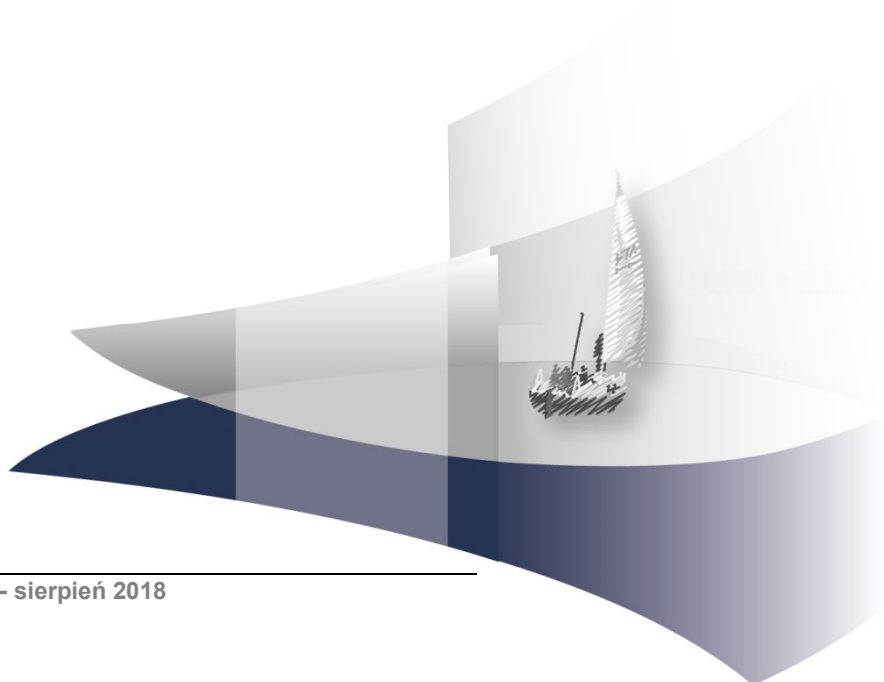


## **ANALIZA EKONOMICZNA**

### **OCREVUS W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO**

Wersja 2.0



## **HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa**

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

Projekt zakończono: 3 kwietnia 2018, 24 sierpnia 2018 roku przygotowano wersję 2.0 analizy w ramach uzupełnienia zgodnie z minimalnymi wymaganiami dla analiz HTA

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

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

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

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

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

### **Roche sp. z o.o.**

ul. Domaniewska 39 B  
02-672 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

# SPIS TREŚCI

<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>9</b>
<b>1. WPROWADZENIE .....</b>	<b>12</b>
1.1. Cel .....	12
1.2. Problem zdrowotny .....	13
1.3. Interwencja oceniana .....	14
1.4. Komparatory .....	15
1.4.1. Uzasadnienie wyboru komparatorów .....	15
1.4.2. Fingolimod .....	16
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy .....	16
<b>2. METODYKA .....</b>	<b>18</b>
2.1. Technika analityczna .....	18
2.2. Struktura modelu .....	19
2.3. Populacja docelowa .....	22
2.4. Porównywane interwencje .....	23
2.5. Perspektywa analizy .....	23
2.6. Horyzont czasowy analizy .....	23
2.7. Efekty zdrowotne .....	23
2.8. Koszty .....	24
2.9. ██████████ .....	24
2.10. Dyskontowanie .....	24
2.11. Korekta połowy cyklu .....	25
2.12. Próg opłacalności .....	25
2.13. Analiza wrażliwości .....	25
<b>3. DANE ŹRÓDŁOWE .....</b>	<b>28</b>
3.1. Charakterystyka populacji .....	28
3.2. Naturalny przebieg choroby .....	29
3.2.1. Progresja choroby .....	29
3.2.2. Rzuty choroby .....	37
3.2.3. Śmiertelność .....	40
3.3. Efektywność interwencji .....	42

3.3.1.	Progresja choroby.....	43
3.3.2.	Rzuty choroby.....	44
3.3.3.	Śmiertelność.....	45
3.4.	Przerywanie terapii.....	46
3.5.	Zdarzenia niepożądane.....	47
3.6.	Użyteczności stanów zdrowia.....	48
3.6.1.	Użyteczność stanów zdrowia w zależności od EDSS.....	49
3.6.2.	Spadek użyteczności podczas rzutu.....	58
3.6.3.	Spadek użyteczności stanu zdrowia opiekunów pacjentów z MS.....	60
3.6.4.	Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi.....	62
3.7.	Koszty.....	62
3.7.1.	Koszty leków.....	62
3.7.2.	Koszty monitorowania terapii.....	64
3.7.3.	Koszty podania leków.....	64
3.7.4.	Koszty stanów zdrowia.....	65
3.7.1.	Koszt rzutów choroby.....	72
3.7.2.	Koszty zdarzeń niepożądanych.....	75
<b>4.</b>	<b>WYNIKI.....</b>	<b>76</b>
4.1.	Wyniki zdrowotne.....	76
4.1.1.	Perspektywa NFZ i NFZ + pacjent.....	76
4.1.2.	Perspektywa społeczna.....	76
4.2.	Wyniki ekonomiczne.....	76
4.2.1.	Perspektywa NFZ.....	76
4.2.2.	Perspektywa NFZ + pacjent.....	78
4.2.3.	Perspektywa społeczna.....	80
4.3.	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	82
4.3.1.	Perspektywa NFZ.....	82
4.3.2.	Perspektywa NFZ + pacjent.....	85
4.3.3.	Perspektywa społeczna.....	88
<b>5.</b>	<b>ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....</b>	<b>92</b>
5.1.	Scenariusze analizy wrażliwości.....	92
5.2.	Wyniki.....	94
5.3.	Podsumowanie wyników analizy wrażliwości.....	102
<b>6.</b>	<b>WALIDACJA.....</b>	<b>103</b>
6.1.	Walidacja wewnętrzna.....	103
6.2.	Walidacja konwergencji.....	103

---

6.3. Walidacja zewnętrzna .....	106
<b>7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI .....</b>	<b>108</b>
<b>8. OGRANICZENIA.....</b>	<b>109</b>
<b>9. DYSKUSJA .....</b>	<b>110</b>
<b>10. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>112</b>
<b>11. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW .....</b>	<b>120</b>
<b>12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI .....</b>	<b>124</b>
<b>ANEKS A.....</b>	<b>127</b>
A.1. Strategie wyszukiwania.....	127
A.1.1. Analizy ekonomiczne .....	127
A.1.2. Użyteczności.....	130
A.1.3. Badania kosztowe .....	135
A.2. Dane do BIA.....	136
A.3. Odnalezione analizy ekonomiczne .....	137

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AE</b>	Zdarzenia niepożądane ( <i>Adverse Events</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ARR</b>	Roczny wskaźnik rzutów ( <i>Annualized Relapse Rate</i> )
<b>CADTH</b>	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych ( <i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
<b>CDP</b>	Utrwalona progresja choroby ( <i>Confirmed Disease Progression</i> )
<b>CEAC</b>	Krzywa akceptowalności ( <i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i> )
<b>CEAR</b>	Rejestr analiz ekonomicznych ( <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>DAC</b>	Daklizumab
<b>DMT</b>	Leki modyfikujące przebieg choroby ( <i>Disease-Modifying Therapies</i> )
<b>EDSS</b>	Rozszerzona skala niewydolności ruchowej ( <i>Expanded Disability Status Scale</i> )
<b>EQ-5D</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia ( <i>EuroQol 5D</i> )
<b>FIN</b>	Fingolimod
<b>GA</b>	Octan glatirameru ( <i>Glatiramer acetate</i> )
<b>Gd</b>	Gadolin
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAD</b>	Wysoce aktywna postać choroby ( <i>Highly Active Disease</i> )
<b>HR</b>	Hazard względny ( <i>Hazard Ratio</i> )
<b>HUI</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia ( <i>Health Utilities Index</i> )

<b>ICUR</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ( <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> )
<b>IFN</b>	Interferon
<b>IFNB</b>	Interferon-beta
<b>IFNB-1a-IM</b>	Interferon beta 1a podawany domięśniowo ( <i>Intramuscular interferon beta 1a</i> )
<b>IFNB-1a-SC</b>	Interferon beta 1a podawany podskórnice ( <i>Subcutaneous interferon beta 1a</i> )
<b>JCV</b>	Wirus Johna Cunninghama ( <i>John Cunningham virus</i> )
<b>MRI</b>	Rezonans magnetyczny ( <i>Magnetic Resonance Imaging</i> )
<b>MS</b>	Stwardnienie rozsiane ( <i>Multiple Sclerosis</i> )
<b>MTC</b>	Mieszane porównanie pośrednie ( <i>Mixed treatment comparison</i> )
<b>NAT</b>	Natazlizumab
<b>NICE</b>	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych ( <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> )
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>OKR</b>	Okrelizumab
<b>OR</b>	Iloraz szans ( <i>Odds Ratio</i> )
<b>PML</b>	Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia ( <i>Progressive Multifocal Leukoencephalitis</i> )
<b>PPMS</b>	Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego ( <i>Primary Progressive Multiple Sclerosis</i> )
<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane jakością ( <i>Quality-Adjusted Life Years</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>RR</b>	Iloraz częstości ( <i>Rate Ratio</i> )
<b>RRMS</b>	Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego ( <i>Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis</i> )



- SE** Błąd standardowy  
(*Standard error*)
- SF-36** Kwestionariusz oceny jakości życia  
(*Short Form 36*)
- SPMS** Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego  
(*Secondary Progressive Multiple Sclerosis*)



## STRESZCZENIE

### ■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii okrelizumabem (OKR) u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS), u których choroba pozostaje aktywna pomimo leczenia interferonem beta (IFNB), pegylowanym interferonem beta 1a, octanem glatirameru, teryflunomidem lub fumaranem dimetylu.

### ■ Metodyka

Przeprowadzenie analizy ekonomicznej poprzedzono analizą efektywności klinicznej i analizą problemu decyzyjnego. W ramach tych analiz został zdefiniowany problem decyzyjny, ustalono komparatory oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii okrelizumabem (OKR) oraz opcjonalnych sposobów leczenia.

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z RRMS (rozpoznanie wg kryteriów McDonald), u których pomimo co najmniej rocznego cyklu leczenia interferonem beta, pegylowanym interferonem beta 1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu lub teryflunomidem choroba pozostaje aktywna:

- wystąpienie 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 czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub 1 ciężkiego rzutu po 6 miesiącach leczenia wymagającego leczenia sterydami (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego), oraz
- stwierdzenie na obrazie MRI obecności więcej niż 1 nowej zmiany gadolino-zależnej (Gd+) lub więcej niż 2 nowych zmian w sekwencji T2 po 12 miesiącach leczenia.

Terapia okrelizumabem została porównana z terapią fingolimodem (FIN).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Wykorzystano model ekonomiczny dostarczony przez Zamawiającego, który dostosowano do warunków polskich. Dostosowana aplikacja wykorzystuje strukturę kohortowego modelu Markowa i umożliwia przeprowadzenie analizy w dożywnym horyzoncie czasowym, w cyklach rocznych. Stany modelu zostały określone na podstawie oceny niepełnosprawności w skali EDSS z uwzględnieniem postaci choroby (RRMS/SPMS). W ramach dostosowania modelu wprowadzono polskie dane kosztowe, dane o śmiertelności naturalnej oraz dane dla efektywności terapii oraz przerywania terapii zgodne z przeprowadzoną analizą kliniczną.

Dane dotyczące progresji niesprawności w skali EDSS uzyskano z bazy *British Columbia Multiple Sclerosis*. Częstość występowania rzutów choroby oszacowano w oparciu o dane z publikacji Patzold 1982 i UK MS Survey 2005. Prawdopodobieństwa zgonu oszacowano na podstawie tablic trwania życia Głównego Urzędu Statystycznego oraz publikacji Pokorski 1997.

Dane dotyczące skuteczności terapii oraz charakterystyk początkowych pacjentów zaczerpnięto z badań odnalezionych w ramach analizy klinicznej. Dane kosztowe zaczerpnięto z aktualnie obowiązującego obwieszczenia 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 roku, zarządzeń Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz odnalezionych publikacji dot. kosztów leczenia pacjentów z MS. Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia uwzględniono na podstawie dostępnych danych literaturowych oraz wyników badań OPERA I i OPERA II.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika publicznego i pacjentów oraz z perspektywy społecznej. Wyniki analizy kosztów-użyteczności wyznaczono w dożywotnim horyzoncie czasowym. Zakres prezentowanych rezultatów obliczeń obejmuje: oczekiwane przeżycie skorygowane jakością (QALY), koszty leczenia pacjenta (z podziałem na kategorie), inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) oraz ceny progowe dla OKR. Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności za QALY przyjęto na poziomie 134 514 zł, zgodnie z obowiązującymi wymaganiami w tym zakresie. Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości.

[REDACTED]

## ■ Wyniki

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## ■ Wnioski końcowe

Wyniki analizy wskazują na opłacalność stosowania terapii OKR zamiast FIN [REDACTED]. Wraz z poszerzeniem perspektywy w niniejszej analizie, jej wyniki zmieniają się na korzyść interwencji ocenianej. Oznacza to, że wydatki ponoszone

przez płatnika związane z finansowaniem programu lekowego, przynoszą realne korzyści w innych obszarach kosztów ponoszonych w związku ze stwardnieniem rozsianym, powodując m.in. spadek obciążeń społecznych. W szczególności, w przypadku perspektywy społecznej, ██████████ terapia OKR jest tańsza i bardziej skuteczna niż terapia FIN, a zatem jest terapią dominującą.

# 1. WPROWADZENIE

## 1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii okrelizumabem (OKR) u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS), u których choroba pozostaje aktywna pomimo leczenia interferonem beta (IFNB), pegylowanym interferonem beta 1a, octanem glatirameru, teryflunomidem lub fumaranem dimetylu.

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

### Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z RRMS (rozpoznanie wg kryteriów McDonald), u których pomimo co najmniej rocznego cyklu leczenia interferonem beta, pegylowanym interferonem beta 1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu lub teryflunomidem choroba pozostaje aktywna:

- wystąpienie 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 czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub 1 ciężkiego rzutu po 6 miesiącach leczenia wymagającego leczenia sterydami (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego), oraz
- stwierdzenie na obrazie MRI obecności więcej niż 1 nowej zmiany gadolino-zależnej (Gd+) lub więcej niż 2 nowych zmian w sekwencji T2 po 12 miesiącach leczenia.

### Interwencja

Okrelizumab w schemacie podawania zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), tj.: 600 mg w infuzji dożylniej raz na 24 tygodnie, po podaniu 2 dawek inicjujących

### Komparatory

Fingolimod (FIN) w dawkowaniu zgodnym z ChPL, tj: kapsułka 0,5 mg przyjmowana doustnie raz na dobę

### Punkty końcowe

- lata życia skorygowane jakością (QALY, *Quality-Adjusted Life Years*),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),

- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR, *Incremental Cost-Utility Ratio*),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

## 1.2. Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane (MS, *sclerosis multiplex*) jest przewlekłym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o charakterze postępującym i/lub nawrotowym. Następstwem zachodzących w ośrodkowym układzie nerwowym zmian chorobowych jest deficyt neurologiczny o różnym stopniu nasilenia i stałej lub skokowej progresji prowadzącej wielu przypadkach do inwalidztwa. [1]

W klasyfikacji MS aktualnie wyróżnia się trzy postaci choroby odnoszące się do różnic w jej przebiegu:

- **Postać rzutowo-remisyjna (RRMS)** występuje najczęściej (u 80% pacjentów jako pierwsza postać choroby) i cechuje się najlepszym rokowaniem. Charakteryzuje się okresowym występowaniem nowych rzutów, bądź też nasileniem objawów rzutów obecnych już wcześniej. Rzuty trwają zazwyczaj kilka tygodni i ustępują na skutek leczenia lub samoistnie, przy czym deficyty neurologiczne mogą się utrzymywać po remisji. U niektórych chorych obserwuje się również postępowanie choroby pomiędzy rzutami.
- **Postać wtórnie postępująca (SPMS, *Secondary Progressive Multiple Sclerosis*)**, która bardzo często (95%) rozwija się po kilku latach trwania RRMS. Charakteryzuje się coraz mniej wyraźnymi rzutami i okresami remisji oraz stabilnym postępowaniem choroby z niekiedy występującym okresem plateau.
- **Postać pierwotnie postępująca (PPMS, *Primary Progressive Multiple Sclerosis*)** cechuje się brakiem rzutów i okresów remisji, obserwuje się natomiast powolną akumulację niesprawności. Dotyczy około 10% chorych cierpiących na MS. [1]

W obrębie RRMS wyróżnia się dodatkowo inne subpopulacje chorych ze względu na takie czynniki jak:

- historia wcześniejszego leczenia,
- stopień aktywności choroby,
- tempo rozwoju choroby.

Jedną z subpopulacji wyodrębnioną przez organy regulacyjne jest zbliżona do populacji docelowej niniejszej analizy i obejmuje chorobę o wysokiej aktywności pomimo wcześniejszej terapii (HAD). Subpopulacja ta została wyodrębniona w celu umożliwienia lepszego doboru odpowiedniej terapii do konkretnej grupy pacjentów. Najczęściej populację HAD definiuje się jako pacjentów z RRMS, u których pomimo leczenia terapią pierwszego rzutu w ciągu ostatniego roku choroba jest aktywna, tj:

- doszło do  $\geq 1$  rzutu w ciągu ostatniego roku,
- występuje  $\geq 1$  zmiana ulegająca wzmocnieniu Gd lub  $\geq 9$  T2-zależnych zmian w obrazie MRI.

[1]

Należy jednak podkreślić, iż definicja HAD jest często dostosowywana na potrzeby lokalnych praktyk refundacyjnych, uwzględniających poza aspektami klinicznymi również inne argumenty, dlatego też szczegółowe kryteria opisujące tę szczególną grupę pacjentów wykazują różnice w poszczególnych regionach. [1]

### 1.3. Interwencja oceniana

**Wskazania do stosowania:** preparat leczniczy Ocrevus jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów chorujących na RRMS z chorobą aktywną, definiowaną na podstawie cech klinicznych i radiologicznych, a także u pacjentów z PPMS ocenianą na podstawie czasu trwania choroby i poziomu niepełnosprawności, a także cech radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej. [1]

**Dawkowanie:** Produkt leczniczy Ocrevus podawany jest w postaci wlewu dożylnego w następujących dawkach:

- dawka inicjująca: 2 infuzje po 300 mg podane w odstępie 2 tygodni
- kolejne dawki: pojedyncze infuzje 600 mg podawane w odstępach 6-miesięcznych. [1]

Przed każdą infuzją produktu leczniczego Ocrevus należy zastosować następujące schematy premedykacji:

- 100 mg metyloprednizolonu (lub jego odpowiednika) dożylnie, ok. 30 minut przed każdą infuzją produktu Ocrevus;
- lek antyhistaminowy ok. 30-60 minut przed każdą infuzją produktu Ocrevus. [1]

Dodatkowo można rozważyć premedykację lekiem przeciwgorączkowym (np. paracetamolem) ok. 30-60 minut przed każdą infuzją produktu Ocrevus. [1]

**Status rejestracyjny:** Produkt leczniczy Ocrevus został dopuszczony do stosowania w procedurze centralnej na terytorium Unii Europejskiej w dniu 08.01.2018r. [1]

**Status refundacyjny w Polsce:** Preparat Ocrevus® nie jest obecnie finansowany w Polsce ze środków publicznych. [1]

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

## 1.4. Komparatory

### 1.4.1. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim terapie, które w praktyce klinicznej będą stanowiły opcje konkurencyjne dla ocenianej interwencji i będą przez nią zastępowane w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej. Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji selekcja komparatorów, z jakimi należy porównać ocenianą interwencję, powinna odbywać się w oparciu o standardy i wytyczne postępowania klinicznego, a wybrane komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim. [1]

Aktualne wytyczne praktyki klinicznej w populacji zbliżonej do docelowej, tj. u pacjentów z wysoką aktywnością RRMS pomimo leczenia I linii, najczęściej zalecają terapie fingolimodem lub natalizumabem. Pojedyncze opracowania wskazują również na możliwość stosowania alemtuzumabu lub mitoksantronu. [1]

Polska praktyka kliniczna uwarunkowana jest poprzez aktualny status refundacyjny i w znacznej mierze odpowiada rekomendacjom określonym w wytycznych praktyki klinicznej. W ramach programu lekowego PL. B.46 pacjenci po niepowodzeniu z aktywną postacią RRMS pomimo terapii I linii mogą otrzymywać leczenie z wykorzystaniem fingolimodu lub natalizumabu. Terapie te w praktyce klinicznej będą zastępowane przez ocenianą interwencję, przez co stanowią potencjalne technologie referencyjne w analizie klinicznej. [1]

Ponadto wstępna ocena dostępności dowodów naukowych wykazała, iż zarówno badana technologia, jak i fingolimod oraz natalizumab oceniane były w badaniach RCT z podwójnym zaślepieniem, przy czym pacjenci z historią wcześniejszego leczenia włączani byli jedynie do badań oceniających okrelizumab oraz fingolimod. Badanie porównujące natalizumab z PLC przeprowadzone zostało wyłącznie wśród pacjentów uprzednio nieleczonych, stąd brak jest dowodów pozwalających na oszacowanie potencjalnego wpływu wcześniejszego leczenia na efekt kliniczny natalizumabu. [1]

Dodatkowo, należy podkreślić, iż ze stosowaniem natalizumabu wiąże się ryzyko wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) – oportunistycznego zakażenia wirusowego mózgu, które może prowadzić do ciężkiej niepełnosprawności lub zgonu. Udowodniono, że najbardziej narażeni na wystąpienie PML są pacjenci, u których wykryto obecność przeciwciał przeciw wirusowi JCV (którego aktywacja związana jest z rozwojem PML), a także pacjenci leczeni natalizumabem dłużej niż 2 lata. Wysokie ryzyko PML obserwuje się ponadto u pacjentów z historią wcześniejszego leczenia immunosupresyjnego. Z tego względu leczenie natalizumabem ograniczone jest do populacji pacjentów, u których nie stwierdzono obecności przeciwciał anty-JCV oraz do chorych nieleczonych wcześniej lekami immunosupresyjnymi. Ponadto po 2 latach terapii natalizumabem indywidualnie rozważa się stosunek korzyści do ryzyka związanego z dalszym leczeniem. Ze względu na powyższe, natalizumab jest lekiem zarezerwowanym wyłącznie dla najcięższych przypadków MS. [1]

Profil działania okrelizumabu sprawia, że jest on głównie alternatywą dla fingolimodu, który ponadto nie jest związany z ograniczeniami w stosowaniu jak wyżej wymieniony natalizumab. [1]

Mając na uwadze powyższe, jako technologię referencyjną dla okrelizumabu w ramach analiz HTA wybrano fingolimod, gdyż jest to lek rekomendowany do stosowania w populacji zbliżonej do docelowej przez wszystkie wytyczne praktyki klinicznej, finansowany aktualnie ze środków publicznych w Polsce oraz posiadający udowodnioną skuteczność w badaniach najwyższej jakości uwzględniających pacjentów z historią wcześniejszego leczenia. [1]

#### 1.4.2. Fingolimod

**Wskazania do stosowania:** Preparat Gilenya jest wskazany do stosowania w terapii pacjentów z RRMS o dużej aktywności w następujących podgrupach pacjentów:

- Pacjenci z wysoką aktywnością choroby, pomimo przebytego pełnego i właściwego cyklu terapii co najmniej jednym lekiem modyfikującym przebieg choroby
- Pacjenci z ciężką, szybko rozwijającą się postacią choroby, charakteryzującą się przynajmniej dwoma rzutami powodującymi niesprawność w okresie jednego roku oraz co najmniej jedną zmianą ulegającą wzmocnieniu Gd<sup>+</sup> w obrazach MRI mózgu lub pojawieniem się znacznej liczby nowych zmian T2 w porównaniu z poprzednim badaniem MRI. [1]

**Dawkowanie:** Zalecana dawka produktu leczniczego Gilenya to jedna kapsułka 0,5 mg przyjmowana doustnie raz na dobę. Lek należy przyjmować z posiłkiem lub między posiłkami. [1]

**Status rejestracyjny:** Produkt leczniczy Gilenya został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w procedurze centralnej. Pierwsze dopuszczenie do obrotu miało miejsce 17 marca 2011 r. [1]

**Status refundacyjny w Polsce:** Produkt leczniczy Gilenya jest w Polsce finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.46. Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD10: G35). Lek wydawany jest bez odpłatności pacjenta. [1]

### 1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą efektywności klinicznej [2], w ramach której odnaleziono badania randomizowane OPERA I i OPERA II [3]. W badaniu tym wykazano wyższą skuteczność OKR w porównaniu z IFNB-1a-SC (interferon beta 1a podawany podskórnym) w dawce 44µg m.in. w zakresie utrwalonej progresji choroby (CDP, *confirmed disease progression*) i częstości rzutów.



Nie zidentyfikowano badań porównujących OKR z FIN. W ramach przeprowadzono porównanie pośrednie z zastosowaniem metody MTC (*mixed treatment comparison*), w ramach którego wykazano istotną statystycznie wyższość terapii OKR nad terapią FIN w zakresie CDP-24, tj. HR = 0,38 [0,18; 0,84], gdzie HR to hazard względny (*hazard ratio*).

W świetle powyższych spostrzeżeń, tj. potwierdzonej wyższej skuteczności OKR w porównaniu z FIN, analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA, *cost-utility analysis*). Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. Rekomenduje się wykonywanie analizy użyteczności kosztów oraz analizy efektywności kosztów jednocześnie. Inna metodyka przeprowadzenia analizy dopuszczalna jest w następujących przypadkach:

- w przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie należy przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów,
- w przypadku braku możliwości opracowania analizy użyteczności kosztów, efektywności kosztów lub minimalizacji kosztów dopuszcza się przeprowadzenie jedynie analizy konsekwencji kosztów.

Biorąc pod uwagę spostrzeżenia opisane wyżej, zaden z wymienionych przypadków uzasadniających zastosowanie metodyki innej niż CUA nie ma miejsca. W celu spełnienia wytycznych przedstawiono również wyniki analizy efektywności kosztów względem lat życia.

Według rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [4], analiza kosztów-użyteczności ma zastosowanie w przypadku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną. Wybrana metodyka analizy opłacalności jest zatem zgodna z wytycznymi AOTMiT i rozporządzeniem.

W ramach opracowanej analizy klinicznej zidentyfikowano badania randomizowane, na podstawie których w ramach przeprowadzonego porównania pośredniego wykazano wyższość OKR nad FIN. W konsekwencji, w świetle rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [4] nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [5].

## 2. METODYKA

### 2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model dostosowany na potrzeby niniejszej analizy, który 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), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

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

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 [4], 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 (patrz rozdz. 2.12).

## 2.2. Struktura modelu

Analizę przeprowadzono w oparciu o kohortowy model Markowa, w ramach którego uwzględniono stany zdrowia odzwierciedlające klasyfikację choroby i stopień zaawansowania niesprawności. Uwzględnione typy choroby obejmują RRMS i SPMS (wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego), ponadto stany zdrowia odzwierciedlają postępującą niepełnosprawność oraz nasilenie objawów (określane jako rzut). Głównym celem terapii jest zapobieganie rzutom i spowolnienie progresji choroby. W konsekwencji struktura modelu uwzględnia zarówno rzuty jak i progresję choroby. W modelu uwzględniono następujące zdarzenia:

- rzuty,
- progresja choroby,
- przejście z postaci RRMS do SPMS,
- zgony,
- przerywanie terapii,
- zdarzenia niepożądane.

Progresja choroby jest najczęściej mierzona z zastosowaniem skali EDSS (*Expanded Disability Status Scale*). W szczególności opublikowane dane kosztowe oraz dane dot. jakości życia pacjentów z MS raportowane są w odniesieniu do skali EDSS. Z tego względu w modelu stany są zdefiniowane zgodnie ze skalą EDSS, z uwzględnieniem 10 stanów (EDSS 0–9). Skala EDSS umożliwia określenie stopnia niepełnosprawności z dokładnością do 0,5 punktu, jednak w modelu ograniczono się do wartości całkowitych w celu zachowania spójności z dostępnymi danymi. Stany zależne od EDSS stanowią „silnik modelu”, do którego odnoszą się inne parametry, jak np. częstość rzutów, prawdopodobieństwo progresji z postaci RRMS do SPMS czy śmiertelność.

Pacjenci wchodzą do modelu w jednym ze stanów EDSS. W każdym rocznym cyklu modelu pacjenci mogą:

- zmienić stan EDSS w RRMS,
- przerwać leczenie,
- przejść do postaci SPMS, a następnie przechodzić między stanami EDSS w SPMS,
- przejść do stanu „zgon”.

Struktura modelu jest zbliżona do modeli wcześniej ocenianych przez NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) i AOTMiT.

Prawdopodobieństwo zmiany stanu EDSS (progresja niepełnosprawności) oraz prawdopodobieństwo rzutu określone zostały w oparciu o dane dot. naturalnego przebiegu choroby (tempo progresji choroby u pacjentów nie stosujących terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby). Założono, że stosowanie terapii spowalnia progresję choroby i zmniejsza częstość rzutów poprzez zaadoptowanie danych o efektywności terapii do danych o naturalnym przebiegu choroby. W przypadku progresji do postaci SPMS pacjenci przerywają terapię. Dodatkowo uwzględniono przerywanie terapii z innych przyczyn (np. z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych) na podstawie danych z badań klinicznych. W modelu uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych i ich wpływ na koszty i użyteczności. Podobnie jak w innych analizach dla MS założono, że stosowanie leczenia wpływa na zmniejszenie prawdopodobieństwa progresji z postaci RRMS do postaci SPMS. Śmiertelność modelowano oddzielnie od stanów EDSS i założono brak bezpośredniego wpływu stosowanej terapii na redukcję śmiertelności. Jednak, ze względu na wpływ terapii na zmniejszenie tempa progresji, występuje pośredni wpływ stosowanej interwencji na śmiertelność, jako że śmiertelność jest zależna od stanu EDSS.

Każdy stan EDSS jest związany z kosztem i użytecznością stanu zdrowia, podobnie rzutom choroby przypisano koszt i spadek użyteczności.

### **Szczegółowy opis możliwych przejść między stanami**

Pacjenci wchodzą do modelu w jednym ze stanów EDSS w ramach leczonego RRMS. W każdym rocznym cyklu pacjenci mogą:

- zmienić stan EDSS w ramach leczonego RRMS – prawdopodobieństwa przejść określone są na podstawie danych dla naturalnej progresji choroby (rozdz. 3.2.1.1) zmodyfikowanego zgodnie z danymi dot. efektywności poszczególnych terapii (rozdz. 3.3.1)
- przerwać leczenie i przejść do nielezonego RRMS – przerwanie terapii zgodnie z wynikami raportowanymi w badaniach klinicznych m.in. z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (rozdz. 3.3.3)
- przejść do postaci SPMS – prawdopodobieństwa przejść określone są na podstawie danych dla naturalnej progresji choroby (rozdz. 3.2.1.2) zmodyfikowanego zgodnie z danymi dot. efektywności poszczególnych terapii (rozdz. 3.3.1),
- przejść do stanu „zgon” – prawdopodobieństwa przejść określone na podstawie danych dot. śmiertelności naturalnej i mnożników odzwierciedlających wyższe ryzyko zgonu w zależności od stanu EDSS (rozdz. 3.3.3).

