651)*
			NAT	447,637	1,92	233 144*		
			FIN	449,502	1,59	282 706*		

* obliczenia własne na podstawie kosztów leczenia i liczby unikniętych nawrotów przedstawionych w artykule

Publikacja *Montgomery 2017* [69] stanowi porównanie kosztowej efektywności dwóch leków stosowanych przez chorych na RRSM o dużym stopniu aktywności (RES): fingolimodu i natalizumabu, z perspektywy płatnika publicznego (National Health Service i Personal Social Services) w Wielkiej Brytanii. Do analizy zostały zaczerpnięte dane z wyników trzech prób klinicznych: *FREEDOMS* i *FREEDOMS II* dla fingolimodu, oraz *TRANSFORMS* dla natalizumabu. Spośród uczestników wszystkich tych badań wybrani zostali tylko pacjenci spełniający definicję szybko postępującej postaci choroby, z uwzględnieniem częstotliwości rzutów choroby i uzyskiwanych wyników badania MRI. Włączone do modelu koszty stosowania terapii objęły: koszty nabycia leków, koszty ich podania i monitorowania leczenia, wydatki związane ze zdarzeniami niepożądanymi i nawrotami choroby. Obliczając poziom kosztów, uwzględniony został stopień niesprawności w skali EDSS, wpływający na tryb leczenia każdego pacjenta. Wszystkie wydatki zostały przeliczone dla 2015 roku kosztowego z perspektywy płatnika publicznego i skorygowane o 3,5-procentową roczną stopę dyskonta. Użyteczność przypisana poszczególnym stopniom skali EDSS została obliczona przy użyciu kwestionariusza EQ-5D. Z użyciem programów Excel i C++ stworzony został model symulacji dyskretnej badający kosztową efektywność fingolimodu względem natalizumabu z uwzględnieniem dwóch progów opłacalności: GBP³¹ 20 000, GBP 30 000. Przy zastosowaniu obu tych progów fingolimod nie okazywał się rozwiązaniem kosztowo efektywnym, o ile nie zostały wprowadzone rabaty w stosunku do jego ceny katalogowej (odpowiednio rabaty o minimum 0,8% i 2,5% dla dwóch rozważanych progów opłacalności). Uzyskane wyniki, obrazujące efektywność i koszty stosowania obu porównywanych terapii, w

³¹ GBP – funty brytyjskie

tym obliczone współczynniki inkrementalnej korzyści netto (NMB³²), zostały przedstawione w tabeli poniżej.

³² ang. *net monetary benefit*

Tabela 45.
Wyniki analizy *Montgomery 2017*

Autor badania i rok publikacji	Metodyka	Komparator	Koszt całkowity (GBP)	QALY	Koszt inkrementalny (GBP)	Inkrementalne QALY	NMB (próg opłacalności GBP 20 000 / QALY)	NMB (próg opłacalności GBP 30 000 / QALY)
<i>Montgomery 2017</i>	Model symulacji dyskretnej	FIN	334897,93	6,18	-2603,22	-0,17	-732,02	-2399,65
		NAT	337501,15	6,35				

Wyniki publikacji *O'Day 2015* trudno odnieść do niniejszej analizy z uwagi na rozbieżności w metodyce. Po pierwsze przyjęto dwuletni horyzont czasowy, co wydaje się podejściem niewłaściwym dla wykazania pełni efektów zdrowotnych związanych z leczeniem choroby przewlekłej jaką jest stwardnienie rozсіяne a po drugie opłacalność mierzono za pomocą wskaźnika ICER, który odnosił się jedynie do liczby rzutów. Stan zdrowia chorego na stwardnienie rozсіяne zależy od większej liczby parametrów klinicznych, jak na przykład niesprawność i zmiany demielinizacyjne.

Dodatkowo, w analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu.

W przypadku porównania FIN z NAT (stosowanym jedynie u chorych z ujemnym wynikiem na obecność przeciwciał anty-JCV) w populacji RES RRSM na podstawie analizy wrażliwości stwierdzono, że w **perspektywie płatnika publicznego** znaczący wpływ na wartość współczynnika kosztów-żyteczności mają przyjęte koszty komparatora. Uwzględnienie zamiast kosztów z *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* kosztów komparatora oszacowanych na podstawie danych refundacyjnych NFZ skutkuje wzrostem wartości ICUR o 60,86% [redacted] oraz wzrostem o 34,34% [redacted]. Istotny wpływ na wynik analizy ma również parametr: wartość startowa użyteczności w modelu dla RRMS (do progresji). W przypadku przyjęcia przez ten parametr wartości 0,61 (względem wartości 0,78 z analizy podstawowej) ICUR wzrasta o 30,29% (w wariacie z RSS i bez RSS). Ponadto w przypadku nieuwzględnienia w modelu obniżki użyteczności wynikającej z nieskuteczności leczenia/rzutów, ICUR wzrasta o 36,64% [redacted]. W **perspektywie wspólnej** wnioskowanie jest

analogiczne, a zmiany wartości ICUR w przypadku przyjęcia alternatywnych wartości parametrów są zbliżone do tych uzyskanych w perspektywie płatnika publicznego.

W przypadku porównania FIN z IFN w populacji RES RRSM na podstawie analizy wrażliwości stwierdzono, że w **perspektywie płatnika publicznego** znaczący wpływ na wartość współczynnika kosztów-użyteczności mają przyjęte koszty komparatora. Uwzględnienie zamiast kosztów z *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* kosztów komparatora oszacowanych na podstawie danych refundacyjnych NFZ skutkuje wzrostem wartości ICUR o 20,03% [REDACTED]. Znaczący wpływ na wartość współczynnika kosztów-użyteczności ma również parametr: wartość startowa użyteczności w modelu dla RRMS (do progresji). W przypadku przyjęcia przez ten parametr wartości 0,61 (względem wartości 0,78 z analizy podstawowej) ICUR wzrasta o 28,59% (w wariancie [REDACTED]). Ponadto w przypadku nieuwzględnienia w modelu obniżki użyteczności wynikającej z nieskuteczności leczenia/rzutów, ICUR wzrasta o 56,05% (w wariancie [REDACTED]). W **perspektywie wspólnej** wnioskowanie jest analogiczne, a zmiany wartości ICUR w przypadku przyjęcia alternatywnych wartości parametrów są zbliżone do tych uzyskanych w perspektywie płatnika publicznego.

W przypadku porównania FIN z IFN w populacji SOT RRSM w wariancie [REDACTED] na podstawie analizy wrażliwości stwierdzono, że w **perspektywie płatnika publicznego** znaczący wpływ na wartość współczynnika kosztów-użyteczności mają przyjęte koszty komparatora. Uwzględnienie zamiast kosztów z *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* kosztów komparatora oszacowanych na podstawie danych refundacyjnych NFZ skutkuje wzrostem wartości ICUR o 23,42%. Istotny wpływ na wynik analizy ma również parametr: wartość startowa użyteczności w modelu dla RRMS (do progresji). W przypadku przyjęcia przez ten parametr wartości [REDACTED] [REDACTED]). Ponadto w przypadku nieuwzględnienia w modelu obniżki użyteczności wynikającej z nieskuteczności leczenia/rzutów, ICUR wzrasta o 51,03% ([REDACTED]). W przypadku wariantu [REDACTED] stwierdzono również, że w **perspektywie płatnika publicznego** znaczący wpływ na wartość współczynnika kosztów-użyteczności ma wybrany rozkład do modelowania zmian w obrazie MRI. Zamiast zastosowanego w analizie podstawowej rozkładu log-normalnego przyjęcie rozkładu Weibulla skutkuje wzrostem wartości ICUR o 23,26%. W **perspektywie wspólnej** wnioskowanie jest analogiczne, a

zmiany wartości ICUR w przypadku przyjęcia alternatywnych wartości parametrów są zbliżone do tych uzyskanych w perspektywie płatnika publicznego.

W przypadku porównania FIN z GA w populacji SOT RRSM [REDACTED] na podstawie analizy wrażliwości stwierdzono, że w **perspektywie płatnika publicznego** znaczący wpływ na wartość współczynnika kosztów-użyteczności ma parametr: wartość startowa użyteczności w modelu dla RRMS (do progresji). [REDACTED] [REDACTED]). Ponadto w przypadku nieuwzględnienia w modelu obniżki użyteczności wynikającej z nieskuteczności leczenia/rzutów, ICUR wzrasta o 53,37% ([REDACTED]). W przypadku wariantu [REDACTED] stwierdzono również, że w **perspektywie płatnika publicznego** znaczący wpływ na wartość współczynnika kosztów-użyteczności ma wybrany rozkład do modelowania zmian w obrazie MRI. Zamiast zastosowanego w analizie podstawowej rozkładu log-normalnego przyjęcie rozkładu Weibulla skutkuje wzrostem wartości ICUR o 23,29%. W **perspektywie wspólnej** wnioskowanie jest analogiczne, a zmiany wartości ICUR w przypadku przyjęcia alternatywnych wartości parametrów są zbliżone do tych uzyskanych w perspektywie płatnika publicznego.

Wpływ przyjęcia alternatywnych wartości parametrów: koszty komparatorów, zmiany MRI: wybrany rozkład, wartość startowa użyteczności w modelu dla RRMS (do progresji), obniżka użyteczności wynikająca z nieskuteczności leczenia/rzutów, na wynik ICUR (zmiana wartości o co najmniej 20%) nie jest zaskakujący dla twórców modelu.

W przypadku kosztów komparatorów przyjęcie zamiast kosztów z *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* kosztów oszacowanych na podstawie danych refundacyjnych NFZ ma znaczący wpływ na wynik ICUR, bowiem koszt leków jest kluczową składową całkowitego kosztu leczenia. Uwzględnienie instrumentu podziału ryzyka stosowanego w przypadku komparatorów wpływa na zmniejszenie kosztu całkowitego po stronie ramienia komparatora, a zatem zwiększenie wyniku ICUR w niniejszej analizie.

W przypadku parametru opisującego modelowanie czasu do zmian w obrazie MRI przyjęcie zamiast zastosowanego w analizie podstawowej rozkładu log-normalnego rozkładu Weibulla ma znaczący wpływ na wynik ICUR, ponieważ uwzględnienie alternatywnego rozkładu powoduje znaczącą zmianę kształtu i położenia krzywej względem tej z analizy podstawowej. W związku z tym, że czas do zmian w obrazie MRI jest jedną z podstawowych

składowych przy oszacowaniu czasu do wystąpienia nieskuteczności leczenia, przyjęcie alternatywnego modelowania wpływa znacząco na rozkład chorych w poszczególnych stanach w modelu, a co za tym idzie na rozkład kosztów i użyteczności w czasie.

W przypadku przyjęcia alternatywnej wartości startowej użyteczności w modelu dla RRMS ([REDACTED]) znaczący wpływ na wynik ICUR spowodowany jest przewagą technologii wnioskowanej (fingolimodu) względem komparatorów w zakresie utrzymywania chorych w stanie RRSM (przed progresją). Uwzględnienie znacząco niższej wartości użyteczności chorych w stanie RRSM wpływa na zmniejszenie jakości życia w horyzoncie czasowym w obu porównywanych ramionach (technologii wnioskowanej i komparatora). W przypadku wszystkich analizowanych porównań ta obniżka jakości życia jest znacząco większa po stronie ramienia fingolimodu, właśnie ze względu na relatywnie większy odsetek chorych w stanie RRSM w kolejnych cyklach niż w przypadku komparatorów. To tłumaczy zwiększenie wyniku ICUR względem analizy podstawowej.

