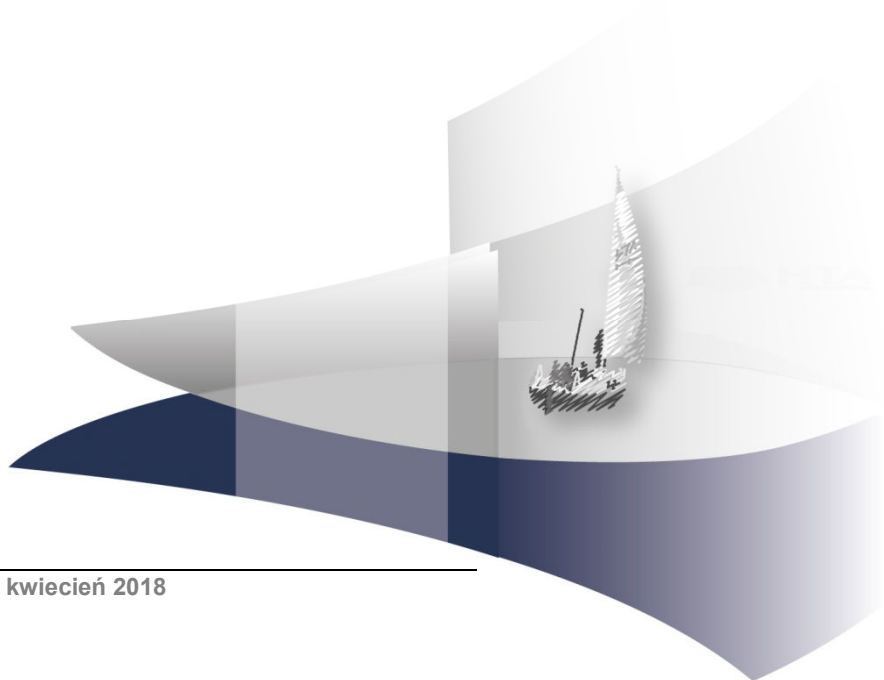


ANALIZA EKONOMICZNA

ALEMTUZUMAB (LEMTRADA) W LECZENIU RZUTOWO- REMISYJNEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO PO NIEPOWODZENIU TERAPII LEKAMI PIERWSZEGO RZUTU

Wersja 1.00



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: [REDACTED]

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED] koordynacja prac, metodyka analizy, analiza danych, opracowanie tekstu analizy
[REDACTED] analiza danych, opracowanie tekstu analizy, dostosowanie modelu
[REDACTED] opracowanie tekstu analizy
[REDACTED] metodyka analizy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

Kontrola obliczeń: [REDACTED]
Korekta językowa: [REDACTED]
Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Genzyme Therapeutics Ltd

ul. Bonifraterska 17
00-203 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

KLUCZOWE INFORMACJE	9
STRESZCZENIE	10
1. WPROWADZENIE	16
1.1. Cel	16
1.2. Problem zdrowotny	17
1.3. Interwencja oceniana	19
1.4. Komparatory	20
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy	21
2. METODYKA	23
2.1. Technika analityczna	23
2.2. Struktura modelu	24
2.3. Populacja docelowa	26
2.4. Porównywane interwencje	27
2.5. Perspektywa analizy	29
2.6. Horyzont czasowy analizy	30
2.7. Efekty zdrowotne	30
2.8. Koszty	31
2.9. [REDAKTOWANA]	
2.10. Dyskontowanie	32
2.11. Korekta połowy cyklu	33
2.12. Próg opłacalności	33
2.13. Analiza wrażliwości	33
3. DANE ŹRÓDŁOWE	36
3.1. Charakterystyka populacji	36
3.2. Naturalny przebieg choroby	37
3.3. Efektywność interwencji	54
3.4. Działania niepożądane	57
3.5. Czas trwania leczenia	62
3.6. Użyteczności stanów zdrowia	67
3.7. Koszty	79

4. CHARAKTERYSTYKA MODELU.....	105
4.1. Założenia.....	105
4.2. Zasada działania.....	108
4.3. Opcje modelu.....	109
4.4. Dostosowanie modelu do warunków polskich.....	111
5. WYNIKI.....	112
5.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych.....	112
5.2. Wyniki analizy podstawowej.....	112
6. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	120
6.1. Scenariusze analizy wrażliwości.....	120
6.2. Wyniki.....	123
6.3. Podsumowanie.....	145
7. PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	146
7.1. Wyniki dla porównania z FNG.....	146
7.2. Wyniki dla porównania z NAT.....	157
7.3. Podsumowanie.....	169
8. WALIDACJA.....	170
8.1. Walidacja wewnętrzna.....	170
8.2. Walidacja konwergencji.....	170
8.3. Walidacja zewnętrzna.....	174
9. PODSUMOWANIE.....	176
10. WNIOSKI.....	180
11. OGRANICZENIA.....	181
12. DYSKUSJA.....	183
13. BIBLIOGRAFIA.....	186
14. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW.....	194
15. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI.....	201
ANEKS A.....	204
A.1. Wyniki analizy ekonomicznej dla porównania z natalizumabem stosowanym przez maksymalnie 60 miesięcy.....	204
A.2. Wyniki analizy ekonomicznej dla porównania z BSC.....	207
A.3. Strategie wyszukiwania.....	218

A.4. Alternatywne dane dotyczące naturalnego przebiegu choroby	227
A.5. Koszty pozostałych leków w analizie	230
A.6. Tablice trwania życia.....	239
A.7. Parametry modelu.....	241
A.8. Odnalezione analizy ekonomiczne	250

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Działania niepożądane (<i>Adverse events</i>)
AOS	Ambulatoryjna opieka specjalistyczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARR	Roczna częstość rzutów (<i>Annualized relapse rate</i>)
BSC	Najlepsze możliwe leczenie (<i>Best Standard Care</i>)
CADTH	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CDP	Utrwalona progresja przebiegu MS (<i>Confirmed disease progression</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-effectiveness acceptability curve</i>)
CEAR	Rejestr analiz ekonomicznych (<i>Cost-effectiveness analysis registry</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Cost-utility ratio</i>)
DDD	Zdefiniowana dawka dobową (<i>Defined daily dose</i>)
DMT	Terapie modyfikujące przebieg choroby (<i>Disease modifying treatment</i>)
EDSS	Rozszerzona skala niewydolności ruchowej (<i>Expanded Disability Status Scale</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
GSK	Glikokortykosteroidy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAD	Wysoce aktywna postać choroby (<i>Highly Active Disease</i>)
HR	Hazard względny (<i>Hazard ratio</i>)

HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health technology assessment</i>)
HUI	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>Health Utility Index</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental cost-utility ratio</i>)
JCV	Poliomavirus JC (<i>John Cunningham virus</i>)
LYG	Zyskane lata życia (<i>Life years gained</i>)
MS	Stwardnienie rozsiane (<i>Multiple Sclerosis</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OR	Iloraz szans (<i>Odds ratio</i>)
PL	Program lekowy
PLC	Placebo
PPMS	Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (<i>Primary Progressive Multiple Sclerosis</i>)
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-adjusted life years</i>)
RES	Szybko rozwijającą się postać stwardnienia rozsianego (<i>Rapidly Evolving Severe Multiple Sclerosis</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)
RRMS	Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego (<i>Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis</i>)
SF-36	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>Short form 36</i>)
SF-6D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>Short form 6D</i>)

KLUCZOWE INFORMACJE

Cel analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności alemtuzumabu (preparat Lemtrada®) stosowanego w ramach wnioskowanego programu lekowego (lub obowiązującego programu B.46, którego kryteria włączenia pacjentów są zbieżne, biorąc pod uwagę pacjentów po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu pacjentów z rozpoznaną rzutową (nawracająco-ustępującą) postacią stwardnienia rozlanego (RRMS), po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu.

Wnioski z analizy ekonomicznej

[Redacted content]

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności alemtuzumabu (preparat Lemtrada®) stosowanego w ramach wnioskowanego programu lekowego (lub obowiązującego programu B.46, którego kryteria włączenia pacjentów są zbieżne, biorąc pod uwagę pacjentów po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu pacjentów z rozpoznaną rzutową (nawracająco-ustępującą) postacią stwardnienia rozsianego (RRMS, *Relapsing Remitting Multiple Sclerosis*), po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu.

■ Metodyka

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego [1] oraz analizą kliniczną [2], w ramach których zdefiniowano problem zdrowotny, dokonano wyboru komparatorów, a także oceniono skuteczność i bezpieczeństwo ocenianych interwencji.

Populację docelową w analizie ekonomicznej stanowią pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu. Niepowodzenie to jest określone za pomocą kryteriów zdefiniowanych pod względem liczby i ciężkości rzutów oraz pod względem zmian w badaniu rezonansu magnetycznego. Interwencją ocenianą jest terapia alemtuzumabem (Lemtrada) stosowana w ramach wnioskowanego programu lekowego (którego kryteria włączenia są zbieżne z kryteriami włączenia do programu B.46 biorąc pod uwagę pacjentów po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu). Tym samym wnioskowane wskazanie należy traktować jak rozszerzenie obecnie finansowanego ze środków publicznych programu lekowego o włączenie jako nowej opcji terapeutycznej alemtuzumabu, który ze względu na unikatowy schemat podania może stanowić przełom w leczeniu stwardnienia rozsianego. Komparatorami podstawowymi są inne leki stosowane obecnie u chorych z populacji docelowej oraz refundowane w programie lekowym B.46., tj. fingolimod (Gilenya) i natalizumab (Tysabri). Uwzględniono również dodatkowe porównania z terapią określoną jako BSC (*best standard care*) w podgrupie pacjentów, którzy zmieniają leczenie fingolimodem lub natalizumabem z przyczyn klinicznych lub administracyjnych.

Biorąc pod uwagę wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej w ramach której wykazano istotne statystycznie różnice w zakresie skuteczności oraz różne profile bezpieczeństwa ocenianych interwencji (różne działania niepożądane charakterystyczne dla każdego z leków), analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Opłacalność interwencji określono w oparciu o dostarczony przez Zamawiającego model 'Global Franchise Cost-Effectiveness Model in Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis', który dostosowano do warunków polskich. Dostosowanie to polegało na aktualizacji wartości parametrów określających: wybór komparatorów (w tym uwzględnienie maksymalnego czasu trwania leczenia w programie lekowym), skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji, naturalny przebieg choroby, koszty, użyteczności stanów zdrowia

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

■ Wnioski końcowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

1. WPROWADZENIE

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności alemtuzumabu (preparat Lemtrada®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu pacjentów z rozpoznaną rzutową (nawracająco-ustępującą) postacią stwardnienia rozsianego (RRMS, *Relapsing Remitting Multiple Sclerosis*), po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu.

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

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z rozpoznaną postacią rzutową (nawracająco-ustępującą) stwardnienia rozsianego (RRMS) wg kryteriów McDonalda (2010) oraz u których:

- stwierdza się brak odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia interferonem beta lub peg-interferonem beta-1a lub octanem glatirameru lub fumaranem dimetylu lub teryflunomidem, definiowany jako spełnienie obu poniższych warunków:
 - liczba i ciężkość rzutów:
 - 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt lub wzrost o 2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych, lub o 1 pkt w zakresie czterech lub większej liczby układów funkcjonalnych), lub
 - 1 ciężki rzut po 6 miesiącach leczenia (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego).
 - zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 miesiącach, gdy stwierdza się:
 - więcej niż jedną nową zmianę Gd (+), lub
 - więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian).

W dalszej części analizy ekonomicznej, dla uproszczenia zapisu zdefiniowana powyżej populacja docelowa będzie nazywana populacją po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu.

Interwencja

Alemtuzumab (ALEM, Lemtrada®) stosowany w programie lekowym w zdefiniowanej populacji docelowej.

Komparatory

Inne leki finansowane w ramach programu lekowego w populacji docelowej analizy, tj. fingolimod (FNG) stosowany bez ograniczeń czasowych i natalizumab (NAT) stosowany bez ograniczeń czasowych lub przez maksymalnie 60 miesięcy (NAT).

Przeprowadzono dodatkowe porównanie z terapią określoną jako BSC (*best standard care*), które będzie stosowane przez pacjentów zmieniających leczenie z powodu braku skuteczności / działań niepożądanych lub przyczyn administracyjnych.

Punkty końcowe

- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności (ICUR),
- współczynniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności (CUR),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto (zł).

1.2. Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane (MS, *multiple sclerosis*) (ICD 10: G35) jest jedną z najczęstszych chorób ośrodkowego układu nerwowego. Jest to nieuleczalna, przewlekła choroba o podłożu demielinizacyjnym. Objawy jak i sam przebieg MS są zmienne, jednak w konsekwencji prowadzą do systematycznej progresji stanu neurologicznego i przeważnie trwałego kalectwa pacjentów. Choroba dotyka przede wszystkim ludzi młodych – diagnozowana jest zazwyczaj pomiędzy 20. a 40. r.ż. i wśród chorych w tej kategorii wiekowej jest najczęstszą przyczyną niepełnosprawności o podłożu neurologicznym. Diagnoza dla tak młodych osób, które są na początku kariery zawodowej i które założyły rodziny jest ogromnym ciosem i bez podjęcia właściwego leczenia u wielu z nich staje się przyczyną wykluczenia z życia zawodowego i społecznego.

Etiologia rozwoju stwardnienia rozsianego nie została do tej pory poznana. Podejrzewa się, że rozwój choroby związany jest z interakcją czynników o charakterze genetycznym, środowiskowym i immunologicznym, co prowadzi do nieprawidłowej odpowiedzi układu odpornościowego prowadzącej do powstania zmian neurodegeneracyjnych w mózgu. Wśród czynników związanych ze zwiększonym ryzykiem rozwoju MS wyróżnia się: płeć żeńską, wiek 20-40 lat, rasę kaukaską, czynniki genetyczne, ekspozycję na światło.

Przebieg stwardnienia rozsianego ma najczęściej charakter fazowy z przemiennie występującymi okresami rzutów choroby i jej remisji. Rzutem określa się wystąpienie nowych lub zaostrzenie dotychczasowych objawów, które trwają co najmniej 24 h, bez towarzyszącej gorączki lub infekcji i powodują nasilenie niepełnosprawności o co najmniej 1 punkt w skali EDSS (ang. *Expanded*

Disability Status Scale). Pierwszy taki epizod określany jest mianem klinicznego izolowanego zespołu (CIS, *clinically isolated syndrome*).

Wyróżnia się 4 podstawowe postacie MS:

- rzutowo-remisyjną (RRMS, *relapsing-remitting multiple sclerosis*) występuje w początkowym stadium choroby u ok. 85% chorych. Charakteryzuje się występowaniem zaostrzeń oraz okresu poprawy, podczas którego obserwuje się stabilizację stanu neurologicznego.
- wtórnie postępującą (SPMS, *secondary progressive multiple sclerosis*) jest następstwem RRMS. Początkowo aktywność kliniczna choroby jest zmienna z obserwowanymi rzutami choroby, natomiast pomiędzy rzutami występuje stała progresja objawów neurologicznych i narastania niepełnosprawności.
- pierwotnie postępującą (PPMS, *primary progressive multiple sclerosis*) – systematyczne pogarszanie się stanu neurologicznego obserwowane jest od początku choroby.
- postępująco-rzutową (*progressive-relapsing multiple sclerosis*) – stopniowa progresja objawów choroby następuje od początku choroby, zdarzają się jednak epizody zaostrzeń (rzuty MS).

Poza podstawowymi postaciami MS, wyróżnia się również postać ciężką, szybko rozwijającą się (RES, *rapidly evolving severe multiple sclerosis*) oraz chorobę z wysoką aktywnością pomimo leczenia (HAD, *high disease activity despite therapy*).

Stwardnienie rozsiane jest chorobą nieuleczalną, nieznanym jest więc leczenie przyczynowe. Terapia MS obejmuje 3 obszary:

- leczenie objawowe – łagodzące dolegliwości wpływających niekorzystnie na jakość życia pacjentów,
- leczenie rzutu choroby – przyspieszające ustępowanie i łagodzące objawy kliniczne rzutu,
- leczenie immunomodulujące / modyfikujące przebieg choroby (DMT, *Disease modifying therapies*) – zmniejszające częstość występowania rzutów choroby oraz opóźniające rozwój niepełnosprawności.

Głównym celem terapii stwardnienia rozsianego jest zapobieganie progresji niepełnosprawności chorego, w związku z czym Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN) [3] zaleca jej rozpoczęcie natychmiast po potwierdzeniu MS, kiedy niepełnosprawność nie jest jeszcze utrwalona. Leczenie immunomodulujące powinno być stosowane u pacjentów, u których w określonym czasie (np. po roku) stwierdzono wystąpienie: rzutu MS, zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu lub nowych/powiększających się zmian T2.

Terapie stosowane w leczeniu stwardnienia rozsianego (leki z grupy DMT) o postaci RRMS zgodne z zaleceniami PTN przedstawia tabela poniżej.

Tabela 1.
Terapie stosowane w postaci RRMS choroby zgodne z zaleceniami PTN

Linia leczenia	Leki
I linia leczenia RRMS	interferon β 1a, interferon β 1b pegylowany interferon β 1a octan glatirameru fumaran dimetylu teryflunomid
I linia leczenia RRMS (populacja RES)	fingolimod natalizumab alemtuzumab
II linia leczenia RRMS (populacja HAD)	fingolimod natalizumab alemtuzumab mitoksantron

Wszystkie z wyżej wymienionych leków, za wyjątkiem mitoksantronu, są obecnie finansowane w ramach dostępnych dwóch programów lekowych przeznaczonych dla pacjentów ze stwardnieniem rozlanym, zgodnie ze wskazaniami w powyższej tabeli, z wyjątkiem natalizumabu, którego terapia ograniczona jest wyłącznie do pacjentów z brakiem przeciwciał anti-JCV.

1.3. Interwencja oceniana

Interwencją ocenianą w analizie ekonomicznej jest alemtuzumab (produkt leczniczy Lemtrada). Należy on do grupy selektywnych leków immunosupresyjnych (kod ATC: L04AA34) i jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z rozpoznaną postacią rzutową (nawracająco-ustępującą) stwardnienia rozlanego (RRMS) potwierdzoną przez objawy kliniczne lub wyniki diagnostyki obrazowej. Nie jest rekomendowany do leczenia pacjentów z nieaktywną postacią choroby ani tych, którzy są stabilni w trakcie aktualnego leczenia.

Zalecany schemat dawkowania alemtuzumabu to 2 początkowe kursy leczenia w dawce 12 mg/dobę w postaci infuzji dożylnych, zgodnie ze schematem przedstawionym w poniższej tabeli. W razie potrzeby u pacjentów ze stwierdzoną aktywnością choroby na podstawie objawów klinicznych i badań obrazowych można rozważyć podanie do dwóch dodatkowych kursów leczenia. Trzeci lub czwarty kurs podawany jest w dawce 12 mg/dobę przez 3 kolejne dni (dawka całkowita 36 mg) co najmniej 12 miesięcy po zakończeniu wcześniejszego kursu leczenia.

Po zakończeniu ostatniego kursu leczenia zalecany jest 48 miesięczny okres obserwacji pacjenta, ze względu na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (choroba autoimmunologiczna, nefropatia, choroba tarczycy, cytopenia).

Tabela 2.
Zalecany schemat dawkowania alemtuzumabu

Kurs leczenia	Schemat dawkowania	Całkowita dawka
Pierwszy kurs	12 mg na dobę przez 5 kolejnych dni	60 mg
Drugi kurs 12 miesięcy po początkowym kursie	12 mg na dobę przez 3 kolejnych dni	36 mg
Kolejne kursy (w razie potrzeby) ^a	12 mg na dobę przez 3 kolejnych dni	36 mg

a) najwcześniej 12 miesięcy po wcześniejszym kursie leczenia u pacjentów, u których stwierdzono aktywność stwardnienia rozsianego na podstawie objawów klinicznych lub badań obrazowych

Aktualnie produkt leczniczy Lemtrada jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego B.29 *Leczenie stwardnienia rozsianego* w populacji pacjentów z szybko rozwijającą się ciężką postacią choroby (populacja RES). Nie jest natomiast refundowany w populacji docelowej niniejszej analizy (populacja HAD).

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

1.4. Komparatory

Leczenie SM w Polsce prowadzone jest w ramach dwóch programów lekowych, dzięki którym dostępne dla pacjentów są leki z grupy DMT:

- B.29 *Leczenie stwardnienia rozsianego* oraz
- B.46 *Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego* [4].

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez interwencję ocenianą [5]. W ramach drugiego z wymienionych programów lekowych w populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu, będącą populacją docelową niniejszej analizy, finansowane są 2 leki: fingolimod (produkt leczniczy Gilenya) i natalizumab (produkt leczniczy Tysabri). W związku z tym, w przypadku rozpoczęcia refundacji alemtuzumabu w tej grupie chorych włączanych do programu lekowego będzie on mógł być zastosowany zamiast fingolimodu i natalizumabu.

Do końca lutego 2018 r. maksymalny czas trwania terapii fingolimodem i natalizumabem wynosił 60 miesięcy. Obecnie ograniczenie to dotyczy wyłącznie terapii natalizumabem. Jednocześnie należy zaznaczyć, że została wydana pozytywna rekomendacja Prezesa AOTMiT w zakresie zniesienia tego ograniczenia [6]. Pojawiają się również informacje, m.in. ze strony Ministra Zdrowia [7], wskazujące że ograniczenie to w najbliższym czasie zostanie zniesione także dla terapii natalizumabem.

W związku z tym w analizie ekonomicznej w pierwszej kolejności uwzględniono porównanie z fingolimodem i natalizumabem stosowanymi bez ograniczeń czasowych. Dodatkowo uwzględniono jako komparator natalizumab stosowany przez maksymalnie 60 miesięcy.

Szczegółowy opis uzasadnienia wyboru komparatorów wraz z ich charakterystyką znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [1]. W rozdziale 2.4 przedstawiono krótki opis komparatorów, wraz ze wskazaniem schematów dawkowania.

Zgodnie z treścią programu lekowego B.46, w przypadku stwierdzenia braku skuteczności lub ze względu na bezpieczeństwo chorego dopuszcza się w ramach programu zmianę leku na inny. Ponadto jak wskazują wyniki przeprowadzonego badania ankietowego oraz dane z zagranicznych badań i rejestrów, w przypadku przerwania leczenia natalizumabem lub fingolimodem w praktyce klinicznej dopuszcza się zmianę leczenia na inny lek z programu lekowego B.29 lub mitoksantron. W przypadku rozpoczęcia finansowania alemtuzumabu w ramach programu lekowego (dla którego kryteria włączenia są takie same jak dla obowiązującego programu B.46), u pacjentów dla których przzerwano leczenie, możliwa będzie kontynuacja terapii za pomocą alemtuzumabu.

W związku z tym, w ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono dodatkowe porównanie z terapią określoną jako BSC (*best standard care*). Jest to leczenie jakie będzie stosowane przez pacjentów:

- zmieniających leczenie natalizumabem / fingolimodem z powodu braku skuteczności / działań niepożądanych,
- zmieniających leczenie natalizumabem po 60 miesiącach terapii (o ile zostanie utrzymane administracyjne ograniczenie dla czasu trwania leczenia).

Wejściową populacją w porównaniu alemtuzumabu z terapią BSC stanowią pacjenci, którzy przegrali leczenie natalizumabem lub fingolimodem oraz dla których w obecnej praktyce klinicznej stosuje się leczenie za pomocą innego leku. Udział poszczególnych leków stosowanych w terapii BSC został określony na podstawie wyników [REDACTED] lub na podstawie danych z zagranicznych badań i rejestrów. Wyniki dla dodatkowego porównania przedstawiono w aneksie (rozd. A.1).

1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowano problem zdrowotny oraz dokonano wyboru komparatorów [1]. Metodykę analizy ekonomicznej ustalono na podstawie wyników i wniosków z przeprowadzonej analizy klinicznej, w ramach której dokonano systematycznego przeglądu badań klinicznych, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii za pomocą DMT u chorych z SM [2].

W ramach analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących terapię alemtuzumabem z komparatorami (FNG, NAT). W związku z tym przeprowadzono porównanie pośrednie (na podstawie metaanalizy danych z badań klinicznych). Jak wskazują wyniki przeprowadzonych metaanaliz alemtuzumab jest lekiem o istotnie wyższej skuteczności w zakresie:

- w przypadku rzutów SM dla punktów końcowych:
 - odsetek pacjentów wolnych od rzutów dla porównania z FNG i NAT,

- rocznej częstości rzutów dla porównania z FNG,
- w przypadku progresji niepełnosprawności:
 - wolniejsza progresja dla porównania z FNG,
- bezpieczeństwo:
 - mniejszy odsetek pacjentów utraconych z badania dla porównania z FNG i NAT.

Wobec powyżej przytoczonych wyników analizy klinicznej w celu zobrazowania wpływu zaobserwowanych różnic w skutecznościach porównanych terapii na wyniki oceny opłacalności zdecydowano o wykonaniu analizy kosztów-użyteczności (CUA, *cost-utility analysis*). Występowanie istotnych statystycznie różnic m.in. dla progresji niepełnosprawności oraz występowania rzutów choroby będzie przekładać się na różnice w długości i jakości życia oraz na pełne koszty leczenia pacjenta z SM. Za przeprowadzeniem analizy w formie kosztów-użyteczności przemawia również odmienny profil bezpieczeństwa porównywanych interwencji (różne działania niepożądane charakterystyczne dla każdego z leków).

Ze względu na charakter analizowanej jednostki chorobowej modelowanie przeprowadzono w dożywotnym horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), płatnika publicznego i pacjentów oraz z perspektywy społecznej. Przyjęcie w analizie dożywotnego horyzontu czasowego oraz przedstawienie wyników z uwzględnieniem trzech perspektyw pozwoli na pełne przedstawienie konsekwencji, w postaci uzyskiwanego efektu zdrowotnego oraz ponoszonych kosztów (w tym społecznych) dla terapii za pomocą każdej z ocenionej w analizie interwencji.

W celu przeprowadzenia obliczeń analizy ekonomicznej wykorzystano dostarczony przez Zamawiającego model '*Global Franchise Cost-Effectiveness Model in Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*', który w dalszej części nazywany będzie modelem oryginalnym lub modelem dostosowanym.

W ramach dostosowania pliku obliczeniowego do warunków polskich wprowadzono odpowiednie wartości parametrów, określających skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji, ryzyko progresji choroby, koszty i użyteczności stanów zdrowia oraz określono charakterystykę pacjentów z populacji docelowej. Wprowadzono również niezbędne modyfikacje, które są wymagane zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dla analiz HTA w Polsce [8], takie jak np. wyznaczenie ceny progowej. Nie ingerowano w oryginalną strukturę modelu, za wyjątkiem niezbędnych modyfikacji arkusza obliczeniowych w celu uwzględnienia w obliczeniach takich aspektów jak np. maksymalny czas trwania leczenia w programie lekowym czy zróżnicowanie prawdopodobieństw wystąpienia działań niepożądanych w kolejnych latach terapii (co obecnie jest możliwe ze względu na długoterminowe dane z badań klinicznych).

2. METODYKA

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych interwencji zostały wyznaczone w oparciu o dostarczony przez Zamawiającego model *Global Franchise Cost-Effectiveness Model in Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*, który dostosowano do warunków polskich. Dostosowany model umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnym horyzoncie czasowym.

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

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

$$ICUR_{L \text{ vs } K} = \frac{\text{koszt}_L - \text{koszt}_K}{QALY_L - QALY_K}$$

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje wyższą liczbę QALY oraz jest droższa względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje niższą liczbę QALY oraz jest tańsza względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość wyższą od progu opłacalności. Im wyższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym więcej oszczędności będzie generować utrata jednostki efektu zdrowotnego.

Ponadto interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [8], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności.

W ramach analizy klinicznej [2] nie zidentyfikowano badań, które pozwalałyby na wykazanie wyższości ocenianej interwencji względem komparatorów (dane o efektywności przedstawiono w rozdz. 3.2). W związku z tym, zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [8], w ramach analizy wyznaczono dodatkowo współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. *Cost-Utility Ratio*):

$$CUR_L = \frac{\text{koszt}_L}{QALY_L}$$

Za opcję najbardziej opłacalną w analizie opartej na wartości współczynników CUR przyjmuje się interwencję, dla której CUR ma najmniejszą wartość.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia, cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach CUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartości współczynników CUR dla porównywanych schematów terapeutycznych są sobie równe.

2.2. Struktura modelu

Model zbudowany na potrzeby analizy przebiegu SM jest kohortowym modelem Markowa, w którym długość cyklu wynosi 1 rok. Stany modelu zostały wyróżnione ze względu na stopień niepełnosprawności chorych, mierzony w skali EDSS. Skala przyjmuje wartości od 0 (prawidłowe badanie neurologiczne) do 10 (zgon). Dla każdego stanu wg EDSS od 0 do 9 zdefiniowano odrębne stany w modelu, ze względu na postać choroby (osobno RRMS i SPMS, razem 20 stanów zdrowia). Ostatnim stanem zdrowia w modelu jest stan zgon. Każdy ze stanów modelu posiada przypisane odpowiadające mu koszty oraz użyteczności stanów zdrowia.

Na początku pierwszego cyklu wszyscy pacjenci z modelowanej kohorty rozpoczynają symulację w postaci RRMS choroby oraz trafiają do jednego ze stanów EDSS, zgodnie z przypisaną im charakterystyka początkową.

W kolejnych cyklach pacjent w danym stanie zdrowia może:

- pozostać w obecnym stanie zdrowia,
- przejść do stanu opisującego wyższy poziom niepełnosprawności (postacie RRMS i SPMS), co oznacza progresję choroby w obrębie jednej postaci choroby,
- przejść do stanu opisującego niższy poziom niepełnosprawności (tylko postać RRMS), co oznacza poprawę stanu zdrowia,

- przejść z postaci RRMS do SPMS choroby. Dodatkowo w takiej sytuacji ma miejsce progresja niepełnosprawności mierzonej w skali EDSS o 1 punkt (za wyjątkiem sytuacji, gdy przejście do SPMS następuje ze stanu EDSS 9),
- przejść do stanu pochłaniającego „zgon”.

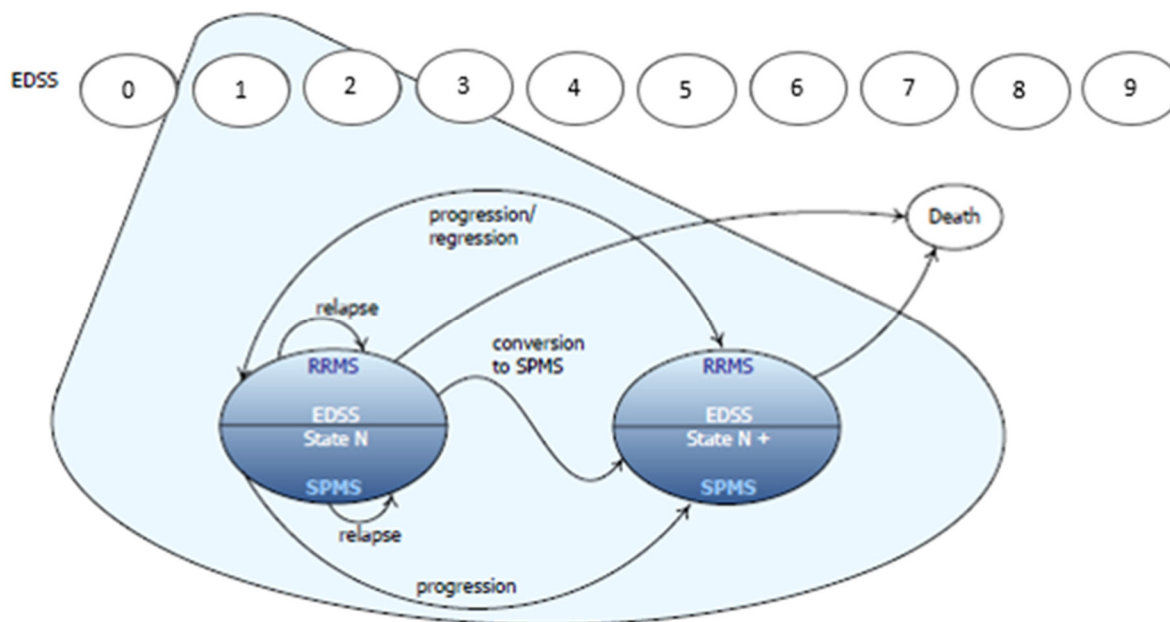
Nie istnieje możliwość przejścia z postaci SPMS choroby do postaci RRMS. Pacjenci w stanach związanych postacią SPMS nie mogą doświadczyć regresji niepełnosprawności. W każdym stanie modelu niezależnie od postaci choroby i stopnia zaawansowania niepełnosprawności (wyjątkiem jest stan zgon) mogą wystąpić rzuty choroby. Roczna liczba rzutów zależy zarówno od postaci choroby, jak i od stopnia jej zaawansowania. Wystąpienie u pacjenta rzutu wiąże się z chwilowym pogorszeniem stanu zdrowia oraz potrzebą leczenia rzutu, co przekłada się na spadek użyteczności stanu zdrowia oraz poniesienie dodatkowych kosztów leczenia. W modelu wyróżniono dwa typy rzutów: niewymagające lub wymagające hospitalizacji pacjenta.

Prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy poszczególnymi stanami zdrowia w modelu oraz średnia roczna liczba rzutów zostały wyznaczone dla naturalnego przebiegu choroby. Wpływ terapii na progresję choroby oraz zmniejszenie się liczby rzutów zostały uwzględnione poprzez zastosowanie do wyznaczonych parametrów naturalnego przebiegu choroby współczynników hazardu / ryzyka dla poszczególnych interwencji względem placebo.

Leczenie preparatami DMT może być stosowane tylko u pacjentów z postacią RRMS choroby. Pacjenci w przypadku przejścia do postaci SPMS przerywają terapię DMT i stosują wyłącznie leczenie BSC. Dodatkowo w modelu istnieje możliwość ograniczenia czasu trwania leczenia do osiągnięcia przez pacjenta zdefiniowanego poziomu niepełnosprawności lub uwzględnienie maksymalnego czasu terapii (liczba lat). Stosowanie terapii DMT związane jest z możliwością wystąpienia u pacjenta działań niepożądanych, co zostało uwzględnione w analizie poprzez przypisanie odpowiednich prawdopodobieństw wystąpienia działań niepożądanych dla każdej terapii. Wystąpienie działań niepożądanych związane jest z chwilowym spadkiem użyteczności oraz poniesieniem kosztów ich leczenia.

Uproszczony schemat modelu przedstawia poniższy rysunek.

Rysunek 1.
Schemat modelu stosowanego w niniejszej analizie.



2.3. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z rzutową (nawracająco-ustępującą) postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu.

Niepowodzenie terapii lekami pierwszego rzutu zdefiniowane jest jako brak odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia interferonem beta lub peg-interferonem beta-1a lub octanem glatirameru lub fumaranem dimetylu lub teryflunomidem, definiowany jako spełnienie obu poniższych warunków:

- liczba i ciężkość rzutów:
 - 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt lub wzrost o 2 pkt w zakresie 1 lub 2 układów funkcjonalnych), lub o 1 pkt. w zakresie czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych), lub
 - 1 ciężki rzut po 6 mies. leczenia (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego).
- zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych:
 - więcej niż jedna nowa zmiana Gd+,
 - więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2.

Powyższe kryteria są zgodne z kryteriami włączenia do programu lekowego B.46.

2.4. Porównywane interwencje

Zgodnie z wyborem komparatorów (rozdz. 1.4) alemtuzumab w populacji docelowej analizy porównano w pierwszej kolejności z fingolimodem oraz natalizumabem. Schematy dawkowania oraz czas trwania terapii dla komparatorów przyjęto na podstawie charakterystyk produktów leczniczych [9, 10] oraz zgodnie z zapisami programu lekowego B.46 [11].

Fingolimod i natalizumab wskazane są do stosowania u dorosłych pacjentów w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w ustępująco-nawracającej postaci SM o dużej aktywności w następujących grupach pacjentów:

- wysoce aktywna choroba mimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg (populacja HAD).
- szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postać SM, definiowana jako wystąpienie dwóch lub więcej nawrotów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczący wzrost obciążenia zmianami w T2-zależnych obrazach w porównaniu z poprzednim niedawnym badaniem MRI (populacja RES).

Zgodnie z definicją populacji docelowej analizy w niniejszym opracowaniu uwzględniono podgrupę chorych należącą do populacji HAD (pierwszy z w/w punktów), zawężoną zgodnie ze szczegółowymi kryteriami definiującymi populację docelową.

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia fingolimodem lub natalizumabem w ramach programu lekowego B.46 są zgodne z kryteriami definiującymi populację docelową analizy (rozdz. 2.3). Dodatkowo w przypadku natalizumabu, ze względu na ryzyko wystąpienia postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii (PML, *Progressive multifocal leukoencephalopathy*) populację kwalifikującą się do terapii w programie lekowym ograniczono do grupy pacjentów ze stwierdzonym brakiem obecności przeciwciał anti-JCV.

W poniższej tabeli zestawiono schematy dawkowania leków dostępnych w programie lekowym B.46.

Tabela 3.
Zalecane schematy dawkowania leków dostępnych w programie lekowym B.46

Interwencja	Dawka na podanie	Częstotliwość podawania	Sposób podania
Fingolimod (Gilenya)	0,5 mg	raz na dobę	kapsułka doustna
Natalizumab (Tysabri)	300 mg	raz na 4 tygodnie	wlew dożylny

Zgodnie z zapisami programu lekowego, po każdym pełnym 12 miesiącach terapii FNG i NAT dokonuje się oceny jej skuteczności. U chorych odpowiadających na leczenie terapia może być przedłużona o kolejne 12 miesięcy. Za brak skuteczności leczenia w programie lekowym przyjmuje się wystąpienie jednej z następujących sytuacji:

- przejście w postać wtórnie-postępującą (SPMS),
- wystąpienie 2 z 3 poniższych kryteriów:
 - liczba i ciężkość rzutów – jak w kryteriach kwalifikacji do programu,
 - zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego - jak w kryteriach kwalifikacji do programu,
 - progresja choroby mimo leczenia, co oznacza utrzymujące się przez co najmniej 3 miesiące pogorszenie się stanu neurologicznego o co najmniej:
 - 2 pkt EDSS, gdy EDSS do 3,5,
 - 1 pkt EDSS, gdy EDSS od 4.

W przypadku terapii natalizumabem istnieje administracyjne ograniczenie czasu trwania leczenia wynoszące 60 miesięcy. Do końca lutego 2018 r. takie ograniczenie obowiązywało również dla terapii za pomocą fingolimodu, zostało jednak zniesione od 1 marca 2018 r. Zgodnie z wydaną rekomendacją Prezesa AOTMiT dla produktu Tysabri [6], a także biorąc pod uwagę pojawiające się komunikaty, m.in. ze strony Ministra Zdrowia [7], w najbliższym okresie możliwe jest zniesienie administracyjnego ograniczenia dla maksymalnego 60-miesięcznego czasu leczenia w programie lekowym także dla natalizumabu.

Biorąc powyższe pod uwagę, w niniejszej analizie terapię za pomocą alemtuzumabu w populacji docelowej analizy porównano z terapią fingolimodem oraz natalizumabem stosowanymi bez ograniczeń administracyjnych oraz dodatkowe porównanie z natalizumabem stosowanym przez maksymalnie 60 miesięcy.

Zgodnie z treścią programu lekowego B.46 oraz wnioskowanego programu dla alemtuzumabu, w przypadku braku skuteczności lub ze względu na bezpieczeństwo działania dopuszcza się zmianę leku na inny o podobnym mechanizmie działania. W ramach przeprowadzonej analizy wpływu na budżet [12] na podstawie danych z zagranicznych badań i rejestrów określono, jakie leczenie stosuje się dla pacjentów, u których z przyczyn klinicznych (brak skuteczności, działania niepożądane) przerwana została terapia fingolimodem lub natalizumabem. Jak wynika z odnalezionych badań, stosuje się zmianę leczenia w obrębie tych dwóch leków, powraca do stosowania leków należących do terapii pierwszego rzutu (w Polsce finansowanych w programie B.29) lub u niewielkiego odsetka stosuje się leczenie za pomocą mitoksantronu. Według opinii ankietowanych lekarzy ekspertów w przypadku pacjentów, u których konieczne byłoby przerwanie leczenia z powodów administracyjnych stosowane byłoby leczenie z wykorzystaniem leków dostępnych w ramach programu lekowego B.29.

W przypadku rozpoczęcia finansowania alemtuzumabu w populacji docelowej analizy, w przypadku pacjentów u których z powodów klinicznych lub administracyjnych konieczne będzie przerwanie prowadzonej terapii fingolimodem / natalizumabem oraz możliwa jest zmiana leczenia, część z tych pacjentów mogłaby kontynuować leczenie z wykorzystaniem alemtuzumabu. W związku z tym w analizie ekonomicznej zdecydowano się przeprowadzenie dodatkowego porównania z terapią określoną jako BSC w tej podgrupie chorych. Należy mieć na uwadze liczne ograniczenia w zakresie

dostępnych danych dla takiego porównania, do których można zaliczyć m.in. brak dobrej jakości danych z badań klinicznych.

Zestawienie komparatorów uwzględnionych w niniejszej analizie znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Zestawienie komparatorów dla alemtuzumabu uwzględnionych w niniejszej analizie

Komparator	Schemat	Uwagi
Gilenya (fingolimod)	FNG -	
Tysabri (natalizumab)	NAT	Tylko pacjenci z JCV(-)
	NAT (60)	Tylko pacjenci z JCV(-), po 5 latach brak leczenia w programie lekowym
BSC		W populacji pacjentów przerywających leczenie FNG / NAT: <ul style="list-style-type: none"> • z powodu braku skuteczności / działań niepożądanych, • z przyczyn administracyjnych. oraz u których możliwa jest zmiana terapii na inny lek

Porównanie ALEM vs FNG oraz ALEM vs NAT są podstawowymi porównaniami w analizie ekonomicznej, dla których przedstawiono pełny zestaw wyników (analiza podstawowa, probabilistyczna analiza wrażliwości, jednokierunkowa analiza wrażliwości, rozdz. 5–7). Pozostałe z uwzględnionych porównań mają charakter porównań dodatkowych, dla których przedstawiono wyłącznie wyniki podstawowe analizy (rozdz. A.1, A.2). W pliku obliczeniowym analizy istnieje możliwość wygenerowania wyników analiz wrażliwości dla wszystkich porównań.

2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Dodatkowo zostały przeprowadzone obliczenia przy uwzględnieniu perspektywy społecznej.

Stwardnienie rozsiane jest chorobą przewlekłą charakteryzującą się postępującą niepełnosprawnością. Dotyczy głównie ludzi młodych będących w wieku produkcyjnym. Koszty leków modyfikujących przebieg choroby ze względu na sposób finansowania (program lekowy) obciążają wyłącznie płatnika publicznego. W przypadku uwzględnienia kosztów związanych z niepełnosprawnością choroby, leczeniem rzutów choroby oraz działań niepożądanych związanych ze stosowaniem DMT dochodzi do współpłacenia przez pacjentów. Dodatkowo biorąc pod uwagę charakter analizowanej jednostki chorobowej, w celu pełnego przedstawienia ponoszonych kosztów zasadnym jest przeprowadzenie obliczeń z perspektywy społecznej, uwzględniającej m.in. koszty utraconej produktywności oraz koszty dodatkowej opieki nad pacjentem.

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w 50-letnim horyzoncie czasowym, który w analizowanej jednostce chorobowej może być utożsamiany z horyzontem dożywotnim.

Przyjęcie dożywotniego horyzontu czasowego zostało podyktowane specyfiką analizowanej jednostki chorobowej, której progresję i konsekwencje obserwuje się przez całe życie chorego. Stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby spowalnia jej progresję. W związku z tym różnice w zakresie efektywności pomiędzy interwencjami będą przekładać się na wyniki w zakresie wyników zdrowotnych i ekonomicznych, zaś różnice będą tym większe, im dłuższy horyzont czasowy zostanie wzięty pod uwagę.

W pliku obliczeniowym istnieje możliwość zmiany długości horyzontu czasowego analizy w zakresie od 1 roku do 50 lat (dożywotni). W analizie wrażliwości (scenariusz 1), zgodnie z wytycznymi AOTMiT [5], przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu krótszego 10-letniego horyzontu czasowego. Wybór takiego horyzontu czasowego w obliczeniach analizy wrażliwości uzasadnia fakt, że jest to maksymalny czas, dla którego potwierdzona została skuteczność kliniczna alemtuzumabu w badaniach klinicznych. Oznacza to, że wyniki uzyskane w takim horyzoncie czasowym nie będą obciążone dużą niepewnością związaną z ekstrapolacją danych klinicznych na dożywotni horyzont czasowy.

2.7. Efekty zdrowotne

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- utrwalona progresja niepełnosprawności,
- roczna liczba / częstość rzutów,
- występowanie działań niepożądanych,
- przerywanie leczenia.

Wpływ poszczególnych interwencji na progresję niepełnosprawności oraz występowanie rzutów SM będzie miał kluczowy wpływ na wyniki analizy ekonomicznej. Wraz z progresją niepełnosprawności istotnie obniża się jakość życia pacjentów oraz generowane są wyższe koszty związane z jej leczeniem. Podobnie wystąpienie rzutu SM skutkuje czasowym spadkiem jakości życia oraz koniecznością poniesienia dodatkowych kosztów leczenia. W związku z tym, im bardziej dana terapia będzie spowalniać progresję choroby oraz zmniejszać ryzyko wystąpienia rzutu SM, tym wyższa będzie jakość życia chorego (co przełoży się na większą liczbę uzyskanych QALY w horyzoncie czasowym analizy) oraz niższe koszty leczenia SM i jego następstw.

Wartości parametrów określających naturalny przebieg choroby (w sytuacji braku leczenia immunomodulującego) przyjęto na podstawie danych z odnalezionych badań i rejestrów (rozdz. 3.2). Wpływ poszczególnych DMT na przebieg choroby został określony względem naturalnego przebiegu

Koszty związane z niepełnosprawnością wyznaczono na podstawie najnowszych z odnalezionych polskich badań kosztowych dotyczących leczenia SM (Selmaj 2017 [13], Szmurło 2014 [14]). W celu dokonania aktualizacji analizy kosztów w tych badaniach do cen bieżących wykorzystano dodatkowo dane publikowane przez Główny Urząd Statystyczny (GUS) dotyczących wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych (w tym związanych ze zdrowiem) [15] oraz dotyczących średnich wynagrodzeń [16–18].

Koszty leczenia rzutów choroby obliczono na podstawie odpowiednich założeń. Obliczono osobno koszt dla rzutów wymagających lub niewymagających hospitalizacji. Dodatkowo wykorzystano, do obliczenia kosztu z perspektywy społecznej, dane z badania Selmaj 2017.

W celu wyznaczenia kosztów leczenia działań niepożądanych na podstawie dostępnych danych oraz odnalezionych informacji sposób postępowania z pacjentem w przypadku wystąpienia danego działania, z uwzględnieniem stosowanych leków oraz wykonywanych procedur.

Szczegółowy opis danych kosztowych znajduje się w rozdziale 3.7.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.10. Dyskontowanie

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

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [5] oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [8].

W ramach analizy wrażliwości (scenariusz 2) przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu 0% stopy dyskontowej, zarówno dla kosztów jak i efektów zdrowotnych.

2.11. Korekta połowy cyklu

Korekta połowy cyklu w modelu Markowa polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentów pomiędzy stanami modelu odbywa się w połowie cyklu – bez tej modyfikacji obliczenia prowadzone są tak jakby pacjenci przechodzili na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie tej korekty ma znaczenie szczególnie w przypadku modeli z długimi cyklami, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami dla początku/końca cyklu.

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 1 rok, a zatem jest względnie długa, wobec czego uwzględniono korektę połowy cyklu.

2.12. Próg opłacalności

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

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 134 514 zł [19].

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

2.13. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów

parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (134 514 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

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

- dla parametrów ryzyka względnego, hazardu względnego przyjęto rozkład lognormalny; przy obliczaniu przedziałów ufności dla tych parametrów w badaniach klinicznych korzysta się z transformacji logarytmicznej, wobec czego analogiczne założenie przyjmuje się do modelowania niepewności w analizach ekonomicznych, tj. że logarytm naturalny z wymienionych parametrów ma rozkład normalny;
- dla odsetków (np. przerywanie terapii), proporcji, prawdopodobieństw przejść przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla parametrów określających strukturę (np. odsetek chorych w poszczególnych stadiach zaawansowania choroby), z których każdy mieści się w przedziale od 0 do 1 i wszystkie sumują się do 1 przyjęto rozkład Dirichleta na odcinku [0; 1]; rozkład Dirichleta jest wielowymiarowym uogólnieniem rozkładu beta i posiada tę własność, że liczby wylosowane z tego rozkładu będą sumowały się do 1;
- dla parametru określającego początkowy wiek pacjentów przyjęto rozkład normalny;
- dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty;
- dla parametrów wyznaczających użyteczności przyjęto rozkład gamma. [20]

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- horyzontu czasowego analizy,
- stóp dyskontowych,
- naturalnego przebiegu choroby,
- efektywności interwencji,
- przerywania leczenia,
- użyteczności stanów zdrowia,
- kosztów (niepełnosprawności, leczenia rzutów).

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 6.

3. DANE ŹRÓDŁOWE

W niniejszym rozdziale przedstawiono dane wejściowe, które zostały wykorzystane w obliczeniach analizy dla porównania z podstawowymi komparatorami analizy ekonomicznej, tj. natalizumabem i fingolimodem. W przypadku dodatkowych porównań z terapią BSC część z opisanych parametrów przyjmuje inne wartości. Dotyczy to: charakterystyki początkowej populacji, efektywności, występowania działań niepożądanych oraz kosztów leków. Ze względu na przyjętą metodykę oraz w celu zachowania większej przejrzystości dokumentu, dane źródłowe dla tych parametrów przedstawiono w dodatkowym rozdziale analizy (rozd. A.2), razem z wynikami tego porównania.

3.1. Charakterystyka populacji

Na potrzeby analizy ekonomicznej konieczne było określenie charakterystyki początkowej kohorty pacjentów z populacji docelowej dla następujących parametrów:

- rozkład do poszczególnych stopni niepełnosprawności w skali EDSS,
- wiek,
- wskaźnik liczby kobiet do liczby mężczyzn.

Struktura zaawansowania choroby wg EDSS determinuje początkowy rozkład kohorty między stanami zdrowia w modelu. Z kolei wiek oraz struktura płci pacjentów mają wpływ na wyznaczone prawdopodobieństwo zgonu.

W trakcie prac nad analizą ekonomiczną (rozd. A.3.3) nie odnaleziono polskich danych, które pozwoliłyby na dokładne określenie charakterystyki początkowej pacjentów z populacji docelowej. W związku z tym do określenia charakterystyki początkowej pacjentów wykorzystano dane z badania klinicznego CARE-MS II dla alemtuzumabu, włączonego do analizy efektywności klinicznej [2]. Wykorzystano dane z publikacji Coles 2012 [21] (wiek, płeć) oraz dane z raportu klinicznego dla produktu Lemtrada dostępnego na stronie Agencji EMA [22] (EDSS).

Podsumowanie danych wykorzystanych w obliczeniach analizy ekonomicznej znajduje się w poniższych tabelach.

Tabela 5.
Charakterystyka początkowa pacjentów – niepełnosprawność wg EDSS

Parametr	EDSS 0	EDSS 1	EDSS 2	EDSS 3	EDSS 4	EDSS 5	EDSS 6
Liczba osób	25	164	226	210	123	46	4
Odsetek	3,1%	20,6%	28,3%	26,3%	15,4%	5,8%	0,5%

Tabela 6.
Charakterystyka początkowa pacjentów – wiek oraz płeć

Parametr	Wiek [lata]	Proporcja liczby kobiet do mężczyzn
Wartość	35,12	2:1

3.2. Naturalny przebieg choroby

Model Markowa, który posłużył do wykonania obliczeń w niniejszej analizie składa się ze stanów opisujących poszczególne stopnie niepełnosprawności pacjenta w mierzone skali EDSS z uwzględnionym podziałem na postać RRSM oraz SPMS choroby. Do przeprowadzenia symulacji przebiegu choroby, konieczne były dane na temat progresji niepełnosprawności w czasie, występowania rzutów choroby oraz określenie wpływu zaawansowania choroby na śmiertelność. Z uwagi na strukturę modelu oraz sposób modelowania do opisanego przebiegu choroby wymagane jest wyznaczenie rocznych prawdopodobieństw:

- przejść pomiędzy poszczególnymi stanami zdrowia określonymi za pomocą skali EDSS, osobno dla pacjentów z postacią choroby RRSM i SPMS,
- przejść z postaci RRSM do postaci SPMS choroby,
- wystąpienia epizodu rzutu choroby,
- zgonu z danego stanu zdrowia.

Macierze przejścia pomiędzy stanami zdrowia oraz prawdopodobieństwa wystąpienia rzutu choroby zostały wyznaczone dla populacji pacjentów nieleczonych DMT. Wpływ ocenianych terapii na progresję choroby oraz występowanie rzutów SM został uwzględniony poprzez zastosowanie odpowiednich współczynników (HR, RR) określających efektywność danego leku względem placebo. Podejście to jest zgodne z podejściem stosowanym w innych modelach ekonomicznych dotyczących stwardnienia rozsianego.

Opis źródeł danych wraz z wyznaczonymi na ich podstawie macierzami przejść między stanami zdrowia dla pacjentów nieleczonych znajduje się w rozdziałach 3.2.1–3.2.3.

W każdym rocznym cyklu modelu pacjent może doświadczyć rzutów choroby. Częstotliwość wystąpienia rzutów SM zależy od stopnia zaawansowania choroby wyrażonego w skali EDSS. Szczegółowe dane dotyczące średniej rocznej liczby rzutów w naturalnym przebiegu SM zostały opisane w rozdziale 3.2.4.

Jak wskazują odnalezione dane, stwardnienie rozsiane jest chorobą, dla której występuje zwiększone ryzyko zgonu w porównaniu do populacji ogólnej. Dane, na podstawie których wyznaczono ryzyko zgonu dla poszczególnych stanów zdrowia oraz metoda obliczeń opisane są w rozdziale 3.2.5.

Wartości parametrów naturalnego przebiegu SM w pierwszej kolejności zostały określone na podstawie danych zaimplementowanych do oryginalnego modelu. Warto zaznaczyć, że dane te

pochodzą w większości z badań i rejestrów wykorzystywanych w innych analizach ekonomicznych dotyczących analizowanej jednostki chorobowej. W celu identyfikacji alternatywnych źródeł danych dla parametrów określających przebieg choroby, w ramach dostosowywania analizy do warunków polskich, przeanalizowano inne analizy ekonomiczne pod kątem odnalezienia alternatywnych źródeł danych. Uwzględniono analizy ekonomiczne ocenione przez AOTMiT (o ile dane nie zostały ukryte jako poufne) oraz inne zagraniczne analizy i raporty HTA odnalezione w trakcie prac nad niniejszą analizą (rozdz. A.3.1, A.8).