Pacjenci znajdujący się w stanach nielezonego RRMS w kolejnych cyklach mogą:

- zmienić stan EDSS w ramach nielezonego RRMS – prawdopodobieństwa przejść określone są na podstawie danych dla naturalnej progresji choroby (rozdz. 3.2.1.1) bez uwzględnienia efektu leczenia,
- przejść do postaci SPMS – prawdopodobieństwa przejść określone są na podstawie danych dla naturalnej progresji choroby (rozdz. 3.2.1.2) bez uwzględnienia efektu leczenia,

- przejść do stanu „zgon” – prawdopodobieństwa przejść określone na podstawie danych dot. śmiertelności naturalnej i mnożników odzwierciedlających wyższe ryzyko zgonu w zależności od stanu EDSS (rozdz. 3.3.3).

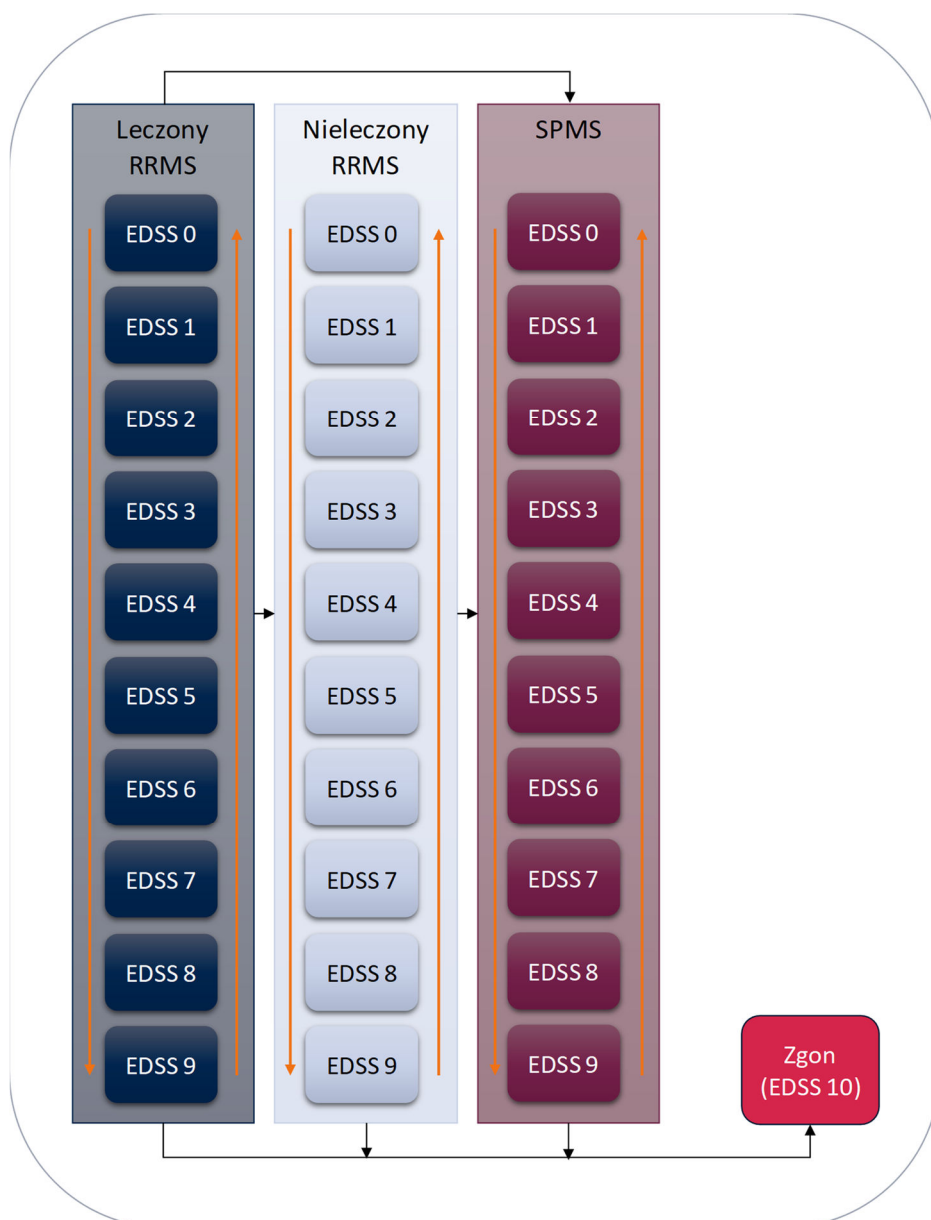
Pacjenci znajdujący się w stanach SPMS (pacjenci nieleczeni) w kolejnych cyklach mogą:

- zmienić stan EDSS w ramach SPMS – prawdopodobieństwa przejść określone są na podstawie danych dla naturalnej progresji choroby (rozdz. 3.2.1.3),
- przejść do stanu „zgon” – prawdopodobieństwa przejść określone na podstawie danych dot. śmiertelności naturalnej i mnożników odzwierciedlających wyższe ryzyko zgonu w zależności od stanu EDSS (rozdz. 3.3.3).

Pacjenci w modelu mogą zmieniać stany EDSS zarówno „do przodu”, tj. ze zwiększeniem poziomu niepełnosprawności jak i „do tyłu” tj. ze zmniejszeniem poziomu niepełnosprawności.

Struktura modelu została zaprezentowana na poniższym schemacie (Rysunek 1).

**Rysunek 1.**  
**Struktura modelu**



### 2.3. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z RRMS (rozpoznanie wg kryteriów McDonald), u których pomimo co najmniej rocznego cyklu leczenia interferonem beta, pegylowanym interferonem beta 1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu lub teryflunomidem choroba pozostaje aktywna:

- wystąpienie 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 czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub 1 ciężkiego rzutu po 6 miesiącach leczenia wymagającego leczenia sterydami (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego), oraz

- stwierdzenie na obrazie MRI obecności więcej niż 1 nowej zmiany gadolino-zależnej (Gd+) lub więcej niż 2 nowych zmian w sekwencji T2 po 12 miesiącach leczenia

## 2.4. Porównywane interwencje

W ramach analizy dokonano porównania terapii z zastosowaniem okrelizumabu z terapią z zastosowaniem fingolimodu.

Schemat dawkowania i czas trwania terapii dla poszczególnych leków przyjęto na podstawie charakterystyk produktów leczniczych oraz zapisów programu lekowego B.46. Szczegóły przedstawiono w rozdziałach 3.7.1 i 3.3.3.

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

## 2.5. Perspektywa analizy

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

Dodatkowo przeprowadzono obliczenia z perspektywy społecznej, jako że MS generuje znaczące koszty pośrednie, które zostały oszacowane w opublikowanych badaniach.

## 2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Założony horyzont czasowy jest zgodny z charakterem analizowanej jednostki chorobowej i pozwoli na ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania porównywanych technologii. Podejście to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych [6].

W celu zachowania zgodności z wytycznymi AOTMiT przeprowadzono analizę wrażliwości dla horyzontu czasowego, przy czym jako wariant alternatywny przyjęto horyzont odpowiadający medianie przeżycia dla interwencji ocenianej, tj. ■ lat.

## 2.7. Efekty zdrowotne

W modelu uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- utrwalona progresja niepełnosprawności,
- roczna częstość rzutów,
- występowanie zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowy opis parametrów efektywności uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziałach 3.3 i 3.5.

Uwzględnione efekty zdrowotne mają przełożenie na lata życia skorygowane jakością (QALY). Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie przeprowadzonego systematycznego przeszukania baz danych. Szczegółowy opis przeprowadzonych przeszukań przedstawiono w rozdz. 3.6 oraz w Aneksie.

## 2.8. Koszty

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

Uwzględniono zarówno bezpośrednie koszty medyczne, jak i koszty pośrednie niemedyczne oraz koszty pośrednie.

Wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podanie leków i monitorowania terapii,
- koszty rzutów choroby,
- koszty niepełnosprawności,
- koszty zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.6.

[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

## 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 oraz rozporządzeniem



Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [4].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym stopy dyskontowe określono na poziomie 0% dla kosztów 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 1 cykl odpowiada 1 rokowi, a zatem cykle są względnie długie, 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 jako trzykrotność 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. [7]

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, *Probabilistic Sensitivity Analysis*) 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 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).

Dodatkowo na płaszczyźnie opłacalności przedstawiono proste obrazujące graniczne wartości ICUR.

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

- dla parametrów określających strukturę (np. dla początkowego rozkładu między stanami EDSS, macierze przejść w ramach RRMS i SPMS), 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 parametrów ilorazu częstości, ilorazu szans, hazardu względnego oraz mnożników dla śmiertelności 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. prawdopodobieństwa przejść z RRMS do SPMS), 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 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.

### **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:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- użyteczności,
- kosztów,
- efektywności terapii,
- przerywania terapii,
- naturalnej progresji choroby.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 5.

### 3. DANE ŹRÓDŁOWE

#### 3.1. Charakterystyka populacji

W modelu uwzględniono następujące charakterystyki początkowe pacjentów:

- wiek i płeć – w celu określenia śmiertelności naturalnej,
- rozkład między stanami EDSS.

Charakterystyki przyjęto zgodnie z danymi z badania RCT (*Randomized Control Trial*) dla OKR (OPERA I i OPERA II [3, 8]). Takie podejście pozwala na uwzględnianie danych dot. efektywności OKR zgodnych ze specyfiką populacji. Dane dot. początkowej struktury EDSS przyjęto zgodnie z danymi zaimplementowanymi w modelu na podstawie niepublikowanych wyników badania OPERA I i OPERA II).

Przy określaniu charakterystyk początkowych nie uwzględniono danych z badań dla FIN włączonych do analizy klinicznej [2] (tj. FREEDOMS [9], FREEDOMS-2 [10] i TRANSFORMS [11]), ponieważ nie raportowano w nich danych dot. początkowej struktury EDSS.

W poniższej tabeli zestawiono charakterystyki początkowe przyjęte w niniejszej analizie (Tabela 1).

**Tabela 1.**  
Charakterystyki początkowe

Parametr	Wartość
Wiek	37 lat
Odsetek mężczyzn	34%
EDSS 0	■
EDSS 1	■
EDSS 2	■
EDSS 3	■
EDSS 4	■
EDSS 5	■
EDSS 6	■
EDSS 7	■
EDSS 8	■
EDSS 9	■

## 3.2. Naturalny przebieg choroby

### 3.2.1. Progresja choroby

#### 3.2.1.1. Progresja w ramach RRMS

Pacjenci wchodzą do modelu zgodnie z rozkładem początkowym stanów EDSS, a następnie mogą przejść do innego stanu (wyższego lub niższego) lub pozostać w tym samym. Przebieg choroby modelowany jest w oparciu o macierze przejść wymiaru 10x10.

Zidentyfikowano następujące źródła danych dotyczących naturalnej progresji choroby:

- rejestr *London Ontario*,
- baza *British Columbia Multiple Sclerosis*.

#### **Rejestr London Ontario**

W większości dotychczasowych przeprowadzonych analiz dla MS (m.in. ocenianych przez NICE i AOTMiT [12–16]) uwzględniono dane z rejestru London Ontario.

Dane dot. tego rejestru dostępne są w publikacji Scalfari 2010 [17]. Dane pochodzą z kliniki leczącej MS, London Health Sciences Centre-University Campus, London, Ontario (Kanada) założonej w 1972 roku w celu zapewnienia długoterminowej opieki pacjentom z MS. Pacjenci byli monitorowani co najmniej raz w roku przez maksymalnie długi czas.

Na podstawie zebranych danych opisano, jak pacjenci przechodzą między poszczególnymi stanami EDSS w czasie (Tabela 2, Tabela 3).

**Tabela 2.**  
Naturalna progresja choroby – dane z rejestru London Ontario – progresja w ramach RRMS

EDSS – Z	EDSS – Do									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
1	█	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
2	█	█	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
3	█	█	█	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
4	█	█	█	█	██████	██████	██████	██████	██████	██████
5	█	█	█	█	█	██████	██████	██████	██████	██████
6	█	█	█	█	█	█	██████	██████	██████	██████
7	█	█	█	█	█	█	█	██████	██████	██████
8	█	█	█	█	█	█	█	█	██████	██████
9	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█

**Tabela 3.**  
**Rejestr London Ontario – liczba przejść z poszczególnych stanów EDSS – progresja w ramach RRMS**

EDSS	Liczba przejść ze stanu EDSS
0	█
1	██████
2	██████
3	██████
4	██████
5	██████
6	██████
7	██████
8	██████
9	█

W rejestrze London Ontario nie są dostępne dane o przejściach ze stanu EDSS 0. Jest to konsekwencją faktu, że osoby w tym stanie są zdrowe i nie są pacjentami klinik leczących MS. Ponadto dane z rejestru London Ontario nie uwzględniają możliwości poprawy stanu zdrowia.

### **British Columbia Multiple Sclerosis**

W ramach utworzonej w 1980 roku bazy British Columbia MS zbierano dane dotyczące stopnia niepełnosprawności mierzonego w skali EDSS u pacjentów z MS. Dane z rejestru zostały opracowane i przedstawione w publikacji Palace 2014 [18].

Dane zbierane były przez neurologów specjalizujących się w leczeniu MS w ramach bezpośrednich wywiadów. Wizyty monitorujące odbywały się zazwyczaj raz w roku. Monitorowanie pacjentów było kontynuowane również w przypadku zmiany postaci choroby z RRMS do SPMS.

W bazie British Columbia zidentyfikowano 898 pacjentów spełniających następujące kryteria:

- EDSS  $\leq$  6,5,
- wiek > 18 lat,
- co najmniej 2 rzuty w ciągu ostatnich dwóch lat.

Dla zidentyfikowanych pacjentów stwierdzono 6357 przejść między stanami EDSS. Do odnalezionych danych dopasowano model przejść z zastosowaniem pakietu msm w R. W poniższej tabeli (Tabela 4) zestawiono charakterystyki pacjentów z aktywną postacią MS w bazie British Columbia.

**Tabela 4.**  
**Charakterystyki pacjentów z aktywnym MS w bazie British Columbia**

Parametr	Wartość <sup>a</sup>
Liczba pacjentów	898
Odsetek kobiet	74,2%
Wiek (w momencie włączenia do rejestru)	37,2
Wiek w momencie diagnozy MS	29,3
Czas trwania choroby (w momencie włączenia do rejestru)	7,9
SPMS (w momencie włączenia do rejestru)	15,7%
Liczba rzutów w ostatnich dwóch latach przed włączeniem do rejestru (mediana)	2
EDSS w momencie włączenia do rejestru (mediana)	2

a) uwzględniono dane dla lat 1980 – 1995 w celu zminimalizowania wpływu leków modyfikujących przebieg choroby na wyniki

Autorzy opracowania Palace 2014 uwzględnili w obliczeniach pacjentów z RRMS i SPMS łącznie, przyjmując, że postać SPMS stanowi późniejszą formę postaci RRMS i zauważając, że częstości przejść między stanami dla postaci RRMS i SPMS są zbliżone.

W publikacji Palace 2014 raportowano macierze przejść zależne od wieku w momencie diagnozy MS (podział na pacjentów w wieku < 28 lat i ≥ 28 lat). Ponadto zaprezentowano również macierz przejść, w której wykluczono możliwość poprawy stanu zdrowia poprzez dodanie stosownych prawdopodobieństw przejść do prawdopodobieństwa pozostania w dotychczasowym stanie zdrowia. W poniższej tabeli (Tabela 5) zaprezentowano prawdopodobieństwa przejść między stanami dla pacjentów zdiagnozowanych w wieku ≥ 28 lat, tj. grupie odpowiadającej populacji z badań OPERA I i OPERA II dla OKR.

**Tabela 5.**  
**Naturalna progresja choroby – dane z bazy British Columbia, dane dla pacjentów zdiagnozowanych w wieku ≥ 28 lat – progresja w ramach RRMS**

EDSS - Z	EDSS – Do									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	0,6954	0,2029	0,0725	0,0217	0,0042	0,0014	0,0018	0,0001	0,0000	0,0000
1	0,0583	0,6950	0,1578	0,0609	0,0164	0,0046	0,0064	0,0005	0,0001	0,0000
2	0,0159	0,1213	0,6079	0,1680	0,0446	0,0185	0,0216	0,0017	0,0005	0,0000
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
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	0,0250	0,0307	0,0408	0,7407	0,1090	0,0438	0,0042
7	0,0000	0,0002	0,0005	0,0025	0,0073	0,0039	0,1168	0,6927	0,1606	0,0156
8	0,0000	0,0000	0,0000	0,0003	0,0006	0,0005	0,0188	0,0557	0,9034	0,0207
9	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0018	0,0057	0,1741	0,8183

### 3.2.1.2. Progresja z RRMS do SPMS

Pacjenci z RRMS mogą przejść do postaci SPMS, w ramach której mogą osiągać inne wyniki niż pacjenci w postaci RRMS. Przejście do postaci SPMS wiąże się z zaprzestaniem terapii z zastosowaniem leków modyfikujących przebieg choroby jako, że nie są one zarejestrowane w tym wskazaniu i nie wykazano ich skuteczności w terapii SPMS. Pacjenci, u których nastąpiła progresja do postaci SPMS nie mają możliwości powrotu do postaci RRMS. W analizie założono, podobnie jak w innych analizach dla MS [12, 13, 16], że w przejściu pacjenta z postaci RRMS do SPMS wiąże się ze wzrostem poziomu niepełnosprawności o 1 w skali EDSS. Wyjątkiem jest sytuacja progresji z RRMS w stanie EDSS 0 – wówczas następuje progresja do EDSS 2 w SPMS oraz progresji z RRMS w stanie EDSS 9 – wówczas następuje progresja do EDSS 9 w SPMS. Wyjątki te wynikają z faktu, że dla SPMS przyjęto stany EDSS od 2 do 9.

#### **Rejestr London Ontario**

Dane z rejestru London Ontario pozwalają na określenie prawdopodobieństw przejść z postaci RRMS do postaci SPMS zależne od stopnia EDSS. Dane te wykorzystano w większości dotychczasowych przeprowadzonych analiz dla MS (m.in. ocenianych przez NICE i AOTMiT [12, 13, 16]).

Prawdopodobieństwo przejścia z RRMS do SPMS zostało obliczone zgodnie z podejściem przyjętym w analizie dla alemtuzumabu ocenianej przez NICE [12].

Obliczone prawdopodobieństwa przejść zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 6). W rejestrze London Ontario nie uwzględniono danych dla pacjentów z EDSS 0. W konsekwencji w niniejszej analizie założono, że w przypadku uwzględnienia danych z rejestru London Ontario, pacjenci z EDSS 0 nie mają możliwości przejścia do SPMS.

**Tabela 6.**  
Naturalny przebieg choroby – dane z rejestru London Ontario – progresja z RRMS do SPMS

EDSS	Prawdopodobieństwo progresji do SPMS	Liczba przejść
0	■	■
1	■	■
2	■	■
3	■	■
4	■	■
5	■	■
6	■	■
7	■	■
8	■	■
9	■	■



### British Columbia Multiple Sclerosis

Autorzy opracowania Palace 2014 uwzględnili w obliczeniach pacjentów z RRMS i SPMS łącznie, przyjmując, że postać SPMS stanowi późniejszą formę postaci RRMS i zauważając, że częstości przejść między stanami dla postaci RRMS i SPMS są zbliżone. W konsekwencji brak jest danych z bazy British Columbia dot. przechodzenia pacjentów z RRMS do SPMS.

#### 3.2.1.3. Progresa w ramach SPMS

##### Rejestr London Ontario

W ramach rejestru London Ontario dostępne są dane dot. przejść pacjentów między stanami EDSS w SPMS. Dane te wykorzystano we wcześniejszych analizach ekonomicznych dla MS [12, 13, 16]. Macierz przejść dla SPMS przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 7, Tabela 8).

Tabela 7.  
Naturalna progresja choroby – dane z rejestru London Ontario – progresja w ramach SPMS

EDSS – Z	EDSS – Do									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
1	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
2	█	█	███	███	███	███	███	███	███	███
3	█	█	█	███	███	███	███	███	███	███
4	█	█	█	█	███	███	███	███	███	███
5	█	█	█	█	█	███	███	███	███	███
6	█	█	█	█	█	█	███	███	███	███
7	█	█	█	█	█	█	█	███	███	███
8	█	█	█	█	█	█	█	█	███	███
9	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█

Tabela 8.  
Rejestr London Ontario – liczba przejść z poszczególnych stanów EDSS – progresja w ramach SPMS

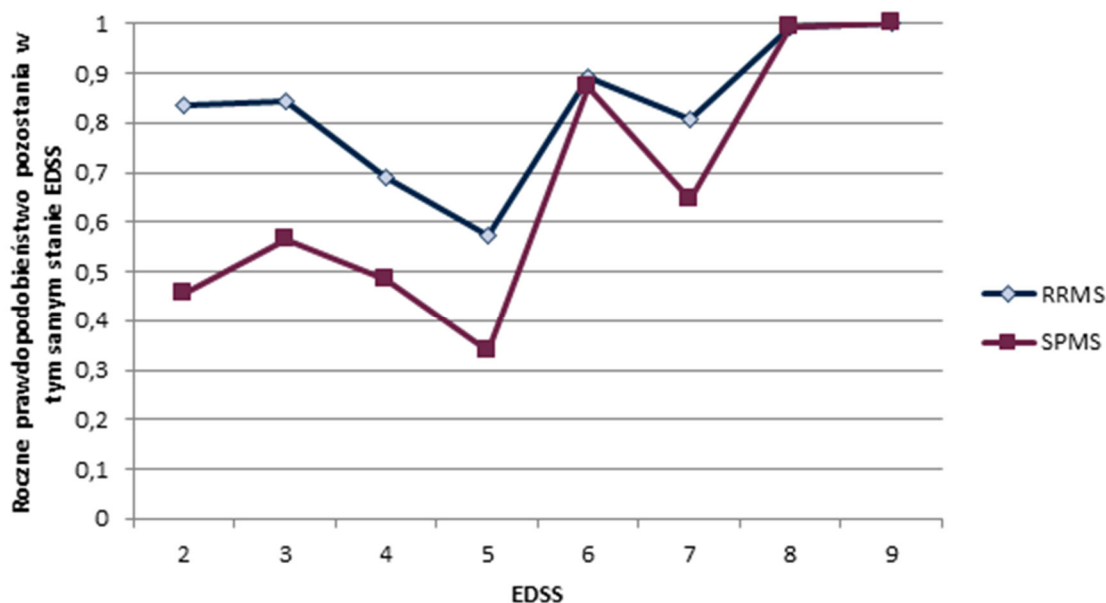
EDSS	Liczba przejść ze stanu EDSS
0	█
1	█
2	███
3	███
4	███
5	███
6	███

EDSS	Liczba przejść ze stanu EDSS
7	██████
8	██████
9	██████

Jak zaprezentowano w powyższych tabelach, przejścia w ramach SPMS możliwe są od stanu EDSS 2 wzwyż. Ponadto dane z rejestru London Ontario nie uwzględniają możliwości poprawy stanu zdrowia.

Na poniższym wykresie (Wykres 1) porównano roczne prawdopodobieństwa pozostania w tym samym stanie EDSS dla EDSS 2–9 w RRMS i SPMS. Dla EDSS 5 i niższych pacjenci z SPMS mają znacznie niższe roczne prawdopodobieństwo pozostania w tym samym stanie niż pacjenci z RRMS. Inaczej mówiąc wyższy odsetek pacjentów z SPMS doświadcza progresji w ciągu roku niż w porównaniu z pacjentami w RRMS

**Wykres 1.**  
Prawdopodobieństwa pozostania w tym samym stanie EDSS zależnie od postaci MS – dane z rejestru London Ontario



### **British Columbia Multiple Sclerosis**

Autorzy opracowania Palace 2014 uwzględnili w obliczeniach pacjentów z RRMS i SPMS łącznie, przyjmując, że postać SPMS stanowi późniejszą formę postaci RRMS i zauważając, że częstości przejść między stanami dla postaci RRMS i SPMS są zbliżone. W konsekwencji przyjęto jednakowe macierze dla przejść między stanami EDSS w ramach RRMS i SPMS.

### 3.2.1.4. Dane przyjęte w analizie

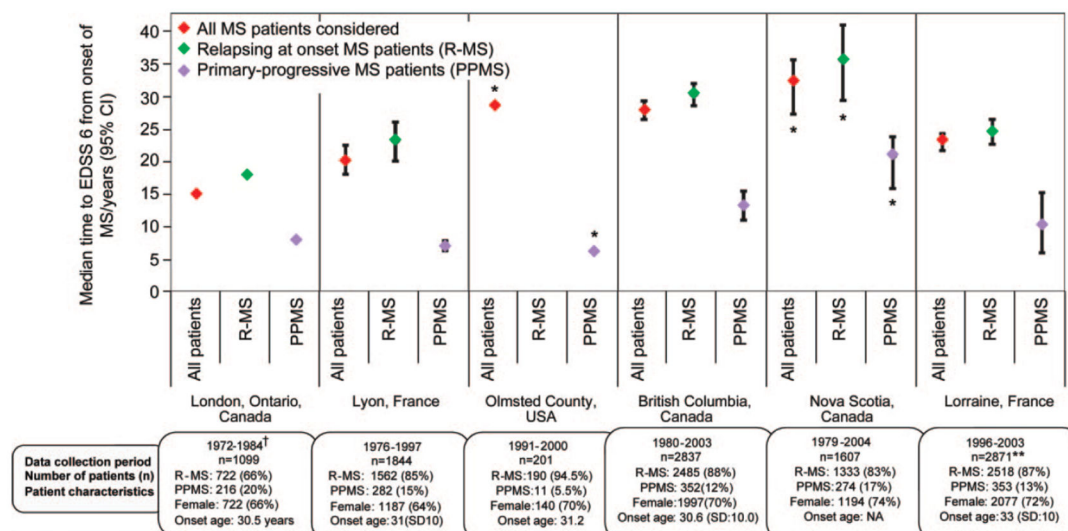
W analizach dla MS przeprowadzonych do 2014 roku (zatem przed publikacją wyników z bazy British Columbia) naturalna progresja choroby modelowana była w oparciu o dane z rejestru London Ontario [17]. Wykorzystanie tych danych wiąże się jednak z istotnymi ograniczeniami, które były przedstawione w ocenach analiz przedkładanych NICE, m.in.

- dane z rejestru London Ontario zostały retrospektywnie zmodyfikowane w celu wykluczenia możliwości poprawy stanu zdrowia,
- dane zbierane były od lat 70. XX w, co oznacza, że mogą nie odzwierciedlać obecnego przebiegu choroby,
- rzeczywista progresja EDSS może być wolniejsza niż progresja z rejestru London Ontario [19–21].

Dane dla naturalnego przebiegu choroby dotyczą pacjentów, którzy nie stosowali leków modyfikujących przebieg choroby. W tym kontekście trudno uzasadnić, dlaczego dane zbierane w latach 70. XX w miałyby być przestarzałe w porównaniu do danych zbieranych do połowy lat 90. (przed pojawieniem się pierwszych leków modyfikujących przebieg choroby). Dane zebrane od połowy lat 90. mogą być obciążone, jako że mogą istnieć czynniki, które są przyczyną braku terapii u pacjentów włączonych do baz (np. odmowa leczenia, nadwrażliwość na lek itp.). Czynniki te mogą wpływać na przebieg choroby i nie odzwierciedlać naturalnej progresji u pacjentów z MS. Z tego względu w niniejszej analizie nie rozważano zastosowania danych dla przebiegu choroby zebranych od połowy lat 90.

Na poniższym rysunku (Rysunek 2) przedstawiono mediany czasu od diagnozy MS do osiągnięcia EDSS 6 uzyskane z 6 różnych źródeł danych dla naturalnej progresji choroby dla RRMS, SPMS i PPMS (pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego). Dane zaczerpnięto z publikacji Tremlett 2010 [22]. Mediana ta różni się znacząco między badaniami (rozrzut od 15 do 32 lat). Dane z rejestru London Ontario dla pacjentów z RRMS wskazują na najkrótszą medianę (poniżej 20 lat), natomiast dane dla pacjentów z RRMS z bazy British Columbia wskazują na jedną z najdłuższych median (ok. 30 lat). Jednak, dane dot. naturalnej progresji są trudne do porównania między badaniami ze względu na znaczną heterogeniczność w zakresie metodyki, okresu obserwacji, sposobu zbierania danych, charakterystyk pacjentów, definicji wyników i metodyki analizy statystycznej.

**Rysunek 2.**  
**Mediana czasu od diagnozy MS do osiągnięcia stanu EDSS 6 (Tremlett 2010)**



W celu właściwego doboru źródła danych dla naturalnej progresji choroby należy wziąć pod uwagę następujące czynniki:

- charakterystykę bazy danych (np. liczbę pacjentów, okres obserwacji),
- charakterystykę pacjentów (szczególnie w odniesieniu do populacji docelowej analizy),
- możliwość poprawy stanu EDSS,
- dostępność danych dla poszczególnych stanów EDSS.

W analizie podstawowej wykorzystano dane z bazy British Columbia, zgodnie z podejściem zastosowanym w oryginalnym modelu. W bazie tej dostępne są dane dla wszystkich EDSS 0–9 zebrane w sposób progresywny. Ponadto uwzględniają one możliwość poprawy stanu EDSS w przeciwieństwie do danych z rejestru London Ontario.

Od momentu opublikowania badania Palace 2014, w analizach dla MS preferowane są dane dot. naturalnej progresji z bazy British Columbia [23, 24]. Wybór danych z bazy British Columbia zamiast rejestru London Ontario został wprost określony jako jedna z głównych mocnych stron modelu dla daklizumabu ocenianego przez NICE [24].

Autorzy opracowania Palace 2014 uwzględnili w obliczeniach pacjentów z RRMS i SPMS łącznie, przyjmując, że postać SPMS stanowi późniejszą formę postaci RRMS i zauważając, że częstości przejść między stanami dla postaci RRMS i SPMS są zbliżone. W konsekwencji przyjęto jednakowe macierze dla przejść między stanami EDSS w ramach RRMS i SPMS.

Dla progresji z RRMS do SPMS wykorzystano dane z rejestru London Ontario, gdyż nie były one dostępne w bazie British Columbia.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dane z rejestru London Ontario dla przejść między stanami EDSS w RRMS i SPMS.