W przypadku nieuwzględnienia obniżki użyteczności wynikającej z nieskuteczności leczenia/rzutów znaczący wpływ na wynik ICUR spowodowany jest różnicą w odsetku chorych w stanie RRSM-NS w ramieniu technologii wnioskowanej (fingolimodu) oraz komparatora, a także relatywnie wysoką wartością obniżki użyteczności z analizy podstawowej (-0,197). Brak obniżki wpływa na zwiększenie jakości życia w horyzoncie czasowym w obu porównywanych ramionach (technologii wnioskowanej i komparatora). W przypadku wszystkich analizowanych porównań ten przyrost jakości życia jest znacząco większy po stronie komparatora ze względu na relatywnie większy odsetek chorych w stanie RRSM-NS, którym nie jest naliczana obniżka jakości życia wynikająca z nieskuteczności w kolejnych cyklach niż w przypadku fingolimodu. To tłumaczy zwiększenie wyniku ICUR względem analizy podstawowej.

Wykonano analizę progową, która wykazała, że w przypadku zarówno [REDACTED] [REDACTED], współczynnik ICUR osiąga przyjęty w Polsce próg opłacalności wtedy, gdy cena zbytu netto za opakowanie leku Gilenya® jest niższa niż:

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

17. Załączniki

17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

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

17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

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

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** chorzy na stwardnienie rozсіяne;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

17.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 46.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
1	"multiple sclerosis" OR "sclerosis, disseminated" OR "disseminated sclerosis" OR "sclerosis disseminated" OR "sclerosis multiplex"	73 041
2	"quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR SG OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D OR HUI OR "health utilities index"	67 496
3	#1 AND #2	311

Data ostatniego wyszukiwania: 23.02.2017

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

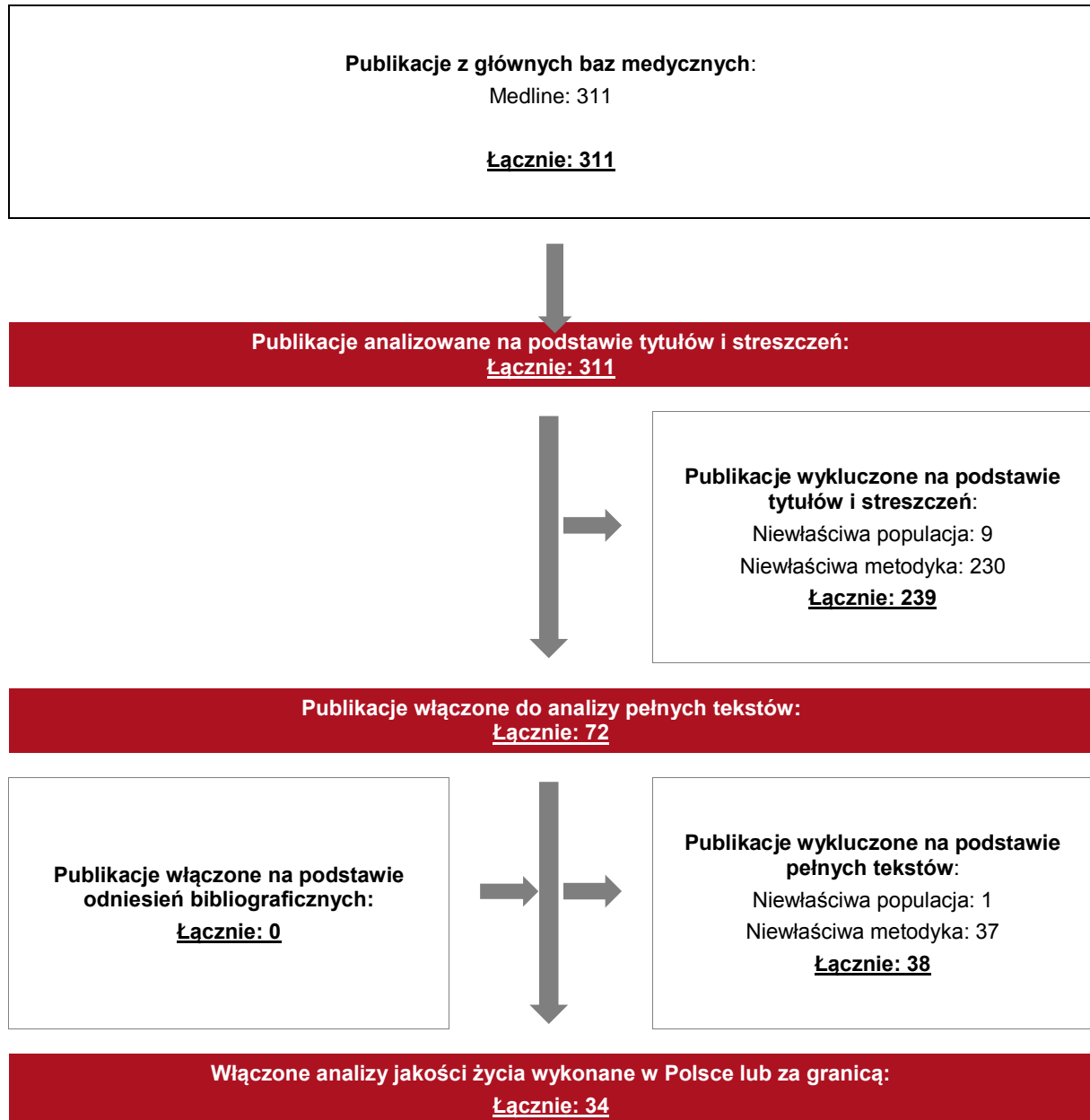
17.1.3. Selekcja badań

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

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie PRISMA [85], przedstawionym poniżej.

Rysunek 23.

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



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

W wyniku przeglądu bazy informacji medycznej Medline odnaleziono 311 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 34 publikacje prezentujące wyniki innych analiz jakości życia w omawianym problemie zdrowotnym.

17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 34 publikacje do oceny jakości życia chorych: *Ahmad 2016* [4], *Berg 2006* [8], *Fisk 2005* [23], *Flachenecker 2014* [24], *Fogarty 2013* [25], *Arroyo Gonzáles 2016* [7], *Hawton 2016* [31], *Hemmett 2004* [32], *Henriksson 2001* [33], *Kappos 2014* [40], *Karabudak 2015* [43], *Kobelt 2006a* [47], *Kobelt 2006b* [48], *Kobelt 2006c* [49], *Kobelt 2006d* [50], *Kobelt 2006e* [51], *Kobelt 2006f* [52], *Kobelt 2006g* [53], *Kobelt 2006h* [54], *Kobelt 2009* [55], *Kohn 2014a* [57], *Kohn 2014b* [58], *Liu 2017* [62], *Mitosek-Szewczyk 2014* [64], *Moore 2004* [70], *Orme 2007* [78], *Parkin 2000* [79], *Putzki 2009* [90], *Reese 2013* [92], *Ruutiainen 2016* [97], *Svensson 2014* [105], *Takemoto 2015* [106], *Versteegh 2016* [114], *Zettl 2014* [122].

Metody i wyniki pomiaru jakości życia, stany zdrowia chorych oraz liczbę pacjentów włączonych do poszczególnych badań podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 47.

Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych

Publikacja	Opis	Jakość życia w skali EQ-5D
<i>Ahmad 2016</i>	W przeprowadzonym w Australii badaniu oceniono jakość życia chorych na stwardnienie rozlane w zależności od stopnia zaawansowania choroby. Wydzielono trzy stopnie zaawansowania odpowiadające skali EDSS w następujący sposób: stan łagodny (EDSS 0-3,5), umiarkowany (EDSS 4-6) i ciężki (EDSS 6,5-9,5). W badaniu wzięli udział chorzy z obywatelstwem australijskim, z potwierdzoną diagnozą stwardnienia rozlanego oraz osoby mające powyżej 18 lat. Zebrano pełne dane od 2022 chorych. Autorzy przeprowadzili także analizę statystyczną zebranych wyników w celu wykazania negatywnej zależności pomiędzy stanami zdrowia a jakością życia chorych. Jest to pierwsze tego typu badanie wykonane na populacji australijskiej.	Ogółem: 0,53 Stan łagodny (EDSS 0-3,5): 0,61 Stan umiarkowany (EDSS 4-6): 0,51 Stan ciężki (EDSS 6,5-9,5): 0,40
<i>Berg 2006</i>	Badanie jakości życia przeprowadzono w Szwecji. Stanowi ono część dużego międzynarodowego badania do jakości życia obejmującego 9 państw europejskich. Kwestionariusze otrzymało 2100 chorych. Wyniki opracowano na podstawie 1339 odesłanych i wypełnionych kwestionariuszy. W publikacji przedstawiono wykres zawierający zestawienie jakości życia i stanów niesprawności mierzonych za pomocą skali EDSS. Przedstawione w dokumencie wartości jakości życia odczytano ze wspomnianego wykresu za pomocą programu Engauge Digitizer.	Ogółem: 0,546 EDSS 0-1: 0,826 EDSS 2: 0,700 EDSS 3: 0,647 EDSS 4: 0,611 EDSS 5: 0,585 EDSS 6: 0,568 EDSS 6,5: 0,468 EDSS 7: 0,379 EDSS 8-9: 0,042
<i>Fisk 2005</i>	Celem badania była ocena zastosowania trzech metod pomiaru jakości życia wśród chorych na stwardnienie rozlane oraz zbadanie właściwości psychometrycznych formularzy EQ-5D, HUI Mark III I SF-6D. W badaniu przeprowadzonym w Kanadzie udział wzięło 187 chorych, chorzy zostali wyłonieni w sposób losowy z rejestrów dwóch klinik w Nowej Szkocji. Wartość jakości życia została dostosowana na podstawie wartości referencyjnych uzyskanych w badaniu na populacji Wielkiej Brytanii. Wartości jakości życia w skali EQ-5D zostały odczytane z wykresu zamieszczonego w publikacji przy pomocy programu Engauge Digitizer.	EDSS 1: 0,806 EDSS 2: 0,733 EDSS 3: 0,683 EDSS 4: 0,731 EDSS 5: 0,673 EDSS 6: 0,642 EDSS 7: 0,593 EDSS 8: 0,020 EDSS 9: 0,092

Publikacja	Opis	Jakość życia w skali EQ-5D
<i>Flachenecker 2014</i>	Celem badania było określenie cech demograficznych, klinicznych, wzorców leczenia oraz satysfakcji z leczenia i jakości życia chorych na stwardnienie rozlane w Niemczech. Dane pozyskano z dwunastomiesięcznego retrospektywnego badania przeprowadzanego wśród chorych i ich lekarzy, do badania włączono chorych z objawami od stopnia łagodnego do ciężkiego. Ogółem, do badania włączono 414 chorych ze 135 ośrodków w Niemczech. Określono, że największy wpływ na samopoczucie chorego oraz na jakość jego życia ma stopień spastyczności mięśni, a zatem jakość życia podano w zależności od stopnia zaawansowania spastyczności u chorego.	Ogółem: 0,50 Spastyczność o stopniu łagodnym: 0,60 Spastyczność o stopniu ciężkim: 0,30
<i>Fogarty 2013</i>	Do badania włączono 214 chorych na stwardnienie rozlane w jednym ze szpitali w Dublinie w celu oceny jakości ich życia w zależności od stopnia niesprawności określonego za pomocą skali EDSS. Kryteria włączenia obejmowały wiek ponad 18 lat oraz potwierdzoną diagnozę stwardnienia rozlanego. Wartości jakości życia w poszczególnych stanach okazały się być skorelowane ze stopniem niesprawności chorego, autorzy publikacji zaobserwowali niemal liniową negatywną zależność. Kwestionariusz EQ-5D wykazał satysfakcjonującą zdolność dyskryminacji pomiędzy poszczególnymi domenami.	EDSS 0: 0,88 EDSS 1: 0,80 EDSS 2: 0,75 EDSS 3: 0,67 EDSS 4: 0,61 EDSS 5: 0,54 EDSS 6: 0,46 EDSS 7: 0,31 EDSS 8: -0,09 EDSS 9: -0,22
<i>Arroyo Gonzáles 2016</i>	Celem badania było porównanie osiąganych wyników jakości życia wśród pacjentów chorych na nawracająco-remitującą postać stwardnienia rozlanego stosujących terapię alemtuzumabem i podskórnym podawanym interferonem beta-1a. Konfrontację terapii przeprowadzono oddzielnie w dwóch grupach pacjentów: wśród pacjentów wcześniej nieleczonych (n=563) i wśród chorych, którzy wykazali niezadawalającą odpowiedź na uprzednio stosowane leczenie (n=628). Deklarowaną przez pacjentów użyteczność zmierzono z użyciem czterech kwestionariuszy: EQ-5D, EQ-VAS, SF-36 i FAMS. W kolumnie obok przedstawiono wyniki jakości życia uzyskane przy zastosowaniu kwestionariusza EQ-5D dla wszystkich analizowanych grup pacjentów w momencie rozpoczęcia badania.	Pacjenci wcześniej nieleczeni (wyniki baseline): SC IFNB-1a 44 µg: 0,78 Alemtuzumab 12 mg: 0,77 Pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie w poprzedniej linii (wyniki baseline): SC IFNB-1a 44 µg: 0,69 Alemtuzumab 12 mg: 0,70