3.2.1. Progresa pomiędzy EDSS w RRMS

W modelu oryginalnym prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia określającymi poziom niepełnosprawności (EDSS) dla postaci RRMS choroby zostały przyjęte na podstawie następujących źródeł informacji:

- rejestru British Columbia (Palace 2014 [23]),
- rejestru London Ontario,
- danych z ramienia placebo z badań dla leku Aubagio (TOWER [24] i TEMSO [25]),
- danych z ramienia placebo z badania dla leku Tysabri (AFFIRM [26]).

Na podstawie wskazanych wyżej źródeł danych do oryginalnego modelu zaimplementowano łącznie 10 różnych macierzy przejść. Podstawowymi źródłami danych są rejestry British Columbia, na podstawie którego w publikacji Palace 2014 przedstawiono macierz przejścia pomiędzy wszystkimi stanami EDSS oraz rejestr London Ontario, który stanowi uzupełniające źródło danych dla badań klinicznych (ramię placebo). W badaniach klinicznych, ze względu na kryteria włączenia, ograniczona jest ilość danych od pacjentów ze znaczną niepełnosprawnością w skali EDSS. W poniższej tabeli zestawiono porównanie charakterystyki obu rejestrów (opracowano na podstawie analizy dla daklizumabu ocenionej przez NICE [27]).

Tabela 7.
Porównanie rejestrów British Columbia oraz London Ontario

Kategoria	British Columbia	London Ontario
Wykorzystanie	Dane opublikowane niedawno (2014)	Wykorzystywany w wielu analizach ekonomicznych
Liczba osób	898	345
Lata obserwacji	1980-1995	1972-1989
Metodyka	Model/łańcuch Markowa na podstawie danych z badania podłużnego (<i>longitudinal dataset</i>)	Badanie podłużne (<i>longitudinal dataset</i>) uzyskane bezpośrednio od chorych z MS
	Dopuszczona regresja EDSS	Cenzorowano dane wskazujące na regresję EDSS
Walidacja uzyskanych wyników	Możliwa szybsza progresja niż w badaniach klinicznych (oba rejestry)	

Kategoria	British Columbia	London Ontario
Ograniczenia, zalety	Dostarcza danych o progresji EDSS dla wszystkich stanów od 0 do 9	Brak danych o progresji ze stanu EDSS=0
	Zawiera skumulowane dane od chorych z RRMS i SPMS (wyjściowo 15,7% SMPS)	Osobno dane dla chorych z RRMS i SPMS

Publikacja Palace 2014 opisuje wyniki regresji przeprowadzonej na 898 pacjentach z rejestru British Columbia. Celem było wyznaczenie macierzy przejścia pomiędzy stopniami zaawansowania choroby w skali EDSS. Do obliczeń włączani byli wszyscy pacjenci, u których zdiagnozowano rzutową postać choroby. Pacjenci nie byli wykluczani z obliczeń w przypadku progresji do postaci wtórnie postępującej. Zostały zaprojektowane różne modele regresji, część z nich uwzględniała dodatkowe zmienne np. wiek w momencie zachorowania, czy płeć. Regresje były przeprowadzane poprzez wielokrotne losowe wybieranie połowy danych do przeprowadzenia regresji, druga połowa była zaś wykorzystywana do walidacji powstałego modelu. Najlepsze dopasowanie wykazał model z dodatkową jedną zmienną binarną określającą wiek w momencie zachorowania określony jako mniejszy, lub większy od 28 lat. Dane na temat prawdopodobieństwa przejścia są dostępne dla wszystkich uwzględnionych w modelu stanów EDSS w postaci RRMS choroby.

Tabela 8.

Roczne prawdopodobieństwa przejść między stopniami niepełnosprawności wg EDSS u chorych z RRMS – dane z rejestru British Columbia

EDSS w roku i	EDSS w roku i + 1									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Zachorowanie SM < 28 roku życia										
0	0,6870	0,2110	0,0720	0,0224	0,0043	0,0014	0,0018	0,0001	0	0
1	0,0612	0,6787	0,1664	0,0646	0,017	0,0047	0,0067	0,0005	0,0001	0
2	0,0169	0,1266	0,5955	0,1729	0,0454	0,0184	0,0219	0,0018	0,0005	0,0001
3	0,0062	0,0522	0,1165	0,5439	0,0945	0,0573	0,1148	0,0107	0,0037	0,0004
4	0,0018	0,0225	0,0662	0,1211	0,4874	0,1009	0,1664	0,0262	0,0069	0,0007
5	0,0006	0,0056	0,0292	0,0594	0,0915	0,4727	0,281	0,0396	0,0191	0,0014
6	0,0001	0,0014	0,0045	0,0252	0,0321	0,0424	0,7283	0,1151	0,0457	0,0053
7	0	0,0002	0,0005	0,0026	0,0073	0,0042	0,1220	0,6815	0,1629	0,0190
8	0	0	0	0,0003	0,0006	0,0005	0,0188	0,0575	0,8610	0,0612
9	0	0	0	0	0	0	0,0018	0,0060	0,1709	0,8213
Zachorowanie SM ≥ 28 roku życia										
0	0,6954	0,2029	0,0725	0,0217	0,0042	0,0014	0,0018	0,0001	0	0
1	0,0583	0,6950	0,1578	0,0609	0,0164	0,0046	0,0064	0,0005	0,0001	0
2	0,0159	0,1213	0,6079	0,168	0,0446	0,0185	0,0216	0,0017	0,0005	0
3	0,0059	0,0496	0,1201	0,5442	0,0911	0,0585	0,1165	0,0103	0,0036	0,0003
4	0,0017	0,0221	0,0666	0,1152	0,4894	0,1039	0,1681	0,0258	0,0067	0,0006

EDSS w roku i	EDSS w roku i + 1									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
5	0,0005	0,0053	0,0294	0,0587	0,0874	0,4870	0,2731	0,0388	0,0188	0,0010
6	0,0001	0,0013	0,0044	0,025	0,0307	0,0408	0,7407	0,109	0,0438	0,0042
7	0	0,0002	0,0005	0,0025	0,0073	0,0039	0,1168	0,6927	0,1606	0,0156
8	0	0	0	0,0003	0,0006	0,0005	0,0188	0,0557	0,9034	0,0207
9	0	0	0	0	0	0	0,0018	0,0057	0,1741	0,8183

Dane z rejestru London Ontario są najczęściej stosowanym źródłem informacji na temat progresji choroby w stwardnieniu rozsianym w analizach ekonomicznych, zarówno polskich (ocenionych przez AOTMiT) jak i zagranicznych (odnalezionych w trakcie prac nad analizą (rozdz. A.3.1)). Wyznaczona z tego rejestru macierz przejścia nie posiada danych dla stanu EDSS 0. Nie była również rejestrowana poprawa choroby, dlatego macierz wskazuje, że pacjent może pozostać w danym stanie, lub doświadczyć progresji. Macierze zostały wyznaczone dla całej populacji z postacią RRMS choroby oraz dla populacji z aktywną postacią RRMS.

Macierze przejścia wyznaczone na podstawie danych z rejestru London Ontario zostały przedstawione w tabelach poniżej (Tabela 9, Tabela 10).

Tabela 9.

Roczne prawdopodobieństwa przejść między stopniami niepełnosprawności wg EDSS u chorych z RRMS – dane z rejestru London Ontario (wszyscy pacjenci)

EDSS w roku i	EDSS w roku i + 1									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1	0	0,8164	0,1259	0,0430	0,0051	0,0026	0,0057	0,0008	0,0005	0
2	0	0	0,8341	0,1328	0,0147	0,0069	0,0104	0,0005	0,0004	0
3	0	0	0	0,8453	0,0637	0,0178	0,0643	0,0047	0,0040	0
4	0	0	0	0	0,6882	0,1548	0,1409	0,0094	0,0067	0,0001
5	0	0	0	0	0	0,5733	0,3753	0,0278	0,0233	0,0002
6	0	0	0	0	0	0	0,8940	0,0490	0,0563	0,0007
7	0	0	0	0	0	0	0	0,8068	0,1888	0,0044
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0,9945	0,0055
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

Tabela 10.

Roczne prawdopodobieństwa przejść między stopniami niepełnosprawności wg EDSS u chorych z RRMS – dane z rejestru London Ontario (pacjenci z aktywną postacią RRMS)

EDSS w roku i	EDSS w roku i + 1									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1	0	0,7898	0,1423	0,0534	0,0057	0,002	0,0055	0,0008	0,0004	0
2	0	0	0,8168	0,1497	0,015	0,0067	0,0106	0,0006	0,0005	0
3	0	0	0	0,839	0,0702	0,0196	0,0624	0,0048	0,0039	0
4	0	0	0	0	0,6524	0,1778	0,1524	0,0104	0,0069	0,0001
5	0	0	0	0	0	0,5374	0,4090	0,0300	0,0234	0,0002
6	0	0	0	0	0	0	0,8883	0,0562	0,0547	0,0007
7	0	0	0	0	0	0	0	0,7919	0,2039	0,0042
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0,9945	0,0055
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

Macierz przejścia wyznaczona na podstawie danych z rejestru London Ontario zakłada brak możliwości regresji niepełnosprawności mierzonej skalą EDSS. Nie jest to zgodne z przebiegiem stwardnienia rozsianego w postaci RRMS, co dodatkowo potwierdzają wyniki rejestru British Columbia oraz dane z badań klinicznych (placebo). Dodatkowo dane z tego rejestru nie umożliwiły wyznaczenia prawdopodobieństwa progresji niepełnosprawności ze stanu EDSS = 0. Z tego względu w analizach ekonomicznych w ocenie naturalnego przebiegu w postaci RRMS choroby dane z rejestru London Ontario kompilowane są z danymi z badań klinicznych (uzyskanymi dla ramienia placebo). W modelu oryginalnym zebrane zostały dane na temat progresji z ramienia placebo w badaniach TOWER, TEMSO oraz AFFIRM.

W poniższej tabeli zestawiono podsumowanie danych, na podstawie których przyjęto macierze przejść między stanami zdrowia wg EDSS w populacji RRMS w oryginalnym modelu.

Tabela 11.

Roczne prawdopodobieństwa przejść między stopniami niepełnosprawności wg EDSS u chorych z RRMS – źródła danych w oryginalnym modelu

Wariant	Rejestr	Populacja	Badania RCT	Populacja	Uwagi
1	London Ontario	aktywne SM	AFFIRM	analiza ITT	brak regresji EDSS
2	London Ontario	aktywne SM	TEMSO	-	brak regresji EDSS
3	London Ontario	aktywne SM	TOWER	-	brak regresji EDSS
4	London Ontario	aktywne SM	TEMSO, TOWER	-	brak regresji EDSS
5	London Ontario	aktywne SM	AFFIRM	podgrupa RES	-
6	London Ontario	SM ogółem	AFFIRM	analiza ITT	brak regresji EDSS
7	London Ontario	SM ogółem	TEMSO, TOWER	-	brak regresji EDSS

Wariant	Rejestr	Populacja	Badania RCT	Populacja	Uwagi
8	-	-	TEMSo, TOWER	tyko dane z badań	brak danych dla wszystkich EDSS
9	London Ontario	aktywne SM, EDSS > 5	TEMSo, TOWER	EDSS ≤ 5	-
10	British Columbia	-	-	-	-

W dalszych obliczeniach niniejszej analizy nie uwzględniono następujących wariantów macierzy przejść:

- warianty 1 do 4 oraz 6 i 7 ze względu na brak możliwości regresji niepełnosprawności, co jest niezgodne z naturalnym przebiegiem choroby.
- wariant 8, ze względu na brak danych o prawdopodobieństwie progresji ze stanu EDSS = 8 do stanu EDSS = 9.

Finalnie uznano, że najlepszymi źródłami do wykorzystania w analizie będą warianty 5, 9 oraz 10. W obliczeniach analizy podstawowej zdecydowano się na wykorzystanie danych z wariantu 10, tj. na podstawie danych uzyskanych z rejestru British Columbia. Za wyborem tego źródła danych w obliczeniach podstawowych przemawiają: możliwa ocena naturalnego przebiegu choroby na podstawie jednego źródła danych oraz brak potrzeby kumulacji danych z wielu źródeł, dane w tym rejestrze uzyskano od większej liczby osób niż w rejestrze London Ontario.

Zgodnie z danymi z rejestru British Columbia naturalny przebieg SM zależny jest od wieku pacjenta, w którym miało miejsce zachorowanie. Jak wynika z danych z polskich badań epidemiologicznych przedstawionych w ramach analizy wpływu na budżet [12], średni wiek w momencie diagnozy SM u polskich chorych oscyluje w granicy 28 lat, a więc wieku który wg rejestru British Columbia jest wiekiem granicznym dla parametrów progresji niepełnosprawności. W związku z tym w niniejszej analizie progresję niepełnosprawności w postaci RRMS choroby na podstawie danych z analizowanego rejestru przyjęto jako średnią arytmetyczną danych o progresji dla obu podgrup (poniżej / powyżej 28 lat w momencie zachorowania).

Tabela 12.
Roczne prawdopodobieństwa przejść między stopniami niepełnosprawności wg EDSS u chorych z RRMS – dane z rejestru British Columbia w analizie ekonomicznej

EDSS w roku i	EDSS w roku i + 1									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	0,6912	0,2070	0,0722	0,0220	0,0043	0,0014	0,0018	0,0001	< 0,0001	0
1	0,0597	0,6868	0,1621	0,0628	0,0167	0,0047	0,0066	0,0005	0,0001	< 0,0001
2	0,0164	0,1239	0,6017	0,1704	0,0450	0,0185	0,0217	0,0018	0,0005	< 0,0001
3	0,0061	0,0509	0,1183	0,5440	0,0928	0,0579	0,1156	0,0105	0,0036	0,0003
4	0,0017	0,0223	0,0664	0,1181	0,4884	0,1024	0,1673	0,0260	0,0068	0,0006
5	0,0005	0,0055	0,0293	0,0590	0,0894	0,4798	0,2770	0,0392	0,0190	0,0012

EDSS w roku i	EDSS w roku i + 1									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
6	0,0001	0,0014	0,0045	0,0251	0,0314	0,0416	0,7345	0,1120	0,0447	0,0047
7	< 0,0001	0,0002	0,0005	0,0025	0,0073	0,0040	0,1194	0,6871	0,1617	0,0173
8	0	< 0,0001	< 0,0001	0,0003	0,0006	0,0005	0,0188	0,0566	0,8822	0,0410
9	0	0	0	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,0018	0,0058	0,1725	0,8198

Dane z wariantów 5 (gdzie wykorzystano dane z badania AFFIRM, podgrupa RES oraz rejestru London Ontario) i 9 (gdzie wykorzystano dane z badań TEMSO i TOWER dla niskich EDSS oraz z dane z rejestru London Ontario dla wysokich EDSS) wykorzystano w obliczeniach analizy jako alternatywne źródło danych (scenariusz 3). Dodatkowo do obliczeń w ramach analizy wrażliwości włączono dane z wariantu 1 (wybór arbitralny), w celu przetestowania wpływu na wyniki analizy przyjęcia założenia o braku możliwości regresji niepełnosprawności.

W poniższych tabelach zestawiono macierze przejść wykorzystane w obliczeniach analizy wrażliwości. Pozostałe macierze przejść możliwe do zastosowania w obliczeniach analizy przez Użytkownika, ale nie wykorzystane w obliczeniach niniejszej analizy, zebrano w aneksie (rozdz. A.4).

Tabela 13.

Roczne prawdopodobieństwa przejść między stopniami niepełnosprawności wg EDSS u chorych z RRMS – dane z badania AFFIRM (RES) oraz z rejestru London Ontario (aktywne SM)

EDSS w roku i	EDSS w roku i + 1									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	0,2300	0,1670	0,4250	0,1040	0,0600	0,0120	0,0020	0	0	0
1	0,0700	0,1077	0,5110	0,1560	0,1190	0,0280	0,0070	0,0008	0,0004	0
2	0,0300	0,0860	0,5009	0,1730	0,1560	0,0420	0,0110	0,0006	0,0005	0
3	0,0170	0,0600	0,3930	0,1672	0,2410	0,0820	0,0310	0,0048	0,0039	0
4	0,0070	0,0320	0,2530	0,1710	0,3157	0,1360	0,0680	0,0104	0,0069	0,0001
5	0,0030	0,0120	0,1710	0,1480	0,3460	0,1304	0,1360	0,0300	0,0234	0,0002
6	0,0010	0,0070	0,0760	0,0930	0,2830	0,2210	0,2073	0,0562	0,0547	0,0007
7	0	0	0	0	0	0	0	0,7919	0,2039	0,0042
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0,9945	0,0055
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

Tabela 14.

Roczne prawdopodobieństwa przejść między stopniami niepełnosprawności wg EDSS u chorych z RRMS – dane z badań TEMSO i TOWER (dla EDSS ≤ 5) oraz z rejestru London Ontario (EDSS > 5, aktywne SM)

EDSS w roku i	EDSS w roku i + 1									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	0,2314	0,4182	0,2295	0,0827	0,0305	0,0046	0,0029	0,0002	0	0

EDSS w roku i	EDSS w roku i + 1									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	0,1223	0,3764	0,29	0,1315	0,0605	0,0114	0,0072	0,0006	0,0001	0
2	0,0582	0,2516	0,3147	0,1978	0,1241	0,0315	0,02	0,0018	0,0003	0
3	0,0282	0,1531	0,2653	0,2296	0,2017	0,0713	0,0453	0,0045	0,001	0
4	0,0112	0,0764	0,1805	0,2187	0,2745	0,1381	0,088	0,0099	0,0028	0
5	0,0037	0,0309	0,0982	0,1654	0,2957	0,2317	0,1479	0,0188	0,0077	0
6	0	0	0	0	0	0	0,8883	0,0562	0,0547	0,0007
7	0	0	0	0	0	0	0	0,7919	0,2039	0,0042
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0,9945	0,0055
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

Tabela 15.

Roczne prawdopodobieństwa przejść między stopniami niepełnosprawności wg EDSS u chorych z RRMS – dane z badania AFFIRM (analiza ITT) oraz z rejestru London Ontario (aktywne SM)

EDSS w roku i	EDSS w roku i + 1									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	0,2677	0,2567	0,3576	0,0849	0,0280	0,0040	0,0010	0	0	0
1	0	0,7898	0,1423	0,0534	0,0057	0,0020	0,0055	0,0008	0,0004	0
2	0	0	0,8168	0,1497	0,0150	0,0067	0,0106	0,0006	0,0005	0
3	0	0	0	0,8390	0,0702	0,0196	0,0624	0,0048	0,0039	0
4	0	0	0	0	0,6524	0,1778	0,1524	0,0104	0,0069	0,0001
5	0	0	0	0	0	0,5374	0,4090	0,0300	0,0234	0,0002
6	0	0	0	0	0	0	0,8883	0,0562	0,0547	0,0007
7	0	0	0	0	0	0	0	0,7919	0,2039	0,0042
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0,9945	0,0055
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

Ze względu na niekompletność danych dotyczących prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami zdrowia określonymi przez skalę EDSS w postaci RRMS choroby w rejestrze London Ontario, istnieje konieczność dodatkowego uwzględnienia danych z badań klinicznych. Podejście to jest zgodne z zastosowanym w innych analizach ekonomicznych dotyczących stwardnienia rozsianego. Możliwe do zauważenia różnice co do przyjętych wartości prawdopodobieństw przejść między stanami zdrowia mogą wynikać z uwzględnienia innych badań klinicznych bądź z innego sposobu ich kumulacji z danymi z rejestru London Ontario.

3.2.2. Progresa pomiędzy RRMS i SPMS

W modelu oryginalnym prawdopodobieństwa przejścia z postaci RRMS choroby do SPMS zostało oparte o dane pacjentów z rejestru London Ontario. To samo źródło danych wykorzystywane było w innych analizach ekonomicznych, zarówno ocenionych przez AOTMiT jak i zagranicznych odnalezionych w trakcie prac nad analizą (rozdz. A.8). Pomimo wykorzystania tego samego źródła danych zwracają uwagę różne wartości prawdopodobieństw przejść, wyznaczone przez autorów oryginalnego modelu względem danych z innych opracowań.

W oryginalnym modelu odpowiednie prawdopodobieństwa obliczone są na podstawie wartości współczynnika hazardu względnego (HR) wyznaczonego na podstawie danych dotyczących czasu do wystąpienia zdarzenia oraz analizy przeżycia. Wartość HR dla przejścia z postaci choroby RRMS do SPMS, gdy wartość EDSS = 1 jest wykorzystywana w obliczeniach dla wykładniczej funkcji przeżycia, którą przedstawia poniższy wzór:

$$S(t) = e^{-\lambda t}$$

gdzie λ to współczynnik HR. Opierając się na danych rejestru London Ontario w publikacji Scalfari 2010 [28] przedstawiono, że mediana czasu przejścia z RRMS do SPMS wynosi 15 lat. Roczny HR przejścia z RRMS do SPMS dla stanu EDSS = 1 jest więc równy:

$$\lambda = \frac{-\ln(S(t))}{t} = \frac{-\ln(50\%)}{15} = \frac{\ln(2)}{15} = 0,0462$$

Współczynniki HR dla pozostałych stanów EDSS mogą być wyznaczone z HR dla stanu EDSS = 1 przy użyciu analizy proporcjonalnego hazardu Coxa. Analiza proporcjonalnego hazardu Coxa używająca EDSS jako zmiennej ciągłej została przedstawiona w analizie danych London Ontario i jest opisana wzorem:

$$H(t)_{EDSSi} = H(t)_{EDSS1} e^{-\beta i} = \lambda e^{-\beta i}, i = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8$$

gdzie $H(t)_{EDSSi}$ oznacza HR dla przejścia ze stanu EDSS_i, β natomiast jest współczynnikiem zależności pomiędzy EDSS, a HR dla długotrwanie nagromadzonej niepełnosprawności (*sustained accumulated disability*) pomiędzy stanem EDSS = 1, a stanem EDSS_i. Analiza danych z London Ontario wykazała, że $\beta = 0,257$. Powyższy wzór może być zatem użyty do wyznaczenia HR dla pozostałych stanów EDSS. W rejestrze London Ontario nie były przedstawione dane dla pacjentów w stanie EDSS 9, dlatego przyjęto, że wszyscy pacjenci w tym stanie przechodzą do postaci SPMS choroby. Finalnie, w celu wyznaczenia prawdopodobieństw przejść, wszystkie HR są przekształcone na roczne prawdopodobieństwa za pomocą wzoru:

$$p = 1 - e^{-rt}$$

gdzie r to współczynniki HR dla poszczególnych stanów EDSS. W poniższej tabeli przedstawiono prawdopodobieństwa przejścia dla wszystkich stanów EDSS.

Tabela 16.
Roczne prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy RRSM a SPMS wyznaczone w modelu oryginalnym

EDSS	Obliczenia H(t)	Wartość HR	Obliczenia p	Prawdopodobieństwo progresji RRMS → SPMS
0	-	-	-	0,000
1	$\ln(2)/15 = 0.0462$	0,04621	$1 - \exp(-0,04621)$	0,045
2	$0.0462 * e^{(0,2527 * 2)}$	0,07660	$1 - \exp(-0,07660)$	0,074
3	$0.0462 * e^{(0,2527 * 3)}$	0,09862	$1 - \exp(-0,09862)$	0,094
4	$0.0462 * e^{(0,2527 * 4)}$	0,12697	$1 - \exp(-0,12697)$	0,119
5	$0.0462 * e^{(0,2527 * 5)}$	0,16348	$1 - \exp(-0,16348)$	0,151
6	$0.0462 * e^{(0,2527 * 6)}$	0,21048	$1 - \exp(-0,21048)$	0,190
7	$0.0462 * e^{(0,2527 * 7)}$	0,27099	$1 - \exp(-0,27099)$	0,237
8	$0.0462 * e^{(0,2527 * 8)}$	0,34890	$1 - \exp(-0,34890)$	0,295
9	-	-	-	1,000

W modelu ekonomicznym zostało założone dodatkowo, że w przypadku przejścia pomiędzy postaciami choroby następuje dodatkowa progresja niepełnosprawności o 1 punkt w skali EDSS. Założenie to jest zgodne z innymi modelami opisującymi przebieg stwardnienia rozsianego.

Jak zaznaczono wcześniej, w innych analizach ekonomicznych dotyczących SM, pomimo że wartości prawdopodobieństw przejść z postaci RRMS do SPMS choroby wyznaczono również na podstawie danych z rejestru London Ontario, są one inne niż obliczone przez autorów dostosowywanego modelu. Wartości prawdopodobieństw przejść pomiędzy postaciami RRMS a SPMS z innych analiz przedstawia poniższa tabela (podane zostały dane z analizy [29], ze względu na najwyższą dokładność przedstawienia wyników).

Tabela 17.
Roczne prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy RRSM a SPMS w innych analizach ekonomicznych

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

W niniejszej analizie zdecydowano się w analizie podstawowej na wykorzystanie danych o prawdopodobieństwie przejść z postaci RRMS do SPMS choroby jak w innych odnalezionych analizach ekonomicznych. W żadnej z nich nie odnaleziono szczegółowego opisu metodyki, na podstawie której obliczono odpowiednie prawdopodobieństwa. Podejście takie zapewnia jednak spójność w zakresie danych wejściowych pomiędzy niniejszą analizą a innymi analizami ocenionymi przez AOTMiT. Dane zaimplementowane do oryginalnego modelu, wykorzystano w obliczeniach analizy wrażliwości (scenariusz 4). Pozwoli to na zbadanie wpływu na wyniki analizy przyjęcia alternatywnych wartości dla rozważanego parametru.

3.2.3. Progresa pomiędzy EDSS w SPMS

Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia określającymi poziom niepełnosprawności (EDSS) dla postaci SPMS choroby w oryginalnym modelu wyznaczone zostały na podstawie danych z rejestru London Ontario lub rejestru British Columbia. Należy zauważyć, że na podstawie przyjętych w analizie założeń na temat prawdopodobieństwa przejść z postaci RRMS do SPMS najniższy stopień EDSS w którym mogą znaleźć się pacjenci z postacią SPMS choroby, to stan EDSS = 2 (stopień EDSS w trakcie przejścia z postaci RRMS do SPMS rośnie o 1 punkt oraz prawdopodobieństwo przejścia pomiędzy postaciami dla stanu EDSS jest równe 0). Roczne prawdopodobieństwa przejść wyznaczone na podstawie obu źródeł danych zostały przedstawione w tabelach poniżej.

Tabela 18.
Roczne prawdopodobieństwa przejść między stopniami niepełnosprawności wg EDSS u chorych z SPMS - dane z rejestru London Ontario

EDSS w roku i	EDSS w roku i + 1									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	0	0	0,4550	0,3750	0,0991	0,0412	0,0270	0,0020	0,0007	< 0,0001
3	0	0	0	0,5630	0,2803	0,0885	0,0610	0,0053	0,0019	< 0,0001
4	0	0	0	0	0,4821	0,2808	0,2178	0,0131	0,0061	< 0,0001
5	0	0	0	0	0	0,3396	0,5966	0,0408	0,0228	0,0002
6	0	0	0	0	0	0	0,8702	0,0810	0,0484	0,0005
7	0	0	0	0	0	0	0	0,6446	0,3490	0,0064
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0,9916	0,0084
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1,000

Tabela 19.
Roczne prawdopodobieństwa przejść między stopniami niepełnosprawności wg EDSS u chorych z SPMS - dane z rejestru British Columbia

EDSS w roku i	EDSS w roku i + 1									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	0,6912	0,2070	0,0722	0,0220	0,0043	0,0014	0,0018	0,0001	<0,0001	0,0000
1	0	0,6935	0,1688	0,0694	0,0233	0,0113	0,0132	0,0071	0,0068	0,0066
2	0	0	0,6192	0,1880	0,0625	0,0360	0,0393	0,0193	0,0181	0,0176
3	0	0	0	0,5691	0,1178	0,0829	0,1407	0,0355	0,0286	0,0254
4	0	0	0	0	0,5231	0,1371	0,2020	0,0608	0,0416	0,0354
5	0	0	0	0	0	0,5166	0,3138	0,0760	0,0557	0,0380
6	0	0	0	0	0	0	0,7605	0,1380	0,0707	0,0307
7	0	0	0	0	0	0	0	0,7317	0,2064	0,0619
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0,9206	0,0794
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1,0000

Biorąc pod uwagę charakter postaci SPMS choroby, wykorzystanie w obliczeniach prawdopodobieństw przejść uzyskanych na podstawie danych z rejestru London Ontario jest poprawniejsze. Wynika to stąd, że w SPMS nie jest możliwa regresja niepełnosprawności (w przeciwieństwie do RRMS). Wartości uzyskane w ramach rejestru London Ontario (Tabela 18) pochodzą od chorych z SPMS, natomiast dane z rejestru British Columbia (Tabela 19) zostały uzyskane na ogólnej populacji chorych z SM, bez wyróżnienia osobno podgrupy z SPMS (przedstawione powyżej wartości to przeskalowane dane z Tabela 8, przy uwzględnieniu braku możliwości regresji niepełnosprawności).

W innych odnalezionych analizach ekonomicznych (polskich i zagranicznych) dotyczących SM nie odnaleziono alternatywnych źródeł danych na podstawie których możliwe byłoby wyznaczenie wartości analizowanego parametru. Należy jednak zwrócić uwagę, że pomimo wykorzystania w większości analiz jako źródła informacji rejestru London Ontario, macierze przejścia różnią się zarówno od tej wykorzystanej w niniejszej analizie, jak i pomiędzy poszczególnymi analizami. Brak jest opisu szczegółowej metodyki na podstawie których określono prawdopodobieństwa przejść, co uniemożliwia odtworzenie obliczeń prowadzących do otrzymania tych macierzy i tym samym nie jest możliwe wyjaśnienie przyczyny występujących różnic pomiędzy danymi wejściowymi w poszczególnych analizach.

Biorąc powyższe pod uwagę, w obliczeniach niniejszej analizy zdecydowano się na uwzględnienie wartości prawdopodobieństw przejść do kolejnych stopni niepełnosprawności wg EDSS u chorych z SPMS na podstawie danych z rejestru London Ontario, zgodnie z wartościami jakie zaimplementowali do modelu jego oryginalni autorzy (Tabela 18). W ramach analizy wrażliwości (scenariusz 5) przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu danych z rejestru British Columbia (Tabela 19) jako alternatywnego źródła danych.

3.2.4. Rzuty choroby

W oryginalnym modelu roczna liczba rzutów dla nieleczonych pacjentów zależna jest od stanu zdrowia określonego poziomem niepełnosprawności mierzonym w skali EDSS oraz typu SM (osobne dane dla RRMS i SPMS). Dodatkowo wyróżniono rzuty wymagające oraz niewymagające hospitalizacji. Odsetek rzutów wymagających hospitalizacji w naturalnym przebiegu SM przyjęto na poziomie 58% (szczegółowe dane w rozdziale 3.7.6). Dane na podstawie których obliczono roczną częstość rzutów w oryginalnym modelu pochodzą z dwóch publikacji: Patzold 1982 [30] oraz Held 2005 [31] (w obu przypadkach dodatkowo skompilowanych z danymi z rejestru UK MS Survey).

W publikacji Patzold 1982 przedstawiono wyniki prospektywnego badania z Hannover przeprowadzonego na grupie 102 chorych z SM w latach 1976-1980. Wyniki badania wskazują na zmniejszającą się liczbę rzutów względem kolejnych lat od diagnozy. Autorzy badania raportują w publikacji zarówno współczynnik rocznej liczby rzutów (ARR, *annualized relapse rate*) uzyskany bezpośrednio na podstawie danych od analizowanej grupy jak i na podstawie przeprowadzonej regresji logarytmicznej. Otrzymane wyniki przedstawia poniższa tabela. W dalszych obliczeniach wykorzystano dane dotyczące ARR uzyskane bezpośrednio na podstawie danych z badania.

Tabela 20.
Średnia roczna liczba rzutów w zależności od czasu od diagnozy (dane z Patzold 1982)

Czas od diagnozy w latach	ARR	
	Dane z badania	Regresja
1	1,85	1,613
2	1,10	1,258
3	1,00	1,051
4	0,85	0,903
5	0,65	0,789
6-7	0,75	0,656
8-9	0,25	0,518
10-11	0,60	0,410
12-13	0,28	0,320
14-15	0,30	0,244
16+	0,20	0,136

W publikacji Held 2005 zostały przedstawione wyniki retrospektywnego badania przeprowadzonego w grupie 821 pacjentów z SM z ramienia placebo z bazy Sylvia Lawry Centre for Multiple Sclerosis Research (SLCMSR). Autorzy publikacji na podstawie danych z tej bazy przeprowadzili regresję Poissona oceniającą zależność pomiędzy czasem trwania choroby oraz liczbą rzutów w ciągu ostatnich 24 miesięcy a przewidywaną średnią roczną liczbę rzutów (ARR).

Następnie na podstawie wyników regresji dla grup pacjentów podzielonych ze względu na liczbę rzutów w ostatnich 24 miesiącach (0, 1, 2 lub 3 i więcej) u chorych z czasem trwania choroby przez 5, 10, 15 oraz 20 lat w obrębie każdej grupy została wyznaczona przewidywana wartość ARR. Wartości te, w połączeniu z danymi o liczbie pacjentów u których wystąpiły 0, 1, 2 lub 3 i więcej rzuty bezpośrednio z badania, posłużyły do wyznaczenia średniej ARR w zależności od czasu trwania choroby, bez wyróżniania podgrup ze względu na liczbę rzutów w ostatnich 24 miesiącach. Wyniki przeprowadzonych oszacowań zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 21.
Średnia roczna liczba rzutów w zależności od czasu od diagnozy obliczona na podstawie Held 2005

Czas od diagnozy w latach	Średnia roczna liczba rzutów (ARR)
5	0,933
10	0,858
15	0,787
20	0,725

Ze względu na strukturę dostosowywanego modelu istniała potrzeba wyznaczenia wartości ARR dla poszczególnych poziomów niepełnosprawności w skali EDSS. W celu wyznaczenia takich wartości, dane z publikacji Patzold 1982 (Tabela 20) oraz Held 2005 (Tabela 21) zostały skompilowane z danymi z bazy UK MS Survey, w której raportowana jest liczba osób w kolejnych stanach zdrowia wg EDSS wraz z uwzględnieniem czasu trwania choroby. Dane z bazy UK MS Survey zostały przedstawione w tabeli poniżej (zgodnie z analizą ekonomiczną dla alemtuzumabu ocenioną przez NICE [32]).

Tabela 22.
Liczba pacjentów w poszczególnych stanach EDSS w zależności od czasu od diagnozy choroby

Typ MS	EDSS	Czas od diagnozy										
		1	2	3	4	5	6-7	8-9	10-11	12-13	14-15	16+
RRMS	0	2	2	1	2	6	6	3	2	0	1	3
	1	11	16	18	11	16	22	15	10	3	10	18
	2	11	16	7	17	14	13	19	19	9	5	22
	3	6	4	4	5	7	9	4	1	5	6	6
	4	6	15	7	12	13	24	8	13	6	2	17
	5	2	5	12	9	13	18	11	10	4	7	23
	6	2	3	3	5	2	6	11	2	2	6	20
	6,5	1	0	2	0	3	3	4	1	2	2	9
	7	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	3
	8	0	0	0	0	1	2	1	0	0	0	1
9	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	

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

Ze względu na niewielką liczbę pacjentów w stanach EDSS 6,5-9 w populacji RRMS liczba pacjentów dla tych stanów została zsumowana i posłużyła do obliczeń średniej rocznej liczby rzutów dla stanów EDSS 7-9. Dane otrzymane z obliczeń wykorzystywane w modelu zostały przedstawione w tabeli poniżej. Podejście przedstawione w modelu jest zbieżne z tym wykorzystywanym w analizach dotyczących stwardnienia rozsianego przedłożonych w AOTMiT, w analizach tych brak jednak danych z publikacji Held 2005.

W analizie podstawowej postanowiono wykorzystać dane wyznaczone na podstawie publikacji Patzold 1982, ze względu, że jest to najczęściej stosowane źródło informacji w analizach ekonomicznych. Dodatkowo podział średniej rocznej liczby rzutów w zależności od czasu od diagnozy jest przedstawiony dokładniej w publikacji Patzold 1982. Na uwagę zasługuje fakt, że liczba pacjentów w publikacji Held 2005 jest znacznie wyższa, dlatego właściwym będzie sprawdzenie wpływu wykorzystania tego źródła danych na wyniki analizy.

Tabela 23.
Średnia roczna liczba rzutów – dane w obliczeniach analizy

EDSS	Patzold 1982 (analiza podstawowa)		Held 2005 (analiza wrażliwości)	
	RRMS	SPMS	RRMS	SPMS
0	0,709	-	0,905	-
1	0,729	-	0,905	-
2	0,676	0,465	0,985	0,851
3	0,720	0,875	0,899	0,910
4	0,705	0,545	0,900	0,872
5	0,591	0,524	0,881	0,860
6	0,490	0,453	0,859	0,847
7	0,508	0,340	0,856	0,818
8	0,508	0,340	0,856	0,847

EDSS	Patzold 1982 (analiza podstawowa)		Held 2005 (analiza wrażliwości)	
	RRMS	SPMS	RRMS	SPMS
9	0,508	0,340	0,856	0,818

Szczegółowe dane z opisanych powyżej źródeł danych oraz przeprowadzone na ich podstawie obliczenia znajdują się w pliku obliczeniowym analizy na arkuszu 'Relapse events'.

3.2.5. Śmiertelność

W oryginalnym modelu roczne prawdopodobieństwo zgonu obliczane jest poprzez zastosowanie do danych o prawdopodobieństwie zgonu w populacji ogólnej standaryzowanych współczynników śmiertelności (SMR, *standardized mortality ratio*), których wartość zależy od stopnia niepełnosprawności mierzonej w skali EDSS. Autorzy oryginalnego modelu wskazują, że takie samo podejście zostało przyjęte przez autorów innych analiz ocenionych przez agencję NICE [27, 33, 34].

SMR jest ilorazem liczby zaobserwowanych zgonów w badanej populacji pacjentów i oczekiwanej liczby zgonów w populacji ogólnej, zbliżonej pod względem charakterystyk demograficznych (wiek, płeć, etc.) do populacji badanej. Wartość SMR pozwala wnioskować o wyższej (SMR >1) lub niższej (SMR <1) śmiertelności pacjentów w badanej grupie chorych względem populacji ogólnej.

W ramach dostosowania modelu prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej zostały dostosowane do warunków polskich. Wykorzystano w tym celu dane przedstawione przez GUS w tablicach trwania życia na rok 2016 [35] (szczegółowe wartości z polskich tablic trwania życia zamieszczono w aneksie, rozdz. A.4).

Współczynniki SMR przyjęte zostały na podstawie danych z publikacji Pokorski 1997, gdzie stwierdzono zwiększone prawdopodobieństwo zgonu dla chorych z SM względem osób z populacji ogólnej w trzech grupach pacjentów, których stan zdrowia określonych za pomocą liczby punktów w skali EDSS.

Tabela 24.
Współczynniki SMR przedstawione w publikacji Pokorski 1997

EDSS	SMR
0-3	1,60
4-6	1,84
7-9	4,44

W celu wyznaczenia unikalnych współczynników SMR dla stanów EDSS od 0 do 9 przeprowadzono regresję wielomianową stopnia trzeciego przy użyciu danych z publikacji Pokorski 1997. Przyjęto, że przebywanie w stanie EDSS 0 nie zwiększa ryzyka zgonu w porównaniu z populacją ogólną. W

kolejnym kroku przyjęto, że średnie wartości SMR dla stanów EDSS 0-3, EDSS 4-6 oraz EDSS 7-9 odpowiadają wartości SMR dla stanów kolejno EDSS 2, EDSS 5 oraz EDSS 8. Wynik regresji przeprowadzonej przy opisanych założeniach przedstawia poniższy wzór.

$$SMR = 0,0219 * EDSS^3 - 0,1972 * EDSS^2 + 0,6069 * EDSS + 1$$

Współczynniki SMR dla stanów EDSS od 0 do 9 wyznaczone na podstawie powyższego równania zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 25.
Współczynniki SMR oszacowane metodą regresji wielomianowej na podstawie danych z publikacji Pokorski 1997

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

Powyższe wartości skumulowane z prawdopodobieństwem zgonu w populacji ogólnej (na podstawie tablic trwania życia) określają roczne prawdopodobieństwo zgonu pacjenta z SM. Należy pamiętać, że ryzyko zgonu w populacji ogólnej zwiększa się wraz z wiekiem, a zatem ryzyko zgonu chorego z SM wzrasta wraz z wiekiem jak i progresją niepełnosprawności mierzoną w skali EDSS.

Jak wykazała przeprowadzona analiza danych, praca Pokorski 1997 była wykorzystywana do określenia ryzyka zgonu w analizach ekonomicznych dla stwardnienia rozsianego przedłożonych w AOTMiT. Badanie to jest również źródłem danych w odnalezionych zagranicznych analizach ekonomicznych i raportach HTA (rozd. A.8). Ewentualne różnice co do finalnych wartości SMR przyjętych w niniejszej analizie (Tabela 25) względem innych analiz wynikają z przyjęcia w nich danych z bezpośrednio publikacji Pokorski 1997 [36] lub zastosowania innego sposobu wyznaczenia unikalnych danych dla wszystkich stanów EDSS.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości (scenariusz 7) przeprowadzono obliczenia z wykorzystaniem danych źródłowych bezpośrednio z publikacji Pokorski 1997, co pozwala na zbadanie wpływu zmiany wartości parametrów na wyniki analizy.

Finalne wartości współczynników SMR wykorzystane w obliczeniach analizy zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 26.
Współczynniki SMR - dane w obliczeniach analizy

Wariant analizy	EDSS 0	EDSS 1	EDSS 2	EDSS 3	EDSS 4	EDSS 5	EDSS 6	EDSS 7	EDSS 8	EDSS 9
Podstawowy	1,000	1,432	1,600	1,637	1,674	1,842	2,273	3,097	4,447	6,454
A. wrażliwości (7)	1,600	1,600	1,600	1,600	1,840	1,840	1,840	4,440	4,440	4,440

3.3. Efektywność interwencji

W poprzednim rozdziale przedstawiono dane dotyczące naturalnego przebiegu SM. Wpływ poszczególnych interwencji na ryzyko progresji oraz występowanie rzutów określono na podstawie analizy klinicznej [2], w ramach której przeprowadzono porównanie pośrednie metodą MTC. Na tej podstawie wyznaczono wartości współczynników HR dla progresji niepełnosprawności (CDP) oraz RR dla rocznej częstości rzutów (ARR). Ze względu na ograniczenia porównania pośredniego mogącego wpływać na niedoszacowanie lub przeszacowanie efektywności rzeczywistej, oprócz wartości podstawowych dla każdego z parametrów określono również wartości alternatywne.

W rozdziale 3.3.1 znajdują się dane uzyskane bezpośrednio z analizy klinicznej. Z kolei w rozdziale 3.3.2 przedstawiono dane długoterminowe z badań klinicznych dla alemtuzumabu, na podstawie których wykazano, że uzyskany efekt terapeutyczny jest trwały.

3.3.1. Dane z analizy klinicznej

3.3.1.1. Progresja niepełnosprawności

W poniższej tabeli zestawiono wyniki porównania pośredniego uzyskane w ramach analizy klinicznej. Przeprowadzono porównanie dla CPD utrzymującej się przez 3 (CDP-3) lub 6 miesięcy (CDP-6).

Tabela 27.
Wyniki porównania pośredniego dla CDP uzyskane w ramach analizy klinicznej

Porównanie	HR [95% CI]	
	CDP-3	CDP-6
ALEM vs inne DMT		
ALEM vs FNG	0,57 [0,36; 0,89]	0,53 [0,31; 0,91]
ALEM vs NAT	0,75 [0,46; 1,22]	0,77 [0,43; 1,36]
DMT vs PLC		
ALEM vs PLC	0,43 [0,29; 0,64]	0,35 [0,22; 0,57]
FNG vs PLC	0,76 [0,61; 0,95]	0,67 [0,51; 0,87]
NAT vs PLC	0,58 [0,43; 0,78]	0,46 [0,33; 0,64]

Jak wskazują wyniki każda z uwzględnionych interwencji zmniejsza ryzyko utrwalonej progresji choroby w porównaniu z brakiem leczenia. Ponadto w przypadku porównania ALEM vs FNG uzyskane różnice są istotne statystycznie. Porównując dane dla progresji utrzymującej się przez 3 i 6 miesięcy można stwierdzić, że istnieje pewien odsetek pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie progresji utrzymującej się przez 3 miesiące ale już nie przez 6 miesięcy. Wyniki dla progresji utrzymującej się przez 6 miesięcy mają większe znaczenie kliniczne, gdyż świadczą o bardziej

permanentnym postępie choroby, w związku z czym zostały one uwzględnione w dalszych obliczeniach analizy.

W wariantach podstawowym i wariantach dodatkowych wykorzystano średnie wartości współczynników RR dla punktu końcowego CDP-6 jakie uzyskano w ramach porównania pośredniego. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu alternatywnych wartości. W kolejnych scenariuszach przyjmowano na podstawie danych z przedziałów ufności odpowiednio minimalną lub maksymalną skuteczność alemtuzumabu bądź komparatorów. Ponadto, w celu zachowania zgodności z wytycznymi AOTMiT, ze względu na brak istotnej statystycznie różnicy dla porównania ALEM vs NAT przeprowadzono dodatkowe obliczenia przy założeniu braku różnic między tymi interwencjami w zakresie CDP.

Tabela 28.
Skuteczność DMT – CDP – dane w obliczeniach analizy ekonomicznej

Porównanie	Wariant analizy					Brak różnic ^a
	Podstawowy	ALEM minimalny	ALEM maksymalny	FNG / NAT minimalny	FNG / NAT maksymalny	
ALEM vs PLC	0,35	0,57	0,22	0,35	0,35	0,35
FNG vs PLC	0,67	0,67	0,67	0,87	0,51	0,67
NAT vs PLC	0,46	0,46	0,46	0,64	0,33	0,35

a) tylko dla porównania z natalizumabem

3.3.1.2. Rzuty (ARR)

W poniższej tabeli zestawiono wyniki porównania pośredniego uzyskane w ramach analizy klinicznej.

Tabela 29.
Wyniki porównania pośredniego dla ARR uzyskane w ramach analizy klinicznej

Porównanie	RR [95% CI]
ALEM vs inne DMT	
ALEM vs FNG	0,69 [0,56; 0,85]
ALEM vs NAT	0,99 [0,79; 1,23]
DMT vs PLC	
ALEM vs PLC	0,31 [0,26; 0,37]
FNG vs PLC	0,45 [0,40; 0,51]
NAT vs PLC	0,31 [0,27; 0,36]

Jak wskazują wyniki każda z uwzględnionych interwencji zmniejsza średnioroczną liczbę rzutów w porównaniu z brakiem leczenia. Ponadto w przypadku porównania ALEM vs FNG uzyskane różnice są istotne statystycznie.

W wariancie podstawowym analizy ekonomicznej wykorzystano średnie wartości współczynników RR dla punktu końcowego ARR jakie uzyskano w ramach porównania pośredniego. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu alternatywnych wartości. W kolejnych scenariuszach przyjmowano na podstawie danych z przedziałów ufności odpowiednio minimalną lub maksymalną skuteczność alemtuzumabu bądź komparatorów. Warto zwrócić uwagę że podstawowe wartości ARR dla ALEM oraz NAT są takie same.

Tabela 30.
Skuteczność DMT – ARR – dane w obliczeniach analizy ekonomicznej

Porównanie	Wariant analizy				
	Podstawowy	ALEM minimalny	ALEM maksymalny	FNG / NAT minimalny	FNG / NAT maksymalny
ALEM vs PLC	0,31	0,37	0,26	0,31	0,31
FNG vs PLC	0,45	0,45	0,45	0,51	0,40
NAT vs PLC	0,31	0,31	0,31	0,36	0,27

3.3.2. Efekt zaniku skuteczności terapii

Dostosowywany model ekonomiczny pozwala na uwzględnienie tzw. zaniku efektu terapii (ang. *waning efficacy*) w długim okresie. Analiza długoterminowych danych z badań klinicznych dla alemtuzumabu, przedstawiona m.in. w ramach analizy klinicznej wskazuje, że uzyskany efekt terapeutyczny jest trwały. Obecnie dostępne są pełne dane z badań CARE-MS II i CARE-MS I dla 5 lat [37, 38] oraz wstępne doniesienia do 7 lat [39] oraz dane z badania CAMMS223 maksymalnie dla 10-letniego okresu obserwacji [40]. Długoterminowe dane z badań klinicznych dla alemtuzumabu wskazują m.in. na:

- istotne spowolnienie / brak progresji niepełnosprawności:
 - w badaniach CARE MS po 5 latach u 76,6% (MS-II) oraz u 82,2% (MS-I) brak pogorszenia stanu zdrowia mierzonego w skali EDSS. Wstępne doniesienia wskazują, że po 7 latach odsetki te utrzymują się na takim samym poziomie.
 - w badaniu CAMMS223 po 10 latach terapii u 78% pacjentów zanotowano brak progresji niepełnosprawności w skali EDSS lub pogorszenie o maksymalnie 1 punkt.
- niższa liczba rzutów SM względem naturalnego przebiegu choroby:
 - w badaniach CARE MS w każdym roku (dostępne dane dla 7 lat terapii) liczba pacjentów bez rzutów > 80%.
 - w badaniu CAMMS223 w 10 roku terapii średnioroczna liczba rzutów wyniosła 0,07.
- zmiany w badaniu MRI:
 - w badaniach CARE MS w 3-5 roku leczenia aktywność radiologiczna choroby, rozumiana jako pojawienie się nowych zmian Gd (+) lub w sekwencji T2 wynosiła około 30%. Warto zaznaczyć,

że w programie lekowym niepowodzenie rozumiane jest jako pojawienie się więcej niż jednej zmiany radiologicznej.

Biorąc pod uwagę wyniki długoterminowe z badań klinicznych w analizie ekonomicznej przyjęto, że uzyskany efekt terapeutyczny dla pacjentów z postacią RRMS choroby w przypadku terapii alemtuzumabem jest trwały.

W przypadku komparatorów (fingolimod, natalizumab, także BSC) przyjęto konserwatywne założenie, że uzyskany efekt terapeutyczny utrzymuje się przez cały czas trwania leczenia.

W celu zbadania wpływu na wyniki analizy sytuacji, w której skuteczność alemtuzumabu nie jest utrzymana w długim okresie, przeprowadzono obliczenia w ramach analizy wrażliwości (scenariusz 11) w którym przyjęto, że skuteczność tego leku zmniejsza się o 25% w latach 6-9 oraz o 50% od 10 roku terapii. Dla komparatorów nadal konserwatywnie przyjmowano utrzymywanie się efektu terapeutycznego.

Warto zaznaczyć, że w ramach przeprowadzonego badania ankietowanego wśród lekarzy ekspertów żaden z nich nie wskazał alemtuzumabu wśród leków, dla których może mieć miejsce zanik efektu terapeutycznego w długim okresie.

3.3.3. Wpływ DMT na progresję z RRMS do SPMS

Dostosowywany model pozwala na uwzględnienie wpływu DMT na spowolnienie progresji choroby z postaci RRMS do SPMS. W trakcie prac nad analizą ekonomiczną nie odnaleziono danych, na podstawie których możliwe byłoby stwierdzenie, czy i w jakim stopniu terapia DMT może wpływać na naturalną progresję choroby w tym zakresie. W związku z tym przyjęto, że prowadzona terapia nie zmienia prawdopodobieństw przejść z postaci RRMS do SPMS (wyznaczone osobne prawdopodobieństwa dla poszczególnych stanów EDSS) choroby i są one zgodne z naturalnym przebiegiem choroby bez względu na prowadzone leczenie.

Ewentualny wpływ terapii na progresję z postaci RRMS do SPMS został uwzględniony w sposób pośredni, ze względu na zróżnicowanie progresji niepełnosprawności pomiędzy stanami EDSS u pacjentów z RRMS. Najwyższe ryzyko progresji do postaci SPMS ma miejsce ze stanów EDSS > 5. W związku z tym, jeżeli wpływ danej interwencji na progresję niepełnosprawności jest większy niż interwencji alternatywnej, przyczyni się to do opóźnienia przejścia do postaci SPMS choroby.

3.4. Działania niepożądane

W obliczeniach analizy ekonomicznej, w zakresie oceny bezpieczeństwa analizowanych terapii, przyjęto możliwe konserwatywne podejście, polegające na uwzględnieniu działań niepożądanych związanych z terapią alemtuzumabem. W przypadku komparatorów, uwzględniono jedynie

występowanie PML u chorych leczonych natalizumabem, ze względu na wysoki jednostkowy koszt związany z leczeniem tego zdarzenia. Należy jednak podkreślić, że zarówno natalizumab jak i fingolimod zwiększają ogólne ryzyko występowania działań niepożądanych.

W niniejszym rozdziale przedstawiono dane na podstawie których oszacowano częstość występowania działań niepożądanych. Ponadto, dla natalizumabu oraz fingolimodu przedstawiono dane kliniczne wskazujące na częstość występowania możliwych działań niepożądanych związanych z terapią tymi lekami.

3.4.1. Alemtuzumab

W analizie klinicznej [2] bezpieczeństwo alemtuzumabu oceniono na podstawie badania klinicznego CARE-MS II. W badaniu tym większość z występujących działań niepożądanych miała charakter łagodny lub umiarkowany, co wskazuje na korzystny profil bezpieczeństwa dla tego leku. Do najczęściej występujących działań niepożądanych należały reakcje związane z podaniem leku (ból głowy, wysypka, nudności, gorączka) oraz infekcje (zapalenie nosogardła, zapalenie dróg moczowych). Ze względu na niewielki stopień nasilenia tych działań nie będą one generować istotnych kosztów leczenia oraz wpływać na jakość życia pacjentów.

Zgodnie z ChPL leczenie za pomocą alemtuzumabu może skutkować zwiększeniem ryzyka wystąpienia choroby autoimmunologicznej. Analiza danych z badania CARE-MS II, z uwzględnieniem jego przedłużonej fazy (5 lat) wskazuje, że najczęściej występującymi są choroby tarczycy oraz pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP, ang. *idiopathic thrombocytopenic purpura*). W ChPL wśród możliwych chorób autoimmunologicznych wymienia się także nefropatie oraz cytopenie, jednakże nie zaobserwowano ich występowania w badaniach klinicznych, za wyjątkiem stwierdzenia nieprawidłowych parametrów laboratoryjnych mogących wskazywać na ich wystąpienie.

W analizie ekonomicznej zdecydowano się na uwzględnienie w obliczeniach analizy ekonomicznej następujących działań niepożądanych związanych z terapią alemtuzumabem:

- zaburzenia tarczycy,
- pierwotna małopłytkowość immunologiczna,
- infekcje wirusem Herpes.

Uzasadnienie dla uwzględnienia pierwszych dwóch wymienionych działań przedstawiono we wcześniejszym fragmencie rozdziału. Występowanie infekcji wirusa Herpes przyjęto biorąc pod uwagę, że prowadzona profilaktyka zakażenia tym wirusem nie jest w pełni skuteczna co może przekładać się na dodatkowe koszty leczenia czy obniżenie jakości życia.