### 3.2.2. Rzuty choroby

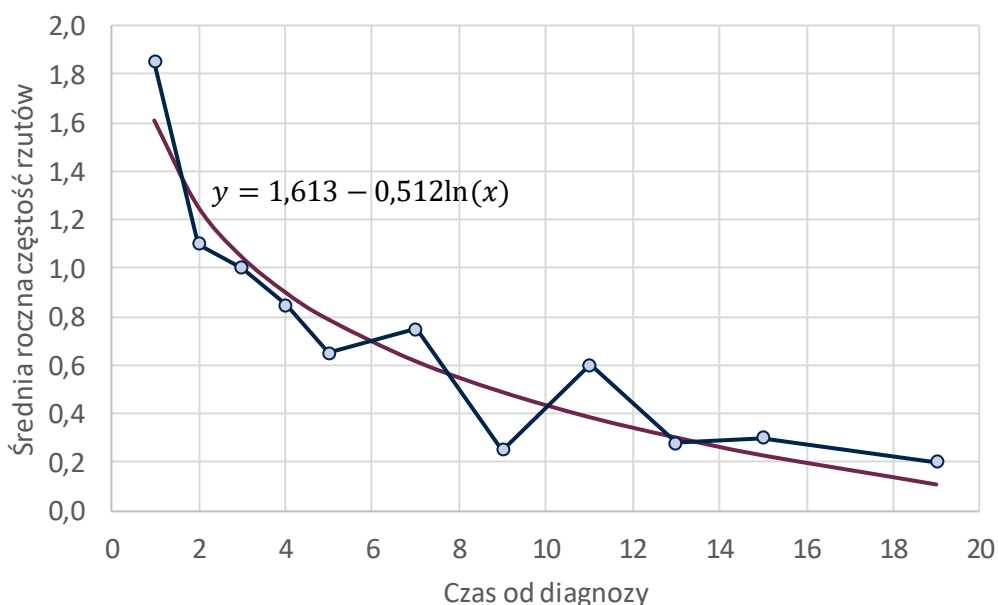
Rzutowo-remitująca natura MS została zaimplementowana w modelu poprzez uwzględnienie możliwości wystąpienia rzutów choroby, z częstością zależną od stanu EDSS. Pomimo że częstość rzutów jest uzależniona od stanu EDSS, progresja niepełnosprawności i rzuty są modelowane oddzielnie.

W rejestrze London Ontario nie raportowano danych dot. częstości rzutów w okresie dłuższym niż 2 lata. W modelach wcześniej ocenianych przez AOTMiT i NICE [16, 25] najczęściej wykorzystywano dane z publikacji Patzold 1982 [26] w kombinacji z danymi z UK MS Survey (Orme 2007 [27], Tyas 2007 [28]).

W publikacji Patzold 1982 raportowano dane dot. częstości rzutów w zależności od czasu od diagnozy. W badaniu UK MS Survey zaprezentowano dane dot. liczby pacjentów w zależności od czasu od diagnozy w poszczególnych stanach EDSS. W badaniu Patzold 1982 uwzględniono 102 pacjentów z Niemiec, w tym 75% stanowiły kobiety, a średni okres obserwacji wyniósł 3,5 roku. W badaniu UK MS Survey uwzględniono dane 2048 pacjentów.

Dane dot. częstości rzutów zaprezentowano na poniższym wykresie (Wykres 2) i w tabeli (Tabela 9).

**Wykres 2.**  
Zależność częstości rzutów od czasu od diagnozy – Patzold 1982



**Tabela 9.**  
Zależność częstości rzutów od czasu od diagnozy – Patzold 1982

Czas od diagnozy [lata]	Roczna częstość rzutów – dane surowe	Roczna częstość rzutów – regresja
1	1,85	1,613
2	1,1	1,258
3	1	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	0,6	0,410
12–13	0,28	0,320
14–15	0,3	0,244
16+	0,2	0,136

We wcześniejszych analizach dla MS wykorzystywano obydwa zestawy danych (dane surowe i regresja). W niniejszej analizie wykorzystano dane uzyskane bezpośrednio z publikacji Patzold 1982.

Uwzględnione dane z badania UK MS Survey dotyczyły liczby pacjentów w zależności od czasu od diagnozy i stanu EDSS. W publikacjach Orme 2007 i Tyas 2007, w których prezentowano dane z UK MS Survey nie odnaleziono jednak wspomnianych wyżej danych. Nie jest zatem jasne skąd te dane zostały zaczerpnięte w innych analizach dla MS. W poniższej tabeli (Tabela 10) zaprezentowano wyniki badania UK MS Survey, zgodnie z analizą dla alemtuzumabu ocenianą przez NICE [12].

**Tabela 10.**  
Liczba pacjentów w zależności od czasu od diagnozy i stanu EDSS – UK MS Survey

Postać	Skala PDSS	EDSS	Czas od diagnozy [lata]										
			1	2	3	4	5	6–7	8–9	10–11	12–13	14–15	16+
RRMS	0	0	2	2	1	2	6	6	3	2	0	1	3
	1	1	11	16	18	11	16	22	15	10	3	10	18
	2	2	11	16	7	17	14	13	19	19	9	5	22
	3	3	6	4	4	5	7	9	4	1	5	6	6
	4	4	6	15	7	12	13	24	8	13	6	2	17
	5	5	2	5	12	9	13	18	11	10	4	7	23
	6	6	2	3	3	5	2	6	11	2	2	6	20
	7	6,5	1	0	2	0	3	3	4	1	2	2	9
	8	7	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	3
	9	8	0	0	0	0	1	2	1	0	0	0	1
	10	9	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

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

PDSS – Patient Determined Disease Steps

Dane z badania Patzold 1982 skompilowano z danymi z UK MS Survey i uzyskano częstości rzutów w zależności od stanu EDSS i postaci MS. Ze względu na małą liczbę pacjentów w stanach EDSS wyższych niż 6,5 w badaniu UK MS Survey, częstość rzutów dla tych stanów została skumulowana, zarówno w RRMS jak i SPMS. Ogólnie w RRMS wzrost EDSS wiąże się ze spadkiem częstości rzutów (jak wykazano w Patzold 1982), natomiast w SPMS częstość rzutów jest niższa niż w RRMS. Dane przyjęte w analizie zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 11).

**Tabela 11.**  
Częstość rzutów – dane przyjęte w analizie

EDSS	Częstość rzutów	
	RRMS	SPMS
0	0,709	0
1	0,729	0
2	0,676	0,465
3	0,720	0,875
4	0,705	0,545
5	0,591	0,524
6	0,490	0,453
7	0,508	0,340
8	0,508	0,340
9	0,508	0,340

Dodatkowo, w analizie przyjęto czas trwania rzutu wynoszący 46 dni, zgodnie z analizą SchARR dla IFNB i GA [29] oraz innymi analizami ekonomicznymi dla MS [12, 13, 16].

### 3.2.3. Śmiertelność

Prawdopodobieństwo zgonu wyznaczono na podstawie danych o śmiertelności ogólnej (dane Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) [30]) i zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 12).

**Tabela 12**  
Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
19	0,00072	0,00022	60	0,01657	0,00673
20	0,00081	0,00021	61	0,01795	0,00737
21	0,00087	0,00020	62	0,01939	0,00804
22	0,00090	0,00021	63	0,02089	0,00877
23	0,00092	0,00022	64	0,02244	0,00954
24	0,00093	0,00024	65	0,02406	0,01036
25	0,00096	0,00025	66	0,02572	0,01124
26	0,00099	0,00025	67	0,02746	0,01216
27	0,00102	0,00026	68	0,02929	0,01315
28	0,00106	0,00027	69	0,03123	0,01420
29	0,00111	0,00030	70	0,03332	0,01535
30	0,00118	0,00032	71	0,03561	0,01662
31	0,00125	0,00035	72	0,03814	0,01805
32	0,00134	0,00038	73	0,04096	0,01971
33	0,00143	0,00042	74	0,04412	0,02166
34	0,00153	0,00046	75	0,04766	0,02397
35	0,00164	0,00050	76	0,05161	0,02673
36	0,00176	0,00055	77	0,05602	0,02999
37	0,00190	0,00060	78	0,06090	0,03383
38	0,00206	0,00067	79	0,06627	0,03829
39	0,00225	0,00074	80	0,07212	0,04340
40	0,00246	0,00083	81	0,07847	0,04920
41	0,00272	0,00092	82	0,08531	0,05568
42	0,00301	0,00103	83	0,09266	0,06284
43	0,00333	0,00116	84	0,10051	0,07070
44	0,00370	0,00130	85	0,10888	0,07925
45	0,00410	0,00145	86	0,11781	0,08851
46	0,00453	0,00162	87	0,12730	0,09850
47	0,00501	0,00181	88	0,13741	0,10925
48	0,00553	0,00201	89	0,14818	0,12081
49	0,00610	0,00224	90	0,15959	0,13318

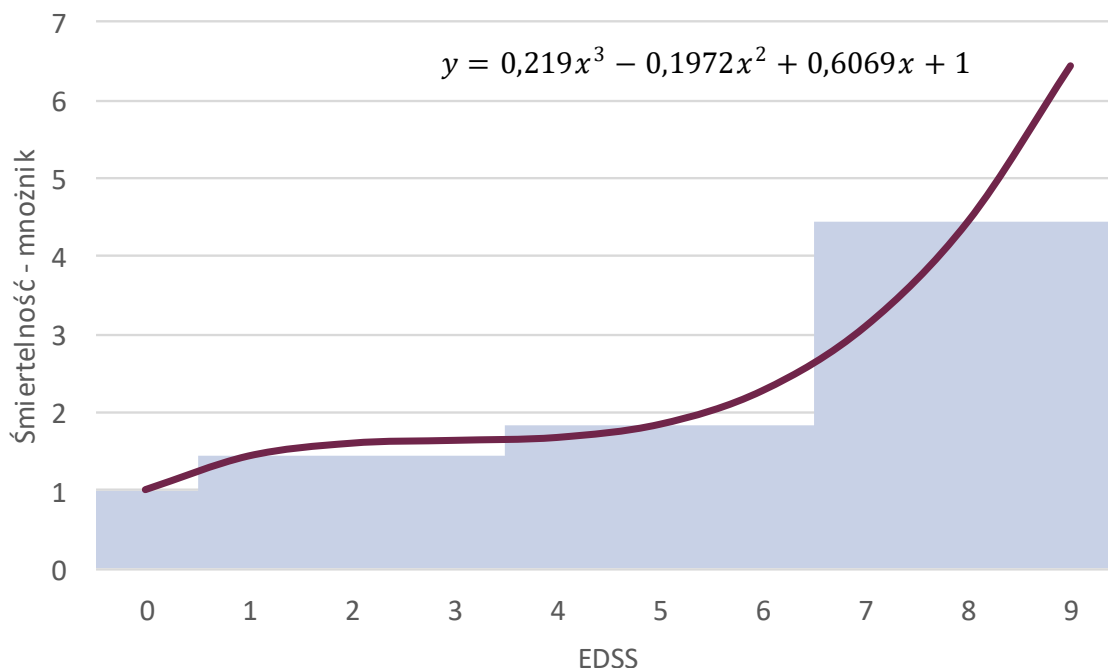


Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
50	0,00671	0,00249	91	0,17184	0,14652
51	0,00739	0,00276	92	0,18480	0,16077
52	0,00813	0,00306	93	0,19848	0,17594
53	0,00893	0,00340	94	0,21289	0,19205
54	0,00981	0,00377	95	0,22802	0,20909
55	0,01075	0,00417	96	0,24387	0,22704
56	0,01177	0,00461	97	0,26043	0,24590
57	0,01286	0,00508	98	0,27768	0,26564
58	0,01402	0,00559	99	0,29562	0,28623
59	0,01526	0,00614	100	0,31421	0,30764

Dodatkowo w celu uwzględnienia podwyższonego ryzyka zgonu u pacjentów z MS zastosowano mnożniki zależne od stanu EDSS. Mnożniki odnaleziono w publikacji Pokorski 1997 [31], która stanowiła źródło danych o śmiertelności pacjentów z MS we wcześniejszych analizach ocenianych przez AOTMiT i NICE. W badaniu uwzględniono 6727 pacjentów zdiagnozowanych z pewnym, prawdopodobnym lub możliwym MS w Danii od 1948 roku. Autorzy publikacji sklasyfikowali MS względem 3 kategorii: „łagodne”, „umiarkowane” i „ciężkie”. W grupach tych raportowano odpowiednio 160%, 184% i 444% wzrost śmiertelności.

Mnożniki te zostały uwzględnione w analizie dla natalizumabu (NAT) ocenianej przez NICE [14] przy czym przyjęto, że łagodne MS oznacza EDSS 0–3, umiarkowane MS – EDSS 4–6 i ciężkie MS – EDSS 7–9. W analizie dla FIN ocenianej przez NICE [15] na podstawie danych z badania Pokorski 1997 wyznaczono funkcję ilustrującą zależność między stanem EDSS i śmiertelnością, zgodnie z podejściem zastosowanym w publikacji Sadovnick 1992 [32] (Rysunek 3).

**Rysunek 3.**  
Zależność śmiertelności i EDSS – dane z analizy dla FIN



Uzyskane w ramach wskazanego dopasowania mnożniki zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 13). W przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy obliczeniach wykorzystano te wartości i założono, że śmiertelność jest taka sama niezależnie od postaci choroby (RRMS i SPMS). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono mnożniki z publikacji Kingwell 2012 [33].

**Tabela 13.**  
Zależność śmiertelności od stanu EDSS – mnożniki – dane przyjęte w analizie

Wariant	EDSS									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>Analiza podstawowa</b>	1,00	1,43	1,60	1,64	1,67	1,84	2,27	3,10	4,45	6,45
<b>Analiza wrażliwości</b>	2,88	2,88	2,88	2,88	2,88	2,88	2,88	2,88	2,88	2,88

### 3.3. Efektywność interwencji

Dane dotyczące wpływu stosowanych interwencji na przebieg choroby określono na podstawie analizy klinicznej [2]. W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie metodą MTC, na podstawie którego określono współczynniki hazardu względnego (*hazard ratio*, HR) dla progresji choroby oraz ilorazów częstości (*rate ratio*, RR) dla częstości rzutów dla uwzględnionych interwencji (OKR i FIN) względem placebo. Ze względu na ograniczoną jakość i ilość dowodów naukowych potwierdzających

skuteczność interwencji oraz komparatorów w populacji po niepowodzeniu I linii, do analizy klinicznej włączono wszystkie badania dotyczące dorosłych pacjentów z RRMS, bez względu na stopień zaawansowania i linię leczenia (populacja ogólna). Ze względu na brak danych wskazujących na zmniejszanie się efektów terapeutycznych w czasie (zarówno dla OKR jak i FIN) założono, że skuteczność terapii jest stała w czasie. Podobne założenie przyjęto w ramach innych analiz dla MS ocenianych przez NICE i AOTMiT [12–14, 16, 24].

### 3.3.1. Progresja choroby

Dane dot. wpływu stosowanych interwencji skompilowano z danymi dot. naturalnego przebiegu choroby (por. rozdz. 3.2.1) w następujący sposób:

- progresja w ramach RRMS – uwzględniono oszacowane w ramach analizy klinicznej współczynniki hazardu względnego dla utrwalonej progresji niepełnosprawności (CDP) i z ich wykorzystaniem stosownie zmodyfikowano macierze przejść dla naturalnej progresji,
- progresja z RRMS do SPMS – przyjęto, że korzyść ze stosowania interwencji jest o połowę mniejsza niż korzyść w zakresie zmniejszenia tempa progresji w ramach RRMS,
- progresja w ramach SPMS – założono, że terapia nie wpływa na tempo progresji.

Utrwaloną progresję niesprawności definiowano jako utrzymujący się przez 12 (CDP12) lub 24 tygodnie (CDP24) wzrost wyniku w skali EDSS. Wyniki dla progresji utrzymującej się przez co najmniej 24 tygodnie mają większe znaczenie kliniczne niż wyniki dla progresji utrzymującej się przez 12 tygodni, gdyż świadczą o bardziej permanentnym postępie choroby. Porównując dane dla progresji utrzymującej się przez 12 i 24 tygodnie można stwierdzić, że istnieje pewien odsetek pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie progresji utrzymującej się przez 12 tygodnie, jednak nie przez 24 tygodnie. W związku z przyjętą roczną długością cyklu modelu i określaniem progresji niesprawności w takich odstępach czasu, bardziej zasadne jest wykorzystanie danych dla progresji utrzymującej się przez dłuższy okres czasu – w tym przypadku przez 24 tygodnie.

Wyniki analizy MTC dla CDP24 zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 14).

**Tabela 14.**  
Wyniki MTC w zakresie CDP24

Porównanie	HR [CI <sub>95%</sub> ]
OKR vs FIN	0,38 [0,18; 0,84]
OKR vs PLC	0,26 [0,12; 0,53]
OKR vs DAC	0,60 [0,29; 1,24]
OKR vs IFNB-1a IM	0,42 [0,21; 0,82]
OKR vs IFNB-1a SC	0,60 [0,43; 0,84]

PLC – placebo, DAC – daklizumab, IFNB-1a IM – IFNB-1a podawany domięśniowo, IFNB-1a SC – IFNB-1a podawany podskórnie, GA – octan glatirameru

Wyniki analizy MTC wskazują, że terapia OKR jest istotnie statystycznie bardziej skuteczna w zakresie redukcji tempa progresji niepełnosprawności w porównaniu z FIN. Ze względu na strukturę modelu w obliczeniach uwzględniono współczynniki HR wyznaczone względem placebo (PLC) – por. Tabela 15.

**Tabela 15.**  
Wyniki MTC w zakresie CDP24 – HR względem PLC

Porównanie	HR [CI <sub>95%</sub> ]
OKR vs PLC	0,26 [0,12; 0,53]
FIN vs PLC	0,67 [0,51; 0,87]

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono krańcowe wartości z wyznaczonych przedziałów ufności (wariant minimalny i maksymalny). W poniższej tabeli (Tabela 16) zestawiono wartości uwzględnione w analizie.

**Tabela 16.**  
Efektywność terapii – CDP24 – dane przyjęte w analizie

Porównanie	HR		
	Scenariusz podstawowy	Analiza wrażliwości – wariant minimalny	Analiza wrażliwości – wariant maksymalny
OKR vs PLC	0,26	0,12	0,53
FIN vs PLC	0,67	0,51	0,87

### 3.3.2. Rzuty choroby

Wpływ porównywanych interwencji na wskaźnik częstości rzutów choroby (ARR, *annualized relapse rate*) określono na podstawie analizy klinicznej. Wskaźnik ten zdefiniowano jako całkowitą liczbę zdarzeń podzieloną przez liczbę pacjento-lat. Wyniki uzyskane w ramach analizy MTC skompilowano z naturalną częstością rzutów (por. rozdz. 3.2.2).

Wyniki analizy MTC dla ARR zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 17).

**Tabela 17.**  
Wyniki MTC w zakresie ARR

Porównanie	RR [CI <sub>95%</sub> ]
OKR vs FIN	0,79 [0,60; 1,04]
OKR vs PLC	<b>0,37 [0,29; 0,48]</b>
OKR vs DAC	0,80 [0,62; 1,03]
OKR vs GA	<b>0,55 [0,42; 0,73]</b>
OKR vs IFNB-1a-IM	<b>0,44 [0,35; 0,56]</b>

OKR vs IFNB-1a-SC

0,53 [0,46; 0,62]

Wyniki analizy MTC wskazują na brak istotnej statystycznie różnicy między OKR i FIN w zakresie redukcji częstości rzutów. Ze względu na strukturę modelu w obliczeniach uwzględniono współczynniki RR wyznaczone względem placebo (PLC) – por. Tabela 18.

**Tabela 18.**  
Wyniki MTC w zakresie ARR – RR względem PLC

Porównanie	HR [CI <sub>95%</sub> ]
OKR vs PLC	0,37 [0,29; 0,48]
FIN vs PLC	0,47 [0,41; 0,53]

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono krańcowe wartości z wyznaczonych przedziałów ufności (wariant minimalny i maksymalny). Ponadto w celu zachowania zgodności z wytycznymi AOTMiT, ze względu na brak istotnej statystycznie różnicy w częstości rzutów między OKR i FIN przeprowadzono analizę wrażliwości przy założeniu braku różnic między tymi interwencjami w zakresie ARR. W poniższej tabeli (Tabela 19) zestawiono wartości uwzględnione w analizie.

**Tabela 19.**  
Efektywność terapii – ARR – dane przyjęte w analizie

Porównanie	RR			
	Scenariusz podstawowy	Analiza wrażliwości – wariant minimalny	Analiza wrażliwości – wariant maksymalny	Analiza wrażliwości – brak różnic
OKR vs PLC	0,37	0,29	0,48	0,37
FIN vs PLC	0,47	0,41	0,53	0,37

### 3.3.3. Śmiertelność

Dane z badań klinicznych nie pozwalają na określenie wpływu stosowanych interwencji na śmiertelność. W badaniach OPERA I i OPERA II raportowano jedynie 1 zgon w ramieniu OKR i 2 zgony w ramieniu IFNB. W konsekwencji, w analizie ekonomicznej nie uwzględniono wpływu interwencji na ryzyko zgonu.

Śmiertelność w modelu zależy od stosowanej interwencji w sposób pośredni. Różnice w skuteczności leków w zakresie tempa progresji przekładają się na różne odsetki pacjentów w poszczególnych stanach EDSS, co jest związane z różnicami w zakresie ryzyka zgonu (por. rozdz. 3.2.3). Przykładowo, w przypadku OKR, przy stosowaniu którego progresja choroby jest wolniejsza niż w przypadku stosowania FIN, pacjenci będą dłużej pozostawać w stanach mniej zaawansowanych, a co za tym idzie będą mieć mniejsze ryzyko zgonu.

### 3.4. Przerwanie terapii

Pacjenci w modelu przerywają terapię w przypadku progresji z RRMS do SPMS. Prawdopodobieństwo progresji modelowane jest w oparciu o dane dot. naturalnej progresji choroby i dane dot. wpływu stosowanej interwencji na utrwaloną progresję choroby (rozdz. 3.2.1.2 i 3.3.1).

Dodatkowo uwzględniono przerywanie terapii z innych przyczyn (m.in. z powodu zdarzeń niepożądanych) zgodnie z wynikami raportowanymi w badaniach klinicznych. Dane do analizy ekonomicznej zaczerpnięto z analizy klinicznej, w ramach której przeprowadzono analizę metodą MTC. Wyniki analizy zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 20).

**Tabela 20.**  
Wyniki MTC w zakresie utraty z badania

Porównanie	OR [CI <sub>95%</sub> ]
FIN vs OKR	0,99 [0,46; 2,12]

OR – iloraz szans (*Odds Ratio*)

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono krańcowe wartości z wyznaczonych przedziałów ufności (wariant minimalny i maksymalny). W poniższej tabeli (Tabela 21) zestawiono wartości uwzględnione w analizie.

**Tabela 21.**  
Przerwanie terapii – warianty analizy

Porównanie	OR		
	Scenariusz podstawowy	Analiza wrażliwości – wariant minimalny	Analiza wrażliwości – wariant maksymalny
FIN vs OKR	0,99	0,46	2,12

W celu zaimplementowania danych do modelu przekonwertowano wyniki MTC na roczne prawdopodobieństwa przerywania terapii w następujących krokach:

1. Na podstawie badań OPERA I i OPERA II określono prawdopodobieństwo przerywania terapii dla OKR – 88% pacjentów ukończyło 96-tygodniową terapię w badaniu.
2. Skompilowano uzyskane w wyniku analizy MTC ilorazy szans z prawdopodobieństwem przerywania terapii dla OKR.
3. Obliczono roczne prawdopodobieństwa przerywania terapii.

Dane uwzględnione w modelu zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 22).

**Tabela 22.**  
Roczne prawdopodobieństwo przerywania terapii – dane uwzględnione w analizie

Lek	Roczne prawdopodobieństwo przerywania terapii		
	Scenariusz podstawowy	Analiza wrażliwości – wariant minimalny	Analiza wrażliwości – wariant maksymalny
OKR	6,19%	6,19%	6,19%
FIN	6,14%	3,00%	11,92%

Założono, że pacjenci po przerwaniu terapii OKR lub FIN nie będą stosować kolejnej linii leczenia lekami modyfikującymi przebieg choroby, podobnie jak założono w oryginalnym modelu. Takie podejście pozwala na oszacowanie kosztów i efektów zdrowotnych wynikających bezpośrednio z porównywanych interwencji. Podobne podejście zastosowano w szeregu innych analiz dla MS ocenianych przez AOTMiT [16, 34, 35] i NICE [24, 35]. Ponadto, w ramach rekomendacji dot. stosowania teryflunomidu [13] NICE wskazał, że podstawowym wariantem w przypadku oceny efektywności kosztowej terapii stosowanych w MS powinno być porównanie pojedynczych leków (zamiast sekwencji terapii) ze względu na:

- brak ściśle określonych ścieżek terapeutycznych,
- niepewność związaną z modelowaniem sekwencji terapii,
- trudności z przeprowadzeniem walidacji porównawczej między modelami,
- fakt, że ocena sekwencji terapii wykracza poza zakres oceny opłacalności terapii wnioskowanej.

### 3.5. Zdarzenia niepożądane

W celu określenia zdarzeń niepożądanych (AE, *adverse events*) i ich częstości występowania związanych z leczeniem OKR oraz FIN wykorzystano publikacje OPERA I i II[3], Kappos 2010 [9], Calabresi 2014 [10] i Cohen 2010 [11]. Poniżej w tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane, dla których prawdopodobieństwo wystąpienia w ciągu roku jest większe niż 5% (Tabela 23).

**Tabela 23.**  
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem OKR i FIN

Substancja czynna	Źródło	Zdarzenia niepożądane dla których prawdopodobieństwo wystąpienia w ciągu roku jest większe niż 5%
Okrelizumab	OPERA I i II	Reakcja związana z infuzją, zapalenie nosogardzieli, infekcja górnych dróg oddechowych, ból głowy, infekcja dróg moczowych
	Kappos 2010 (FREEDOMS I)	Infekcja górnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardzieli, grypa, ból głowy, nieprawidłowe wyniki badania czynności wątroby, zmęczenie, ból pleców, biegunka, kaszel
Fingolimod	Calabresi 2014 (FREEDOMS II)	Infekcja górnych i dolnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardzieli, zapalenie zatok, grypa, infekcja dróg moczowych, ból głowy, zawroty głowy, nudności, biegunka, ból kończyn, kaszel, duszności
	Cohen 2010 (TRANSFORMS)	Zapalenie nosogardzieli, infekcja górnych dróg oddechowych, grypa, infekcja dróg moczowych, ból głowy, zawroty głowy, zmęczenie, biegunka, nudności, ból pleców, znamię melanocytowe, zwiększone stężenie ALT

W badaniach nie podano informacji o stopniu nasilenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Określono natomiast, że w stopniu ciężkim występowało około 8%–15% zdarzeń niepożądanych związanych z terapią FIN, w przypadku OKR ciężkie zdarzenia niepożądane stanowiły około 8% wszystkich zaobserwowanych zdarzeń niepożądanych. Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych stanowią objawy grypopodobne lub zdarzenia o łagodnym przebiegu, których leczenie nie generuje znaczących kosztów i nie wpływa znacząco na jakość życia. Ponadto specyfika części wymienionych zdarzeń niepożądanych nie pozwala na jednoznaczne określenie sposobu ich leczenia, a w konsekwencji na wiarygodne wyznaczenie kosztów (por. rozdz. 3.5).

W oparciu o przedstawione powyżej powody można przypuszczać, że pominięcie wpływu zdarzeń niepożądanych na koszty terapii i jakość życia nie będzie miało znaczącego wpływu na wyniki analizy, dlatego w analizie podstawowej nie uwzględniono występowania zdarzeń niepożądanych. W ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym konserwatywnie uwzględniono koszty leczenia i użyteczności dla wyżej wymienionych zdarzeń niepożądanych związanych z terapią OKR.

W tabeli poniżej zamieszczono przyjęte prawdopodobieństwa wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych z ciągu 2 lat (na podstawie badań OPERA I i OPERA II) oraz obliczone wartości rocznego prawdopodobieństwa (Tabela 24).

**Tabela 24.**  
**Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem OKR**

Zdarzenie niepożądane	Prawdopodobieństwo wystąpienia w ciągu 2 lat	Prawdopodobieństwo wystąpienia w ciągu roku
Odsetek pacjentów z min. 1 reakcją związaną z infuzją	34,30%	18,95%
Zapalenie nosogardzieli	14,79%	7,69%
Infekcja górnych dróg oddechowych	15,15%	7,89%
Ból głowy	11,27%	5,80%
Infekcja dróg moczowych	11,64%	6,00%

### 3.6. Użyteczności stanów zdrowia

W celu określenia wartości użyteczności stanów zdrowia chorych ze stwardnieniem rozsianym dokonano systematycznego przeszukania bazy PubMed [36]. Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w aneksie (rozdział A.1.2). Dodatkowo przeprowadzono uzupełniające przeszukanie niesystematyczne sieci Internet oraz przegląd referencji odnalezionych publikacji.

Przeprowadzone przeszukanie pozwoliło na zidentyfikowanie badań, w których bezpośrednio wyznaczono użyteczności stanów zdrowia za pomocą metody handlowania czasem (TTO, ang. *time trade off*) lub metodą loterii (SG, ang. *standard gamble*). Uwzględniono również badania, w których jakość życia oceniono za pomocą kwestionariusza EQ-5D (EuroQol 5D), SF-6D (*Short Form 6D*) lub kwestionariusza HUI (*Health Utilities Index*). Kwestionariusze te pozwalają na bezpośrednie



wyznaczenie wartości użyteczności i są jednymi z najczęściej stosowanych w badaniach dotyczących jakości życia. Na etapie selekcji abstraktów nie odrzucano również badań, w których wykorzystano kwestionariusz SF-36 (*Short Form 36*), ponieważ dane z tego kwestionariusza umożliwiają wyznaczenie wartości użyteczności z zakresu 0–1 przy użyciu odpowiednich algorytmów (np. Brazier 2002 [37]). Jednakże ze względu na wystarczającą ilość danych uzyskanych innymi metodami, finalnie w analizie nie uwzględniono badań, w których zastosowano tą metodę oceny jakości życia.

Dostosowywany model ekonomiczny uwzględnia następujące parametry użyteczności, dla których konieczne było określenie odpowiednich wartości:

- użyteczność wynikająca z zaawansowania choroby mierzonego według skali EDSS wśród pacjentów z RRMS oraz SPMS,
- spadek użyteczności podczas rzutu choroby.

W kolejnych rozdziałach opisano dane odnalezione w ramach przeprowadzonego przeszukania.

### **3.6.1. Użyteczność stanów zdrowia w zależności od EDSS**

Dostosowywany model ekonomiczny uwzględnia użyteczności dla 20 stanów zdrowia w zależności od stopnia zaawansowania choroby wyrażonego w skali EDSS, z uwzględnieniem postaci choroby – 10 stanów odpowiednio dla postaci rzutowo-remisyjnej (RRMS) oraz 10 stanów dla postaci wtórnie postępującej (SPMS). W analizie wykorzystano dane jedynie z badań, na podstawie których możliwe było wyznaczenie wartości użyteczności dla wszystkich stanów zdrowia określonych za pomocą skali EDSS. Dane z badań, gdzie badana grupa nie była reprezentatywna na całą populację (np. uwzględniono wyłącznie pacjentów z EDSS < 6) lub z podanymi wartościami użyteczności dla kilku stanów EDSS łącznie zostały przedstawione jedynie w celach porównawczych.