Publikacja	Opis	Jakość życia w skali EQ-5D
<i>Hawton 2016</i>	Celem badania było określenie wartości jakości życia chorych na stwardnienie rozlane ze względu na cechy i demograficzne i charakterystykę kliniczną, w szczególności ze względu na stopień niesprawności chorego. Badanie zostało przeprowadzone w Wielkiej Brytanii na próbie liczącej 1408 chorych. Wyszczególniono wartości EQ-5D oraz SF-6D ze względu na typ stwardnienia rozlanego, czasu, który upłynął od momentu diagnozy, stopnia niesprawności oraz od ewentualnych kolejnych rzutów (nawrotów) choroby. Stopień niesprawności miał istotny wpływ na różnice pomiędzy wartościami jakości życia pomiędzy stanami niesprawności, wyniki porównano z wartościami otrzymanymi w dotychczas opublikowanych badaniach.	EDSS 0: 0,846 EDSS 1: 0,762 EDSS 2: 0,711 EDSS 3: 0,608 EDSS 4: 0,609 EDSS 5: 0,531 EDSS 6: 0,496 EDSS 7: 0,392 EDSS 8: 0,025
<i>Hemmett 2004</i>	Celem badania było dostarczenie danych na podstawie badania obserwacyjnego na temat życia chorych na stwardnienie rozlane, w szczególności ze względu na wpływ objawów choroby oraz na jakość ich życia. Badanie składało się z dwóch kwestionariuszy wysyłanych do respondentów oddzielnie z odstępem czasowym. W drugim kwestionariuszu chorzy poproszeni zostali o ocenę jakości życia według standardowego formularza EQ-5D oraz SF-6D. Wartości jakości życia okazały się istotnie różnić pomiędzy grupami chorych z chorobą o postaci łagodnej i chorobą postępującą lub w stanie nawrotu.	Łagodna postać SM (z rzadkimi nawrotami): 0,73 Nawracająca postać SM (w trakcie remisji): 0,491 Nawracająca postać SM (w trakcie nawrotu): 0,415 Postępujące SM: 0,289
<i>Henriksson 2001</i>	Celem publikacji było określenie kosztów leczenia, jakości życia oraz stopnia nasilenia choroby u chorych na stwardnienie rozlane w Szwecji. Autorzy dokonali podziału chorych ze względu na stopień niesprawności EDSS. Na podstawie opublikowanych danych można zaobserwować dramatyczny spadek jakości życia wraz ze wzrostem stopnia niesprawności, w szczególności w grupie z EDSS \geq 6,5.	EDSS \leq 3: 0,68 EDSS 3,5-6: 0,52 EDSS \geq 6,5: 0,17
<i>Kappos 2014</i>	Autorzy publikacji badali efekt leczenia nawrotowego i opornego na leczenie stwardnienia rozlanego fumaranem dimetylu (BG-12) oraz jego wpływ na jakość życia chorych. W przeprowadzonym badaniu uczestniczyło 198 ośrodków z 28 państw. Kryterium włączenia obejmowało wiek 18-55 lat, status niesprawności w skali EDSS 0-5 oraz fakt przynajmniej jednego nawrotu choroby w ostatnich 12 miesiącach przed randomizacją. Wykluczono chorych z chorobą postępującą. Wartości jakości życia uzyskano na podstawie danych zebranych od 1201 chorych. Fakt nawrotu choroby okazał się mieć istotny wpływ na zmianę jakości życia chorych. Pokazano także, że wyższe stopnie niesprawności odpowiadają obniżonej jakości życia chorych w porównaniu do mniej zaawansowanej niesprawności.	Wartość początkowa: 0,71 Chorzy nawrotowi (wynik po 6 miesiącach): 0,68 Chorzy nawrotowi (wynik po roku): 0,70 Chorzy nawrotowi (wynik po 2 latach): 0,69

Publikacja	Opis	Jakość życia w skali EQ-5D
<i>Karabudak 2015</i>	Celem publikacji było określenie ekonomicznego obciążenia związanego ze stwardnieniem rozlanym (także określenie obciążenia związanego z nawrotami) w Turcji oraz określenie jakości życia chorych. W badaniu użyto danych z międzynarodowego retrospektywnego badania obciążenia chorobą TRIBUNE (w artykule zaprezentowano wyniki dla Turcji). Włączono 295 chorych, których średni stopień niesprawności w skali EDSS wyniósł 2,2. 73% chorych miało chorobę o postaci nawracającej. Wykazano znaczne różnice w jakości życia chorych ze stwardnieniem rozlanym w zależności od stopnia zaawansowania choroby.	Ogółem: 0,66 EDSS<=3: 0,73 EDSS 4-6,5: 0,52 EDSS 7-9: 0,05
<i>Kobelt 2006a</i>	Publikacja jest częścią europejskiego badania, którego celem było określenie kosztów leczenia chorych na stwardnienie rozlane oraz jakości ich życia ze szczególnym uwzględnieniem statusu niesprawności wyrażonego w skali EDSS. W badaniu belgijskim uczestniczyły 4 ośrodki, dostarczono informacji związanych z typem choroby, faktem nawrotów, stopniem niesprawności). Ogółem pozyskano dane od 799 chorych. Średni stopień niesprawności wśród chorych wyniósł 4,2 w skali EDSS (mediana 4). Zarówno koszty jak i użyteczność przypisana poszczególnym stanom określonym na podstawie skali EDSS okazały się być wysoko skorelowane ze stopniem zaawansowania choroby. Wartości jakości życia według stanów skali EDSS odczytano z wykresu przedstawionego w publikacji za pomocą programu Engauge Digitizer.	Ogółem: 0,510 EDSS 0-1: 0,839 EDSS 2: 0,652 EDSS 3: 0,490 EDSS 4: 0,559 EDSS 5: 0,525 EDSS 6: 0,387 EDSS 6,5: 0,395 EDSS 7: 0,277 EDSS 8-9: 0,059
<i>Kobelt 2006b</i>	Publikacja jest częścią europejskiego badania, którego celem było określenie kosztów leczenia chorych na stwardnienie rozlane oraz jakości ich życia ze szczególnym uwzględnieniem statusu niesprawności wyrażonego w skali EDSS. W badaniu w Wielkiej Brytanii uczestniczyli chorzy obecni w bazie fundacji MS Trust, dostarczono informacji związanych z typem choroby, faktem nawrotów, stopniem niesprawności). Ogółem pozyskano dane od 2 048 chorych. Większość chorych charakteryzowała się umiarkowaną niesprawnością (EDSS 4-6,5). Zarówno koszty jak i użyteczność przypisana poszczególnym stanom określonym na podstawie skali EDSS okazały się być wysoko skorelowane ze stopniem zaawansowania choroby. Wartości jakości życia według stanów skali EDSS odczytano z wykresu przedstawionego w publikacji za pomocą programu Engauge Digitizer.	Ogółem: 0,510 EDSS 0: 0,923 EDSS 1: 0,839 EDSS 2: 0,727 EDSS 3: 0,577 EDSS 4: 0,628 EDSS 5: 0,520 EDSS 6: 0,469 EDSS 6,5: 0,478 EDSS 7: 0,323 EDSS 8: -0,025 EDSS 9: -0,181

Publikacja	Opis	Jakość życia w skali EQ-5D
<p><i>Kobelt 2006c</i></p>	<p>Publikacja jest częścią europejskiego badania, którego celem było określenie kosztów leczenia chorych na stwardnienie rozlane oraz jakości ich życia ze szczególnym uwzględnieniem statusu niesprawności wyrażonego w skali EDSS. Dostarczono informacji związanych z typem choroby, faktem nawrotów, stopniem niesprawności. Ogółem pozyskano dane od 1 848 chorych, chorzy zostali wyłonieni z bazy Hiszpańskiego Stowarzyszenia Stwardnienia Rozlanego. Średni stopień niesprawności wśród chorych wyniósł 4,5 w skali EDSS (mediana 5). Zarówno koszty jak i użyteczność przypisana poszczególnym stanom określonym na podstawie skali EDSS okazały się być wysoko skorelowane ze stopniem zaawansowania choroby. Wartości jakości życia według stanów skali EDSS odczytano z wykresu przedstawionego w publikacji za pomocą programu Engauge Digitizer.</p>	<p>Ogółem: 0,550 EDSS 0-1: 0,871 EDSS 2: 0,723 EDSS 3: 0,599 EDSS 4: 0,604 EDSS 5: 0,547 EDSS 6: 0,491 EDSS 6,5: 0,437 EDSS 7: 0,442 EDSS 8-9: 0,088</p>
<p><i>Kobelt 2006d</i></p>	<p>Publikacja jest częścią europejskiego badania, którego celem było określenie kosztów leczenia chorych na stwardnienie rozlane oraz jakości ich życia ze szczególnym uwzględnieniem statusu niesprawności wyrażonego w skali EDSS. Dostarczono informacje związane z typem choroby, faktem nawrotów, stopniem niesprawności wśród chorych w Austrii. Ogółem pozyskano dane od 2 995 chorych, chorzy zostali wyłonieni z bazy austriackiego stowarzyszenia chorych. Średni stopień niesprawności wśród chorych wyniósł 4,4 w skali EDSS. Zarówno koszty jak i użyteczność przypisana poszczególnym stanom określonym na podstawie skali EDSS okazały się być wysoko skorelowane ze stopniem zaawansowania choroby. Wartości jakości życia według stanów skali EDSS odczytano z wykresu przedstawionego w publikacji za pomocą programu Engauge Digitizer.</p>	<p>Ogółem: 0,550 EDSS 0-1: 0,887 EDSS 2: 0,728 EDSS 3: 0,585 EDSS 4: 0,580 EDSS 5: 0,531 EDSS 6: 0,527 EDSS 6,5: 0,463 EDSS 7: 0,371 EDSS 8-9: 0,074</p>