Zaburzenia tarczycy

Odsetek pacjentów z zaburzeniami tarczycy w analizie ekonomicznej obliczono na podstawie danych z publikacji opisujących długoterminowe wyniki badań klinicznych CARE MS. Wskazują one na

częstsze występowanie tych działań w pierwszych trzech latach terapii, w szczególności w trzecim roku terapii. Taką samą zależność zaobserwowano w badaniu CAMMS223, jednakże sposób prezentacji danych nie pozwolił na ich uwzględnienie w obliczeniach analizy ekonomicznej.

Szczegółowe dane z badań CARE MS oraz obliczona na ich podstawie wartość średnia zostały zebrane w poniższej tabeli.

Tabela 31.
Występowanie zaburzeń tarczycy w terapii alemtuzumabem – dane z badań klinicznych

Kategoria	1 rok	2 rok	3 rok	4 rok	5 rok
CARE-MS II					
Ogółem, w tym:	31/435 (7,13%)	40/434 (9,22%)	68/412 (16,50%)	23/387 (5,94%)	12/367 (3,27%)
Ciężkie	0/435 (0,00%)	2/434 (0,46%)	10/412 (2,43%)	2/387 (0,52%)	2/367 (0,54%)
CARE-MS I					
Ogółem, w tym:	31/376 (8,24%)	48/376 (12,77%)	60/360 (16,67%)	22/344 (6,40%)	10/340 (2,94%)
Ciężkie	2/376 (0,53%)	2/376 (0,53%)	12/360 (3,33%)	1/344 (0,29%)	3/340 (0,88%)
Średnia					
Ogółem, w tym:	62/811 (7,64%)	88/810 (10,86%)	128/772 (16,58%)	45/731 (6,16%)	22/707 (3,11%)
Ciężkie	2/811 (0,25%)	4/810 (0,49%)	22/772 (2,85%)	3/731 (0,41%)	5/707 (0,71%)

W obliczeniach analizy ekonomicznej prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń tarczycy w terapii alemtuzumabem określono osobno dla pierwszego, drugiego, trzeciego i kolejnych lat terapii (jako wartość średnią z lat 4-5). Dodatkowo przyjęto, że spośród wszystkich działań niepożądanych 10,43% z nich (średnia z lat 1-5) należy do ciężkich działań niepożądanych.

ITP

W na podstawie wyników długoterminowych badań klinicznych CARE MS ich autorzy wyznaczyli częstość występowania ITP w przeliczeniu na pacjentolata. Wyniki oraz wyznaczona na ich podstawie wartość średnia znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 32.
Występowanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej w terapii alemtuzumabem – dane z badań klinicznych

Badanie	na 100 pacjentolat	Roczne prawdopodobieństwo
CARE-MS I	0,70	0,70%
CARE-MS II	0,20	0,20%
Średnia	-	0,45%

Infekcje wirusem Herpes

Prawdopodobieństwo wystąpienia zakażenia wirusem herpes wyznaczono na podstawie danych z badań CARE MS i jej randomizowanej fazy (2 lata). Dane oraz wyznaczone na tej podstawie roczne prawdopodobieństwo zakażenia zostały zebrane w poniższej tabeli. W analizie konserwatywnie przyjęto, że od trzeciego roku prawdopodobieństwo to jest takie same.

Tabela 33.
Występowanie zakażeń wirusem herpes w terapii alemtuzumabem – dane z badań klinicznych

Badanie	Liczba osób z zakażeniem	Roczne prawdopodobieństwo
CARE-MS I	68/435 (15,6%)	8,15%
CARE-MS II	62/376 (16,5%)	8,62%
Średnia	130/811 (16,0%)	8,36%

Podsumowanie

W poniższej tabeli podsumowano dane dotyczące prawdopodobieństwa wystąpienia działań niepożądanych w analizie ekonomicznej dla terapii alemtuzumabem.

Tabela 34.
Działania niepożądane związane z terapią alemtuzumabem – dane uwzględnione w analizie ekonomicznej

Kategoria	1 rok	2 rok	3 rok	4 rok i kolejne lata
Zaburzenia tarczycy	7,64%	10,86%	16,58%	4,63%
ITP	0,45%	0,45%	0,45%	0,45%
Infekcje wirusem herpes	8,36%	8,36%	8,36%	8,36%

3.4.2. Natalizumab

AE uwzględnione w obliczeniach analizy ekonomicznej

Zgodnie z ChPL dla produktu Tysabri [10] w trakcie trwania leczenia pacjent narażony jest na wystąpienie PML. W celu określenia ryzyka wystąpienia PML w ramach analizy ekonomicznej poszukiwano opracowań na podstawie których możliwe byłoby oszacowanie prawdopodobieństwa wystąpienia tego zdarzenia w kolejnych latach terapii.

Odnaleziono pracę Ho 2017 [41], w ramach której przeanalizowano częstość występowania PML na podstawie danych od pacjentów z 4 dużych badań obserwacyjnych: STRATIFY-2, STRATA, TOP oraz TYGRIS, w których leczonych było ponad 37 tys. chorych z SM. Do oceny ryzyka wystąpienia PML wykorzystano dane od 32,8 tys. chorych.

Zgodnie z wynikami opracowania, roczne prawdopodobieństwo wystąpienia PML wynosi 4,19 przypadków na 1 000 leczonych pacjentów, począwszy od drugiego roku terapii, co przekłada się na rocznie prawdopodobieństwo wystąpienia PML równe 0,419%.

Możliwe AE nie uwzględnione w obliczeniach kosztowych analizy ekonomicznej [2], [10]

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Tysabri stosowanie natalizumabu wiąże się z podwyższonym ryzykiem zakażeń oportunistycznych, do których należą m. in. inne niż PML infekcje ośrodkowego układu nerwowego, w tym również ciężkie zapalenia mózgu i zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, wywołanych wirusem opryszczki pospolitej i wirusem ospy wietrznej-półpaśca.

Po wprowadzeniu natalizumabu na rynek zgłaszano przypadki ciężkiej hepatotoksyczności, w tym również niewydolności wątroby. Wśród pacjentów uczestniczących w programie TYGRIS w 5-letnim okresie obserwacji wystąpiło 6 przypadków zdarzeń hepatotoksycznych, w tym jeden przypadek śmiertelnej reaktywacji ostrego zapalenia wątroby typu B.

Podawanie natalizumabu może być związane z występowaniem reakcji nadwrażliwości, w tym ciężkich reakcji układowych, pojawiających się zwykle w trakcie infuzji lub w ciągu 1 h po jej zakończeniu. Ryzyko powyższego działania niepożądanego jest większe w trakcie pierwszych infuzji oraz podczas pierwszych infuzji następujących po długim okresie bez leczenia.

3.4.3. Fingolimod

AE uwzględnione w obliczeniach analizy ekonomicznej

Zgodnie z przyjętą metodyką w obliczeniach analizy ekonomicznej nie uwzględniono działań niepożądanych, co jest podejściem konserwatywnym.

Możliwe AE nie uwzględnione w obliczeniach kosztowych analizy ekonomicznej [2], [9]

Zastosowanie po raz pierwszy fingolimodu niesie za sobą ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z układem krążenia, które wynika z oddziaływania tego leku na zlokalizowane w kardiomiocytach receptory dla sfingozyno-1-fosforanu. Działania te mogą obejmować m.in. bradykardię oraz przypadki bloku przedsionkowo-komorowego. Zaburzenia te zwykle osiągają swoje maksimum w ciągu pierwszych 6 h od podania i zmniejszają swoje nasilenie w ciągu następnych dni i tygodni aż do osiągnięcia stanu wyjściowego. W randomizowanym badaniu FREEDOMS II częstość występowania zdarzeń sercowych w ciągu pierwszych 6 po podaniu fingolimodu była stosunkowo niewielka – bradykardię obserwowano u 1% pacjentów, natomiast blok przedsionkowo-komorowy stopnia 1 u 5% pacjentów. W tym czasie u żadnego z pacjentów nie wystąpił blok przedsionkowo-komorowy stopnia 2, przy czym został on wykazany u 2–4% pacjentów podczas 24 h monitorowania EKG metodą Holtera.

Stosowanie fingolimodu może być związane z ryzykiem występowania zaburzeń czynności wątroby. W badaniach klinicznych dla fingolimodu obserwowano wzrost poziomu enzymów wątrobowych, w tym aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginowej oraz gamma-glutamylotransferazy. W badaniach FREEDOMS, FREEDOMS II oraz TRANSFORMS odsetek pacjentów ze podwyższonym poziomem AlAT wynosił 8–8,5%.

W trakcie prowadzonych badań klinicznych nad fingolimodem (FREEDOMS, FREEDOMS II, TRANSFORMS) obserwowano również przypadki występowania nowotworów, zwłaszcza nowotworów skóry (rak podstawnkomórkowy, rak kolczystokomórkowy, czerniak). Najczęściej występującym nowotworem był rak podstawnkomórkowy skóry, do rozwoju którego doszło u 0,7–3% pacjentów z grupy leczonej fingolimodem w dawce 0,5 mg.

Stosowanie terapii immunomodulującej fingolimodem jest również związane z wysokim ryzykiem występowania zakażeń i infekcji, w tym również ciężkich zakażeń. Częstość obserwowanych w badaniach FREEDOMS i TRANSFORMS ciężkich infekcji wyniosła 0,2–1,6% i obejmowały one m.in. zakażenia wirusem Herpes. Ponadto w badaniu FREEDOMS II wystąpił również przypadek zakażenia grzybicznego z rodzaju *Cryptococcus*. Dane rzeczywistej praktyki klinicznej wskazują, iż u pacjentów leczonych fingolimodem może dochodzić również do rozwoju PML.

3.5. Czas trwania leczenia

3.5.1. Przerwanie terapii

W modelu ekonomicznym przerwaniu terapii dotyczy wyłącznie fingolimodu i natalizumabu. W przypadku alemtuzumabu wszyscy pacjenci otrzymują dwa cykle leczenia (o ile w pierwszym roku nie nastąpi zgon lub progresja do postaci SPMS choroby) oraz zgodnie z danymi z badań klinicznych CARE-MS część pacjentów wymagać będzie kolejnych cykli leczenia.

Zgodnie z zapisami programu lekowego B.46 pacjenci leczeni NAT lub FNG przerywają leczenie w przypadku progresji z postaci RRMS choroby do SPMS, co zostało uwzględnione w modelu obliczeniowym analizy niezależnie od analizowanych w niniejszym rozdziale danych. Oprócz progresji do postaci SPMS choroby przerwanie leczenia w programie lekowym (za wyjątkiem przyczyn administracyjnych) może nastąpić z innych przyczyn takich jak: brak skuteczności leczenia (określonym za pomocą odpowiednich kryteriów), występowaniem działań niepożądanych oraz ze względu na bezpieczeństwo chorego (np. nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, konwersja do JCV(+) w terapii natalizumabem, itp.).

Pierwszym źródłem danych na podstawie którego określono roczne prawdopodobieństwo przerwania terapii są badania kliniczne włączone do analizy efektywności klinicznej [2]. Szczegółowe dane z badań klinicznych oraz wyznaczone na tej podstawie ryzyko przerwania leczenia zestawiono w poniższej tabeli. Uwzględniono pacjentów którzy przerwali leczenie z powodu: bezpośrednio działań

niepożądanych, nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych, braku skuteczności oraz wycofania zgody na dalsze leczenie. W dalszych obliczeniach przyjęto, że jest to równoznaczne z przerwaniem leczenia z powodu braku skuteczności lub działań niepożądanych.

Tabela 35.
Odsetek chorych przerywających leczenie FNG i NAT w badaniach klinicznych

Terapia	Badanie	Czas [miesiące]	N	Przerwanie leczenia		Roczne prawdopodobieństwo
				n	odsetek	
FNG	FREEDOMS	24	425	63	14,8%	7,71%
	FREEDOMS II	24	358	95	26,5%	14,29%
	GOLDEN	18	106	9	8,5%	5,74%
	Japanese study	6	57	9	15,8%	29,09%
	TRANSFORMS	12	429	41	9,6%	9,56%
NAT ^a	AFFIRM	76	627	24	12,1%	6,26%

a) nie udało się wyznaczyć odsetka na podstawie drugiego z badań włączonych do analizy klinicznej, tj. Saida 2017

Wyznaczone na podstawie danych ze wszystkich badań RCT średnioroczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia wynosi 9,94% dla FNG oraz 6,26% dla NAT. Zwraca uwagę znaczna rozbieżność wyników dla FNG uzyskanych na podstawie pojedynczych badań.

W trakcie prac nad niniejszą analizą odnaleziono przegląd systematyczny badań przeprowadzonych z uwzględnieniem rzeczywistej praktyki klinicznej na podstawie danych z badań obserwacyjnych i rejestrów (Ziemssen 2017 [42]). Jednym z analizowanych w przeglądzie punktów był czas trwania terapii / przerywanie leczenia. Dane z włączonych do odnalezionego przeglądu badań również wskazują na znaczną rozbieżność w zakresie uzyskanych odsetków pacjentów przerywających terapię.

W wariancie podstawowym analizy zdecydowano się na przyjęcie prawdopodobieństw przerwania leczenia FNG i NAT z powodu braku skuteczności / działań niepożądanych na podstawie badań klinicznych (Tabela 35). Dane te dotyczą pierwszych dwóch lat terapii. W publikacji do przedłużonej fazy badania FREEDOMS I [43] odnaleziono dane analogiczne dane dla dłuższego okresu obserwacji podczas terapii FNG (kolejne 24 miesiące). Nie odnaleziono danych dla dłuższego okresu obserwacji dla terapii NAT.

Tabela 36.
Przerywanie leczenia w badaniu FREEDOMS I

Przyczyna	Faza randomizowana	Faza przedłużona badania
Działania niepożądane (w tym wyniki badań laboratoryjnych)	35/425 (8,24%)	15/331 (4,53%)
Pozostałe (brak skuteczności, wycofanie zgody)	28/425 (6,59%)	n/a, przyjęto 6,59% jak w fazie randomizowanej
Razem	14,82%	11,12%
Roczne prawdopodobieństwa	7,71%	5,72%

Na podstawie danych z przedłużonej fazy badania FREEDOMS obliczono, że od trzeciego roku terapii, że ryzyko przerwania leczenia FNG z powodu działań niepożądanych lub braku skuteczności jest niższe, zaś współczynnik ryzyka wynosi 0,74 ($5,72\% / 7,71\% = 0,74$). Biorąc pod uwagę tą wartość skorygowano, począwszy od trzeciego roku średnie prawdopodobieństwo przerwania leczenia FNG do wartości 7,38% ($9,94\% \times 0,74 = 7,38\%$). Analogiczne podejście, w którym od trzeciego roku zmniejsza się ryzyko przerwania terapii FNG zastosowano w analizie ekonomicznej dla tego leku ocenionej przez AOTMiT [44].

Tabela 37.
Roczne prawdopodobieństwo przerywania leczenia – dane w analizie ekonomicznej

Kategoria	Wartość	Opcja w modelu	Komentarz
FNG	9,94%	Arkusze 'Clinical Data', Parametr 'Annual all-cause withdrawal rates'	Określa prawdopodobieństwo przerywania w pierwszym roku terapii
NAT	6,26%		
FNG	74% od trzeciego roku	Arkusze 'Advanced Clinical Data', Parametr 'All cause withdrawal'	procentowy spadek bazowego prawdopodobieństwa w kolejnych latach
NAT	100%		

W ramach analizy wrażliwości (scenariusz 10), w celu określenia jak duży wpływ na wyniki analizy może mieć niepewność co do przyjętych prawdopodobieństw, przeprowadzono obliczenia przy założeniu braku przerywania leczenia z powodu braku skuteczności / działań niepożądanych dla FNG i NAT.

Postępowanie z pacjentami przerywającymi leczenie z powodu braku skuteczności / AE

Program lekowy nie wyklucza możliwości zastosowania innego leku w przypadku konieczności przerwania terapii. Jednakże w analizie ekonomicznej nie uwzględniono możliwości stosowania kolejnych linii terapii po przerwaniu leczenia. Takie samo podejście zastosowano w dotychczas ocenionych przez AOTMiT analizach ekonomicznych dla fingolimodu i natalizumabu w populacji docelowej niniejszej analizy oraz w innych odnalezionych analizach zagranicznych (rozd. A.3.1, A.8). Jak wskazują rekomendacje zagranicznych agencji HTA (NICE w rekomendacji dla teryflunomidu [34], CADTH w rekomendacji dla daklizumabu [45]), podstawowym wariantem w przypadku oceny kosztów-

efektywności (kosztów-użyteczności) powinno być porównanie pojedynczych leków (zamiast sekwencji terapii), co jest uzasadnione m.in. poprzez:

- brak jednoznacznych zasad postępowania z pacjentem,
- niewystarczające dane do wiarygodnego określenia skuteczności kolejnych leków stosowanych w sekwencji leczenia,
- niepewność związaną z modelowaniem sekwencji terapii oraz trudności z przeprowadzeniem walidacji porównawczej między modelami.

Ponadto podejście takie pozwala na oszacowanie kosztów i efektów zdrowotnych wynikających bezpośrednio z zastosowania danego leku.

3.5.2. Dodatkowe leczenie w terapii alemtuzumabem

Pacjenci wymagający > 2 kursów leczenia

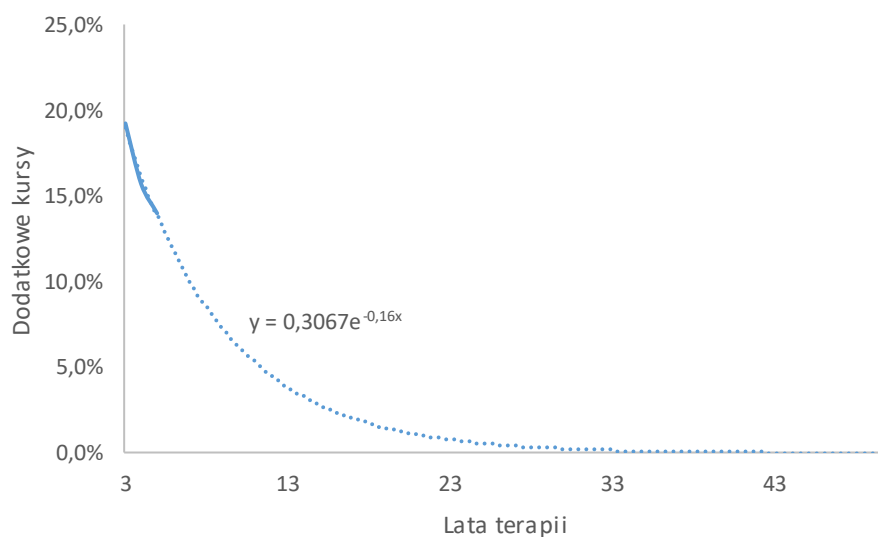
Zgodnie z ChPL produktu Lemtrada rekomendowany schemat leczenia obejmuje 2 początkowe kursy leczenia (rozdz. 1.3). W razie potrzeby można rozważyć do dwóch dodatkowych kursów leczenia. Jak wynika z długoterminowych danych (przedłużona faza badań, okres obserwacji 5 lat) z badań klinicznych CARE-MS I oraz CARE-MS II część pacjentów otrzymuje dodatkowe cykle leczenia, odpowiednio na początku 3., 4., i 5. roku leczenia.

Szczegółowe dane z badań CARE MS zebrano w poniższej tabeli. Długoterminowa obserwacja pacjentów z badania CAMMS223 również potwierdza, że u części chorych stosowano więcej niż 2 kursy leczenia [46], jednakże dostępne dane z tego badania nie są tak szczegółowe, aby uwzględnić je w obliczeniach analizy.

Tabela 38.
Dodatkowe kursy leczenia alemtuzumabem w badaniach klinicznych

Dodatkowe cykle leczenia	Badanie - odsetek (n/N)		
	CARE-MS II [38]	CARE-MS I [37]	Łącznie
w 3 roku	20,4% (80/393)	18,1% (63/349)	19,3% (143/742)
w 4 roku	18,9% (73/387)	12,2% (42/344)	15,7% (115/731)
w 5 roku	15,3% (56/367)	12,6% (43/340)	14,0% (99/707)

Na podstawie dostępnych danych nie ma możliwości określenia jaki odsetek pacjentów może otrzymać leczenie w kolejnych latach. Jednocześnie na podstawie powyższych danych widać, że odsetek ten zmniejsza się. W celu oszacowania odsetka pacjentów, którzy będą otrzymywać dodatkowe cykle leczenia od 6. roku na podstawie uśrednionych danych z obu badań przeprowadzono prognozę za pomocą regresji wykładniczej. Wyniki przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 1.**Odsetek pacjentów otrzymujący dodatkowe cykle leczenia alemtuzumabem – dane w obliczeniach analizy**

W dalszych obliczeniach przyjęto, zgodnie z badaniami klinicznymi, że dodatkowy kurs leczenia składa się z podanie trzech dawek leku.

Pacjenci stosujący inne DMT

Zgodnie z długoterminowymi danymi z badań CARE MS części pacjentów po 2 latach podawano również inne leki z grupy DMT. Dane zebrano w poniższej tabeli. Zgodnie z informacjami w publikacjach do badań wśród stosowanych innych leków z grupy DMT znalazły się fingolimod, natalizumab, octan glatirameru, interferon beta-1a lub 1b, rytuksymab, teryflunomid i fumaran dimetylu.

Tabela 39.
Stosowanie innych DMT w badaniach klinicznych dla alemtuzumabu

Inne DMT	Badanie - odsetek (n/N)		
	CARE MS II [38]	CARE MS I [37]	Łącznie
w 3 roku	2,8% (11/393)	0,6% (2/349)	1,8% (13/742)
w 4 roku	3,4% (13/387)	1,7% (6/344)	2,6% (19/731)
w 5 roku	3,0% (11/367)	1,2% (4/340)	2,1% (15/707)

Jak wynika z powyższej tabeli odsetek pacjentów, u których zastosowano inne DMT jest niewielki i wynosi około 2% wszystkich leczonych. W obliczeniach analizy ekonomicznej przyjęto, że począwszy od trzeciego roku 2,16% pacjentów (średnia z danych dla 3., 4. i 5. roku z badań CARE MS) w ramieniu alemtuzumabu będzie dodatkowo otrzymywać terapię wspomagającą za pomocą innego DMT. Udziały tych leków obliczono na podstawie szczegółowych danych z badania CARE-MS II. Począwszy od trzeciego roku w badaniu dodatkowy DMT otrzymało 30 pacjentów, z

czego 7 z nich więcej niż jeden. Ogółem wśród wykorzystanych leków były: fumaran dimetylu (5), fingolimod (5), octan glatirameru (12), interferon beta-1a (1), interferon beta-1b (3), natalizumab (4), rytuksymab (4) lub teryflunomid (3).

3.6. Użyteczności stanów zdrowia

3.6.1. Ocena jakości życia chorych

Wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w analizie ekonomicznej przyjęto na podstawie danych z badań odnalezionych w ramach przeprowadzonego systematycznego przeszukania bazy Medline oraz na podstawie dodatkowego przeszukania uzupełniającego (rozd. A.3.2).

Przeprowadzone przeszukanie pozwoliło na zidentyfikowanie badań, w których wartości użyteczności stanów zdrowia wyznaczono za pomocą kwestionariusza EQ-5D, który jest rekomendowany przez wytyczne AOTMiT do wykorzystania w ocenie jakości życia w analizach ekonomicznych [5]. Ponadto uwzględniono również dane z badań, w których jakość życia określono za pomocą kwestionariusza SF-6D lub kwestionariusza HUI. Nie odrzucono również badań, w których użyteczności stanów zdrowia wyznaczono bezpośrednio z wykorzystaniem metody handlowania czasem (TTO, ang. *time trade off*), metodą loterii (SG, ang. *standard gamble*) lub za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS, ang. *visual analogue scale*).

Ze względu na znaczną ilość odnalezionych badań, zdecydowano się na nieuwzględnienie prac, w których jakość życia była badana za pomocą kwestionariusza SF-36, który był rozważony jako źródło danych na etapie projektowania strategii przeszukania. Na podstawie dostępnych algorytmów (np. Brazier 2002 [47], Ara 2008 [48]) możliwe jest wyznaczenie wartości użyteczności mając do dyspozycji zebrane dane z kwestionariusza SF-36. Jednak biorąc pod uwagę ograniczenia tej metody oraz wystarczającą ilość danych z innych publikacji, zdecydowano się na wykluczenie takich prac na etapie analizy pełnych tekstów.

Dostosowywany model ekonomiczny (rozd. 2.2 i 0) wyróżnia następujące stany zdrowia:

- poziom niepełnosprawności chorych w skali EDSS (10 stanów od 0 do 9) u chorych z MS w postaci RRMS,
- poziom niepełnosprawności chorych w skali EDSS (10 stanów od 0 do 9) u chorych z MS w postaci SPMS,
- spadek użyteczności związany z epizodem rzutów SM,
- spadek użyteczności związany z wystąpieniem działań niepożądanych.

W odnalezionych badaniach, gdzie oceniano jakość życia chorych w zależności od poziomu niepełnosprawności, nie zawsze były dostępne dane dla wszystkich 10 stanów. Po przeanalizowaniu pełnych tekstów odnalezionych prac zdecydowano, że do analizy zostaną włączone wyłącznie

badania, w których podano pełny zestaw danych, zaś prace w których wyniki przedstawiono tylko dla wybranych stanów EDSS lub w postaci skumulowanej (np. jeden stan dla EDSS od 0 do 3) wykluczono.

W kolejnych rozdziałach przedstawiono dane z badań odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania. Szczegółowa charakterystyka badań włączonych do analizy znajduje się w aneksie (rozdz. A.3.2, Tabela 154).

3.6.1.1. Użyteczność w zależności od poziomu niepełnosprawności w skali EDSS

W niniejszym rozdziale przedstawiono dane z badań, w których wyznaczono użyteczności stanów zdrowia związanych z niepełnosprawnością w skali EDSS. W pierwszej kolejności przedstawiono wyniki europejskiego projektu Kobelt 2017 [49], w tym z wyróżnieniem wyników uzyskanych w jego polskiej części (publikacja Selmaj 2017 [50]). W dalszej części wyróżniono wyniki publikacji Orme 2007 [51], która jako jedyna z odnalezionych prac pozwala na wiarygodne określenie spadku użyteczności w sytuacji progresji choroby do postaci SPMS. Następnie przedstawiono wyniki pozostałych badań oraz wskazano finalne źródła danych wykorzystanych w obliczeniach analizy.

Kobelt 2017

Odnalezione opracowanie, na które składa się cykl 17 publikacji (jedna w której przedstawiono metodykę badania oraz 16 w których przedstawiono wyniki badania w 16 państwach) stanowi aktualizację opracowania Kobelt 2006 [52] (dane z opracowania z 2006 roku nie zostały szczegółowo opisane, jako mniej aktualne). W ramach badania oceniono charakterystykę chorych z SM, zużycie zasobów, zdolność do pracy a także oceniono jakość życia chorych. W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki badania w zakresie oceny jakości życia. Łącznie do badania włączono niemal 17 tys. chorych oraz dane o użyteczności stanów zdrowia uzyskano na podstawie danych od 15,8. tys. badanych. Polska część badania objęła 411 chorych z SM.

W ramach oceny jakości życia w każdym z państw przeprowadzono badanie ankietowe z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D, z następnym wykorzystaniem brytyjskich norm użyteczności. Dodatkowo dla kilku państw (w tym dla Polski) wyznaczono jakość życia przy uwzględnieniu krajowych taryf dla norm użyteczności. W ramach badania wyznaczono użyteczności stanów zdrowia pacjentów w stanie EDSS 0, EDSS 1, ..., EDSS 9. Dodatkowo wyróżniono pacjentów w stanie zdrowia zdefiniowanym jako EDSS = 6,5. Na potrzeby niniejszej analizy wyniki uzyskane w tej grupie uśredniono z wynikami uzyskanymi dla pacjentów w stanie zdrowia EDSS = 6.

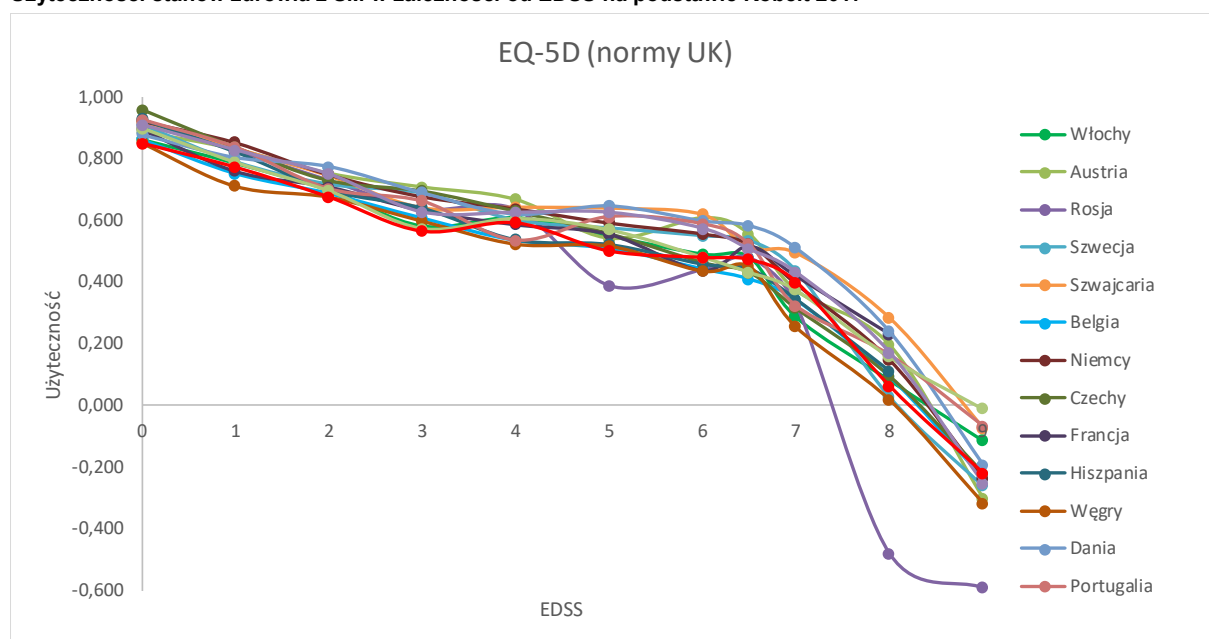
Poniżej przedstawiono (w formie tabelarycznej i graficznej) wyniki badania, przy uwzględnieniu wartości użyteczności stanów zdrowia wyznaczonych na podstawie norm brytyjskich.

Tabela 40.
Użyteczności stanów zdrowia z SM w zależności od EDSS na podstawie Kobelt 2017

Państwo	N	Poziom niepełnosprawności w skali EDSS									
		0	1	2	3	4	5	6 ^a	7	8	9
Austria	457	0,887	0,829	0,751	0,706	0,666	0,540	0,580	0,371	0,194	-0,303
Belgia	1 601	0,862	0,752	0,687	0,607	0,535	0,508	0,426	0,341	0,092	-0,237
Czechy	747	0,959	0,836	0,728	0,694	0,628	0,556	0,446	0,313	0,093	-0,221
Dania	830	0,878	0,804	0,774	0,689	0,619	0,646	0,590	0,509	0,237	-0,195
Francja	459	0,896	0,760	0,709	0,632	0,586	0,555	0,477	0,419	0,231	-
Hiszpania	447	0,927	0,822	0,698	0,639	0,536	0,521	0,450	0,344	0,111	-
Holandia	382	0,908	0,826	0,748	0,625	0,624	0,624	0,538	0,429	0,170	-0,254
Niemcy	4 933	0,922	0,852	0,748	0,676	0,637	0,591	0,538	0,393	0,146	-0,237
Polska	411	0,849	0,771	0,674	0,563	0,590	0,499	0,475	0,399	0,061	-0,221
Portugalia	459	0,926	0,837	0,702	0,661	0,535	0,611	0,555	0,321	0,162	-0,069
Rosja	168	0,913	0,825	0,727	0,634	0,633	0,386	0,457	0,324	-0,483	-0,594
Szwajcaria	720	0,918	0,835	0,746	0,641	0,643	0,640	0,564	0,494	0,283	-0,075
Szwecja	1 864	0,909	0,789	0,716	0,688	0,600	0,575	0,542	0,436	0,028	-0,261
Węgry	501	0,853	0,712	0,677	0,599	0,524	0,517	0,444	0,254	0,017	-0,318
UK	772	0,898	0,787	0,695	0,573	0,605	0,569	0,456	0,373	0,157	-0,011
Włochy	1 010	0,862	0,786	0,699	0,582	0,609	0,550	0,486	0,287	0,082	-0,114
Średnia^b	-	0,903	0,811	0,724	0,650	0,606	0,570	0,511	0,384	0,122	-0,213

a) średnia na podstawie użyteczności stanów EDSS = 6 i EDSS = 6,5; b) ważona liczbą pacjentów

Wykres 2.
Użyteczności stanów zdrowia z SM w zależności od EDSS na podstawie Kobelt 2017



Wyniki przeprowadzonego badania wskazują jednoznacznie na pogarszającą się jakość życia chorych z SM wraz z postępującą niepełnosprawnością. Spadek ten jest tak duży, że przy uwzględnieniu brytyjskich norm użyteczności dla stanu zdrowia EDSS = 9 uzyskano ujemne wartości użyteczności.

Szczegółowa analiza wyników badania pozwoliła na zaobserwowanie, że wartości użyteczności wyznaczone na podstawie krajowych taryf (o ile dane dostępne) prowadzą do uzyskania wyższych wartości użyteczności niż w przypadku wykorzystania taryfy brytyjskiej. W kolejnej tabeli zestawiono wyniki polskiej części badania. Do wyznaczenia wartości użyteczności na podstawie polskiej taryfy wykorzystano algorytm z publikacji Golicki 2010 [53].

Tabela 41.
Użyteczności stanów zdrowia w zależności od EDSS na podstawie Selmaj 2017

EQ-5D	Poziom niepełnosprawności w skali EDSS									
	0	1	2	3	4	5	6 ^a	7	8	9
Normy polskie	0,927	0,880	0,819	0,738	0,758	0,670	0,667	0,616	0,327	0,030
Normy UK	0,849	0,771	0,674	0,563	0,59	0,499	0,4745	0,399	0,061	-0,221
Różnica	0,078	0,109	0,145	0,175	0,168	0,171	0,192	0,217	0,266	0,251

a) średnia na podstawie użyteczności stanów EDSS = 6 i EDSS = 6,5

Orme 2007

W ramach badania Orme 2007 autorzy stworzyli algorytm opisujący zależność między użytecznością stanu zdrowia (EQ-5D przy uwzględnieniu brytyjskich taryf) a m.in. poziomem niepełnosprawności w skali EDSS, typem SM i występowaniem rzutów. Wartości uzyskanych współczynników regresji przedstawia poniższa tabela.

Tabela 42.
Wartości współczynników regresji dla użyteczności z badania Orme 2017

Parametr	Współczynnik	95% przedział ufności
Wartość bazowa (RRMS, EDSS = 0)	0,870	[0,782; 0,958]
EDSS 1	-0,071	[-0,165; 0,023]
EDSS 2	-0,165	[-0,259; -0,072]
EDSS 3	-0,296	[-0,398; -0,195]
EDSS 4	-0,260	[-0,354; -0,167]
EDSS 5	-0,352	[-0,444; -0,260]
EDSS 6	-0,412	[-0,505; -0,319]
EDSS 6,5	-0,408	[-0,502; -0,314]
EDSS 7-7,5	-0,573	[-0,670; -0,477]
EDSS 8-8,5	-0,919	[-1,017; -0,820]
EDSS 9-9,5	-1,065	[-1,210; -0,919]
Rzut choroby	-0,071	[-0,096; -0,046]

Parametr	Współczynnik	95% przedział ufności
SPMS	-0,045	[-0,076; -0,014]

Poza wymienionymi w tabeli uwzględniono wpływ takich czynników jak płeć męska, czas od diagnozy, pierwotnie postępującej postaci choroby oraz poziom wykształcenia

W poniższej tabeli znajdują się wartości użyteczności wyznaczone na podstawie powyższego algorytmu dla stanów zdrowia związanych z niepełnosprawnością uwzględnionych w niniejszej analizie. Analogicznie jak na podstawie opracowania Kobelt 2017 można wnioskować o pogarszającej się jakości życia chorych. Zbliżone są też wyniki w zakresie uzyskanych wartości użyteczności.

Tabela 43.
Użyteczności stanów zdrowia chorych z SM uzyskane na podstawie algorytmu Orme 2007

EQ-5D	Poziom niepełnosprawności w skali EDSS									
	0	1	2	3	4	5	6 ^a	7	8	9
RRMS	0,870	0,799	0,705	0,574	0,610	0,518	0,460	0,297	-0,049	-0,195
SPMS	0,825	0,754	0,66	0,529	0,565	0,473	0,415	0,252	-0,094	-0,240

a) średnia na podstawie użyteczności stanów EDSS = 6 i EDSS = 6,5

Pozostałe badania

W poniższej tabeli zestawiono wyniki pozostałych badań odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania. W części z włączonych badań, uwzględniono również „połówkowe” stany zdrowia (np. EDSS = 1,5; EDSS = 2,5; itp.). W takiej sytuacji w tabeli przy wynikach dla „pełnych” stanów wprowadzono dwie wartości. Dla celów porównawczych zamieszczono również uśrednione wyniki uzyskane na podstawie badania Kobelt 2017 oraz na podstawie algorytmu z pracy Orme 2007.

Tabela 44.
Użyteczności stanów zdrowia pacjentów w zależności od punktacji w skali EDSS w odnalezionych badaniach

Publikacja	Podgrupa / uwagi	Poziom niepełnosprawności w skali EDSS									
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
EQ-5D											
Fisk 2005 [54]	- ^a	-	0,80 / 0,77	0,73 / 0,71	0,68 / 0,71	0,73 / 0,70	0,67 / 0,66	0,64 / 0,62	0,59 / 0,31	0,02 / 0,06	0,09
Fogarty 2013 [55]	EQ-5D-5L	0,88	0,80	0,75	0,67	0,61	0,54	0,46	0,31	-0,09	-0,22
	RRMS ^e	0,897	0,763	0,719	0,523	0,596	0,438	0,502	-	-	-
Hawton 2016 [56]	SPMS ^e	-	-	-	-	-	-	0,481	0,397	0,021	-
	Wszyscy pacjenci ^f	0,846	0,762	0,711	0,608	0,609	0,531	0,496	0,392	0,025	-
Kobelt 2006 [52]	- ^g	0,85 (EDSS 0-1)	0,71	0,61	0,60	0,55	0,50	0,35	0,08 (EDSS 8-9)		
Kobelt 2017 [49]	- ^h	0,903	0,811	0,724	0,650	0,606	0,570	0,525 / 0,497	0,384	0,122	-0,213

Publikacja	Podgrupa / uwagi	Poziom niepełnosprawności w skali EDSS									
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Orme 2007 [51]	RRMS	0,870	0,799	0,705	0,574	0,610	0,518	0,458 / 0,462	0,297	-0,049	-0,195
	SPMS	0,825	0,754	0,660	0,529	0,565	0,473	0,413	0,252	-0,094	-0,240
Putzki 2009 [57]	EQ-5D	0,87	0,84	0,77	0,68	0,65	0,59	0,51	0,35 (EDSS ≥7)		
Ruutiainen 2016 [58]	EQ-5D	0,951	0,878	0,751	0,700	0,686	0,587	0,596 / 0,483	0,431	0,143	0,143
Svendsen 2012 [59]	EQ-5D	-	0,80	0,76	0,70	0,62	0,54	0,44	0,21	0,14	0,06
HUI											
Fisk 2005 [54]	- ^a	-	0,81 / 0,77	0,73 / 0,65	0,57 / 0,58	0,60 / 0,54	0,48 / 0,42	0,37 / 0,34	0,30 / 0,19	0,07 / 0,06	0,04
Tappenden 2009 [60]	- ^a	0,78	0,76 / 0,80	0,69 / 0,58	0,51 / 0,50	0,41 / 0,42	0,43 / 0,28	0,31 / 0,31	0,17 / 0,18	0,12 / 0,05	-
Pozostałe metody											
Fisk 2005 [54]	SF-6D ^a	-	0,69 / 0,67	0,64 / 0,59	0,53 / 0,54	0,53 / 0,49	0,44 / 0,47	0,50 / 0,50	0,49 / 0,48	0,46 / 0,52	0,58
	RRMS ^e	0,701	0,716	0,677	0,602	-	0,692	0,591	-	-	-
Hawton 2016 [56]	SPMS ^e	-	-	-	-	-	-	0,569	0,517	-	-
	Wszyscy pacjenci ^f	0,702	0,691	0,669	0,646	0,635	0,610	0,581	0,554	0,529	-
Kohlmann 2013 [61]	VAS	0,90	0,83	0,76	0,64	0,68	0,51	0,51	0,52	0,47	0,72
Ruutiainen 2016 [58]	VAS	0,901	0,834	0,733	0,697	0,701	0,567	0,557	0,573	0,472	0,472
Svendsen 2012 [59]	VAS	-	0,78	0,75	0,67	0,61	0,57	0,51	0,53	0,38	-

a) wartości średnie szcztane z wykresu); b) REM – pacjenci w okresie remisji choroby; c) REL – pacjenci w okresie rzutu choroby; d) pacjenci z objawami sensorycznymi (odrętwienie i ból); e) pacjenci z zaburzeniami wzroku (niewyraźne widzenie i łagodny ból oka); e) dane raportowane w przypadku ≥ 10 obserwacji; f) pacjenci z RRMS, SPMS i PPMS; g) wartość średnia dla 10 państw; h) wartość średnia dla 16 państw

Wyniki uzyskane w pozostałych badaniach włączonych do analizy potwierdzają wcześniejsze wnioski wskazujące na spadek jakości życia wraz z postępującą niepełnosprawnością. Ponadto dane z badania Hawton 2016 potwierdzają wnioski z pracy Orme 2007, w ramach której stwierdzono, że przejście do postaci SPMS obniża ogólną użyteczność stanu zdrowia.

Po przeanalizowaniu wszystkich dostępnych źródeł danych stwierdzono, że najważniejszym będzie wykorzystanie dwóch z nich, tj. polską część badania Kobelt 2017 (publikacja Selmaj 2017) oraz Orme 2007. Za wyborem tych źródeł danych przemawia, że pierwsze z nich dostarcza wartości użyteczności uzyskane w polskiej grupie chorych z SM, zaś drugie z nich pozwala na wiarygodne obliczenie spadku użyteczności w przypadku progresji choroby do postaci SPMS. Warto podkreślić, że praca Orme 2007 była wykorzystywana w analizach ekonomicznych ocenionych przez AOTMiT, a także w odnalezionych zagranicznych analizach dotyczących SM.

Ograniczeniem związanym z wykorzystaniem wyłącznie wyników z pracy Selmaj 2017 jest, że uwzględniono w niej pacjentów z SM w postaci RRMS (63,7% badanej grupy), a także z innymi postaciami choroby, zaś wyznaczone wartości użyteczności dotyczą całej uwzględnionej grupy. W związku z tym, nie jest możliwe wyznaczenie wartości użyteczności osobno dla chorych z RRMS i SPMS. Dane takie dostarcza algorytm z badania Orme 2007, jednakże prowadzi on do uzyskania wartości użyteczności wg brytyjskich norm dla EQ-5D. Te zaś, jak wynika z pracy Selmaj 2017 nie są reprezentatywne w warunkach polskich.

W związku z powyższym w wariantcie podstawowym analizy zdecydowano się na wykorzystanie danych z obu prac. W celu możliwie dokładnego uwzględnienia polskich norm użyteczności oraz niższej użyteczności dla chorych z SPMS w obliczeniach analizy odpowiednie wartości obliczono w następujący sposób:

- na podstawie charakterystyki pacjentów w badaniu Selmaj 2017 stwierdzono, że 63,70% z nich ma postać RRMS choroby. W dalszych obliczeniach założono, że pozostali chorzy znajdują się w postaci SPMS choroby,
- przyjęto, że średnia wartość użyteczności z badania Selmaj 2017 dla danego stanu zdrowia wg EDSS jest średnią z dwóch wartości: wyższej użyteczności dla postaci RRMS (63,70% chorych) oraz niższej dla postaci SPMS (pozostali, tj. 36,30%),
- przyjęto, zgodnie z algorytmem z Orme 2007, że dla danego EDSS różnica pomiędzy użytecznościami w postaci RRMS i SPMS jest równa 0,045,
- biorąc pod uwagę powyższe 3 założenia za pomocą dodatku Solver wyznaczono wartości użyteczności dla stanów zdrowia.

Wyniki przeprowadzonych obliczeń przedstawia poniższa tabela.

Tabela 45.
Użyteczności stanów zdrowia w zależności od EDSS obliczone na podstawie Selmaj 2017 i Orme 2007

EQ-5D	Poziom niepełnosprawności w skali EDSS									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
RRMS	0,943	0,896	0,835	0,754	0,774	0,686	0,683	0,640	0,343	0,046
SPMS	0,898	0,851	0,790	0,709	0,729	0,641	0,638	0,595	0,298	0,001

W celu przetestowania wpływu zmiany wartości użyteczności stanów zdrowia określonych według skali EDSS na wyniki analizy przeprowadzono alternatywne obliczenia (scenariusz 12) z wykorzystaniem danych z bezpośrednio z pracy Selmaj 2017 (polskie normy) oraz z pracy Orme 2007, jako dostarczających możliwie najlepsze dane do wykorzystania w niniejszej analizie spośród wszystkich dostępnych badań.

3.6.1.2. Spadek użyteczności dla rzutów choroby

Ze względu na strukturę modelu konieczne było określenie spadku użyteczności stanu zdrowia osobno dla rzutów niewymagających oraz wymagających hospitalizacji. W ramach przeprowadzonego przeszukania (rozdz. A.3.2) odnaleziono 2 badania, w których raportowano takie dane.

W publikacji Maurer 2016 [62] opisano dane dotyczące jakości życia pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych TEMSO i TOWER. Z kolei publikacja Prosser 2004 [63] stanowi analizę ekonomiczną, w której użyteczności stanu zdrowia przyjęto na podstawie wyników badania jakości życia w grupie chorych z SM. Jak wskazują wyniki obu badań, w przypadku rzutu choroby wymagającego hospitalizacji spadek użyteczności stanu zdrowia jest wyższy w porównaniu ze spadkiem dla epizodów rzutu niewymagających pobytu w szpitalu. Szczegółowe wyniki z obu badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 46.
Spadek użyteczności stanu zdrowia dla rzutów wymagających i niewymagających hospitalizacji w odnalezionych badaniach

Publikacja	Metoda pomiaru	Rzut bez hospitalizacji	Rzut z hospitalizacją
Maurer 2016 [62]	SF-6D	0,025	0,050
Prosser 2004 [63]	SG	0,091	0,302

Wykorzystanie w obliczeniach danych bezpośrednio z powyższej tabeli będzie wiązać się z brakiem spójności w zakresie przyjętej metody na podstawie której wyznaczone są wartości użyteczności. Dla stanów zdrowia określających poziom niepełnosprawności wykorzystano kwestionariusz EQ-5D, natomiast w analizowanych powyżej badaniach wykorzystano inne metody pomiaru. Z tego względu przeanalizowano też pozostałe z odnalezionych prac, w których analizowano jakość życia dla epizodów rzutów ogółem (bez wyróżniania czy wymagał on hospitalizacji czy też nie).

W poniższej tabeli zebrano finalnie wartości dla spadku użyteczności stanu zdrowia związanego z rzutem wraz ze wskazaniem metodyki, na podstawie której wyznaczono te wartości w danym badaniu.

Tabela 47.
Spadek użyteczności stanu zdrowia dla rzutów ogółem w odnalezionych badaniach

Publikacja	Metoda pomiaru	Spadek użyteczności w trakcie rzutu	Metoda na podstawie której wyznaczono spadek
Afolabi 2017 [64]	EQ-5D	0,100	Porównanie użyteczności w grupie chorych z/bez rzutu w 48 tyg. badania klinicznego
	VAS	0,110	
Goodwin 2015 [65]	EQ-5D	0,105	Porównanie użyteczności w grupie chorych z/bez rzutu w ostatnich 6 miesiącach
	SF-6D	0,059	

Publikacja	Metoda pomiaru	Spadek użyteczności w trakcie rzutu	Metoda na podstawie której wyznaczono spadek
Grima 2000 [66]	HUI	0,073	Obliczona na podstawie danych z badania gdzie porównano użyteczności w grupie chorych w stanie remisji choroby / z epizodami rzutów dla różnych stopnie niepełnosprawności
Hawton 2016 [56]	EQ-5D	0,076	Porównanie użyteczności w grupie chorych z min. jednym rzutem / bez rzutu w ostatnich 6 miesiącach
	SF-6D	0,052	
Hemmett 2004 [67]	EQ-5D	0,080	Porównanie użyteczności w grupie chorych w stanie remisji choroby / z epizodami rzutów
Henriksson 2001 [68]	EQ-5D	0,064	Porównanie użyteczności w grupie chorych w stanie remisji choroby / z epizodami rzutów
Kappos 2014 [69]	EQ-5D	0,040	Porównanie użyteczności w grupie chorych z/bez rzutu w 2. roku badania klinicznego
Kita 2014 [70]	EQ-5D	0,040	Porównanie użyteczności w grupie chorych z/bez rzutu w 2. roku badania klinicznego
	VAS	0,058	
Kobelt 2000 [71]	EQ-5D	0,021	Przyjęty w analizie ekonomicznej miesięczny spadek użyteczności dla rzutu naliczany przez 3 miesiące (razem 0,064)
Kobelt 2004 [72]	EQ-5D	0,141	Porównanie użyteczności w grupie chorych z/bez rzutu w ostatnich 3 miesiącach
Oleen-Burkey 2012 [73]	EQ-5D	0,090	Porównanie użyteczności w grupie chorych w stanie remisji choroby / z epizodami rzutów w ostatnim roku
Orme 2007 [51]	EQ-5D	0,071	Spadek użyteczności wyznaczony na podstawie regresji (Tabela 42)
Parkin 2000 [74]	EQ-5D	0,468	Porównanie użyteczności w grupie chorych w stanie remisji choroby / z epizodami rzutów
Pentek 2012 [75]	EQ-5D	0,040	Na podstawie wyników badania autorzy obliczyli spadek użyteczności u chorych z min. 1 rzutem w ostatnim roku
Phillips 2016 [76]	EQ-5D	0,100	Porównanie użyteczności w grupie chorych z min. 2 rzutami / bez rzutu w badaniu klinicznym
Ruutiainen 2016 [58]	EQ-5D	0,134	Porównanie użyteczności w grupie chorych z min. 1 rzutem / bez rzutu w ostatnim roku
	VAS	0,067	
Tappenden 2009 [60]	n/a	0,220	Spadek użyteczności trwający przez 46 dni przejęty na podstawie referencji [nie dostępne]
Versteegh 2016 [77]	EQ-5D	0,094	Na podstawie wyników badania autorzy obliczyli spadek użyteczności dla rzutu

Biorąc pod uwagę powyższe dane, spadek użyteczności dla rzutu wyznaczony na podstawie pracy Parkin 2000 (0,468) wydaje się być mało wiarygodny. Spadek użyteczności w pozostałych badaniach mieści się w zakresie od 0,040 do 0,220.

W oryginalnym modelu spadek użyteczności przyjęto na podstawie danych z badania Orme 2007 [51] oraz Prosser 2004 [63]. Przyjęto, że spadek użyteczności z pracy Orme 2007, równy 0,071 odpowiada spadkowi związanemu z epizodami rzutów niewymagających pobytu w szpitalu, zaś na podstawie danych z pracy Prosser 2004 dokonano odpowiedniego przeskalowania tej wartości i otrzymano, że spadek użyteczności dla rzutów wymagających leczenia w szpitalu jest równy 0,236.

W publikacji Orme 2007 spadek użyteczności wyznaczony jest dla rzutów ogółem. W związku z tym metodyka obliczeń przyjęta przez autorów oryginalnego modelu prowadzi prawdopodobnie do przeszacowania wartości dla spadków użyteczności związanych z rzutami. W niniejszej analizie zdecydowano się na przyjęcie spadku użyteczności dla rzutów bezpośrednio z badania Orme 2007, bez wyróżnienia czy leczenie wymagało hospitalizacji. Biorąc pod uwagę wartości użyteczności przyjęte dla stanów zdrowia wg EDSS wykorzystanie danych z tej publikacji pozwoli na możliwie najlepsze zachowanie spójności w zakresie metody wyznaczenia wartości użyteczności dla wszystkich stanów zdrowia w analizie (jeden kwestionariusz EQ-5D i wykorzystanie tego samego badania).

W analizie wrażliwości (scenariusz 13), w celu zbadania wpływu na wyniki analizy przyjęcia odpowiednio niższych i wyższych spadków użyteczności związanych z rzutem, zdecydowano się na przeprowadzenie obliczeń z wykorzystaniem danych bezpośrednio z badań Maurer 2016 oraz Prosser 2004 (Tabela 46). Ponadto na podstawie danych z tych prac, możliwe będzie określenie, czy uwzględnienie większych spadków użyteczności dla rzutów z hospitalizacją wpływa na wyniki końcowe analizy.

Na potrzeby obliczeń konieczne było dodatkowo określenie czasu trwania rzutu. przyjęto, analogicznie jak w oryginalnym modelu, że czas ten wynosi 1,51 miesiąca. Podobne założenie przyjmowano również w innych analizach ekonomicznych odnalezionych w trakcie prac nad analizą.

Tabela 48.
Spadek użyteczności stanu zdrowia dla rzutów – dane w obliczeniach analizy

Wariant analizy	Rodzaj rzutu	Spadek użyteczności	Czas trwania	Utrata użyteczności podczas rzutu
Analiza podstawowa	niewymagający hospitalizacji	0,071	1,51 miesiąca	0,009
	niewymagający hospitalizacji			
Analiza wrażliwości (scenariusz 13a)	niewymagający hospitalizacji	0,091		0,011
	niewymagający hospitalizacji	0,302		
Analiza wrażliwości (scenariusz 13b)	niewymagający hospitalizacji	0,025		0,003
	niewymagający hospitalizacji	0,050		

3.6.1.3. Spadek użyteczności dla działań niepożądanych

W ramach przeprowadzonego przeszukania nie odnaleziono badań przeprowadzonych w populacji chorych z SM w których raportowane były dane w zakresie spadku użyteczności związane z wystąpieniem działań niepożądanych. W związku z tym odpowiednie wartości przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej dla alemtuzumabu ocenionej przez NICE [32]. Jedynie w przypadku wystąpienia PML zdecydowano się na modyfikację przyjętego założenia dotyczącego czasu trwania spadku jakości życia (jeden rok zamiast 2 tygodni, taki sam czas trwania spadku użyteczności dla tego zdarzenia w analizie ekonomicznej dla daklizumabu, która również była oceniona przez NICE [27]).

W poniższej tabeli zestawiono szczegółowe wartości dla spadku użyteczności dla działań niepożądanych, które zostały uwzględnione w niniejszej analizie na podstawie cytowanych źródeł.