W ramach przeszukania odnaleziono 11 publikacji z 2006 roku (Kobelt 2006 [38]) składających się na jedno, kompleksowe opracowanie dotyczące kosztów stwardnienia rozsianego oraz jakości życia pacjentów zamieszkujących kraje europejskie. W ramach tego badania przeanalizowano dane z 10 państw (Austria [39], Belgia [40], Szwecja [41], Niemcy [42], Włochy [43], Holandia [44], Hiszpania [45], Szwajcaria [46], Wielka Brytania [47] i Francja [48]), dla łącznej liczby ponad 14,5 tys. pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. W każdym z analizowanych państw zastosowano metodę pośrednią badania jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D.

Ponadto zidentyfikowano cykl 17 publikacji z 2017 roku dotyczących kosztów stwardnienia rozsianego oraz jakości życia pacjentów z 16 krajów europejskich dla łącznej liczby ponad 16,8 tys. pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (Kobelt 2017 [49]). Badaniem zostały objęte następujące państwa: Włochy [50], Austria [51], Rosja [52], Szwecja [53], Szwajcaria [54], Belgia [55], Niemcy [56], Czechy [57], Francja [58], Hiszpania [59], Węgry [60], Dania [61], Portugalia [62], Wielka Brytania [63], Holandia [64] oraz Polska [65]. W każdym z tych państw zastosowano metodę pośrednią badania jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D z wykorzystaniem norm brytyjskich [66]. Większość

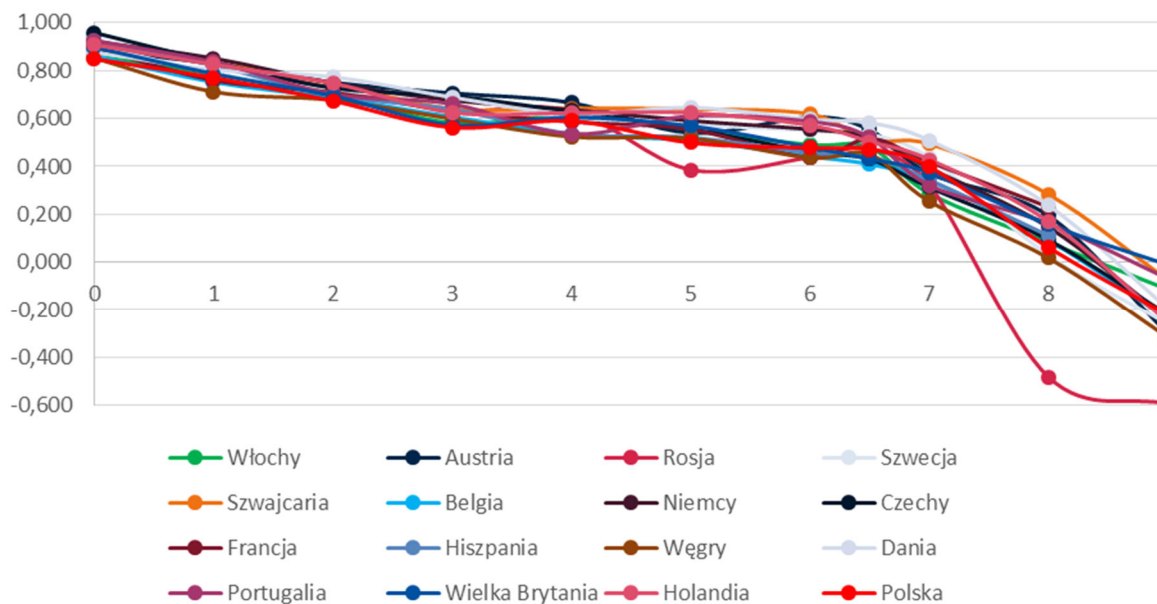
publikacji raportowała dodatkowo użyteczności wyznaczone zgodnie z algorytmami obowiązującymi w poszczególnych krajach, m.in. dla Polski przedstawiono użyteczności wyznaczone na podstawie norm z publikacji Golicki 2010 [67, 68].

Zestaw danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w cyklu publikacji Kobelt 2017 [49] stanowi aktualizację danych z cyklu Kobelt 2006 [38], dlatego w dalszej części rozdziału przedstawiono szczegółowe dane dla poszczególnych państw jedynie z nowszego opracowania. Dane źródłowe wraz z wynikami uśrednionymi dla użyteczności zgodnych z normami brytyjskimi przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 25) oraz na poniższym wykresie (Wykres 3). Wyniki uzyskane w poszczególnych krajach są względnie spójne.

**Tabela 25.**  
**Użyteczności EQ-5D stanów zdrowia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Europie (Kobelt 2017)**

Państwo	N	Punktacja w skali EDSS										
		0	1	2	3	4	5	6	6,5	7	8	9
<b>Polska</b>	411	0,849	0,771	0,674	0,563	0,590	0,499	0,478	0,471	0,399	0,061	-0,221
<b>Włochy</b>	1010	0,862	0,786	0,699	0,582	0,609	0,550	0,491	0,481	0,287	0,082	-0,114
<b>Austria</b>	457	0,887	0,829	0,751	0,706	0,666	0,540	0,606	0,553	0,371	0,194	-0,303
<b>Rosja</b>	168	0,913	0,825	0,727	0,634	0,633	0,386	0,438	0,476	0,324	-0,483	-0,594
<b>Szwecja</b>	1864	0,909	0,789	0,716	0,688	0,600	0,575	0,550	0,534	0,436	0,028	-0,261
<b>Szwajcaria</b>	720	0,918	0,835	0,746	0,641	0,643	0,640	0,619	0,508	0,494	0,283	-0,075
<b>Belgia</b>	1601	0,862	0,752	0,687	0,607	0,535	0,508	0,442	0,409	0,341	0,092	-0,237
<b>Niemcy</b>	4933	0,922	0,852	0,748	0,676	0,637	0,591	0,555	0,521	0,393	0,146	-0,237
<b>Czechy</b>	747	0,959	0,836	0,728	0,694	0,628	0,556	0,462	0,430	0,313	0,093	-0,221
<b>Francja</b>	459	0,896	0,760	0,709	0,632	0,586	0,555	0,437	0,516	0,419	0,231	-
<b>Hiszpania</b>	447	0,927	0,822	0,698	0,639	0,536	0,521	0,457	0,442	0,344	0,111	-
<b>Węgry</b>	501	0,853	0,712	0,677	0,599	0,524	0,517	0,436	0,451	0,254	0,017	-0,318
<b>Dania</b>	830	0,878	0,804	0,774	0,689	0,619	0,646	0,597	0,582	0,509	0,237	-0,195
<b>Portugalia</b>	459	0,926	0,837	0,702	0,661	0,535	0,611	0,588	0,521	0,321	0,162	-0,069
<b>Wielka Brytania</b>	772	0,898	0,787	0,695	0,573	0,605	0,569	0,480	0,431	0,373	0,157	-0,011
<b>Holandia</b>	382	0,908	0,826	0,748	0,625	0,624	0,624	0,572	0,504	0,429	0,170	-0,254
<b>Średnia ważona</b>		<b>0,903</b>	<b>0,811</b>	<b>0,724</b>	<b>0,650</b>	<b>0,606</b>	<b>0,570</b>	<b>0,525</b>	<b>0,497</b>	<b>0,384</b>	<b>0,122</b>	<b>-0,213</b>

**Wykres 3.**  
**Użyteczności EQ-5D zgodnie z normami brytyjskimi pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w państwach europejskich (Kobelt 2017)**



W ramach przeprowadzonego przeszukania odnaleziono także badanie Orme 2007 [27] przeprowadzone w Wielkiej Brytanii, w ramach którego stworzono model zależności użyteczności od EDSS, typu MS, płci, czasu od diagnozy oraz wykształcenia na podstawie danych uzyskanych z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D oraz norm brytyjskich. Wartości współczynników regresji przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 26).

**Tabela 26.**  
**Wartości współczynników regresji dla użyteczności z badania Orme 2017**

Parametr	Współczynnik	95% przedział ufności
Wartość bazowa (RRMS)	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	-0,071	[-0,096; -0,046]
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

Ponadto odnaleziono 22 innych publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym z podziałem na kategorie skali EDSS. Charakterystyki poszczególnych badań przedstawiono w aneksie (rozdz. A.1.2, Tabela 101). Wartości użyteczności stanów zdrowia raportowane w wymienionych badaniach przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 27).

Tabela 27.  
 Użyteczności stanów zdrowia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, w zależności od punktacji w skali EDSS w odnalezionych badaniach

Publikacja	Metoda pomiaru	Punktacja w skali EDSS																			
		0	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6	6,5	7	7,5	8	8,5	9		
<b>EQ-5D</b>																					
Ahmad 2017 [69]	EQ-5D-3L	0,69 (EDSS 0–3,5)						0,50 (EDSS 4–6)						0,35 (EDSS 6,5–9,5)							
Brola 2016 [70]	EQ-5D	0,78 (EDSS 0–3,5)						0,58 (EDSS 4–9)													
Fisk 2005 [71]	EQ-5D <sup>a</sup>	–	0,80	0,77	0,73	0,71	0,68	0,71	0,73	0,70	0,67	0,66	0,64	0,62	0,59	0,31	0,02	0,06	0,09		
Fogarty 2013 [72]	EQ-5D-5L	0,88	0,80	–	0,75	–	0,67	–	0,61	–	0,54	–	0,46	–	0,31	–	-0,09	–	-0,22		
Hawton 2016 [73]	RRMS <sup>f</sup>	0,897	0,763	–	0,719	–	0,523	–	0,596	–	0,438	–	0,502	–	–	–	–	–	–		
	SPMS <sup>f</sup>	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0,481	–	0,397	–	0,021	–	–		
	Wszyscy pacjenci <sup>g</sup>	0,846	0,762	–	0,711	–	0,608	–	0,609	–	0,531	–	0,496	–	0,392	–	0,025	–	–		
Kobelt 2006 [38]	EQ-5D <sup>h</sup>	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]	EQ-5D <sup>i</sup>	0,903	0,811	–	0,724	–	0,650	–	0,606	–	0,570	–	0,525	0,497	0,384	–	0,122	–	-0,213		
Orme 2007 [27]	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	0,417	0,252	–	-0,094	–	-0,240		
Karampampa 2012 [74]	EQ-5D	0,767 (EDSS 0–3)						–	0,569 (EDSS 4–6,5)						0,275 (EDSS 7–9)						
Kobelt 2000 [75]	EQ-5D	0,677 (EDSS ≤3)						0,534 (EDSS 3,5-4)			0,544 (EDSS 4,5-5)			0,496 (EDSS 5,5-6)			0,333	0,210	-0,027 (EDSS ≥7)		
Moore 2004 [76]	EQ-5D	–	–	–	–	–	0,74 (EDSS 3–6)						0,59 (EDSS >6)								

Publikacja	Metoda pomiaru	Punktacja w skali EDSS																	
		0	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6	6,5	7	7,5	8	8,5	9
<b>Pentek 2012 [77]</b>	EQ-5D <sup>a</sup>	0,82	0,71(EDSS 0,5–1,5)			0,60(EDSS 2–3,5)			0,50(EDSS 4–6,5)			–	–	–	–	–	–	–	–
<b>Parkin 2000 [78]</b>	EQ-5D	–	–	–	–	–	0,71	–	0,66	–	0,52	–	0,49	–	–	0,35	–	–	–
<b>Putzki 2009 [79]</b>	EQ-5D	0,87	0,84	–	0,77	–	0,68	–	0,65	–	0,59	–	0,51	–	0,35 (EDSS ≥7)				
<b>Reese 2013 [80]</b>	EQ-5D <sup>a</sup>	0,82	0,92	0,88	0,85	0,86	0,84	0,83	0,77	0,74	0,66	0,70	0,56	0,50	–	–	–	–	–
<b>Ruutiainen 2016 [81]</b>	EQ-5D	0,951	0,878	–	0,751	–	0,700	–	0,686	–	0,587	–	0,596	0,483	0,431	–	0,143	–	0,143
<b>Svendsen 2012 [82]</b>	EQ-5D	–	0,80	–	0,76	–	0,70	–	0,62	–	0,54	–	0,44	–	0,21	–	0,14	–	0,06
<b>Takemoto 2015 [83]</b>	EQ-5D-3L	0,731 (EDSS 0–3)					0,492 (EDSS 4–6,5)					0,299 (EDSS 7–9)							
<b>Versteegh 2016 [84]</b>	EQ-5D-3L	0,71 (EDSS 0–2,5)					0,58 (EDSS 3–5,5)					0,44 (EDSS 6–7,5)			0,19 (EDSS 8–9,5)				
<b>HUI-2 / HUI-3</b>																			
<b>Fisk 2005 [71]</b>	HUI-3 <sup>a</sup>	–	0,81	0,77	0,73	0,65	0,57	0,58	0,60	0,54	0,48	0,42	0,37	0,34	0,30	0,19	0,07	0,06	0,04
<b>Tappenden 2009 [85]</b>	HUI-3 <sup>a</sup>	0,78	0,76	0,80	0,69	0,58	0,51	0,50	0,41	0,42	0,43	0,28	0,31	0,31	0,17	0,18	0,12	-0,05	–
<b>Grima 2000 [86]</b>	HUI-2 (REM <sup>b</sup> )	–	0,83	–	0,84	–	0,71	–	0,71	–	0,62	–	0,59	–	–	–	–	–	–
	HUI-2 (REL <sup>ac</sup> )	–	0,74 (EDSS 1–2)			–	0,65 (EDSS 3–4)			–	0,54 (EDSS 5–6)			–	–	–	–	–	–
<b>Pozostałe metody</b>																			
<b>Brola 2016 [70]</b>	VAS	0,724 (EDSS 0–3,5)					0,571 (EDSS 4–9)												
<b>Fisk 2005 [71]</b>	SF-6D <sup>a</sup>	–	0,69	0,67	0,64	0,59	0,53	0,54	0,53	0,49	0,44	0,47	0,50	0,50	0,49	0,48	0,46	0,52	0,58

Publikacja	Metoda pomiaru	Punktacja w skali EDSS																	
		0	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6	6,5	7	7,5	8	8,5	9
Hawton 2016 [73]	RRMS <sup>f</sup>	0,701	0,716	–	0,677	–	0,602	–	–	–	0,692	–	0,591	–	–	–	–	–	–
	SPMS <sup>f</sup>	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0,569	–	0,517	–	–	–	–
	Wszyscy pacjenci <sup>g</sup>	0,702	0,691	–	0,669	–	0,646	–	0,635	–	0,610	–	0,581	–	0,554	–	0,529	–	–
Henriksson 2001 [87]	VAS	0,68 (EDSS ≤3)			0,52 (EDSS 3,5–6)						0,17 (EDSS >6)								
Kohlmann 2013 [88]	VAS	0,90	0,83	–	0,76	–	0,64	–	0,68	–	0,51	–	0,51	–	0,52	–	0,47	–	0,72
Reese 2013 [80]	VAS <sup>a</sup>	0,70	0,79	0,76	0,65	0,74	0,63	0,61	0,59	0,54	0,53	0,45	0,42	0,45	–	–	–	–	–
Ruutiainen 2016 [81]	VAS	0,901	0,834	–	0,733	–	0,697	–	0,701	–	0,567	–	0,557	0,561	0,573	–	0,472	–	0,472
Svendsen 2012 [82]	VAS	–	0,78	–	0,75	–	0,67	–	0,61	–	0,57	–	0,51	–	0,53	–	0,38	–	–
Prosser 2003 [89]	SG	–	–	–	–	0,954 <sup>d</sup> 0,983 <sup>e</sup>	–	0,946	–	–	0,966	–	0,860	–	–	–	0,698	–	–

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); f) dane raportowane w przypadku ≥ 10 obserwacji; g) pacjenci z RRMS, SPMS i PPMS; h) wartość średnia dla 10 państw; i) wartość średnia dla 16 państw  
VAS – Visual Analogue Scale

Odnalezione opracowania prezentowały zróżnicowane poziomy szczegółowości – część publikacji przedstawiała użyteczności stanów zdrowia w stosunkowo szerokich zakresach punktów skali EDSS lub bez uwzględnienia pełnego zakresu skali. Z tego względu w dalszych obliczeniach uwzględniono wyłącznie dane z badań o możliwie pełnym zestawie danych. Ponadto zgodnie z wytycznymi AOTMiT [6], preferowanym instrumentem pomiaru jakości życia u dorosłych jest kwestionariusz EQ-5D (wersja EQ-5D-3L lub EQ-5D-5L), którego powszechność wykorzystania zapewnia największą porównywalność wyników analiz ekonomicznych. Ostatecznie w analizie uwzględniono badania prezentujące użyteczności wyznaczone na podstawie kwestionariusza EQ-5D, tj. Orme 2007 [27], Fisk 2005 [71], Fogarty 2015 [72], Svendsen 2012 [82], Hawton 2016 [73], Ruutiainen 2016 [81] oraz Selmaj 2017 [65] (jedyne badanie przeprowadzone w warunkach polskich). Warto zauważyć, że niemal wszystkie zidentyfikowane w ramach przeszukania badania wskazują na ogólny trend wskazujący na spadek użyteczności stanu zdrowia wraz z postępującym stopniem niepełnosprawności mierzonym według skali EDSS.

W dwóch spośród siedmiu finalnie uwzględnionych badań (Orme 2007, Hawton 2016) znajdują się dane różnicujące użyteczności stanów zdrowia dla postaci choroby RRMS oraz SPMS. W pozostałych badaniach, w badanych grupach chorych znajdują się chorzy zarówno z RRMS, jak i SPMS. Badanie Hawton 2016, oprócz kompletnych danych o jakości życia dla stopni 0–8 EDSS wśród całej próby włączonych pacjentów, dodatkowo wyróżnia dane dla pacjentów z postacią RRMS i SPMS. Dane te są jednak niekompletne i obejmują jedynie 6 stanów EDSS dla postaci RRMS oraz 3 stany dla postaci SPMS. W badaniu Orme 2007 stworzono model zależności użyteczności m.in. od EDSS oraz typu MS. Możliwe było zatem wyznaczenie wartości użyteczności we wszystkich stanach EDSS z podziałem na RRMS i SPMS. Z tego względu w dalszych rozważaniach uwzględniono wartości z badania Orme 2007. Zgodnie z zaprezentowanym algorytmem, przejście do postaci choroby wtórnie postępującej dla pacjenta z takim samym stopniem niepełnosprawności według skali EDSS skutkuje spadkiem użyteczności stanu zdrowia o 0,045. Wartości użyteczności dla RRMS i SPMS w zależności od stopnia zaawansowania choroby wyrażonego w skali EDSS wyznaczone na podstawie badania Orme 2007 przedstawiono poniżej (Tabela 28).

**Tabela 28.**  
Wartości użyteczności dla RRMS i SPMS w zależności od stopnia zaawansowania choroby wyrażonego w skali EDSS wyznaczone na podstawie badania Orme 2007

Postać choroby	Punkcja w skali EDSS									
	0	1	2	3	4	5	6 <sup>a</sup>	7	8	9
<b>RRMS</b>	0,870	0,799	0,705	0,574	0,610	0,518	0,460	0,297	-0,049	-0,195
<b>SPMS</b>	0,825	0,754	0,660	0,529	0,565	0,473	0,415	0,252	-0,094	-0,240

a) wyznaczono jako średnią wartość użyteczności dla punktacji 6 i 6,5 EDSS

Dane dotyczące użyteczności w zależności od EDSS dla polskich pacjentów ze stwardnieniem rozsianym zostały zawarte w publikacji Selmaj 2017 [65]. W ramach badania prezentowano użyteczności dla całej grupy pacjentów, bez wyszczególnienia RRMS oraz SPMS. Odsetek pacjentów z RRMS w badanej grupie 411 polskich pacjentów wynosił 64%. Przedstawiono tam wartości zarówno



z uwzględnieniem brytyjskich norm użyteczności (Dolan 1996 [66]) jak i polskich (Golicki 2010 [67, 68]) (Tabela 29).

**Tabela 29.**  
Użyteczności EQ-5D stanów zdrowia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Polsce (Selmaj 2017)

Normy użyteczności	Punktacja w skali EDSS									
	0	1	2	3	4	5	6 <sup>a</sup>	7	8	9
<b>Polskie (Golicki 2010)</b>	0,927	0,880	0,819	0,738	0,758	0,670	0,667	0,616	0,327	0,030
<b>Brytyjskie (Dolan 1996)</b>	0,849	0,771	0,674	0,563	0,590	0,499	0,475	0,399	0,061	-0,221

a) wyznaczono jako średnią wartość użyteczności dla punktacji 6 i 6,5 EDSS

Badanie Selmaj 2017 [65] jest jedynym badaniem prezentującym użyteczności dla poszczególnych stopni EDSS wśród polskich pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Jednakże w badaniu tym użyteczności prezentowane są bez wyróżnienia wartości dla poszczególnych postaci choroby (RRMS i SPMS). Dlatego w analizie podstawowej uwzględniono dane z badania Orme 2007, które pozwalają na wyznaczenie użyteczności dla wszystkich stanów zdrowia modelu z rozróżnieniem na postać choroby (Tabela 30). W analizie wrażliwości uwzględniono wyznaczone na podstawie polskich norm dane z badania Selmaj 2017, przyjmując takie same wartości użyteczności dla stanów RRMS i SPMS.

**Tabela 30.**  
Użyteczności EQ-5D stanów zdrowia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w zależności od zaawansowania choroby

Postać choroby	Punktacja w skali EDSS									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>Analiza podstawowa – Orme 2007</b>										
<b>RRMS –średnia</b>	0,870	0,799	0,705	0,574	0,610	0,518	0,460	0,297	-0,049	-0,195
<b>RRMS – SE</b>	0,045	0,048	0,048	0,052	0,048	0,047	0,048	0,049	0,050	0,074
<b>SPMS – średnia</b>	0,825	0,754	0,660	0,529	0,565	0,473	0,415	0,252	-0,094	-0,240
<b>SPMS – SE</b>	0,048	0,051	0,050	0,054	0,050	0,050	0,050	0,052	0,053	0,076
<b>Analiza wrażliwości – Selmaj 2017</b>										
<b>RRMS</b>	0,927	0,880	0,819	0,738	0,758	0,670	0,667	0,616	0,327	0,030
<b>SPMS</b>	0,927	0,880	0,819	0,738	0,758	0,670	0,667	0,616	0,327	0,030

SE – błąd standardowy (*standard error*)

W celu przetestowania wpływu zmiany wartości użyteczności stanów zdrowia określonych według skali EDSS na wyniki analizy przeprowadzono alternatywne obliczenia z wykorzystaniem danych z pozostałych badań. W przypadku danych dostępnych dla większej liczby stanów EDSS uwzględniających połowy punktów, wartości z badań uśredniono, biorąc pod uwagę wynik dla pełnego punktu EDSS oraz dla wartości następnej. Finalnie w analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia z wykorzystaniem danych z badań Fisk 2005 [71] (EQ-5D) oraz Fogarty 2013 [72] (EQ-5D-5L) przy założeniu takich samych wartości dla postaci RRMS i SPMS. Ten zestaw danych wskazuje na

możliwe minimalne oraz maksymalne różnice w wartościach użyteczności pomiędzy poszczególnymi stopniami niepełnosprawności, co pozwala na możliwe szerokie przetestowanie wpływu wartości użyteczności na wyniki analizy (Tabela 31).

**Tabela 31.**  
Zestawy użyteczności uwzględnione w analizie ekonomicznej w analizie wrażliwości – wariant minimalny i maksymalny

Scenariusz	EDSS									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Analiza wrażliwości – Fisk 2005	0,79 <sup>a</sup>	0,79	0,72	0,69	0,71	0,66	0,63	0,45	0,04	0,09
Analiza wrażliwości – Fogarty 2013	0,88	0,80	0,75	0,67	0,61	0,54	0,46	0,31	-0,09	-0,22

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

Dodatkowo w analizie wrażliwości uwzględniono użyteczności z badania OPERA [90, 91]. Dane z tego badania obejmowały stany 0–6 w skali EDSS wśród pacjentów z rzutową postacią choroby (Tabela 32).

**Tabela 32.**  
Użyteczności według stopnia zaawansowania EDSS – badanie OPERA

Postać choroby	Punktacja w skali EDSS						
	0	1	2	3	4	5	6
Rzutowa postać MS	0,881	0,844	0,770	0,705	0,644	0,600	0,491

W celu rozszerzenia użyteczności na stany 7–9 oraz postać SPMS wykorzystano współczynniki regresji z badania Orme 2007 [27] w odniesieniu do wartości użyteczności dla EDSS 0 z badania OPERA (por. Tabela 26). Ostateczne wartości użyteczności uzyskane na podstawie badania OPERA przedstawiono poniżej (Tabela 33).

**Tabela 33.**  
Użyteczności EQ-5D stanów zdrowia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym– analiza wrażliwości – badanie OPERA

Postać choroby	Punktacja w skali EDSS									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
RRMS	0,881	0,844	0,770	0,705	0,644	0,600	0,491	0,308 <sup>a</sup>	-0,038 <sup>a</sup>	-0,184 <sup>a</sup>
SPMS <sup>b</sup>	0,836	0,799	0,725	0,660	0,599	0,555	0,446	0,263	-0,083	-0,229

a) wyznaczone na podstawie danych dla EDSS 0 z badania OPERA oraz współczynników z modelu Orme 2007

b) wyznaczone na podstawie danych RRMS oraz współczynnika z modelu Orme 2007

### 3.6.2. Spadek użyteczności podczas rzutu

Wystąpienie rzutu u pacjenta ze stwardnieniem rozsianym jest związane z tymczasowym wzrostem stopnia niesprawności pacjenta, co przekłada się na obniżoną jakość życia. W celu określenia wartości spadku użyteczności u pacjentów z rzutem, w analizie uwzględniono badania odnalezione w wyniku przeprowadzonego przeszukania (rozdz. A.1.2), w których jakość życia pacjentów z rzutem

była mierzona za pomocą kwestionariusza EQ-5D. Nie uwzględniono wartości użyteczności, dla których metoda oszacowania nie została opisana w publikacji. Ostatecznie odnaleziono 16 publikacji

Sposób szacowania spadku użyteczności w trakcie rzutu w pozostałych badaniach był następujący:

- porównano użyteczności w grupie pacjentów z rzutami w ostatnich 3 miesiącach / ostatnim roku / dwóch latach) z użytecznościami z grupą pacjentów, u której rzuty nie wystąpiły (Pentek 2012 [77], Kita 2014 [92], Kappos 2014 [93], Kobelt 2004 [94], Afolabi 2017 [95], Goodwin 2015 [96], Hawton 2016 [73], Ruutiainen 2016 [81]),
- porównano użyteczności w grupie pacjentów, u których wystąpiły co najmniej 2 rzuty z użytecznościami z grupą pacjentów, u której rzuty nie wystąpiły (Phillips 2016 [97]),
- od użyteczności pacjentów będących w stanie stabilnej choroby odejmowano użyteczność pacjentów będących w stanie rzutu (Oleen-Burkey 2012 [98], Versteegh 2016 [84], Parkin 2000 [78], Kobelt 2000 [75], Orme 2007 [27], Henriksson 2001 [87], Hemmett 2004 [99]).

Ponadto spadek związany z wystąpieniem rzutu został określony w badaniu OPERA [90].

Zestawienie wszystkich danych dotyczących spadków użyteczności związanych z wystąpieniem rzutu przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 34).

**Tabela 34.**  
Spadki użyteczności w trakcie rzutu według odnalezionych badań

Publikacja	N	Spadek użyteczności w trakcie rzutu
Afolabi 2017 [95]	1184	0,100
Goodwin 2015 [96]	1403	0,105
Hawton 2016 [73]	1441	0,076
Hemmett 2004 [99]	704	0,080
Henriksson 2001 [87]	413	0,064
Kappos 2014 [93]	1189	0,040
Kita 2014 [92]	1307	0,040
Kobelt 2000 [75]	413	0,021
Kobelt 2004 [94]	1631	0,094
Oleen-Burkey 2012 [98]	711	0,090
Orme 2007 [27]	727	0,071
Parkin 2000 [78]	96	0,468
Pentek 2012 [77]	66	0,040
Phillips 2016 [97]	600	0,100
Ruutiainen 2016 [81]	553	0,134
Versteegh 2016 [84]	1295	0,090
OPERA [90]	1612	0,101

Najniższą wartość spadku użyteczności odnotowano wśród pacjentów z publikacji Kobelt 2000 [75] (0,021). Najwyższą wartość raportowano w badaniu Parkin 2000 [78] (0,468), charakteryzowało się ono jednak stosunkowo niewielką liczebnością próby pacjentów. Spadek użyteczności w pozostałych badaniach wynosi od 0,040 do 0,134.

Ponieważ w niniejszej analizie do określenia użyteczności stanów choroby według EDSS wykorzystano dane z badania Orme 2007 [27], w celu zachowania spójności źródła danych wysokość spadku użyteczności z powodu rzutu choroby także przyjęto na podstawie tego badania. Wykorzystanie użyteczności określonych w jednej populacji chorych i w ramach tego samego badania jest bardziej wiarygodne niż korzystanie z wielu różnych źródeł danych. Ponadto wartość z tego badania jest zbliżona do wartości z innych publikacji.

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki dla minimalnego i maksymalnego spadku użyteczności spowodowanego rzutem choroby, odpowiednio 0,021 oraz 0,468. Pozwala to na pokazanie możliwie szerokiego wpływu zmiany wartości tego parametru na wyniki analizy. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości uwzględniającej wartości użyteczności dla poszczególnych stopni zaawansowania EDSS z badania OPERA [90] (por. rozdz. 3.6.1) przyjęto spadek użyteczności związany z rzutem choroby również z tego badania.

Zestawienie wartości parametrów w analizie podstawowej i analizach wrażliwości przedstawiono poniżej (Tabela 35). Przyjęto, że czas trwania rzutu wynosi 46 dni. [100, 101]

**Tabela 35.**  
**Spadki użyteczności w trakcie rzutu uwzględnione w analizie**

Scenariusz	Spadek użyteczności w trakcie rzutu (SE)
Analiza podstawowa	0,071 (0,013)
Analiza wrażliwości – minimalna wartość	0,021
Analiza wrażliwości – maksymalna wartość	0,468
Analiza wrażliwości – badanie OPERA	0,101

### 3.6.3. Spadek użyteczności stanu zdrowia opiekunów pacjentów z MS

W niniejszej analizie w obliczeniach z perspektywy społecznej uwzględniono wpływ niepełnosprawności pacjentów z MS na jakość życia ich opiekunów.

W celu wyznaczenia spadku użyteczności stanu zdrowia opiekunów chorych z MS w zależności od stopnia niepełnosprawności założono, że maksymalna wartość tego spadku wynosi -0,14. Wartość tą przyjęto na podstawie analizy NICE, w której określono spadek jakości życia opiekunów pacjentów z chorobą Alzheimera z ciężką demencją [102]. Przyjęto, że stopień opieki nad pacjentami z tym schorzeniem jest porównywalny opieką nad pacjentami z MS w stanie EDSS 9. Następnie uwzględniono dane z badania UK MS Survey [14, 27], w ramach którego określono liczbę godzin w

ciągu doby, w których chory z MS wymaga pomocy opiekuna w zależności od stopnia zaawansowania choroby wyrażonego w skali EDSS. Na podstawie tych danych wyznaczono część doby, jaką zajmuje opieka nad pacjentem z MS w zależności od stanu EDSS, a następnie została ona przeskalanowana w odniesieniu do stanu EDSS 9 (Tabela 36).