Publikacja	Opis	Jakość życia w skali EQ-5D
<i>Kobelt 2006e</i>	Publikacja jest częścią europejskiego badania, którego celem było określenie kosztów leczenia chorych na stwardnienie rozlane oraz jakości ich życia ze szczególnym uwzględnieniem statusu niesprawności wyrażonego w skali EDSS. Dostarczono informacje związane z typem choroby, faktem nawrotów, stopniem niesprawności wśród chorych w Szwajcarii. Ogółem pozyskano dane od 1 101 chorych, chorzy zostali wyłonieni z bazy szwajcarskiego stowarzyszenia chorych. Średni stopień niesprawności wśród chorych wyniósł 4,5 w skali EDSS (mediana 5). Zarówno koszty jak i użyteczność przypisana poszczególnym stanom określonym na podstawie skali EDSS okazały się być wysoko skorelowane ze stopniem zaawansowania choroby. Wartości jakości życia według stanów skali EDSS odczytano z wykresu przedstawionego w publikacji za pomocą programu Engauge Digitizer.	Ogółem: 0,530 EDSS 0-1: 0,889 EDSS 2: 0,779 EDSS 3: 0,622 EDSS 4: 0,607 EDSS 5: 0,569 EDSS 6: 0,574 EDSS 6,5: 0,537 EDSS 7: 0,423 EDSS 8-9: 0,100
<i>Kobelt 2006f</i>	Publikacja jest częścią europejskiego badania, którego celem było określenie kosztów leczenia chorych na stwardnienie rozlane oraz jakości ich życia ze szczególnym uwzględnieniem statusu niesprawności wyrażonego w skali EDSS. Dostarczono informacje związane z typem choroby, faktem nawrotów, stopniem niesprawności wśród chorych w Niemczech. Ogółem pozyskano dane od 2 973 chorych, chorzy zostali wyłonieni z bazy niemieckiego stowarzyszenia chorych oraz z 6 ośrodków. Średni stopień niesprawności wśród chorych wyniósł 3,8 w skali EDSS (mediana 4). Zarówno koszty jak i użyteczność przypisana poszczególnym stanom określonym na podstawie skali EDSS okazały się być wysoko skorelowane ze stopniem zaawansowania choroby. Wartości jakości życia według stanów skali EDSS odczytano z wykresu przedstawionego w publikacji za pomocą programu Engauge Digitizer.	Ogółem: 0,620 EDSS 0-1: 0,868 EDSS 2: 0,721 EDSS 3: 0,641 EDSS 4: 0,630 EDSS 5: 0,571 EDSS 6: 0,510 EDSS 6,5: 0,435 EDSS 7: 0,364 EDSS 8-9: 0,100

Publikacja	Opis	Jakość życia w skali EQ-5D
<i>Kobelt 2006g</i>	Publikacja jest częścią europejskiego badania, którego celem było określenie kosztów leczenia chorych na stwardnienie rozlane oraz jakości ich życia ze szczególnym uwzględnieniem statusu niesprawności wyrażonego w skali EDSS. Dostarczono informacje związane z typem choroby, faktem nawrotów, stopniem niesprawności wśród chorych we Włoszech. Ogółem pozyskano dane od 921 chorych, chorzy zostali wyłonieni z bazy włoskiego stowarzyszenia chorych. Średni stopień niesprawności wśród chorych wyniósł 4,6 w skali EDSS (mediana 5). Zarówno koszty jak i użyteczność przypisana poszczególnym stanom określonym na podstawie skali EDSS okazały się być wysoko skorelowane ze stopniem zaawansowania choroby.	Ogółem: 0,53 EDSS 0-1: 0,80 EDSS 2: 0,68 EDSS 3: 0,62 EDSS 4: 0,62 EDSS 5: 0,52 EDSS 6: 0,45 EDSS 6,5: 0,44 EDSS 7: 0,37 EDSS 8-9: 0,06
<i>Kobelt 2006h</i>	Publikacja jest częścią europejskiego badania, którego celem było określenie kosztów leczenia chorych na stwardnienie rozlane oraz jakości ich życia ze szczególnym uwzględnieniem statusu niesprawności wyrażonego w skali EDSS. Dostarczono informacje związane z typem choroby, faktem nawrotów, stopniem niesprawności wśród chorych w Holandii. Ogółem pozyskano dane od 1 549 chorych, chorzy zostali wyłonieni z bazy holenderskiego stowarzyszenia chorych. Średni stopień niesprawności wśród chorych wyniósł 3,9 w skali EDSS (mediana 4). Zarówno koszty jak i użyteczność przypisana poszczególnym stanom określonym na podstawie skali EDSS okazały się być wysoko skorelowane ze stopniem zaawansowania choroby.	Ogółem: 0,610 EDSS 0-1: 0,850 EDSS 2: 0,697 EDSS 3: 0,626 EDSS 4: 0,635 EDSS 5: 0,594 EDSS 6: 0,500 EDSS 6,5: 0,476 EDSS 7: 0,283 EDSS 8-9: 0,053
<i>Kobelt 2009</i>	Publikacja jest częścią europejskiego badania, którego celem było określenie kosztów leczenia chorych na stwardnienie rozlane oraz jakości ich życia ze szczególnym uwzględnieniem statusu niesprawności wyrażonego w skali EDSS. Dostarczono informacje związane z typem choroby, faktem nawrotów, stopniem niesprawności wśród chorych we Francji. Ogółem pozyskano dane od 1 355 chorych, chorzy zostali wyłonieni z bazy francuskiego stowarzyszenia chorych. Średni stopień niesprawności wśród chorych wyniósł 3,4 w skali EDSS. Zarówno koszty jak i użyteczność przypisana poszczególnym stanom określonym na podstawie skali EDSS okazały się być wysoko skorelowane ze stopniem zaawansowania choroby.	Ogółem: 0,520 EDSS 0-3: 0,686 EDSS 4-5: 0,520 EDSS 6-8: 0,333

Publikacja	Opis	Jakość życia w skali EQ-5D
Kohn 2014a	Celem badania było określenie zależności pomiędzy spowolnionym tempem chodzenia a jakością życia u chorych na stwardnienie rozlane. Do badania włączono 3 670 chorych, których poproszono o wypełnienie kwestionariuszy zawierających pytania dotyczące różnych domen ich życia oraz poszerzonych o pytanie dotyczące tempa chodzenia. Wyniki zostały przełożone na wartość jakości życia w skalach EQ-5D, VAS, SF-12 oraz SF-6D. Spadek wartości jakości życia zaobserwowano w szczególności u grupy chorych, którzy odczuli w większym stopniu ograniczenia związane z szybkością chodzenia.	Spowolniony chód w MS: W ogóle nie: 0,89 Trochę: 0,80 Umiarkowanie: 0,74 Znacznie: 0,69 Bardzo: 0,64
Kohn 2014b	Celem publikacji było określenie minimalnej klinicznie istotnej różnicy (ang. <i>minimal clinically important difference</i>) dla wartości jakości życia wśród chorych na stwardnienie rozlane przy użyciu formularza EQ-5D. Badanie zostało przeprowadzone na 3 044 osobach z populacji północnoamerykańskiej. Autorzy podają wartości EQ-5D dla podgrup chorych wyróżnionych na podstawie wskaźnika PDDS (ang. <i>patient determined disease steps</i>), którego stany stopniowo odpowiadają progresji choroby (1 – choroba o nasileniu łagodnym, 9 – stan przykucia do łóżka).	PDDS 0: 0,900 PDDS 1: 0,834 PDDS 2: 0,734 PDDS 3: 0,730 PDDS 4: 0,689 PDDS 5: 0,662 PDDS 6: 0,649 PDDS 7: 0,616 PDDS 8: 0,463
Liu 2017	Celem publikacji było zmierzenie wpływu stosowania daclizumabu na deklarowane przez pacjentów rezultaty terapii w porównaniu do leczenia domięśniowym interferonem beta-1a. Użyteczność osiągnięta przez 1 841 pacjentów biorących udział w badaniu była oceniana z użyciem kwestionariuszy MSIS-29 i EQ-5D. Deklarowany przez chorych poziom jakości życia został zmierzony na początku badania, a następnie był sprawdzany w 24-tygodniowych odstępach. Wyniki uzyskane z użyciem obu kwestionariuszy wskazały na wyższą skuteczność terapii daclizumabem (wyższe osiągnięte użyteczności). Obliczone średnie wartości jakości życia deklarowane przez chorych w momencie rozpoczęcia badania zostały przedstawione w kolumnie obok.	Wyniki baseline: IM IFNB-1a: 0,745 Daclizumab: 0,740
Mitosek-Szewczyk 2014	Badanie jest badaniem pilotażowym oceny jakości życia chorych na stwardnienie rozlane w Polsce. W 21 ośrodkach zlokalizowanych w całym kraju zebrano dane od 3 521 chorych, których średni stopień niesprawności w skali EDSS wyniósł 3,6. Średni czas od rozpoznania w próbie wyniósł 10,3 lat, natomiast liczba wcześniejszych nawrotów choroby – 5,23. Jakość życia przedstawiona została w standardzie EQ-5D oraz EQ-VAS. Zaobserwowano, że wartość jakości życia obniża się wraz z czasem trwania choroby (współczynnik korelacji rang Spearmana -0,4673). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wartości jakości życia pomiędzy płciami.	Ogółem: 0,80

Publikacja	Opis	Jakość życia w skali EQ-5D
<i>Moore 2004</i>	W badaniu wykorzystano 3 różne metody pomiaru jakości życia chorych na stwardnienie rozlane – EQ-5D, SF-36, MSQL-54. Badanie przeprowadzono na próbie 114 chorych z bazy danych kliniki stwardnienia rozlanego szpitala w Montrealu w Kanadzie. Wykluczono chorych niepełnoletnich oraz osoby powyżej 65. roku życia a także osoby z chorobami towarzyszącymi i z zaburzeniami poznawczymi. Ustalono, że trzy różne metody pomiaru jakości życia u chorych ze stwardnieniem rozlanym nie wykazują statystycznie istotnych różnic między sobą i charakteryzują się dostateczną korelacją. Należy podkreślić, że nie zaobserwowano różnic pomiędzy wynikami uzyskanymi na podstawie formularzy ogólnych i charakterystycznych dla stwardnienia rozlanego.	Ogółem: 0,61 EDSS<3: 0,74 EDSS 3-6: 0,59 EDSS>6: 0,42
<i>Orme 2007</i>	Do badania włączono 2 048 osób, które poprawnie wypełniły wysłany pocztą formularz. Celem badania było określenie jakości życia chorych na stwardnienie rozlane w zależności od stanów zdrowia zdefiniowanych przez skalę APDDS. Autorzy podają jednak także wartości EQ-5D dla części stosowanej skali niesprawności EDSS. Wykazano, że jakość życia charakteryzuje się odwrotną zależnością do stopnia niesprawności. Czas od diagnozy i liczba ostatnich nawrotów choroby wpływają także na jakość życia chorych. Wartości jakości życia w skali EQ-5D odczytano z zamieszczonego w publikacji wykresu za pomocą programu Engauge Digitizer.	Ogółem: 0,491 EDSS 0: 0,870 EDSS 1: 0,800 EDSS 2: 0,703 EDSS 3: 0,579 EDSS 4: 0,610 EDSS 5: 0,515 EDSS 6: 0,461 EDSS 6,5: 0,470 EDSS 7: 0,300 EDSS 8: -0,043 EDSS 9: -0,195
<i>Parkin 2000</i>	Celem publikacji było określenie kosztowej efektywności interferonu beta w leczeniu stwardnienia rozlanego oraz określenie jakości życia chorych. Jakość życia określona została na podstawie badania ankietowego na próbie 50 chorych zarówno w stanie remisji jak i z chorobą nawrotową w szpitalu w Newcastle-Upon-Tyne. Określono, że choroba oraz pogarszający się status niesprawności mają duży wpływ na wartość jakości życia wśród chorych.	EDSS 3: 0,71 EDSS 4: 0,66 EDSS 5: 0,52 EDSS 6: 0,49 EDSS 7: 0,35 Średnia wartość QoL w remisji: 0,604 Średnia wartość QoL w nawrocie: 0,136 (pogorszenie o średnio 0,468)