Tabela 49.
Spadek użyteczności związany z występowaniem działań niepożądanych

Działanie niepożądane	Spadek użyteczności	Czas trwania	Roczna zmiana użyteczności
Zaburzenia tarczycy	-0,1081	1 rok	-0,1081
ITP	-0,0900	0,9 miesiąca	-0,0065
Zakażenie wirusem Herpes	-0,0260	2,1 miesiąca	-0,0046
PML	-0,2000	1 rok	-0,2000

3.6.2. Ocena jakości życia opiekunów

W oryginalnym modelu dopuszczono możliwość uwzględnienia wpływu choroby na jakość życia opiekunów pacjentów z SM. Autorzy oryginalnego modelu spadek użyteczności stanów zdrowia przyjęli na podstawie analogicznej metodyki jak w analizie ekonomicznej Gani 2008 [78], w której oceniono opłacalność terapii natalizumabem u chorych z SM w Wielkiej Brytanii. Analogiczna metodyka została wykorzystana w analizie ekonomicznej dla natalizumabu ocenionej przez agencję NICE [33].

W cytowanych powyżej analizach przyjęto, że maksymalny spadek użyteczności stanu zdrowia opiekunów wynosi 0,14. Wartość ta została przyjęta na podstawie danych o spadku jakości życia opiekunów chorych z chorobą Alzheimera. Autorzy tych analiz przyjęli, że ocena jakości życia opiekunów chorych z tą chorobą będzie reprezentatywna do analogicznej oceny w przypadku opiekunów chorych z SM. W dalszych obliczeniach maksymalny spadek użyteczności został przypisany dla opiekunów chorych z SM, których poziom niepełnosprawności oceniono na 9 punktów w skali EDSS.

W celu wyznaczenia wartości spadku użyteczności opiekunów dla pozostałych stanów zdrowia wykorzystano dane z brytyjskiego badania UK MS Survey, w ramach którego oceniono zużycie zasobów chorych z SM, w zakresie czasu, w którym dla chorego potrzebna jest pomoc opiekuna w ciągu dnia.

Tabela 50.
Spadek użyteczności stanów zdrowia opiekunów chorych z SM na podstawie UK MS Survey

EDSS	Średnia liczba godzin w ciągu doby, gdy chory wymaga pomocy opiekuna	% czasu w ciągu doby, gdy wymagana jest pomoc opiekuna	% czasu w ciągu doby względem stanu EDSS 9	Spadek użyteczności opiekuna
0	0,0	0%	0%	0,000
1	0,1	1%	1%	-0,001

EDSS	Średnia liczba godzin w ciągu doby, gdy chory wymaga pomocy opiekuna	% czasu w ciągu doby, gdy wymagana jest pomoc opiekuna	% czasu w ciągu doby względem stanu EDSS 9	Spadek użyteczności opiekuna
2	0,3	1%	2%	-0,003
3	1,0	4%	7%	-0,009
4	1,0	4%	6%	-0,009
5	2,1	9%	14%	-0,020
6	2,9	12%	19%	-0,027
7	5,6	23%	38%	-0,053
8	11,3	47%	76%	-0,107
9	14,8	61%	100%	-0,140

W ramach przeprowadzonego systematycznego przeszukania (rozdz. A.3.2) nie odnaleziono alternatywnych danych dla analizowanego parametru. W ramach dodatkowego niesystematycznego przeszukania odnaleziono jedną publikację (Melendez-Torres 2017 [79]), w której m.in. przeanalizowano dane wejściowe parametrów w analizach ekonomicznych dotyczących SM, które zostały ocenione przez agencję NICE. W 3 z opisanych analiz nich przyjęto inne wartości, na podstawie wyników badania Acaster 2013 [80]. W badaniu tym oceniono spadek jakości życia opiekunów chorych biorąc pod uwagę ocenę ich stanu zdrowia w 9. stopniowej skali PDDS (*Patient Determined Disease Steps Scale*), która w swojej konstrukcji zbliżona jest do skali EDSS.

W poniższych tabelach zostawiono dane dotyczące spadku użyteczności opiekunów chorych z SM przyjęte w 3 analizach ekonomicznych opisanych w publikacji Melendez-Torres 2017 oraz wartości z badania Acaster 2013. Pomimo wykorzystania tego samego źródła danych wartości w analizach ekonomicznych nie są w pełni zgodne. Wynika to najprawdopodobniej z arbitralnego przypisania poszczególnych stanów PDDS do stanów EDSS.

Tabela 51.
Spadek użyteczności stanów zdrowia opiekunów chorych z SM w badaniu Acaster 2013

Kategoria	Poziom niepełnosprawności chorego w skali PDDS								
	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Spadek QoL opiekunów	-0,002	-0,002	-0,045	-0,045	-0,142	-0,160	-0,173	-0,030 ^a	-0,095

a) zgodnie z wnioskami autorów badania, w stanie PDDS 7 chory z SM porusza się za pomocą wózka inwalidzkiego, co przekłada się na niższe zaangażowanie opiekuna i w konsekwencji niższy spadek jakości życia

Tabela 52.
Spadek użyteczności stanów zdrowia opiekunów chorych z SM w analizach ekonomicznych korzystających z badania Acaster 2013

Analiza opisana w Melendez-Torres 2017	Poziom niepełnosprawności chorego w skali EDSS									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Teva Model, RSS Model	-0,002	-0,002	-0,002	-0,002	-0,045	-0,142	-0,167	-0,063	-0,095	-0,095

Analiza opisana w Melendez-Torres 2017	Poziom niepełnosprawności chorego w skali EDSS									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Merck Model	-0,002	-0,002	-0,045	-0,045	-0,045	-0,142	-0,160	-0,173	-0,030	-0,095

W niniejszej analizie w wariantach podstawowych analizy zdecydowano się na nieuwzględnienie spadku użyteczności dla opiekunów. Za przyjęciem takiego podejścia przemawiają m.in.: powyższe dane mogą nie odpowiadać warunkom polskim, brak uwzględnienia jakości życia opiekunów jest podejściem konserwatywnym. Ponadto ocena jakości życia opiekunów nie była uwzględniana w dotychczas ocenionych przez AOTMiT analizach ekonomicznych.

W analizie wrażliwości (scenariusz 14) w obliczeniach z perspektywy społecznej zdecydowano się na uwzględnienie spadku użyteczności dla opiekunów. Zdecydowano się na wykorzystanie danych jak w oryginalnym modelu (Tabela 50).

3.7. Koszty

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków DMT,
- koszty premedykacji,
- koszty podania leków DMT,
- koszty diagnostyki i monitorowania,
- koszty niepełnosprawności mierzonej za pomocą skali EDSS,
- koszty leczenia rzutów SM,
- koszty leczenia działań niepożądanych.

W ramach obliczeń dla w/w kategorii konieczne było oszacowanie kosztów leków finansowanych w ramach wykazu leków refundowanych. Ponieważ stosowanie części z tych leków jest związane z kilkoma kategoriami (np. zawierające substancję czynną metyloprednizolon stosowane są w premedykacji, leczeniu rzutów, działań niepożądanych) szczegółowe dane (aktualne ceny, wartość refundacji, dane o liczbie zrefundowanych opakowań) na podstawie których obliczono ceny jednostkowe leków innych niż będącymi interwencjami ocenianymi zostały przedstawione w aneksie (rozd. A.5).

3.7.1. Koszty leków (DMT)

W analizie uwzględniono koszty następujących DMT:

- Podstawowe DMT (interwencja oceniana, komparatory):
 - alemtuzumab (Lemtrada),
 - fingolimod (Gilenya),

- natalizumab (Tysabri),
- dodatkowe DMT (rozdz. 3.5.2).

Cenę preparatu Lemtrada otrzymano od Zamawiającego. Ceny pozostałych leków, [REDACTED] [REDACTED] przyjęto na podstawie danych refundacyjnych z komunikatów DGL [81] lub na podstawie wykazu leków refundowanych w programach lekowych [81].

Ponadto na potrzeby analizy, zgodnie z danymi przedstawionymi w rozdz. 3.5.2, konieczne było obliczenie kosztu dodatkowej terapii DMT. [REDACTED]

3.7.1.1. Podstawowe DMT

Alemtuzumab (Lemtrada)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Fingolimod (Gilenya), natalizumab (Tysabri)

Ceny preparatów Gilenya oraz Tysabri przyjęto na podstawie wykazu leków refundowanych w programach lekowych lub wyznaczono na podstawie przeanalizowanych danych refundacyjnych dostępnych w ramach komunikatów DGL NFZ [81] za ostatnie 12 miesięcy (cały rok 2017).

Jak wskazują dane refundacyjne (biorąc pod uwagę kwotę refundacji oraz liczbę zrefundowanych opakowań) cena preparatu Gilenya w roku 2017 utrzymywała się na stałym poziomie, natomiast w przypadku preparatu Tysabri mogła mieć miejsce obniżka ceny leku. W związku z tym zdecydowano się na obliczenie ceny na podstawie danych refundacyjnych za ostatni miesiąc (tj. grudzień 2017), z wykorzystaniem najnowszych dostępnych danych.

Tabela 54.
Cena preparatów Gilenya oraz Tysabri w analizie ekonomicznej na podstawie wykazu leków refundowanych

Substancja czynna	Preparat	Dawka	Opakowanie	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Limit finansowania [zł]
Fingolimod	Gilenya	0,5 mg	28 kaps.	5 896,00	6 367,68	6 686,06	6 686,06
Natalizumab	Tysabri	300 mg	1 fiolka	6 286,50	6 789,42	7 128,89	7 128,89

Tabela 55.
Cena preparatów Gilenya oraz Tysabri w analizie ekonomicznej na podstawie DGL NFZ [zł]

Substancja czynna	Preparat	Dawka	Opakowanie	Sprzedaż opakowań	Kwota refundacji [zł]	Cena opakowania [zł]
Fingolimod	Gilenya	0,5 mg	28 kaps.	519	3 211 808 zł	6 185,83
Natalizumab	Tysabri	300 mg	1 fiolka	266	1 367 078 zł	5 139,39

3.7.1.2. Dodatkowe DMT

Zgodnie z przedstawionymi wcześniejszym danymi (rozdz. 3.5.2) dla części pacjentów leczonych alemtuzumabem od trzeciego roku podawane były inne leki z grupy DMT. Wśród stosowanych leków znajdują się:

- fingolimod i natalizumab,
- leki z programu B.29,
- rytuksymab.

W ramach oszacowania średniego kosztu dodatkowych DMT w terapii alemtuzumabem nie uwzględniono rytuksymabu. Przyjęto założenie, że w warunkach polskich bardziej prawdopodobnym jest stosowanie innego leczenia dostępnego w ramach programów lekowych.

Cenę fingolimodu i natalizumabu wyznaczono we wcześniejszym rozdziale. Dla leków z programu lekowego B.29, [REDACTED] ceny leków przyjęto na podstawie danych z komunikatów DGL NFZ lub bezpośrednio na podstawie wykazu leków refundowanych. Szczegółowe

dane z komunikatów DGL NFZ dla leków z programu B.29 oraz obliczenia średnich cen hurtowych brutto zamieszczono w aneksie (rozdz. A.5.1).

W poniższej tabeli zestawiono wyznaczony średni roczny koszt dodatkowych leków DMT stosowanych przez pacjentów leczonych alemtuzumabem. Biorąc pod uwagę schematy dawkowania przyjęto, że roczna terapia wymaga zużycia 13 opakowań rocznie.

Tabela 57.
Ceny dodatkowych DMT (w terapii alemtuzumabem) uwzględnionych w analizie

Substancja czynna	Pacjenci stosujący lek ^a	Waga w obliczeniach ^a	Cena / opakowanie		Koszt roczny	
			■	■	■	■
fingolimod	5	15,2%	■	■	■	■
natalizumab	4	12,1%	■	■	■	■
octan glatirameru	12	36,4%	■	■	■	■
interferon beta-1a	1	3,0%	■	■	■	■
interferon beta-1b	3	9,1%	■	■	■	■
teryflunomid	3	9,1%	■	■	■	■
fumaran dimetylu	5	15,2%	■	■	■	■
Średnia	-	100%	■	■	■	■

a) na podstawie danych z badań CARE MS (rozdz. 3.5.2) po wyłączeniu rytuksymabu

Po uwzględnieniu odsetka pacjentów stosujących dodatkowe DMT (■ począwszy od trzeciego roku, rozdz. 3.5.2) oraz danych z powyższej tabeli obliczono średni roczny koszt jaki naliczany jest pacjentom w ramieniu alemtuzumabu w niniejszej analizie.

Tabela 58.
Roczny koszt dodatkowej terapii DMT w analizie ekonomicznej

■	Całkowity koszt	Odsetek pacjentów z dodatkową terapią DMT	Średni koszt
■	■	■	■
■	■	■	■

3.7.2. Koszt premedykacji

Zgodnie z ChPL dla alemtuzumabu dla każdego kursu leczenia wymagane jest stosowanie premedykacji wg następujących zasad:

- u wszystkich pacjentów, od pierwszego dnia każdego kursu leczenia, należy wprowadzić doustną profilaktykę zakażenia wirusem herpes,
- przez wszystkie 3 pierwsze dni każdego kursu leczenia za pomocą kortykosteroidów,
- dodatkowo można rozważyć użycie leków przeciwhistaminowych i(lub) przeciwgorączkowych.

W ramach niniejszej analizy koszt premedykacji obliczono przy założeniu, że wszystkim pacjentom w ramach kursu leczenia preparatem Lemtrada podaje się acyklowir w dawce 200 mg dwa razy na dobę przez okres 30 dni (profilaktyka zakażeń wirusem herpes) oraz metyloprednizolon w dawce 1000 mg przez 3 dni (kortykosteroidy). Założone schematy dawkowania są zgodne z zaleceniami w ramach ChPL oraz ze schematami jakie były stosowane w badaniach klinicznych. W obliczeniach nie uwzględniono kosztów związanych ze stosowaniem leków przeciwhistaminowych i(lub) przeciwgorączkowych. Biorąc pod uwagę zalecane schematy dawkowania oraz ceny dostępnych preparatów koszt stosowania tych leków będzie niewielki (zarówno dla płatnika i pacjenta) i uznany został za pomijalny.

W ramach wykazu leków refundowanych dostępnych dla pacjenta jest:

- 7 produktów zawierających substancję czynną acyklowir z poziomem odpłatności 50%. W obliczeniach uwzględniono 2 z nich, które dostępne są w dawce 200 mg i ze względu na schemat dawkowania w ramach premedykacji będą prawdopodobnie najczęściej stosowanymi przez pacjentów.
- 11 produktów zawierających substancję czynną metyloprednizolon z poziomem odpłatności ryczałtowym (10 produktów) lub 30% (1 produkt). W obliczeniach uwzględniono 3 z nich (poziom odpłatności ryczałt), które dostępne są w dawce 500 mg lub 1 000 mg i ze względu na schemat dawkowania w ramach premedykacji będą prawdopodobnie najczęściej stosowanymi przez pacjentów.

Dane na podstawie których wyznaczono koszt leków stosowanych w premedykacji zostały przedstawione w aneksie (rozdz. A.5). Po uwzględnieniu schematów dawkowania (200 mg dwa razy na dobę przez 30 dni dla acyklowiru oraz 1 000 mg przez 3 dni dla metyloprednizolonu) otrzymano, że łączny koszt premedykacji wynosi ██████████ z perspektywy płatnika publicznego oraz ██████████ z perspektywy wspólnej.

Tabela 59.
Koszt premedykacji – dane w obliczeniach analizy

Lek	Koszt pojedynczej dawki ^a		Koszt razem		
	NFZ	pacjent	NFZ	pacjent	NFZ + pacjent
Acyklowir	██████	██████	██████	██████	██████
Metyloprednizolon	██████	██████	██████	██████	██████
Razem	█	█	██████	██████	██████

a) 200 mg acyklowiru oraz 1 000 mg dla metyloprednizolonu

3.7.3. Koszt podania leków

Ze względu na schemat podania leku, możliwość wystąpienia działań niepożądanych oraz konieczność stosowania leczenia dodatkowego (m.in. premedykacja kortykosteroidami) w analizie przyjęto, że podanie ALEM związane jest z hospitalizacją pacjenta na czas podawania leku (5 dni w

pierwszym oraz 3 dni w kolejnych cyklach). Ze względu na sposób rozliczania świadczeń przez NFZ, gdzie dzień przyjęcia i dzień wypisu sprawozdawany jest jako jeden dzień, prawdopodobnie koszt podania ALEM w analizie został zawyżony, co jest podejściem konserwatywnym.

Zgodnie z ChPL dla FNG przy pierwszym podaniu leku należy prowadzić szczegółowe monitorowanie stanu zdrowia pacjenta przez co najmniej 6 godzin, ze względu na możliwość wystąpienia objawów bradykardii [9]. Ze względu na sposób podawania leków w długim okresie (samodzielnie przez pacjenta) oraz brak zaleceń co do konieczności szczegółowego monitorowania stanu pacjenta podczas kolejnych podań leku w analizie przyjęto, że dodatkowy koszt związany z podaniem leków dotyczy wyłącznie pacjentów rozpoczynających leczenie. W praktyce klinicznej z punktu widzenia analizy może to być podejście konserwatywne, występują bowiem wizyty związane z przepisywaniem leku dla pacjenta.

NAT podawany jest pacjentom we wlewie dożylnym. Zgodnie z jego ChPL podczas trwania infuzji (około 1 godzina) oraz przez kolejną godzinę po zakończeniu wlewu należy monitorować stan zdrowia pacjentów w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych nadwrażliwości [10].

W obliczeniach analizy przyjęto, że koszt podania leków jest zgodny z wyceną odpowiednich procedur z katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne (lekowe) [82]. W wariantcie podstawowym analiz przyjęto, że monitorowanie stanu zdrowia pacjentów leczonych za pomocą FNG i NAT odbywa się w warunkach hospitalizacji.

W poniższych tabelach zestawiono koszty jednostkowe dla procedur związanych z podaniem leków w programie lekowym (Tabela 60) oraz obliczone na tej podstawie koszty związane z podaniem poszczególnych leków (Tabela 61). Cenę punktu rozliczeniowego przyjęto na poziomie 1,00 zł.

Tabela 60.
Koszty jednostkowe za osobodzień związane z podaniem leków w programie lekowym

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa
5.08.07.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16

Tabela 61.
Koszty związane z podaniem leków – dane w obliczeniach analizy ekonomicznej

Terapia	Roczny koszt	Uwagi
ALEM	2 433,60 zł 1 460,16 zł	Pierwszy cykl terapii Kolejne cykle terapii
FNG	486,72 zł	Tylko w pierwszym roku (cyklu) przy pierwszym podaniu
NAT	6 327,36 zł	Koszt roczny

Ze względu na konserwatywny charakter co do kosztów podania leków (zawyżony koszt podania ALEM i zaniżony koszt podania FNG) przeprowadzono dodatkowe obliczenia w ramach analizy wrażliwości, gdzie przyjęto następujące założenia:

- hospitalizacją pacjenta na czas podawania ALEM równa 4 dni w pierwszym oraz 2 dni w kolejnych cyklach,
- koszt podania FNG przy uwzględnieniu wizyt związanych z przepisaniem leku, rozliczanych świadczeniem *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (kod: 5.08.07.0000004)*. Przyjęto że wizyta ma miejsce co 4 tygodnie (opakowanie leku wystarcza na 4 tyg. terapii).

3.7.4. Koszt diagnostyki i monitorowania

W analizie przyjęto, że koszt związany z diagnostyką i monitorowaniem stanu zdrowia pacjenta będzie rozliczony w ramach ryczałtu za diagnostykę w programie lekowym. Zgodnie z obowiązującym katalogiem NFZ [83] koszt ten jest taki sam dla obu obowiązujących programów lekowym dla pacjentów z SM oraz niezależny od stosowanego leczenia. W związku z tym, w obliczeniach analizy przyjęto, że roczny koszt związany z diagnostyką i monitorowaniem stanu zdrowia pacjenta jest taki sam bez względu na zastosowane leczenie i wynosi 1 297,92 zł.

Tabela 62.
Koszt diagnostyki i monitorowania terapii

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny (punkty)
5.08.08.0000036	Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego	1 297,92
5.08.08.0000053	Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego	1 297,92

Koszt diagnostyki rozliczany jest proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia pacjenta w programie. Zgodnie z treścią programu lekowego B.46 w przypadku prowadzenia terapii FNG lub NAT ocena skuteczności terapii dokonywana jest co 12 miesięcy, zasadnym będzie naliczenie pełnego kosztu ryczałtu dla pacjenta rozpoczynającego leczenie. Z kolei dla pacjentów, którzy w danym roku przerwą leczenie z powodu działań niepożądanych lub zgonu zasadnym będzie naliczenie odpowiednio niższego kosztu monitorowania. W dostosowywanym modelu nie ma możliwości wyróżnienia podgrup pacjentów ze względu na przyczynę przerwania leczenia. W obliczeniach analizy dla pacjentów leczonych FNG lub NAT oraz którzy nie przerwą leczenia w danym roku na początku rocznego cyklu naliczany jest pełny koszt diagnostyki i monitorowania leczenia. Natomiast dla pacjentów, którzy przerwą terapię naliczana jest połowa tego kosztu, co może prowadzić do nieznacznego niedoszacowania kosztu diagnostyki i monitorowania w warunkach polskich dla uwzględnionych w analizie komparatorów.

Zgodnie z ChPL dla produktu Lemtrada ciągłe monitorowanie stanu zdrowia pacjenta powinno trwać przez 48 miesięcy od ostatniej infuzji [84]. Oznacza to, że każdy z pacjentów leczonych alemtuzumabem, o ile nie nastąpi zgon, powinien być monitorowany w ramach programu lekowego przez 5 lat od rozpoczęcia leczenia. Dodatkowo u części chorych którym podane będą dodatkowe kursy leczenia bądź alternatywne leki DMT czas ten będzie dłuższy. Autorzy oryginalnego modelu dla uproszczenia obliczeń przyjęli założenie, że koszt monitorowania w przypadku terapii ALEM naliczany jest w ciągu całego życia chorego. W ramach dostosowania modelu do warunków polskich zdecydowano się na przyjęcie takiego samego założenia, co jest podejściem konserwatywnym.

3.7.5. Koszty niepełnosprawności

Koszty niepełnosprawności, mierzonej w dostosowywanym modelu za pomocą skali EDSS, obliczono na podstawie danych z badań odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania (rozdz. A.3.3). Odnaleziono 3 badania kosztowe (Selmaj 2017 [50], Szmurło 2014 [14] oraz Orlewska 2005 [85]) oraz jedno opracowanie przygotowane przez AOTMiT w roku 2007 [86]. Na podstawie każdego z tych źródeł danych możliwe jest oszacowanie kosztów z perspektywy płatnika publicznego i/lub pacjentów, a także z perspektywy społecznej. Finalnie w niniejszej analizie wykorzystano dane z badań Selmaj 2017 oraz Szmurło 2014, jako najnowszych spośród dostępnych.

Badanie Orlewska 2005 jest opracowaniem, w którym obliczenia w zakresie kosztów związanych z niepełnosprawnością dokonano zgodnie ze stanem obowiązującym w roku 2002. Od tego czasu system rozliczeń świadczeń zdrowotnych w Polsce uległ znaczącym zmianom (m.in. powstanie systemu Jednorodnych Grup Pacjentów). Opracowanie AOTM z roku 2007, zgodnie z opisem metodyki, w znacznym stopniu bazuje na wynikach badania Orlewska 2005. Ponadto zmieniły się uwarunkowania społeczno-ekonomiczne wpływające na oszacowania kosztów z perspektywy społecznej. W związku z tym uznano, że wykorzystanie danych z tych prac będzie wiązać się ze znacznym stopniem niepewności co do uzyskanych wartości dla parametrów określających koszty leczenia niepełnosprawności.

Koszty w badaniach Szmurło 2014 i Selmaj 2017, zakwalifikowanych do wykorzystania w niniejszej analizie, obliczono zgodnie ze stanem aktualnym na rok odpowiednio 2012 i 2015. W związku z tym, w celu uwzględnienia ewentualnych zmian cen w obliczeniach wykorzystano dodatkowo dane publikowane przez GUS oraz wartości wskaźnika cen towarów i usług (ogółem i związanych ze zdrowiem) oraz przeciętnych wynagrodzeń w Polsce.

W dalszej części rozdziału przedstawiono dane GUS na podstawie których dokonano aktualizacji wartości parametrów kosztowych do cen obecnych (indeks cen, wynagrodzenia). Następnie przedstawiono dane z badań Selmaj 2017 i Szmurło 2014 wraz z opisem ich metodyki oraz szczegółowym opisem przeprowadzonych obliczeń dla określenia kosztów niepełnosprawności.

Dane GUS, zmiana cen

Zgodnie z metodyką badań Selmaj 2017 i Szmurło 2014 przyjęto, że dostosowanie cen jednostkowych na podstawie których obliczono koszty niepełnosprawności w tych pracach, jest możliwe biorąc pod uwagę (w zależności od kategorii kosztowej) danych dotyczących zmiany cen towarów i usług konsumpcyjnych (ogółem lub związanych ze zdrowiem) oraz danych dotyczących średnich wynagrodzeń. Ponadto uznano, że możliwie dokładna aktualizacja możliwa jest do poziomu cen z roku 2017 w przypadku wskaźników cen publikowanych przez GUS oraz do poziomu cen z roku 2016 w przypadku wynagrodzeń.

Dane publikowane przez GUS dotyczące wynagrodzeń dotyczą wynagrodzenia brutto. Na potrzeby obliczeń konieczne było obliczenie wynagrodzeń netto oraz kosztu pracodawcy. Odpowiednich przeliczeń dokonano z wykorzystaniem ogólnodostępnych kalkulatorów wynagrodzeń [87].

Tabela 63.
Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 2012-2016 na podstawie danych GUS

Lata	Wartość wskaźnika (poprzedni / bazowy rok = 100)	
	Ogółem	Zdrowie
2012 → 2013	100,9	101,8
2013 → 2014	100,0	100,2
2014 → 2015	99,1	101,9
2015 → 2016	99,4	99,2
2016 → 2017	102,0	101,2
zmiana 2012 → 2017 ^a	101,38	104,35
zmiana 2015 → 2017 ^b	101,39	100,39

a) rok 2012 = 100; b) rok 2015 = 100

Tabela 64.
Wartość przeciętnego wynagrodzeń w roku 2012, 2015 i 2016 oraz obliczone na tej podstawie wskaźniki zmiany

Rok	Wynagrodzenie średnie			Wynagrodzenie w sektorze opieki zdrowotnej i pomocy społecznej		
	brutto	netto	koszt pracodawcy	brutto	netto	koszt pracodawcy
2012	3 521,67 zł	2 520,35 zł	4 243,90 zł	3 361,28 zł	2 408,41 zł	4 050,61 zł
2015	3 899,78 zł	2 783,26 zł	4 704,80 zł	3 641,54 zł	2 603,48 zł	4 393,24 zł
2016	4 047,21 zł	2 886,02 zł	4 881,35 zł	3 820,00 zł	2 727,61 zł	4 607,30 zł
zmiana 2012 → 2016 ^a	114,92	114,51	115,02	113,65	113,25	113,74
zmiana 2015 → 2016 ^b	103,78	103,69	103,75	104,90	104,77	104,87

a) rok 2012 = 100; b) rok 2015 = 100

Selmaj 2017

Badanie Selmaj 2017 [50] jest częścią międzynarodowego badania retrospektywnego (Kobelt 2017 [49]) w ramach którego zebrano m.in. dane dotyczące charakterystyki pacjentów, zużycia zasobów, zdolności do pracy a także oceniono jakość życia chorych z SM w poszczególnych krajach. W polskiej części badania zebrano dane w grupie 411 chorych. W niniejszym rozdziale opisano wyniki badania w zakresie analizy rocznych kosztów niepełnosprawności.

W poniższej tabeli zestawiono uwzględnione kategorie kosztowe oraz przedstawiono metodykę obliczeń zastosowaną przez autorów analizowanego opracowania do wyznaczenia wartości tych parametrów kosztowych.

Tabela 65.
Kategorie kosztowe uwzględnione w badaniu Selmaj 2017

Kategoria	Składowe	Metoda obliczeń / uwagi
Koszt płatnika publicznego i pacjentów		
Hospitalizacje	Hospitalizacje kilkudniowe (w tym na oddziałach neurologicznych), jednodniowe, rehabilitacja	Koszty jednostkowe na podstawie danych z katalogów NFZ
Opieka ambulatoryjna	Wizyty lekarskie, badania laboratoryjne, leki (inne niż DMT)	
DMT	I. i II. linia leczenia z uwzględnieniem odsetka osób leczonych	Nie uwzględnione w analizie kosztów niepełnosprawności
Koszt społeczny		
Opieka formalna	profesjonalna pielęgniarstwo (*), pomoc domowa (*), transport (**)	(*) Metoda kapitału ludzkiego w oparciu o średnie wynagrodzenie w sektorze opieki zdrowotnej i pomocy społecznej, w tym koszt pracodawcy (**) brak szczegółowych informacji
Opieka nieformalna	Praca członka rodziny związana z opieką nad chorym, podczas której mógłby podjąć zatrudnienie	Koszt utraconych zarobków obliczony na podstawie średniego wynagrodzenia netto
Wyposażenie medyczne	Urządzenia wspomagające poruszanie się, wózki inwalidzkie, dodatkowe wyposażenie mieszkań i samochodów	Na podstawie kosztów zakupu / wykonania prac
Zwolnienia lekarskie (krótkoterminowe)	Krótkoterminowa nieobecność w pracy wynajmująca bezpośrednio z SM	Metoda kapitału ludzkiego w oparciu o średnie wynagrodzenie, w tym koszt pracodawcy ^a
Wcześniejsze emerytury	Długoterminowa nieobecność w pracy wynajmująca bezpośrednio z SM	

a) wytyczne AOTMiT zalecają stosowanie metody kosztów frykcyjnych, nie ingerowano jednak w metodykę badania Selmaj 2017

Szczegółowe wyniki oszacowań kosztów niepełnosprawności w publikacji Selmaj 2017 obejmują graficzne zestawienie wydatków w obrębie wyżej wymienionych kategorii kosztowych dla pacjentów w stanie EDSS 0, EDSS 1, ..., EDSS 9. Dodatkowo wyróżniono pacjentów w stanie zdrowia zdefiniowanym jako EDSS = 6,5. Na potrzeby niniejszej analizy wyniki uzyskane w tej grupie uśredniono z wynikami uzyskanymi dla pacjentów w stanie zdrowia EDSS = 6.

Ze względu na brak opisu metodyki określenia kosztu związanego z transportem przyjęto, że koszt ten może być obliczony na podstawie rozporządzenia Ministra Transportu z 2007 roku w sprawie

ustalenia kosztu używania pojazdów [88]. Ponieważ od tego czasu nie wydano nowego rozporządzenia w tym zakresie uznano, że koszt społeczny wyznaczony w badaniu Selmaj 2017 nie wymaga aktualizacji. Na podstawie szczegółowych wyników badania stwierdzono, że koszt transportu stanowi 47,8% kosztów przypadających na opiekę formalną.

Tabela 66.
Pacjenci korzystający z opieki formalnej – dane z badania Selmaj 2017

Kategoria	Liczba chorych korzystających z danego rodzaju opieki	Liczba dni w miesiącu	Udział kategorii w łącznym koszcie
Pomoc domowa	11	11,4	31,1%
Profesjonalna pielęgniarstwo	6	14,2	21,1%
Transport	18	10,7	47,8%

W poniższej tabeli zestawiono wyniki oszacowań dla rocznych kosztów niepełnosprawności na podstawie badania Selmaj 2017. Wartości przedstawiono osobno dla kategorii kosztowych determinujących koszty stanów zdrowia z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) oraz koszty społeczne.

Tabela 67.
Koszty niepełnosprawności (roczne) – dane z badania Selmaj 2017 [zł]

Kategoria	Poziom niepełnosprawności w skali EDSS									
	0	1	2	3	4	5	6 ^a	7	8	9
Łączny koszt^b	5 341	11 794	13 574	28 038	34 715	39 387	56 968	62 086	81 001	140 862
Koszt płatnika publicznego i pacjentów										
Hospitalizacje	2 892	4 228	2 892	4 895	6 898	5 340	6 787	3 783	5 563	13 129
AOS	1 781	2 893	3 561	4 673	4 673	7 566	4 674	3 783	3 338	1 780
Koszt społeczny										
Opieka formalna	0	668	0	445	223	445	1 113	445	3 338	27 817
Opieka nieformalna	334	667	2 003	4 450	3 338	6 676	7 566	14 019	21 808	42 503
Wyposażenie medyczne	0	0	222	1 113	1 335	667	2 226	2 448	4 006	2 225
Zwolnienia lekarskie	334	1 780	1 558	1 335	668	1 335	0	0	0	0
Wcześniejsze emerytury	0	1 558	3 338	11 127	17 580	17 358	34 604	37 608	42 948	53 408
Razem	668	4 673	7 121	18 470	23 144	26 481	45 508	54 520	72 100	125 953

a) średnia na podstawie kosztów w stanach EDSS = 6 i EDSS = 6,5; b) suma kosztów płatnika publicznego i pacjentów oraz kosztów społecznych

W celu dostosowania powyższych wartości do aktualnych cen wykorzystano dane GUS (przedstawione we wcześniejszym fragmencie rozdziału):

- dla kosztów ponoszonych przez płatnika i pacjentów (hospitalizacje, AOS) na podstawie zmiany cen dla towarów i usług związanych ze zdrowiem (2015 → 2017, indeks: 100,39),
- dla kosztów związanych z opieką formalną uśredniony (wagi w Tabeli 66) na podstawie zmiany średnich kosztów wynagrodzeń w sektorze opieki zdrowotnej i pomocy społecznej (2015 → 2016, indeks: 104,87) oraz zmiany kosztów związanych z transportem (ze względu na przyjętą metodę brak zmiany),
- dla kosztów związanych z opieką nieformalną na podstawie zmiany wartości netto przeciętnych wynagrodzeń ogółem (2015 → 2016, indeks: 104,77),
- dla kosztów związanych z zakupem wyposażenia medycznego na podstawie zmiany cen ogółem (2015 → 2017, indeks: 101,38),
- dla kosztów związanych ze zwolnieniami lekarskimi oraz wcześniejszymi emeryturami na podstawie zmiany średnich kosztów wynagrodzeń ogółem (2015 → 2016, indeks: 103,75).

W poniższej tabeli zestawiono zaktualizowane wartości parametrów kosztowych związanych z leczeniem niepełnosprawności uwzględnione w niniejszej analizie.

Tabela 68.
Koszty niepełnosprawności (roczne) – dane w analizie ekonomicznej na podstawie Selmaj 2017 [zł]

Kategoria	Poziom niepełnosprawności w skali EDSS									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Łączny koszt	5 384	11 989	13 860	28 734	35 592	40 406	58 650	64 090	83 593	145 232
Koszt płatnika publicznego i pacjentów										
Hospitalizacje	2 903	4 245	2 903	4 914	6 925	5 361	6 813	3 798	5 585	13 180
AOS	1 788	2 904	3 575	4 691	4 691	7 596	4 692	3 798	3 351	1 787
Razem	4 691	7 149	6 478	9 605	11 616	12 956	11 505	7 596	8 936	14 967
Koszt społeczny										
Opieka formalna	0	685	0	456	229	456	1 141	456	3 423	28 525
Opieka nieformalna	346	692	2 077	4 614	3 461	6 922	7 845	14 537	22 613	44 072
Wyposażenie medyczne	0	0	225	1 128	1 354	676	2 256	2 482	4 062	2 256
Zwolnienia lekarskie	347	1 847	1 616	1 385	693	1 385	0	0	0	0
Wcześniejsze emerytury	0	1 616	3 463	11 545	18 240	18 009	35 903	39 019	44 560	55 412
Razem	693	4 840	7 382	19 129	23 976	27 450	47 145	56 494	74 657	130 265

Na potrzeby analizy ekonomicznej konieczne jest wyznaczenie osobno kosztu przypadającego na płatnika publicznego oraz pacjentów. Na podstawie opisu metodyki jak i przedstawionych w badaniu Selmaj 2017 danych nie udało się wyróżnić tych kosztów. Dane takie znajdują się w drugim z uwzględnionych badań kosztowych, tj. Szmurło 2014 [14]. Na tej podstawie przyjęto, że w zależności od stanu zdrowia chorego, koszt płatnika publicznego stanowi od 100% do 76% wszystkich

kosztów niepełnosprawności ponoszonych z perspektywy wspólnej płatnika i pacjenta. Dokładne wartości na podstawie których przyjęto odpowiednie odsetki są przedstawione w dalszej części rozdziału, gdzie przedstawione są wyniki badania Szmurło 2014 (Tabela 73).

Tabela 69.
Koszty niepełnosprawności ponoszone przez płatnika i pacjentów – dane w analizie ekonomicznej na podstawie Selmaj 2017 [zł]

Kategoria	Poziom niepełnosprawności w skali EDSS									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Koszt roczny, w tym	4 691	7 149	6 478	9 605	11 616	12 956	11 505	7 596	8 936	14 967
Koszt płatnika	100%	100%	100%	84%	96%	91%	94%	95%	76%	81%
	4 691	7 149	6 478	8 058	11 207	11 728	10 782	7 208	6 816	12 129

Szmurło 2014 [14]

W badaniu Szmurło 2014 obliczono m.in. koszt związany z niepełnosprawnością u chorych z SM w Polsce. Dane o zużyciu zasobów, w przeciwieństwie do badania Selmaj 2017, nie pochodzą od polskich pacjentów z SM. Zostały one przyjęte na podstawie danych o zużyciu zasobów w Czachach biorąc pod uwagę dane od chorych z rejestru COMS (Blahova 2012 [89]). Polskie dane zostały wykorzystane na potrzeby dokonania wyceny kosztów jednostkowych i są one aktualne na rok 2012.

W poniższej tabeli zestawiono uwzględnione kategorie kosztowe. W badaniu Szmurło 2014 metoda na podstawie której przyjmowano koszty jednostkowe nie jest przedstawiona w sposób tak szczegółowy jak we wcześniej przedstawionej publikacji Selmaj 2017.

Tabela 70.
Kategorie kosztowe uwzględnione w badaniu Szmurło 2014

Kategoria	Składowe
Bezpośrednie medyczne	hospitalizacje opieka ambulatoryjna, badania diagnostyczne, opieka domowa, leki (DMT i inne, przy czym w niniejszej analizie wykluczono koszt DMT), zakup urządzeń medycznych
Bezpośrednie niemedyczne	transport, opieka formalna
Pośrednie	opieka nieformalna, wcześniejsze renty i emerytury oraz krótkoterminowe zwolnienia lekarskie

Na potrzeby oszacowania kosztów bezpośrednich niemedycznych wykorzystano dodatkowo szczegółowe dane z badania dotyczące odsetka pacjentów korzystających z opieki formalnej oraz transportu.

Tabela 71.
Zużycie zasobów dla kosztów bezpośrednich niemedycznych – dane z badania Szmurło 2014

Kategoria	Odsetek pacjentów		
	EDSS 0-3,5	EDSS 4-6,5	EDSS > 6,5
Opieka formalna	10,2%	36,0%	74,1%
Profesjonalna pielęgniarstwo	85,6%	89,2%	86,4%

W ramach badania Szmurło 2014 obliczono koszty z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy społecznej (płatnik publiczny + pacjent + koszt społeczny). Zestawienie danych z badania znajduje się w poniższej tabeli. Wyniki z opracowania wyrażone w EUR przeliczono na wyniki w polskich złotych przy zastosowaniu kursu wskazanego w publikacji źródłowej tj. 1 EUR = 4,1 zł.

Tabela 72.
Koszty niepełnosprawności w badaniu Szmurło 2014 [zł]

Kategoria ^a	Poziom niepełnosprawności w skali EDSS									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Bezpośrednie medyczne (NFZ)	1 968	2 399	2 681	3 182	4 153	3 366	5 937	16 708	21 640	30 385
Bezpośrednie medyczne (społeczna)	1 968	2 390	2 608	3 793	4 305	3 719	6 335	17 605	28 368	37 495
Bezpośrednie niemedyczne ^b	451	513	955	972	1 472	2 017	3 112	9 348	10 316	17 417
Pośrednie	3 756	6 950	13 440	27 609	37 499	40 947	43 505	49 823	49 631	54 932

a) w nawiasie podano jakiej perspektywy dotyczy, jeżeli nie podano – koszt z perspektywy społecznej; b) przyjęto, że wszystkie koszty bezpośrednie niemedyczne dotyczą perspektywy społecznej

W ramach badania Szmurło 2014 nie określono kosztów z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów. W niniejszej analizie przyjęto, że bezpośrednie koszty medyczne w analizowanym badaniu, określone jako koszt z perspektywy społecznej (obejmującej też wydatki płatnika i pacjentów) jest równoznaczny kosztowi stanów zdrowia z perspektywy wspólnej.

Tabela 73.
Koszty niepełnosprawności z perspektywy NFZ oraz NFZ + pacjent na podstawie badania Szmurło 2014 [zł]

Perspektywa	Poziom niepełnosprawności w skali EDSS									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
NFZ	1 968	2 399	2 681	3 182	4 153	3 366	5 937	16 708	21 640	30 385
NFZ + pacjent	1 968	2 399	2 681 ^a	3 793	4 305	3 719	6 335	17 605	28 368	37 495
Koszt płatnika - udział	100%	100%	100%	84%	96%	91%	94%	95%	76%	81%

a) przyjęto koszty jak dla perspektywy płatnika publicznego, koszty NFZ + pacjent w publikacji Szmurło 2014 są nieznacznie niższe

W celu dostosowania powyższych wartości do aktualnych cen wykorzystano dane GUS (przedstawione we wcześniejszym fragmencie rozdziału):

- dla kosztów bezpośrednich medycznych (NFZ i NFZ + pacjent) na podstawie zmiany cen dla towarów i usług związanych ze zdrowiem (2012 → 2017, indeks: 104,35),
- dla kosztów bezpośrednich niemedyceńskich uśredniony (wagi w Tabela 71) na podstawie zmiany średnich kosztów wynagrodzeń w sektorze opieki zdrowotnej i pomocy społecznej (2012 → 2016, indeks: 113,74) oraz zmiany kosztów związanych z transportem (ze względu na przyjętą metodę brak zmiany),
- dla kosztów pośrednich na podstawie zmiany średnich kosztów wynagrodzeń (2012 → 2016, indeks: 115,02).

W poniższej tabeli zestawiono zaktualizowane wartości parametrów kosztowych związanych z leczeniem niepełnosprawności ponoszonych przez płatnika publicznego i pacjentów oraz koszty społeczne.

Tabela 74.
Koszty niepełnosprawności z perspektywy NFZ oraz NFZ + pacjent – dane w analizie ekonomicznej na podstawie Szmurło 2014 [zł]

Perspektywa	Poziom niepełnosprawności w skali EDSS									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Koszty bezpośrednie medyczne										
NFZ	2 054	2 503	2 798	3 320	4 334	3 512	6 195	17 434	22 581	31 706
NFZ + pacjent	2 054	2 503	2 798	3 957	4 492	3 880	6 610	18 371	29 601	39 125
Koszty społeczne										
Bezpośrednie niemedyceńskie	458	520	969	986	1 530	2 097	3 235	9 941	10 970	18 522
Pośrednie	4 320	7 993	15 459	31 756	43 131	47 097	50 040	57 307	57 085	63 183
Razem	4 777	8 513	16 428	32 742	44 661	49 194	53 275	67 248	68 055	81 705

Podsumowanie

Badanie Selmaj 2017 w całości opiera się na danych uzyskanych od polskich chorych z SM. Pewnym ograniczeniem tego badania jest, że nie ma możliwości wyznaczenia na jego podstawie kosztów wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego. Z kolei badanie Szmurło 2014, choć pozwala na wyznaczenie kosztu z każdej z uwzględnionych perspektyw obliczenia opiera na danych z zużyciu zasobów przez chorych w innym kraju niż Polska.

Finalnie w analizie zdecydowano się na przyjęcie w obliczeniach wartości kosztów leczenia niepełnosprawności na podstawie Selmaj 2017. Uznano, że badanie to jest najbardziej wiarygodnym źródłem danych pozwalającym na oszacowanie kosztów leczenia niepełnosprawności w warunkach polskich. Ponadto, ze względu na specyfikę problemu zdrowotnego jakim jest SM, poprawniejszym będzie dokonanie analizy kosztów z możliwie szerokiej perspektywy – te zaś są wyznaczone w sposób wiarygodny.

W ramach analizy wrażliwości (scenariusz 15), zdecydowano się na przeprowadzenie obliczeń na podstawie oszacowań z badania Szmurło 2014, jako alternatywnego źródła danych odnalezionego w ramach przeprowadzonego przeszukania. Pozwala to na zbadanie wpływu zmiany wartości analizowanego parametru na wyniki analizy.

W poniższej tabeli zestawiono podsumowanie przeprowadzonych obliczeń, przy uwzględnieniu łącznego kosztu stanu zdrowia z danej perspektywy.

Tabela 75.
Koszty niepełnosprawności (roczne) – finalne dane w analizie ekonomicznej [zł]

EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Analiza podstawowa										
NFZ	4 691	7 149	6 478	8 058	11 207	11 728	10 782	7 208	6 816	12 129
NFZ + pacjent	4 691	7 149	6 478	9 605	11 616	12 956	11 505	7 596	8 936	14 967
Spółeczna	5 384	11 989	13 860	28 734	35 592	40 406	58 650	64 090	83 593	145 232
Analiza wrażliwości (scenariusz 15)										
NFZ	2 054	2 503	2 798	3 320	4 334	3 512	6 195	17 434	22 581	31 706
NFZ + pacjent	2 054	2 503	2 798	3 957	4 492	3 880	6 610	18 371	29 601	39 125
Spółeczna	6 831	11 016	19 226	36 700	49 153	53 074	59 884	85 619	97 656	120 829

3.7.6. Koszty rzutów

Zgodnie z założeniami dostosowywanego modelu leczenie rzutów choroby odbywa się w warunkach szpitalnych bądź też hospitalizacja nie jest wymagana. Zgodnie z zaleceniami PTN w leczeniu rzutu SM podstawowe zastosowanie mają glikokortykosteroidy (GKS). W leczeniu rzutu za pomocą GKS stosuje się je dożylnie (metyloprednizolon), a w przypadku łagodniejszych rzutów podanie doustnie (prednizon lub metyloprednizolon) [3]. Ze względu na schemat dawkowania GSK, w zależności od sposobu podania, zasadnym jest przyjęcie założenia, że w przypadku podawania leków w sposób dożylny wymagana będzie hospitalizacja chorego.

Na podstawie odnalezionych polskich badań kosztowych (rozdz. A.3.3) nie udało się określić kosztu leczenia rzutu w zależności od sposobu leczenia (hospitalizacja lub jej brak). W najnowszym badaniu kosztowym Selmaj 2017 [50] jego autorzy wyznaczyli średni koszt rzutu SM, w tym koszt z uwzględnieniem perspektywy społecznej, brak jest jednak informacji jaka część kosztów przypada na osoby hospitalizowane a jaka na chorych niewymagających leczenia w warunkach szpitalnych. Ponadto zgodnie z danymi z badania Selmaj 2017 w prowadzonym okresie obserwacji u 76 chorych z analizowanej grupy zanotowano epizody rzutu choroby, z czego 49 z nich (tj. 64%) wymagała leczenia GSK w postaci infuzji dożylnych.

W opracowaniu AOTMiT z 2007 roku [86] na podstawie badania ankietowego podjęto próbę oszacowania odsetka pacjentów hospitalizowanych z powodu rzutu. Na podstawie 3 otrzymanych

ankiet obliczono, że hospitalizacja jest wymagana w przypadku 58% pacjentów. Należy zaznaczyć, że odsetek ten jest zbieżny z wyznaczonym na podstawie danych z pracy Selmaj 2017, w zakresie odsetka rzutów wymagających leczenia rzutów z wykorzystaniem GSK podawanych dożylnie. W dotychczas ocenionych przez AOTMiT analizach ekonomicznych dotyczących SM, odsetek rzutów wymagających hospitalizacji przyjmowano na poziomie 58% (o ile taki parametr był uwzględniony).

W niniejszej analizie przyjęto, analogicznie jak w innych polskich analizach, że 58% rzutów wymaga leczenia w trybie hospitalizacji. W dalszej części rozdziału opisano założenia na podstawie których oszacowano koszt leczenia rzutu SM, osobno wymagającego oraz niewymagającego leczenia w warunkach szpitalnych (z perspektywy płatnika publicznego i płatnik + pacjent). Przedstawiono także dane z badania Selmaj 2017, które posłużyły do walidacji wcześniejszych obliczeń oraz na podstawie którego obliczono koszt z perspektywy społecznej.

Rzuty niewymagające hospitalizacji

W obliczeniach przyjęto, że leczenie rzutu SM niewymagającego hospitalizacji związane jest z koniecznością jednej dodatkowej wizyty lekarskiej, która rozliczona będzie jako wizyta specjalistyczna 1-go typu. Ponadto na podstawie zaleceń PTN przyjęto, że pacjent będzie stosować dodatkowe leczenie za pomocą prednizonu wg. schematu: dawka 60 mg/dobę przez 10 dni, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki o 10 mg co 3 dni [3]. Na tej podstawie czas terapii wynosi 25 dni, podczas których pacjent przyjmuje łącznie 1 050 mg leku.

Koszt dodatkowej wizyty ambulatoryjnej ponoszony przez płatnika publicznego jest w niniejszej analizie równy 33,00 zł. Przyjęcie założenia, że każda wizyta rozliczona jest jako świadczenie specjalistyczne 1-go typu ma charakter arbitralny. Po uwzględnieniu danych dotyczących skuteczności terapii (rozd. 3.3.1.2) można stwierdzić, że jest to założenie konserwatywne. Cenę punktu przyjęto na poziomie 1,00 zł.

Tabela 76.
Koszt leczenia rzutu SM niewymagającego hospitalizacji – koszt wizyty lekarskiej

Kod zakresu świadczeń	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu	Koszt NFZ
5.30.00.0000011	Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	33	1,00 zł	33,00 zł

Zgodnie z obowiązującym wykazem leków refundowanych dostępnych dla pacjenta jest za opłatą ryczałtową 6 produktów zawierających substancję czynną predizolon (preparat Encortolon lub Encorton). Dane na podstawie których wyznaczono średni koszt jednostkowy tego leku zostały przedstawione w aneksie (rozd. A.5).

Po uwzględnieniu schematu dawkowania wg zaleceń PTN obliczono, że łączny koszt prednizonu stosowanego w okresach zaostrzenia SM wynosi 87,04 zł.

Tabela 77.
Koszt leczenia rzutu SM niewymagającego hospitalizacji – koszt leków

Łączna dawka na epizod rzutu	Koszt za mg		Koszt razem		
	NFZ	pacjent	NFZ	pacjent	NFZ + pacjent
1 050 mg	0,05 zł	0,04 zł	47,77 zł	39,27 zł	87,04 zł

Po uwzględnieniu kosztu wizyty oraz kosztu leków łączny koszt leczenia rzutu SM niewymagającego hospitalizacji wynosi 80,77 zł z perspektywy płatnika publicznego oraz 120,04 zł z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.

Rzuty wymagające hospitalizacji

W obliczeniach analizy przyjęto, że leczenie rzutu SM w ramach hospitalizacji rozliczone jest w ramach katalogu JGP w grupie A36 „Choroby demielizacyjne” (do 17 dni). Zgodnie z obowiązującym katalogiem NFZ koszt takiej hospitalizacji jest równy 3 786 zł. W przypadku leczenia rzutu SM w warunkach szpitalnych cały koszt leczenia ponoszony jest przez płatnika publicznego.

Tabela 78.
Koszt leczenia rzutu SM w warunkach szpitalnych

Grupa JGP	Nazwa grupy	Wartość punktowa	Cena punktu	Koszt
A36	Choroby demielinizacyjne	3 786	1,00 zł	3 786 zł

Selmaj 2017 [50]

W badaniu Selmaj 2017, którego metodyka została opisana poprzednio (rozdz. 3.7.1.2) koszt związany z leczeniem rzutu SM obliczono jako różnica kosztów w okresie 3 miesięcy generowanych przez chorych z epizodem rzutu choroby względem chorych u których rzuty choroby nie wystąpiły. W celu możliwie dokładnego oszacowania kosztu rzutu autorzy badania w obliczeniach nie uwzględnili kategorii kosztowych które nie są związane bezpośrednio z rzutami choroby (np. wcześniejsze emerytury czy wydatki za zakup wyposażenia medycznego, które to wynikają z ogólnej niepełnosprawności). Ponadto nie uwzględniono danych od pacjentów, dla których ocena co do wystąpienia rzutu choroby nie była jednoznaczna.

Zgodnie z wynikami analizowanego badania, średni koszt związany z leczeniem rzutu choroby wynosił 3 934 zł (koszty w badaniu Selmaj 2017 aktualne na rok 2015). W poniższej tabeli zestawiono szczegółowe wyniki uzyskane przez autorów odnalezionego opracowania.

Tabela 79.
Koszt leczenia rzutu SM – badanie Selmaj 2017

Kategoria	Brak rzutu	Rzut SM	Koszt rzutu (różnica)
Łączny koszt (suma poniższych)	6 395 zł	2 454 zł	3 934 zł
Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta			
Hospitalizacje	1 400 zł	266 zł	1 134 zł
Wizyty szpitalne	674 zł	415 zł	259 zł
Wizyty lekarskie	380 zł	155 zł	225 zł
Badania specjalistyczne	415 zł	242 zł	173 zł
Dodatkowe leki	777 zł	553 zł	224 zł
Perspektywa społeczna			
Opieka formalna	191 zł	87 zł	104 zł
Wyposażenie medyczne	103 zł	103 zł	0 zł
Opieka nieformalna	1 694 zł	502 zł	1 192 zł
Zwolnienia lekarskie	622 zł	86 zł	536 zł
Wcześniejsze emerytury	139 zł	52 zł	87 zł

W celu dokonania aktualizacji wartości dla kosztów z perspektywy płatnika i pacjentów do wartości obecnych oszacowane koszty związane z rzutem SM zostały przemnożone przez wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem (Tabela 63). Obliczono w ten sposób, że łączny średni koszt leczenia rzutu z perspektywy wspólnej wynosi 2 023 zł, bez wyróżnienia czy leczenie miało miejsce w warunkach hospitalizacji czy hospitalizacja nie była wymagana.

Obliczony wcześniej koszt leczenia rzutu z perspektywy wspólnej w przypadku braku hospitalizacji lub w przypadku leczenia w warunkach szpitalnych wynosi odpowiednio 119,76 zł oraz 3 876 zł. Biorąc pod uwagę odsetki pacjentów leczonych w danym trybie (odpowiednio 42% i 58%) to średni koszt leczenia rzutu SM na podstawie przyjętych założeń jest zbliżony z wynikającym z obliczonego na podstawie badania Selmaj 2017 (2 232 zł vs 1 989 zł).

W celu dokonania aktualizacji wartości dla kosztów społecznych związanych z epizodem rzutu SM do wartości obecnych wartości wyznaczone na podstawie badania Selmaj 2017 zostały przemnożone przez wartości wskaźników związanych z wynagrodzeniem (Tabela 64). Obliczono w ten sposób, że średni łączny koszt społeczny związany z okresem nasilonych objawów SM wynosi 1 989 zł. Ze względu na brak wiarygodnych danych pozwalających na określenie czy koszt społeczny jest różny dla rzutów niewymagających lub wymagających hospitalizacji przyjęto, że jest on taki sam.