**Tabela 36.**  
Liczba godzin w ciągu doby, gdy wymagana jest pomoc opiekuna

Punktacja w skali EDSS	Średnia liczba godzin / dobę, gdy wymagana jest pomoc opiekuna	% czasu w ciągu doby, gdy wymagana jest pomoc opiekuna	% czasu w ciągu doby względem stanu EDSS 9
0	0,0	0,0%	0,0%
1	0,1	0,4%	0,7%
2	0,3	1,3%	2,0%
3	1,0	4,2%	6,8%
4	1,0	4,2%	6,8%
5	2,1	8,8%	14,2%
6 <sup>a</sup>	4,0	16,5%	26,7%
7	6,2	25,8%	41,9%
8	11,3	47,1%	76,4%
9	14,8	61,7%	100,0%

a) średnia na podstawie wartości w stanach EDSS = 6 i EDSS = 6,5

Przemnażając powyższe odsetki określające część doby, w której chory wymaga pomocy opiekuna w odniesieniu do stanu EDSS 9 przez maksymalny spadek użyteczności (-0,14) otrzymano wartość spadku użyteczności opiekunów pacjentów z MS w poszczególnych stanach EDSS. Analogiczna metodyka została wykorzystana w szacowaniu wartości wykorzystanych w oryginalnym modelu. Ponadto metodykę taką zastosowano w analizie ekonomicznej Gani 2008 [101] oraz analizie ekonomicznej dla natalizumabu ocenionej przez agencję NICE [14]. W przeprowadzonym przeszukaniu (rozdz. A.1.2) nie odnaleziono alternatywnych danych dotyczące wpływu stopnia niepełnosprawności chorych z MS na jakość życia ich opiekunów.

Przyjęto, że spadki użyteczności opiekunów pacjentów z MS związane ze stopniem niepełnosprawności są takie same dla postaci RRMS i SPMS. Wyznaczone spadki użyteczności zastosowano w analizie podstawowej z perspektywy społecznej (Tabela 37).

**Tabela 37.**  
Spadki użyteczności opiekunów pacjentów z MS związane ze stopniem niepełnosprawności

Postać choroby	Punktacja w skali EDSS									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
RRMS	0,000	-0,001	-0,003	-0,009	-0,009	-0,020	-0,037	-0,059	-0,107	-0,140
SPMS	0,000	-0,001	-0,003	-0,009	-0,009	-0,020	-0,037	-0,059	-0,107	-0,140

W ramach analizy wrażliwości rozważono brak uwzględnienia spadków użyteczności opiekunów pacjentów z MS w obliczeniach z perspektywy społecznej.

### 3.6.4. Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi

Wraz z ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych uwzględniono również w modelu wiążący się z nimi spadek użyteczności. Wykorzystano w tym celu dane zaimplementowane w oryginalnym modelu, których źródłem jest analiza ekonomiczna daklizumabu przedłożona NICE [24]. Dane te zawierały spadki użyteczności dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz czas ich trwania w zależności od stopnia nasilenia – łagodnego lub ciężkiego. W oparciu o te informacje obliczono spadek użyteczności w ciągu roku, następnie wykorzystując odsetek ciężkich zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów, u których wystąpiło przynajmniej jedno AE (8,3%) uzyskany z badania OPERA I i OPERA II obliczono średni spadek użyteczności dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych. W tabeli poniżej zamieszczono dane uwzględnione w analizie. (Tabela 38)

Tabela 38.  
Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi

Zdarzenie niepożądane	Łagodne		Ciężkie		Średnia zmiana użyteczności
	Zmiana użyteczności	Czas trwania [dni]	Zmiana użyteczności	Czas trwania [dni]	
Reakcja związana z infuzją	0	1	0	7	0
Zapalenie nosogardzieli	0	7	0	14	0
Infekcja górnych dróg oddechowych	-0,2	7	-0,2	14	-0,004
Ból głowy	-0,14	10,5	-0,493	24,5	-0,006
Infekcja dróg moczowych	-0,1	5	-0,1	5	-0,001

Średnia zmiana użyteczności na cykl związany z występowaniem zdarzeń niepożądanych w terapii OKR wynosi -0,0008. Spadek ten podobnie jak koszty uwzględniony został jedynie w analizie wrażliwości (wariant 8).

## 3.7. Koszty

### 3.7.1. Koszty leków



[Redacted content]

Dawkowanie OKR określono na podstawie ChPL [104]. Początkową dawkę 600 mg podaje się w dwóch oddzielnych infuzjach dożylnych; najpierw infuzja 300 mg, a 2 tygodnie później druga infuzja 300 mg. Kolejne dawki produktu leczniczego Ocrevus® to pojedyncza infuzja dożylna dawki 600 mg podawana co 6 miesięcy.

[Redacted content]

Koszty FIN określono na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 roku [105] (wariant bez RSS) oraz danych z komunikatów DGL za okres od stycznia do grudnia 2017 roku (wariant z RSS) [106] (Tabela 40).

**Tabela 40.**  
Ceny leków uwzględnionych w analizie

Substancja czynna	Preparat	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit finansowania [zł]	Koszty na podstawie DGL
Fingolimod	Gilenya, 28 x 0,5 mg	7 128,89	7 128,89	6 185,96

Na podstawie cen jednostkowych oraz dawkowania leków wyznaczono roczne koszty terapii. Koszty leków uwzględnionych w analizie zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 41).

**Tabela 41.**  
Roczne koszty terapii

Substancja czynna	Preparat	Roczne koszty terapii	
		Wariant bez RSS [zł]	Wariant z RSS [zł]
Okrelizumab	Ocrevus, 1 x 300 mg	104 328,00	80 693,72
Fingolimod	Gilenya, 28 x 0,5 mg	92 993,82	80 693,59

### 3.7.2. Koszty monitorowania terapii

Koszty monitorowania terapii FIN określono na podstawie zarządzenia Nr 125/2017/DGL Prezesa NFZ [107]. Ponadto, założono, że koszty monitorowania terapii OKR będą na tym samym poziomie co koszty monitorowania terapii innymi lekami uwzględnionymi w analizie. Dane przyjęte w analizie zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 42).

Tabela 42.  
Koszty monitorowania terapii

Kod	Nazwa procedury	Punkty NFZ	Cena punktu [zł]	Koszt [zł]
5.08.08.000053	Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego	1297,92	1	1 297,92

### 3.7.3. Koszty podania leków

OKR podawany jest we wlewie dożylnym co 6 miesięcy (przy czym początkową dawkę 600 mg podaje się w dwóch oddzielnych wlewach; najpierw wlew 300 mg, a 2 tygodnie później drugi wlew 300 mg), natomiast FIN podawany jest doustnie raz na dobę.

Przed podaniem OKR konieczne jest zastosowanie następujących dwóch schematów premedykacji, aby zmniejszyć częstotliwość i nasilenie reakcji związanych z wlewem:

- 100 mg metyloprednizolonu (lub jego odpowiednika) dożylnie, około 30 minut przed każdą infuzją produktu leczniczego Ocrevus<sup>®</sup>,
- lek antyhistaminowy na około 30–60 minut przed każdą infuzją produktu leczniczego Ocrevus<sup>®</sup> [104].

Dodatkowo można również rozważyć premedykację lekiem przeciwgorączkowym (np. paracetamolem) na około 30–60 minut przed każdą infuzją produktu leczniczego Ocrevus<sup>®</sup> [104].

Założono, że podanie OKR będzie odbywać się w ramach hospitalizacji jednodniowej. Przyjęto przy tym, że koszt premedykacji związanej z podaniem OKR będzie rozliczany w ramach hospitalizacji.

Zgodnie z zapisami programu lekowego B.46 inicjacja leczenia FIN musi być przeprowadzona w warunkach krótkotrwałej hospitalizacji bądź w poradni przyszpitalnej, gdzie istnieje możliwość ciągłego monitorowania zapisu EKG, dlatego też przyjęto, że pierwsze podanie leku odbędzie się w trybie jednodniowej hospitalizacji. Koszty podania FIN w dalszym okresie leczenia wyrażone zostały jako koszt związany z wizytą ambulatoryjną, podczas której pacjentowi zostaje wydany zapas leku na okres 4 tygodni.



Koszty podania leków określono na podstawie zarządzenia Nr 125/2017/DGL Prezesa NFZ [107]. Zestawienie kosztów jednostkowych uwzględnionych świadczeń oraz rocznych kosztów podania zaprezentowano w poniższych tabelach (Tabela 43, Tabela 44).

**Tabela 43.**  
**Świadczenia związane z podaniem leków**

Kod procedury	Nazwa procedury	Punkty NFZ	Cena punktu [zł]	Koszt jednorazowy [zł]
5.08.07.0000003	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	1	486,72
5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16		108,16

**Tabela 44.**  
**Koszty podania leków uwzględnione w analizie**

Terapia	Pierwszy rok			Kolejne lata		
	Liczba świadczeń na rok	Koszt jednorazowy [zł]	Roczny koszt podania leków [zł]	Liczba świadczeń na rok	Koszt jednorazowy [zł]	Roczny koszt podania leków [zł]
<b>OKR</b>	3 hospitalizacje	486,72	1460,16	2 hospitalizacje	486,72	973,44
<b>FIN</b>	1 hospitalizacja + 12,04 wizyt ambulatoryjnych	486,72 / 108,16	1789,47	13,04 wizyt ambulatoryjnych	108,16	1410,91

### 3.7.4. Koszty stanów zdrowia

W ramach przeprowadzonego przeszukania (rozdz. A.1.3) odnaleziono 4 polskie badania kosztowe, na podstawie których możliwe było określenie kosztów niepełnosprawności dla chorych z MS: Orlewska 2005 [108], opracowanie AOTMiT z roku 2007 [109], Szmurło 2014 [110] oraz Selmaj 2017 [49, 65]. Finalnie w analizie uwzględniono dane z dwóch najnowszych spośród odnalezionych prac, odrzucono natomiast dwa pozostałe opracowania.

Badanie Orlewska 2005 [108] zostało opracowane w okresie, gdy system rozliczeń świadczeń medycznych w Polsce znacząco różnił się od obecnie obowiązującego. Ponadto zmieniły się uwarunkowania ekonomiczne, mające wpływ na oszacowane koszty z perspektywy społecznej. Wykorzystanie danych z tej pracy wiązałoby się z koniecznością przyjęcia wielu założeń, co mogłoby skutkować znacznym niedoszacowaniem bądź przeszacowaniem wartości kosztowych związanych z niepełnosprawnością. Opracowanie AOTM z roku 2007 [109] zgodnie z opisem metodyki w znacznym stopniu bazuje na wynikach badania Orlewska 2005, a więc jego wykorzystanie w obliczeniach również wiązałoby się ze znacznym stopniem niepewności.

W dalszej części rozdziału opisano metodykę badań Selmaj 2017 [49, 65] oraz Szmurło 2014 [110] wraz z zestawieniem ich wyników. Ze względu na fakt, iż koszty w tych badaniach zostały wyznaczone odpowiednio w roku 2015 i 2012, w dalszej części dokonano ich aktualizacji uwzględniając:

- dla kosztów płatnika i pacjenta wartości wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem na rok 2017 [111–115],
- dla kosztów społecznych dane dotyczące przeciętnych wynagrodzeń na rok 2016 (brak dostępnych danych pozwalających na poprawne przeliczenie na ceny z 2017 roku) [116–120] oraz kosztów transportu.

Ze względu na brak danych pozwalających na rozróżnienie kosztów dla postaci RRMS i SPMS, przyjęto takie same koszty niepełnosprawności dla obu tych postaci.

W poniższych tabelach (Tabela 45, Tabela 46) zestawiono dane, na podstawie których dostosowano ceny wyznaczone na podstawie prac Selmaj 2017 i Szmurło 2014 do cen najbardziej aktualnych. Dane publikowane przez GUS dotyczące wynagrodzeń określają wynagrodzenia brutto. Na potrzeby obliczeń konieczne było obliczenie wynagrodzeń netto oraz kosztów pracodawcy. Odpowiednich przeliczeń dokonano z wykorzystaniem ogólnodostępnych kalkulatorów wynagrodzeń [121, 122]. W analizie przyjęto, że koszt transportu regulowany jest rozporządzeniem Ministra Transportu. Ponieważ ostatnie rozporządzenie w tej sprawie opublikowano w roku 2007 [123], zaś dane w analizowanych pracach kosztowych dotyczą lat 2015 i 2012, uznano, że koszt związany z transportem w tych badaniach jest aktualny.

**Tabela 45.**  
Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 2012–2017 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
2015 → 2017 <sup>a</sup>	101,4	100,4
2012 → 2017 <sup>a</sup>	101,4	104,3

a) obliczenia własne

**Tabela 46.**  
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 <sup>a</sup>	114,92	114,51	115,02	113,65	113,25	113,74

Rok	Wynagrodzenie średnie			Wynagrodzenie w sektorze opieki zdrowotnej i pomocy społecznej		
	brutto	netto	koszt pracodawcy	brutto	netto	koszt pracodawcy
zmiana 2015 → 2016 <sup>b</sup>	103,78	103,69	103,75	104,90	104,77	104,87

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

## Selmaj 2017 [49, 65]

W roku 2015 przeprowadzone zostało w państwach Europy badanie mające na celu określenie zużycia zasobów, obecności na rynku pracy oraz zbadanie jakości życia chorych z MS. W ramach pracy Selmaj 2017 przedstawiono wyniki tego badania uzyskane w grupie 411 chorych z Polski.

W ramach analizy kosztów niepełnosprawności uwzględniono następujące kategorie:

- koszty ponoszone przez płatnika i pacjenta, w ramach których określono:
  - koszt hospitalizacji, na który składa się koszt pojedynczych hospitalizacji (z przyczyn neurologicznych lub dowolnych innych) oraz rehabilitacji,
  - koszt opieki ambulatoryjnej, na który składa się koszt wizyt lekarskich, badań laboratoryjnych i leków innych niż leki modyfikujące przebieg choroby (DMT, *Disease Modifying Therapy*).
- inne koszty bezpośrednie niemedyce lub koszty pośrednie (w dalszej części rozdziału rozumiane jako koszty społeczne), w ramach których określono:
  - koszt opieki formalnej, na który składa się koszt opieki domowej przez profesjonalną pielęgniarkę lub rodzinę oraz koszt transportu,
  - koszt opieki nieformalnej,
  - koszt zakupu wyposażenia medycznego,
  - koszt krótkoterminowych zwolnień lekarskich,
  - koszt wcześniejszych emerytur.

Zgodnie z przedstawioną metodyką badania w celu obliczenia kosztów stanów zdrowia związanych z niepełnosprawnością dla danych o zużyciu zasobów przypisano odpowiednie koszty jednostkowe określone na podstawie danych z katalogów NFZ, wykazu leków refundowanych oraz danych o wynagrodzeniach prezentowanych przez GUS. Wyznaczone w badaniu koszty są aktualne na rok 2015. W poniższych tabelach zestawiono wyniki oszacowań przeprowadzonych przez autorów badania. W pracy Selmaj 2017 określono koszt dla 11 stanów zdrowia w skali EDSS: od 0 do 9 oraz dodatkowo dla stanu EDSS = 6,5. Na potrzeby niniejszej analizy przyjęto, że koszt stanu EDSS = 6 jest równy średniemu kosztowi stanów EDSS = 6 oraz EDSS = 6,5 z pracy Selmaj 2017. Wartości przedstawiono osobno dla kategorii kosztowych determinujących koszty stanów zdrowia z perspektywy NFZ + pacjent (Tabela 47) oraz z perspektywy społecznej (Tabela 48).

**Tabela 47.**  
**Koszty niepełnosprawności ponoszone przez płatnika i pacjentów – dane z badania Selmaj 2017 [zł]**

Kategoria / EDSS	0	1	2	3	4	5	6 <sup>a</sup>	7	8	9
<b>Razem, w tym:</b>	4 673	7 121	6 453	9 568	11 571	12 906	11 460	7 566	8 901	14 909
Hospitalizacje	2 892	4 228	2 892	4 895	6 898	5 340	6 787	3 783	5 563	13 129
Ambulatoryjna opieka specjalistyczna	1 781	2 893	3 561	4 673	4 673	7 566	4 674	3 783	3 338	1 780

a) średnia na podstawie kosztów w stanach EDSS = 6 i EDSS = 6,5

**Tabela 48.**  
**Społeczne koszty niepełnosprawności – dane z badania Selmaj 2017 [zł]**

Kategoria / EDSS	0	1	2	3	4	5	6 <sup>a</sup>	7	8	9
<b>Razem, w tym:</b>	668	4 673	7 121	18 470	23 144	26 481	45 508	54 520	72 100	125 953
<b>Opieka formalna</b>	0	668	0	445	223	445	1 113	445	3 338	27 817
<b>Opieka nieformalna</b>	334	667	2 003	4 450	3 338	6 676	7 566	14 019	21 808	42 503
<b>Wyposażenie medyczne</b>	0	0	222	1 113	1 335	667	2 226	2 448	4 006	2 225
<b>Zwolnienia lekarskie</b>	334	1 780	1 558	1 335	668	1 335	0	0	0	0
<b>Wcześniejsze emerytury</b>	0	1 558	3 338	11 127	17 580	17 358	34 604	37 608	42 948	53 408

a) średnia na podstawie kosztów w stanach EDSS = 6 i EDSS = 6,5

W celu dostosowania powyższych wartości do aktualnych cen wykorzystano dane GUS przedstawione poprzednio (Tabela 45, Tabela 46). Dla kosztów ponoszonych przez płatnika i pacjentów (Tabela 47) przypisano wskaźnik zmiany cen dla towarów i usług związanych ze zdrowiem równy 100,4.

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 [110]. 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 52).

W poniższej tabeli (Tabela 49) zestawiono zaktualizowane wartości parametrów kosztowych związanych z leczeniem niepełnosprawności ponoszonych przez płatnika publicznego i pacjentów.

**Tabela 49.**  
**Koszty niepełnosprawności ponoszone przez płatnika i pacjentów – dane w analizie ekonomicznej na podstawie Selmaj 2017 [zł]**

Kategoria / EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>Koszt roczny, w tym</b>	4 691	7 149	6 478	9 605	11 616	12 956	11 505	7 596	8 936	14 967
<b>Koszt płatnika</b>	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

Aktualizacja wartości dla społecznych kosztów niepełnosprawności (Tabela 48) do cen obecnych została przeprowadzona z wykorzystaniem następujących wartości wskaźników i indeksów cen:

- dla kosztu opieki formalnej obliczono średnią ważoną wartości wskaźnika zmiany cen biorąc pod uwagę, że na koszt ten składają się koszty opieki, którym przypisany jest koszt pracodawcy w sektorze opieki zdrowotnej i pomocy społecznej (104,87) oraz koszt transportu (brak zmiany). Odpowiednie wagi przypisano na podstawie szczegółowych danych z publikacji Selmaj 2017, dotyczących liczby osób korzystających z poszczególnych form opieki i transportu i uzyskano wartość 102,54.
- dla kosztu opieki nieformalnej – koszt netto przy uwzględnieniu średnich wynagrodzeń (103,69),
- dla wyposażenia medycznego – wskaźnik średniej zmiany cen (101,4),
- dla zwolnień lekarskich i wcześniejszych emerytur – koszt pracodawcy przy uwzględnieniu średnich wynagrodzeń (103,75).

Wybór wskaźników zmian cen, na podstawie których dokonano aktualizacji parametrów kosztowych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy opis metodyki badania Selmaj 2017 [49, 65].

W poniższej tabeli (Tabela 50) zestawiono zaktualizowane wartości parametrów kosztowych związanych z leczeniem niepełnosprawności z perspektywy społecznej (tylko wydatki społeczne).

**Tabela 50.**  
**Społeczne koszty niepełnosprawności – dane w analizie ekonomicznej na podstawie Selmaj 2017 [zł]**

Kategoria / EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>Koszt roczny</b>	693	4 840	7 382	19 129	23 976	27 450	47 145	56 494	74 657	130 265

### **Szmurło 2014 [110]**

W pracy Szmurło 2014 autorzy opracowania oszacowali m.in. koszt związany z niepełnosprawnością u chorych z MS w Polsce poprzez przypisanie kosztów jednostkowych dla szczegółowych danych o zużyciu zasobów przez chorych z MS z rejestru czeskiego (rejestr COMS, Blahova Dusankova 2012 [124]). Do wyceny świadczeń wykorzystano dane o kosztach jednostkowych poszczególnych świadczeń w Polsce w roku 2012.

Wyniki z opracowania Szmurło 2014 wyrażone w EUR przeliczono na wyniki w polskich złotych przy zastosowaniu kursu wskazanego w publikacji źródłowej tj. 1 EUR = 4,1 zł. W ramach analizy kosztów niepełnosprawności uwzględniono:

- bezpośrednie koszty medyczne, na które składają się koszty hospitalizacji, opieki ambulatoryjnej, badań diagnostycznych, opieki domowej, koszty leków (DMT i inne, przy czym w niniejszej analizie wykluczono koszt DMT) oraz koszty zakupu urządzeń medycznych,
- bezpośrednie koszty niemedyczne, na które składają się koszty transportu oraz opieki społecznej,
- koszty pośrednie, na które składają się koszty opieki nieformalnej, wcześniejszych rent i emerytur oraz krótkoterminowych zwolnień lekarskich.

W ramach badania obliczono koszty z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy społecznej (płatnik publiczny + pacjent + koszt społeczny). Zestawienie danych z badania Szmurło 2014 znajduje się w poniższej tabeli (Tabela 51).

**Tabela 51.**  
**Koszty niepełnosprawności w badaniu Szmurło 2014 [zł]**

Kategoria / EDSS <sup>a</sup>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>Bezpośrednie medyczne (NFZ)</b>	1 968	2 399	2 681	3 182	4 153	3 366	5 937	16 708	21 640	30 385
<b>Bezpośrednie medyczne (społeczna)</b>	1 968	2 390	2 608	3 793	4 305	3 719	6 335	17 605	28 368	37 495
<b>Bezpośrednie niemedyczne</b>	451	513	955	972	1 472	2 017	3 112	9 348	10 316	17 417
<b>Pośrednie</b>	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

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 koszty z perspektywy społecznej są równoznaczne z kosztami stanów zdrowia z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów (Tabela 52).

**Tabela 52.**  
**Koszty niepełnosprawności z perspektywy NFZ oraz NFZ + pacjent z badania Szmurło 2014 [zł]**

Perspektywa / EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>NFZ</b>	1 968	2 399	2 681	3 182	4 153	3 366	5 937	16 708	21 640	30 385
<b>NFZ + pacjent</b>	1 968	2 399 <sup>a</sup>	2 681 <sup>a</sup>	3 793	4 305	3 719	6 335	17 605	28 368	37 495

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

Wybór wskaźników zmian cen, na podstawie których dokonano aktualizacji parametrów kosztowych przeprowadzono arbitralnie w taki sposób, aby zachować zgodność z obliczeniami na podstawie

badania Selmaj 2017. Opis metodyki w badaniu Szmurło 2014 nie pozwolił na dokładne określenie źródła, na podstawie którego autorzy przypisali koszty jednostkowe.

W celu dostosowania powyższych wartości do aktualnych cen wykorzystano dane GUS przedstawione poprzednio (Tabela 45, Tabela 46). Dla kosztów ponoszonych przez płatnika lub płatnika i pacjentów (Tabela 52) przypisano wskaźnik zmiany cen dla towarów i usług związanych ze zdrowiem równy 104,3. W poniższej tabeli (Tabela 53) zestawiono zaktualizowane wartości parametrów kosztowych związanych z leczeniem niepełnosprawności ponoszonych przez płatnika publicznego i pacjentów.

**Tabela 53.**  
Koszty niepełnosprawności z perspektywy NFZ oraz NFZ + pacjent – dane w analizie ekonomicznej na podstawie Szmurło 2014 [zł]

Perspektywa / EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>NFZ</b>	2 054	2 503	2 798	3 320	4 334	3 512	6 195	17 434	22 581	31 706
<b>NFZ + pacjent</b>	2 054	2 503	2 798	3 957	4 492	3 880	6 610	18 371	29 601	39 125

W celu aktualizacji kosztów niepełnosprawności związanych wyłącznie z perspektywą społeczną, tj. koszty bezpośrednie niemedyczne oraz koszty pośrednie, zostały przeprowadzone obliczenia z wykorzystaniem następujących wartości wskaźników i indeksów cen:

- dla kosztów bezpośrednich niemedycznych obliczono średnią ważoną wartość wskaźnika zmiany cen biorąc pod uwagę, że na koszt ten składają się koszty opieki społecznej, którym przypisany jest koszt pracodawcy w sektorze opieki zdrowotnej i pomocy społecznej (113,74) oraz koszt transportu (brak zmiany). Odpowiednie wagi przypisano na podstawie szczegółowych danych dotyczących zużycia zasobów z publikacji Szmurło 2014 osobno dla stanów zdrowia według skali EDSS w przedziale 0–3, 4–6 i 7–9.
- dla kosztów pośrednich koszt pracodawcy przy uwzględnieniu średnich wynagrodzeń (115,02).

W poniższej tabeli (Tabela 54) zestawiono zaktualizowane wartości parametrów kosztowych związanych z leczeniem niepełnosprawności z perspektywy społecznej (tylko wydatki społeczne).

**Tabela 54.**  
Społeczne koszty niepełnosprawności – dane z badania Szmurło 2014 [zł]

Kategoria / EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>Razem, w tym:</b>	4 777	8 513	16 428	32 742	44 661	49 194	53 275	67 248	68 055	81 705
Bezpośrednie niemedyczne	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

## Podsumowanie

W poniższej tabeli (Tabela 55) zestawiono podsumowanie przeprowadzonych obliczeń. Roczne koszty niepełnosprawności obliczone na podstawie Selmaj 2017 wykorzystano w wariacie podstawowym analizy, zaś w analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia z wykorzystaniem wartości oszacowanych na podstawie pracy Szmurło 2014.

Za wykorzystaniem w analizie podstawowej badania Selmaj 2017 przemawia fakt, że zużycie zasobów przez chorych z MS zostało określone bezpośrednio na podstawie danych od polskich pacjentów, zaś praca Szmurło 2014 opiera się na danych pacjentów z rejestru z Czech. Ponadto w badaniu Selmaj 2017 koszty określono na podstawie danych o kosztach jednostkowych aktualnych na rok 2015, a więc ich dostosowanie do cen obecnych jest obarczone niższym ryzykiem niedoszacowania lub przeszacowania finalnych wartości.

**Tabela 55.**  
Koszty niepełnosprawności – podsumowanie danych wykorzystanych w analizie ekonomicznej [zł]

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

a) łączny koszt stanu zdrowia z perspektywy społecznej, tj. koszt społeczny + koszt płatnika + koszt pacjenta

### 3.7.1. Koszt rzutów choroby

W ramach przeprowadzonego przeszukania (rozdz. A.1.3) odnaleziono jedno badanie, na podstawie którego możliwe było oszacowanie kosztów związanych z leczeniem rzutu choroby: Selmaj 2017 [49, 65]. Metodyka badania została przedstawiona w poprzednim rozdziale (zob. rozdz. 3.7.4).

W badaniu Selmaj 2017 koszt rzutu został obliczony jako różnica kosztów w okresie 3 miesięcy generowanych przez chorych z epizodem rzutu choroby względem chorych, u których rzuty choroby nie wystąpiły. Uwzględniono dane od chorych, u których poziom niepełnosprawności oceniono na nie więcej niż 6 punktów w skali EDSS. Zgodnie z danymi o progresji choroby (rozdz. 3.2.2) wraz ze wzrostem poziomu niepełnosprawności zmniejsza się ryzyko wystąpienia rzutu choroby, co uzasadnia metodykę przyjętą przez autorów badania.

Zgodnie z metodyką badania Selmaj 2017 w celu możliwe dokładnego oszacowania kosztu rzutu w obliczeniach nie uwzględniono kategorii kosztowych, które nie są związane bezpośrednio z rzutami



choroby (np. wcześniejsze emerytury, leki DMT). Ponadto nie uwzględniono danych od pacjentów, dla których nie udało się określić, czy w analizowanym okresie miało miejsce wystąpienie rzutu choroby.

Wyniki badania wskazują, że w przypadku uwzględnienia kosztów płatnika, pacjenta oraz społecznych, średni koszt związany z rzutem choroby wynosi 3 934 zł. Szczegółowe wyniki, wraz ze wskazaniem poszczególnych kategorii kosztowych związanych z leczeniem rzutu choroby zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 56).

**Tabela 56.**  
Koszty związane z leczeniem rzutu choroby na podstawie danych z badania Selmaj 2017

Kategoria	Pacjent z rzutem	Pacjent bez rzutu	Różnica – koszt leczenia rzutu MS
<b>Razem, w tym:</b>	6 395 zł	2 461 zł	3 934 zł
<b>Koszt płatnika i pacjenta</b>	Hospitalizacje $\geq 2$ dni	1 400 zł	266 zł
	Hospitalizacje jednego dnia	674 zł	415 zł
	Wizyty lekarskie	380 zł	155 zł
	Badania specjalistyczne	415 zł	242 zł
	Leki (inne niż DMT)	777 zł	553 zł
<b>Koszt społeczny</b>	Opieka formalna	191 zł	87 zł
	Wyposażenie medyczne	103 zł	103 zł
	Opieka nieformalna	1 694 zł	502 zł
	Zwolnienia lekarskie krótkoterminowe	622 zł	86 zł
	Długotrwałe zwolnienia chorobowe	139 zł	52 zł

W celu dokonania aktualizacji oszacowanego powyżej kosztu rzutu na podstawie pracy Selmaj 2017 przeprowadzono analogiczne obliczenia jak w rozdziale 3.7.4 z uwzględnieniem:

- wartości wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem dla kategorii kosztowych płatnika oraz pacjenta [111–115],
- danych o przeciętnym wynagrodzeniu dla kategorii kosztowych społecznych [116–120].

Ponadto na podstawie danych z publikacji Selmaj 2017, podobnie jak w przypadku danych o koszcie niepełnosprawności, nie było możliwe wyszczególnienie, jaka część ponoszonych kosztów przypada na pacjenta oraz na płatnika publicznego. W tym celu wykorzystano wyniki oszacowań uzyskane na podstawie Szmurło 2014 (rozdz. 3.7.4, Tabela 52). Ponieważ prawdopodobieństwo rzutu zmniejsza się wraz z postępującą niepełnosprawnością dla wyznaczonych odsetków wskazujących koszt leczenia przypadający na płatnika publicznego przypisano wagi, które przyjęto na podstawie danych o progresji choroby (rozdz. 3.2.2, Tabela 11). Obliczono w ten sposób, że koszt leczenia rzutu przypadający na płatnika publicznego wynosi 92,35% wszystkich kosztów wspólnych płatnika i pacjenta.

W tabeli poniżej (Tabela 57) zestawiono wyniki końcowych oszacowań dla kosztu rzutu MS na podstawie badania Selmaj 2017.