Publikacja	Opis	Jakość życia w skali EQ-5D
<i>Putzki 2009</i>	<p>Celem badania było określenie jakości życia nieleczonych chorych z diagnozą stwardnienia rozlanego I ocena skutków leczenia interferonem beta-1a. Badanie zostało przeprowadzone w Niemczech na grupie 1 157 osób. Mediana stopnia niesprawności w skali EDSS wyniosła 2. Wykazano, że jakość życia chorych na stwardnienie rozlane jest niższa niż w populacji generalnej i zmniejsza się wraz ze wzrostem stopnia niesprawności. Rozpoczęcie leczenia ma jednakże pozytywny wpływ na jakość życia chorych.</p>	<p>Baseline: 0,75 EDSS 0: 0,87 EDSS 1: 0,84 EDSS 2: 0,77 EDSS 3: 0,68 EDSS 4: 0,65 EDSS 5: 0,59 EDSS 6: 0,51 EDSS >=7: 0,35</p>
<i>Reese 2013</i>	<p>Celem publikacji było prospektywne określenie stanu zdrowia chorych na stwardnienie rozlane poprzez analizę jakości ich życia oraz zdefiniowanie czynników umożliwiających predykcję wartości jakości życia. Do badania włączono 144 chorych na stwardnienie rozlane z różnymi typami choroby (różnymi podtypami progresji choroby). Badanie zostało przeprowadzone w jednej z klinik uniwersyteckich w Niemczech. Określono jakość życia chorych w podziale na poszczególne stopnie niesprawności według skali EDSS oraz podano szacunkową jakość życia dla choroby postępującej pierwotnie i wtórnie oraz w remisji. W celu wyłonienia predyktorów wartości QoL autorzy przeprowadzili analizę regresji liniowej oraz logistycznej. Wartości QoL dla poszczególnych stanów EDSS odczytano z zamieszczonego w publikacji wykresu przy pomocy programu Engauge Digitizer.</p>	<p>SM rzutowo-remisyjne: 0,83 SM pierwotnie postępujące: 0,64 SM wtórnie postępujące: 0,64 EDSS 0: 0,832 EDSS 1: 0,921 EDSS 1,5: 0,889 EDSS 2: 0,865 EDSS 2,5: 0,873 EDSS 3: 0,848 EDSS 3,5: 0,839 EDSS 4: 0,780 EDSS 4,5: 0,749 EDSS 5: 0,687 EDSS 5,5: 0,718 EDSS 6: 0,584 EDSS 6,5: 0,521</p>

Publikacja	Opis	Jakość życia w skali EQ-5D
<i>Ruutinen 2016</i>	Publikacja stanowi opracowanie wyników uzyskanych w badaniu DEFENSE, którego celem było oszacowanie kosztów choroby i jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia pacjentów chorych na stwardnienie rozsiane w Finlandii, a także zmierzenie tego, jak na te zmienne wpływa stopień zaawansowania choroby i występowanie rzutów. W badaniu wzięło udział 553 pacjentów zarejestrowanych w zrzeszeniu pacjentów Finnish Neuro Society. Zostali oni poproszeni o wypełnienie ankiety dotyczącej swoich charakterystyk społeczno-demograficznych, charakterystyki i stopnia zaawansowania choroby, liczby rzutów, zużycia zasobów i jakości życia. W analizie uwzględniono pacjentów z różnymi typami choroby. 44,1% osób biorących udział w ankiecie chorowało na stwardnienie rozsiane o postaci nawracająco-remitującej. Stopień zaawansowania choroby wynosił średnio 4,0 punktu w skali EDSS, zaś osiągnięta średnia użyteczność była równa 0,644. W badaniu dowiedziono, że wraz z postępowaniem stopnia zaawansowania choroby następuje spadek jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia.	EDSS 0: 0,951 EDSS 1: 0,878 EDSS 2: 0,751 EDSS 3: 0,700 EDSS 4: 0,686 EDSS 5: 0,587 EDSS 6: 0,596 EDSS 6,5: 0,483 EDSS 7: 0,431 EDSS 8-9: 0,143
<i>Svensson 2014</i>	Celem publikacji była ocena zużycia zasobów, kosztów oraz określenie jakości życia u chorych na stwardnienie rozsiane z różnym stopniem spastyczności w południowej Szwecji. Do badania 105 włączono chorych z diagnozą stwardnienia rozlanego i stopniem niesprawności wynoszącym co najmniej 4,5 w skali EDSS (założono, że chorzy z EDSS<4,5 mają niskie ryzyko spastyczności). Mediana EDSS wyniosła 6,5.	Ogółem: 0,365 QALY w spastyczności o łagodnym nasileniu: 0,534 QALY w spastyczności o umiarkowanym nasileniu: 0,267 QALY w spastyczności o ciężkim nasileniu: 0,024
<i>Takemoto 2015</i>	Celem badania było określenie różnic pomiędzy wartościami jakości życia chorych na stwardnienie rozsiane, które zostały otrzymane na podstawie różnych algorytmów. Porównano ze sobą algorytm brazylijski oraz algorytm stosowany w Wielkiej Brytanii. Autorzy publikacji podali wartości dla trzech podgrup podzielonych ze względu na poziom niesprawności chorego według skali EDSS. Wykazani statystycznie istotne różnice pomiędzy algorytmami dla dwóch z trzech analizowanych podgrup. Wyniki podane dla algorytmu brazylijskiego okazały się wyższe co do wartości jakości życia, szczególnie dla podgrup charakteryzujących się jakością życia poniżej 0,5.	Wartości QoL podane odpowiednio dla algorytmu brazylijskiego/brytyjskiego: EDSS 0-3: 0,738/0,731* EDSS 4-6,5: 0,533/0,492 EDSS 7-9: 0,387/0,299* *różnice w algorytmach istotne statystycznie

Publikacja	Opis	Jakość życia w skali EQ-5D
<p><i>Versteegh 2016</i></p>	<p>Celem publikacji była odpowiedź na prośbę NICE odnoszącą się do porównania danych dotyczących jakości życia chorych na stwardnienie rozsiane pochodzących z różnych źródeł. Autorzy wykorzystali badania przeprowadzone w Holandii oraz w wielkiej Brytanii oraz zmapowane dane, które pochodziły z badań wykorzystujących formularze używane w określaniu jakości życia chorych na stwardnienie rozsiane. Autorzy podkreślają, że użycie różnych danych może doprowadzić do znacznego zmiany wyników w analizach kosztów użyteczności.</p>	<p>Dane z Wielkiej Brytanii: EDSS 0-2,5: 0,71 EDSS 3-5,5: 0,58 EDSS 6-7,5: 0,44 EDSS 8-9,5: 0,19 Pierwszy nawrót: 0,62 Drugi nawrót: 0,49</p> <p>Dane z Holandii: EDSS 0-2,5: 0,74 EDSS 3-5,5: 0,63 EDSS 6-7,5: 0,52 EDSS 8-9,5: 0,33 Pierwszy nawrót: 0,65 Drugi nawrót: 0,55</p>
<p><i>Zettl 2014</i></p>	<p>Celem publikacji było opisanie aktualnego postępowania w przypadku wystąpienia spastyczności mięśni u osób chorych na stwardnienie rozsiane w Niemczech oraz określenie jakości ich życia. W badaniu uczestniczyło 414 osób w wieku 25-80 lat z 42 ośrodków klinicznych w Niemczech. Wyniki badania wskazały na niższą jakość życia w grupach chorych z wyższym stopniem zaawansowania spastyczności.</p>	<p>Łagodny stopień spastyczności: 0,6 Ciężki stopień spastyczności: 0,3</p>

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

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

17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** chorzy na stwardnienie rozсіяne o przebiegu choroby nawracająco-remitującym (RRMS), w drugiej linii terapii (SOT) oraz w pierwszej linii terapii w przypadku choroby o dużym stopniu aktywności (RES);
- ⊕ **interwencja:** fingolimod (preparat zarejestrowany pod nazwą *Gilenya*®), stosowany jako lek modyfikujący przebieg choroby, zgodnie z dawkowaniem zalecanym w projekcie *Programu lekowego*;
- ⊕ **komparatory:**
 - ⊕ jako pierwsza linia terapii w populacji chorych na stwardnienie rozсіяne o dużym stopniu aktywności (RES): interferon beta oraz jako pierwsza linia terapii w populacji chorych, dla których miano przeciwciał anty-JCV miało wartość ujemną: natalizumab;
 - ⊕ jako druga linia terapii w populacji chorych na stwardnienie rozсіяne (SOT): interferon beta, octan glatirameru;
- ⊕ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia³³;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

17.2.2. Strategia wyszukiwania

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

Tabela 48.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz bazie Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie Medline	Liczba trafień w bazie Cochrane
#1	Sclerosis OR "Relapsing Remitting" OR "Relapsing-Remitting" OR "Remitting-Relapsing" OR "Remitting Relapsing" OR "Acute Relapsing" OR "Acute Fulminating" OR RRMS OR MS OR "chariot disease"	393 378	30753
#2	fingolimod OR Gilenya OR gilenia OR "FTY-720" OR FTY720 OR "FTY 720"	2 391	399
#3	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic	860 273	41819
#4	#1 AND #2 AND #3	46	28
Data wyszukiwania.	n.d.	16.03.2017	17.03.2017

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

³³ W związku z faktem, że w niniejszej analizie rozpatrywano zagadnienie wydłużenia programu lekowego we wskazaniach, w których lek fingolimod był już oceniany przez AOTMiT oraz otrzymał rekomendacje Prezesa AOTMiT [93, 94] w przeglądzie skupiono się wyłącznie na badaniach w populacji docelowej i nie włączano ekonomicznych w populacji obejmującej chorych na RRSM ogółem (np. pierwsza linia leczenia, łagodna lub umiarkowana postać choroby).

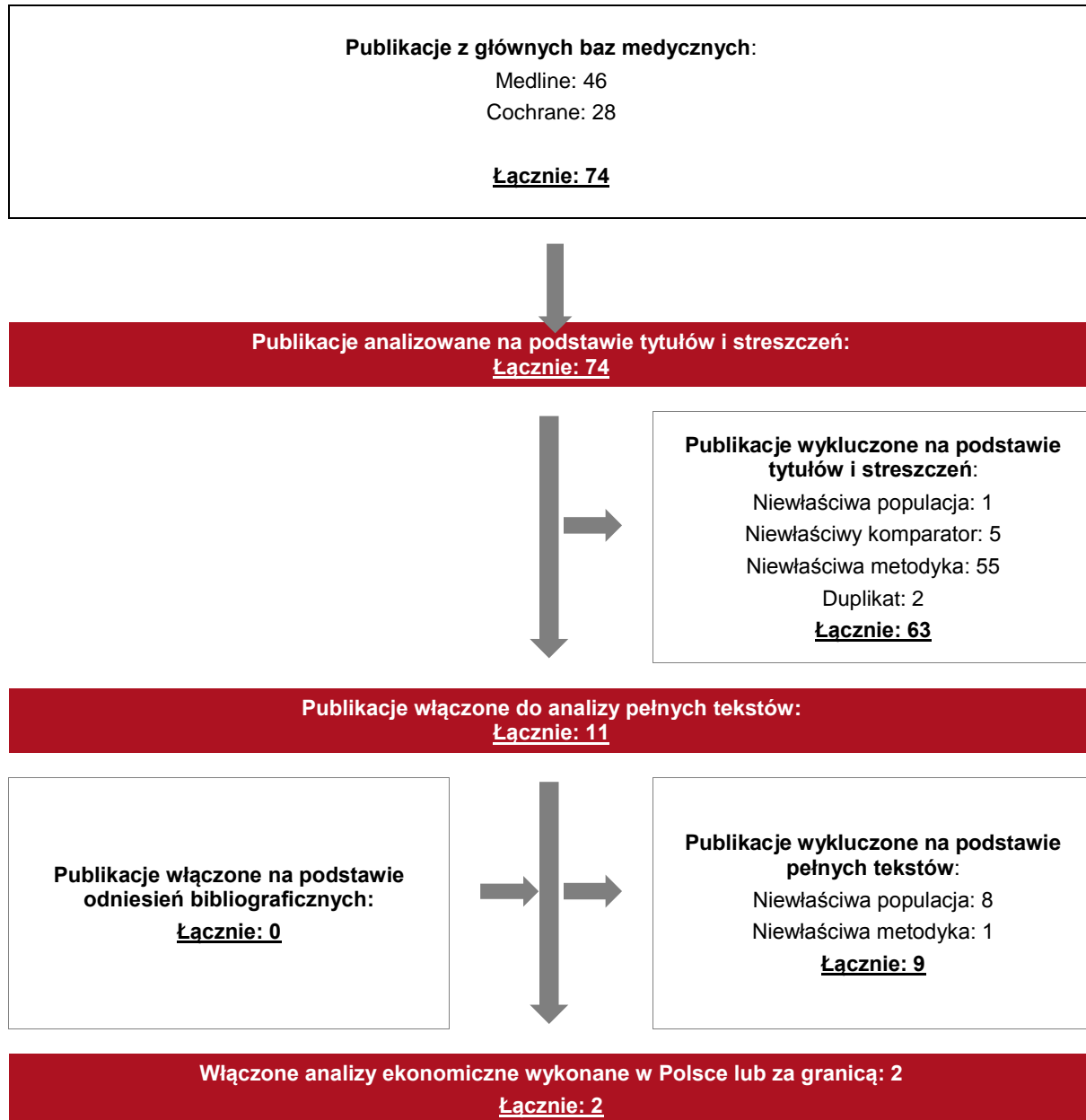
17.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (MD, DŁ). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (GB) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 17.2.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie PRISMA [85], przedstawionym poniżej.