Podsumowanie

W tabeli poniżej zestawiono podsumowanie przeprowadzonych obliczeń dla oszacowania kosztu związanego z leczeniem rzutu SM. W analizie wrażliwości (scenariusz 16) przeprowadzono obliczenia

przy uwzględnieniu możliwie minimalnego i maksymalnego kosztu, w celu zbadania czy zmiana wartości analizowanego parametru wpływa na wyniki analizy. Na podstawie dostępnych danych przyjęto następujące założenia:

- w wariacie minimalnym wszystkim pacjentom przypisano koszt leczenia rzutu niewymagającego hospitalizacji. Ze względu na brak alternatywnych danych dla kosztów społecznych arbitralnie przyjęto 20% niższy koszt niż w wariacie podstawowym.
- w wariacie maksymalnym wszystkim pacjentom przypisano koszt leczenia rzutu wymagającego hospitalizacji. Ze względu na brak alternatywnych danych dla kosztów społecznych arbitralnie przyjęto 20% wyższy koszt niż w wariacie podstawowym.

Tabela 80.
Koszt leczenia rzutu SM – dane w analizie ekonomicznej

Wariant analizy	Perspektywa		
	NFZ	NFZ + pacjent	Spółeczna ^a
Analiza podstawowa	2 230 zł	2 246 zł	4 235 zł
Analiza wrażliwości (scenariusz 16a)	82 zł	120 zł	1 711 zł
Analiza wrażliwości (scenariusz 16b)	3 786 zł	3 786 zł	6 173 zł

a) obliczone jako koszt z perspektywy wspólnej po uwzględnieniu kosztu społecznego (w wariacie podstawowym 2 230 zł + 2 023 zł; w wariacie minimalnym i maksymalnym koszt społeczny zgodnie z przyjętym założeniem o 20% zmienności wynosi 1 591 zł oraz 2 387 zł)

3.7.7. Koszty leczenia działań niepożądanych

W analizie ekonomicznej uwzględniono koszty 4 działań niepożądanych (rozd. 3.4):

- zaburzenia tarczycy,
- pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP),
- infekcje wirusem Herpes.
- postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (PML).

Zaburzenia tarczycy

W analizie przyjęto, że leczenie zaburzeń tarczycy polega na stosowaniu przez chorych hormonów tarczycy, dostępnych dla pacjentów w ramach wykazu leków refundowanych i finansowanych w grupie limitowej 83.0 – *Hormony tarczycy – lewotroksyna do stosowania doustnego*. Ponadto w ciągu roku wymagane będą 4 wizyty monitorujące stan zdrowia chorego, które będą rozliczone w ramach AOS jako *W 12 świadczenie specjalistyczne 2-go typu* (kod: 5.30.00.0000012). Dane na podstawie których wyznaczono koszt leków zostały przedstawione w aneksie (rozd. A.5). Cenę punktu rozliczeniowego dla świadczenia specjalistycznego przyjęto na poziomie 1,00 zł.

Jak wynika z danych dotyczących występowania działań niepożądanych (rozd. 3.4.1) 10,43% z nich występuje w stopniu ciężkim. Dla takich pacjentów dodatkowo naliczono koszt jednej hospitalizacji, dla której przyjęto, że będzie rozliczona w ramach grupy JGP K46 (ciężkie choroby tarczycy). Koszt hospitalizacji przyjęto na podstawie statystyk JGP [90] za rok 2016.

Tabela 81.
Roczny koszt leczenia zaburzeń tarczycy w analizie ekonomicznej

Kategoria	Odsetek zdarzeń dla których naliczany jest koszt	NFZ	pacjent	NFZ + pacjent
Leki	100%	20,15 zł	33,14 zł	53,29 zł
Wizyty specjalistyczne ^a	100%	260,00 zł	0,00 zł	260,00 zł
Hospitalizacje	10,43%	2 754,55 zł	0,00 zł	2 754,55 zł
Razem	-	567,58 zł	33,14 zł	600,72 zł

a) 4 wizyty specjalistyczne 2-go typu w ramach AOS, zgodnie z katalogiem NFZ wycenione na 65 punktów

ITP

Sposób postępowania z pacjentami, u których wystąpi ITP określono na podstawie informacji z badania CARE-MS II (faza randomizacji) oraz na podstawie odnalezionych ogólnych zaleceń dotyczących leczenia epizodów ITP [38].

W badaniu CARE-MS II ITP wystąpił u 7 chorych (biorąc pod uwagę ALEM i PLC). W czasie jego trwania: 6 pacjentom podano kortykosteroidy, u 2 pacjentów dodatkowo zastosowano leczenie z podaniem dożylnym immunoglobulin, 1 pacjent nie wymagał podjęcia leczenia.

Wśród zalecanych kortykosteroidów w pierwszej kolejności zaleca się podawanie deksametazonu w dawce dobowej 40 mg przez okres 4 dni. Całe leczenie wymaga od jednego do czterech cykli co 14 do 28 dni. Drugim z rekomendowanych kortykosteroidów jest metyloprednizon. Nie odnaleziono jednoznacznych zaleceń w zakresie dawkowania, w związku z czym w dalszej części obliczeń przyjęto, że lek ten jest podawany wg schematu: 30 mg/kg m.c. na dobę przez 7 dni. Spośród odnalezionych schematów leczenia ten prowadzi do przyjęcia najwyższej dawki leku, co jest podejściem konserwatywnym. Oba leki dostępne są dla pacjentów w ramach wykazu leków refundowanych.

Biorąc pod uwagę schematy dawkowania koszt deksametazonu przyjęto na podstawie opakowania zawierającego tabletki w dawce 20 mg leku (pozostałe dostępne są w mniejszych dawkach), zaś koszt metyloprednizonu na podstawie opakowań zawierających 1000 lub 500 mg leku. Przyjęto, że pacjenci leczeni deksametazonem będą wymagać średnio 2,5 cykli leczenia (średnia arytmetyczna z minimalnej i maksymalnej możliwej liczby cykli) oraz że udział pacjentów stosujących deksametazon oraz metyloprednizon wynosi 1:1. Dane na podstawie których wyznaczono koszt leków zostały przedstawione w aneksie (rozdz. A.5).

Średnią masę ciała, potrzebną do określenia łącznej dawki metyloprednizonu obliczono na podstawie danych z publikacji *Stan zdrowia ludności Polski 2014* [91] oraz *Stan zdrowia ludności Polski 2009* [92] opublikowanych przez GUS. Dane dotyczące średniego wzrostu i wskaźnika BMI w tej publikacji pozwalają na obliczenie średniej masy ciała osobno dla kobiet i mężczyzn. W obliczeniach wykorzystano dane dla grupy wiekowej 30-39 lat, biorąc pod uwagę początkowy wiek pacjentów

z populacji docelowej (rozdz. 3.1). Otrzymano w ten sposób, że średnia masa ciała pacjentów jest równa 71,58 kg.

Tabela 82.
Koszt leczenia ITP - kortykosteroidy

Lek	Schemat leczenia	Liczba cykli	Łączna dawka	Koszt		
				NFZ	pacjent	NFZ + pacjent
Deksametazon	40 mg na dobę przez 4 dni	2,5	400 mg	258,17	28,44	286,61
Metylprednizon	30 mg/ kg m.c. przez 7 dni	1	15 032 mg	924,09	381,58	1 305,66
Średnia				721,13 zł	204,04 zł	926,14 zł

Ponadto przyjęto, że pacjent wymaga dwóch wizyt specjalistycznych: pierwsza związana z diagnostyką oraz druga wizyta kontrolna po zakończeniu leczenia. Wizyty te będą rozliczone w ramach AOS jako W 12 świadczenie specjalistyczne 2-go typu (kod: 5.30.00.0000012).

W poniższej tabeli zestawiono podsumowane danych, na podstawie których wyznaczono koszt leczenia ITP gdy stosowane jest leczenie za pomocą kortykosteroidów.

Tabela 83.
Koszt leczenia ITP – podanie kortykosteroidów

Kategoria	NFZ	pacjent	NFZ + pacjent
Leki	721,13 zł	204,04 zł	926,14 zł
Wizyty specjalistyczne^a	130,00 zł	0 zł	130,00 zł
Razem	851,13 zł	204,04 zł	1 056,14 zł

a) 2 wizyty specjalistyczne 2-go typu w ramach AOS, zgodnie z katalogiem NFZ wycenione na 65 punktów

W przypadku dożylnego podawania immunoglobulin wg odnalezionych informacji zalecany jest schemat 0,4 g/kg m.c. na dobę przez 5 dni lub alternatywnie 1,0 g/kg m.c. na dobę przez 1-2 dni. W dalszych obliczeniach przyjęto, że wszyscy chorzy otrzymują leczenie wg pierwszego z wymienionych schematów (łączna dawka w cyklu równa 2 g/kg m.c.), co jest podejściem konserwatywnym (będzie wymagać większej liczby wizyt związanych z podaniem leku).

Podanie dożylnie immunoglobulin odbywa się w warunkach szpitalnych [83] i jest rozliczone za pomocą świadczenia *Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin* (kod: 5.52.01.0001464). Koszt immunoglobulin przyjęto zgodnie z wyceną procedury *Leczenie przetoczeniami immunoglobulin* (kod: 5.53.01.0001401). Cenę punktu dla obu procedur przyjęto jako 1,00 zł.

Tabela 84.
Koszt leczenia ITP – podanie dożylnie immunoglobulin

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena	Cena punktu	Koszt
5.52.01.0001464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	270	1,00 zł	270,00 zł
5.53.01.0001401	Leczenie przetoczeniami immunoglobulin (za 1 g)	194,69		194,69 zł

Biorąc pod uwagę przyjęty schemat dawkowania oraz średnia masę (71,58 kg) ciała łączny koszt cyklu leczenia wynosi 29 221,85 zł (5 hospitalizacji związanych z podaniem leku oraz łączna dawka równa 143,16 gram).

W poniższej tabeli zebrano finalne dane na podstawie których obliczono koszt leczenia ITP.

Tabela 85.
Koszt leczenia ITP w analizie ekonomicznej

Leczenie	Odsetek zdarzeń dla których naliczany jest koszt	NFZ	Pacjent	NFZ + pacjent
Kortykosteroidy	86%	721,13	205,01	926,14
Immunoglobuliny	29%	29 221,85	0,00	29 221,85
Brak leczenia	14%	0,00	0,00	0,00
Średnia	-	8 967,21	175,72	9 142,93

Infekcje wirusem Herpes

W analizie przyjęto, że w przypadku wystąpienia infekcji wirusem Herpes pacjent wymaga dodatkowego cyklu leczenia za pomocą acyklowiru. Zgodnie z ChPL dla refundowanych w ramach wykazu leków refundowanych produktów leczniczych zawierających substancję czynną acyklowir schemat dawkowania leku różni się w zależności od typu infekcji. W dalszych obliczeniach przyjęto, że wszyscy pacjenci otrzymają leczenie według schematu 800 mg podawane 4 razy na dobę przez okres 7 dni. Spośród wszystkich możliwych schematów dawkowania ten prowadzi do przyjęcia najwyższej dawki leku, co jest podejściem konserwatywnym. Dane na podstawie których wyznaczono koszt leków zostały przedstawione w aneksie (rozdz. A.5).

Ponadto przyjęto, że rozpoczęcie leczenia wymaga jednej wizyty specjalistycznej związanej z diagnostyką oraz wydaniem leku, która będzie rozliczona w ramach AOS jako W 12 *świadczenie specjalistyczne 2-go typu* (kod: 5.30.00.0000012). Cenę punktu rozliczeniowego dla świadczenia specjalistycznego przyjęto na poziomie 1,00 zł.

Tabela 86.
Koszt leczenia infekcji wirusem Herpes w analizie ekonomicznej

Kategoria	NFZ	pacjent	NFZ + pacjent
Leki	24,34 zł	24,34 zł	48,68 zł
Wizyty specjalistyczne ^a	65,00 zł	0 zł	65,00 zł
Razem	89,34 zł	24,34 zł	113,68 zł

a) 1 wizyta specjalistyczna 2-go typu w ramach AOS, zgodnie z katalogiem NFZ wycenione na 65 punktów

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML) może wystąpić u pacjentów stosujących natalizumab. Sposób wyznaczenia kosztu leczenia PML został oparty na dokumencie „Informacje dla lekarza o produkcie TYSABRI” [93]. Opisane są tam zalecenia odnośnie działania w przypadku wystąpienia PML. Podstawowym działaniem jakie należy podjąć jest pozbycie się z organizmu substancji czynnej natalizumab. Dokonywane jest to za pomocą wymiany osocza w zabiegu plazmaferezy.

Koszt zabiegu plazmaferezy zaczerpnięto z katalogu produktów do sumowania dołączonego do Zarządzenia Prezesa NFZ nr 119/2017/DSOZ [82].

Tabela 87.
Koszt leczenia PML – koszt plazmaferezy

Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa
5.53.01.0000938	Plazmafereza lecznicza	3 839,68

Według publikacji Garkowski 2014 [94] w celu eliminacji leku z ustroju należy wykonać kilka zabiegów plazmaferezy. Informacje dla lekarzy o produkcie Tysabri podają, że po 3 zabiegach plazmaferezy w ciągu 5-8 dni obecność leku w organizmie zmniejszyła się o 70-80%, podkreślono też mogą być wymagane dodatkowe zabiegi (do 5 zabiegów w sumie na przestrzeni 10 dni) w celu konsekwentnej eliminacji leku. W niniejszej analizie przyjęto, że w przypadku wystąpienia PML będą wykonywane 3 zabiegi plazmaferezy leczniczej.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego dla Tysabri u prawie wszystkich pacjentów z PML leczonych produktem Tysabri po odstawieniu lub usunięciu go z ustroju występuje zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej (IRIS). Informacje dla lekarzy o produkcie Tysabri podają 2 schematy leczenia zespołu IRIS:

- prednizon doustnie w dawce 1,5 mg/kg m-c codziennie przez 2 tygodnie, następnie sukcesywne zmniejszanie dawki na przestrzeni 2 miesięcy,
- metyloprednizolon dożylnie w dawce 1000 mg/dzień przez 3 do 5 dni, następnie terapia doustna z sukcesywnym zmniejszaniem dawki leku na przestrzeni 2 miesięcy.

Na podstawie danych przedstawionych przez GUS w raportach „Stan zdrowia ludności Polski w 2014 r.” [91] oraz „Stan zdrowia ludności Polski w 2009 r.” [92] wyznaczono średnią masę ciała dla populacji w wieku 30-49 lat. Wyznaczona na tej podstawie średnia dawka prednizonu przez pierwsze 2 tygodnie wynosi 110,93 mg dziennie przez 2 tygodnie. Następnie założono zmniejszanie dawki o średnio 3,58 mg co 2 dni. Średnia dawka leku w kolejnych 2 miesiącach terapii wynosi 55,46 mg dziennie.

W przypadku stosowania metyloprednizolonu w leczeniu zespołu IRIS zgodnie z zapisami w charakterystyce produktu leczniczego Meprelon [95] założono, że początkowa dawka doustna leku (po 3-5 dawkach dożylnych) będzie wynosić 80 mg dziennie i będzie ona zmniejszana o 4 mg, co 3 dni. Średnia dawka leku podawanego doustnie przez kolejne 2 miesiące (60 dni) leczenia wynosi 42 mg/dzień. Zgodnie z zapisem programu lekowego dla produktu Meprelon („biorąc pod uwagę znany profil działań niepożądanych, zaleca się podanie pierwszej dawki w szpitalu”) uwzględniono jednorazowy koszt podania leku. Przyjęto, że koszt podania leku jest zgodny z wyceną odpowiednich procedur z katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne (lekowe).

Tabela 88.
Koszty jednostkowe za osobodzień związane z podaniem leków

Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72

W celu wyznaczenia średnich kosztów leczenia zespołu IRIS wykorzystano dane refundacyjne NFZ dotyczące sprzedaży opakowań za ostatni rok (tj. za cały rok 2017) [81]. Koszty poszczególnych leków zostały przedstawione w aneksie (Rozdział A.5). Koszt leczenia zespołu IRIS w zależności od zastosowanego schematu został przedstawiony w tabeli poniżej.

Tabela 89.
Łączny koszt leczenia zdarzenia PML

Opcja leczenia	NFZ	Pacjent	NFZ + pacjent
Prednizol	212,53	169,09	381,63
Metyloprednizolon	783,53	147,02	930,56

Założono, że u połowy pacjentów zespół IRIS będzie leczony za pomocą prednizonu, a u drugiej połowy za pomocą metyloprednizolonu. Łączny koszt leczenia zdarzenia PML uwzględniony w modelu został przedstawiony w tabeli poniżej.

Tabela 90.
Łączny koszt leczenia zdarzenia PML

Koszt plazmaferezy	Koszt leczenia zespołu IRIS		Koszt razem		
	NFZ	Pacjent	NFZ	Pacjent	NFZ + pacjent
11 519,04	498,03	160,20	12 017,07	158,06	12 175,13

4. CHARAKTERYSTYKA MODELU

4.1. Założenia

Metodyka i charakterystyka modelu

- Rozwój choroby modelowany jest z wykorzystaniem kohortowego modelu Markowa, w którym długość cyklu wynosi 1 rok.
- Maksymalna długość horyzontu czasowego wynosi 50 lat i jest ona określana jako horyzont dożywności.
- W obliczeniach uwzględniono korektę połowy cyklu.
- Struktura wykorzystanego modelu jest zbliżona do struktury innych modeli ekonomicznych wykorzystanych do oceny opłacalności terapii DMT u chorych z SM.
- Wszyscy pacjenci leczeni alemtuzumabem otrzymują 2 cykle leczenia, o ile po pierwszym roku nie nastąpi progresja do postaci SPMS choroby lub zgon. Dodatkowo część pacjentów, zgodnie z danymi z badań klinicznych, wymaga dodatkowych cykli w kolejnych latach.
- Pacjenci w ramieniu komparatora mogą otrzymywać leczenie w całym horyzoncie czasowym analizy tak długo, aż nie nastąpi przerwanie leczenia z powodu: progresji do postaci SPMS, zgonu pacjenta lub innych przyczyn (braku skuteczności, działań niepożądanych, itp.).
- Przyjęto założenie, że po przerwaniu terapii DMT nie ma możliwości jej wznowienia / kontynuacji innym lekiem zaś dalsza terapia to BSC.
- Próg opłacalności w analizie wynosi 134 514 zł, zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej.

Populacja

- Populację docelową analizy stanowią pacjenci kwalifikujący się do wnioskowanego programu lekowego, którego kryteria kwalifikacji są zgodne z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego B.46.
- Charakterystyka wejściowa kohorty jest zgodna z charakterystyką kohorty z badania randomizowanego CARE-MS II.
- Na charakterystykę wejściową kohorty składają się: rozkład do poszczególnych stopni niepełnosprawności w skali EDSS, wiek oraz płeć (wskaźnik liczby kobiet do liczby mężczyzn). W momencie rozpoczęcia modelowania wszyscy pacjenci z kohorty przypisani są do postaci RRMS choroby.

Naturalny przebieg choroby

- W modelu ekonomicznym naturalny przebieg SM określony jest poprzez możliwość przejścia pomiędzy stanami zdrowia związanymi z niepełnosprawnością (EDSS), występowanie rzutów choroby oraz progresji z postaci RRMS do SPMS choroby.
- U pacjentów w postaci RRMS w każdym cyklu modelu możliwa jest progresja lub zmniejszenie się poziomu niepełnosprawności oraz pozostanie w tym samym stanie. U pacjentów w postaci SPMS choroby możliwa jest tylko progresja lub utrzymanie się niepełnosprawności na tym samym poziomie, nie ma możliwości poprawy stanu zdrowia w tym zakresie.
- W każdym cyklu modelu możliwe jest wystąpienie rzutu SM, którego prawdopodobieństwo zmienia się wraz z progresją niepełnosprawności (zazwyczaj ujemna zależność) oraz przebywaniem w danej postaci SM (dla danego EDSS zazwyczaj mniejsze prawdopodobieństwo u chorych z SPMS).
- W każdym cyklu modelu możliwe jest przejście z postaci RRMS do SPMS choroby, której prawdopodobieństwo zmienia się wraz z progresją niepełnosprawności (zazwyczaj dodatnia zależność). W przypadku wystąpienia przejścia ma miejsce dodatkowa progresja niepełnosprawności o jeden punkt w skali EDSS (np. w przypadku przejścia z postaci RRMS w stanie EDSS = 3, na początku kolejnego cyklu pacjent znajduje się w postaci SPMS i stanie EDSS = 4).
- Nie ma możliwości powrotu z postaci SPMS do postaci RRMS choroby.
- W modelu uwzględniono wyższe ryzyko zgonu pacjenta z SM wraz z postępującą niepełnosprawnością choroby. Występowanie rzutów oraz przebywanie w postaci RRMS i SPMS choroby nie mają bezpośredniego wpływu na ryzyko zgonu.
- Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia, wystąpienia rzutu SM oraz wyższe ryzyko zgonu przyjęto na podstawie danych zaimplementowanych do dostosowywanego modelu oraz na podstawie danych z innych odnalezionych analiz ekonomicznych.
- W przypadku leczenia za pomocą DMT prawdopodobieństwa progresji niepełnosprawności oraz wystąpienia rzutów choroby zmieniają się zgodnie z danymi o efektywnościach..

Skuteczność i bezpieczeństwo DMT

- Dane o efektywności (wpływ interwencji na utrwaloną progresję niesprawności oraz roczne wskaźniki rzutów choroby) uzyskano z analizy klinicznej poprzedzonej systematycznym przeglądem literatury.
- W obliczeniach uwzględniono możliwość przerywania terapii z powodu działań niepożądanych lub braku skuteczności terapii.
- W obliczeniach przyjęto, że jeżeli nie zostanie przerwane leczenie uzyskany efekt terapeutyczny jest stały w czasie.

Użyteczności

- Uwzględniono użyteczności zależne od poziomu niepełnosprawności w skali EDSS oraz postaci SM (RRMS lub SPMS) oraz spadki użyteczności związane z występowaniem rzutów choroby. Ponadto uwzględniono spadek użyteczności związany z występowaniem działań niepożądanych.
- W przypadku perspektywy społecznej opcjonalnie uwzględniono zmianę użyteczności stanu zdrowia opiekunów.
- Wartości użyteczności przyjęto na podstawie danych z badań odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania bazy Medline oraz dodatkowego niesystematycznego przeszukania zasobów Internetu.

Koszty

- Uwzględniono trzy perspektywy: płatnika publicznego (NFZ), płatnika publicznego i pacjentów oraz społeczną.
- W analizie uwzględniono kategorie kosztowe: koszty leków (DMT), podania leków, diagnostyki i monitorowania, dodatkowej premedykacji (dotyczy terapii alemtuzumabem), koszty niepełnosprawności i leczenia rzutów SM oraz koszty leczenia działań niepożądanych.
- Cenę preparatu Lemtrada (alemtuzumab) otrzymano od Zamawiającego. Ceny preparatów Gilenya (fingolimod) oraz Tysabri (natalizumab) przyjęto na podstawie wykazu leków refundowanych w programach lekowych bądź na podstawie danych z komunikatów DGL.
- Koszty związane z procedurami przeprowadzanymi w ramach programu lekowego (podanie leków, diagnostyka i monitorowanie) przyjęto zgodnie z wyceną na podstawie odpowiednich katalogów NFZ.
- Koszt premedykacji (Lemtrada) obliczono w oparciu o odpowiednie zapisy w ChPL oraz biorąc pod uwagę ceny leków na podstawie wykazu leków refundowanych.
- Koszty niepełnosprawności wyznaczono na podstawie danych z publikacji odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania. W analizie podstawowej wykorzystano polskie opracowanie Selmaj 2017 [50].
- Postępowanie z pacjentem w przypadku wystąpienia rzutu określono na podstawie zaleceń PTN. Przyjęto, że jeżeli wymagana będzie hospitalizacja to będzie ona rozliczona w ramach grupy JGP A36. W przypadku braku hospitalizacji wyznaczono koszt wizyty specjalistycznej oraz dodatkowych leków. W celu uwzględnienia dodatkowego kosztu z perspektywy społecznej wykorzystano wyniki opracowania Selmaj 2017 [50].

4.2. Zasada działania

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez Podmiot Odpowiedzialny. Model ten jest kohortowym modelem Markowa składającym się z 21 stanów zdrowia:

- 20 stanów określonych na podstawie oceny stopnia niepełnosprawności w skali EDSS z uwzględnieniem postaci choroby:
 - 10 stanów w postaci RRMS choroby (EDSS od 0 do 9),
 - 10 stanów w postaci SPMS choroby (EDSS od 0 do 9),
- stan pochłaniający „zgon”.

Do każdego stanu przypisane zostały odpowiadające mu koszty oraz użyteczności stanu zdrowia. W każdym ze stanów (z wyłączeniem stanu zgon) mogą wystąpić rzuty choroby, których częstość zależna jest zarówno od stopnia zaawansowania choroby, jak i jej postaci. Wystąpienie rzutu związane jest z poniesieniem dodatkowych kosztów związanych z jego leczeniem oraz spadkiem użyteczności. W modelu uwzględniona też została możliwość wystąpienia działań niepożądanych u pacjentów stosujących leczenie DMT. Ich częstość oraz rodzaj zależą od stosowanej terapii.

W momencie rozpoczęcia symulacji pacjenci rozpoczynają leczenie DMT. Wejściowa kohorta pacjentów znajduje się w postaci RRMS choroby oraz przypisany jest jej poziom niepełnosprawności zgodnie z rozkładem do poszczególnych stopni EDSS w badaniach klinicznych. W kolejnych cyklach możliwe jest przechodzenie między stanami zdrowia, zgodnie z parametrami naturalnego przebiegu choroby. W przypadku prowadzenia aktywnego leczenia prawdopodobieństwa przejść między poszczególnymi stanami EDSS (także progresji z RRSM do SPSM) oraz dane dotyczące rocznej liczby rzutów występującej u pacjentów są modyfikowane z uwzględnieniem odpowiednich współczynników ryzyka względnego określających wpływ interwencji na przebieg choroby. W przypadku przerwania leczenia za pomocą DMT pacjenci przemieszczają się w modelu zgodnie z parametrami naturalnego przebiegu choroby. Zgodnie z nimi w każdym cyklu możliwe jest:

- w postaci RRMS choroby regresja lub progresja niepełnosprawności bądź pozostanie w tym samym stanie zdrowia,
- przejście z postaci RRMS do SPMS choroby. Nie ma możliwości powrotu do postaci RRMS,
- w postaci SPMS choroby progresja niepełnosprawności bądź pozostanie w tym samym stanie zdrowia, nie ma możliwości regresji niepełnosprawności.

Z każdego ze stanów modelu możliwe jest przejście do stanu pochłaniającego „zgon”, którego prawdopodobieństwo obliczone jest dla pacjentów w każdym wieku zgodnie z tablicami trwania życia oraz zmodyfikowane przez uwzględnienie wyższego ryzyka zgonu dla poszczególnych stopni niepełnosprawności wg EDSS.

W każdym cyklu modelu może nastąpić przerwanie leczenia ze względu na wystąpienie działań niepożądanych lub brak skuteczności. Ponadto terapia jest przerywana w momencie przejścia do postaci SPMS choroby. Nie ma możliwości wznowienia leczenia w kolejnych cyklach.

Horyzont czasowy uwzględniony w analizie wynosi 50 lat, który można uznać za tożsamy z horyzontem dożywotnym, ze względu na przebieg choroby. Długość cyklu w modelu wynosi 1 rok.

Na uwagę zasługuje fakt, że struktura zastosowanego modelu jest zbliżona lub taka sama jak w innych modelach stosowanych do oceny opłacalności innych leków w przebiegu stwardnienia rozsianego w analizach ekonomicznych ocenionych dotychczas przez AOTMiT.

4.3. Opcje modelu

Model zaimplementowany z wykorzystaniem języka programowania VBA w obrębie aplikacji Microsoft Excel® pozwala na przeprowadzanie symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych dla porównywanych interwencji. W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wykorzystywane są domyślne wartości oraz zakresy zmienności uwzględnionych parametrów. Wyodrębniono ponadto szereg opcji, z pomocą których Użytkownik otrzymuje możliwość przeprowadzenia symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych przy różnych założeniach. Dostępne opcje opisano w dalszej części rozdziału. W poniższej tabeli przedstawiono zawartość arkusza kalkulacyjnego (Tabela 91).

Tabela 91.
Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy

Arkusz	Charakterystyka
Welcome	Strona tytułowa zawierająca dane na temat wykonawcy modelu oraz firmy zlecającej. Na arkuszu istnieje przycisk umożliwiający ustawienie przybliżenia na wszystkich arkuszach modelu oraz przyciski przechodzące do arkusza wprowadzającego do modelu lub do arkusza z ustawieniami parametrów.
Introduction	Arkusz wprowadzający w którym opisany jest cel modelu, perspektywa, źródła danych, sposób poruszania się po modelu oraz indeks skrótów. Dodatkowo zawarty tu jest ogólny opis modelu oraz lista terapii możliwych do wybrania.
Clinical Data	Arkusz zawierający podstawowe dane kliniczne. Istnieje tu możliwość efektywności terapii, rocznej liczby rzutów choroby oraz prawdopodobieństwa wystąpienia działań niepożądanych.
Settings	Arkusz zawierający podstawowe ustawienia modelu tj. horyzont czasowy analizy, dyskontowanie, porównywane terapie oraz charakterystyka początkowa pacjentów.
Cost Data	Arkusz zawierający dane dotyczące kosztów wraz z możliwością ich zmiany.
Utility Data	Arkusz zawierający dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia wraz z możliwością ich zmiany.
Advanced Clinical Data	Arkusz zawierający dane kliniczne dotyczące naturalnej progresji choroby, spadku skuteczności terapii, przerywania leczenia oraz ponownego leczenia preparatem Lemtrada.
Results	Arkusz zawierający wyniki deterministyczne analizy.
Sensitivity	Arkusz umożliwiający użytkownikowi przeprowadzenie probabilistycznej analizy wrażliwości. Dodatkowo przyciski umożliwiają przejście do arkuszy zawierających symulacje PSA, wykres płaszczyzny opłacalności oraz wykres krzywej opłacalności.
PSA Trt seq	Arkusz zawierający symulacje PSA.
ICER plane	Arkusz zawierający wykres płaszczyzny opłacalności.
CEAC	Arkusz zawierający wykres krzywej opłacalności.

Arkusz	Charakterystyka
Natural History Data	Arkusz przedstawiający macierze z danymi na temat progresji choroby w przypadku braku leczenia wykorzystywane w obliczeniach analizy.
Model parameters	Arkusz zawierający wykaz parametrów wykorzystywanych w obliczeniach analizy.
Mortality rates	Arkusz zawierający dane na temat śmiertelności.
Natural History Transitions	Arkusz zawierający macierze z prawdopodobieństwami przejść dla naturalnej progresji choroby możliwe do wybrania w modelu


Ukryte arkusze: 'Defaults' – arkusz z danymi wejściowymi, ponadto ukryte zostały arkusze obliczeniowe

Użytkownik ma możliwość wprowadzenia dowolnych danych dla parametrów wykorzystywanych w obliczeniach modelu. Należy pamiętać o wybraniu opcji „Custom” dla danego parametru, jeśli jest to możliwe. Arkusze na których można wprowadzić, lub wybrać dane wykorzystywane do obliczeń:

- arkusz „Settings”: perspektywa analizy, [REDACTED] dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych, horyzont czasowy, próg opłacalności, wybór komparatora, maksymalny czas terapii dla komparatora, rozkład początkowy pacjentów dla stanów EDSS, wiek pacjentów, proporcja kobiet w stosunku do mężczyzn.
- arkusz „Clinical Data”: efektywność terapii w odniesieniu do progresji choroby, rocznej liczby rzutów oraz rocznej liczby rzutów wymagających hospitalizacji, odsetek pacjentów przerywających leczenie w skali roku, odsetek pacjentów u których występują działania niepożądane.
- arkusz „Cost Data”: koszty stanów zdrowia EDSS, koszt leczenia rzutów, koszt leków, liczba podawanych dawek leku Lemtrada, koszt podania leków, koszt dodatkowych leków DMT dla terapii lekiem Lemtrada, koszt monitorowania, koszty leczenia działań niepożądanych.
- arkusz „Utility Data”: użyteczności stanów zdrowia EDSS, spadek użyteczności związany z wystąpieniem rzutu choroby, spadek użyteczności związany z wystąpieniem działań niepożądanych, spadek użyteczności dla opiekuna zajmującego się pacjentem (tylko dla perspektywy społecznej).
- arkusz „Advanced Clinical Data”: wybór źródła danych dla prawdopodobieństw progresji w postaci RRMS, SPMS oraz pomiędzy postacią RRMS a SPMS choroby, wybór źródła danych dla rocznego prawdopodobieństwa wystąpienia rzutu choroby, wybór danych dotyczących śmiertelności, wpływ stosowanej terapii na prawdopodobieństwo progresji z postaci RRMS do SPMS choroby oraz w postaci SPMS choroby (100% - pełna efektywność terapii, 0% - brak efektu terapii), spadek efektywności terapii w poszczególnych latach, poziom EDSS dla którego przerywana jest terapia w postaci RRMS oraz SPMS choroby, zmniejszenie prawdopodobieństwa przerywania terapii w kolejnych latach, odsetek pacjentów przyjmujących dodatkowe dawki leku Lemtrada w kolejnych latach.

4.4. Dostosowanie modelu do warunków polskich

W ramach prac związanych z dostosowaniem modelu do warunków polskich zostały dodane opcje modelu wymagane w polskich analizach. Wartości parametrów zostały też zmienione na jak najlepiej odpowiadające polskim warunkom. Opcje dodane w modelu:

- 
- perspektywy analizy dostosowane do warunków polskich,
 - dodana wartość progu opłacalności,
 - możliwość wyboru maksymalnego czasu trwania leczenia komparatorem,
 - modyfikacja arkuszy z danymi oraz arkuszy obliczeniowych (o ile konieczna) w celu uwzględnienia najaktualniejszych danych dla części parametrów,
 - dodana możliwość wyboru danych dla wszystkich parametrów modelu.

5. WYNIKI

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

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

6. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

6.1. Scenariusze analizy wrażliwości

W poniższej tabeli znajduje się zestawienie scenariuszy jednokierunkowych analiz wrażliwości wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności. Wyniki analizy wrażliwości zestawiono w kolejnych podrozdziałach. Na końcu przedstawiono podsumowanie i wnioski z tej analizy.

Tabela 99.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie
1	Horyzont czasowy (dożywotni)	■	rozdz. 2.6
2	Dyskontowanie (5% koszty, 3,5% efekty zdrowotne)	0% dla kosztów i efektów zdrowotnych	rozdz. 2.10
3a	Progresja EDSS w RRMS (British Columbia)	London Ontario i badania TEMSO i TOWER	rozdz. 3.2.1
3b		London Ontario i badanie AFFIRM (RES)	
3c		London Ontario i badanie AFFIRM (ITT)	
4	Progresja z RRMS do SPMS (London Ontario, metoda jak w innych analizach ekonomicznych)	London Ontario ale metoda zgodnie z zastosowaną w oryginalnym modelu	rozdz. 3.2.2
5	Progresja EDSS w SPMS (London Ontario)	rejestr British Columbia	rozdz. 3.2.3
6	Rzuty choroby w naturalnym przebiegu choroby (Patzold 1982)	badanie Held 2005	rozdz. 3.2.4
7	Śmiertelność (Regresja na podstawie danych z Pokorski 1997)	Bezpośrednio na podstawie danych z Pokorski 1997	rozdz. 3.2.5
8a	Efektywność terapii – progresja niepełnosprawności (średnie)	minimalna dla ALEM	rozdz. 3.3.1.1
8b		maksymalna dla ALEM	
8c		minimalna dla komparatora	
8d		maksymalna dla komparatora	
8e		równa dla ALEM i NAT	
9a	Efektywność terapii – rzuty choroby (średnie)	minimalna dla ALEM	rozdz. 3.3.1.2
9b		maksymalna dla ALEM	
9c		minimalna dla komparatora	
9d		maksymalna dla komparatora	
10	Przerywanie leczenia FNG i NAT (uwzględnione)	niewzględnione	rozdz. 3.5.1
11	Efekt zaniku skuteczności (niewzględniony)	uwzględniony dla ALEM	rozdz. 3.3.2

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie
12a	Użyteczności stanów zdrowia EDSS (Selmaj 2017, Orme 2007)	tylko Selmaj 2017	rozdz. 3.6.1.1
12b		tylko Orme 2007	
13a	Spadek użyteczności dla rzutu SM (Orme 2007)	na podstawie Maurer 2016	rozdz. 3.6.1.2
13b		na podstawie Prosser 2004	
14	Jakość życia opiekunów (nieuwzględniona)	uwzględniona	rozdz. 3.6.2
15	Koszt niepełnosprawności (Selmaj 2017)	na podstawie Szmurło 2014	rozdz. 3.7.5
16a	Koszt leczenia rzutów SM (średnia z kosztu rzutów niewymagającego i wymagającego hospitalizacji)	zawsze koszt rzutu niewymagającego hospitalizacji	rozdz. 3.7.6
16b		zawsze koszt rzutu wymagającego hospitalizacji	
17	Podanie leków (Tabela 61)	niższy koszt podania ALEM, wyższy koszt podania FNG	rozdz. 3.7.3

Scenariusz 8e tylko dla porównania z natalizumabem; Scenariusz 13 dotyczy wyłącznie perspektywy społecznej

W poniższej tabeli zestawiono wykaz opcji jakie należy zmienić w pliku obliczeniowym analizy w celu ustawienia odpowiednich wartości parametrów w poszczególnych wariantach jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Tabela 100.
Zestawienie opcji zmienianych w modelu ekonomicznym dla poszczególnych scenariuszy analiz wrażliwości

Scenariusz	Opcja / parametr		Arkusz
	Nazwa	Wartość domyślna	
1	Discount rate, costs / Discount rate, outcomes	5,0% / 3,5%	Settings
2	Time horizon (years)	Lifetime	Settings
3	Within RRMS disability progression source	British Columbia	Advanced Clinical Data
4	RRMS to SPMS conversion source	London Ontario (as in other CUA's)	Advanced Clinical Data
5	Within SPMS disability progression source	London Ontario	Advanced Clinical Data
7	Natural history relapse rate	Prospective Study in Hannover	Advanced Clinical Data
8	Mortality rates	Regression based on Pokorski 1997 data	Advanced Clinical Data
9	Treatment effect on disease progression	Mean	Clinical Data
10	Treatment effect on ARR	Mean	Clinical Data
11	Long-term waning of efficacy scenario	No treatment effect waning	Advanced Clinical data
11	Annual all-cause withdrawal rates	Mean	Clinical Data
12	Baseline utility source	Selmaj 2017 & Orme 2007	Utility Data
13	Relapse disutility source	Orme 2007	Utility Data
14	Include caregiver disutility	No	Utility Data
15	Natural history cost	Selmaj 2017	Cost Data
16	Relapse cost	Mean cost	Cost Data

Scenariusz	Opcja / parametr		Arkusz
	Nazwa	Wartość domyślna	
17	Procedure during drug administration	Hospital	Cost data

6.2. Wyniki

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Kategoria	Leczenie standardowe			Leczenie eksperymentalne			Warianty				
	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 4	Wariant 5
Wariant 1											
Wariant 2											
Wariant 3											
Wariant 4											
Wariant 5											
Wariant 6											
Wariant 7											
Wariant 8											
Wariant 9											
Wariant 10											
Wariant 11											
Wariant 12											
Wariant 13											
Wariant 14											
Wariant 15											
Wariant 16											
Wariant 17											
Wariant 18											
Wariant 19											
Wariant 20											
Wariant 21											
Wariant 22											
Wariant 23											
Wariant 24											
Wariant 25											
Wariant 26											
Wariant 27											
Wariant 28											
Wariant 29											
Wariant 30											
Wariant 31											
Wariant 32											
Wariant 33											
Wariant 34											
Wariant 35											
Wariant 36											
Wariant 37											
Wariant 38											
Wariant 39											
Wariant 40											
Wariant 41											
Wariant 42											
Wariant 43											
Wariant 44											
Wariant 45											
Wariant 46											
Wariant 47											
Wariant 48											
Wariant 49											
Wariant 50											
Wariant 51											
Wariant 52											
Wariant 53											
Wariant 54											
Wariant 55											
Wariant 56											
Wariant 57											
Wariant 58											
Wariant 59											
Wariant 60											
Wariant 61											
Wariant 62											
Wariant 63											
Wariant 64											
Wariant 65											
Wariant 66											
Wariant 67											
Wariant 68											
Wariant 69											
Wariant 70											
Wariant 71											
Wariant 72											
Wariant 73											
Wariant 74											
Wariant 75											
Wariant 76											
Wariant 77											
Wariant 78											
Wariant 79											
Wariant 80											
Wariant 81											
Wariant 82											
Wariant 83											
Wariant 84											
Wariant 85											
Wariant 86											
Wariant 87											
Wariant 88											
Wariant 89											
Wariant 90											
Wariant 91											
Wariant 92											
Wariant 93											
Wariant 94											
Wariant 95											
Wariant 96											
Wariant 97											
Wariant 98											
Wariant 99											
Wariant 100											

[Redacted text block]

Kategoria	Leczenie 1			Leczenie 2			Leczenie 3			Leczenie 4	
	Wzrost	Waga	CIężar	Wzrost	Waga	CIężar	Wzrost	Waga	CIężar	Wzrost	Waga
Grupa 1	170	70	100	170	70	100	170	70	100	170	70
Grupa 2	170	70	100	170	70	100	170	70	100	170	70
Grupa 3	170	70	100	170	70	100	170	70	100	170	70
Grupa 4	170	70	100	170	70	100	170	70	100	170	70
Grupa 5	170	70	100	170	70	100	170	70	100	170	70
Grupa 6	170	70	100	170	70	100	170	70	100	170	70
Grupa 7	170	70	100	170	70	100	170	70	100	170	70
Grupa 8	170	70	100	170	70	100	170	70	100	170	70
Grupa 9	170	70	100	170	70	100	170	70	100	170	70
Grupa 10	170	70	100	170	70	100	170	70	100	170	70

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Kategoria	Leczenie 1			Leczenie 2			Leczenie 3			Leczenie 4	
	Wzrost	Waga	CIężar	Wzrost	Waga	CIężar	Wzrost	Waga	CIężar	Wzrost	Waga
Grupa 1	170	70	100	170	70	100	170	70	100	170	70
Grupa 2	170	70	100	170	70	100	170	70	100	170	70

Lp.	Leczenie 1. rzutu			Leczenie 2. rzutu			Leczenie 3. rzutu					
	Opis	Wzrost	Waga	Opis	Wzrost	Waga	Opis	Wzrost	Waga	Opis	Wzrost	Waga
1												
2												
3												
4												
5												
6												
7												
8												
9												
10												
11												
12												
13												
14												
15												
16												
17												
18												
19												
20												
21												
22												
23												
24												
25												
26												
27												
28												
29												
30												
31												
32												
33												
34												
35												
36												
37												
38												
39												
40												
41												
42												
43												
44												
45												
46												
47												
48												
49												
50												
51												
52												
53												
54												
55												
56												
57												
58												
59												
60												
61												
62												
63												
64												
65												
66												
67												
68												
69												
70												
71												
72												
73												
74												
75												
76												
77												
78												
79												
80												
81												
82												
83												
84												
85												
86												
87												
88												
89												
90												
91												
92												
93												
94												
95												
96												
97												
98												
99												
100												

Kategoria	Leczenie standardowe			Leczenie eksperymentalne			Warianty				
	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 4	Wariant 5
Wariant 1
Wariant 2
Wariant 3
Wariant 4
Wariant 5
Wariant 6
Wariant 7
Wariant 8

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Kategoria	Leczenie standardowe			Leczenie eksperymentalne			Warianty				
	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 4	Wariant 5
Wariant 1
Wariant 2
Wariant 3
Wariant 4
Wariant 5
Wariant 6
Wariant 7

Kod	Kategoria 1			Kategoria 2			Kategoria 3					
	Podkategoria 1.1	Podkategoria 1.2	Podkategoria 1.3	Podkategoria 2.1	Podkategoria 2.2	Podkategoria 2.3	Podkategoria 3.1	Podkategoria 3.2	Podkategoria 3.3	Podkategoria 3.4	Podkategoria 3.5	
01												
02												
03												
04												
05												
06												
07												
08												
09												
10												
11												
12												
13												
14												
15												
16												
17												
18												
19												
20												
21												
22												
23												
24												
25												
26												
27												
28												
29												
30												
31												
32												
33												
34												
35												
36												
37												
38												
39												
40												
41												
42												
43												
44												
45												
46												
47												
48												
49												
50												
51												
52												
53												
54												
55												
56												
57												
58												
59												
60												
61												
62												
63												
64												
65												
66												
67												
68												
69												
70												
71												
72												
73												
74												
75												
76												
77												
78												
79												
80												
81												
82												
83												
84												
85												
86												
87												
88												
89												
90												
91												
92												
93												
94												
95												
96												
97												
98												
99												
100												

Kategoria	Leczenie standardowe			Leczenie badane			Warianty				
	Wzrost	Wiek	Waga	Wzrost	Wiek	Waga	Wzrost	Wiek	Waga	Wzrost	Wiek
...
...
...

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Kategoria	Leczenie standardowe			Leczenie badane			Warianty				
	Wzrost	Wiek	Waga	Wzrost	Wiek	Waga	Wzrost	Wiek	Waga	Wzrost	Wiek
...
...
...
...
...
...
...
...

Lp	Wariant 1			Wariant 2			Wariant 3				
	Wzrost	Waga	Wiek	Wzrost	Waga	Wiek	Wzrost	Waga	Wiek	Wzrost	Waga
1											
2											
3											
4											
5											
6											
7											
8											
9											
10											
11											
12											
13											
14											
15											
16											
17											
18											
19											
20											
21											
22											
23											
24											
25											
26											
27											
28											
29											
30											
31											
32											
33											
34											
35											
36											
37											
38											
39											
40											
41											
42											
43											
44											
45											
46											
47											
48											
49											
50											
51											
52											
53											
54											
55											
56											
57											
58											
59											
60											
61											
62											
63											
64											
65											
66											
67											
68											
69											
70											
71											
72											
73											
74											
75											
76											
77											
78											
79											
80											
81											
82											
83											
84											
85											
86											
87											
88											
89											
90											
91											
92											
93											
94											
95											
96											
97											
98											
99											
100											

Kod	Leczenie 1			Leczenie 2			Leczenie 3			Leczenie 4	
	Opis	Jednostki	Wartość	Opis	Jednostki	Wartość	Opis	Jednostki	Wartość	Opis	Wartość
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Kategoria	Wariant A			Wariant B			Wariant C				
	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria
...
...
...
...
...
...
...
...
...

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Kategoria	Wariant A			Wariant B			Wariant C				
	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria
...
...
...

Kategoria	Leczenie standardowe			Leczenie eksperymentalne			Leczenie standardowe				
	Wzrost	Wiek	Waga	Wzrost	Wiek	Waga	Wzrost	Wiek	Waga	Wzrost	Wiek
...
...
...
...
...

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Kategoria	Leczenie standardowe			Leczenie eksperymentalne			Leczenie standardowe				
	Wzrost	Wiek	Waga	Wzrost	Wiek	Waga	Wzrost	Wiek	Waga	Wzrost	Wiek
...
...
...
...
...

Kategoria	Leczenie 1			Leczenie 2			Leczenie 3					
	Wzrost	Wiek	Waga	Wzrost	Wiek	Waga	Wzrost	Wiek	Waga	Wzrost	Wiek	
1												
2												
3												
4												
5												
6												
7												
8												
9												
10												
11												
12												
13												
14												
15												
16												
17												
18												
19												
20												
21												
22												
23												
24												
25												
26												
27												
28												
29												
30												
31												
32												
33												
34												
35												
36												
37												
38												
39												
40												
41												
42												
43												
44												
45												
46												
47												
48												
49												
50												
51												
52												
53												
54												
55												
56												
57												
58												
59												
60												
61												
62												
63												
64												
65												
66												
67												
68												
69												
70												
71												
72												
73												
74												
75												
76												
77												
78												
79												
80												
81												
82												
83												
84												
85												
86												
87												
88												
89												
90												
91												
92												
93												
94												
95												
96												
97												
98												
99												
100												

Kategoria	Leczenie standardowe			Leczenie badane			Wskazania				
	Wzrost	Waga	Wiek	Wzrost	Waga	Wiek	Wzrost	Waga	Wiek	Wzrost	Waga
Wzrost	150-180	50-100	18-65	150-180	50-100	18-65	150-180	50-100	18-65	150-180	50-100
Waga	50-100	50-100	18-65	50-100	50-100	18-65	50-100	50-100	18-65	50-100	50-100
Wiek	18-65	18-65	18-65	18-65	18-65	18-65	18-65	18-65	18-65	18-65	18-65

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Kategoria	Leczenie standardowe			Leczenie badane			Wskazania				
	Wzrost	Waga	Wiek	Wzrost	Waga	Wiek	Wzrost	Waga	Wiek	Wzrost	Waga
Wzrost	150-180	50-100	18-65	150-180	50-100	18-65	150-180	50-100	18-65	150-180	50-100
Waga	50-100	50-100	18-65	50-100	50-100	18-65	50-100	50-100	18-65	50-100	50-100
Wiek	18-65	18-65	18-65	18-65	18-65	18-65	18-65	18-65	18-65	18-65	18-65
Wzrost	150-180	50-100	18-65	150-180	50-100	18-65	150-180	50-100	18-65	150-180	50-100
Waga	50-100	50-100	18-65	50-100	50-100	18-65	50-100	50-100	18-65	50-100	50-100
Wiek	18-65	18-65	18-65	18-65	18-65	18-65	18-65	18-65	18-65	18-65	18-65
Wzrost	150-180	50-100	18-65	150-180	50-100	18-65	150-180	50-100	18-65	150-180	50-100
Waga	50-100	50-100	18-65	50-100	50-100	18-65	50-100	50-100	18-65	50-100	50-100
Wiek	18-65	18-65	18-65	18-65	18-65	18-65	18-65	18-65	18-65	18-65	18-65
Wzrost	150-180	50-100	18-65	150-180	50-100	18-65	150-180	50-100	18-65	150-180	50-100
Waga	50-100	50-100	18-65	50-100	50-100	18-65	50-100	50-100	18-65	50-100	50-100
Wiek	18-65	18-65	18-65	18-65	18-65	18-65	18-65	18-65	18-65	18-65	18-65

Kod	Kategoria 1			Kategoria 2			Kategoria 3					
	Podkategoria 1.1	Podkategoria 1.2	Podkategoria 1.3	Podkategoria 2.1	Podkategoria 2.2	Podkategoria 2.3	Podkategoria 3.1	Podkategoria 3.2	Podkategoria 3.3	Podkategoria 3.4	Podkategoria 3.5	
01												
02												
03												
04												
05												
06												
07												
08												
09												
10												
11												
12												
13												
14												
15												
16												
17												
18												
19												
20												
21												
22												
23												
24												
25												
26												
27												
28												
29												
30												
31												
32												
33												
34												
35												
36												
37												
38												
39												
40												
41												
42												
43												
44												
45												
46												
47												
48												
49												
50												
51												
52												
53												
54												
55												
56												
57												
58												
59												
60												
61												
62												
63												
64												
65												
66												
67												
68												
69												
70												
71												
72												
73												
74												
75												
76												
77												
78												
79												
80												
81												
82												
83												
84												
85												
86												
87												
88												
89												
90												
91												
92												
93												
94												
95												
96												
97												
98												
99												
100												

Kategoria	Wariant A			Wariant B			Wariant C				
	Wzrost	Waga	Wiek	Wzrost	Waga	Wiek	Wzrost	Waga	Wiek	Wzrost	Waga
1											
2											
3											
4											
5											
6											
7											
8											
9											
10											
11											
12											
13											
14											
15											
16											
17											
18											
19											
20											
21											
22											
23											
24											
25											
26											
27											
28											
29											
30											
31											
32											
33											
34											
35											
36											
37											
38											
39											
40											
41											
42											
43											
44											
45											
46											
47											
48											
49											
50											
51											
52											
53											
54											
55											
56											
57											
58											
59											
60											
61											
62											
63											
64											
65											
66											
67											
68											
69											
70											
71											
72											
73											
74											
75											
76											
77											
78											
79											
80											
81											
82											
83											
84											
85											
86											
87											
88											
89											
90											
91											
92											
93											
94											
95											
96											
97											
98											
99											
100											

Kategoria	Kategoria 1			Kategoria 2			Kategoria 3				
	Podkategoria 1.1	Podkategoria 1.2	Podkategoria 1.3	Podkategoria 2.1	Podkategoria 2.2	Podkategoria 2.3	Podkategoria 3.1	Podkategoria 3.2	Podkategoria 3.3	Podkategoria 3.4	Podkategoria 3.5
1											
2											
3											
4											
5											
6											
7											
8											
9											
10											

6.3. Podsumowanie

[Redacted content]

7. PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[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 text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[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 line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[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 line]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[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 text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

8. WALIDACJA

8.1. Walidacja wewnętrzna

Niniejsza analiza została opracowana przez dostosowanie modelu dostarczonego przez Zamawiającego, którego główna walidacja została przeprowadzona przez jego twórców. W ramach dostosowania modelu do warunków polskich dokonano niezbędnych zmian, których poprawność została sprawdzona poprzez sprawdzenie kodu źródłowego oraz wykorzystanych formuł obliczeniowych. Ponadto przeanalizowano wyniki symulacji oraz testowano scenariusze skrajnych wartości parametrów. Wszystkie błędy powstałe podczas dostosowania modelu do warunków polskich oraz wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

8.2. Walidacja konwergencji

W ramach przeprowadzonego systematycznego przeszukania (rozd. A.1, A.8) odnaleziono inne analizy ekonomiczne, w których oceniono opłacalność alemtuzumabu w populacji pacjentów z SM (lub alemtuzumab był jednym z komparatorów). W procesie walidacji uwzględniono analizy dla których dostępne były szczegółowe wyniki w zakresie QALY lub LYG oraz w których opis metodyki i danych źródłowych był wystarczający do określenia przyczyn ewentualnych różnic w zakresie uzyskanych wyników. Z tego względu z procesu walidacji konwergencji nie uwzględniono następujących z odnalezionych analiz:

- CADTH 2015 [96] – brak przedstawienia szczegółowej metodyki oraz wyników w zakresie QALY i LYG,
- Celestin 2014 [97] – brak podanych wyników całkowitych QALY i LYG,
- Dashpture 2017 [98] – krótki horyzont czasowy analizy (2 lata), brak podanych wyników QALY i LYG,
- NCPE 2014 [99] – rekomendacja, brak podanych źródeł danych,
- SMC 2014 [100] – rekomendacja, brak podanych wyników całkowitych QALY i LYG.