**Tabela 57.**  
**Koszty związane z leczeniem rzutu choroby – dane w analizie ekonomicznej; wariant podstawowy**

Kategoria	Koszt leczenia (Selmaj 2017)	Zmiana cen	Koszt leczenia (aktualny)
<b>Koszt płatnika i pacjenta</b>	2 015 zł	100,4	2 023 zł <sup>a</sup>
<b>Opieka formalna</b>	104 zł	102,54	107 zł
<b>Koszt społeczny</b>	<b>Opieka nieformalna</b>	1 192 zł	1 236 zł
	<b>Zwolnienia lekarskie</b>	623 zł	646 zł

a) w tym koszt płatnika 1 846 zł (92,35%) oraz koszt pacjenta 153 zł

Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Neurologicznego [125] leczenie rzutu może przebiegać z dożylnym podaniem glikokortykosteroidów, bądź w przypadku łagodniejszych rzutów możliwe jest podanie doustne leków (prednizon lub metyloprednizolon). Oznacza to, że w zależności od poziomu nasilenia rzutu MS leczenie będzie odbywać się w warunkach szpitalnych, bądź nie będzie wymagać hospitalizacji. Koszt związany z leczeniem rzutu MS obliczony na podstawie danych z pracy Selmaj 2017 zawiera prawdopodobnie dane od obu grup pacjentów – zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji u 49 z 76 chorych z epizodem rzutu choroby podano dożylnie glikokortykosteroidy.

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu wyższego kosztu leczenia rzutu MS przy założeniu, że wszyscy chorzy, u których wystąpi rzut choroby będą wymagać hospitalizacji. W scenariuszu tym przyjęto, że hospitalizacja pacjenta rozliczana jest w ramach grupy JGP A36 „Choroby demielinizacyjne” (poniżej 17 dni). Zgodnie z Zarządzeniem 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ [126] koszt tej hospitalizacji jest równy 3 786 zł. Należy zauważyć, że w wariantcie tym koszt rzutu z perspektywy płatnika oraz perspektywy płatnika i pacjenta jest taki sam (pacjent nie ponosi kosztów leczenia). Ponadto koszt społeczny został przyjęty taki, jak w wariantcie podstawowym analizy.

W poniższej tabeli (Tabela 58) zestawiono wartości parametrów kosztowych związanych z leczeniem rzutu MS przyjęte w obliczeniach analizy ekonomicznej.

**Tabela 58.**  
**Koszty związane z leczeniem rzutu choroby – dane w analizie ekonomicznej**

Wariant analizy	Perspektywa		
	NFZ	NFZ + pacjent	Spółeczna
<b>Analiza podstawowa</b>	1 868 zł	2 023 zł	4 012 zł
<b>Analiza wrażliwości</b>	3 786 zł	3 786 zł	5 775 zł <sup>a</sup>

a) obliczone jako 3 786 zł plus różnica w koszcie z perspektywy społecznej i NFZ + pacjent w analizie podstawowej (4 012 zł – 2 023 zł = 1 989 zł)

### 3.7.2. Koszty zdarzeń niepożądanych

W ramach analizy podstawowej nie uwzględniono kosztów zdarzeń niepożądanych (por. rozdz. 3.5). Konserwatywnie rozważono w ramach analizy wrażliwości wariant, w którym naliczono koszty leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z terapią OKR (wariant 8).

W celu określenia kosztów leczenia przyjęto, że wszystkie zdarzenia niepożądane z wyjątkiem reakcji związanej z infuzją wiążą się z hospitalizacją pacjenta. Hospitalizacje wyceniono zgodnie z Zarządzeniem 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ [126] (Tabela 59). W przypadku reakcji związanej z infuzją założono leczenie ambulatoryjne ze względu na łagodniejszy charakter zdarzenia (93% przypadków w stopniu 1 lub 2). Koszt wizyty ambulatoryjnej określono na podstawie Zarządzenia 62/2017/DSOZ Prezesa NFZ [127] (Tabela 60).

**Tabela 59.**  
Koszty hospitalizacji związane ze zdarzeniami niepożądanymi dla OKR

Zdarzenie niepożądane	Grupa JGP	Koszt NFZ
Zapalenie nosogardzieli	C57 – Inne choroby gardła, uszu i nosa	1 190 zł
Infekcja górnych dróg oddechowych	C57 – Inne choroby gardła, uszu i nosa	1 190 zł
Ból głowy	A59 – Bóle głowy	1 568 zł
Infekcja dróg moczowych	L07 – Zakażenia nerek lub dróg moczowych	1 298 zł

JGP – Jednorodne Grupy Pacjentów

**Tabela 60.**  
Koszt wizyty specjalistycznej

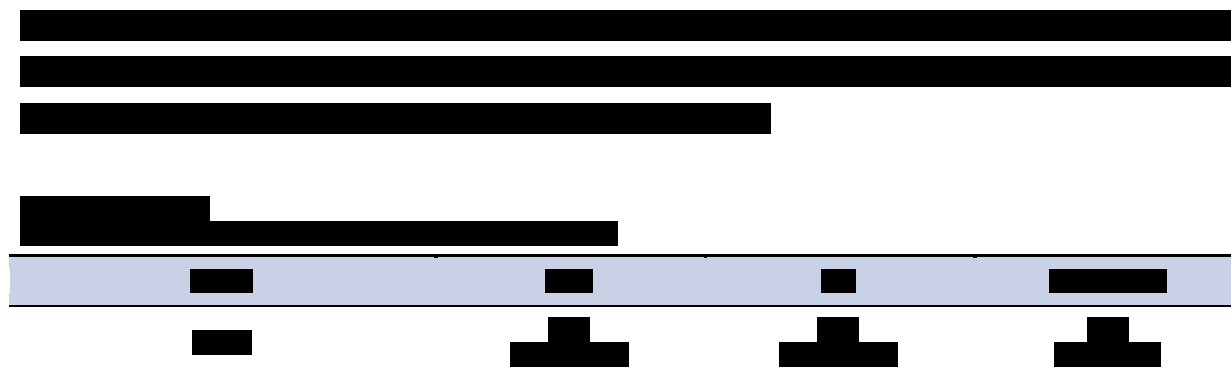
Kod zakresu świadczeń	Nazwa świadczenia	Wycena	Cena punktu	Koszt NFZ
5.30.00.0000011	Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	33 pkt	1 zł	33 zł

Wyznaczony na podstawie powyższych danych średni koszt leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem OKR w każdym cyklu wynosi 360,49 zł.

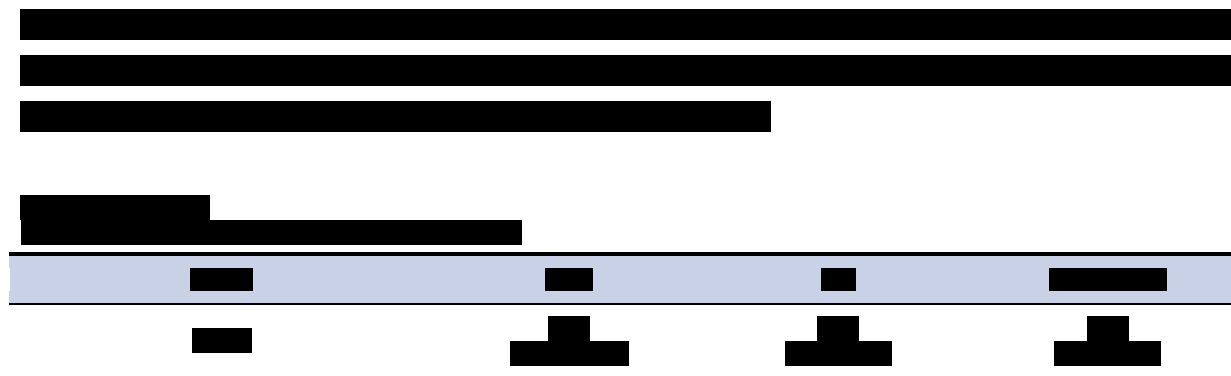
## 4. WYNIKI

### 4.1. Wyniki zdrowotne

#### 4.1.1. Perspektywa NFZ i NFZ + pacjent



#### 4.1.2. Perspektywa społeczna



### 4.2. Wyniki ekonomiczne

#### 4.2.1. Perspektywa NFZ



[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 text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[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]

#### 4.2.2. Perspektywa NFZ + pacjent

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

### 4.2.3. Perspektywa społeczna

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

---

### 4.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości

#### 4.3.1. Perspektywa NFZ

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

#### 4.3.2. Perspektywa NFZ + pacjent

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

### 4.3.3. Perspektywa społeczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

## 5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

### 5.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Tabela 84.  
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
1	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej
2	Horyzont czasowy (dożywni, rozdz. 2.6)	■ (rozdz. 2.6)	W celu spełnienia wytycznych AOTMiT w ramach analizy wrażliwości uwzględniono alternatywny horyzont czasowy, będący medianą przeżycia w ramieniu interwencji ocenianej.
3a		EDSS: Selmaj 2017 (Tabela 30) Rzuty: Orme 2007 (Tabela 35)	
3b		EDSS: Wariant minimalny (Tabela 31) Rzuty: Orme 2007 (Tabela 35)	
3c	Użyteczności: dla stanów EDSS (na podstawie Orme 2007) (Tabela 30); spadek użyteczności związany z rzutem (na podstawie Orme 2007) (Tabela 35)	EDSS: Wariant maksymalny (Tabela 31) Rzuty: Orme 2007 (Tabela 35)	Zidentyfikowano wiele źródeł danych dla użyteczności stanów zdrowia w MS. W ramach analizy wrażliwości testowano warianty: Selmaj 2017 (polskie dane), OPERA I i OPERA II (dane z badania RCT dla OKR) oraz minimalny i maksymalny wariant z pozostałych źródeł danych (w rozumieniu przedstawionym w rozdz. 3.6.1 i 3.6.2)
3d		EDSS: OPERA I i OPERA II (Tabela 33) Rzuty: OPERA I i OPERA II (Tabela 35)	
3e		EDSS: Orme 2007 (Tabela 30) Rzuty: Wariant minimalny (Tabela 35)	
3f		EDSS: Orme 2007 (Tabela 30) Rzuty: Wariant maksymalny (Tabela 35)	
4	Spadek użyteczności stanu zdrowia opiekunów (uwzględnione, rozdz. 3.6.3)	Nieuwzględnione (rozdz. 3.6.3)	Analiza wpływu uwzględnienia spadku użyteczności opiekunów pacjentów na wyniki analizy
5	Koszty stanów zdrowia (na podstawie Selmaj 2017)	Na podstawie Szmurło 2014	Ze względu na zidentyfikowanie dwóch wiarygodnych badań kosztowych dla MS, w ramach analizy wrażliwości testowano wpływ przyjęcia alternatywnych danych na wyniki analizy.
6	Koszty rzutów (na podstawie Selmaj 2017)	Na podstawie Zarządzenie Prezesa NFZ	W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wariant, w którym wszyscy chorzy, u których wystąpi rzut choroby, będą wymagać hospitalizacji

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
7	AE (nieuwzględnione, rozdz. 3.5)	Uwzględnione koszty i spadki użyteczności AE dla OKR (rozdz. 3.5)	W badaniach klinicznych większość AE miała charakter łagodny. W konsekwencji koszty i spadki użyteczności AE są znane w stosunku do innych kategorii kosztowych. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wariant konserwatywny, w którym uwzględniono AE dla OKR.
8a	Efektywność terapii – CDP24 (wariant średni, Tabela 16)	Wariant minimalny (Tabela 16)	W celu zbadania wpływu efektywności terapii na wyniki analizy, w ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant minimalny i maksymalny (dolny i górny kraniec przedziału ufności z MTC).
8b		Wariant maksymalny (Tabela 16)	
9a	Efektywność terapii – ARR (wariant średni, Tabela 19)	Wariant minimalny (Tabela 19)	W celu zbadania wpływu efektywności terapii na wyniki analizy, w ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant minimalny i maksymalny (dolny i górny kraniec przedziału ufności z MTC).
9b		Wariant maksymalny (Tabela 19)	
9c		Brak różnic (Tabela 19)	
10a	Roczne prawdopodobieństwo przerwania terapii (wariant średni, Tabela 22)	Wariant minimalny (Tabela 22)	W celu zbadania wpływu częstości przerywania terapii na wyniki analizy, w ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant minimalny i maksymalny (dolny i górny kraniec przedziału ufności z MTC).
10b		Wariant maksymalny (Tabela 22)	
11	Naturalna progresja choroby w RRMS i SPMS (dane na podstawie bazy British Columbia MS, rozdz. 3.2.1)	Dane na podstawie rejestru London Ontario (rozdz. 3.2.1)	W celu zbadania wpływu przyjętych założeń dot. naturalnej progresji choroby w ramach analizy wrażliwości uwzględniono alternatywne źródło danych.
12	Śmiertelność (Tabela 13)	Tabela 13	W celu zbadania wpływu przyjętych założeń dot. śmiertelności w ramach analizy wrażliwości uwzględniono alternatywne źródło danych.



[Redacted Section Header]

■	■	■	■	■	■	■	■	■	
■	■	■	■	■	■	■	■	■	
■	■	■	■	■	■	■	■	■	
■	■	■	■	■	■	■	■	■	
■	■	■	■	■	■	■	■	■	
■	■	■	■	■	■	■	■	■	
■	■	■	■	■	■	■	■	■	
■	■	■	■	■	■	■	■	■	

■

■	■	■	■	■	■	■	■	■	
■	■	■	■	■	■	■	■	■	
■	■	■	■	■	■	■	■	■	
■	■	■	■	■	■	■	■	■	
■	■	■	■	■	■	■	■	■	
■	■	■	■	■	■	■	■	■	
■	■	■	■	■	■	■	■	■	
■	■	■	■	■	■	■	■	■	
■	■	■	■	■	■	■	■	■	













### 5.3. Podsumowanie wyników analizy wrażliwości

Podsumowanie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawiono w formie zestawienia scenariuszy optymistycznych i pesymistycznych. Scenariuszami optymistycznymi nazywano te scenariusze, w przypadku których zmiana współczynnika ICUR kształtowała się na korzyść ocenianej interwencji. Analogicznie, scenariuszami pesymistycznymi nazywano te scenariusze, dla których zmiana w ICUR kształtowała się na niekorzyść ocenianej interwencji. Wybrano po 2 scenariusze optymistyczne i 2 scenariusze pesymistyczne, dla których wartości zmian współczynników ICUR były największe. Zestawienie wybranych scenariuszy wraz z odpowiadającymi im współczynnikami ICUR przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 91). Przeprowadzone analizy wrażliwości wskazują na brak jakościowych zmian w uzyskanych wynikach, niezależnie od przyjętego wariantu, w szczególności wyniki wskazują, że ██████████ stosowanie terapii OKR jest kosztowo-efektywne w porównaniu do FIN, nawet w scenariuszach określonych jako pesymistyczne.

**Tabela 91.**  
Podsumowanie analizy wrażliwości – wartości ICUR w wariantach optymistycznych i pesymistycznych [zł]

Scenariusz	Wariant optymistyczny	Wariant pesymistyczny	Wariant optymistyczny	Wariant pesymistyczny
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

## 6. WALIDACJA

### 6.1. Walidacja wewnętrzna

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

### 6.2. Walidacja konwergencji

Walidacja konwergencji polega na porównaniu wyników modelowania z wynikami uzyskanymi w innych modelach dotyczących tego samego problemu i – w przypadku różnic – wyjaśnienia ich przyczyny.

W celu dokonania walidacji konwergencji modelu porównano wyniki przeprowadzonej analizy z wynikami innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznych. Szczegóły przeprowadzonego przeszukania (zastosowane strategie, wyniki przeszukania, opis procesu selekcji badań) znajdują się w Aneksie (rozdz. A.1.1 i A.3).

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 4 analizy ekonomiczne dla OKR stosowanego u pacjentów z RRMS. W ramach walidacji konwergencji uwzględniono 3 spośród odnalezionych analiz (Yang 2017 [100], Frasco 2017 [128], CADTH 2017 [129]). Nie uwzględniono analizy Chirikov 2017 [130] ze względu na brak danych o uzyskanych QALY dla OKR (zamieszczono wyłącznie wyniki inkrementalne dla porównania alemtuzumabu z okrelizumabem).

Struktura modelu oraz większość danych wejściowych w analizie CADTH 2017 [129] jest taka sama jak w niniejszej analizie. Jest to jedyna analiza wśród odnalezionych analiz ekonomicznych, która pozwala na porównanie wyników zdrowotnych nie tylko dla OKR, ale również dla FIN. W celu przeprowadzenia porównania dostosowano model do założeń kanadyjskiej analizy:

- przyjęto stopę dyskontową 1,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- przyjęto użyteczności bazujące na danych z badania klinicznego OPERA,
- uwzględniono przerywanie terapii gdy EDSS  $\geq$  7.

W poniższej w tabeli zestawiono wyniki niniejszej analizy oraz CADTH 2017 (Tabela 92).

**Tabela 92.**  
**Porównanie wyników analizy CADTH 2017 z niniejszą analizą**

Analiza ekonomiczna	OKR		FIN		OKR vs FIN	
	QALY	LY	QALY	LY	$\Delta$ QALY	$\Delta$ LY
CADTH 2017	13,757	27,927	12,010	27,558	1,746	0,369
Niniejsza analiza	■	■	■	■	■	■

Wyniki otrzymane w modelu wykorzystanym w niniejszej analizie są zbliżone do wartości raportowanych w odnalezionej publikacji. Istotną różnicą w założeniach, która może wpływać na otrzymane wyniki, jest ocena efektywności poszczególnych leków w oparciu o parametr CDP12. Jednak, w ocenie eksperta, z którym konsultowano się w ramach oceny o analizie CADTH 2017, nie jest to odpowiedni wskaźnik do oceny trwałej progresji niepełnosprawności. W związku z tym CADTH zaleca stosowanie CDP24, tak jak przyjęto w niniejszej analizie.

W pozostałych dwóch odnalezionych analizach ekonomicznych (Yang 2017 [100] oraz Frasco 2017 [128]) porównywano OKR z IFNB-1a. W związku z tym możliwe było porównanie jedynie wyników zdrowotnych dla OKR otrzymanych w poszczególnych modelach. W poniższej tabeli zestawiono wyniki niniejszej analizy oraz odnalezionych analiz ekonomicznych (Tabela 93).

**Tabela 93.**  
**Porównanie wyników odnalezionych analiz ekonomicznych z niniejszą analizą**

Analiza ekonomiczna	Dopasowane parametry	QALY	LY
<b>Porównanie z Yang 2017</b>			
Niniejsza analiza	Horyzont: 20 lat Dyskontowanie: 3%	■	■
Yang 2017	Przerwanie leczenia: Stan EDSS 7 i wyżej	6,826	14,557
<b>Porównanie z Frasco 2017</b>			
Niniejsza analiza	Horyzont: 30 lat Dyskontowanie: 3% Wiek: 42 lat	■	■
Frasco 2017	Odsetek mężczyzn: 24% EDSS 0: 17,6%, EDSS 1: 6,3%, EDSS 2: 6,3%, EDSS 3: 10,2% EDSS 4: 18,9%, EDSS 5: 16,8%, EDSS 6: 23,8%	11,29	-

W wyniku przeprowadzonych porównań otrzymano znaczne różnice w QALY. W celu odnalezienia przyczyn uzyskanych różnic dokonano bardziej szczegółowego dostosowania niniejszego modelu do odnalezionych modeli.

W analizie Yang 2017 modelowanie przeprowadzono przy użyciu modelu Markowa z 20-letnim horyzontem czasowym i stopą dyskontową 3%. Struktura tego modelu jak taka sama jak w niniejszej analizie. Znaczna część danych wejściowych w modelu odpowiadała danym przyjętym w analizie, m.in. charakterystyka populacji, użyteczności, spadki użyteczności podczas rzutów, mnożniki śmiertelności, dane o naturalnym przebiegu choroby i częstotści rzutów w naturalnym przebiegu choroby. Zidentyfikowano następujące różnice mające wpływ na wyniki kliniczne:



- Wykluczono możliwość poprawy stopnia niepełnosprawności u pacjentów z SPMS;
- Dane o prawdopodobieństwie przejść z RRMS do SPMS oparto na innym źródle, dodatkowo założono brak bezpośredniego wpływu terapii OKR na te dane;
- Częstotliwość rzutów choroby u pacjentów leczonych OKR określono w oparciu o wyniki badania klinicznego i przyjęto jednakową w każdym stanie EDSS;
- Uwzględnienie podziału rzutów na wymagające i niewymagające hospitalizacji;
- Odsetek przerywania leczenia u pacjentów z RRMS w stanach EDSS 0–6 określono w oparciu o dane z badań klinicznych o przerywaniu terapii z powodu zdarzeń niepożądanych.

Poniżej w tabeli (Tabela 94) zamieszczono kolejne etapy dostosowywania analizowanego modelu do przedstawionego w publikacji Yang 2017 modelu.

**Tabela 94.**  
Dostosowanie modelu do modelu Yang 2017

Parametr	QALY	LY
Brak możliwości poprawy w SPMS	■	■
Prawdopodobieństwa przejść do stanu SPMS, wykluczenie wpływu leczenia na ten parametr	■	■
Stała wartość odsetka rzutów u pacjentów leczonych w RRMS	■	■
Hospitalizacja rzutów choroby	■	■
Roczny odsetek przerywania terapii zależy tylko od zdarzeń niepożądanych	■	■

Wprowadzone zmiany w modelu nie mają wielkiego wpływu na wartość LY i jest ona zbliżona do wartości z Yang 2017 niezależnie od przyjętych założeń. Niewielka różnica może wynikać z przyjętych danych dla śmiertelności w populacji ogólnej. Bardziej szczegółowe dostosowanie modelu zmniejszyło różnicę otrzymaną w pierwszym porównaniu do około 1 QALY. Powodem utrzymującej się różnicy może być sposób modelowania przejść między stanami w RRMS u pacjentów otrzymujących OKR – w przypadku analizy Yang 2017 dla przejść między stanami EDSS 0–5 przyjęto dane uzyskane z badań klinicznych OPERA I oraz OPERA II.

Podsumowując, różnice między wynikami niniejszej analizy i wynikami raportowanymi w Yang 2017 wynikają z różnic w przyjętych założeniach. Założenia przyjęte w niniejszej analizie lepiej odzwierciedlają praktykę kliniczną w Polsce (m.in. założenia dot. przerywania terapii) oraz są spójne z innymi opublikowanymi analizami dla MS (w tym analizami ocenianymi przez NICE i AOTMiT, m.in. w zakresie wpływu terapii na prawdopodobieństwo progresji do SPMS oraz modelowania naturalnego przebiegu choroby w oparciu o dane z rejestrów).

W wyniku analizy modelu przedstawionego w Frasco 2017 odnaleziono następujące różnice, mogące być przyczyną uzyskanej różnicy w przeprowadzonym porównaniu:

- w strukturze modelu nie uwzględniono możliwości przejścia do stanów związanych z SPMS;
- pacjenci mogą przechodzić tylko do wyższych stanów EDSS;
- pacjenci nie przerywają leczenia;
- użyteczności oraz spadki użyteczności związane z rzutami zaczerpnięto z innych źródeł (Kobelt 2006, Lee 2012).
- oszacowanie macierzy przejść u pacjentów leczonych OKR przeprowadzono w podobny sposób jak w niniejszej analizie. Skompilowano dane o naturalnym przebiegu choroby z współczynnikiem hazardu względnego dla CDP otrzymanego dla porównania IFNB-1a z placebo, następnie otrzymane dane skorygowano o współczynnik hazardu dla CDP z badań klinicznych OPERA dla porównania OKR z IFNB-1a. W niniejszej analizie stosowny współczynnik hazardu względnego uzyskano z zastosowaniem porównania pośredniego metodą MTC. Finalny współczynnik hazardu ze względu na różnice w analizie MTC różnił się w ramach analizy Frasco 2017 i niniejszym opracowaniu.

Dostosowując analizę do powyższych założeń otrzymano wartość QALY równą 12,036, natomiast wartość LY wyniosła 17,616. W wyniku dokładniejszego dopasowania modelu (zgodnie z powyżej wymienionymi założeniami) początkowa różnica dla QALY (8,247 vs 11,29) zmniejszyła się o ponad połowę (12,036 vs 11,29). Wpływ na pozostałą część różnicy mogą mieć przyjęte dane o śmiertelności w poszczególnych stanach EDSS. Ponadto nie podano zaimplementowanych w modelu wartości macierzy przejść dla pacjentów leczonych OKR, w związku z tym brak jest możliwości porównania czy wartości uzyskane z przeprowadzonych oszacowań są z nimi zbieżne.

Podsumowując, różnice między wynikami niniejszej analizy i wynikami raportowanymi we Frasco 2017 związane są z przyjęciem w analizie Frasco 2017 szeregu upraszczających założeń, które nie odzwierciedlają rzeczywistej praktyki klinicznej.

### 6.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań.

Z związku z niedawną rejestracją produktu leczniczego Ocrevus w Europie (8 stycznia 2018 roku) nie jest możliwa ocena zgodności wyników otrzymanych z modelu dotyczących efektywności leczenia okrelizumabem z danymi z rzeczywistej praktyki klinicznej.

W przypadku FIN w wyniku przeprowadzonego przeszukania bazy PubMed oraz zasobów Internetu nie odnaleziono badań długoterminowych. Czas obserwacji leczenia w zdecydowanej większości badań obserwacyjnych wynosił od 12 do 24 miesięcy. Informacją dotyczącą skuteczności terapii FIN jaką raportowano w większości publikacji był wskaźnik częstości rzutów choroby (ARR). Poniżej w

tabeli przedstawiono wartości ARR raportowane w badaniach obserwacyjnych. Charakterystyka badanej grupy w wybranych publikacjach była zbliżona do przyjętej w modelu.

**Tabela 95.**  
**Wartości ARR dla FIN raportowane w badaniach obserwacyjnych**

Badanie	ARR	Czas obserwacji	Liczebność populacji	Pacjenci po niepowodzeniu I linii leczenia	Charakterystyka badania
Guger 2017 [131]	0,19	24 miesiące	332	90%	Dane z austriackiego rejestru. Badanie obserwacyjne porównujące FIN z NAT
Izquierdo 2017 [132]	0,4	24 miesiące	124	100%	Jednoośrodkowe badanie obserwacyjne (Hiszpania)
Kalincik 2017 [133]	0,34	48 miesięcy	195	57% (11% po terapii NAT)	Dane z MSBase oraz 6 ośrodków z Wielkiej Brytanii i Niemiec
Volsgaard 2017 [134]	0,29	364,9 pacjento-lat	299	100%	Dane dla duńskich pacjentów leczonych co najmniej przez 3 miesiące FIN
Baroncini 2016 [135]	0,33	12 miesięcy	102	100%	Włoskie badanie obserwacyjne porównujące FIN z NAT
	0,24	24 miesiące	76		
Braune 2016 [136]	0,21	833 dni (średnia)	99	100%	Badanie obserwacyjne porównujące FIN i DTM po niepowodzeniu DTM (Niemcy)
Koch-Henriksen 2016 [137]	0,307	1,8 lat (średnia)	464	94%	Dane o pacjentach leczonych w latach 2011–2015 z duńskiego rejestru. Badanie porównujące FIN i NAT
Puz 2016 [138]	0,35	24 miesiące	44 (14 pacjentów leczonych NAT)	100%	Polskie jednoośrodkowe badanie oceniające efektywność FIN i NAT po niepowodzeniu I linii leczenia

Odpowiednie wartości wskaźnika ARR w modelu dla okresu obserwacji 12 miesięcy i 24 miesięcy wynosiły odpowiednio 0,33 i 0,32. Pomimo różnic pomiędzy wynikami z modelu oraz danymi z badań, jak również różnic pomiędzy samymi badaniami, ocena zgodności porównywanego parametru wskazuje na względną zbieżność wyników z modelu i danych odzwierciedlających rzeczywistość praktyką kliniczną. Precyzyjne porównanie wyników nie jest jednak możliwe ze względu na brak danych dot. charakterystyk początkowych w zakresie struktury stanów EDSS u pacjentów w poszczególnych badaniach.

## 7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]-efektywne w porównaniu do FIN, nawet w scenariuszach określonych jako pesymistyczne.

### Wnioski

Wyniki analizy wskazują na opłacalność stosowania terapii OKR zamiast FIN [REDACTED]. Wraz z poszerzeniem perspektywy w niniejszej analizie, jej wyniki zmieniają się na korzyść interwencji ocenianej. Oznacza to, że wydatki ponoszone przez płatnika związane z finansowaniem programu lekowego, przynoszą realne korzyści w innych obszarach kosztów ponoszonych w związku ze stwardnieniem rozsianym, powodując m.in. spadek obciążeń społecznych. W szczególności, w przypadku perspektywy społecznej, [REDACTED] terapia OKR jest tańsza i bardziej skuteczna niż terapia FIN, a zatem jest terapią dominującą.

## 8. OGRANICZENIA

- Analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wyników analizy efektywności klinicznej, w związku z czym wszystkie ograniczenia analizy klinicznej mają zastosowanie także w niniejszej analizie. W szczególności ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących OKR z komparatorem, modelowanie przeprowadzono w oparciu o przeprowadzone w ramach analizy klinicznej porównanie pośrednie metodą MTC.
- Założono, że w przypadku zakończenia rozważanych terapii pacjenci nie są poddawani dalszemu leczeniu lekami immunomodulującymi, aby wskazać na efekty zdrowotne i koszty wynikające bezpośrednio z porównywanych interwencji.
- Założono, że odsetek pacjentów przerywających terapię z powodu zdarzeń niepożądanych lub braku skuteczności jest stały w czasie i nie zależy od stanów zdrowia, w których znajdują się pacjenci. Założono, że odsetek pacjentów przerywających terapię z tych powodów z badań klinicznych dostatecznie dobrze przybliży odsetek przerywających terapię w warunkach programu lekowego (w tym – precyzyjnych kryteriów braku skuteczności, potencjalnie innych niż kryteria stosowane w poszczególnych badaniach). W badaniach klinicznych nie raportuje się danych o przerywaniu terapii w stopniu dostatecznie szczegółowym, by było możliwe odniesienie się w obliczeniach do poszczególnych kryteriów wyłączenia z programów lekowych.
- Nie uwzględniono kosztów AE. W ramach analizy testowano konserwatywny wariant z uwzględnieniem kosztów AE dla OKR. Wpływ kosztów AE na całkowite wyniki jest niewielki.
- W analizie podstawowej nie uwzględniono polskich danych dot. użyteczności, jako że w jedynej dostępnej publikacji dot. jakości życia polskich pacjentów z MS nie wyróżniono wartości użyteczności z podziałem na RRMS i SPMS. Dane opublikowane w innych badaniach wskazują na istotną statystycznie różnicę w użytecznościach dla RRMS i SPMS, zatem uwzględnienie takich samych wartości dla obydwu typów byłoby nieuzasadnione i prowadziłoby do niewiarygodnych wyników modelowania. W celu zbadania wpływu przyjęcia polskich danych dot. użyteczności przeprowadzono stosowną analizę wrażliwości.
- W publikacji stanowiącej źródło danych dla kosztów stanów zdrowia i kosztów rzutów choroby w analizie podstawowej (Selmaj 2017) nie wyróżniono kosztów z podziałem na perspektywę NFZ i pacjentów. W konsekwencji przyjęto, że podział kosztów będzie na takim samym poziomie jak w innym odnalezionym źródle danych kosztowych (Szmurło 2014).