Rysunek 24.

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



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

W wyniku przeglądu bazy informacji medycznej Medline i Cochrane odnaleziono 74 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 2 publikacje prezentujące wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie w pracy odnaleziono 2 analizy ekonomiczne: *O'Day 2015* [76], *Montgomery 2017* [69], w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania fingolimodu w porównaniu z komparatorami zdefiniowanymi w kryteriach włączenia w rozdziale 17.2.1. w leczeniu chorych na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego o wysokiej aktywności (w tym szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby)

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki wskazanych powyżej analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 16.).

17.3. Wycena kosztów uwzględnionych w analizie

17.3.1. Koszty podania i przepisania leków

Tabela 49.

Koszty podania i przepisania leków uwzględnione w analizie podstawowej

Terapia	Kod procedury	Nazwa procedury	Wartość punktowa	Cena punktu (PLN)	Koszt jednorazowy	Średnia liczba świadczeń w roku	Koszt roczny (PLN)
FIN	5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	52	104	4	416
NAT	5.08.07.0000004	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	9	52	468	13,04	6 104,89
IFN	5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	52	104	4	416
peg IFN	5.08.07.0000005	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	52	104	4	416
GA	5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	52	104	4	416
FD	5.08.07.0000005	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem	2	52	104	4	416

Terapia	Kod procedury	Nazwa procedury	Wartość punktowa	Cena punktu (PLN)	Koszt jednorazowy	Średnia liczba świadczeń w roku	Koszt roczny (PLN)
		programu					

17.3.2. Koszty monitorowania i diagnostyki

Tabela 50.
Koszty monitorowania terapii uwzględnionych w analizie

Terapia	Roczny koszt monitorowania terapii (PLN)
FNG	1 248
NAT	
IFN	1 248
peg IFN	
GA	
FD	

17.3.3. Koszty leczenia rzutu choroby

Tabela 51.
Roczny koszt leczenia rzutów choroby (PLN)

	FIN	BSC	NAT	IFN	GA	FD
SOT	558,81	1 546,22	558,81	920,00	845,00	1 058,51
RES	788,91	4 008,34	788,91	1 150,09	1 075,09	1 288,60

17.3.4. Koszty sprzętu medycznego i rehabilitacji

Tabela 52.

Koszt sprzętu medycznego i rehabilitacji uwzględniony w analizie

Koszt korzystania ze sprzętu medycznego i koszt rehabilitacji - średni roczny koszt wydatków w perspektywie NFZ i wspólnej na jednego pacjenta chorego na poszczególne postaci SM	Sprzęt medyczny – p. NFZ	Sprzęt medyczny – p. wspólna	Rehabilitacja
RRMS	19,69	24,19	2 693,65
RES RRMS	29,49	34,24	2 757,28
Postać wtórnie postępująca	164,49	171,84	2 603,74

17.3.5. Koszty PML

Tabela 53.

Koszt PML uwzględniony w analizie

Parametr	Umiarkowane PML	Łagodne PML	Ciężkie PML
Odsetek pacjentów	50%	13%	37%
Koszt	5 262,78	2 799,00	23 117,00
Koszt średni	11 548,55		

17.4. Uzasadnienie kwalifikacji technologii wnioskowanej do istniejącej grupy limitowej

Na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [73] aktualnego na dzień składania wniosku refundacyjnego ustalono, że lek Gilenya® jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej 1105.0 *Fingolimod* w postaci kapsułek twardych 0,5 mg. W związku z powyższym przyjęto, że w przypadku rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla leku Gilenya® pozostanie on refundowany w ramach istniejącej już grupy limitowej 1105.0.

Lek jest już refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej, w związku z czym nie istnieje potrzeba tworzenia nowej grupy limitowej. Objęcie refundacją FIN w ramach *Programu lekowego* może nastąpić w drodze refundacji w ramach obecnej grupy limitowej 1105.0 *Fingolimod*.

17.5. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 54.

Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. - rozdział 8.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 11.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 17.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 10.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastępienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 10.
5.2.	dotaddkowego roku życia, wynikającego z zastępienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 10.
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	n/d
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 9.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 14.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 17.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK, rozdział 11.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 11.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-6., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 11.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia 	TAK

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), <ul style="list-style-type: none"> • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

18. Spis tabel

Tabela 1. Estymowana roczna częstość rzutów po uwzględnieniu braku różnic w skuteczności w ramionach FIN i NAT	39
Tabela 2. Oszacowania jakości życia w publikacjach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego uzależnione od skali EDSS.....	53
Tabela 3. Oszacowania jakości życia w przedziałach EDSS w modelu Markowa	57
Tabela 4. Parametryczne rozkłady prawdopodobieństwa	60
Tabela 5. Oszacowania parametrów funkcji czasu do EDSS w określonym stopniu	61
Tabela 6. Przyjęte założenia dotyczące leczenia po progresji choroby.....	66
Tabela 7. Liczba rzutów w ciągu roku (ARR).....	67
Tabela 8. Obniżki użyteczności wynikające z rzutów po progresji	67
Tabela 9. Składowe użyteczności zastosowane w modelu Markowa	69
Tabela 10. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	74
Tabela 11. Charakterystyka kosztowa Gilenya®	75
Tabela 12. Koszt roczny terapii przed progresją choroby (PLN)	77
Tabela 13. Koszt roczny leczenia po progresji choroby (PLN)	77
Tabela 14. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	78
Tabela 15. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatorów, inkrementalnych wartości QALY, inkrementalnych kosztów, wartości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i ceny progowej leku [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego	82

Tabela 16. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatorów, inkrementalnych wartości QALY, inkrementalnych kosztów, wartości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i ceny progowej leku ██████████ z perspektywy wspólnej	83
Tabela 17. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatorów, inkrementalnych wartości QALY, inkrementalnych kosztów, wartości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i ceny progowej leku ██████████ z perspektywy płatnika publicznego	84
Tabela 18. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatorów, inkrementalnych wartości QALY, inkrementalnych kosztów, wartości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i ceny progowej leku ██████████ z perspektywy wspólnej	85
Tabela 19. Ceny, przy których wskaźnik CUR FIN jest równy wskaźnikowi CUR dla komparatorów w populacji SOT RRSM.....	89
Tabela 20. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych	91
Tabela 21. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania FIN vs NAT w populacji RES RRSM w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - ██████████ w perspektywie płatnika publicznego	97
Tabela 22. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania FIN vs NAT w populacji RES RRSM w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - ██████████ w perspektywie płatnika publicznego.....	104
Tabela 23. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania FIN vs NAT w populacji RES RRSM w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - ██████████ w perspektywie wspólnej	109

Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania FIN vs NAT w populacji RES RRSM w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - ██████████ w perspektywie wspólnej.....	115
Tabela 25. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania FIN vs IFN w populacji RES RRSM w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - ██████████ w perspektywie płatnika publicznego	121
Tabela 26. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania FIN vs IFN w populacji RES RRSM w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - ██████████ w perspektywie płatnika publicznego	126
Tabela 27. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania FIN vs IFN w populacji RES RRSM w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - ██████████ w perspektywie wspólnej	131
Tabela 28. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania FIN vs IFN w populacji RES RRSM w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - ██████████ w perspektywie wspólnej.....	137
Tabela 29. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania FIN vs IFN w populacji SOT RRSM w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - ██████████ w perspektywie płatnika publicznego	142
Tabela 30. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania FIN vs IFN w populacji SOT RRSM w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - ██████████ w perspektywie płatnika publicznego.....	147
Tabela 31. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania FIN vs IFN w populacji SOT RRSM w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - ██████████ w perspektywie wspólnej.....	154
Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania FIN vs IFN w populacji SOT RRSM w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - ██████████ w perspektywie wspólnej.....	160

Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania FIN vs GA w populacji SOT RRSM w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - ██████████ w perspektywie płatnika publicznego	166
Tabela 34. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania FIN vs GA w populacji SOT RRSM w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - ██████████ w perspektywie płatnika publicznego.....	172
Tabela 35. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania FIN vs GA w populacji SOT RRSM w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - ██████████ w perspektywie wspólnej	178
Tabela 36. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania FIN vs GA w populacji SOT RRSM w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - ██████████ w perspektywie wspólnej.....	184
Tabela 37. Ceny progowe leku Gilenya® w perspektywie płatnika publicznego	190
Tabela 38. Ceny progowe leku Gilenya® w perspektywie wspólnej.....	193
Tabela 39. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości	198
Tabela 40. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości.....	200
Tabela 41. Wyniki walidacji wewnętrznej (perspektywa płatnika publicznego, ██████████ ██████████.....	204
Tabela 42. Założenia do walidacji PML	214
Tabela 43. Odsetek pacjentów bez PML	215
Tabela 44. Wyniki analizy O'Day 2015	221
Tabela 45. Wyniki analizy Montgomery 2017	223

Tabela 46. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	228
Tabela 47. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych	231
Tabela 48. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz bazie Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	244
Tabela 49. Koszty podania i przepisania leków uwzględnione w analizie podstawowej	248
Tabela 50. Koszty monitorowania terapii uwzględnionych w analizie.....	249
Tabela 51. Roczny koszt leczenia rzutów choroby (PLN)	249
Tabela 52. Koszt sprzętu medycznego i rehabilitacji uwzględniony w analizie.....	250
Tabela 53. Koszt PML uwzględniony w analizie	250
Tabela 54. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	251

19. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu Markowa	32
Rysunek 2. Czas przeżycia całkowitego	35
Rysunek 3. Czas do progresji do SPSM w populacji RES RRSM.....	37
Rysunek 4. Czas do progresji do SPSM w populacji SOT RRSM.....	37
Rysunek 5. Czas do dwóch lub więcej rzutów w populacji RES RRSM (brak różnic w skuteczności FIN i NAT)	40
Rysunek 6. Czas do dwóch lub więcej rzutów w populacji SOT RRSM (brak różnic w skuteczności FIN i NAT)	40
Rysunek 7. Czas do progresji niesprawności w populacji RES RRSM (brak różnic w skuteczności FIN i NAT)	42
Rysunek 8. Czas do progresji niesprawności w populacji SOT RRSM (brak różnic w skuteczności FIN i NAT)	42
Rysunek 9. Czas do zmian w obrazach MRI w populacji RES RRSM (brak różnic w skuteczności FIN i NAT)	45
Rysunek 10. Czas do zmian w obrazach MRI w populacji SOT RRSM (brak różnic w skuteczności FIN i NAT)	45
Rysunek 11. Czas do stwierdzenia nieskuteczności leczenia w populacji RES RRSM.....	46
Rysunek 12. Czas do stwierdzenia nieskuteczności leczenia w populacji SOT RRSM.....	46
Rysunek 13. Krzywe dożycia dla braku wystąpienia działań niepożądanych powodujących wyłączenie z leczenia z wykorzystaniem technologii wnioskowanej oraz komparatorów.....	48