Żadna z analiz ekonomicznych włączonych do procesu walidacji konwergencji nie wykorzystuje jako źródła danych o użytecznościach badania Selmaj 2017 [50], natomiast głównym źródłem danych w tym zakresie jest praca Orme 2007 [51]. W związku z tym w ramach walidacji odniesiono się do wyników niniejszej analizy uzyskanych w wariancie 12b analizy wrażliwości, gdzie również przyjęto za źródło danych o użytecznościach badanie Orme 2007.

W poniższej tabeli zestawiono wyniki niniejszej analizy wraz z wynikami pozostałych analiz.

Tabela 126.
Wyniki analiz w zakresie QALY

Autor i rok	ALEM	FNG	NAT
Wyniki niniejszej analizy (scen. 12b)			
-	■	■	■
Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych			
CADTH 2013 [101]	■	■	■
CADTH 2016 [45]	■	■	■
CADTH 2017 [102]	■	■	■
Couto 2016 [103, 104]	■	■	■
ICER 2017 [105]	■	■	■
NICE 2013 [106]	■	■	■
Montgomery 2017 [107]	■	■	I

Wyniki w zakresie QALY w porównaniu z niniejszą analizą są zdecydowanie wyższe dla 3 z odnalezionych analizy (CADTH 2013 [101], CADTH 2017 [102], ICER 2017 [105]) oraz niższe dla 3 z odnalezionych analiz (CADTH 2016 [45], NICE 2013 [106], Montgomery 2017 [107]). Najbliższymi do wyników niniejszej analizy są wyniki analizy Couto 2016 [103, 104], w której wyniki są niższe dla alemtuzumabu oraz wyższe dla fingolimodu i natalizumabu. W celu określenia możliwych powodów rozbieżności w wynikach między analizami, odnaleziono następujące różnice w założeniach modelu lub wykorzystanych parametrach:

- inne źródło danych dotyczących progresji choroby,
- inna charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do modelu (rozkład na stopień zaawansowania choroby w skali EDSS, wiek pacjentów, odsetek kobiet),
- różnice w przyjętej skuteczności terapii na spowolnienie progresji choroby lub zmniejszenie liczby rzutów,
- uwzględnienie wyższej śmiertelności pacjentów ze stwardnieniem rozsianym poprzez włączenie do modelu stanu EDSS 10, śmiertelność w przypadku pacjentów w stanach EDSS 0-9 jest wtedy równa śmiertelności w populacji ogólnej (CADTH 2013, Couto 2016),
- ograniczenie progresji choroby mierzonej w skali EDSS do progresji o jeden stopień EDSS na 3 miesiące (CADTH 2013), lub jeden stopień EDSS na rok (Couto 2016),
- przerwanie terapii w momencie progresji do stanu EDSS 5 (CADTH 2016), EDSS 6 (Couto 2016), lub EDSS 7 (CADTH 2013, CADTH 2017, ICER 2017),
- występowanie rzutów choroby jedynie u pacjentów w stanie EDSS 5,5 lub niższych (Couto 2016),
- zróżnicowanie liczby rzutów choroby uzależnienie ich od czasu trwania choroby (CADTH 2013, Couto 2016),
- założenie spadku efektywności terapii w późniejszych latach leczenia (Montgomery 2017),
- inny horyzont czasowy analizy: 25 lat (CADTH 2013, CADTH 2016), 20 lat (Couto 2016),

- uwzględnienie drugiej linii leczenia (ICER 2017),
- inne stopy dyskontowania efektów zdrowotnych: 5% (CADTH 2016), 4% (Couto 2016), 3% (ICER 2017), 1,5% (CADTH 2017),
- uwzględnienie efektów klinicznych alemtuzumabu jedynie w dwóch pierwszych latach, kiedy pacjent przyjmuje lek (CADTH 2017).

Należy zauważyć, że we wszystkich analizach za wyjątkiem CADTH 2017 stosowanie alemtuzumabu związane było z wyższymi efektami zdrowotnymi niż stosowanie natalizumabu, lub fingolimodu. W analizie CADTH 2017 założono, że efekt terapii alemtuzumbem utrzymuje się przez 2 lata, w których lek jest stosowany, co nie jest zgodne z wynikami przeprowadzonych badań (rozdz. 3.3.2).

Wpływ zmiany poszczególnych parametrów na wyniki analizy został zbadany poprzez przeprowadzenie jednokierunkowych analiz wrażliwości (rozdz. 6).

W celu porównania wyników modelu z wynikami innych analiz w miarę możliwości zmieniono dane na te wykorzystywane w porównywanej analizie (nie wszystkie dane są podane, lub dostępne w opisach analizy). Poniżej opisano zmiany wprowadzone w modelu w celu porównania z poszczególnymi analizami.

Porównanie z analizą Montgomery 2017:

- skuteczność terapii: utrwalona progresja (alemtuzumab – 0,58, fingolimod – 0,66), średnioroczna liczba rzutów (alemtuzumab – 0,54, fingolimod – 0,52),
- charakterystyka początkowa: wiek (38,23 lat), proporcja kobiet do mężczyzn (2,8:1), rozkład początkowy EDSS (EDSS 0 – 5,9%, EDSS 1 – 8,5%, EDSS 2 – 33,0%, EDSS 3 – 22,4%, EDSS 4 – 19,4%, EDSS 5 – 7,3%, EDSS 6 – 3,4%, EDSS 7-9 – 0%),
- spadek efektywności terapii (75% w trzecim roku, 50% w piątym roku),
- źródło danych o użyteczności stanów zdrowia (Orme 2007).

Porównanie z analizą CADTH 2016:

- horyzont czasowy analizy (25 lat),
- przerwanie terapii w skali roku 15%,
- źródło danych o użyteczności stanów zdrowia (Orme 2007),
- stopa dyskontowa dla efektów zdrowotnych (5%),
- charakterystyka początkowa: wiek (36 lat), proporcja kobiet do mężczyzn (=65/35),
- przerywanie terapii w momencie osiągnięcia stanu EDSS 5 lub wyższego.

Porównanie z analizą NICE 2013:

- skuteczność terapii: ustawienia utrwalonej progresji choroby (3 miesiące), utrwalona progresja (fingolimod – 0,75), średnioroczna liczba rzutów (fingolimod – 0,46),
- charakterystyka początkowa: wiek (37,9 lat), proporcja kobiet do mężczyzn (2,52:1), rozkład początkowy EDSS (EDSS 0 – 3%, EDSS 1 – 7%, EDSS 2 – 20%, EDSS 3 – 19,5%, EDSS 4 – 20,5%, EDSS 5 – 10%, EDSS 6 – 15,5%, EDSS 7 – 4,5%, EDSS 8-9 – 0%),

- źródło danych o progresji RRMS (London Ontario (active RRMS) + TOWER + TEMSO),
- źródło danych o progresji RRMS -> SPMS (London Ontario (as in oryginal model)),
- źródło danych o średniorocznej liczbie rzutów choroby (SLCMSR Database),
- źródło danych o użyteczności stanów zdrowia (Orme 2007).

Porównanie z analizą CADTH 2017:

- charakterystyka początkowa: wiek (37 lat), proporcja kobiet do mężczyzn (=66/34),
- efektywność alemtuzumabu od 3 roku terapii równa 0%,
- źródło danych o progresji SPMS (British Columbia),
- użyteczności stanów zdrowia RRMS: EDSS 0 (0,881), EDSS 1 (0,844), EDSS 2 (0,770), EDSS 3 (0,705), EDSS 4 (0,644), EDSS 5 (0,600), EDSS 6 (0,491), EDSS 7 (0,438), EDSS 8 (-0,049), EDSS 9 (-0,195),
- użyteczności stanów zdrowia SPMS: EDSS 0 (0,836), EDSS 1 (0,799), EDSS 2 (0,725), EDSS 3 (0,660), EDSS 4 (0,599), EDSS 5 (0,550), EDSS 6 (0,446), EDSS 7 (0,393), EDSS 8 (-0,094), EDSS 9 (-0,240),
- stopa dyskontowa dla efektów zdrowotnych (1,5%),
- przerywanie terapii w momencie osiągnięcia stanu EDSS 7 lub wyższego.

W przypadku pozostałych analiz sposób modelowania uniemożliwia porównanie poprzez zmianę danych wejściowych. Poniższe analizy wykluczono z porównania z następujących powodów:

- CADTH 2013, Couto 2016 – inny sposób uwzględnienia śmiertelności w modelu, inny sposób wyznaczania liczby rzutów choroby,
- ICER 2017 – uwzględnienie drugiej linii leczenia.

Wyniki przeprowadzonych porównań znajdują się w tabeli poniżej (Tabela 127).

Tabela 127
Porównanie wyników analiz w zakresie QALY

Autor i rok	Wyniki niniejszej analizy			Wyniki porównywanej analizy		
	ALEM	FNG	NAT	ALEM	FNG	NAT
NICE 2013	■	■	■	4,03	3,07	3,37
Montgomery 2017	■	■	■	4,64	4,44	-
CADTH 2016	■	■	■	6,67	5,68	5,98
CADTH 2017	■	■	■	11,75	12,01	13,11



8.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej porównano dane wejściowe w zakresie skuteczności porównywanych interwencji uzyskane z metaanalizy badań klinicznych z wynikami zaprezentowanymi w badaniu Kalincik 2017 [108]. W pracy tej przedstawiono wyniki międzynarodowego badania (MSBase), w którym zebrano dane od 15 783 pacjentów z SM otrzymujących leczenie w jednym z 77 ośrodków w latach 1994-2016. Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu była średnioroczna liczba rzutów (ARR) w okresie aktywnego leczenia. Ponadto wśród ocenianych punktów były m.in. trwała progresja niepełnosprawności / zmniejszenie się poziomu niepełnosprawności mierzone za pomocą skali EDSS.

Kryteria włączenia do badania obejmowały m.in.: rozpoznanie RRMS oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda, nieuczestniczenie pacjenta w badaniu RCT, minimum roczny czas trwania terapii danym DMT. W ramach badania autorzy finalnie uzyskali dane od:

- 189 pacjentów leczonych alemtuzumabem (od roku 1999),
- 828 pacjentów leczonych fingolimodem (od roku 2010),
- 1160 pacjentów leczonych natalizumabem (od roku 2006).

Ponadto w publikacji Kalincik 2017 uwzględniono dane od pacjentów leczonych interferonem beta. Ponieważ nie jest to interwencja oceniana w analizie ekonomicznej wyników uzyskanych w tej podgrupie nie uwzględniono w procesie walidacji zewnętrznej.

Ze względu na zaobserwowane różnice w charakterystykach wejściowych pacjentów pomiędzy interwencjami, w celu uzyskania wiarygodnych wyników dla porównania alemtuzumabu względem pozostałych interwencji wykorzystano tzw. technikę *propensity score matching* za pomocą której dobrano pacjentów w grupie kontrolnej (FNG, NAT) w taki sposób, aby ich charakterystyka była porównywalna względem charakterystyki pacjentów leczonych alemtuzumabem.

W poniższej tabeli zestawiono wyniki uzyskane w ramach badania Kalincik 2017, które zostały wykorzystane w procesie walidacji zewnętrznej. Warto zaznaczyć, że w ramach opracowania przeprowadzono kilka analiz wrażliwości (m.in. w podgrupie pacjentów z wysoka aktywnością choroby, ze względu na wcześniejsze leczenie, z różnymi kryteriami „dopasowania” porównywanych podgrup), które potwierdziły wyniki analizy podstawowej.

Tabela 128.
Skuteczność alemtuzumabu względem fingolimodu i natalizumabu na podstawie Kalincik 2017

Punkt końcowy	Porównanie	
	ALEM vs FNG	ALEM vs NAT
ARR	0,15 vs 0,34 p < 0,001	0,20 vs 0,19 p = 0,78
Potwierdzona progresja niepełnosprawności ^a	HR = 1,27 p = 0,67	HR = 0,81 p = 0,60

Punkt końcowy	Porównanie	
	ALEM vs FNG	ALEM vs NAT
Potwierdzona regresja niepełnosprawności ^b	HR = 0,50 p = 0,18	HR = 0,35 p < 0,001

a) wzrost EDSS o 1 punkt (lub 1,5 punktu gdy początkowy EDSS równy 0 lub 0,5 punktu gdy początkowy EDSS > 5,5) przez min. 6 miesięcy
b) spadek EDSS o 1 punkt (lub 1,5 punktu gdy początkowy EDSS równy 1,5 lub 0,5 punktu gdy początkowy EDSS > 6,0) przez min. 6 miesięcy

Jak wskazują wynik uzyskane w ramach analizowanego badania alemtuzumab w porównaniu z:

- fingolimodem związany jest z istotnie niższym prawdopodobieństwem wystąpienia rzutu SM w ciągu roku oraz nie zaobserwowano istotnych różnic dla oceny progresji / regresji niepełnosprawności,
- natalizumabem są porównywalne biorąc pod uwagę ryzyko wystąpienia rzutu w ciągu oraz progresje niepełnosprawności. U większej liczby pacjentów w terapii NAT może nastąpić regresja niepełnosprawności.

Dane z badania Kalincik 2017 wskazują, że dla porównania ALEM vs FNG w praktyce klinicznej możliwy jest brak występowania istotnych statystycznie różnic w zakresie progresji niepełnosprawności. Wyniki analizy klinicznej w tym zakresie wskazują na przewagę ALEM. W celu zbadania możliwego wpływu na wyniki analizy przyjęcia założenia o braku różnic między FNG i NAT w zakresie progresji niepełnosprawności przeprowadzono dodatkowe obliczenia, w których dla porównania ALEM vs FNG wartość dla punktu końcowego CDP-6 przyjęto taką samą dla obu leków (0,35 jak dla ALEM vs PLC, Tabela 27). Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 129.
Wyniki analizy ekonomicznej przy założeniu takiej samej skuteczności ALEM i FNG dla progresji niepełnosprawności

Wariant analizy	ALEM			FNG			ICUR
	QALY	Łączny koszt	CUR	QALY	Łączny koszt	CUR	
██████████	████	██████	████	████	██████	████	
████████████████	████	██████	████	████	██████	████	
████████████████	████	██████	████	████	██████	████	██████
████████████████	████	██████	████	████	██████	████	
████████████████	████	██████	████	████	██████	████	
████████████████	████	██████	████	████	██████	████	

9. PODSUMOWANIE

[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 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]

10. WNIOSKI

[Redacted text block]

[Redacted text block]

11. OGRANICZENIA

- Obliczenia analizy ekonomicznej przeprowadzono z wykorzystaniem dostarczonego przez Zamawiającego modelu składającego się ze stanów zdrowia określonych przez różne stopnie niepełnosprawności w skali EDSS oraz możliwe postacie choroby (RRMS, SPMS). Ewentualne ograniczenia dostosowywanego modelu, np. w zakresie możliwości przejść pomiędzy poszczególnymi stanami zdrowia przekładają się na ograniczenia niniejszej analizy.
- Dane w zakresie skuteczności poszczególnych interwencji przyjęto na podstawie wyników analizy efektywności klinicznej. W związku z tym wszystkie ograniczenia analizy klinicznej w tym zakresie stanowią również ograniczenie analizy ekonomicznej. W szczególności brak jest badań bezpośrednio porównujących alemtuzumab względem fingolimodu i natalizumabu.
- W wariancie podstawowym analizy przyjęto, że skuteczność leków określona na podstawie danych z badań randomizowanych utrzymuje się w długim okresie. Dostępne dane długoterminowe dla alemtuzumabu pozwalają na stwierdzenie, że skuteczność długoterminowa może utrzymywać się w okresie do 10 lat od rozpoczęcia leczenia.
- W analizie ekonomicznej nie uwzględniono kosztów wszystkich działań niepożądanych dla terapii alemtuzumabem jakie były raportowane w badaniach klinicznych. W przypadku komparatorów uwzględniono tylko koszty PML w trakcie trwania terapii natalizumabem.
- Nie odnaleziono polskich danych, na podstawie których możliwe byłoby określenie charakterystyki populacji docelowej oraz naturalnego przebiegu choroby. W związku z tym wykorzystano dane z badania randomizowanego CARE-MS II (alemtuzumab) oraz danych z zagranicznych badań i rejestrów (przebieg choroby).
- W celu określenia wartości użyteczności dla wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w modelu oprócz odnalezionych polskich danych (Selmaj 2017) uwzględniono również dane z brytyjskiego badania (Orme 2007). Jak wskazują dane z pracy Selmaj 2017 wartości użyteczności EQ-5D uzyskane za pomocą norm brytyjskich różnią się od uzyskanych z wykorzystaniem polskich norm.

- W ramach oszacowania w analizie wartości dla uwzględnionych kategorii kosztowych (premedykacja, podanie leków, diagnostyka w PL, działania niepożądane, rzuty SM bez perspektywy społecznej) przyjmowano odpowiednie założenia w zakresie schematów podawania leków, wizyt lekarskich, hospitalizacji, itp. W praktyce klinicznej postępowanie z pacjentem ma charakter indywidualny, w związku z czym nie dla każdego pacjenta założenia te muszą być spełnione.

- Koszty leczenia niepełnosprawności oraz rzutów SM z perspektywy społecznej obliczono na podstawie wyników badania kosztowego Selmaj 2017. W celu dostosowania obliczonych w badaniu kosztów do stanu obecnego przeskalowano je z uwzględnieniem zmian wartości wskaźnika cen oraz danych o wynagrodzeniach raportowane przez GUS. W rzeczywistości koszt ten mógł zmieniać się w inny sposób.

12. DYSKUSJA

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności alemtuzumabu stosowanego w leczeniu pacjentów z rozpoznaną postacią rzutową (nawracająco-ustępującą) stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu, względem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych w ramach programu lekowego B.46. Kryteria włączenia do wnioskowanego programu dla alemtuzumabu są zbieżne z kryteriami włączenia do programu B.46 biorąc pod uwagę pacjentów po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu. Tym samym wnioskowane wskazanie należy traktować jak rozszerzenie obecnie finansowanego ze środków publicznych programu lekowego o włączenie jako nowej opcji terapeutycznej alemtuzumabu, który ze względu na unikatowy schemat podania może stanowić przełom w leczeniu stwardnienia rozsianego i być bardziej preferowaną opcją przez pacjentów. Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego [1] oraz analizą efektywności klinicznej [2], w ramach których zdefiniowano populację docelową, dokonano wyboru komparatorów, określono skuteczność poszczególnych interwencji oraz profil bezpieczeństwa alemtuzumabu.

W analizie ekonomicznej podczas procesu wyboru schematów leczenia z jakimi należy porównać alemtuzumab, kierowano się obecnymi zapisami programu lekowego B.46, a także dostępnymi rekomendacjami w zakresie finansowania leków w tym programie. Dodatkowo, w celu szerszego pokazania konsekwencji jakie wynikną z rozpoczęcia finansowania nowej interwencji w programie lekowym dokonano dodatkowego porównania z brakiem leczenia. W praktyce klinicznej, jak wskazują wyniki przeprowadzonego badania ankietowego, po przerwaniu leczenia z przyczyn administracyjnych możliwa dalsza ścieżka leczenia pacjenta będzie zróżnicowana. W niniejszej analizie nie uwzględniono możliwości stosowania kolejnych leków po przerwaniu leczenia fingolimodem i natalizumabem, co jest zgodne z podejściem zastosowanym w innych analizach ekonomicznych oraz zgodne z sugestiami ekspertów innych agencji HTA (NICE, CADTH, rozdz. 3.5.1) opiniujących zagraniczne analizy ekonomiczne. Biorąc pod uwagę brak jednoznacznych zasad postępowania z pacjentem, brak danych w zakresie skuteczności o wysokiej jakości dla kolejnych linii leczenia jakoś takiego porównania byłaby niewielka.

W analizie nie uwzględniono również możliwości stosowania innego leku po alemtuzumabie. Jak wynika z danych kilkuletnich z badań klinicznych wysoka skuteczność alemtuzumabu w długim okresie jest utrzymywana. Część pacjentów, jeżeli wymaga tego stan pacjenta, otrzymuje więcej niż dwa wymagane cykle leczenia. Ponadto u części chorych (około 2%) podaje się inne DMT. Wpływ tych działań został uwzględniony w analizie ekonomicznej poprzez naliczenie odpowiednich kosztów od trzeciego roku leczenia. Obecnie nie ma danych potwierdzających utrzymanie efektu terapeutycznego w okresie dłuższym niż 10-letnim. Możliwy zanik efektu terapeutycznego po tym czasie i jego wpływ na wyniki analizy testowano w ramach analiz wrażliwości, których wyniki potwierdziły wnioski uzyskane w ramach analizy podstawowej.

Określenie parametrów charakterystyki początkowej na podstawie charakterystyki pacjentów w badaniu klinicznym jest podejściem takim samym jak wykorzystywano w innych polskich analizach ekonomicznych. Odnalezione polskie dane, na podstawie których możliwe byłoby określenie charakterystyki początkowej pacjentów z populacji docelowej, obejmowały znacznie większe grupy chorych, w tym pacjentów którzy nie otrzymywali leczenia. W związku z tym uznano, że wykorzystanie danych z badania klinicznego CARE-MS II dla alemtuzumabu, pozwoli na możliwe najdokładniejsze określenie charakterystyki populacji docelowej niniejszej analizy.

Naturalny przebieg choroby przyjęto zgodnie z danymi z zagranicznych badań i rejestrów. Dane te były wykorzystywane zarówno w polskich jak i zagranicznych analizach ekonomicznych dotyczących SM, które odnaleziono w trakcie prac nad niniejszym opracowaniem. Wydaje się zatem że modelowanie naturalnego przebiegu choroby na podstawie danych zagranicznych nie stanowi poważnego ograniczenia tejże analizy.

Mocną stroną niniejszej analizy jest uwzględnienie wartości użyteczności uzyskanych na podstawie danych od polskiej grupy chorych z wykorzystaniem polskich norm użyteczności. Wcześniejsze analizy ekonomiczne ocenione przez AOTMiT opierały się wyłącznie na danych zagranicznych (głównie brytyjskie opracowanie Orme 2007). Tymczasem jak wskazują dostępne na dziś wyniki badań, istnieją duże różnice w zakresie wartości użyteczności dla stanów zdrowia związanych z SM wyznaczonymi z wykorzystaniem brytyjskiego lub polskiego algorytmu. Pewnym ograniczeniem jest, że wartości użyteczności z pracy Selmaj 2017 [50] nie są wystarczające do określenia wartości użyteczności dla wszystkich stanów zdrowia w modelu (brak m.in. rozróżnienia postaci choroby czy spadku jakości życia związanej z rzutem SM) i w pewnym zakresie nadal konieczne jest wykorzystanie danych zagranicznych. Jednakże w porównaniu z danymi wykorzystywanymi we wcześniejszych analizach, dostępność polskiego źródła danych podnosi wiarygodność oszacowań w zakresie oceny opłacalności w warunkach polskich. jednocześnie należy zwrócić uwagę na znaczne różnice w zakresie użyteczności dla poszczególnych stopni niepełnosprawności w zależności od wykorzystanych norm użyteczności – polskie normy prowadzą do uzyskania wyższych wartości.

Kolejnym mocnym punktem niniejszego opracowania jest dostępność polskiego badania, na podstawie którego możliwe jest oszacowanie kosztów niepełnosprawności oraz leczenia epizodów rzutów SM (również w publikacji Selmaj 2017). W dotychczasowych polskich analizach wykorzystywano dane z opracowania Szmurło 2014 [14], które opierało się na danych o zużyciu zasobów w Czechach. Jak wskazują wyniki przeprowadzonych oszacowań (rozdz. 3.7.5), o ile koszt wyznaczony z perspektywy społecznej jest zbliżony na podstawie obu źródeł danych, to koszt z perspektywy płatnika (i pacjentów) różni się. W pierwszych polskich analizach dotyczących SM wykorzystywano inne polskie opracowania kosztowe – jednakże biorąc pod uwagę czas ich realizacji (ponad 10 lat temu) oraz poziom szczegółowości raportowanych danych ich wykorzystanie obecnie wydaje się wątpliwe.

Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej wskazują na dominację alemtuzumabu względem fingolimodu i natalizumabu. Również wyniki dodatkowych porównań (względem natalizumabu

z ograniczeniem administracyjnym oraz względem BSC) wskazują na opłacalność lub dominację. Na tak korzystne wyniki składają się: wyższa skuteczność ocenianej terapii oraz znikomy koszt jest stosowania w długiej perspektywie.

Stwardnienie rozsiane stanowi istotny problem społeczny. Koszty hospitalizacji z tytułu SM to średnio około 45 mln zł rocznie. Wydatki ZUS związane z niezdolnością do pracy w 2012 roku spowodowane SM wyniosły ponad 250 mln zł. Łączne koszty pośrednie związane z utratą produktywności oraz wydatki ZUS związane z udzielanymi świadczeniami z powodu choroby wynoszą rocznie ponad 444 mln zł [109]. Zwraca uwagę również fakt, że SM dotyczy w większości ludzi będących w wieku produkcyjnym. Z powodu SM 40% z nich nie podejmuje zatrudnienia, zaś większość z nich jako przyczynę wskazuje chorobę. Jak wskazują wyniki niniejszej analizy, koszty społeczne stanowią znaczną część wszystkich kosztów generowanych przez pacjentów z SM. Ponadto jak wynika z przeprowadzonych badań ankietowych [110], pacjenci wyrażają pozytywny stosunek do nowoczesnych leków pozwalających na leczenie a które nie są refundowane w warunkach polskich. Zastosowanie innowacyjnego leczenia powoduje, że chory szybciej wraca do zdrowia i pracy, a tym samym nie jest obciążeniem dla systemu ze względu na przebieg choroby oraz postępującą niepełnosprawność. Finansowanie alemtuzumabu należy traktować jako inwestycję, dzięki której szybszy powrót do zdrowia pacjentów stanowi korzyść dla całej gospodarki.

13. BIBLIOGRAFIA

- (2018) Alemtuzumab (Lemtrada) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu. Analiza problemu decyzyjnego. HTA Consulting.
- (2018) Alemtuzumab (Lemtrada) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu. Analiza kliniczna. HTA Consulting.
- Losy J, Bartosik-Psujek H, Członkowska A, Kurowska K, Maciejek Z, Mirowska-Guzel D, Potemkowski A, Ryglewicz D, Stępień A. (2016) Leczenie stwardnienia rozsianego. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 12(2):80–95.
- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2018 r. Dostęp: <http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-26-lutego-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2018/>.
- (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych. Wersja 3.0. AOTMiT Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
- Rekomendacja nr 31/2016 z dnia 2 czerwca 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Tysabri (natalizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol. po 15 ml, stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/087/REK/RP_31_2016_Tysabri_zolta.pdf.
- Ministerstwo Zdrowia. Pracujemy nad wydłużeniem terapii dla pacjentów z SM w II linii leczenia. Dostęp: <https://www.gov.pl/zdrowie/pracujemy-nad-wydłużeniem-terapii-dla-pacjentow-z-sm-w-ii-linii-leczenia>.
- 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. Dostęp: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20120000388>.
- Gilenya (fingolimod) - Charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf.
- Tysabri (natalizumab) - Charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf.
- Program lekowy B.46. Dostęp: <https://www.gov.pl/zdrowie/choroby-nieonkologiczne>.
- ██████████ (2018) Alemtuzumab (Lemtrada) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu. Analiza wpływu na budżet. HTA Consulting.
- Selmaj K, Kobelt G, Berg J, Orlewska E, Capsa D, Dalén J, The European Multiple Sclerosis Platform. (2017) New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Poland. *Multiple Sclerosis Journal* 23(2_suppl):130–142.
- Szmurło D, Fundament T, Ziobro M, Kruntorádová K, Doležal T, Głogowski C. (2014) Costs of multiple sclerosis – extrapolation of Czech data to Polish patients. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research* 14(3):451–458.
- GUS. Wskaźniki makroekonomiczne. Dostęp: <http://stat.gov.pl/wskazniki-makroekonomiczne/>.
- GUS. Zatrudnienie i wynagrodzenia w gospodarce narodowej w 2015 roku. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/rynek-pracy/pracujacy-zatrudnieni-wynagrodzenia-koszty-pracy/zatrudnienie-i-wynagrodzenia-w-gospodarce-narodowej-w-2015-roku,1,21.html>.
- GUS. Zatrudnienie i wynagrodzenia w gospodarce narodowej w 2016 roku. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/rynek-pracy/pracujacy-zatrudnieni-wynagrodzenia-koszty-pracy/zatrudnienie-i-wynagrodzenia-w-gospodarce-narodowej-w-2016-r-,1,25.html>.
- GUS. Zatrudnienie i wynagrodzenia w gospodarce narodowej w 2012 roku. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/rynek-pracy/pracujacy-zatrudnieni-wynagrodzenia-koszty-pracy/> (archiwum).
- Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013–2015. Dostęp:

- <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2013-2015-na-pozymie-województw-nts2-i-podregionow-nts3,281,4.html?pdf=1>.
20. Briggs AH, Claxton K, Sculpher MJ. *Decision modelling for health economic evaluation*. Oxford 2006.
 21. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, Hartung H-P, Havrdova E, Selmaj KW, Weiner HL, Miller T, Fisher E, Sandbrink R, Lake SL, Margolin DH, i in. (2012) Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet* 380(9856):1829–1839.
 22. (2013) Assessment report. Lemtrada. EMA Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003718/WC500150522.pdf.
 23. Palace J, Bregenzer T, Tremlett H, Oger J, Zhu F, Boggild M, Duddy M, Dobson C. (2014) UK multiple sclerosis risk-sharing scheme: a new natural history dataset and an improved Markov model. *BMJ Open* 4(1):e004073.
 24. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP, Wolinsky JS, Bagulho T, Delhay J-L, Dukovic D, Truffinet P, Kappos L. (2014) Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Neurology* 13(3):247–256.
 25. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, Benzerdjeb H, Truffinet P, Wang L, Miller A, Freedman MS. (2011) Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine* 365(14):1293–1303.
 26. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, Phillips JT, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Toal M, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW, AFFIRM Investigators. (2006) A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 354(9):899–910.
 27. Daclizumab for treating relapsing-remitting multiple sclerosis [ID827] . Single Technology Appraisal. NICE. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta441/documents/committee-papers>.
 28. Scafari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, Ebers GC. (2010) The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain* 133(Pt 7):1914–1929.
 29. Zlecenie 049/2015 AOTMiT - Plegridy® (peginterferon beta-1a) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego w warunkach polskich. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4000-049-2015-zlc>.
 30. Patzold U, Pocklington PR. (1982) Course of multiple sclerosis. First results of a prospective study carried out of 102 MS patients from 1976-1980. *Acta Neurol. Scand.* 65(4):248–266.
 31. Held U, Heigenhauser L, Shang C, Kappos L, Polman C, for the Sylvia Lawry Centre for MS Research. (2005) Predictors of relapse rate in MS clinical trials. *Neurology* 65(11):1769–1773.
 32. (2013) Alemtuzumab for the treatment of relapsing- remitting multiple sclerosis in adults. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta312/documents/multiple-sclerosis-relapsingremitting-alemtuzumab-evaluation-report2>.
 33. Natalizumab (Tysabri®) for the Treatment of Adults with Highly Active Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. Biogen Idec Single Technology Appraisal (STA) Submission to The National Institute for Health and Clinical Excellence. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta127/documents/multiple-sclerosis-natalizumab-manufacturer-submissions-biogen-idec-uk-and-elan-pharma-international-ltd-joint-development-agreement-confidential-information-removed2>.
 34. Teriflunomide for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta303/documents/multiple-sclerosis-relapsing-teriflunomide-evaluation-report4>.
 35. GUS. Przeciętne dalsze trwanie życia w 2016 r. według województw. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html>.
 36. Pokorski RJ. (1997) Long-term survival experience of patients with multiple sclerosis. *J Insur Med* 29(2):101–106.
 37. Havrdova E, Arnold DL, Cohen JA, Hartung H-P, Fox EJ, Giovannoni G, Schippling S, Selmaj KW, Traboulsee A, Compston DAS, Margolin DH, Thangavelu K, Rodriguez CE, Jody D, Hogan RJ, i in. (2017) Alemtuzumab CARE-MS I 5-year follow-up: Durable efficacy in the absence of continuous MS therapy. *Neurology* 89(11):1107–1116.
 38. Coles AJ, Cohen JA, Fox EJ, Giovannoni G, Hartung H-P, Havrdova E, Schippling S, Selmaj KW, Traboulsee A, Compston DAS, Margolin DH, Thangavelu K, Chiriac MC, Jody D, Xenopoulos P, i in. (2017) Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: Efficacy and safety findings. *Neurology* 89(11):1117–1126.
 39. Singer B. Durable Improvements in Clinical Outcomes With Alemtuzumab in Patients With Active RRMS in the Absence of Continuous Treatment: 7-Year Follow-up of CARE-MS II Patients (TOPAZ Study). Dostęp:

- <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2017/ACTRIMS-ECTRIMS2017/200391/barry.singer.durable.improvements.in.clinical.outcomes.with.alemtuzumab.in.html?f=media=3>.
40. CAMMS223 Trial Investigators, Coles AJ, Compston DAS, Selmaj KW, Lake SL, Moran S, Margolin DH, Norris K, Tandon PK. (2008) Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 359(17):1786–1801.
 41. Ho P-R, Koendgen H, Campbell N, Haddock B, Richman S, Chang I. (2017) Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol* 16(11):925–933.
 42. Ziemssen T, Medin J, Couto CA-M, Mitchell CR. (2017) Multiple sclerosis in the real world: A systematic review of fingolimod as a case study. *Autoimmunity Reviews* 16(4):355–376.
 43. Kappos L, O'Connor P, Radue E-W, Polman C, Hohlfeld R, Selmaj K, Ritter S, Schlosshauer R, Rosenstiel P von, Zhang-Auberson L, Francis G. (2015) Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis: The randomized FREEDOMS extension trial. *Neurology* 84(15):1582–1591.
 44. ZLC 114/2017 - Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Gilenya (fingolimod) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5111-114-2017-zlc> (29.3.2018).
 45. CADTH 2016 Daclizumab - Pharmacoeconomic Review Report. Dostęp: <https://cadth.ca/daclizumab-beta> (7.3.2018).
 46. Coles AJ, Fox E, Vladoic A, Gazda SK, Brinar V, Selmaj KW, Skoromets A, Stolyarov I, Bass A, Sullivan H, Margolin DH, Lake SL, Moran S, Palmer J, Smith MS, i in. (2012) Alemtuzumab more effective than interferon β-1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial. *Neurology* 78(14):1069–1078.
 47. Brazier J, Roberts J, Deverill M. (2002) The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. *J Health Econ* 21(2):271–292.
 48. Ara R, Brazier J. (2008) Deriving an Algorithm to Convert the Eight Mean SF-36 Dimension Scores into a Mean EQ-5D Preference-Based Score from Published Studies (Where Patient Level Data Are Not Available). *Value in Health* 11(7):1131–1143.
 49. Kobelt G, Eriksson J, Phillips G, Berg J. (2017) The burden of multiple sclerosis 2015: Methods of data collection, assessment and analysis of costs, quality of life and symptoms. *Multiple Sclerosis Journal* 23(2_suppl):4–16.
 50. Selmaj K, Kobelt G, Berg J, Orlewska E, Capsa D, Dalén J, The European Multiple Sclerosis Platform. (2017) New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Poland. *Multiple Sclerosis Journal* 23(2_suppl):130–142.
 51. Orme M, Kerrigan J, Tyas D, Russell N, Nixon R. (2007) The Effect of Disease, Functional Status, and Relapses on the Utility of People with Multiple Sclerosis in the UK. *Value in Health* 10(1):54–60.
 52. Kobelt G. (2006) Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 77(8):918–926.
 53. Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wrona W, Busschbach JJV. (2010) Valuation of EQ-5D health states in Poland: first TTO-based social value set in Central and Eastern Europe. *Value Health* 13(2):289–297.
 54. Fisk JD. (2005) A comparison of health utility measures for the evaluation of multiple sclerosis treatments. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 76(1):58–63.
 55. Fogarty E, Walsh C, Adams R, McGuigan C, Barry M, Tubridy N. (2013) Relating health-related Quality of Life to disability progression in multiple sclerosis, using the 5-level EQ-5D. *Multiple Sclerosis Journal* 19(9):1190–1196.
 56. Hawton A, Green C. (2016) Health Utilities for Multiple Sclerosis. *Value in Health* 19(4):460–468.
 57. Putzki N, Fischer J, Gottwald K, Reifschneider G, Ries S, Siever A, Hoffmann F, Käfferlein W, Kausch U, Liedtke M, Kirchmeier J, Gmünd S, Richter A, Schicklmaier P, Niemczyk G, i in. (2009) Quality of life in 1000 patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis. *European Journal of Neurology* 16(6):713–720.
 58. Ruutiainen J, Viita A-M, Hahl J, Sundell J, Nissinen H. (2016) Burden of illness in multiple sclerosis (DEFENSE) study: the costs and quality-of-life of Finnish patients with multiple sclerosis. *Journal of Medical Economics* 19(1):21–33.
 59. Svendsen B, Myhr K-M, Nyland H, Aarseth JH. (2012) The cost of multiple sclerosis in Norway. *The European Journal of Health Economics* 13(1):81–91.
 60. Tappenden P, McCabe C, Chilcott J, Simpson E, Nixon R, Madan J, Fisk JD, Brown M. (2009) Cost-Effectiveness of Disease-Modifying Therapies in the Management of Multiple Sclerosis for the Medicare Population. *Value in Health* 12(5):657–665.
 61. Kohlmann T, Wang C, Lipinski J, Hadker N, Caffrey E, Epstein M, Sadasivan R, Gondek K. (2013) The Impact of a Patient Support Program for Multiple Sclerosis on Patient Satisfaction and Subjective Health Status: *Journal of Neuroscience Nursing* 45(3):E3–E14.

62. Mäurer M, Comi G, Freedman MS, Kappos L, Olsson TP, Wolinsky JS, Miller AE, Dive-Pouletty C, Bozzi S, O'Connor PW. (2016) Multiple sclerosis relapses are associated with increased fatigue and reduced health-related quality of life – A post hoc analysis of the TEMSO and TOWER studies. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 7:33–40.
63. Prosser LA, Kuntz KM, Bar-Or A, Weinstein MC. (2004) Cost-Effectiveness of Interferon Beta-1a, Interferon Beta-1b, and Glatiramer Acetate in Newly Diagnosed Non-primary Progressive Multiple Sclerosis. *Value in Health* 7(5):554–568.
64. Afolabi D, Albor C, Zalewski L, Altmann DR, Baker D, Schmierer K. (2017) Positive impact of cladribine on quality of life in people with relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 135245851772638.
65. Goodwin E, Green C, Spencer A. (2015) Estimating a Preference-Based Index for an Eight-Dimensional Health State Classification System for Multiple Sclerosis. *Value in Health* 18(8):1025–1036.
66. Grima DT, Torrance GW, Francis G, Rice G, Rosner AJ, Lafortune L. (2000) Cost and health related quality of life consequences of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 6(2):91–98.
67. Hemmett L, Holmes J, Barnes M, Russell N. (2004) What drives quality of life in multiple sclerosis? *QJM: An International Journal of Medicine* 97(10):671–676.
68. Henriksson F, Fredrikson S, Masterman T, Jönsson B. (2001) Costs, quality of life and disease severity in multiple sclerosis: a cross-sectional study in Sweden. *Eur. J. Neurol.* 8(1):27–35.
69. Kappos L, Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, Sarda SP, Agarwal S, Zhang A, Sheikh SI, Seidman E, Dawson KT. (2014) Quality of life outcomes with BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: The DEFINE study. *Multiple Sclerosis Journal* 20(2):243–252.
70. Kita M, Fox RJ, Gold R, Giovannoni G, Phillips JT, Sarda SP, Kong J, Viglietta V, Sheikh SI, Okwuokenye M, Kappos L. (2014) Effects of Delayed-Release Dimethyl Fumarate (DMF) on Health-Related Quality of Life in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: An Integrated Analysis of the Phase 3 DEFINE and CONFIRM Studies. *Clinical Therapeutics* 36(12):1958–1971.
71. Kobelt G, Jönsson L, Henriksson F, Fredrikson S, Jönsson B. (2000) Cost-utility analysis of interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis. *Int J Technol Assess Health Care* 16(3):768–780.
72. Kobelt G, Berg J, Atherley D, Jönsson B. Costs and Quality of Life in Multiple Sclerosis A Cross-Sectional Study in the USA. Stockholm School of Economics Dostęp: <https://swopec.hhs.se/hastef/abs/hastef0594.htm>.
73. Oleen-Burkey M, Castelli-Haley J, Lage MJ, Johnson KP. (2012) Burden of a Multiple Sclerosis Relapse: The Patient's Perspective. *The Patient: Patient-Centered Outcomes Research* 5(1):57–69.
74. Parkin D, Jacoby A, McNamee P, Miller P, Thomas S, Bates D. (2000) Treatment of multiple sclerosis with interferon beta: an appraisal of cost-effectiveness and quality of life. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 68(2):144–149.
75. Péntek M, Gulácsi L, Rózsa C, Simó M, Ilicsov A, Komoly S, Brodszky V. (2012) Health status and costs of ambulatory patients with multiple sclerosis in Hungary. *Ideggyogy Sz* 65(9–10):316–324.
76. Phillips G, Guo S, Bender R, Havrdová E, Proskorovsky I, Vollmer T. (2016) Assessing the impact of multiple sclerosis disease activity and daclizumab HYP treatment on patient-reported outcomes: Results from the SELECT trial. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 6:66–72.
77. Versteegh M. (2016) Impact on the Incremental Cost-Effectiveness Ratio of Using Alternatives to EQ-5D in a Markov Model for Multiple Sclerosis. *Pharmacoeconomics* 34(11):1133–1144.
78. Gani R, Giovannoni G, Bates D, Kember B, Hughes S, Kerrigan J. (2008) 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* 26(7):617–627.
79. Melendez-Torres G, Auguste P, Armoiry X, Maheswaran H, Court R, Madan J, Kan A, Lin S, Counsell C, Patterson J, Rodrigues J, Ciccarelli O, Fraser H, Clarke A. (2017) Clinical effectiveness and cost-effectiveness of beta-interferon and glatiramer acetate for treating multiple sclerosis: systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 21(52):1–352.
80. Acaster S, Perard R, Chauhan D, Lloyd AJ. (2013) A forgotten aspect of the NICE reference case: an observational study of the health related quality of life impact on caregivers of people with multiple sclerosis. *BMC Health Serv Res* 13:346.
81. IKAR pro. Dostęp: <http://www.ikarpro.pl/>.
82. Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 119/2017/DSOZ z dnia 30 listopada 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne. Dostęp: <http://nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1192017dsoz,6695.html>.
83. Zarządzenie NR 25/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 marca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-252018dgl,6743.html>.
84. Lemtrada (alemtuzumab) - Charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003718/WC500150521.pdf.

85. Orlewska E, Mierzejewski P, Zaborski J, Kruszewska J, Wicha W, Fryze W, Drozdowski W, Skibicka I, Mirowska-Guzel D, Czlonkowski A, Czlonkowska A. (2005) A prospective study of the financial costs of multiple sclerosis at different stages of the disease. *European Journal of Neurology* 12(1):31–39.
86. Analiza kosztów-użyteczności terapii immunomodulujących w stwardnieniu rozsianym w Polsce. Raport Oceny Technologii Medycznej na zlecenie Ministra Zdrowia. Agencja Oceny Technologii Medycznych, School of Health and Related Research – SchARR.
87. Kalkulator wynagrodzeń. Dostęp: <https://wynagrodzenia.pl/kalkulator-wynagrodzen>.
88. Rozporządzenie Ministra Transportu z dnia 23 października 2007 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie warunków ustalania oraz sposobu dokonywania zwrotu kosztów używania do celów służbowych samochodów osobowych, motocykli i motorowerów niebędących własnością pracodawcy. Dostęp: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20072011462>.
89. Blahova Dusankova J, Kalincik T, Dolezal T, Kobelt G, Havrdova E. (2012) Cost of multiple sclerosis in the Czech Republic: The COMS study. *Multiple Sclerosis Journal* 18(5):662–668.
90. Statystyki JGP. Dostęp: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/>.
91. GUS. Stan zdrowia ludności Polski w 2014 r. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2014-r-,6,6.html>.
92. Stan zdrowia ludności Polski w 2009 r. GUS Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2009-r-,6,5.html>.
93. (2016) Physician* Information and Management Guidelines for Multiple Sclerosis Patients on TYSABRI Therapy. Version 16. Biogen.
94. Garkowski A, Kułakowska A, Zajkowska J. (2014) Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia. *Neurologia po Dyplomie* 9(2):2–5.
95. Meprelon - Charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/12_Meprelon_250_1000.pdf.
96. CADTH 2015 Alemtuzumab - CDEC Final Recommendation. Dostęp: <https://cadth.ca/alemtuzumab-10> (7.3.2018).
97. Celestin C. (2014) Cost-effectiveness of alemtuzumab vs subcutaneous interferon beta-1a for treatment of active relapsing-remitting multiple sclerosis: payer perspective. Dostęp: <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2014/ACTRIMS-ECTRIMS2014/63720/catherine.celestin.cost-effectiveness.of.alemtuzumab.vs.subcutaneous.html> (7.3.2018).
98. Dashputre AA, Kamal KM, Pawar G. (2017) Cost-Effectiveness of Peginterferon Beta-1a and Alemtuzumab in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *J Manag Care Spec Pharm* 23(6):666–676.
99. National Centre for Pharmacoeconomics. (2014) NCPE Alemtuzumab (Lemtrada®) Assessment. Dostęp: <http://www.ncpe.ie/drugs/alemtuzumab-lemtrada/> (7.3.2018).
100. Scottish Medicines Consortium alemtuzumab (Lemtrada). Dostęp: http://scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/959_14_alemtuzumab_Lemtrada/alemtuzumab_Lemtrada (7.3.2018).
101. CADTH 2013 - Management of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. Dostęp: <https://cadth.ca/management-relapsing-remitting-multiple-sclerosis> (7.3.2018).
102. CADTH 2017 Ocrelizumab - Pharmacoeconomic Review Report. Dostęp: <https://cadth.ca/ocrelizumab> (7.3.2018).
103. Couto E, Hamidi V, Ringerike T, Odgaard-Jensen J, Harboe I, Klemp M. (2016) Medicines used for Multiple Sclerosis A Health. Dostęp: <http://www.fhi.no/en/publ/2016/legemidler-ved-multippel-sklerose/> (7.3.2018).
104. Hamidi V, Couto E, Ringerike T, Klemp M. (2018) A Multiple Treatment Comparison of Eleven Disease-Modifying Drugs Used for Multiple Sclerosis. *J Clin Med Res* 10(2):88–105.
105. Tice JA, Chapman R, Kumar V, Loss AM, Liu S, Seidner M, Ollendorf DA, Rind D, Pearson SD. (2017) Multiple Sclerosis: Evidence Report. Dostęp: <https://icer-review.org/material/ms-evidence-report/> (7.3.2018).
106. Alemtuzumab for treating relapsing-remitting multiple sclerosis | Guidance and guidelines | NICE. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta312> (7.3.2018).
107. Montgomery SM, Kusel J, Nicholas R, Adlard N. (2017) Costs and effectiveness of fingolimod versus alemtuzumab in the treatment of highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK: re-treatment, discount, and disutility. *J Med Econ* 20(9):962–973.
108. Kalincik T, Brown JW, Robertson N, Willis M, Scolding N, Rice CM, Wilkins A, Pearson O, Ziemssen T, Hutchinson M, McGuigan C, Jokubaitis V, Spelman T, Horakova D, Havrdova E, i in. (2017) Treatment effectiveness of alemtuzumab compared with natalizumab, fingolimod, and interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a cohort study. *The Lancet Neurology* 16(4):271–281.
109. Gałązka-Sobotka M. Koszty leczenia SM jako determinanta zmian organizacji opieki. Dostęp: <http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/malgorzata-galazka-sobotka.pdf>.

110. (2015) Badanie opinii i potrzeb osób chorych na SM w zakresie programów leczenia. Raport badania ilościowego. SM. Walcz o siebie Dostęp: http://www.sm-walczosiebie.pl/wp-content/uploads/2017/07/badanie_opinii_05_01_2015.pdf.
111. ZLC 085/2015 - Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Mitoxantron Ebewe (mitoxantronum) we wskazaniach: rak piersi z przerzutami, chłoniak niezłośliwy (typu non-Hodgkin), ostra białaczka niełimfocytowa u dorosłych, wtórna postępująca (SPMS) lub nawracająco-ustępująca (RRMS) postać stwardnienia rozsianego. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4077-085-2015-zlc> (29.3.2018).
112. ZLC 049/2015 - Wniosek o objęcie refundacją leku Plegridy (peginterferon beta-1a) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego peginterferonem beta-1a (ICD-10: G35)”. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4000-049-2015-zlc> (29.3.2018).
113. Baza danych Medline (via PubMed). Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.
114. Cochrane Library. Dostęp: <http://www.cochranelibrary.com/>.
115. DARE Database. Dostęp: <https://www.york.ac.uk/crd/>.
116. CEA Registry. Dostęp: <http://healthconomics.tuftsmedicalcenter.org/cear4/SearchingtheCEARegistry/SearchtheCEARegistry.aspx>.
117. Baza Danych ISPOR (International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research). Dostęp: https://www.ispor.org/research_study_digest/research_index.asp.
118. NHS Evidence. Dostęp: <https://www.evidence.nhs.uk/>.
119. NICE Database. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/>.
120. CADTH Database. Dostęp: <https://www.cadth.ca/>.
121. PBAC Database. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/participants/pbac>.
122. SMC Database. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/>.
123. ZLC 014/2015 - Wniosek o objęcie refundacją leku Aubagio (teryflunomid) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego teryflunomidem (ICD-10: G35)”. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/3850-014-2015-zlc> (29.3.2018).
124. ZLC 021/2015 - Avonex, Interferonum beta-1a, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml, 4 amp.- strz. (4 igły) EAN 5909990008148; Avonex, Interferonum beta-1a, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml, 4 wstrz. EAN 5909991001407; stosowane w populacji dzieci poniżej 12 roku życia w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/3899-021-2015-zlc> (29.3.2018).
125. ZLC 024/2015 - Rebif, Interferonum beta-1a, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml, 12 amp.- strz. a 0,5 ml, EAN 5909990874934; Rebif, Interferonum beta-1a, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml, 4 wkł. a 1,5 ml, EAN 5909990728497; stosowane w populacji dzieci poniżej 12 roku życia w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/3905-024-2015-zlc> (29.3.2018).
126. ZLC 022/2015 - Betaferon, Interferonum beta-1b, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml, 15 zest., EAN 5909990619375; stosowane w populacji dzieci poniżej 12 roku życia w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/3901-022-2015-zlc> (29.3.2018).
127. ZLC 025/2015 - Copaxone, Glatirameri acetat, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml, 28 amp.-strz. (4 blist. a 7 amp.-strz. a 1 ml) EAN 5909990017065; stosowane w populacji dzieci poniżej 12 roku życia w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/3907-025-2015-zlc> (29.3.2018).
128. ZLC 044/2015 - Wniosek o objęcie refundacją leku Lemtrada (alemtuzumab) we wskazaniu: I-sza linia leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/3989-044-2015-zlc> (29.3.2018).
129. ZLC 045/2014 - Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego: Avonex, interferon beta-1a, roztwór do wstrzykiwań 30 mcg, 4 amp.-strz. (+ 4 igły), 0,5 ml. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2014/845-materialy-2014/2451-045-2014-zlc> (29.3.2018).
130. ZLC 046/2014 - Wniosek o objęcie refundacją leku: Copaxone (octan glatirameru), roztwór do wstrzykiwań, 20 mg, 20 szt. (4 blistry po 7 ampułkostrzykawkę po 1 ml), kod EAN 5909990071065, we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” powyżej przewidzianych treścią aktualnego programu 60 miesięcy. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2014/845-materialy-2014/2453-046-2014-zlc> (29.3.2018).
131. ZLC 070/2012 - Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej leku GILENYA (fingolimod) 0,5mg, 28 kaps. we wskazaniu leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2012/844-materialy-2012/191-070-2012-zlc> (29.3.2018).

132. ZLC 075/2017 - Przygotowanie opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leków (Aubagio, Tecfidera, Plegridy) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania (określonych w załączniku do pisma) odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5011-075-2017-zlc> (29.3.2018).
133. ZLC 082/2014 - Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego: Betaferon (Interferonum beta-1b), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 300 mcg, 15 zest., kod EAN: 5909990619375. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2014/845-materialy-2014/2636-082-2014-zlc> (29.3.2018).
134. ZLC 091/2012 - Wniosek o wydanie rekomendacji dotyczącej zasadności prowadzenia leczenia immunomodulującego powyżej 60 miesięcy preparatem Gilenya (fingolimod) w ramach programu lekowego: leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu leczenia pierwszego rzutu. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2012/844-materialy-2012/325-091-2012-zlc> (29.3.2018).
135. ZLC 103/2017 - Zinbryta w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego dekalizumabem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5089-103-2017-zlc> (29.3.2018).
136. ZLC 112/2015 - Wniosek o objęcie refundacją leku Betaferon (interferon beta-1b), 300 µg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15 fiolek i 15 ampułkostrzykawk, kod EAN 5909990619375, we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej z rzutami (ICD-10 G 35)”. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4133-112-2015-zlc> (29.3.2018).
137. ZLC 119/2014 - Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych: Rebif (interferonum beta-1a), roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 44µg/0,5ml, kod EAN: 5909990728497; Rebif (interferonum beta-1a), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 44µg/0,5ml, kod EAN 5909990874934, we wskazaniu: leczenie pacjentów z postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą z rzutami w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2014/845-materialy-2014/2796-119-2014-zlc> (29.3.2018).
138. ZLC 122/2014 - Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego: Extavia, interferonum beta-1b, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml., EAN 5909990650996. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2014/845-materialy-2014/2856-122-2014-zlc> (29.3.2018).
139. ZLC 133/2015 - Gilenya, fingolimodum, kaps. twarde, 05 mg, 28 kaps., kod EAN 5909990856480. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4182-133-2015-zlc> (29.3.2018).
140. ZLC 134/2015 - Tysabri, natalizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol. po 15 ml, kod EAN 5909990084333. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4184-134-2015-zlc> (29.3.2018).
141. ZLC 228/2014 - 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. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2014/845-materialy-2014/3418-228-2014-zlc> (29.3.2018).
142. Polski Przegląd Neurologiczny. Strona internetowa. Dostęp: https://journals.viamedica.pl/polski_przeglad_neurologiczny.
143. Neurologia i Neurochirurgia Polska. Strona internetowa. Dostęp: <https://www.journals.elsevier.com/neurologia-i-neurochirurgia-polska>.
144. Innowacje w leczeniu stwardnienia rozsianego (SM), a rozwiązania systemowe – ocena dostępności w Polsce. *Innowacje w leczeniu stwardnienia rozsianego (SM), a rozwiązania systemowe – ocena dostępności w Polsce*; Warszawa. .
145. Leczenie stwardnienia rozsianego (SM) w Polsce – nowe perspektywy. *Leczenie stwardnienia rozsianego (SM) w Polsce – nowe perspektywy*; Warszawa. .
146. Aubagio (teryflunomid) - Charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151216133467/anx_133467_pl.pdf.
147. Extavia (interferon beta -1b) - Charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160902135841/anx_135841_pl.pdf.
148. Betaferon (interferon beta -1b) - Charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160908135903/anx_135903_pl.pdf.
149. Avonex (interferon beta -1a) - Charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000102/WC500029425.pdf.
150. Rebif (interferon beta -1a) - Charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://merck.pl/country.pl/pl/images/ChPL-Rebif-1507_tcm686_107823.pdf?Version=.