## 9. DYSKUSJA

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności okrelizumabu w porównaniu z fingolimodem w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, u których pomimo leczenia terapią I linii choroba charakteryzuje się wysoką aktywnością.

W celu oceny opłacalności wykorzystano model uzyskany od Zamawiającego. Każdy model stanowi uproszczenie rzeczywistości, a jego rzetelność zależy w głównej mierze od danych, na podstawie których został zbudowany. W celu zapewnienia jak najwyższej wiarygodności parametry uwzględnione w modelu zostały określone na podstawie systematycznych przeszukań baz informacji medycznej.

Modelowanie przeprowadzono w oparciu o zidentyfikowane dane o naturalnym przebiegu choroby zmodyfikowane o parametry efektywności porównywanych interwencji uzyskane na podstawie analizy efektywności klinicznej. Metodyka analizy jest spójna z metodyką innych analiz dla MS ocenianych przez AOTMiT i NICE. W zakresie naturalnego przebiegu choroby wykorzystano najbardziej wiarygodne dane, uwzględnione w szeregu innych analiz dla MS, w szczególności dla naturalnej progresji wykorzystano dane z bazy British Columbia, które lepiej odzwierciedlają rzeczywisty przebieg choroby niż dane z rejestru London Ontario, do niedawna wykorzystywane jako główne źródło danych o progresji niepełnosprawności w MS. Wpływ porównywanych interwencji na naturalny przebieg choroby oszacowano na podstawie porównania pośredniego przeprowadzonego metodą MTC w ramach analizy klinicznej.

Użyteczności stanów zdrowia określono spójnie z dotychczasowymi analizami. Pomimo zidentyfikowania danych dla polskiej populacji określonych w oparciu o polskie normy dla pacjentów z MS, wartości te uwzględniono jedynie w ramach analizy wrażliwości. Takie podejście jest uzasadnione, jako że polskie dane dotyczą ogólnej populacji z MS, i nie umożliwiają uwzględnienia podziału na RRMS i SPMS. W badaniu Orme 2007 wykazano istotną statystycznie różnicę między użytecznościami stanów zdrowia z RRMS i SPMS, zatem przyjęcie jednakowych użyteczności dla pacjentów, niezależnie od postaci MS, jest nieuzasadnione. Z podobnych względów nie uwzględniono w analizie podstawowej danych pochodzących bezpośrednio z badania OPERA I i OPERA II. W badaniach tych dostępne były jedynie dane dla pacjentów z RRMS (tylko dla EDSS 0–7). Pomimo przyjęcia najbardziej wiarygodnego źródła danych dla użyteczności, przeprowadzono szeroką analizę wrażliwości testując wpływ przyjęcia kilku alternatywnych zestawów danych na wyniki analizy.

W analizie oprócz kosztów leków, podania i monitorowania uwzględniono również koszty związane z niepełnosprawnością oraz koszty rzutów choroby. Zidentyfikowano kilka opublikowanych opracowań kosztów związanych z MS, przy czym w analizie podstawowej uwzględniono najnowsze opracowanie opublikowane w 2017 roku. W kontekście wyników analizy największy udział w kosztach całkowitych mają koszty leku oraz koszty stanów zdrowia, przy czym w ujęciu inkrementalnym różnica w kosztach

leków determinuje różnicę w kosztach całkowitych. Inkrementalne koszty determinowane są jednak przede wszystkim przez różnicę w średnim czasie trwania terapii między OKR (████████) i FIN (████████), co wynika z wyższej skuteczności terapii OKR i wolniejszej progresji choroby, w szczególności wolniejszej progresji do postaci SPMS u pacjentów stosujących OKR.

W analizie nie uwzględniono możliwości stosowania kolejnych linii terapii po przerwaniu leczenia porównywanymi interwencjami. Takie podejście pozwala na oszacowanie kosztów i efektów zdrowotnych wynikających bezpośrednio z porównywanych interwencji. Podobne podejście zastosowano w szeregu innych analiz dla MS ocenianych przez AOTMiT [16, 34, 35] i NICE [24, 35]. Ponadto, w ramach rekomendacji dot. stosowania teryflunumidu [13] NICE wskazał, że podstawowym wariantem w przypadku oceny efektywności kosztowej terapii stosowanych w MS powinno być porównanie pojedynczych leków (zamiast sekwencji terapii) ze względu na:

- brak ściśle określonych ścieżek terapeutycznych,
- niepewność związaną z modelowaniem sekwencji terapii,
- trudności z przeprowadzeniem walidacji porównawczej między modelami,
- ocena sekwencji terapii wykracza poza zakres oceny opłacalności terapii wnioskowanej.

Uzyskane wyniki wskazują na opłacalność terapii OKR w porównaniu z FIN ██████████ ██████████. Objęcie refundacją okrelizumabu poprawi efekty terapeutyczne osiągnięte przez pacjentów z populacji docelowej przy jednoczesnym zachowaniu efektywności kosztowej.

## 10. BIBLIOGRAFIA

1. ██████████. Analiza problemu decyzyjnego. Ocrevus w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. HTA Consulting 2018.
2. ██████████. Analiza kliniczna. Ocrevus w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. HTA Consulting 2018.
3. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung H-P, Hemmer B, Lublin F, Montalban X, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Wolinsky JS, Arnold DL, Klingelschmitt G, Masterman D, i in. (2017) Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 376(3):221–234.
4. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625> (18.8.2017).
5. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20111220696> (8.11.2017).
6. Wytyczne oceny technologii medycznych 2016. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf) (8.11.2017).
7. Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013–2015 na poziomie województw (NTS2) i podregionów (NTS3). 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-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,4.html> (8.11.2017).
8. NICE. Ocrelizumab for treating relapsing multiple sclerosis [ID937]. Single technology appraisal. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta533/documents/committee-papers>.
9. Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Agoropoulou C, Leyk M, Zhang-Auberson L, Burtin P, FREEDOMS Study Group. (2010) A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 362(5):387–401.
10. Calabresi PA, Radue E-W, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, Vollmer T, Agius MA, Kappos L, Stites T, Li B, Cappiello L, Rosenstiel P von, Lublin FD. (2014) Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 13(6):545–556.
11. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, Khatri BO, Montalban X, Pelletier J, Capra R, Gallo P, Izquierdo G, Tiel-Wilck K, Vera A de, Jin J, Stites T, Wu S, i in. (2010) Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 362(5):402–415.
12. (2013) NICE. Alemtuzumab for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in adults. Single Technology Appraisal. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta312/documents/multiple-sclerosis-relapsingremitting-alemtuzumab-evaluation-report4>.
13. (2013) NICE. Teriflunomide for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in adults. Single Technology Appraisal. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta303/documents/multiple-sclerosis-relapsing-teriflunomide-evaluation-report4>.
14. (2007) NICE. Natalizumab (Tysabri®) for the Treatment of Adults with Highly Active Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. Single Technology Appraisal. 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>.
15. (2011) NICE. Fingolimod for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Adults. Single technology appraisal. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta254/documents/manufacture-submission-from-novartis2>.
16. Natalizumab (Tysabri®) w długoterminowej terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego oraz u pacjentów z obecnością przeciwciał anti-JCV. Analiza ekonomiczna do zlecenia 087/2016. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/087/AW/087\\_AW\\_4\\_OT\\_4351\\_10\\_AE\\_%20Tysabri\\_SM\\_20160520.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/087/AW/087_AW_4_OT_4351_10_AE_%20Tysabri_SM_20160520.pdf).
17. Scalfari 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.



18. Palace J, Bregenzer T, Tremlett H, Oger J, Zhu F, 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.
19. NICE. Evidence Review Group's Report Template. Fingolimod for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta254/documents/multiple-sclerosis-relapsingremitting-fingolimod-appraisal-consultation-evidence-review-group-report2>.
20. Evidence Review Group Report commissioned by the NIHR HTA Programme on behalf of NICE. Alemtuzumab for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta312/documents/multiple-sclerosis-relapsingremitting-alemtuzumab-evaluation-report4>.
21. NICE. Evidence Review Group's Report. Dimethyl fumarate for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta320/documents/multiple-sclerosis-relapsingremitting-dimethyl-fumarate-evaluation-report2>.
22. Tremlett H, Zhao Y, Rieckmann P, Hutchinson M. (2010) New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. *Neurology* 74(24):2004–2015.
23. NICE. Cladribine tablets for treating relapsing-remitting multiple sclerosis [ID64]. Single Technology Appraisal. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag392/documents/committee-papers>.
24. NICE. Daclizumab for treating relapsing-remitting multiple sclerosis [ID827]. Single Technology Appraisal. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta441/documents/committee-papers>.
25. (2013) NICE. Dimethyl fumarate for the treatment of adult patients with relapsing remitting multiple sclerosis. Single technology appraisal. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta320/documents/multiple-sclerosis-relapsingremitting-dimethyl-fumarate-evaluation-report2>.
26. 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.
27. 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.
28. Tyas D, Kerrigan J, Russell N, Nixon R. (2007) The distribution of the cost of multiple sclerosis in the UK: how do costs vary by illness severity? *Value Health* 10(5):386–389.
29. (2001) Cost effectiveness of beta interferons and glatiramer acetate in the management of multiple sclerosis. Final Report to the National Institute for Clinical Excellence. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta32/resources/assessment-report-on-the-use-of-beta-interferon-and-glatiramer-acetate-for-multiple-sclerosis-scharr-report2>.
30. Trwanie życia - tablice. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html> (9.11.2017).
31. Pokorski RJ. (1997) Long-term survival experience of patients with multiple sclerosis. *J Insur Med* 29(2):101–106.
32. Sadovnick AD, Ebers GC, Wilson RW, Paty DW. (1992) Life expectancy in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology* 42(5):991–994.
33. Kingwell E, Kop M van der, Zhao Y, Shirani A, Zhu F, Oger J, Tremlett H. (2012) Relative mortality and survival in multiple sclerosis: findings from British Columbia, Canada. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 83(1):61–66.
34. Gilenya® (fingolimod) w leczeniu chorych naszybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego. Analiza ekonomiczna do zlecenia 098/2015. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/098/AW/098\\_AW\\_4351\\_31\\_OT\\_Gilenya\\_\[fingolimod\]\\_SM\\_AE\\_2015.09.18.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/098/AW/098_AW_4351_31_OT_Gilenya_[fingolimod]_SM_AE_2015.09.18.pdf).
35. Lemtrada® (alemtuzumab) w I linii leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym. Analiza ekonomiczna do zlecenia 044/2015. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/044/AW/44\\_AW\\_2\\_OT\\_4351\\_9\\_AE\\_Lemtrada\\_SM\\_2015.05.20.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/044/AW/44_AW_2_OT_4351_9_AE_Lemtrada_SM_2015.05.20.pdf).
36. Home - PubMed - NCBI. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (8.11.2017).
37. 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.
38. Kobelt G. (2006) Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 77(8):918–926.
39. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Plesnilla C, Baumhackl U, Berger T, Kolleger H, Vass K. (2006) Costs and quality of life of multiple sclerosis in Austria. *The European Journal of Health Economics* 7(S02):14–23.
40. Kobelt G. (2006) Costs and quality of life for patients with multiple sclerosis in Belgium. *Eur J Health Econ* 7 Suppl 2:S24–33.
41. Berg J, Lindgren P, Fredrikson S, Kobelt G. (2006) Costs and quality of life of multiple sclerosis in Sweden. *The European Journal of Health Economics* 7(S02):75–85.

42. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Elias WG, Flachenecker P, Freidel M, König N, Limmroth V, Straube E. (2006) Costs and quality of life of multiple sclerosis in Germany. *The European Journal of Health Economics* 7(S02):34–44.
43. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Battaglia M, Lucioni C, Uccelli A. (2006) Costs and quality of life of multiple sclerosis in Italy. *The European Journal of Health Economics* 7(S02):45–54.
44. Kobelt G, Berg J, Lindgren P. (2006) Costs and quality of life in multiple sclerosis in The Netherlands. *The European Journal of Health Economics* 7(S02):55–64.
45. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Izquierdo G, Sánchez-Soliño O, Pérez-Miranda J, Casado MA, Asociación Española de Esclerosis Múltiple. (2006) Costs and quality of life of multiple sclerosis in Spain. *The European Journal of Health Economics* 7(S02):65–74.
46. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Gerfin A, Lutz J. (2006) Costs and quality of life of multiple sclerosis in Switzerland. *The European Journal of Health Economics* 7(S02):86–95.
47. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Kerrigan J, Russell N, Nixon R. (2006) Costs and quality of life of multiple sclerosis in the United Kingdom. *The European Journal of Health Economics* 7(S02):96–104.
48. Kobelt G, Texier-Richard B, Lindgren P. (2009) The long-term cost of multiple sclerosis in France and potential changes with disease-modifying interventions. *Multiple Sclerosis* 15(6):741–751.
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. *Mult. Scler.* 23(2\_suppl):4–16.
50. Battaglia M, Kobelt G, Ponzio M, Berg J, Capsa D, Dalén J, European Multiple Sclerosis Platform. (2017) New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Italy. *Mult. Scler.* 23(2\_suppl):104–116.
51. Berger T, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Gannedahl M, European Multiple Sclerosis Platform. (2017) New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Austria. *Mult. Scler.* 23(2\_suppl):17–28.
52. Boyko A, Kobelt G, Berg J, Boyko O, Popova E, Capsa D, Eriksson J, European Multiple Sclerosis Platform. (2017) New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Russia. *Mult. Scler.* 23(2\_suppl):155–165.
53. Brundin L, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Eriksson J, European Multiple Sclerosis Platform. (2017) New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Sweden. *Mult. Scler.* 23(2\_suppl):179–191.
54. Calabrese P, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Eriksson J, European Multiple Sclerosis Platform. (2017) New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Switzerland. *Mult. Scler.* 23(2\_suppl):192–203.
55. Dubois B, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Gannedahl M, European Multiple Sclerosis Platform. (2017) New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Belgium. *Mult. Scler.* 23(2\_suppl):29–40.
56. Flachenecker P, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Gannedahl M, European Multiple Sclerosis Platform. (2017) New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Germany. *Mult. Scler.* 23(2\_suppl):78–90.
57. Havrdova E, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Gannedahl M, Doležal T, European Multiple Sclerosis Platform. (2017) New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results of the Czech Republic. *Mult. Scler.* 23(2\_suppl):41–52.
58. Lebrun-Frenay C, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Gannedahl M, European Multiple Sclerosis Platform. (2017) New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for France. *Mult. Scler.* 23(2\_suppl):65–77.
59. Oreja-Guevara C, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Eriksson J, European Multiple Sclerosis Platform. (2017) New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Spain. *Mult. Scler.* 23(2\_suppl):166–178.
60. Péntek M, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Dalén J, Bíró Z, Mátyás K, Komoly S, European Multiple Sclerosis Platform. (2017) New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Hungary. *Mult. Scler.* 23(2\_suppl):91–103.
61. Rasmussen PV, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Gannedahl M, European Multiple Sclerosis Platform. (2017) New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Denmark. *Mult. Scler.* 23(2\_suppl):53–64.
62. Sá MJ, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Dalén J, European Multiple Sclerosis Platform. (2017) New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Portugal. *Mult. Scler.* 23(2\_suppl):143–154.
63. Thompson A, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Eriksson J, Miller D, European Multiple Sclerosis Platform. (2017) New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for the United Kingdom. *Mult. Scler.* 23(2\_suppl):204–216.
64. Uitdehaag B, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Dalén J, European Multiple Sclerosis Platform. (2017) New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for the Netherlands. *Mult. Scler.* 23(2\_suppl):117–129.

65. Selmaj K, Kobelt G, Berg J, Orlewska E, Capsa D, Dalén J, European Multiple Sclerosis Platform. (2017) New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Poland. *Mult. Scler.* 23(2\_suppl):130–142.
66. Dolan P, Gudex C, Kind P, Williams A. (1996) The time trade-off method: results from a general population study. *Health Econ* 5(2):141–154.
67. Golicki D, Niewada M, Jakubczyk M, Wrona W, Hermanowski T. (2010) Self-assessed health status in Poland: EQ-5D findings from the Polish valuation study. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 120(7–8):276–281.
68. 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.
69. Ahmad H, Taylor BV, Mei I van der, Colman S, O’Leary BA, Breslin M, Palmer AJ. (2017) The impact of multiple sclerosis severity on health state utility values: Evidence from Australia. *Mult. Scler.* 23(8):1157–1166.
70. Broła W, Sobolewski P, Fudala M, Flaga S, Jantarski K, Ryglewicz D, Potemkowski A. (2016) Self-reported quality of life in multiple sclerosis patients: preliminary results based on the Polish MS Registry. *Patient Prefer Adherence* 10:1647–1656.
71. 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.
72. 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. *Mult. Scler.* 19(9):1190–1196.
73. Hawton A, Green C. (2016) Health Utilities for Multiple Sclerosis. *Value Health* 19(4):460–468.
74. Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, Kindundu CM, Selchen DH. (2012) Treatment experience, burden, and unmet needs (TRIBUNE) in multiple sclerosis: the costs and utilities of MS patients in Canada. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 19(1):e11-25.
75. 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.
76. Moore F, Wolfson C, Alexandrov L, Lapierre Y. (2004) Do general and multiple sclerosis-specific quality of life instruments differ? *Can J Neurol Sci* 31(1):64–71.
77. Péntek M, Gulácsi L, Rózsa C, Simó M, Iljicsov 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.
78. 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. Psychiatr.* 68(2):144–149.
79. 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.
80. Reese JP, Wienemann G, John A, Linnemann A, Balzer-Geldsetzer M, Mueller UO, Eienbröcker C, Tackenberg B, Dodel R. (2013) Preference-based Health status in a German outpatient cohort with multiple sclerosis. *Health Qual Life Outcomes* 11(1):162.
81. 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. *J Med Econ* 19(1):21–33.
82. 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.
83. Takemoto MLS, Lopes da Silva N, Ribeiro-Pereira ACP, Schilithz AOC, Suzuki C. (2015) Differences in utility scores obtained through Brazilian and UK value sets: a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes* 13:.
84. 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.
85. 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 Health* 12(5):657–665.
86. Grima DT, Torrance GW, Francis G, Rice G, Rosner AJ, Lafortune L. (2000) Cost and health related quality of life consequences of multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 6(2):91–98.
87. 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.
88. 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.
89. Prosser LA, Kuntz KM, Bar-Or A, Weinstein MC. (2003) Patient and community preferences for treatments and health states in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 9(3):311–319.
90. Daigl M, Singh Jhuti G, McDougall F, Bennett I. EDSS State and Health Utility Measured by EQ-5D in Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. *19th Annual European Congress of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)*; 2016; Vienna, Austria. .

91. Daigl M, Singh Jhuti G, McDougall F, Bennett I. Impact of Disease Activity Measures and Patient Characteristics on Health Utilities in Relapsing Multiple Sclerosis. *20th Annual European Congress of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)*; 2017; Glasgow, UK. .
92. Kita M, Fox RJ, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Sarda SP, Agarwal S, Kong J, Zhang A, Viglietta V, Sheikh SI, Seidman E, Dawson KT. (2014) Effects of BG-12 (dimethyl fumarate) on health-related quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: findings from the CONFIRM study. *Multiple Sclerosis Journal* 20(2):253–257.
93. 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.
94. Kobelt G, Berg J, Atherly D, Hadjimichael O, Jönsson B. (2004) Costs and quality of life in multiple sclerosis: a cross-sectional study in the USA. SSE/EFI Working Paper Series in Economics and Finance Dostęp: <http://swopec.hhs.se/hastef/papers/hastef0594.pdf> (12.9.2011).
95. 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. *Mult. Scler.*1352458517726380.
96. 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.
97. 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. *Mult Scler Relat Disord* 6:66–72.
98. Oleen-Burkey M, Castelli-Haley J, Lage MJ, Johnson KP. (2012) Burden of a multiple sclerosis relapse: the patient's perspective. *Patient* 5(1):57–69.
99. Hemmett L, Holmes J, Barnes M, Russell N. (2004) What drives quality of life in multiple sclerosis? *QJM* 97(10):671–676.
100. Yang H, Duchesneau E, Foster R, Guerin A, Ma E, Thomas NP. (2017) Cost-effectiveness analysis of ocrelizumab versus subcutaneous interferon beta-1a for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *J Med Econ* 20(10):1056–1065.
101. Gani R, Giovannoni G, Bates D, Kemball 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.
102. Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. Technology appraisal guidance. NICE 2011 Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta217/resources/donepezil-galantamine-rivastigmine-and-memantine-for-the-treatment-of-alzheimers-disease-pdf-82600254699973>.
103. ██████████ (2018) Analiza wpływu na budżet. Ocrevus w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. HTA Consulting 2018.
104. Ocrevus. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004043/WC500241124.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004043/WC500241124.pdf).
105. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2018. 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-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2018/> (2.3.2018).
106. IKAR pro. Dostęp: <http://www.ikarpro.pl/> (28.2.2018).
107. Zarządzenie nr 125/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1252017dgl,6704.html>.
108. 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. *Eur. J. Neurol.* 12(1):31–39.
109. Agencja Oceny Technologii Medycznych. (2007) Analiza kosztów-użyteczności terapii immunomodulujących w stwardnieniu rozsianym w Polsce. Raport Oceny Technologii Medycznej na zlecenie Ministra Zdrowia. Dostęp: [http://www.archiwum.aotm.gov.pl/pliki/bad/hta/Raport\\_CUA\\_%20SM\\_v1.01\\_fin.pdf](http://www.archiwum.aotm.gov.pl/pliki/bad/hta/Raport_CUA_%20SM_v1.01_fin.pdf).
110. 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.
111. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2013 roku. Dostęp: [http://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5464/2/20/4/chu\\_inflacja\\_cpi\\_01-12\\_2013.zip](http://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5464/2/20/4/chu_inflacja_cpi_01-12_2013.zip) (21.11.2017).

112. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2014 roku. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2014-r-2,33.html> (21.11.2017).
113. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2015 roku. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2015-roku,2,49.html> (21.11.2017).
114. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2016 roku. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2016-roku,2,62.html> (21.11.2017).
115. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2017 roku. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2017-roku,2,74.html> (15.1.2018).
116. Zatrudnienie i wynagrodzenia w gospodarce narodowej w 2012 roku. Dostęp: [http://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5474/1/9/4/pw\\_zatrudnienie\\_wynagrodzeni\\_a\\_i-ivkw\\_2012.zip](http://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5474/1/9/4/pw_zatrudnienie_wynagrodzeni_a_i-ivkw_2012.zip) (21.11.2017).
117. Zatrudnienie i wynagrodzenia w gospodarce narodowej w 2013 roku. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/rynek-pracy/pracujacy-zatrudnieni-wynagrodzenia-koszty-pracy/zatrudnienie-i-wynagrodzenia-w-gospodarce-narodowej-w-2013-r-,1,13.html> (21.11.2017).
118. Zatrudnienie i wynagrodzenia w gospodarce narodowej w 2014 roku. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/rynek-pracy/pracujacy-zatrudnieni-wynagrodzenia-koszty-pracy/zatrudnienie-i-wynagrodzenia-w-gospodarce-narodowej-w-2014-r-,1,17.html> (21.11.2017).
119. Zatrudnienie i wynagrodzenia w gospodarce narodowej w 2015 roku. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/rynek-pracy/pracujacy-zatrudnieni-wynagrodzenia-koszty-pracy/zatrudnienie-i-wynagrodzenia-w-gospodarce-narodowej-w-2015-roku,1,21.html> (21.11.2017).
120. Zatrudnienie i wynagrodzenia w gospodarce narodowej w 2016 roku. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/rynek-pracy/pracujacy-zatrudnieni-wynagrodzenia-koszty-pracy/zatrudnienie-i-wynagrodzenia-w-gospodarce-narodowej-w-2016-r-,1,25.html> (21.11.2017).
121. Kalkulator wynagrodzeń (płac) brutto-netto – Bankier.pl. Dostęp: <https://www.bankier.pl/narzedzia/kalkulator-placowy> (21.11.2017).
122. Kalkulator płac (brutto-netto) Money.pl. Dostęp: <https://www.money.pl/podatki/kalkulatory/plac/> (21.11.2017).
123. 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> (21.11.2017).
124. Blahova Dusankova J, Kalincik T, Dolezal T, Kobelt G, Havrdova E. (2012) Cost of multiple sclerosis in the Czech Republic: the COMS study. *Mult. Scler.* 18(5):662–668.
125. 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.
126. Zarządzenie nr 119/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowi z dnia 30 listopada 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1192017dsoz,6695.html>.
127. Zarządzenie nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-622017dsoz,6604.html> (8.11.2017).
128. Frasco MA, Shih T, Incerti D, Diaz Espinosa O, Vania DK, Thomas N. (2017) Incremental net monetary benefit of ocrelizumab relative to subcutaneous interferon  $\beta$ -1a. *J Med Econ* 20(10):1074–1082.
129. (2017) Pharmacoeconomic Review Report. Ocrelizumab (Ocrevus). CADTH Dostęp: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0519\\_Ocrevus\\_RMS%20PE\\_Report.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0519_Ocrevus_RMS%20PE_Report.pdf) (4.1.2018).
130. Chirikov V, Ma I, Joshi N, Patel D, Smith A, Giambone C, Cornelio N, Hashemi L. (2017) Cost-effectiveness of alemtuzumab in the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis in the United States and societal spillover effects. Dostęp: <https://www.ispor.org/ScientificPresentationsDatabase/Presentation/76348?pdfid=52798> (4.1.2018).
131. Guger M, Enzinger C, Leutmezer F, Kraus J, Kalcher S, Kvas E, Berger T. (2017) Real-life clinical use of natalizumab and fingolimod in Austria. *Acta Neurol. Scand.*
132. Izquierdo G, Damas F, Páramo MD, Ruiz-Peña JL, Navarro G. (2017) The real-world effectiveness and safety of fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: An observational study. *PLoS ONE* 12(4):e0176174.
133. 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. *Lancet Neurol* 16(4):271–281.
134. Voldsgaard A, Koch-Henriksen N, Magyari M, Sellebjerg F, Sørensen PS, Oturai AB. (2017) Early safety and efficacy of fingolimod treatment in Denmark. *Acta Neurol. Scand.* 135(1):129–133.
  135. Baroncini D, Ghezzi A, Annovazzi PO, Colombo B, Martinelli V, Minonzio G, Moiola L, Rodegher M, Zaffaroni M, Comi G. (2016) Natalizumab versus fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis non-responding to first-line injectable therapies. *Mult. Scler.* 22(10):1315–1326.
  136. Braune S, Lang M, Bergmann A, NeuroTransData Study Group. (2016) Efficacy of fingolimod is superior to injectable disease modifying therapies in second-line therapy of relapsing remitting multiple sclerosis. *J. Neurol.* 263(2):327–333.
  137. Koch-Henriksen N, Magyari M, Sellebjerg F, Soelberg Sørensen P. (2017) A comparison of multiple sclerosis clinical disease activity between patients treated with natalizumab and fingolimod. *Mult. Scler.* 23(2):234–241.
  138. Puz P, Lasek-Bal A. (2016) Safety and Efficacy of Fingolimod and Natalizumab in Multiple Sclerosis After the Failure of First-Line Therapy: Single Center Experience Based on the Treatment of Forty-Four Patients. *Med. Sci. Monit.* 22:4277–4282.
  139. Cochrane Library. Dostęp: <http://www.cochranelibrary.com> (8.11.2017).
  140. Search the CEA Registry. Dostęp: <http://healtheconomics.tuftsmedicalcenter.org/cear4/SearchingtheCEARegistry/SearchtheCEARegistry.aspx> (9.1.2018).
  141. Centre for Reviews and Dissemination. Dostęp: <https://www.york.ac.uk/crd/> (8.11.2017).
  142. ISPOR Scientific Presentations Database. Dostęp: [https://www.ispor.org/RESEARCH\\_STUDY\\_DIGEST/research\\_index.asp](https://www.ispor.org/RESEARCH_STUDY_DIGEST/research_index.asp) (9.1.2018).
  143. CADTH.ca. Dostęp: <https://cadth.ca/> (9.1.2018).
  144. NICE | The National Institute for Health and Care Excellence. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/> (9.1.2018).
  145. Scottish Medicine Consortium. Dostęp: <http://www.scottishmedicines.org.uk/> (8.11.2017).
  146. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) | Home. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/pbs/home> (9.1.2018).
  147. Rebif (interferon beta-1a) w długookresowym leczeniu postaci stwardnienia rozsianego przebiegającej z rzutami - analiza ekonomiczna do zlecenia AOTMiT nr 119/2014. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/119/AW/119\\_AW\\_1\\_OT\\_4351\\_17\\_Rebif\\_SM\\_AE\\_BIA\\_AR\\_2014.06.27.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/119/AW/119_AW_1_OT_4351_17_Rebif_SM_AE_BIA_AR_2014.06.27.pdf).
  148. Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, z perspektywy wspólnej i z perspektywy społecznej stosowania produktu Plegridy® (peginterferon beta-1a) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego w warunkach polskich - analiza ekonomiczna do zlecenia AOTMiT nr 49/2015. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/049/AW/49\\_AW\\_OT\\_4351\\_12\\_Plegridy\\_AE\\_2015.05.22.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/049/AW/49_AW_OT_4351_12_Plegridy_AE_2015.05.22.pdf).
  149. Natalizumab (Tysabri®) w terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego - analiza ekonomiczna do zlecenia AOTMiT nr 104/2012. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/104/AW/104\\_AW\\_OT\\_4351\\_24\\_TYSABRI\\_AE\\_KOMPLET\\_2012.12.20.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/104/AW/104_AW_OT_4351_24_TYSABRI_AE_KOMPLET_2012.12.20.pdf).
  150. Mitoxantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe) - analiza ekonomiczna do zlecenia AOTMiT nr 85/2015. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/085/AW/085\\_AW\\_OT\\_4352\\_1\\_Mitoxantron-Ebewe\\_AE\\_2015.08.21.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/085/AW/085_AW_OT_4352_1_Mitoxantron-Ebewe_AE_2015.08.21.pdf).
  151. Interferon beta-1b (Betaferon) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej - analiza ekonomiczna do zlecenia AOTMiT nr 112/2015. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/112/AW/112\\_AW\\_OT\\_4351\\_38\\_Betaferon\\_SPMS\\_AE\\_2015.10.16.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/112/AW/112_AW_OT_4351_38_Betaferon_SPMS_AE_2015.10.16.pdf).
  152. Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu długoterminowym postaci ustępująco-nawracającej stwardnienia rozsianego - analiza ekonomiczna do zlecenia AOTMiT nr 82/2014. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/082/AW/82\\_AW\\_OT\\_4351\\_15\\_BETAFERON\\_SM\\_powyzej\\_60\\_mies\\_AE.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/082/AW/82_AW_OT_4351_15_BETAFERON_SM_powyzej_60_mies_AE.pdf).
  153. Interferon beta-1a i.m. (Avonex®) w terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego - analiza ekonomiczna do zlecenia AOTMiT nr 45/2014. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/045/AW/45\\_AW\\_OT\\_4351\\_4\\_AVONEX\\_SM\\_powyzej\\_60\\_mies\\_CUA\\_2014.04.24.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/045/AW/45_AW_OT_4351_4_AVONEX_SM_powyzej_60_mies_CUA_2014.04.24.pdf).
  154. Gilenya® (fingolimod) w leczeniu chorych na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego o wysokiej aktywności (w tym szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby) - analiza ekonomiczna do zlecenia AOTMiT nr 114/2017. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/114/AW/114\\_AW\\_3\\_OT\\_4351\\_37\\_2017\\_GILENYA.2017.11.06.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/114/AW/114_AW_3_OT_4351_37_2017_GILENYA.2017.11.06.pdf).