Rysunek 14. Czas do przerwania leczenia w populacji RES RRSM	49
Rysunek 15. Czas do przerwania leczenia w populacji SOT RRSM	49
Rysunek 16. Dopasowanie rozkładów do danych Kaplana-Meiera czasu do osiągnięcia niesprawności	61
Rysunek 17. Struktura chorych ze względu na stopień niesprawności EDSS w zależności od czasu od rozpoczęcia choroby	62
Rysunek 18. Czas przeżycia całkowitego	71



Rysunek 23. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych	229
Rysunek 24. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	246

20. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment)*, Warszawa 2016
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Tecfidera (fumaran dimetylu) we wskazaniu: Leczenie stwardnienia rozsianego u dorosłych pacjentów w ramach programu lekowego*, Analiza weryfikacyjna nr. AOTM-OT-4351-30/2014
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją leku Tysabri® (natalizumab) we wskazaniu: Lek stosowany w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”*, Analiza weryfikacyjna nr. OT.4351.10.2016
4. Ahmad H., Taylor B.V., van der Mei I. i in., *The impact of multiple sclerosis severity on health state utility values: Evidence from Australia*, *Mult Scler.* 2016 Sep 1:1352458516672014. doi:10.1177/1352458516672014.
5. Allen F., Montgomery S., Maruszczak M., i in., *Convergence yet continued complexity: a systematic review and critique of health economic models of relapsing-remitting multiple sclerosis in the United Kingdom*, *Value in Health* 2015, 18(6), 925-938
6. Arnal-Garcia C., Del Campo Amigo-Jorriin M., Lopez-Real A.M. i in., *Long-term effectiveness of glatiramer acetate in clinical practice conditions*, *Journal of Clinical Neuroscience* 2014, 21 (12): 2212-2218
7. Arroyo González R., Kita M., Crayton H. i in., *Alemtuzumab improves quality-of-life outcomes compared with subcutaneous interferon beta-1a in patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis*, *Mult Scler.* 2016 Nov 1:1352458516677589. doi: 10.1177/1352458516677589.
8. Berg J., Lindgren P., Fredrikson S., Kobelt G., *Costs and quality of life of multiple sclerosis in Sweden*, *Eur J Health Econ.* 2006 Sep;7 Suppl 2:S75-85
9. Broła W., *Rejestr Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym, Innowacje w leczeniu stwardnienia rozsianego, a rozwiązania systemowe - ocena dostępności w Polsce*, Warszawa, 26 kwietnia 2016

10. Butzkueven H., Kappos L., Pellegrini F., *Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: interim observational programme results*, *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:1190–1197
11. Calabresi P., Kieseier B., Arnold D. i in., *Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study*, *Lancet Neurol* 2014, 13 (7): 657-65
12. Charakterystyka Produktu Leczniczego Gilenya[®] zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
13. Cohen J., Barkhof F., Comi G. i in., *Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis*, *N Engl J Med* 2010, 362: 402-415
14. Cohen J., Barkhof F., Comi G. i in., *Fingolimod versus intramuscular interferon in patient subgroups from TRANSFORMS*, *J Neurol* 2013, 260: 2023-2032
15. Confavreux C, Vukusic S. *The clinical course of multiple sclerosis*, *Handb Clin Neurol*. 2014;122:343-69.
16. Crawford J.D., Mclvor G.P., *Stress management for multiple sclerosis patients*, *PsycholReports* 1987, 61(2):423–429
17. CRD and CHE Technology Assessment Group, *Evidence Review Group's (ERG)'s assessment of the submission to NICE on the use of fingolimod for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis; Report commissioned by the NIHR HTA Programme*, 2011.
18. Dane dostarczone przez Zamawiającego
19. Devonshire V., Havrdova E., Radue E. i in., *Relapse and disability outcomes in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: Subgroup analyses of the double-blind, randomised, placebo-controlled FREEDOMS study*, *The Lancet Neurology* 2012, 11 (5): 420-428
20. Drummond M., *Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia*, Gdańsk 2003, rozdział 8, s.260-264
21. Ebers G.C. i in., *Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group*, *Lancet*. 1998 Nov 7;352(9139):1498-504

-
22. European Medicines Agency, *Assessment report Gilenya. Procedure No. EMEA/H/C/2202*, 2011, 1-117
 23. Fisk J.D., Brown M.G., Sketris I.S. i in., *A comparison of health utility measures for the evaluation of multiple sclerosis treatments*, J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005 Jan;76(1):58-63
 24. Flachenecker P., Henze T., Zettl U.K., *Spasticity in patients with multiple sclerosis—clinical characteristics, treatment and quality of life*, Acta Neurol Scand. 2014 Mar;129(3):154-62.
 25. Fogarty E., Walsh C., Adams R. i in., *Relating health-related Quality of Life to disability progression in multiple sclerosis, using the 5-level EQ-5D*, Mult Scler. 2013 Aug;19(9):1190-6.
 26. Foley F.W., Bedell J.R., LaRocca N.G., Scheinberg L.C., *Efficacy of stress inoculation training in coping with multiple sclerosis*, J Counsel Clin Psychol 1987, 55(6):919–922
 27. Ford C., Johnson K., Lisak R. i in., *A prospective open-label study of glatiramer acetate: over a decade of continuous use in multiple sclerosis patients*, Multiple sclerosis 2006, 12 (3): 309-320
 28. Fox R.J., Miller D.H., Phillips J.T. i in., *CONFIRM Study Investigators.. 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
 29. Gani R., Giovannoni G., Bates D. i in., *Cost-effectiveness analyses of natalizumab (Tysabri) compared with other disease-modifying therapies for people with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK*, Pharmacoeconomics. 2008;26(7):617-27.
 30. Havrdova E., Kappos L., Cohen J. i in., *Clinical and magnetic resonance imaging outcomes in subgroups of patients with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis treated with fingolimod (FTY720): Results from the FREEDOMS and TRANSFORMS phase 3 studies*, Conference: 5th Joint Triennial Congress of the European and Americas Committees for Treatment and Research in Multiple Sclerosis Amsterdam Netherlands 2011, 17 (10 SUPPL. 1): S200 (abstrakt konferencyjny i poster)
 31. Hawton A, Green C., *Health Utilities for Multiple Sclerosis*, Value Health. 2016 Jun;19(4):460-8.
-

-
32. Hemmett L., Holmes J., Barnes M., Russell N., *What drives quality of life in multiple sclerosis?*, QJM. 2004 Oct;97(10):671-6.
 33. Henriksson F., Fredrikson S., Masterman T., Jönsson B., *Costs, quality of life and disease severity in multiple sclerosis: a cross-sectional study in Sweden*, Eur J Neurol. 2001 Jan;8(1):27-35.
 34. HTA Consulting, *Natalizumab (Tysabri®) w długoterminowej terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego oraz u pacjentów z obecnością przeciwciał anti-JCV, Analiza ekonomiczna*, Wersja 1.0, Kraków 2015
 35. Hutchinson M., Fox R. J., Havrdova E. i in., *Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and mixed treatment comparison*, Current Medical Research and Opinion. 2014, 30 (4): 613-627
 36. Johnson K.P., Brooks B., Ford C. i in., *Glatiramer acetate (Copaxone): comparison of continuous versus delayed therapy in a six-year organized multiple sclerosis trial*, Multiple sclerosis 2003, 9 (6): 585-591
 37. ISPOR Task Force Report: *Budget Impact Analysis – Principles of good practice: report of the ISPOR 2012 budget impact analysis good practice II Task Force*, DRAFT , 29 kwietnia 2013
 38. Izquierdo G., Garcia-Agua Soler N., Rus M. i in., *Effectiveness of glatiramer acetate compared to other multiple sclerosis therapies*, Brain and Behavior 2015, 5 (6): e00337
 39. ██████████. i in., *Gilenya® (fingolimod) w leczeniu chorych na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego o wysokiej aktywności (w tym szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby) – analiza wpływu na budżet*
 40. Kappos L., Gold R., Arnold D.L. i in., *Quality of life outcomes with BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the DEFINE study*, Mult Scler. 2014 Feb;20(2):243-52.
 41. Kappos L., O'Connor P., Radue E., i in., *Long-term effect of fingolimod in multiple sclerosis, the randomized FREEDOMS extension trial*, American Academy of Neurology 2015, 84(15), 1582–1591
 42. Kappos L., Radue E.W., O'Connor P. i in., *A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis*, N Engl J Med. 2010 Feb 4;362(5):387-401.
-

-
43. Karabudak R., Karampampa K., Çalışkan Z., TRIBUNE Study Group, *Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from Turkey*, J Med Econ. 2015 Jan;18(1):69-75.
 44. Khan F., Pallant J.F., Brand C., Kilpatrick T.J., *Effectiveness of rehabilitation intervention in persons with multiple sclerosis: a randomised controlled trial*, J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008;79:1230–1235. doi:10.1136/jnnp.2007.133777
 45. Khatri B.O., Pelletier J., Kappos L. i in., *Effect of prior treatment status and reasons for discontinuation on the efficacy and safety of fingolimod vs. interferon β -1a intramuscular: Subgroup analyses of the Trial Assessing Injectable Interferon vs. Fingolimod Oral in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis (TRANSFORMS)*, Multiple Sclerosis and Related Disorders 2014, 3: 355-363
 46. Kieseier B.C., Arnold D.L., Balcer L.J. i in., *Peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE*, Mult Scler. 2015 Jul;21(8):1025-35.
 47. Kobelt G., *Costs and quality of life for patients with multiple sclerosis in Belgium*, Eur J Health Econ. 2006 Sep;7 Suppl 2:S24-33.
 48. Kobelt G., Berg J., Lindgren P. i in., *Costs and quality of life of multiple sclerosis in the United Kingdom*, Eur J Health Econ. 2006 Sep;7 Suppl 2:S96-104.
 49. Kobelt G., Berg J., Lindgren P. i in., *Costs and quality of life of multiple sclerosis in Spain*, Eur J Health Econ. 2006 Sep;7 Suppl2:S65-74.
 50. Kobelt G., Berg J., Lindgren P. i in., *Costs and quality of life of multiple sclerosis in Austria*, Eur J Health Econ. 2006 Sep;7 Suppl 2:S14-23.
 51. Kobelt G., Berg J., Lindgren P. i in., *Costs and quality of life of multiple sclerosis in Switzerland*, Eur J Health Econ. 2006 Sep;7 Suppl 2:S86-95.
 52. Kobelt G., Berg J., Lindgren P. i in., *Costs and quality of life of multiple sclerosis in Germany*, Eur J Health Econ. 2006 Sep;7 Suppl 2:S34-44.
 53. Kobelt G., Berg J., Lindgren P. i in., *Costs and quality of life of multiple sclerosis in Italy*, Eur J Health Econ. 2006 Sep;7 Suppl 2:S45-54.
 54. Kobelt G., Berg J., Lindgren P. i in., *Costs and quality of life in multiple sclerosis in The Netherlands*, Eur J Health Econ. 2006 Sep;7 Suppl 2:S55-64.
-