151. Remurel (octan glatirameru) - Charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: <https://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/Charakterystyka-Remurel.pdf>.
152. Copaxone (octan glatirameru) - Charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: https://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/Charakterystyka-Copaxone_40mg.pdf.
153. Tecfidera (dimethylis fumaras) - Charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150413131664/anx_131664_pl.pdf.
154. Zlecenie 114/2017 AOTMiT - Gilenya®(fingolimod) w leczeniu chorych na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozlanego o wysokiej aktywności (w tym szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby). Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5111-114-2017-zlc>.

14. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1.	Terapie stosowane w postaci RRMS choroby zgodne z zaleceniami PTN.....	19
Tabela 2.	Zalecany schemat dawkowania alemtuzumabu	20
Tabela 3.	Zalecane schematy dawkowania leków dostępnych w programie lekowym B.46	27
Tabela 4.	Zestawienie komparatorów dla alemtuzumabu uwzględnionych w niniejszej analizie.....	29
Tabela 5.	Charakterystyka początkowa pacjentów – niepełnosprawność wg EDSS.....	36
Tabela 6.	Charakterystyka początkowa pacjentów – wiek oraz płeć	37
Tabela 7.	Porównanie rejestrów British Columbia oraz London Ontario	38
Tabela 8.	Roczne prawdopodobieństwa przejść między stopniami niepełnosprawności wg EDSS u chorych z RRMS – dane z rejestru British Columbia.....	39
Tabela 9.	Roczne prawdopodobieństwa przejść między stopniami niepełnosprawności wg EDSS u chorych z RRMS – dane z rejestru London Ontario (wszyscy pacjenci)	40
Tabela 10.	Roczne prawdopodobieństwa przejść między stopniami niepełnosprawności wg EDSS u chorych z RRMS – dane z rejestru London Ontario (pacjenci z aktywną postacią RRMS).....	41
Tabela 11.	Roczne prawdopodobieństwa przejść między stopniami niepełnosprawności wg EDSS u chorych z RRMS – źródła danych w oryginalnym modelu	41
Tabela 12.	Roczne prawdopodobieństwa przejść między stopniami niepełnosprawności wg EDSS u chorych z RRMS – dane z rejestru British Columbia w analizie ekonomicznej	42
Tabela 13.	Roczne prawdopodobieństwa przejść między stopniami niepełnosprawności wg EDSS u chorych z RRMS – dane z badania AFFIRM (RES) oraz z rejestru London Ontario (aktywne SM)	43
Tabela 14.	Roczne prawdopodobieństwa przejść między stopniami niepełnosprawności wg EDSS u chorych z RRMS – dane z badań TEMSO i TOWER (dla EDSS ≤ 5) oraz z rejestru London Ontario (EDSS > 5, aktywne SM).....	43
Tabela 15.	Roczne prawdopodobieństwa przejść między stopniami niepełnosprawności wg EDSS u chorych z RRMS – dane z badania AFFIRM (analiza ITT) oraz z rejestru London Ontario (aktywne SM)	44
Tabela 16.	Roczne prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy RRSM a SPMS wyznaczone w modelu oryginalnym.....	46
Tabela 17.	Roczne prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy RRSM a SPMS w innych analizach ekonomicznych	46
Tabela 18.	Roczne prawdopodobieństwa przejść między stopniami niepełnosprawności wg EDSS u chorych z SPMS - dane z rejestru London Ontario	47
Tabela 19.	Roczne prawdopodobieństwa przejść między stopniami niepełnosprawności wg EDSS u chorych z SPMS - dane z rejestru British Columbia.....	48
Tabela 20.	Średnia roczna liczba rzutów w zależności od czasu od diagnozy (dane z Patzold 1982).....	49
Tabela 21.	Średnia roczna liczba rzutów w zależności od czasu od diagnozy obliczona na podstawie Held 2005.....	50
Tabela 22.	Liczba pacjentów w poszczególnych stanach EDSS w zależności od czasu od diagnozy choroby	50
Tabela 23.	Średnia roczna liczba rzutów – dane w obliczeniach analizy	51
Tabela 24.	Współczynniki SMR przedstawione w publikacji Pokorski 1997.....	52
Tabela 25.	Współczynniki SMR oszacowane metodą regresji wielomianowej na podstawie danych z publikacji Pokorski 1997.....	53
Tabela 26.	Współczynniki SMR - dane w obliczeniach analizy	53
Tabela 27.	Wyniki porównania pośredniego dla CDP uzyskane w ramach analizy klinicznej.....	54
Tabela 28.	Skuteczność DMT – CDP – dane w obliczeniach analizy ekonomicznej.....	55
Tabela 29.	Wyniki porównania pośredniego dla ARR uzyskane w ramach analizy klinicznej.....	55
Tabela 30.	Skuteczność DMT – ARR – dane w obliczeniach analizy ekonomicznej.....	56
Tabela 31.	Występowanie zaburzeń tarczycy w terapii alemtuzumabem – dane z badań klinicznych.....	59

Tabela 32.	Występowanie pierwotnej małopłytkowości immunologicznej w terapii alemtuzumabem – dane z badań klinicznych	59
Tabela 33.	Występowanie zakażeń wirusem herpes w terapii alemtuzumabem – dane z badań klinicznych	60
Tabela 34.	Działania niepożądane związane z terapią alemtuzumabem – dane uwzględnione w analizie ekonomicznej	60
Tabela 35.	Odsetek chorych przerywających leczenie FNG i NAT w badaniach klinicznych	63
Tabela 36.	Przerywanie leczenia w badaniu FREEDOMS I	64
Tabela 37.	Roczne prawdopodobieństwo przerywania leczenia – dane w analizie ekonomicznej	64
Tabela 38.	Dodatkowe kursy leczenia alemtuzumabem w badaniach klinicznych	65
Tabela 39.	Stosowanie innych DMT w badaniach klinicznych dla alemtuzumabu	66
Tabela 40.	Użyteczności stanów zdrowia z SM w zależności od EDSS na podstawie Kobelt 2017	69
Tabela 41.	Użyteczności stanów zdrowia w zależności od EDSS na podstawie Selmaj 2017	70
Tabela 42.	Wartości współczynników regresji dla użyteczności z badania Orme 2017	70
Tabela 43.	Użyteczności stanów zdrowia chorych z SM uzyskane na podstawie algorytmu Orme 2007	71
Tabela 44.	Użyteczności stanów zdrowia pacjentów w zależności od punktacji w skali EDSS w odnalezionych badaniach	71
Tabela 45.	Użyteczności stanów zdrowia w zależności od EDSS obliczone na podstawie Selmaj 2017 i Orme 2007	73
Tabela 46.	Spadek użyteczności stanu zdrowia dla rzutów wymagających i niewymagających hospitalizacji w odnalezionych badaniach	74
Tabela 47.	Spadek użyteczności stanu zdrowia dla rzutów ogółem w odnalezionych badaniach	74
Tabela 48.	Spadek użyteczności stanu zdrowia dla rzutów – dane w obliczeniach analizy	76
Tabela 49.	Spadek użyteczności związany z występowaniem działań niepożądanych	77
Tabela 50.	Spadek użyteczności stanów zdrowia opiekunów chorych z SM na podstawie UK MS Survey	77
Tabela 51.	Spadek użyteczności stanów zdrowia opiekunów chorych z SM w badaniu Acaster 2013	78
Tabela 52.	Spadek użyteczności stanów zdrowia opiekunów chorych z SM w analizach ekonomicznych korzystających z badania Acaster 2013	78
Tabela 53.	Cena preparatu Lemtrada w analizie ekonomicznej	80
Tabela 54.	Cena preparatów Gilenya oraz Tysabri w analizie ekonomicznej na podstawie wykazu leków refundowanych	81
Tabela 55.	Cena preparatów Gilenya oraz Tysabri w analizie ekonomicznej na podstawie DGL NFZ [zł]	81
Tabela 56.	Roczne koszty terapii FNG i NAT	81
Tabela 57.	Ceny dodatkowych DMT (w terapii alemtuzumabem) uwzględnionych w analizie	82
Tabela 58.	Roczny koszt dodatkowej terapii DMT w analizie ekonomicznej	82
Tabela 59.	Koszt premedykacji – dane w obliczeniach analizy	83
Tabela 60.	Koszty jednostkowe za osobodzień związane z podaniem leków w programie lekowym	84
Tabela 61.	Koszty związane z podaniem leków – dane w obliczeniach analizy ekonomicznej	84
Tabela 62.	Koszt diagnostyki i monitorowania terapii	85
Tabela 63.	Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 2012-2016 na podstawie danych GUS	87
Tabela 64.	Wartość przeciętnego wynagrodzeń w roku 2012, 2015 i 2016 oraz obliczone na tej podstawie wskaźniki zmiany	87
Tabela 65.	Kategorie kosztowe uwzględnione w badaniu Selmaj 2017	88
Tabela 66.	Pacjenci korzystający z opieki formalnej – dane z badania Selmaj 2017	89
Tabela 67.	Koszty niepełnosprawności (roczne) – dane z badania Selmaj 2017 [zł]	89
Tabela 68.	Koszty niepełnosprawności (roczne) – dane w analizie ekonomicznej na podstawie Selmaj 2017 [zł]	90
Tabela 69.	Koszty niepełnosprawności ponoszone przez płatnika i pacjentów – dane w analizie ekonomicznej na podstawie Selmaj 2017 [zł]	91
Tabela 70.	Kategorie kosztowe uwzględnione w badaniu Szmurło 2014	91
Tabela 71.	Zużycie zasobów dla kosztów bezpośrednich niemedycznych – dane z badania Szmurło 2014	92
Tabela 72.	Koszty niepełnosprawności w badaniu Szmurło 2014 [zł]	92

Tabela 73. Koszty niepełnosprawności z perspektywy NFZ oraz NFZ + pacjent na podstawie badania Szmurło 2014 [zł]	92
Tabela 74. Koszty niepełnosprawności z perspektywy NFZ oraz NFZ + pacjent – dane w analizie ekonomicznej na podstawie Szmurło 2014 [zł].....	93
Tabela 75. Koszty niepełnosprawności (roczne) – finalne dane w analizie ekonomicznej [zł].....	94
Tabela 76. Koszt leczenia rzutu SM niewymagającego hospitalizacji – koszt wizyty lekarskiej	95
Tabela 77. Koszt leczenia rzutu SM niewymagającego hospitalizacji – koszt leków.....	96
Tabela 78. Koszt leczenia rzutu SM w warunkach szpitalnych	96
Tabela 79. Koszt leczenia rzutu SM – badanie Selmaj 2017	97
Tabela 80. Koszt leczenia rzutu SM – dane w analizie ekonomicznej.....	98
Tabela 81. Roczny koszt leczenia zaburzeń tarczycy w analizie ekonomicznej.....	99
Tabela 82. Koszt leczenia ITP - kortykosteroidy	100
Tabela 83. Koszt leczenia ITP – podanie kortykosteroidów	100
Tabela 84. Koszt leczenia ITP – podanie dożylnie immunoglobulin.....	101
Tabela 85. Koszt leczenia ITP w analizie ekonomicznej	101
Tabela 86. Koszt leczenia infekcji wirusem Herpes w analizie ekonomicznej	102
Tabela 87. Koszt leczenia PML – koszt plazmaferezy	102
Tabela 88. Koszty jednostkowe za osobodzień związane z podaniem leków	103
Tabela 89. Łączny koszt leczenia zdarzenia PML.....	103
Tabela 90. Łączny koszt leczenia zdarzenia PML.....	104
Tabela 91. Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy.....	109
Tabela 92. Wyniki oceny klinicznej.....	112

[Redacted content]

[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
Tabela 150. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline.....	218
Tabela 151. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane Library.....	219
Tabela 152. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w pozostałych bazach danych oraz stronach internetowych agencji HTA.....	219
Tabela 153. Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia w bazie Medline	222
Tabela 154. Charakterystyka badań włączonych do analizy użyteczności stanów zdrowia odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania	223
Tabela 155. Strategia wyszukiwania polskich badań obserwacyjnych, rejestrów i baz danych zastosowanie w bazie Medline.....	226
Tabela 156. Strategia wyszukiwania polskich badań kosztowych zastosowanie w bazie Medline.....	227
Tabela 157. Roczne prawdopodobieństwa przejść między stopniami niepełnosprawności wg EDSS u chorych z RRMS – dane z badania TEMSO oraz z rejestru London Ontario (aktywne SM)	228
Tabela 158. Roczne prawdopodobieństwa przejść między stopniami niepełnosprawności wg EDSS u chorych z RRMS – dane z badania TOWER oraz z rejestru London Ontario (aktywne SM)	228
Tabela 159. Roczne prawdopodobieństwa przejść między stopniami niepełnosprawności wg EDSS u chorych z RRMS – dane z badań TEMSO i TOWER oraz z rejestru London Ontario (aktywne SM)	228
Tabela 160. Roczne prawdopodobieństwa przejść między stopniami niepełnosprawności wg EDSS u chorych z RRMS – dane z badania AFFIRM (ITT) oraz z rejestru London Ontario (SM ogółem).....	229
Tabela 161. Roczne prawdopodobieństwa przejść między stopniami niepełnosprawności wg EDSS u chorych z RRMS – dane z badania TEMSO i TOWER oraz z rejestru London Ontario (SM ogółem).....	229
Tabela 162. Roczne prawdopodobieństwa przejść między stopniami niepełnosprawności wg EDSS u chorych z RRMS – dane z badania TEMSO i TOWER	230
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
Tabela 165. Ceny DMT z programu B.29 w analizie ekonomicznej - podsumowanie	232
Tabela 166. Cena mitoksantronu w analizie BIA.....	233
Tabela 167. Ceny leków zawierających acyklowir na podstawie wykazu leków refundowanych	233
Tabela 168. Ceny leków zawierających acyklowir – koszt jednostkowy w analizie ekonomicznej	234
Tabela 169. Ceny leków zawierających metyloprednizolon (dożylny) na podstawie wykazu leków refundowanych.....	235
Tabela 170. Ceny leków zawierających metyloprednizolon – koszt jednostkowy w analizie ekonomicznej.....	235
Tabela 171. Ceny leków zawierających metyloprednizolon (doustny) na podstawie wykazu leków refundowanych.....	235
Tabela 172. Ceny leków zawierających metyloprednizolon (doustny) – koszt jednostkowy w analizie ekonomicznej.....	236
Tabela 173. Koszt leczenia rzutu SM niewymagającego hospitalizacji – ceny leków zawierających prednizon	236
Tabela 174. Ceny leków zawierających prednizon – koszt jednostkowy w analizie ekonomicznej	236
Tabela 175. Ceny leków zawierających deksametazon w dawce 20 mg na podstawie wykazu leków refundowanych.....	237
Tabela 176. Koszt leczenia rzutu SM niewymagającego hospitalizacji – ceny leków zawierających hormony tarczycy	237
Tabela 177. Ceny leków zawierających hormony tarczycy – koszt jednostkowy w analizie ekonomicznej.....	238

Tabela 178. Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej na podstawie tablic trwania życia239
Tabela 179. Wartości parametrów przyjęte w modelu ekonomicznym241
Tabela 180. Parametry zmieniane w porównaniu z BSC249
Tabela 181. Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego250

Spis wykresów

[Redacted content]

Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat modelu stosowanego w niniejszej analizie	26
Rysunek 2. Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego	221
Rysunek 3. Schemat selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego	223

15. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 130.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	rozd. 5
2. analizę wrażliwości	rozd. 6 i 7
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	rozd. A.3.1 i A.8
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	rozd. 5
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	rozd. 2 i 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	załącznik do analizy
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	nie dotyczy
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	<ol style="list-style-type: none"> 1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka
§ 5.6	
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	<ol style="list-style-type: none"> 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 2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...) 3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik k, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.
§ 5.7	
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	rozd. 2.10
§ 5.8	
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	rozd. 3.6 i A.3.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	
2. uzasadnienie zakresów zmienności	rozd. 6
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	rozd. 2.5
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	
§ 5.11	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	rozd. 2.6
§ 5.12	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	rozd. A.3.1 i A.3.2

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	rozd. 13

ANEKS A.

A.1. Wyniki analizy ekonomicznej dla porównana z natalizumabem stosowanym przez maksymalnie 60 miesięcy

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

A.2. Wyniki analizy ekonomicznej dla porównania z BSC

W niniejszym rozdziale w formie tabelarycznej przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej dla porównania z terapią BSC. Przedstawiono również dane wejściowe dla parametrów, które dla porównania z BSC różnią się od wartości opisanych w rozdziale 3.

A.2.1. Dane źródłowe

Charakterystyka populacji

Dla porównań w populacji pacjentów przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych lub braku skuteczności dane zostały wyznaczone na podstawie odsetków pacjentów przerywających terapię w 3 roku dla poszczególnych interwencji. W przypadku pacjentów przerywających leczenie NAT z powodu przekroczenia maksymalnego 5-letniego czasu trwania terapii dane wyznaczone na podstawie odsetków pacjentów leczonych na początku 6 roku. Następnie dane zostały przeskalowane by odsetki reprezentowały populację włączaną do analizy (odsetki sumowały się do 100%).

Tabela 138.
Charakterystyka początkowa pacjentów dla porównania z BSC – niepełnosprawność wg EDSS

Parametr	EDSS 0	EDSS 1	EDSS 2	EDSS 3	EDSS 4	EDSS 5	EDSS 6	EDSS 7	EDSS 8	EDSS 9
Pacjenci przerywający leczenie NAT z powodu braku skuteczności lub działań niepożądanych										
Odsetek	6,8%	27,2%	27,5%	19,9%	8,4%	3,8%	5,4%	0,8%	0,3%	< 0,1%
Pacjenci przerywający leczenie FNG z powodu braku skuteczności lub działań niepożądanych										
Odsetek	6,2%	25,1%	26,3%	19,9%	8,6%	4,4%	7,6%	1,2%	0,5%	< 0,1%
Pacjenci przerywający leczenie NAT z powodu przyczyn administracyjnych										
Odsetek	12,0%	32,8%	24,8%	14,5%	5,0%	2,6%	6,2%	1,2%	0,8%	< 0,1%

Tabela 139.
Charakterystyka początkowa pacjentów dla porównania z BSC – wiek oraz płeć

Parametr	Wiek [lata]	Proporcja liczby kobiet do mężczyzn
Pacjenci przerywający leczenie NAT z powodu braku skuteczności lub działań niepożądanych		
Wartość	37,12	2:1
Pacjenci przerywający leczenie FNG z powodu braku skuteczności lub działań niepożądanych		
Wartość	37,12	2:1
Pacjenci przerywający leczenie NAT z powodu przyczyn administracyjnych		
Wartość	40,12	2:1

Efektywność interwencji

Skuteczność terapii BSC określono na podstawie danych z przeprowadzonej analizy klinicznej [2]. Dodatkowo w celu określenia skuteczności dla MTX wykorzystano dane z analizy ekonomicznej dla tego leku ocenionej przez AOTMiT [111]. Na potrzeby obliczeń wyznaczono średnią ważoną udziałami leków skuteczność BSC w każdej z trzech podgrup. Udziały leków przyjęto na podstawie wyników badania ankietowanego lub danych z zagranicznych badań i rejestrów – szczegóły znajdują się w analizie wpływu na budżet.

Tabela 140.
Skuteczność terapii BSC w dodatkowych obliczeniach analizy ekonomicznej

Zmiana na terapię	Odsetek	CDP-6	ARR
Przerywający NAT z powodu braku skuteczności / działań niepożądanych			
FNG	■	■	■
MTX	■	■	■
B.29	■	■	■
Średnia	100%	■	■

Zmiana na terapię	Odsetek	CDP-6	ARR
Przerywający FNG z powodu braku skuteczności / działań niepożądanych			
NAT	██████	0,46	0,31
MTX	██████	0,38	0,34
B.29	██████	0,58	0,66
Średnia	100%	0,52	0,49
Przerywający NAT z przyczyn administracyjnych			
Fumaran dimetylu	██████	0,62	0,50
Interferony	██████	0,48	0,72
Octan glatiramery	██████	0,87	0,66
Teryflunomid	██████	0,79	0,67
Średnia	100%	0,63	0,52

Przerywanie leczenia

W obliczeniach dodatkowych analizy uwzględniono przerywanie leczenia z powodu braku skuteczności lub działań niepożądanych dla terapii FNG i NAT. W przypadku pozostałych leków z terapii BSC przyjęto dane na podstawie analizy ekonomicznej dla MTX [111] lub dla produktu Plegridy [112]. Zgodnie ze strukturą modelu wszyscy pacjenci przerywają leczenie w przypadku progresji do postaci SPMS choroby lub zgonu.

Tabela 141. Przerywanie terapii BSC w dodatkowych obliczeniach analizy ekonomicznej z powodu braku skuteczności / działań niepożądanych

Zmiana na terapię	Odsetek	Pierwsze 2 lata	Kolejne lata
Przerywający NAT z powodu braku skuteczności / działań niepożądanych			
FNG	██████	9,94%	7,38%
MTX	██████	6,01%	6,01%
B.29	██████	7,67%	7,67%
Średnia	100%	9,38%	7,36%
Przerywający FNG z powodu braku skuteczności / działań niepożądanych			
NAT	██████	6,26%	6,26%
MTX	██████	6,01%	6,01%
B.29	██████	7,67%	7,67%
Średnia	100%	6,97%	6,97%

Zmiana na terapię	Odsetek	Pierwsze 2 lata	Kolejne lata
Przerywający NAT z przyczyn administracyjnych			
Fumaran dimetylu	█████	n/a	n/a
Interferony	█████	7,80%	7,80%
Octan glatirameru	█████	7,27%	7,27%
Teryflunomid	█████	n/a	n/a
Średnia	100%	7,54%^a	7,54%^a

a) na podstawie danych dla dwóch leków

Koszt terapii

Koszt terapii BSC obliczono ██, zgodnie z cenami leków obliczonymi w rozdziale 3.7.1 oraz A.5.

Tabela 142.
Koszt terapii BSC w dodatkowych obliczeniach analizy ekonomicznej

Zmiana na terapię	Odsetek	Koszt / 4 tygodnie		Koszt roczny	
		█████	█████	█████	█████
Przerywający NAT z powodu braku skuteczności / działań niepożądanych					
FNG	78,83%	█████	█████	█████	█████
MTX	4,88%	█████	█████	█████	█████
B.29	16,29%	█████	█████	█████	█████
Średnia	100%	█████	█████	█████	█████
Przerywający FNG z powodu braku skuteczności / działań niepożądanych					
NAT	49,76%	█████	█████	█████	█████
MTX	0,00%	█████	█████	█████	█████
B.29	50,24%	█████	█████	█████	█████
Średnia	100%	█████	█████	█████	█████
Przerywający NAT z przyczyn administracyjnych					
Fumaran dimetylu	87,50%	█████	█████	█████	█████
Interferony	4,17%	█████	█████	█████	█████
Octan glatirameru	4,17%	█████	█████	█████	█████
Teryflunomid	4,17%	█████	█████	█████	█████
Średnia	100%	█████	█████	█████	█████

A.2.2. Wyniki oceny klinicznej

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

Wyniki oceny ekonomicznej

[Redacted]

[Redacted]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

A.3. Strategie wyszukiwania

A.3.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego dokonano systematycznego przeszukania następujących baz danych oraz stron agencji HTA:

- Medline (przez PubMed) [113],
- Cochrane Library [114],
- DARE, NHS EED oraz HTA (wyszukanie przez stronę CRD, *Centre for Reviews and Dissemination*) [115],
- CEA Registry (CEAR, *Cost-Effectiveness Analyses Registry*) [116],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [117],
- NHS Evidence [118] oraz NICE [119],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [120],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [121],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [122].

Przeszukanie przeprowadzono w dniu 16 stycznia 2018 r. Zaimplementowane strategie zawierały słowa kluczowe określające rozważaną interwencję. W bazach Medline i Cochrane Library zaimplementowano słowa klucze pozwalające zawęzić wyszukiwanie do analiz ekonomicznych w populacji chorych z SM. W bazie ISPOR oraz na stronie NHS Evidence dokonano zawężenia wyszukiwania do analiz kosztowych i ekonomicznych bądź raportów HTA.

Kryteria włączenia odnalezionych analiz ekonomicznych do przeglądu obejmowały:

- populacja pacjentów ze stwardnieniem rozsianym,
- alemtuzumab jako interwencja oceniana lub jeden z komparatorów,
- dostępne wyniki w zakresie QALY, LY, liczby unikniętych rzutów lub liczby lat bez progresji.

Szczegółowe strategie oraz wyniki wyszukiwania przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 150.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	ADEM OR "Multiple Sclerosis"[Mesh] OR MS OR demyelinating disease* OR myelo optic neuropathy OR neuromyelitis optica OR optic neuritis OR Acute Disseminated OR Encephalomyelitis OR "Acute Disseminated Encephalomyelitis" OR transverse myelitis OR SPMS OR RRMS OR multiple sclerosis OR disseminated sclerosis OR sclerosis multiplex	400 449

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#2	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model"	1 082 869
#3	lemtrada OR alemtuzumab	2 600
#4	#1 AND #2 AND #3	20
Data przeszukania: 16.01.2018		

Tabela 151.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane Library

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	ADEM OR MS OR demyelinating disease* OR myelo optic neuropathy OR neuromyelitis optica OR optic neuritis OR Acute Disseminated OR Encephalomyelitis OR "Acute Disseminated Encephalomyelitis" OR transverse myelitis OR SPMS OR RRMS OR multiple sclerosis OR disseminated sclerosis OR sclerosis multiplex	32 103
#2	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model"	65 842
#3	lemtrada OR alemtuzumab	480
#4	#1 AND #2 AND #3	23
Data przeszukania: 16.01.2018		

Tabela 152.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w pozostałych bazach danych oraz stronach internetowych agencji HTA

Baza danych / agencja HTA	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
DARE, NHS EED, HTA	lemtrada OR alemtuzumab	36
CEAR	lemtrada	0
	alemtuzumab	3
ISPOR	lemtrada [cost studies]	0 / 1a
	alemtuzumab [cost studies]	16 / 26a
NHS Evidence	lemtrada	33
	alemtuzumab [economic evaluation, health technology assessment]	15
NICE	lemtrada	1
	alemtuzumab	18
CADTH	lemtrada	6
	alemtuzumab	27
PBAC	lemtrada	16
	alemtuzumab	5

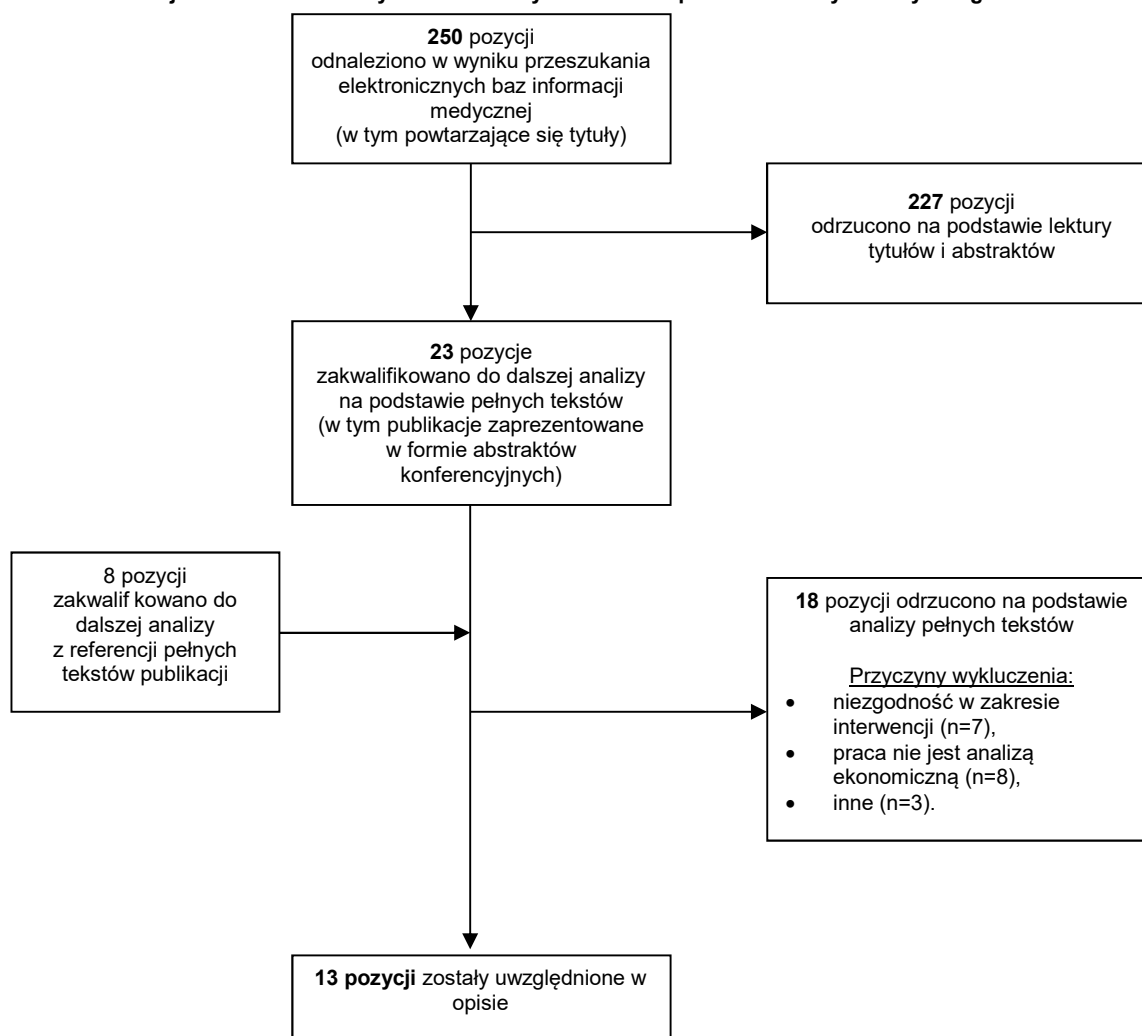
Baza danych / agencja HTA	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
SMC	lemtrada	1
	alemtuzumab	3
Data przeszukania: 16.01.2018		

a) w bazie ISPOR słowa klucz w tytule / abstrakcie

W wyniku przeprowadzonego przeszukania zidentyfikowano łącznie 250 publikacji (razem z ewentualnymi powtórzeniami). Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na poziomie tytułów i abstraktów, przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Na tym etapie uwzględniono także analizy z referencji nieuwzględnione we wcześniejszych etapach przeszukania oraz prace odnalezione w sposób niesystematyczny na etapie prac nad analizą ekonomiczną. Łącznie na poziomie pełnych tekstów przeanalizowano 31 publikacji. Po odrzuceniu prac niespełniających przyjętych kryteriów włączenia ostatecznie do przeglądu włączono i przedstawiono wyniki 13 analiz ekonomicznych.

Na poniższym diagramie przedstawiono proces selekcji analiz ekonomicznych. Charakterystyka odnalezionych i włączonych do przeglądu analiz ekonomicznych, wraz z ich wynikami w zakresie uzyskanych efektów zdrowotnych znajduje się w rozdziale A.8 (Tabela 181).

Rysunek 2.
Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego



A.3.2. Użyteczności

W celu odnalezienia wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w analizie przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy Medline (przez PubMed [113]). Ostatnie przeszukanie za pomocą przyjętej strategii przeprowadzono w dniu 15 grudnia 2017 roku.

Kryterium włączenia publikacji / badań do przeglądu było raportowanie w publikacji danych o jakości życia (w zakresie, który może być interpretowany w odniesieniu do użyteczności stanów zdrowia – przy wykorzystaniu zwalidowanych kwestionariuszy (EQ-5D, SF-36, SF-6D, HUI lub standardowo przyjętych metod handlowania czasem lub metody loterii) u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, z uwzględnieniem stanów zdrowia wykorzystanych w dostosowywanym modelu.

Szczegółowe strategie oraz wyniki wyszukiwania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 153.
Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia w bazie Medline

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#3	#1 AND #2	878
#2	eq-5d OR "eq 5d" OR euroqol OR "short form survey" OR "short form 36" OR "short-form 36" OR sf-36 OR "sf 36" OR sf-6d OR "sf 6d" OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble" OR "health utility index" OR HUI	45 606
#1	ADEM OR "Multiple Sclerosis"[Mesh] OR MS OR demyelinating disease* OR myelo optic neuropathy OR neuromyelitis optica OR optic neuritis OR Acute Disseminated OR Encephalomyelitis OR "Acute Disseminated Encephalomyelitis" OR transverse myelitis OR SPMS OR RRMS OR multiple sclerosis OR disseminated sclerosis OR sclerosis multiplex	398 703
Data ostatniego przeszukania: 15.12.2017		

Oprócz systematycznego przeszukania bazy Medline dodatkowo przeprowadzono uzupełniające niesystematyczne przeszukanie, w ramach którego przeszukano:

- zasoby sieci Internet za pomocą wyszukiwarki Google,
- dane wykorzystane w innych odnalezionych analizach ekonomicznych (zagranicznych, rozdz. A.3.1 oraz polskich ocenionych przez AOTMiT [44, 111, 112, 123–141]).

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeszukania bazy Medline zidentyfikowano łącznie 878 publikacji (razem z ewentualnymi powtórzeniami). Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na poziomie tytułów i abstraktów, przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Na tym etapie uwzględniono także analizy z referencji nieuwzględnione we wcześniejszych etapach przeszukania oraz prace odnalezione w sposób niesystematyczny. Łącznie na poziomie pełnych tekstów przeanalizowano 173 publikacje. Po odrzuceniu prac niespełniających przyjętych kryteriów włączenia ostatecznie do przeglądu włączono i przedstawiono wyniki 28 publikacji.

Na poniższym diagramie przedstawiono proces selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia. Charakterystyka odnalezionych i włączonych do przeglądu prac znajduje się w Tabeli 154. Szczegółowe dane z tych badań przedstawiono w rozdziale 3.6.

Rysunek 3.
Schemat selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego

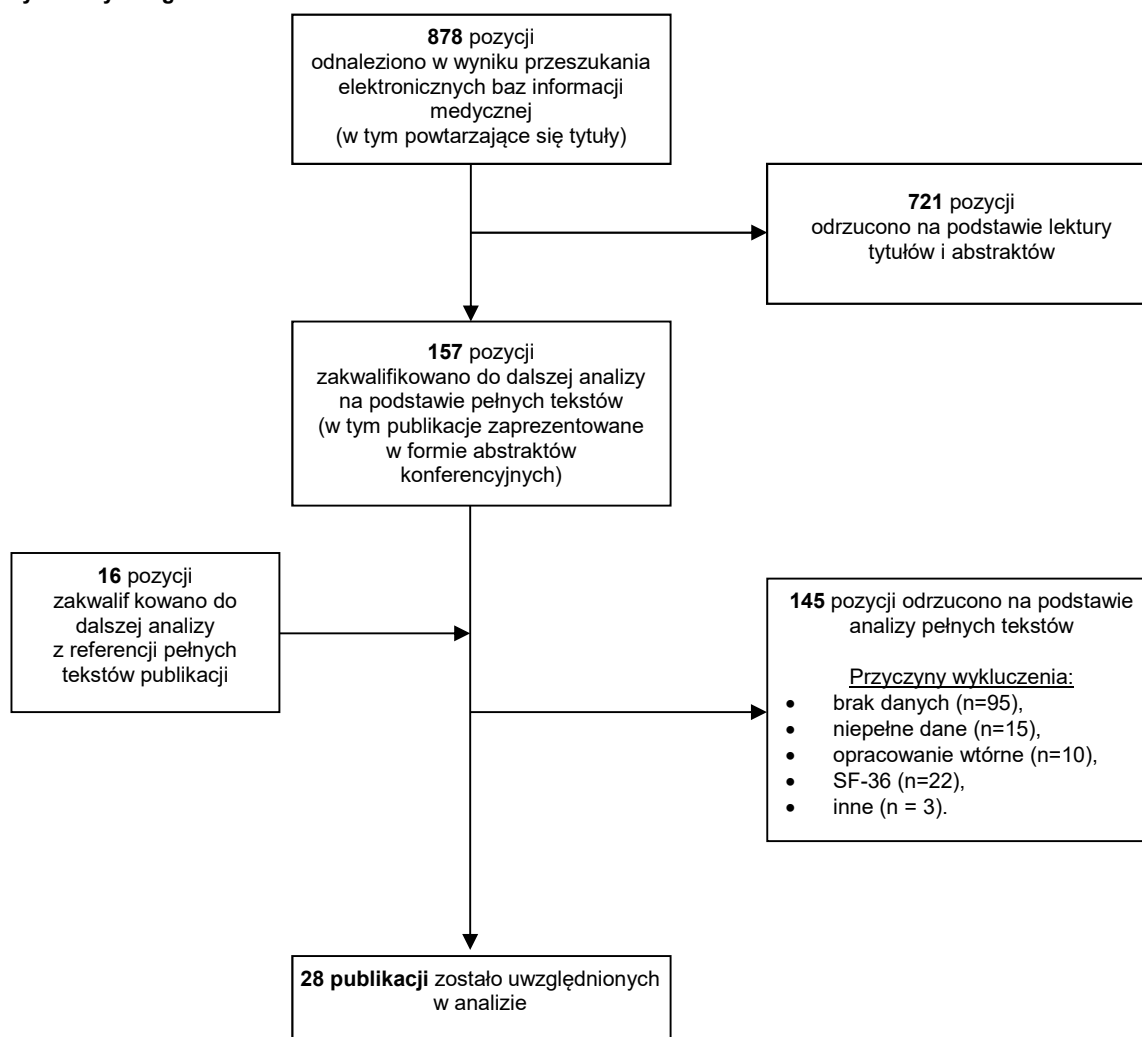


Tabela 154.
Charakterystyka badań włączonych do analizy użyteczności stanów zdrowia odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania

Badanie	Metoda pomiaru	Opis badania / charakterystyka
Użyteczności stanów zdrowia EDSS – badania w obliczeniach analizy		
Selmaj 2017 [50]	EQ-5D	<p>Cel badania: ocena jakości życia oraz wyznaczenia kosztów związanych z chorobą wśród pacjentów z SM</p> <p>Badania grupa: pacjenci z SM we wszystkich stopniach zaawansowania EDSS</p> <p>Charakterystyka grupy: 411 osób, średni wiek 40 lat, 73,5% kobiet, 63,7% z RRMS, średni EDSS 3,5</p> <p>Państwo: Polska</p> <p>Publikacja należy do cyklu publikacji z opracowania Kobelt 2017 [49]</p>
Orme 2007 [51]	EQ-5D	<p>Cel badania: ocena wpływu progresji niesprawności na jakość życia</p> <p>Badania grupa: ogólna grupa osób z SM, badanie ankietowe</p> <p>Charakterystyka grupy: 2708 osób, średni wiek 51,4 lat, 74,5% kobiet, 35,5% z RRMS, 59,6% z EDSS w zakresie 4–6,5</p> <p>Państwo: Wielka Brytania</p>

Badanie	Metoda pomiaru	Opis badania / charakterystyka
Użyteczności stanów zdrowia EDSS – pozostałe badania włączone do przeglądu		
Fisk 2005 [54]	EQ-5D, HUI-3, SF-6D	Cel badania: ocena przydatności trzech metod pomiaru użyteczności stanów zdrowia ze względu na poziom niepełnosprawności mierzony skalą EDSS Badania grupa: chorzy z dwóch ośrodków leczenia SM Charakterystyka grupy: 187 osób, średni wiek 51 lat, 75% kobiet, 40% z RRMS, mediana EDSS: 6,0 Państwo: Australia
Fogarty 2013 [55]	EQ-5D (wersja 5L)	Cel badania: ocena zależności między EDSS a użytecznościami stanów zdrowia w nowej wersji EQ-5D Badania grupa: chorzy z SM leczenia ambulatoryjnie w jednym ośrodku Charakterystyka grupy: 214 osób, średni wiek 47,8 lat, 66,4% kobiet, 52,8% z RRMS, średni EDSS 3,6 Państwo: Irlandia
Hawton 2016 [56]	EQ-5D, SF-6D	Cel badania: wyznaczenie jakości życia pacjentów z SM w zależności od kluczowych cech demograficznych i klinicznych Badania grupa: długoterminowe, prospektywne, kohortowe badanie osób ze stwardnieniem rozsianym w Devon i Cornwall Charakterystyka grupy: 1441 osób, średni wiek 50,7 lat, 73,9% kobiet, 42% z RRMS, średni EDSS 4,3 Państwo: Wielka Brytania
Kobelt 2006 [52]	EQ-5D	Cel badania: ocena jakości życia oraz wyznaczenia kosztów związanych z chorobą wśród pacjentów z SM Badania grupa: pacjenci z SM we wszystkich stopniach zaawansowania EDSS Państwo: Austria, Belgia, Szwecja, Niemcy, Włochy, Holandia, Hiszpania, Szwajcaria, Wielka Brytania, Francja Na badanie składam się cykl 11 publikacji dla 10 państw
Kobelt 2017 [49]	EQ-5D	Cykl 17 publikacji dla 16 państw Cel badania: ocena jakości życia oraz wyznaczenia kosztów związanych z chorobą wśród pacjentów z SM Badania grupa: pacjenci z SM we wszystkich stopniach zaawansowania EDSS Państwo: Włochy, Austria, Rosja, Szwecja, Szwajcaria, Belgia, Niemcy, Czechy, Francja, Hiszpania, Węgry, Dania, Portugalia, Wielka Brytania, Holandia, Polska Na badanie składam się cykl 17 publikacji dla 16 państw (w tym Selmaj 2017 [50])
Kohlmann 2013 [61]	EQ-5D, VAS	Cel badania: ocena przydatności programu PSP (patient support programme) w identyfikacji potrzeb pacjentów z SM, biorąc pod uwagę, m.in. ich jakość życia Badania grupa: chorzy z SM uczestniczący w programie PSP BETAPLUS Charakterystyka grupy: 892 osoby, 61,9% kobiet, EDSS w zakresie 0–3 u 76,4% Państwo: Niemcy
Putzki 2009 [57]	EQ-5D	Cel badania: ocena jakości życia wśród osób z SM nieleczonych (nieotrzymujących terapii immunomodulującej przez co najmniej rok przed włączeniem do badania) oraz ocena wpływu poszczególnych terapii na jakość życia Badania grupa: pacjenci z SM biorący udział w obserwacyjnym badaniu klinicznym Charakterystyka grupy: 1157 osób, średni wiek 37,6 lat, 72,8% kobiet, 100% z RRMS, średni EDSS 2,0 Państwo: Niemcy
Ruutiainen 2016 [58]	EQ-5D, VAS	Cel badania: wyznaczenie kosztów i użyteczności pacjentów z SM oraz zbadanie wpływu nasilenia choroby i rzutów na te zmienne Badania grupa: pacjenci z rejestru SM Charakterystyka grupy: 553 osób, średni wiek 53,8 lat, 78,7% kobiet, 44,1% z RRMS, średni EDSS 4,0 Państwo: Finlandia
Svendsen 2012 [59]	EQ-5D	Cel badania: ocena kosztów leczenia SM oraz ocena jakości życia w zależności od zaawansowania choroby Badania grupa: chorzy z SM biorący udział w badaniu ankietowym Charakterystyka grupy: 423 osoby, 65,1% kobiet, 25,5% z RRMS, średni EDSS 4,3 Państwo: Norwegia
Tappenden 2009 [60]	HUI-3	Cel badania: Analiza ekonomiczna Badania grupa: chorzy z SM leczeni w jednym ośrodku Charakterystyka grupy: 784 osoby Państwo: Kanada

Badanie	Metoda pomiaru	Opis badania / charakterystyka
Spadek użyteczności dla rzutów – badania w obliczeniach analizy		
Orme 2007 [51]	EQ-5D	Charakterystyka powyżej
Maurer 2016 [62]	SF-6D, inne	Cel badania: badanie kliniczne Badania grupa: pacjenci z badań klinicznych TEMSO i TOWER
Prosser 2004 [63]	SG	Cel badania: analiza ekonomiczna Charakterystyka grupy: osoby z populacji ogólnej określające jakość życia dla stanów zdrowia związanych z MS Państwo: USA
Spadek użyteczności dla rzutów – pozostałe badania włączone do przeglądu		
Afolabi 2017 [64]	EQ-5D	Cel badania: ocena wpływu kładrybiny na jakość życia osób z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego Badania grupa: pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego biorący udział w badaniu randomizowanym CLARITY Charakterystyka grupy: 1184 osób Państwo: Wielka Brytania
Goodwin 2015 [65]	EQ-5D	Cel badania: wyznaczenie użyteczności przy użyciu MSIS-8D Badania grupa: pacjenci z SM Charakterystyka grupy: 1403 osób Państwo: Wielka Brytania
Grima 2000 [66]	HUI	Cel badania: ocena jakości życia u chorych z SM, ocena kosztów leczenia SM, ocena wpływu stopnia niepełnosprawności na jakość życia oraz koszty leczenia Badania grupa: pacjenci rekrutowani do badania podczas regularnych wizyt związanych z leczeniem w różnych stanach zdrowia (odpowiedź, rzut, remisja) Charakterystyka grupy: 195 osób, średni wiek 41 / 36 lat (remisja / rzut choroby), 74% kobiet (wśród chorych z rzutem choroby), 100% z RRMS Państwo: Kanada
Hawton 2016 [56]	EQ-5D, SF-6D	Charakterystyka powyżej
Hemmett 2004 [67]	EQ-5D	Cel badania: Ocena postrzegania SM przez chorych w zależności od występujących objawów choroby Badania grupa: ogólna grupa chorych z SM zarejestrowana w bazie MS Trust Charakterystyka grupy: 1364 osoby; średni wiek ok. 52 lata Państwo: Wielka Brytania
Henriksson 2001 [68]	EQ-5D	Cel badania: ocena jakości życia oraz pomiar kosztów związanych z leczeniem SM Badania grupa: chorzy leczeni w jednym ośrodku Charakterystyka grupy: 413 osób, średni wiek 49 lat, 71% kobiet, 34% z RRMS Państwo: Szwecja
Kappos 2014 [69]	EQ-5D	Cel badania: badanie kliniczne Badania grupa: pacjenci z badania klinicznego DEFINE
Kita 2014 [70]	EQ-5D	Cel badania: Badanie kliniczne Badania grupa: pacjenci z badania klinicznego CONFIRM oraz DEFINE
Kobelt 2000 [71]	EQ-5D	Cel badania: Analiza ekonomiczna Charakterystyka grupy: 413 osób, średni EDSS 4,93 Państwo: Szwecja
Kobelt 2004 [72]	EQ-5D	Cel badania: Ocena postrzegania SM przez chorych w zależności od występujących objawów choroby Badania grupa: ogólna grupa chorych z SM zarejestrowana w bazie SM Trust Charakterystyka grupy: : 1909 osób, średni wiek 49,2 lata, 76,4% kobiet, 47,6% z RRMS Państwo: USA
Oleen-Burkey 2012 [73]	EQ-5D	Cel badania: Ocena wpływu rzutów choroby na jakość życia, koszty oraz ogólne funkcjonowanie chorych z SM Badania grupa: ogólna grupa chorych z SM biorących udział w badaniu ankietowym MS Watch Charakterystyka grupy: 711 osób, średni wiek 38 lat, 80,3% kobiet, 100% z RRMS, średni EDSS 4,1 Państwo: USA

Badanie	Metoda pomiaru	Opis badania / charakterystyka
Parkin 2000 [74]	EQ-5D, SF-36, inne	Cel badania: Analiza ekonomiczna Badania grupa: chorzy z SM badani podczas bezpośredniego wywiadu Charakterystyka grupy: 102 osoby, średni wiek 42 lata, 72% kobiet, 100% z RRMS Państwo: Wielka Brytania
Pentek 2012 [75]	EQ-5D	Cel badania: Ocena jakości życia oraz kosztów leczenia SM Badania grupa: chorzy leczeni ambulatoryjnie w dwóch ośrodkach Charakterystyka grupy: 66 osób, średni wiek 38 lat, 48% kobiet, 81% z RRMS, średni EDSS 1,9 Państwo: Węgry
Phillips 2016 [76]	EQ-5D	Cel badania: ocena wpływu daklizumabu HYP oraz aktywności choroby na jakość życia pacjentów z SM Badania grupa: chorzy z RRMS z badania SELECT Charakterystyka grupy: 600 osób, średni wiek 35,8 lat, 65,2% kobiet, 100% z RRMS, średni EDSS 2,7 Państwo: Czechy, Niemcy, Węgry, Indie, Polska, Rosja, Ukraina, Turcja, Wielka Brytania
Ruutiainen 2016 [58]	EQ-5D, VAS	Charakterystyka powyżej
Tappenden 2009 [60]	HUI-3	Charakterystyka powyżej
Versteegh 2016 [77]	EQ-5D	Cel badania: ocenę wpływu wykorzystania alternatywnych źródeł wartości użyteczności na wyniki analizy kosztów-efektywności Badania grupa: pacjenci z SM Charakterystyka grupy: 1295 osoby Państwo: Wielka Brytania

A.3.3. Polskie źródła danych

W celu dostosowania oryginalnego modelu do warunków polskich poszukiwano danych pozwalających na określenie:

- charakterystyki początkowej pacjentów,
- kosztów związanych z leczeniem stanów zdrowia (niepełnosprawność wg skali EDSS) oraz rzutów choroby.

W celu określenia wartości tych parametrów w dniu 28 września 2017 r. dokonano przeszukania bazy Medline (przez PubMed) [113] zgodnie ze strategiami przedstawionymi w poniższych tabelach.

Tabela 155.
Strategia wyszukiwania polskich badań obserwacyjnych, rejestrów i baz danych zastosowanie w bazie Medline

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#4	#1 AND #2 AND #3	192
#3	epidemiol* OR crosssection OR crosssectional OR "cross sectional" OR register OR longitudinal OR populationbased OR prospective OR retrospective OR registry OR registries OR observational OR longitudinal OR database	3 485 947
#2	poland OR polish	311 905
#1	multiple sclerosis OR sclerosis multiplex	75 647
Data przeszukania: 28.09.2017		

Tabela 156.
Strategia wyszukiwania polskich badań kosztowych zastosowanie w bazie Medline

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#4	#1 AND #2 AND #3	33
#3	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models" OR cost OR costs	1 285 901
#2	poland OR polish	311 905
#1	multiple sclerosis OR sclerosis multiplex	75 647
Data przeszukania: 28.09.2017		

Oprócz opisanego powyżej przeszukania bazy Medline dodatkowo przeanalizowano:

- badania odnalezione w ramach przeprowadzonej analizy wpływu na budżet [12],
- raporty HTA dostępne na stronie internetowej AOTMiT dla ocenionych interwencji stosowanych w leczeniu chorych ze stwardnieniem rozsianym [44, 111, 112, 123–141],
- artykuły opublikowane w czasopiśmie (archiwum dostępne na stronie internetowej wydawnictw w dniu 22 września 2017 r.):
 - Polski Przegląd Neurologiczny od roku 2005 [142],
 - Neurologia i Neurochirurgia Polska od roku 2010 [143],
- odnalezione materiały z konferencji naukowych [144, 145].

Ponadto w sposób niesystematyczny przeszukano zasoby Internetu za pomocą wyszukiwarki Google. Opis danych, odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania, które zostały wykorzystane w obliczeniach analizy ekonomicznej znajduje się w rozdziale 3.

A.4. Alternatywne dane dotyczące naturalnego przebiegu choroby

W niniejszym rozdziale przedstawiono macierze dotyczące prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia określającymi poziom niepełnosprawności (EDSS) dla postaci RRMS choroby, które są zaimplementowane do modelu a nie zostały wykorzystane w obliczeniach niniejszej analizy (rozdz. 3.2.1). Wybór źródła danych możliwy jest dla Użytkownika poprzez zmianę wartości parametru *Within RRMS disability progression source* na arkuszu 'Advanced Clinical Data'.

Poniżej zebrano macierze przejść między stanami zdrowia dla wariantów od 2 do 8, opisanymi w rozdziale 3.2.1 (Tabela 11).

Tabela 157.

Roczne prawdopodobieństwa przejść między stopniami niepełnosprawności wg EDSS u chorych z RRMS – dane z badania TEMSO oraz z rejestru London Ontario (aktywne SM)

EDSS w roku i	EDSS w roku i + 1									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	0,1721	0,4624	0,2616	0,0779	0,0214	0,0035	0,0009	0	0	0
1	0	0,7898	0,1423	0,0534	0,0057	0,0020	0,0055	0,0008	0,0004	0
2	0	0	0,8168	0,1497	0,0150	0,0067	0,0106	0,0006	0,0005	0
3	0	0	0	0,8390	0,0702	0,0196	0,0624	0,0048	0,0039	0
4	0	0	0	0	0,6524	0,1778	0,1524	0,0104	0,0069	0,0001
5	0	0	0	0	0	0,5374	0,4090	0,0300	0,0234	0,0002
6	0	0	0	0	0	0	0,8883	0,0562	0,0547	0,0007
7	0	0	0	0	0	0	0	0,7919	0,2039	0,0042
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0,9945	0,0055
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

Tabela 158.

Roczne prawdopodobieństwa przejść między stopniami niepełnosprawności wg EDSS u chorych z RRMS – dane z badania TOWER oraz z rejestru London Ontario (aktywne SM)

EDSS w roku i	EDSS w roku i + 1									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	0,3620	0,3908	0,1706	0,0533	0,0194	0,0025	0,0013	0,0001	0	0
1	0	0,7898	0,1423	0,0534	0,0057	0,0020	0,0055	0,0008	0,0004	0
2	0	0	0,8168	0,1497	0,0150	0,0067	0,0106	0,0006	0,0005	0
3	0	0	0	0,8390	0,0702	0,0196	0,0624	0,0048	0,0039	0
4	0	0	0	0	0,6524	0,1778	0,1524	0,0104	0,0069	0,0001
5	0	0	0	0	0	0,5374	0,4090	0,0300	0,0234	0,0002
6	0	0	0	0	0	0	0,8883	0,0562	0,0547	0,0007
7	0	0	0	0	0	0	0	0,7919	0,2039	0,0042
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0,9945	0,0055
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

Tabela 159.

Roczne prawdopodobieństwa przejść między stopniami niepełnosprawności wg EDSS u chorych z RRMS – dane z badań TEMSO i TOWER oraz z rejestru London Ontario (aktywne SM)

EDSS w roku i	EDSS w roku i + 1									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	0,2314	0,4182	0,2295	0,0827	0,0305	0,0046	0,0029	0,0002	0	0
1	0	0,7898	0,1423	0,0534	0,0057	0,0020	0,0055	0,0008	0,0004	0
2	0	0	0,8168	0,1497	0,0150	0,0067	0,0106	0,0006	0,0005	0

EDSS w roku i	EDSS w roku i + 1									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
3	0	0	0	0,8390	0,0702	0,0196	0,0624	0,0048	0,0039	0
4	0	0	0	0	0,6524	0,1778	0,1524	0,0104	0,0069	0,0001
5	0	0	0	0	0	0,5374	0,4090	0,0300	0,0234	0,0002
6	0	0	0	0	0	0	0,8883	0,0562	0,0547	0,0007
7	0	0	0	0	0	0	0	0,7919	0,2039	0,0042
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0,9945	0,0055
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

Tabela 160.