-
55. Kobelt G, Texier-Richard B, Lindgren P., *The long-term cost of multiple sclerosis in France and potential changes with disease-modifying interventions*, *Mult Scler.* 2009 Jun;15(6):741-51.
56. Koch M., Uyttenboogaart M., A van Harten and J De Keyser, *Factor associated with the risk of secondary progression in multiple sclerosis*, *Multiple Sclerosis* 2008; 14: 799-803
57. Kohn C.G., Baker W.L., Sidovar M.F., Coleman C.I., *Walking speed and health-related quality of life in multiple sclerosis*, *Patient.* 2014;7(1):55-61.
58. Kohn C.G., Sidovar M.F., Kaur K. i in., *Estimating a minimal clinically important difference for the EuroQol 5-Dimension health status index in persons with multiple sclerosis*, *Health Qual Life Outcomes.* 2014 May 5;12:66.
59. ██████████ Gilenya[®] (fingolimod) w leczeniu chorych na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego o wysokiej aktywności (w tym szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby) – analiza problemu decyzyjnego
60. ██████████ i in., *Gilenya[®] (fingolimod) w leczeniu chorych na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego o wysokiej aktywności (w tym szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby) – analiza kliniczna*
61. Kremenutzky M, O'Connor P., Hohlfeld Reinhard. i in., *Impact of prior treatment status and reasons for discontinuation on the efficacy and safety of fingolimod: Subgroup analyses of the Fingolimod Research Evaluating Effects of Daily Oral Therapy in Multiple Sclerosis (FREEDOMS) study*, *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2014, 3:341–349
62. Liu Y., Vollmer T., Havrdova E., *Impact of daclizumab versus interferon beta-1a on patient-reported outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis*, *Mult Scler Relat Disord.* 2017 Jan;11:18-24.
63. Malcomson K.S., Dunwoody L., Lowe-Strong A.S., *Psychosocial interventions in people with multiple sclerosis. A review*, *J Neurol*, 2007, nr 254, str. 1–13
64. Mitosek-Szewczyk K., Kułakowska A., Bartosik-Psujek H. i in., *Quality of life in Polish patients with multiple sclerosis*, *Advances in Medical Sciences*, Volume 59, Issue 1, March 2014, Pages 34-38,
-

-
65. Mohr D.C., Boudewyn A.C., Goodkin D.E. i in., *Comparative outcomes for individual cognitive behaviour, supportive expressive group psychotherapy and sertraline for the treatment of depression in multiple sclerosis*, JConsult Clin Psychol 2001, 39(6):942–949
 66. Mohr D.C., Goodkin D.E., *Treatment of Depression in Multiple Sclerosis: Review and Meta-analysis*, Clinical Psychology: Science and Practice 1999, 6(1):1-9
 67. Mohr D.C., Hart S.L., Julian L. i in., *Telephone administered psychotherapy for depression*, Arch Gen Psychiatry 2005, 62(9):1007–1014
 68. Mohr D.C., Likosky W., Bertagnolli A. i in., *Telephone administered cognitive behavioural therapy for the treatment of depressive symptoms in multiple sclerosis*, J Counsel Clin Psychol 2000, 68(2):356–361
 69. Montgomery S.M., Maruszczak M.J., Slater D. i in., *A discrete event simulation to model the cost-utility of fingolimod and natalizumab in rapidly evolving severe relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK*, J Med Econ. 2017 Jan 23:1-9.
 70. Moore F., Wolfson C., Alexandrov L., Lapierre Y., *Do general and multiple sclerosis-specific quality of life instruments differ?*, Can J Neurol Sci. 2004 Feb;31(1):64-71
 71. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
 72. NFZ, Komunikaty DGL - Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń 2016 – grudzień 2016), <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/> (data dostępu: 27.03.2017 r.)
 73. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2017 r., <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/>
 74. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2016 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012–2014; M.P. 2016 nr 0 poz. 1030
 75. O'Connor P., Goodman A., Kappos L., *Long-term safety and effectiveness of natalizumab redosin and treatment in the strata MS Study*. American Academy of Neurology 2014 83(1):78-86
-

-
76. O'Day K., Meyer K., Stafkey-Mailey D. i Watson C., *Cost-effectiveness of natalizumab vs fingolimod for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: analyses in Sweden*, J Med Econ. 2015 Apr;18(4):295-302.
77. Orlewska E., *Podstawy farmakoeconomiki*, Warszawa 1999, s.180-192.
78. Orme M., Kerrigan J., Tyas D. i in., *The effect of disease, functional status, and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK*, Value Health. 2007 Jan-Feb;10(1):54-60.
79. Parkin D., Jacoby A., McNamee P. i in., *Treatment of multiple sclerosis with interferon beta: an appraisal of cost-effectiveness and quality of life*, J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000 Feb;68(2):144-9.
80. Pasek J., Opara J., Pasek T. i in., *Rehabilitacja w stwardnieniu rozlanym – wyzwanie współczesnej medycyny*, Aktualna Neurologia, 2009, 9 (4), str. 272
81. Patti F., Pappalardo A., Florio C. i in., *Effects of interferon beta-1a and -1b over time: 6-year results of an observational head-to-head study*, Acta Neurologica Scandinavica 2006, 113 (4): 241-7
82. Pavlovic D., Patera A., Nyberg F., I in., *Progressive multifocal leukoencephalopathy: current treatment options and future perspectives*, Ther Adv Neurol Disord 2015, Vol. 8(6) 255 –273
83. Peninsula Technology Assessment Group (PenTAG), Peninsula Medical School Wessex, Institute for Health Research and Development, University of Southampton, *The effectiveness and cost-effectiveness of natalizumab for multiple sclerosis: an evidence review of the submission from Biogen; Report commissioned by: NHS R&D HTA Programme on behalf of NICE*, 2007.
84. Plavina T., Subramanyam M, Bloomgren G., *Anti-JCV Antibody Levels in Serum or Plasma Further Define Risk of Natalizumab Associated PML*. Ann Neurol. 2014 Dec;76(6):802-12
85. PRISMA Statement, <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu: 02.02.2017)
86. Polman C.H., O'Connor P.W., Havrdova E. i in., *A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis*, New England Journal of Medicine 2006, 354 (9):899-910
-

-
87. Prosperini L.; Sacca F.; Cordioli C. i in., *Real-world effectiveness of natalizumab and fingolimod compared with self-injectable drugs in non-responders and in treatment-naive patients with multiple sclerosis*, Journal of Neurology 2016, pp: 1-11
88. Prosser L.A., Kuntz K.M., Bar-Or A., Weinstein M.C., *Patient and community preferences for treatments and health states in multiple sclerosis*, Mult Scler. 2003 Jun;9(3):311-9.
89. Prosser L.A., Kuntz K.M., Bar-Or A. i Weinstein M.C., *Cost-effectiveness of interferon beta-1a, interferon beta-1b, and glatiramer acetate in newly diagnosed non-primary progressive multiple sclerosis*, Value Health. 2004 Sep-Oct;7(5):554-68.
90. Putzki N., Fischer J., Gottwald K. i in., *Quality of life in 1000 patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis*, Eur J Neurol. 2009 Jun;16(6):713-20
91. Radue E., O'Connor P., Polman C. i in., *Impact of Fingolimod Therapy on Magnetic Resonance Imaging Outcomes in Patients With Multiple Sclerosis*, Arch Neurol. 2012, 69 (10): 1259-1269
92. Reese J.P., Wienemann G., John A., *Preference-based Health status in a German outpatient cohort with multiple sclerosis*, Health Qual Life Outcomes. 2013 Oct 3;11:162.
93. Rekomendacja nr 76/2012 z dnia 8 października 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Gilenya (fingolimod) 0,5 mg, 28 kaps., EAN: 5909990856480 we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu, http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/070/REK/RP_76_2012_Gilenya.pdf (dostęp online 16.03.2017)
94. Rekomendacja nr 78/2015 z dnia 2 października 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Gilenya (fingolimod) 0,5 mg, kapsułki twarde, 28 kaps., w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/098/REK/RP_78_2015_Gilenia.pdf (dostęp online 16.03.2017)
95. Rio J., Tintore M., Nos C. i in., *Interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: An eight years experience in a specialist multiple sclerosis Centre*, Journal of Neurology 2005, 252 (7): 795-800
-

-
96. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=767&ma=019625> (data dostępu: 02.02.2017 r.)
 97. Ruutiainen J., Viita A.M., Hahl J., *Burden of illness in multiple sclerosis (DEFENSE) study: the costs and quality-of-life of Finnish patients with multiple sclerosis*, J Med Econ. 2016;19(1):21-33.
 98. Scalfari A., Volker K., Cutter G., *Mortality n patierns with Multiple Sclerosis*, American Academy of Neurology 2013, 81(2), 184-192
 99. Schwab N., Schneider-Hohendorf T., Pigolet B., *Therapy with natalizumab is associated with high JCV seroconversion and rising JCV index values*, American Academy of Neurology 2016, 3(1): e195, 1-9.
 100. Shah V, Toshniwal H., Shevkani M., *Clinical profile and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV Infected Indian Patients*, Journal of the Association of Physicians of India, 65: 40-45.
 101. Sindic C.J.M., Seelldrayers P., Vande Gaer L. i in., *Long-term follow up of glatiramer acetate compassionate use in Belgium*, Acta Neurologica Belgica 2005, 105 (2): 81-85
 102. Strona internetowa *Baza Demografia*: <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/> (dostęp online 13.02.2017)
 103. Strona internetowa *Engauge Digitizer*: <http://markummitchell.github.io/engauge-digitizer/> (dostęp online 13.02.2017)
 104. "Stwardnienie rozсіяne - zarządzanie chorobą. Propozycje rozwiązań problemów", praca zbiorowa pod red. dr Małgorzaty Gałązki-Sobotki, Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelni Łazarskiego, Warszawa 2016
 105. Svensson J., Borg S., Nilsson P., *Costs and quality of life in multiple sclerosis patients with spasticity*, Acta Neurol Scand. 2014 Jan;129(1):13-20.
-

-
106. Takemoto M.L., Lopes da Silva N., Ribeiro-Pereira A.C., *Differences in utility scores obtained through Brazilian and UK value sets: a cross-sectional study*, Health Qual Life Outcomes. 2015 Aug 6;13:119.
 107. Tappenden P., Chilcot J., O'Hagan T., *Cost effectiveness of beta interferons and glatiramer acetate in the management of multiple sclerosis. Final report to the National Institute for Clinical Excellence*. University of Sheffield
 108. Tesar N., Baumhackl U., Kopp M., Gunther V., *Effects of psychological group therapy in patients with multiple sclerosis*, Acta Scand 2003, 107(6):394–399
 109. Tremlett H., Zhao Y., Devonshire V., *Natural history of secondary-progressive multiple sclerosis*, Multiple Sclerosis 2008; 14: 314-324
 110. Trojano M, Pellegrini F., Fuiani A., *New Natural History of Interferon-β – Treated Relapsing Multiple Sclerosis*, Ann Neurol 2007; 61:300-306
 111. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
 112. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
 113. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696 z poz. zm.)
 114. Versteegh M., *Impact on the Incremental Cost-Effectiveness Ratio of Using Alternatives to EQ-5D in a Markov Model for Multiple Sclerosis*, Pharmacoeconomics. 2016 Nov;34(11):1133-1144.
 115. Visschedijk M.A., Pfenning L.E., Polman C.H., Ploeg H.K., *Development of a cognitive behavioural group intervention programme for patients with multiple sclerosis: an exploratory study*, Psychol Rep 2004(3), 95:735–746
 116. Załącznik nr 1m do zarządzenia Nr 80/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2013 r.
 117. Zarządzenie nr 100/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 21 września 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe)
-

-
118. Zarządzenie nr 117/2016/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 1 grudnia 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne
 119. Zarządzenie nr 56/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień
 120. Zarządzenie nr 63/2016/DSM Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju lecznictwo uzdrowiskowe
 121. Zarządzenie nr 80/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju rehabilitacja lecznicza oraz Zarządzenia zmieniające z lat późniejszych
 122. Zettl U.K., Henze T., Essner U., *Burden of disease in multiple sclerosis patients with spasticity in Germany: mobility improvement study (Move I)*, Eur J Health Econ. 2014 Dec;15(9):953-66
-