Roczne prawdopodobieństwa przejść między stopniami niepełnosprawności wg EDSS u chorych z RRMS – dane z badania AFFIRM (ITT) oraz z rejestru London Ontario (SM ogółem)

EDSS w roku i	EDSS w roku i + 1									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	0,2677	0,2567	0,3576	0,0849	0,0280	0,0040	0,0010	0	0	0
1	0	0,8164	0,1259	0,0430	0,0051	0,0026	0,0057	0,0008	0,0005	0
2	0	0	0,8341	0,1328	0,0147	0,0069	0,0104	0,0005	0,0004	0
3	0	0	0	0,8453	0,0637	0,0178	0,0643	0,0047	0,0040	0
4	0	0	0	0	0,6882	0,1548	0,1409	0,0094	0,0067	0,0001
5	0	0	0	0	0	0,5733	0,3753	0,0278	0,0233	0,0002
6	0	0	0	0	0	0	0,8940	0,0490	0,0563	0,0007
7	0	0	0	0	0	0	0	0,8068	0,1888	0,0044
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0,9945	0,0055
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

Tabela 161.

Roczne prawdopodobieństwa przejść między stopniami niepełnosprawności wg EDSS u chorych z RRMS – dane z badania TEMSO i TOWER oraz z rejestru London Ontario (SM ogółem)

EDSS w roku i	EDSS w roku i + 1									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	0,2314	0,4182	0,2295	0,0827	0,0305	0,0046	0,0029	0,0002	0	0
1	0	0,8164	0,1259	0,0430	0,0051	0,0026	0,0057	0,0008	0,0005	0
2	0	0	0,8341	0,1328	0,0147	0,0069	0,0104	0,0005	0,0004	0
3	0	0	0	0,8453	0,0637	0,0178	0,0643	0,0047	0,0040	0
4	0	0	0	0	0,6882	0,1548	0,1409	0,0094	0,0067	0,0001
5	0	0	0	0	0	0,5733	0,3753	0,0278	0,0233	0,0002
6	0	0	0	0	0	0	0,8940	0,0490	0,0563	0,0007
7	0	0	0	0	0	0	0	0,8068	0,1888	0,0044

EDSS w roku i	EDSS w roku i + 1									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0,9945	0,0055
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

Tabela 162.

Roczne prawdopodobieństwa przejść między stopniami niepełnosprawności wg EDSS u chorych z RRMS – dane z badania TEMSO i TOWER

EDSS w roku i	EDSS w roku i + 1									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	0,2314	0,4182	0,2295	0,0827	0,0305	0,0046	0,0029	0,0002	0	0
1	0,1223	0,3764	0,2900	0,1315	0,0605	0,0114	0,0072	0,0006	0,0001	0
2	0,0582	0,2516	0,3147	0,1978	0,1241	0,0315	0,0200	0,0018	0,0003	0
3	0,0282	0,1531	0,2653	0,2296	0,2017	0,0713	0,0453	0,0045	0,0010	0
4	0,0112	0,0764	0,1805	0,2187	0,2745	0,1381	0,0880	0,0099	0,0028	0
5	0,0037	0,0309	0,0982	0,1654	0,2957	0,2317	0,1479	0,0188	0,0077	0
6	0,0036	0,0307	0,0978	0,1652	0,2958	0,2322	0,1482	0,0188	0,0078	0
7	0,0020	0,0191	0,0703	0,1373	0,2828	0,2634	0,1683	0,0239	0,0328	0
8	0,0013	0,0131	0,0514	0,1088	0,2474	0,2702	0,1731	0,0200	0,1149	0
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

A.5. Koszty pozostałych leków w analizie

W niniejszym rozdziale przedstawiono dane na podstawie których obliczono koszty innych leków niż porównywane interwencje (Lemtrada, Gilenya, Tysabri), tj.:

- dodatkowe DMT (w terapii alemtuzumabem lub w terapii BSC),
- wykorzystywane w premedykacji przed cyklem leczenia alemtuzumabem.
- stosowane w leczeniu epizodów rzutu SM,
- stosowane w leczeniu działań niepożądanych.

A.5.1. Dodatkowe DMT

Leki z programu B.29

W niniejszym rozdziale przedstawiono dane na podstawie których obliczono koszt dodatkowych DMT (leki z programu B.29, które były stosowane w badaniach CARE MS). Biorąc po uwagę schematy dawkowania, każde z opakowań wystarcza na 4 tygodnie pełnej terapii.

cenę obliczono na podstawie danych z komunikatów DGL NFZ. Przeanalizowano dane za ostatnie 12 miesięcy. W przypadku fumaranu dimetylu uwzględniono opakowanie w docelowej dawce 240 mg, pominięto natomiast opakowanie w dawce 120 mg stosowane w pierwszych dniach terapii. Dla pozostałych leków uwzględniono dane o refundacji dla wszystkich dostępnych opakowań.

Jak wskazują dane refundacyjne (biorąc pod uwagę kwotę refundacji oraz liczbę zrefundowanych opakowań) cena części z dostępnych preparatów w 2017 r. utrzymywała się na stałym poziomie, z kolei dla niektórych mogła mieć miejsce obniżka ceny leku. W związku z tym zdecydowano się na obliczenie ceny na podstawie danych refundacyjnych za ostatni miesiąc (tj. grudzień 2017), z wykorzystaniem najnowszych dostępnych danych.

Tabela 163.
Ceny dodatkowych DMT w analizie ekonomicznej

Substancja czynna	Preparat	Dawka	Opakowanie	Sprzedaż opakowań XII 2017	Kwota refundacji XII 2017 [zł]	Średnia cena / opakowanie ^a
fumaran dimetylu	Tecfidera	240 mg	56 kaps.	1 929		
	Copaxone	20 mg/ml	28 amp-strz. a 1 ml	42		
octan glatirameru	Copaxone	40 mg/ml	12 amp-strz. a 1 ml	1 567		
	Remurel	20 mg/ml	28 amp-strz.	14		
interferon beta-1a	Avonex	30 mcg	4 amp-strz.	152		
	Rebif 44	44 mcg/0,5 ml	4 wkł. a 1,5 ml	485		
	Rebif 44	44 mcg/0,5 ml	12 amp-strz. a 0,5 ml	339		
	Avonex	30 mcg/0,5 ml	4 wstrz.	1 223		
interferon beta-1b	Betaferon	300 mcg	15 zest.	2 348		
	Extavia	250 mcg/ml	15 fiol.	110		
Peginterferon beta-1a	Plegridy	125 µg	2 amp.-strz.	6		
	Plegridy	125 µg	2 wstrz.	211		
	Plegridy	63 µg; 94 µg	2 amp.-strz.	2		
	Plegridy	63 µg; 94 µg	2 wstrz.	13		
teryflunomid	Aubagio	14 mg	28 tabl.	6		

a) jeżeli więcej niż jedno opakowanie cena ważona wielkością sprzedaży

cenę dodatkowych DMT przyjęto zgodnie z wynikającą z wykazu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych [81].

Tabela 164.
Ceny dodatkowych DMT w analizie ekonomicznej

Substancja czynna	Preparat	Dawka	Opakowanie	Cena hurtowa / limit finansowania	Średnia cena / opakowanie ^a
fumaran dimetylu	Tecfidera	240 mg	56 kaps.		

Substancja czynna	Preparat	Dawka	Opakowanie	Cena hurtowa / limit finansowania	Średnia cena / opakowanie ^a
octan glatirameru	Copaxone	20 mg/ml	28 amp-strz. a 1 ml	████████	████████
	Copaxone	40 mg/ml	12 amp-strz.po 1 ml	████████	████████
	Remurel	20 mg/ml	28 amp-strz.	████████	████████
interferon beta-1a	Avonex	30 mcg	4 amp-strz.	████████	████████
	Rebif 44	44 mcg/0,5 ml	4 wkł. a 1,5 ml	████████	████████
	Rebif 44	44 mcg/0,5 ml	12 amp-strz. a 0,5 ml	████████	████████
	Avonex	30 mcg/0,5 ml	4 wstrz.	████████	████████
interferon beta-1b	Betaferon	300 mcg	15 zest.	████████	████████
	Extavia	250 mcg/ml	15 fiol.	████████	████████
Peginterferon beta-1a	Plegridy	125 µg	2 amp.-strz.	████████	████████
	Plegridy	125 µg	2 wstrz.	████████	████████
	Plegridy	63 µg; 94 µg	2 amp.-strz.	████████	████████
	Plegridy	63 µg; 94 µg	2 wstrz.	████████	████████
teryflunomid	Aubagio	14 mg	28 tabl.	████████	████████

a) jeżeli więcej niż jedno opakowanie cena ważona liczbą zrefundowanych opakowań w grudniu 2017 r.

W kolejnym kroku w przypadku dostępności dla danego leku więcej niż jednego opakowania wyznaczono średnią cenę za opakowanie substancji, ważoną liczbą sprzedanych opakowań. Biorąc pod uwagę schematy dawkowania (na podstawie odpowiednich ChPL [146–153]) każde z opakowań pozwala na prowadzenie terapii przez 4 pełne tygodnie, w związku z czym takie podejście nie prowadzi do uzyskania błędnych kosztów.

Tabela 165.
Ceny DMT z programu B.29 w analizie ekonomicznej - podsumowanie

Substancja	Koszt opakowania (terapia 4 tygodniowa)	
	████████	████████
fumaran dimetylu	████████	████████
octan glatirameru	████████	████████
interferon beta-1a	████████	████████
interferon beta-1b	████████	████████
Peginterferon beta-1a	████████	████████
teryflunomid	████████	████████
Średnio leki z B.29	████████	████████

Mitoksantron

Koszt leczenia mitoksantronem określono na podstawie takich samych założeń jak w ocenionej przez AOTMiT analizie wpływu na budżet dla preparatu Gilenya [154]. W analizie tej, zgodnie z opisem danych, na podstawie informacji przekazanych przez eksperta klinicznego mitoksantron podawany jest w ramach hospitalizacji (grupa JGP A36) i rozliczany z NFZ jako leczenie MS bez wykazania leku do dodatkowej refundacji. Zgodnie z obowiązującym katalogiem NFZ [82] koszt takiej hospitalizacji jest równy 3 786 zł.

W niniejszej analizie, podobnie jak w analizie Gilenya, przyjęto że częstość podawania leku wynosi raz na 3 miesiące, co przekłada się na roczny koszt terapii równy 15 144 zł.

Tabela 166.
Cena mitoksantronu w analizie BIA

Nazwa i kod grupy	Wartość punktowa	Cena punktu	Koszt jednostkowy [zł]	Częstość podania	Koszt roczny [zł]
A36, Choroby demielinizacyjne	3 786	1,00 zł	3 786	raz na 3 miesiące	15 144

A.5.2. Acyklowir

Lek ten jest wykorzystywany w ramach premedykacji (profilaktyka zakażeń wirusem Herpes) oraz leczenia działań niepożądanych (infekcja wirusem Herpes) i jest dostępny dla pacjenta w ramach wykazu leków refundowanych [4].

Zgodnie z założeniami analizy w ramach premedykacji dawka dobową leku wynosi 200 mg podawane 2 razy na dobę. W ramach wyznaczenia kosztu uwzględniono 2 opakowania, które dostępne są dawce 200 mg i ze względu na schemat dawkowania w ramach premedykacji będą prawdopodobnie najczęściej stosowanymi przez pacjentów. W ramach leczenia zakażenia wirusem Herpes dawka dobową leku wynosi 800 mg podawane 4 razy na dobę. W ramach wyznaczenia kosztu uwzględniono 2 opakowania, które dostępne są dawce 800 mg i ze względu na schemat dawkowania będą prawdopodobnie najczęściej stosowanymi przez pacjentów.

Tabela 167.
Ceny leków zawierających acyklowir na podstawie wykazu leków refundowanych

Nazwa, postać i dawka	Opakowanie	EAN	Cena detaliczna	Limit finansowania	Dopłata NFZ	Dopłata pacjenta
200 mg						
Heviran, tabl. powł., 200 mg	30 szt.	5909990840014	15,65	12,35	6,17	9,48
Hascovir, tabl., 200 mg	30 szt.	5909991049515	13,75	12,35	6,17	7,58

Nazwa, postać i dawka	Opakowanie	EAN	Cena detaliczna	Limit finansowania	Dopłata NFZ	Dopłata pacjenta
800 mg						
Hascovir, tabl., 800 mg	30 szt.	5909990835782	42,60	42,60	21,30	21,30
Heviran, tabl. powł., 800 mg	30 szt.	5909990840229	49,40	49,40	24,70	24,70

W dalszej kolejności w celu wyznaczenia kosztów jednostkowych (za tabletkę) wykorzystano dane refundacyjne NFZ dotyczące liczby zrefundowanych opakowań za ostatni rok dla którego były dostępne dane (tj. za cały rok 2017) [81]. Podsumowanie obliczeń zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 168.
Ceny leków zawierających acyklowir – koszt jednostkowy w analizie ekonomicznej

EAN	Koszt za tabletkę		Zrefundowane opakowania	Średni koszt za tabletkę	
	NFZ	Pacjent		NFZ	Pacjent
200 mg					
5909990840014	6,17	9,48	153 285	6,17 zł	9,10 zł
5909991049515	6,17	7,58	37 991		
800 mg					
5909990835782	21,30	21,30	38 498	24,34 zł	24,34 zł
5909990840229	24,70	24,70	325 418		

A.5.3. Metyloprednizolon

Lek ten jest wykorzystywany w ramach premedykacji oraz działań niepożądanych (ITP, PML) i jest dostępny dla pacjenta w ramach wykazu leków refundowanych [4].

Zgodnie z założeniami analizy w ramach premedykacji oraz leczenia PML (w fazie podawania dożylnego) dobową dawkę leku wynosi 1 000 mg na dobę. W ramach leczenia ITP dobową dawkę leku wynosi 30 mg/kg m.c., co po uwzględnieniu masy ciała w populacji docelowej (71,58 kg) przekłada się na łączną dawkę dobową równą 2 147 mg leku.

Biorąc pod uwagę wielkość dawki cenę jednostkową metyloprednizolonu (1 000 mg) podawanego dożylnie obliczono biorąc pod uwagę ceny trzech dostępnych dla pacjenta opakowań zawierających 500 lub 1 000 mg leku.

Tabela 169.
Ceny leków zawierających metyloprednizolon (dożylny) na podstawie wykazu leków refundowanych

Nazwa, postać i dawka	Opakowanie	EAN	Cena detaliczna	Limit finansowania	Dopłata NFZ	Dopłata pacjenta
Solu-Medrol ^a , 500 mg	1 fiol. z prosz. + 1 fiol. z rozp.	5909990236718	43,44	32,61	29,41	14,03
Solu-Medrol ^a , 1000 mg	1 fiol. z prosz. + 1 fiol. z rozp.	5909990236817	98,73	65,22	62,02	36,71
Meprelon ^b , 1000 mg	1 fiol. + 1 amp.	5909990939220	65,22	65,22	62,02	3,20

a) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; b) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji

W dalszej kolejności w celu wyznaczenia kosztów jednostkowych (za 1 000 mg) wykorzystano dane refundacyjne NFZ dotyczące liczby zrefundowanych opakowań za ostatni rok dla którego były dostępne dane (tj. za cały rok 2017) [81]. Podsumowanie obliczeń zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 170.
Ceny leków zawierających metyloprednizolon – koszt jednostkowy w analizie ekonomicznej

EAN	Koszt za 1 000 mg		Zrefundowane opakowania	Średni koszt za 1 000 mg	
	NFZ	Pacjent		NFZ	Pacjent
5909990236718	29,41	14,03	859 ^a		
5909990236817	62,02	36,71	1 352	61,48 zł	25,38 zł
5909990939220	62,02	3,20	742		

a) przy obliczaniu średniego ważonego kosztu za 1 000 mg uwzględniono połowę z tej liczby, ze względu na niższą dawkę

W leczeniu PML do zakończenia leczenia dożylnym metyloprednizolonem podawany jest on doustnie. Dostępnych jest 7 opakowań leku zawierających tabletki do podawania doustnego

Tabela 171.
Ceny leków zawierających metyloprednizolon (doustny) na podstawie wykazu leków refundowanych

Nazwa, postać i dawka	Opakowanie	EAN	Cena detaliczna	Limit finansowania	Dopłata NFZ	Dopłata pacjenta
Medrol, tabl., 16 mg	50 szt.	5909990683215	43,94	43,94	32,56	11,38
Medrol, tabl., 4 mg	30 szt.	5909990683123	9,26	8,03	4,83	4,43
Meprelon, tabl., 16 mg	30 szt.	5909990835539	28,99	28,99	22,16	6,83
Meprelon, tabl., 4 mg	30 szt.	5909990834501	8,10	8,03	4,83	3,27
Meprelon, tabl., 8 mg	30 szt.	5909990834464	15,41	15,41	12,00	3,41
Metypred, tabl., 16 mg	30 szt.	5909990316618	32,10	32,10	25,27	6,83
Metypred, tabl., 4 mg	30 szt.	5909990316519	9,21	8,03	4,83	4,38

W dalszej kolejności w celu wyznaczenia kosztów jednostkowych (za 1 mg) wykorzystano dane refundacyjne NFZ dotyczące liczby zrefundowanych opakowań za ostatni rok dla którego były dostępne dane (tj. za cały rok 2017) [81]. Podsumowanie obliczeń zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 172.
Ceny leków zawierających metyloprednizolon (doustny) – koszt jednostkowy w analizie ekonomicznej

EAN	Koszt za opak.		Zrefundowane opakowania	Zrefundowane mg	Średni koszt za 1 mg	
	NFZ	Pacjent			NFZ	Pacjent
5909990683215	32,56	11,38	3 744	2 995 200		
5909990683123	4,83	4,43	46 697	5 603 640		
5909990835539	22,16	6,83	1 419	681 120		
5909990834501	4,83	3,27	36 573	4 388 760	0,04 zł	0,03 zł
5909990834464	12,00	3,41	15 648	3 755 520		
5909990316618	25,27	6,83	159 315	76 471 200		
5909990316519	4,83	4,38	1 113 486	133 618 320		

A.5.4. Prednizon

Lek ten jest wykorzystywany w ramach leczenia rzutów SM (niewymagających hospitalizacji) oraz działań niepożądanych (PML) i jest dostępny dla pacjenta w ramach wykazu leków refundowanych [4].

Tabela 173.
Koszt leczenia rzutu SM niewymagającego hospitalizacji – ceny leków zawierających prednizon

Nazwa, postać i dawka	Opakowanie	EAN	Cena detaliczna	Limit finansowania	Dopłata NFZ	Dopłata pacjenta
Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	5909990170715	13,75	13,75	10,55	3,20
Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	5909990170616	8,32	1,18	0,00	8,32
Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	5909990405312	20,34	11,84	8,64	11,70
Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	5909990405411	27,95	23,68	19,41	8,54
Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	5909990641192	29,60	29,6	24,27	5,33
Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	5909990641185	12,09	5,92	2,72	9,37

W dalszej kolejności w celu wyznaczenia kosztów jednostkowych (za 1 mg) wykorzystano dane refundacyjne NFZ dotyczące liczby zrefundowanych opakowań za ostatni rok dla którego były dostępne dane (tj. za cały rok 2017) [81]. Podsumowanie obliczeń zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 174.
Ceny leków zawierających prednizon – koszt jednostkowy w analizie ekonomicznej

EAN	Koszt za opak.		Zrefundowane opakowania	Zrefundowane mg	Średni koszt za 1 mg	
	NFZ	Pacjent			NFZ	Pacjent
5909990170715	32,56	11,38	32 440	3 244 000		
5909990170616	4,83	4,43	36 795	735 900	0,05 zł	0,04 zł
5909990405312	22,16	6,83	288 157	57 631 400		
5909990405411	4,83	3,27	167 408	66 963 200		

EAN	Koszt za opak.		Zrefundowane opakowania	Zrefundowane mg	Średni koszt za 1 mg	
	NFZ	Pacjent			NFZ	Pacjent
5909990641192	12,00	3,41	139 981	69 990 350		
5909990641185	25,27	6,83	196 460	19 646 000		

A.5.5. Deksametazon

Lek ten jest wykorzystywany w ramach leczenia działań niepożądanych (ITP) i są dostępny dla pacjenta w ramach wykazu leków refundowanych [4]. Ze względu na przyjęty schemat dawkowania w leczeniu ITP w obliczeniach przyjęto, że wszyscy pacjenci będą stosować tabletki w dawce 20 mg (największa dawka spośród dostępnych).

Tabela 175.

Ceny leków zawierających deksametazon w dawce 20 mg na podstawie wykazu leków refundowanych

Nazwa, postać i dawka	Opakowanie	EAN	Cena detaliczna	Limit finansowania	Dopłata NFZ	Dopłata pacjenta
Dexamethasone KRKA, tabl., 20 mg	20 szt.	5909991297763	286,81	286,81	258,37	28,44

A.5.6. Leki zawierające hormony tarczycy

Leki te są wykorzystywane w ramach leczenia działań niepożądanych (zaburzenia tarczycy) i są dostępne dla pacjenta w ramach wykazu leków refundowanych [4].

Tabela 176.

Koszt leczenia rzutu SM niewymagającego hospitalizacji – ceny leków zawierających hormony tarczycy

Nazwa, postać i dawka	Opak.	EAN	Cena detaliczna	Limit finansowania	Dopłata NFZ	Dopłata pacjenta
Eltroxin, tabl., 100 µg	100 szt.	5909990001712	16,49	14,94	7,83	8,66
Eltroxin, tabl., 50 µg	100 szt.	5909990001613	13,14	7,47	3,91	9,23
Euthyrox N 100, tabl., 100 µg	100 szt.	5909991051426	14,97	14,94	7,83	7,14
Euthyrox N 100, tabl., 100 µg	50 szt.	5909991051419	8,25	7,47	3,91	4,34
Euthyrox N 112 µg, tabl., 112 µg	50 szt.	5909990719006	8,65	8,37	4,39	4,26
Euthyrox N 125, tabl., 125 µg	100 szt.	5909991051525	18,05	18,05	9,16	8,89
Euthyrox N 125, tabl., 125 µg	50 szt.	5909991051518	9,34	9,34	4,90	4,44
Euthyrox N 137 µg, tabl., 137 µg	50 szt.	5909990719037	9,78	9,78	4,91	4,87
Euthyrox N 150, tabl., 150 µg	100 szt.	5909991051624	19,51	19,51	8,84	10,67
Euthyrox N 150, tabl., 150 µg	50 szt.	5909991051617	10,89	10,89	5,56	5,33
Euthyrox N 175, tabl., 175 µg	50 szt.	5909991051716	12,77	12,77	6,55	6,22
Euthyrox N 200, tabl., 200 µg	50 szt.	5909991051815	13,78	13,78	6,67	7,11

Nazwa, postać i dawka	Opak.	EAN	Cena detaliczna	Limit finansowania	Dopłata NFZ	Dopłata pacjenta
Euthyrox N 25, tabl., 25 µg	100 szt.	5909991051129	8,23	3,74	0,54	7,69
Euthyrox N 25, tabl., 25 µg	50 szt.	5909991051112	5,64	1,87	0,00	5,64
Euthyrox N 50, tabl., 50 µg	100 szt.	5909991051228	12,00	7,47	3,91	8,09
Euthyrox N 50, tabl., 50 µg	50 szt.	5909991051211	6,59	3,74	0,54	6,05
Euthyrox N 75, tabl., 75 µg	100 szt.	5909991051327	13,61	11,21	5,88	7,73
Euthyrox N 75, tabl., 75 µg	50 szt.	5909991051310	7,63	5,60	2,40	5,23
Euthyrox N 88 µg, tabl., 88 µg	50 szt.	5909990718986	7,92	6,58	3,38	4,54
Letrox 100, tabl., 100 µg	50 szt.	5909990168910	7,92	7,47	3,91	4,01
Letrox 125, tabl., 125 µg	50 szt.	5909991107307	9,34	9,34	4,90	4,44
Letrox 150, tabl., 150 µg	50 szt.	5909990820610	11,22	11,21	5,88	5,34
Letrox 50, tabl., 50 µg	50 szt.	5909990374014	6,53	3,74	0,54	5,99
Letrox 75, tabl., 75 µg	50 szt.	5909991107260	5,86	5,60	2,40	3,46

W dalszej kolejności w celu wyznaczenia kosztów jednostkowych (za dzień terapii, przy założeniu dawkowania 1 tabletki dziennie) wykorzystano dane refundacyjne NFZ dotyczące liczby zrefundowanych opakowań za ostatni rok dla którego były dostępne dane (tj. za cały rok 2017) [81]. Podsumowanie obliczeń zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 177.
Ceny leków zawierających hormony tarczycy – koszt jednostkowy w analizie ekonomicznej

EAN	Koszt za 1 tabletkę		Zrefundowane opakowania	Zrefundowane tabletki	Średni koszt za 1 dzień	
	NFZ	Pacjent			NFZ	Pacjent
5909990001712	0,08 zł	0,09 zł	35 090	3 509 000		
5909990001613	0,04 zł	0,09 zł	36 043	3 604 300		
5909991051426	0,08 zł	0,07 zł	478 624	47 862 375		
5909991051419	0,08 zł	0,09 zł	513 381	25 669 045		
5909990719006	0,09 zł	0,09 zł	363 761	18 188 070		
5909991051525	0,09 zł	0,09 zł	215 880	21 587 950		
5909991051518	0,10 zł	0,09 zł	299 530	14 976 495		
5909990719037	0,10 zł	0,10 zł	164 503	8 225 150	0,06 zł	0,09 zł
5909991051624	0,09 zł	0,11 zł	83 347	8 334 700		
5909991051617	0,11 zł	0,11 zł	149 947	7 497 350		
5909991051716	0,13 zł	0,12 zł	120 157	6 007 825		
5909991051815	0,13 zł	0,14 zł	58 080	2 904 000		
5909991051129	0,01 zł	0,08 zł	371 951	37 195 100		
5909991051112	0,00 zł	0,11 zł	491 205	24 560 265		
5909991051228	0,04 zł	0,08 zł	555 553	55 555 275		

EAN	Koszt za 1 tabletkę		Zrefundowane opakowania	Zrefundowane tabletki	Średni koszt za 1 dzień	
	NFZ	Pacjent			NFZ	Pacjent
5909991051211	0,01 zł	0,12 zł	683 717	34 185 825		
5909991051327	0,06 zł	0,08 zł	610 049	61 004 895		
5909991051310	0,05 zł	0,10 zł	735 594	36 779 675		
5909990718986	0,07 zł	0,09 zł	705 678	35 283 900		
5909990168910	0,08 zł	0,08 zł	592 498	29 624 920		
5909991107307	0,10 zł	0,09 zł	212 974	10 648 700		
5909990820610	0,12 zł	0,11 zł	163 358	8 167 900		
5909990374014	0,01 zł	0,12 zł	770 014	38 500 720		
5909991107260	0,05 zł	0,07 zł	508 287	25 414 350		

A.6. Tablice trwania życia

W poniższej tabeli zestawiono dane z polskich tablic trwania życia [35] oraz wyznaczone średnie bazowe ryzyko zgonu w populacji analizy przy uwzględnieniu jej charakterystyki (udział kobiet i mężczyzn, rozdz. 3.1).

Tabela 178.
Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej na podstawie tablic trwania życia

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu			Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu		
	Mężczyźni	Kobiety	Razem		Mężczyźni	Kobiety	Razem
0	0,00448	0,00355	0,00386	51	0,00739	0,00276	0,00430
1	0,00024	0,00024	0,00024	52	0,00813	0,00306	0,00475
2	0,00019	0,00015	0,00016	53	0,00893	0,00340	0,00524
3	0,00016	0,00009	0,00011	54	0,00981	0,00377	0,00578
4	0,00013	0,00008	0,00010	55	0,01075	0,00417	0,00636
5	0,00011	0,00008	0,00009	56	0,01177	0,00461	0,00700
6	0,00010	0,00008	0,00009	57	0,01286	0,00508	0,00767
7	0,00010	0,00008	0,00009	58	0,01402	0,00559	0,00840
8	0,00010	0,00007	0,00008	59	0,01526	0,00614	0,00918
9	0,00010	0,00006	0,00007	60	0,01657	0,00673	0,01001
10	0,00011	0,00006	0,00008	61	0,01795	0,00737	0,01090
11	0,00011	0,00007	0,00008	62	0,01939	0,00804	0,01182
12	0,00012	0,00008	0,00009	63	0,02089	0,00877	0,01281
13	0,00014	0,00009	0,00011	64	0,02244	0,00954	0,01384
14	0,00019	0,00011	0,00014	65	0,02406	0,01036	0,01493
15	0,00025	0,00014	0,00018	66	0,02572	0,01124	0,01607

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu			Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu		
	Mężczyźni	Kobiety	Razem		Mężczyźni	Kobiety	Razem
16	0,00035	0,00017	0,00023	67	0,02746	0,01216	0,01726
17	0,00047	0,00021	0,00030	68	0,02929	0,01315	0,01853
18	0,00060	0,00022	0,00035	69	0,03123	0,01420	0,01988
19	0,00072	0,00022	0,00039	70	0,03332	0,01535	0,02134
20	0,00081	0,00021	0,00041	71	0,03561	0,01662	0,02295
21	0,00087	0,00020	0,00042	72	0,03814	0,01805	0,02475
22	0,00090	0,00021	0,00044	73	0,04096	0,01971	0,02679
23	0,00092	0,00022	0,00045	74	0,04412	0,02166	0,02915
24	0,00093	0,00024	0,00047	75	0,04766	0,02397	0,03187
25	0,00096	0,00025	0,00049	76	0,05161	0,02673	0,03502
26	0,00099	0,00025	0,00050	77	0,05602	0,02999	0,03867
27	0,00102	0,00026	0,00051	78	0,06090	0,03383	0,04285
28	0,00106	0,00027	0,00053	79	0,06627	0,03829	0,04762
29	0,00111	0,00030	0,00057	80	0,07212	0,04340	0,05297
30	0,00118	0,00032	0,00061	81	0,07847	0,04920	0,05896
31	0,00125	0,00035	0,00065	82	0,08531	0,05568	0,06556
32	0,00134	0,00038	0,00070	83	0,09266	0,06284	0,07278
33	0,00143	0,00042	0,00076	84	0,10051	0,07070	0,08064
34	0,00153	0,00046	0,00082	85	0,10888	0,07925	0,08913
35	0,00164	0,00050	0,00088	86	0,11781	0,08851	0,09828
36	0,00176	0,00055	0,00095	87	0,12730	0,09850	0,10810
37	0,00190	0,00060	0,00103	88	0,13741	0,10925	0,11864
38	0,00206	0,00067	0,00113	89	0,14818	0,12081	0,12993
39	0,00225	0,00074	0,00124	90	0,15959	0,13318	0,14198
40	0,00246	0,00083	0,00137	91	0,17184	0,14652	0,15496
41	0,00272	0,00092	0,00152	92	0,18480	0,16077	0,16878
42	0,00301	0,00103	0,00169	93	0,19848	0,17594	0,18345
43	0,00333	0,00116	0,00188	94	0,21289	0,19205	0,19900
44	0,00370	0,00130	0,00210	95	0,22802	0,20909	0,21540
45	0,00410	0,00145	0,00233	96	0,24387	0,22704	0,23265
46	0,00453	0,00162	0,00259	97	0,26043	0,24590	0,25074
47	0,00501	0,00181	0,00288	98	0,27768	0,26564	0,26965
48	0,00553	0,00201	0,00318	99	0,29562	0,28623	0,28936
49	0,00610	0,00224	0,00353	100+	0,31421	0,30764	0,30983
50	0,00671	0,00249	0,00390	-	-	-	-

A.7. Parametry modelu

W poniższych tabelach zestawiono wartości parametrów uwzględnionych w obliczeniach analizy ekonomicznej.

Tabela 179.
Wartości parametrów przyjęte w modelu ekonomicznym

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Analiza wrażliwości	Opis
TimeHorizon	Lifetime (50)	-	-	10	Długość horyzontu czasowego w latach
Discount rate (outcomes)	3,5%	-	-	0%	Współczynnik dyskonta dla efektów zdrowotnych
Discount rate (costs)	5,0%	-	-	0%	Współczynnik dyskonta dla efektów kosztów
EDSS distribution (RRMS)	EDDS 0	3,13%	-	Dirichleta	Rozkład początkowy pacjentów pomiędzy stany niepełnosprawności w skali EDSS
	EDDS 1	20,55%	-	Dirichleta	
	EDDS 2	28,32%	-	Dirichleta	
	EDDS 3	26,32%	-	Dirichleta	
	EDDS 4	15,41%	-	Dirichleta	
	EDDS 5	5,76%	-	Dirichleta	
	EDDS 6	0,50%	-	Dirichleta	
	EDDS 7	0,00%	-	Dirichleta	
	EDDS 8	0,00%	-	Dirichleta	
	EDDS 9	0,00%	-	Dirichleta	
Female to Male ratio	2,00	-	Beta	-	Współczynnik proporcji liczby kobiet do liczby mężczyzn
Age of cohort	35,12	0,3	Normalny	-	Średni wiek początkowy pacjentów

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Analiza wrażliwości	Opis
Hazard ratio on disability progression – Lemtrada	0,35	0,18	Log-normalny	0,22 / 0,57	HR dla progresji choroby dla poszczególnych leków
Hazard ratio on disability progression – Tysabri	0,46	0,16	Log-normalny	0,33 / 0,64 / 0,35	
Hazard ratio on disability progression – Gilenya	0,67	0,18	Log-normalny	0,51 / 0,87	
Annualised treatment effect on relapse rate – Lemtrada	0,31	0,06	Log-normalny	0,26 / 0,37	HR dla częstotliwości rzutów choroby dla poszczególnych leków
Annualised treatment effect on relapse rate – Tysabri	0,31	0,05	Log-normalny	0,27 / 0,36	
Annualised treatment effect on relapse rate – Gilenya	0,45	0,06	Log-normalny	0,40 / 0,51	
Relative risk of relapse leading to hospitalisation - Lemtrada	1	-	-	-	HR dla ryzyka względnego wystąpienia rzutu wymagającego hospitalizacji dla poszczególnych leków
Relative risk of relapse leading to hospitalisation – Tysabri	1	-	-	-	
Relative risk of relapse leading to hospitalisation – Gilenya	1	-	-	-	
Relative risk of relapse leading to hospitalisation – Pooled Comparator	1	-	-	-	
Annual withdrawal rates – Lemtrada	0,00%	-	-	-	Roczne prawdopodobieństwo przerwania terapii dla Lemtrada
Annual withdrawal rates – Tysabri	6,26%	0,006	Beta	0%	Roczne prawdopodobieństwo przerwania terapii dla Tysabri
Annual withdrawal rates – Gilenya	9,94%	0,010	Beta	0%	Roczne prawdopodobieństwo przerwania terapii dla Gilenya

Parametr		Średnia	SE	Rozkład	Analiza wrażliwości	Opis
Natural history costs – public payer costs	EDDS 0	4 691,24	469,12	Gamma	2 053,56	Koszty NFZ dla stanów zdrowia w podziale na stany niepełnosprawności choroby mierzone w skali EDSS
	EDDS 1	7 148,80	714,88	Gamma	2 502,77	
	EDDS 2	6 478,19	647,82	Gamma	2 797,97	
	EDDS 3	8 058,11	805,81	Gamma	3 319,92	
	EDDS 4	11 206,84	1 120,68	Gamma	4 333,86	
	EDDS 5	11 727,89	1 172,79	Gamma	3 512,44	
	EDDS 6	10 782,44	1 078,24	Gamma	6 194,90	
	EDDS 7	7 208,15	720,82	Gamma	17 433,85	
	EDDS 8	6 816,43	681,64	Gamma	22 580,58	
	EDDS 9	12 129,25	1 212,92	Gamma	31 706,08	
Natural history costs – patient costs	EDDS 0	0,00	0,00	Gamma	0,00	Koszty pacjenta dla stanów zdrowia w podziale na stany niepełnosprawności choroby mierzone w skali EDSS
	EDDS 1	0,00	0,00	Gamma	0,00	
	EDDS 2	0,00	0,00	Gamma	0,00	
	EDDS 3	1 547,24	154,72	Gamma	637,46	
	EDDS 4	409,33	40,93	Gamma	158,30	
	EDDS 5	1 228,50	122,85	Gamma	367,93	
	EDDS 6	722,30	72,23	Gamma	414,99	
	EDDS 7	387,38	38,74	Gamma	936,94	
	EDDS 8	2 119,32	211,93	Gamma	7 020,60	
	EDDS 9	2 837,96	283,80	Gamma	7 418,48	

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Analiza wrażliwości	Opis	
Natural history costs – societal costs	EDDS 0	692,87	69,29	Gamma	4 777,30	Koszty społeczne dla stanów zdrowia w podziale na stany niepełnosprawności choroby mierzone w skali EDSS
	EDDS 1	4 839,89	483,99	Gamma	8 513,34	
	EDDS 2	7 381,76	738,18	Gamma	16 427,78	
	EDDS 3	19 128,72	1 912,87	Gamma	32 742,35	
	EDDS 4	23 976,22	2 397,62	Gamma	44 661,09	
	EDDS 5	27 449,54	2 744,95	Gamma	49 193,96	
	EDDS 6	47 145,10	4 714,51	Gamma	53 274,60	
	EDDS 7	56 494,18	5 649,42	Gamma	67 247,96	
	EDDS 8	74 657,39	7 465,74	Gamma	68 055,31	
	EDDS 9	130 265,25	13 026,53	Gamma	81 704,65	
Direct cost of relapse – no hospital relapse	80,77 (120,04)	8,08 (12,00)	Gamma	80,77 / 3 786,00 (120,04 / 3 786,00)	Koszt leczenia rzutu dla rzutów nie wymagających leczenia szpitalnego – perspektywa NFZ (NFZ + pacjent)	
Direct cost of relapse – hospital relapse	3 786,00 (3 786,00)	378,60 (378,60)	Gamma	80,77 / 3 786,00 (120,04 / 3 786,00)	Koszt leczenia rzutu dla rzutów wymagających leczenia szpitalnego – perspektywa NFZ (NFZ + pacjent)	
Societal cost of relapse – no hospital relapse	1 989,04	198,90	Gamma	1 591,23 / 2 386,84	Koszty społeczne dla rzutów nie wymagających leczenia szpitalnego – perspektywa społeczna	
Societal cost of relapse – hospital relapse	1 989,04	198,90	Gamma	1 591,23 / 2 386,84	Koszty społeczne dla rzutów wymagających leczenia szpitalnego – perspektywa społeczna	
Acquisition costs (1 st year) – Tysabri	66 812,07 (86 918,78)	-	-	-	Koszt leku Tysabri w pierwszym roku terapii	
Acquisition costs (subsequent years) – Tysabri	66 812,07 (86 918,78)	-	-	-	Koszt leku Tysabri w kolejnych latach terapii	
Acquisition costs (1 st year) – Gilenya	80 415,82 (92 675,57)	-	-	-	Koszt leku Gilenya w pierwszym roku terapii	

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Analiza wrażliwości	Opis	
Acquisition costs (subsequent years) – Gilenya	████████	-	-	-	Koszt leku Gilenya w kolejnych latach terapii ██████████	
Administration costs (1 st year) – Lemtrada	████████	-	-	-	Koszt podania leku Lemtrada w pierwszym roku terapii wraz z kosztem premedykacji – perspektywa NFZ (NFZ + pacjent)	
Administration costs (subsequent years) – Lemtrada	████████	-	-	-	Koszt podania leku Lemtrada w kolejnych latach terapii wraz z kosztem premedykacji – perspektywa NFZ (NFZ + pacjent)	
Administration costs (1 st year) – Tysabri	████████	-	-	-	Koszt podania leku Tysabri w pierwszym roku terapii	
Administration costs (subsequent years) – Tysabri	████████	-	-	-	Koszt podania leku Tysabri w kolejnych latach terapii	
Administration costs (1 st year) – Gilenya	██████	-	-	-	Koszt podania leku Gilenya w pierwszym roku terapii	
Administration costs (subsequent years) – Gilenya	██████	-	-	-	Koszt podania leku Gilenya w kolejnych latach terapii	
Monitoring costs (1 st year) – Lemtrada	████████	-	-	-	Koszt monitorowania dla terapii Lemtrada w pierwszym roku	
Monitoring costs (subsequent years) – Lemtrada	████████	-	-	-	Koszt monitorowania dla terapii Lemtrada w kolejnych latach	
Monitoring costs (1 st year) – Tysabri	████████	-	-	-	Koszt monitorowania dla terapii Tysabri w pierwszym roku	
Monitoring costs (subsequent years) – Tysabri	████████	-	-	-	Koszt monitorowania dla terapii Tysabri w kolejnych latach	
Monitoring costs (1 st year) – Gilenya	████████	-	-	-	Koszt monitorowania dla terapii Gilenya w pierwszym roku	
Monitoring costs (subsequent years) – Gilenya	████████	-	-	-	Koszt monitorowania dla terapii Gilenya w kolejnych latach	
Additional DMT cost, Years 3+ – Lemtrada	████████	-	-	-	Koszt dodatkowych leków DMT stosowanych od trzeciego roku terapii lekiem Lemtrada ██████████	
Adverse event costs	Autoimmune thyroid-related adverse event	567,58 (600,72)	56,76 (60,07)	Gamma	-	Koszt leczenia działań niepożądanych – perspektywa NFZ (NFZ + pacjent)
	Herpes zoster	89,34 (113,68)	8,93 (11,36)	Gamma	-	
	ITP (weighted by severity)	8 967,21 (9 142,93)	896,72 (914,29)	Gamma	-	
	Progressive multifocal leukoencephalopathy	12 017,07 (12 175,13)	1 201,71 (1 217,51)	Gamma	-	

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Analiza wrażliwości	Opis	
Utility values – RRMS	EDDS 0	0,943	0,094	Gamma	0,927 / 0,870	Użyteczności stanów zdrowia dla poszczególnych stanów niepełnosprawności mierzonych w skali EDSS – postać RRMS choroby
	EDDS 1	0,896	0,090	Gamma	0,880 / 0,799	
	EDDS 2	0,835	0,084	Gamma	0,819 / 0,705	
	EDDS 3	0,754	0,075	Gamma	0,738 / 0,574	
	EDDS 4	0,774	0,077	Gamma	0,758 / 0,610	
	EDDS 5	0,686	0,069	Gamma	0,670 / 0,518	
	EDDS 6	0,683	0,068	Gamma	0,667 / 0,460	
	EDDS 7	0,632	0,063	Gamma	0,616 / 0,297	
	EDDS 8	0,343	0,034	Gamma	0,327 / -0,049	
	EDDS 9	0,046	0,005	Gamma	0,030 / -0,195	
Utility values – SPMS	EDDS 0	0,898	0,016	Gamma	0,927 / 0,825	Użyteczności stanów zdrowia dla poszczególnych stanów niepełnosprawności mierzonych w skali EDSS – postać SPMS choroby
	EDDS 1	0,851	0,016	Gamma	0,880 / 0,754	
	EDDS 2	0,790	0,016	Gamma	0,819 / 0,660	
	EDDS 3	0,709	0,016	Gamma	0,738 / 0,529	
	EDDS 4	0,729	0,016	Gamma	0,758 / 0,565	
	EDDS 5	0,641	0,016	Gamma	0,670 / 0,473	
	EDDS 6	0,638	0,016	Gamma	0,667 / 0,415	
	EDDS 7	0,587	0,016	Gamma	0,616 / 0,252	
	EDDS 8	0,298	0,016	Gamma	0,327 / -0,094	
	EDDS 9	0,001	0,016	Gamma	0,030 / -0,240	
Disutility per non-hospital relapse	-0,009	0,001	Gamma	-0,003 / -0,011	Spadek użyteczności dla rzutu nie wymagającego leczenia szpitalnego	
Disutility per hospital relapse	-0,009	0,001	Gamma	-0,006 / -0,038	Spadek użyteczności dla rzutu wymagającego leczenia szpitalnego	

Parametr		Średnia	SE	Rozkład	Analiza wrażliwości	Opis
Disutility of adverse events	Autoimmune thyroid-related adverse event	-0,108	0,0108	Gamma	-	Roczny spadek użyteczności związany z wystąpieniem działań niepożądanych
	Herpes zoster	-0,005	0,0005	Gamma	-	
	ITP (weighted by severity)	-0,007	0,0007	Gamma	-	
	Progressive multifocal leukoencephalopathy	-0,200	0,02	Gamma	-	
Caregiver disutility	EDDS 0	-	-	-	0,0000	Spadek użyteczności stanu zdrowia dla osoby opiekującej się chorym w podziale na stany niepełnosprawności mierzone w skali EDSS
	EDDS 1	-	-	-	-0,0014	
	EDDS 2	-	-	-	-0,0032	
	EDDS 3	-	-	-	-0,0091	
	EDDS 4	-	-	-	-0,0090	
	EDDS 5	-	-	-	-0,0199	
	EDDS 6	-	-	-	-0,0272	
	EDDS 7	-	-	-	-0,0534	
	EDDS 8	-	-	-	-0,1070	
EDDS 9	-	-	-	-0,1400		
Waning of efficacy – Lemtrada	Year 1	100%	-	-	100%	Procent efektywności leczenia preparatem Lemtrada w poszczególnych latach terapii
	Year 2	100%	-	-	100%	
	Year 3	100%	-	-	100%	
	Year 4	100%	-	-	100%	
	Year 5	100%	-	-	100%	
	Year 6-9	100%	-	-	75%	
	Year 10+	100%	-	-	50%	

Parametr		Średnia	SE	Rozkład	Analiza wrażliwości	Opis
Waning of efficacy – Tysabri	Year 1	100%	-	-	-	Spadek efektywności leczenia pozostałymi terapiami (Tysabri, Gilenya, Pooled Comparator) w poszczególnych latach terapii
	Year 2	100%	-	-	-	
	Year 3	100%	-	-	-	
	Year 4	100%	-	-	-	
	Year 5	100%	-	-	-	
	Year 6-9	100%	-	-	-	
	Year 10+	100%	-	-	-	
Waning of Withdrawal – Tysabri	Year 1	100,00%	-	-	-	Zmiana przerywania terapii w czasie dla leku Tysabri
	Year 2	100,00%	-	-	-	
	Year 3	100,00%	-	-	-	
	Year 4	100,00%	-	-	-	
	Year 5	100,00%	-	-	-	
	Year 6-9	100,00%	-	-	-	
	Year 10+	100,00%	-	-	-	
Waning of Withdrawal – Gilenya	Year 1	100,00%	-	-	-	Zmiana przerywania terapii w czasie dla leku Gilenya
	Year 2	100,00%	-	-	-	
	Year 3	74,25%	-	-	-	
	Year 4	74,25%	-	-	-	
	Year 5	74,25%	-	-	-	
	Year 6-9	74,25%	-	-	-	
	Year 10+	74,25%	-	-	-	
Lemtrada retreatment – Year 3		19,27%	-	-	-	Odsetek przyjmujący kolejny cykl leczenia Lemtrada w roku 3
Lemtrada retreatment – Year 4		15,73%	-	-	-	Odsetek przyjmujący kolejny cykl leczenia Lemtrada w roku 4

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Analiza wrażliwości	Opis
Lemtrada retreatment – Year 5-49	14,00%-0,01%	-	-	-	Odsetek przyjmujący kolejny cykl leczenia Lemtrada w roku 5-49
Lemtrada retreatment – Year 50	0,01%	-	-	-	Odsetek przyjmujący kolejny cykl leczenia Lemtrada w roku 50

Tabela 180.
Parametry zmieniane w porównaniu z BSC

Parametr	Średnia	Opis
EDSS distribution (RRMS)	EDDS 0	6,82% (6,23%) [12,04%]
	EDDS 1	27,16% (25,13%) [32,82%]
	EDDS 2	27,48% (26,28%) [24,83%]
	EDDS 3	19,87% (19,94%) [14,53%]
	EDDS 4	8,36% (8,64%) [4,96%]
	EDDS 5	3,78% (4,40%) [2,56%]
	EDDS 6	5,44% (7,64%) [6,24%]
	EDDS 7	0,75% (1,18%) [1,22%]
	EDDS 8	0,31% (0,52%) [0,77%]
	EDDS 9	0,02% (0,04%) [0,04%]
Age of cohort	37,12 (37,12) [40,12]	Średni wiek początkowy pacjentów
Hazard ratio on disability progression – Pooled Comparator	0,64 (0,52) [0,63]	HR dla progresji choroby dla Pooled Comparator
Annualised treatment effect on relapse rate – Pooled Comparator	0,48 (0,49) [0,52]	HR dla częstotliwości rzutów choroby dla Pooled Comparator
Acquisition costs – Pooled Comparator	█	68 364,12 (46 426,04) [25 861,63]
	█	81 558,37 (67 189,14) [63 200,44]
Administration costs – Pooled Comparator	1 st year	383,69 (3148,34) [0]
	Subsequent years	0 (3148,34) [0]

Rozkład początkowy pacjentów pomiędzy stany niepełnosprawności w skali EDSS

Parametr	Średnia	Opis
Monitoring costs – Pooled Comparator	1 297,92 (1 297,92) [1 297,92]	Koszt monitorowania dla terapii Pooled Comparator
Annual withdrawal rates – Pooled Comparator	9,38% (6,97%) [7,54%]	Roczne prawdopodobieństwo przerwania terapii dla Pooled Comparator
Waning of Withdrawal – Pooled Comparator	Year 1	100,00% (100,00%) [100,00%]
	Year 2	100,00% (100,00%) [100,00%]
	Year 3	78,49% (100,00%) [100,00%]
	Year 4	78,49% (100,00%) [100,00%]
	Year 5	78,49% (100,00%) [100,00%]
	Year 6-9	78,49% (100,00%) [100,00%]
	Year 10+	78,49% (100,00%) [100,00%]
		Zmiana przerywania terapii w czasie dla Pooled Comparator

A.8. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 181.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
CADTH 2013 [101]	RRMS	1. alemtuzumab 2. natalizumab 3. fingolimod 4. inne DMTs	Model Markowa, CUA	25 lat, 3 miesiące	Kanada, Płatnik publiczny	QALY:	b.d.
						1. 11,759 2. 11,580 3. 11,422 4. 11,167-11,442 (bez ALEM 24 mg)	
CADTH 2015 [96]	RRMS	1. alemtuzumab 2. interferon beta (Rebif)	Model Markowa, CUA	25 lat, b.d.	Kanada, Płatnik publiczny	QALY: nie przedstawiono	b.d.
						ICUR: 31 000\$ (koszt/QALY)	

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
CADTH 2016 [45]	RRMS, populacja HAD	1. alemtuzumab 2. natalizumab 3. fingolimod 4. inne	Model Markowa, CUA	25 lat, 1 rok	Kanada, Płatnik publiczny	QALY: 1. 6,673 2. 5,983 3. 5,676 4. 5,443-5,888	5% (koszty i efekty zdrowotne)
CADTH 2017 [102]	RRMS	1. alemtuzumab 2. natalizumab 3. fingolimod 4. inne DMT	Model Markowa, CUA	Dożywotni, 1 rok	Kanada, płatnik publiczny	QALY: 1. 11,746 2. 13,111 3. 12,010 4. 11,799 (najgorsze) 4. 13,757 (najlepsze)	1,5% (koszty i efekty zdrowotne)
Celestin 2014 [97]	A. RRMS (nieleczeni) B. RRMS C. HAD	1. alemtuzumab 2. interferon beta 1a	Model Markowa, CUA	Dożywotni, 1 rok	Szwecja, Płatnik publiczny i społeczna	QALY różnica: populacja A: 0,46 populacja B: 1,01 populacja C: 1,14 LY różnica: populacja A: 0,09 populacja B: 0,16 populacja C: 0,17	b.d.
Couto 2016 [103, 104]	RRMS	1. alemtuzumab 2. natalizumab 3. fingolimod 4. inne DMTs	Model Markowa, CUA	20 lat, 1 rok	Norwegia, Płatnik publiczny	QALY: 1. 8,05 2. 7,63 3. 7,43 4. 7,21-7,56	4,0% (koszty i efekty zdrowotne)
Dashputre 2017 [98]	RRMS	1. alemtuzumab 2. interferon beta 1a	Dane z badań, CEA	2 lata	USA, Third party payer	Redukcja liczby rzutów: 1. 69,41% 2. 30,67% Uniknięta liczba rzutów na pacjenta: 1. 1,18 2. 0,46	b.d.

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Montgomery 2017 [107]	HAD	1. alemtuzumab 2. fingolimod	Model DES	Dożywotni	Wie ka Brytania. Płatnik publiczny i społeczna	QALY: 1. 4,64 2. 4,44	3,5% (koszty i efekty zdrowotne)
ICER 2017 [105] raport	RRMS	1. alemtuzumab 2. natalizumab 3. fingolimod 4. inne DMT	Model Markowa, CUA, CEA	Dożywotni, 1 rok	USA, Płatnik publiczny	QALY / LY / liczba rzutów: 1. 12,60 / 23,10 / 10,80 2. 10,20 / 22,40 / 12,30 3. 9,00 / 22,20 / 13,50 4. 7,80 / 21,90 / 14,80 (najgorsze ze względu na QALY) 4. 11,00 / 22,70 / 12,80 (najlepsze ze względu na QALY)	3,0% (koszty i efekty zdrowotne)
NCPE 2014 [99]	A. RRMS B. HAD, RES	1. alemtuzumab 2. BSC (RRMS) 3. natalizumab (HAD, RES) 4. fingolimod (HAD, RES)	Model Markowa, CUA	50 lat, b.d.	Wie ka Brytania, Płatnik publiczny i społeczna	Populacja A (QALY): 1. 6,87 2. 4,33 Populacja B (różnica QALY): dokładne wartości nie podane, wiadomo że alemtuzumab prowadzi do uzyskania większej liczby QALY	b.d.
NICE 2013 [106]	A. RRMS B. HAD C. RES	1. alemtuzumab 2. interferon beta 1a 3. fingolimod 4. natalizumab 5. inne DMT	Model Markowa, CUA	50 lat, 1 rok	Wie ka Brytania, Płatnik publiczny i społeczna	Populacja A (QALY): 1. 4,034 2. 2,764 3. 3,068 4. 3,373 Populacja B (QALY): 1. 4,327 3. 3,151 Populacja C (QALY): 1. 4,419 4. 3,750	3,5% (koszty i efekty zdrowotne)

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
SMC 2014 [100]	A. RRMS B. HAD C. RES	1. alemtuzumab 2. interferon beta 1a (RRMS) 3. fingolimod (HAD) 4. natalizumab (RES)	Model Markowa, CUA	50 lat, 1 rok	Szkocja, b.d.	QALY różnice: 1 vs 2: populacja A: 1,536 1 vs 3: populacja B: 0,922 1 vs 4: populacja C: 1,791	b.d.

w analizie CADTH 2013 ALEM komparator 12 lub 24 mg, w tabeli tylko wyniki dla 12 mg
w analizie ICER 2017 też model dla populacji PPMS, ale ona nie jest przedmiotem analizy