155. Fumaran dimetylu (Tecfidera®) w leczeniu postaci rzutowo - remisyjnej stwardnienia rozsianego - analiza ekonomiczna do zlecenia AOTMiT nr 228/2014. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/228/AW/228\\_AW\\_OT\\_4351\\_30\\_Tecfidera\\_AE\\_2014.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/228/AW/228_AW_OT_4351_30_Tecfidera_AE_2014.pdf).
156. Fingolimod w leczeniu II linii postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego u dorosłych - analiza ekonomiczna do zlecenia AOTMiT nr 70/2012. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/070/AW/070\\_AW\\_OT\\_4351\\_15\\_FINGOLIMOD\\_AE\\_2012.09.27.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/070/AW/070_AW_OT_4351_15_FINGOLIMOD_AE_2012.09.27.pdf).
157. Extavia® (interferon beta-1b) w leczeniu chorych na postać rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego (RRMS) przez okres dłuższy niż 5 lat - analiza ekonomiczna do zlecenia AOTMiT nr 122/2014. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/122/AW/122\\_AW\\_OT\\_4351\\_18\\_Extavia\\_AE\\_2014.07.11.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/122/AW/122_AW_OT_4351_18_Extavia_AE_2014.07.11.pdf).
158. Aubagio (teryflunomid) w I linii leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym (RRMS) - analiza ekonomiczna do zlecenia AOTMiT nr 14/2015. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/014/AW/14\\_AW\\_OT\\_4351\\_6\\_Aubagio\\_AE\\_2015.04.03.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/014/AW/14_AW_OT_4351_6_Aubagio_AE_2015.04.03.pdf).
159. Analiza ekonomiczna octanu glatirameru (Copaxone) stosowanego w leczeniu chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej - analiza ekonomiczna do zlecenia AOTMiT nr 46/2014. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/046/AW/046\\_AW\\_OT\\_4351\\_5\\_2014\\_Copaxone\\_SM\\_pow\\_zytej\\_60\\_mies\\_AE\\_20140424.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/046/AW/046_AW_OT_4351_5_2014_Copaxone_SM_pow_zytej_60_mies_AE_20140424.pdf).
160. Octan glatirameru w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego - analiza minimalizacji kosztów do zlecenia AOTMiT nr 45/2012. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/045/AW/045\\_AW\\_OT\\_4351\\_1\\_COPAXONE\\_STWARDNIENIE\\_ROZSIANE\\_2012.08.01\\_CMA.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/045/AW/045_AW_OT_4351_1_COPAXONE_STWARDNIENIE_ROZSIANE_2012.08.01_CMA.pdf).

## 11. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW

### Spis tabel

Tabela 1.	Charakterystyki początkowe.....	28
Tabela 2.	Naturalna progresja choroby – dane z rejestru London Ontario – progresja w ramach RRMS.....	29
Tabela 3.	Rejestr London Ontario – liczba przejść z poszczególnych stanów EDSS – progresja w ramach RRMS.....	30
Tabela 4.	Charakterystyki pacjentów z aktywnym MS w bazie British Columbia.....	31
Tabela 5.	Naturalna progresja choroby – dane z bazy British Columbia, dane dla pacjentów zdiagnozowanych w wieku $\geq 28$ lat – progresja w ramach RRMS .....	31
Tabela 6.	Naturalny przebieg choroby – dane z rejestru London Ontario – progresja z RRMS do SPMS .....	32
Tabela 7.	Naturalna progresja choroby – dane z rejestru London Ontario – progresja w ramach SPMS .....	33
Tabela 8.	Rejestr London Ontario – liczba przejść z poszczególnych stanów EDSS – progresja w ramach SPMS .....	33
Tabela 9.	Zależność częstości rzutów od czasu od diagnozy – Patzold 1982 .....	38
Tabela 10.	Liczba pacjentów w zależności od czasu od diagnozy i stanu EDSS – UK MS Survey .....	38
Tabela 11.	Częstość rzutów – dane przyjęte w analizie .....	39
Tabela 12.	Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej.....	40
Tabela 13.	Zależność śmiertelności od stanu EDSS – mnożniki – dane przyjęte w analizie.....	42
Tabela 14.	Wyniki MTC w zakresie CDP24.....	43
Tabela 15.	Wyniki MTC w zakresie CDP24 – HR względem PLC.....	44
Tabela 16.	Efektywność terapii – CDP24 – dane przyjęte w analizie .....	44
Tabela 17.	Wyniki MTC w zakresie ARR.....	44
Tabela 18.	Wyniki MTC w zakresie ARR – RR względem PLC.....	45
Tabela 19.	Efektywność terapii – ARR – dane przyjęte w analizie.....	45
Tabela 20.	Wyniki MTC w zakresie utraty z badania.....	46
Tabela 21.	Przerywanie terapii – warianty analizy.....	46
Tabela 22.	Roczne prawdopodobieństwo przerywania terapii – dane uwzględnione w analizie .....	47
Tabela 23.	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem OKR i FIN .....	47
Tabela 24.	Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem OKR.....	48
Tabela 25.	Użyteczności EQ-5D stanów zdrowia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Europie (Kobelt 2017).....	50
Tabela 26.	Wartości współczynników regresji dla użyteczności z badania Orme 2017.....	51
Tabela 27.	Użyteczności stanów zdrowia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, w zależności od punktacji w skali EDSS w odnalezionych badaniach.....	53
Tabela 28.	Wartości użyteczności dla RRMS i SPMS w zależności od stopnia zaawansowania choroby wyrażonego w skali EDSS wyznaczone na podstawie badania Orme 2007 .....	56
Tabela 29.	Użyteczności EQ-5D stanów zdrowia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Polsce (Selmaj 2017).....	57
Tabela 30.	Użyteczności EQ-5D stanów zdrowia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w zależności od zaawansowania choroby .....	57
Tabela 31.	Zestawy użyteczności uwzględnione w analizie ekonomicznej w analizie wrażliwości – wariant minimalny i maksymalny.....	58
Tabela 32.	Użyteczności według stopnia zaawansowania EDSS – badanie OPERA .....	58
Tabela 33.	Użyteczności EQ-5D stanów zdrowia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym– analiza wrażliwości – badanie OPERA.....	58
Tabela 34.	Spadki użyteczności w trakcie rzutu według odnalezionych badań.....	59
Tabela 35.	Spadki użyteczności w trakcie rzutu uwzględnione w analizie .....	60



Tabela 36.	Liczba godzin w ciągu doby, gdy wymagana jest pomoc opiekuna.....	61
Tabela 37.	Spadki użyteczności opiekunów pacjentów z MS związane ze stopniem niepełnosprawności.....	61
Tabela 38.	Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi.....	62
██████████	██████████.....	63
Tabela 40.	Ceny leków uwzględnionych w analizie.....	63
Tabela 41.	Roczne koszty terapii.....	63
Tabela 42.	Koszty monitorowania terapii.....	64
Tabela 43.	Świadczenia związane z podaniem leków.....	65
Tabela 44.	Koszty podania leków uwzględnione w analizie.....	65
Tabela 45.	Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 2012–2017 na podstawie danych GUS.....	66
Tabela 46.	Wartość przeciętnego wynagrodzeń w roku 2012, 2015 i 2016 oraz obliczone na tej podstawie wskaźniki zmiany.....	66
Tabela 47.	Koszty niepełnosprawności ponoszone przez płatnika i pacjentów – dane z badania Selmaj 2017 [zł].....	68
Tabela 48.	Spoleczne koszty niepełnosprawności – dane z badania Selmaj 2017 [zł].....	68
Tabela 49.	Koszty niepełnosprawności ponoszone przez płatnika i pacjentów – dane w analizie ekonomicznej na podstawie Selmaj 2017 [zł].....	69
Tabela 50.	Spoleczne koszty niepełnosprawności – dane w analizie ekonomicznej na podstawie Selmaj 2017 [zł].....	69
Tabela 51.	Koszty niepełnosprawności w badaniu Szmurło 2014 [zł].....	70
Tabela 52.	Koszty niepełnosprawności z perspektywy NFZ oraz NFZ + pacjent z badania Szmurło 2014 [zł].....	70
Tabela 53.	Koszty niepełnosprawności z perspektywy NFZ oraz NFZ + pacjent – dane w analizie ekonomicznej na podstawie Szmurło 2014 [zł].....	71
Tabela 54.	Spoleczne koszty niepełnosprawności – dane z badania Szmurło 2014 [zł].....	71
Tabela 55.	Koszty niepełnosprawności – podsumowanie danych wykorzystanych w analizie ekonomicznej [zł].....	72
Tabela 56.	Koszty związane z leczeniem rzutu choroby na podstawie danych z badania Selmaj 2017.....	73
Tabela 57.	Koszty związane z leczeniem rzutu choroby – dane w analizie ekonomicznej; wariant podstawowy.....	74
Tabela 58.	Koszty związane z leczeniem rzutu choroby – dane w analizie ekonomicznej.....	74
Tabela 59.	Koszty hospitalizacji związane ze zdarzeniami niepożądanymi dla OKR.....	75
Tabela 60.	Koszt wizyty specjalistycznej.....	75
██████████	██████████.....	76
██████████	██████████.....	76
██████████	██████████.....	77
██████████	██████████.....	77
██████████	██████████.....	77
██████████	██████████.....	78
██████████	██████████.....	78
██████████	██████████.....	78
██████████	██████████.....	79
██████████	██████████.....	79
██████████	██████████.....	79
██████████	██████████.....	80
██████████	██████████.....	80
██████████	██████████.....	80
██████████	██████████.....	81
██████████	██████████.....	81
██████████	██████████.....	81
██████████	██████████.....	81
██████████	██████████.....	81



---

.....	90
-------	----

## Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu .....	22
Rysunek 2. Mediana czasu od diagnozy MS do osiągnięcia stanu EDSS 6 (Tremlett 2010) .....	36
Rysunek 3. Zależność śmiertelności i EDSS – dane z analizy dla FIN .....	42
Rysunek 4. Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania bazy PubMed (w tym MEDLINE) .....	129
Rysunek 5. Schemat selekcji publikacji o jakości życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w ramach przeszukania bazy PubMed (w tym MEDLINE).....	131

## 12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 96.

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

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 2.</b>	
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.
<b>§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:</b>	
1. analizę podstawową	Rozdz. 4
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 5
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.1.1, A.3
<b>§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:</b>	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 4
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdz. 4
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 2 i 3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań stanowi załącznik do niniejszej analizy.
<b>§ 5.3</b>	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	-
<b>§ 5.4</b>	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	-

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 5.5</b>	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</li> <li>2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</li> </ol>
<b>§ 5.6</b>	
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia</li> <li>2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)</li> <li>3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.</li> </ol>
<b>§ 5.7</b>	
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdz. 2.10
<b>§ 5.8</b>	
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdz. 3.6 i A.1.2
<b>§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:</b>	
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	
2. uzasadnienie zakresów zmienności	Rozdz. 5
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	
<b>§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:</b>	
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdz. 2.5
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	
<b>§ 5.11</b>	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.6
<b>§ 5.12</b>	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdz. A.1.1 i A.1.2

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</b>	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 10

## ANEKS A.

### A.1. Strategie wyszukiwania

#### A.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych, porównujących koszty oraz efekty zdrowotne stosowania OKR u pacjentów z MS z kosztami i efektami leków opcjonalnych, przeszukano następujące bazy danych:

- PubMed (w tym MEDLINE) [36],
- Cochrane [139],
- CEAR (*Cost-Effectiveness Analysis Registry* – rejestr analiz ekonomicznych) [140],
- DARE (*Database of Abstracts of Review of Effects*) [141],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [142],
- CADTH (*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [143],
- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) [144],
- SMC (*Scottish Medicine Consortium*) [145],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [146].

Przeszukania przeprowadzono w dniu 16 lutego 2018 roku. Szczegółowy opis zaimplementowanych strategii oraz wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 97, Tabela 98, Tabela 99).

**Tabela 97.**  
**Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed (w tym MEDLINE)**

No.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#4	#1 AND #2 AND #3	9
#3	OCREVUS OR ocrelizumab	178
#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" OR "pharmacoeconomic models"	1 088 357
#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 PPMS OR multiple sclerosis OR disseminated sclerosis OR sclerosis multiple	403 220
<b>Data ostatniego przeszukania: 16 lutego 2018</b>		

**Tabela 98.**  
**Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane**

No.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
	#1 AND #2 AND #3	6
	OCREVUS OR ocrelizumab	94
	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"	66 532
	ADEM OR "Multiple Sclerosis" OR MS OR demyelinating disease* OR myeloptic neuropathy OR neuromyelitis optica OR optic neuritis OR Acute Disseminated OR Encephalomyelitis OR "Acute Disseminated Encephalomyelitis" OR transverse myelitis OR SPMS OR RRMS OR PPMS OR multiple sclerosis OR disseminated sclerosis OR sclerosis multiple	32 663
<b>Data ostatniego przeszukania: 16 lutego 2018</b>		

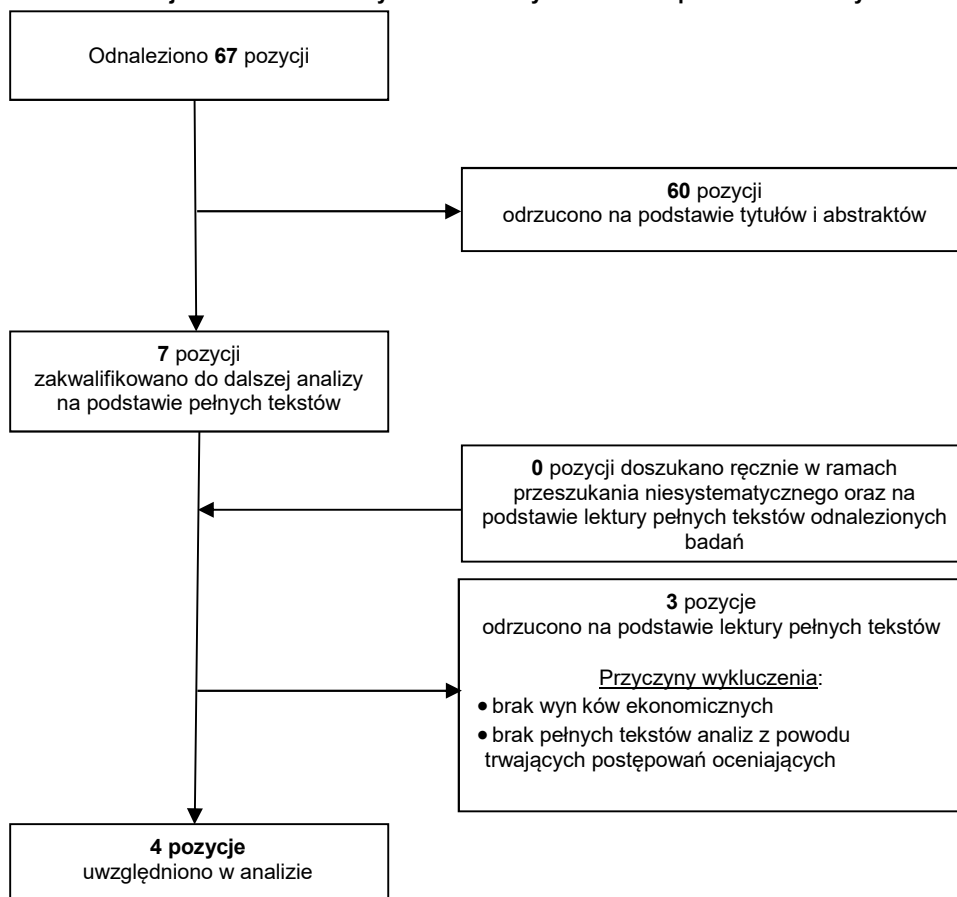
**Tabela 99.**  
**Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej**

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników						
		NICE	PBAC	SMC	DARE	CEAR	ISPOR	CADTH
#1	Ocrelizumab	4	24	1	3	0	11	7
<b>Data ostatniego przeszukania: 16 lutego 2018</b>								

W wyniku przeprowadzonego przeszukania wspomnianych baz danych odnaleziono łącznie 67 pozycji (razem z powtarzającymi się tytułami). Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów i abstraktów, do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 7 pozycji, w wyniku której 4 publikacje zakwalifikowano do dalszych analiz. Schemat selekcji publikacji przedstawiono na poniższym rysunku (Rysunek 4).



**Rysunek 4.**  
**Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania bazy PubMed (w tym MEDLINE)**



### A.1.2. Użyteczności

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia chorych ze stwardnieniem rozsianym przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy PubMed (w tym MEDLINE) [36]. Przeszukanie przeprowadzono w dniu 27 września 2017. Dodatkowo przeprowadzono uzupełniające niesystematyczne przeszukanie sieci Internet oraz przegląd referencji pełnych tekstów odnalezionych badań. Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 100).

Kryterium włączenia do przeglądu analiz 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.

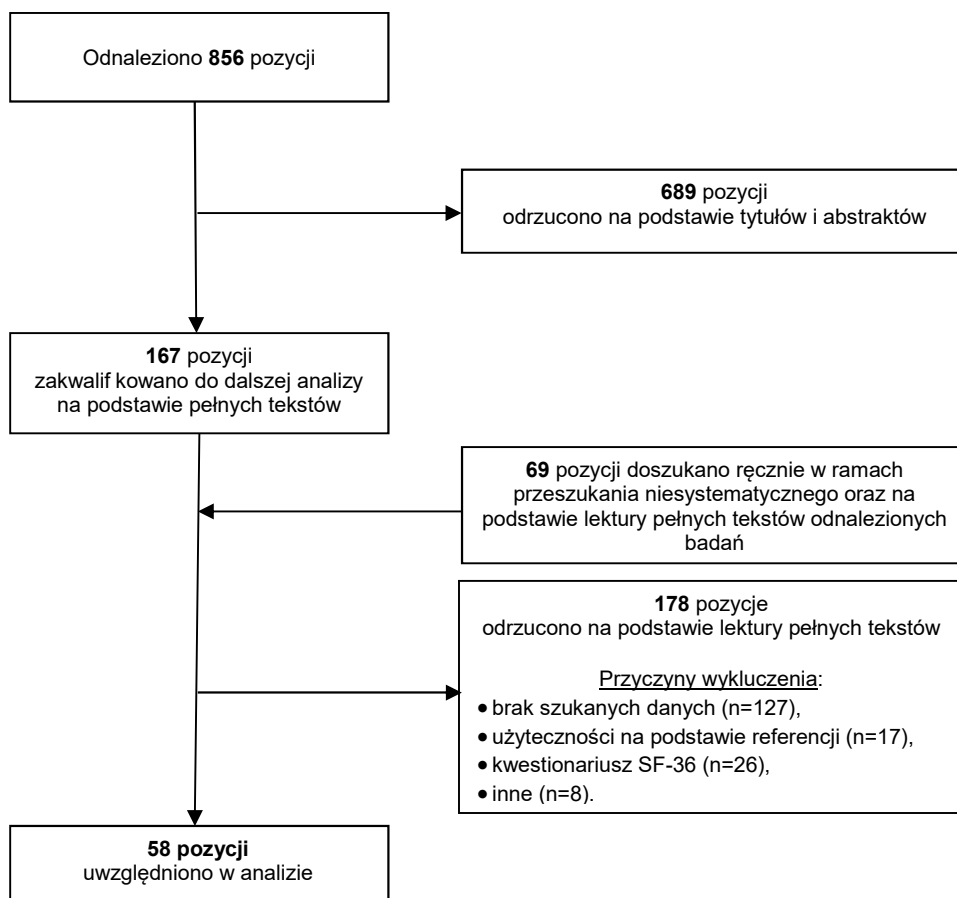
**Tabela 100.**  
**Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w bazie PubMed (w tym MEDLINE)**

Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#3	#1 AND #2	856
#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	44 701
#1	ADEM OR "Multiple Sclerosis"[Mesh] OR MS OR demyelinating disease* OR myeloptic 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	391 536
<b>Data przeszukania: 27 września 2017</b>		

W wyniku przeszukania bazy PubMed odnaleziono 856 publikacji. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Do analizy na poziomie pełnych tekstów dopuszczono 167 prac. Na tym etapie przeprowadzono również ponowne przeszukanie w oparciu o cytowane źródła danych nieodnalezione we wcześniejszych etapach przeszukania oraz odnalezione w wyniku niesystematycznego przeszukania sieci Internet. Łącznie do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 236 publikacje odnalezionych w ramach opisywanego przeszukania.

Finalnie w analizie uwzględniono dane pochodzące z 58 publikacji których wyniki opisano w rozdziale 3.6. Ich szczegółowa charakterystyka znajduje się w poniższej tabeli (Tabela 101).

**Rysunek 5.**  
**Schemat selekcji publikacji o jakości życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w ramach przeszukania bazy PubMed (w tym MEDLINE)**



Inne powody wykluczenia badań obejmowały: zaawansowanie choroby wg innej skali niż EDSS, mała dokładność wyników, rozbieżność w zakresie populacji

**Tabela 101.**  
**Charakterystyka badań wykorzystanych do wyznaczenia użyteczności stanów zdrowia**

Badanie	Metoda pomiaru użyteczności	Charakterystyka badania	Przydatność
<b>Użyteczności w zależności od EDSS</b>			
Orme 2007 [27]	EQ-5D	<p><b>Cel badania:</b> ocena wpływu progresji niesprawności na jakość życia</p> <p><b>Badania grupa:</b> ogólna grupa osób z MS, badanie ankietowe</p> <p><b>Charakterystyka grupy:</b> 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><b>Państwo:</b> Wielka Brytania</p>	Analiza podstawowa
Selmaj 2017 [65]	EQ-5D	<p><b>Publikacja z cyklu Kobelt 2017</b></p> <p><b>Cel badania:</b> ocena jakości życia oraz wyznaczenia kosztów związanych z chorobą wśród pacjentów z MS</p> <p><b>Badania grupa:</b> pacjenci z MS we wszystkich stopniach zaawansowania EDSS</p> <p><b>Charakterystyka grupy:</b> 411 osób, średni wiek 40 lat, 73,5% kobiet, 63,7% z RRMS, średni EDSS 3,5</p> <p><b>Państwo:</b> Polska</p>	Analiza wrażliwości

Badanie	Metoda pomiaru użyteczności	Charakterystyka badania	Przydatność
Fisk 2005 [71]	EQ-5D, HUI-3, SF-6D	<b>Cel badania:</b> ocena przydatności trzech metod pomiaru użyteczności stanów zdrowia ze względu na poziom niepełnosprawności mierzony skalą EDSS <b>Badania grupa:</b> chorzy z dwóch ośrodków leczenia MS <b>Charakterystyka grupy:</b> 187 osób, średni wiek 51 lat, 75% kobiet, 40% z RRMS, mediana EDSS: 6,0 <b>Państwo:</b> Australia	Analiza wrażliwości
Fogarty 2013 [72]	EQ-5D (wersja 5L)	<b>Cel badania:</b> ocena zależności między EDSS a użytecznościami stanów zdrowia w nowej wersji EQ-5D <b>Badania grupa:</b> chorzy z MS leczenia ambulatoryjnie w jednym ośrodku <b>Charakterystyka grupy:</b> 214 osób, średni wiek 47,8 lat, 66,4% kobiet, 52,8% z RRMS, średni EDSS 3,6 <b>Państwo:</b> Irlandia	Analiza wrażliwości
Ahmad 2017 [69]	EQ-5D, VAS	<b>Cel badania:</b> określenie wartości użyteczności stanów zdrowia dla różnych poziomów nasilenia choroby <b>Badania grupa:</b> reprezentatywna próbka pacjentów z MS <b>Charakterystyka grupy:</b> 2202 osób, średni wiek 51,0 lat, 79% kobiet <b>Państwo:</b> Australia	-
Brola 2016 [70]	EQ-5D, VAS	<b>Cel badania:</b> analiza wybranych czynników klinicznych i socjodemograficznych oraz ocena ich wpływu na jakość życia chorych na stwardnienie rozsiane <b>Badania grupa:</b> pacjenci z polskiego rejestru MS <b>Charakterystyka grupy:</b> 2385 osób, średni wiek 37,8 lat, 70% kobiet, 68,9% z RRMS, średni EDSS 3,2 <b>Państwo:</b> Polska	-
Grima 2000 [86]	HUI	<b>Cel badania:</b> ocena jakości życia u chorych z MS, ocena kosztów leczenia MS, ocena wpływu stopnia niepełnosprawności na jakość życia oraz koszty leczenia <b>Badania grupa:</b> pacjenci rekrutowani do badania podczas regularnych wizyt związanych z leczeniem w różnych stanach zdrowia (odpowieź, rzut, remisja) <b>Charakterystyka grupy:</b> 195 osób, średni wiek 41 / 36 lat (remisja / rzut choroby), 74% kobiet (wśród chorych z rzutem choroby), 100% z RRMS <b>Państwo:</b> Kanada	-
Hawton 2016 [73]	EQ-5D, SF-6D	<b>Cel badania:</b> wyznaczenie jakości życia pacjentów z MS w zależności od kluczowych cech demograficznych i klinicznych <b>Badania grupa:</b> długoterminowe, prospektywne, kohortowe badanie osób ze stwardnieniem rozsianym w Devon i Cornwall <b>Charakterystyka grupy:</b> 1441 osób, średni wiek 50,7 lat, 73,9% kobiet, 42% z RRMS, średni EDSS 4,3 <b>Państwo:</b> Wielka Brytania	-
Henriksson 2001 [87]	EQ-5D, VAS	<b>Cel badania:</b> ocena jakości życia oraz pomiar kosztów związanych z leczeniem MS <b>Badania grupa:</b> chorzy leczeni w jednym ośrodku <b>Charakterystyka grupy:</b> 413 osób, średni wiek 49 lat, 71% kobiet, 34% z RRMS <b>Państwo:</b> Szwecja	-
Karampampa 2012 [74]	EQ-5D	<b>Cel badania:</b> ocena jakości życia oraz pomiar kosztów związanych z leczeniem MS <b>Badania grupa:</b> pacjenci leczeni w sześciu ośrodkach biorący udział w badaniu TRIBUNE <b>Charakterystyka grupy:</b> 241 osób, średni wiek 44 lata, 76% kobiet, 68% z RRMS, średni EDSS 3,0 <b>Państwo:</b> Kanada	-
Kobelt 2000 [75]	EQ-5D	<b>Cel badania:</b> Analiza ekonomiczna <b>Charakterystyka grupy:</b> 413 osób, średni EDSS 4,93 <b>Państwo:</b> Szwecja	-

Badanie	Metoda pomiaru użyteczności	Charakterystyka badania	Przydatność
Kobelt 2006 [38–48]	EQ-5D	<b>Cykl 11 publikacji dla 10 państw</b> <b>Cel badania:</b> ocena jakości życia oraz wyznaczenia kosztów związanych z chorobą wśród pacjentów z MS <b>Badania grupa:</b> pacjenci z MS we wszystkich stopniach zaawansowania EDSS <b>Państwo:</b> Austria, Belgia, Szwecja, Niemcy, Włochy, Holandia, Hiszpania, Szwajcaria, Wielka Brytania, Francja	-
Kobelt 2017 [49–65]	EQ-5D	<b>Cykl 17 publikacji dla 16 państw (w tym Selmaj 2017 [65])</b> <b>Cel badania:</b> ocena jakości życia oraz wyznaczenia kosztów związanych z chorobą wśród pacjentów z MS <b>Badania grupa:</b> pacjenci z MS we wszystkich stopniach zaawansowania EDSS <b>Państwo:</b> Włochy, Austria, Rosja, Szwecja, Szwajcaria, Belgia, Niemcy, Czechy, Francja, Hiszpania, Węgry, Dania, Portugalia, Wielka Brytania, Holandia, Polska	-
Kohlmann 2013 [88]	EQ-5D, VAS, SF-12	<b>Cel badania:</b> ocena przydatności programu PSP (patient suport program) w identyfikacji potrzeb pacjentów z MS, biorąc pod uwagę, m.in. ich jakość życia <b>Badania grupa:</b> chorzy z MS uczestniczący w programie PSP BETAPLUS <b>Charakterystyka grupy:</b> 892 osoby, 61,9% kobiet, EDSS w zakresie 0–3 u 76,4% <b>Państwo:</b> Niemcy	-
Moore 2004 [76]	EQ-5D, SF-36, inne	<b>Cel badania:</b> porównanie przydatności kwestionariuszy ogólnych ze specyficznymi dla MS stosowanymi w ocenie jakości życia <b>Badania grupa:</b> chorzy z MS wpisani do bazy danych jednego ze szpitali <b>Charakterystyka grupy:</b> 114 osób, średni wiek 45 lat, 55% kobiet, 62% z RRMS <b>Państwo:</b> Kanada	-
Parkin 2000 [78]	EQ-5D, SF-36, inne	<b>Cel badania:</b> Analiza ekonomiczna <b>Badania grupa:</b> chorzy z MS badani podczas bezpośredniego wywiadu <b>Charakterystyka grupy:</b> 102 osoby, średni wiek 42 lata, 72% kobiet, 100% z RRMS <b>Państwo:</b> Wielka Brytania	-
Pentek 2012 [77]	EQ-5D	<b>Cel badania:</b> Ocena jakości życia oraz kosztów leczenia MS <b>Badania grupa:</b> chorzy leczeni ambulatoryjnie w dwóch ośrodkach <b>Charakterystyka grupy:</b> 66 osób, średni wiek 38 lat, 48% kobiet, 81% z RRMS, średni EDSS 1,9 <b>Państwo:</b> Węgry	-
Prosser 2003 [89]	SG	<b>Cel badania:</b> ocena preferencji dla leczenia oraz stanów zdrowia chorych z RRMS <b>Badania grupa:</b> chorzy hospitalizowani z MS oraz grupa kontrolna z populacji ogólnej <b>Charakterystyka grupy:</b> 62 osoby z MS, średni wiek 38 lat, 79% kobiet, 100% z RRMS, średni EDSS 2,7; dodatkowo 67 osób z grupy kontrolnej. <b>Państwo:</b> USA	-
Putzki 2009 [79]	EQ-5D	<b>Cel badania:</b> ocena jakości życia wśród osób z MS nieleczonych (nieotrzymujących terapii immunomodulującej przez co najmniej rok przed włączeniem do badania) oraz ocena wpływu poszczególnych terapii na jakość życia <b>Badania grupa:</b> pacjenci z MS biorący udział w obserwacyjnym badaniu klinicznym <b>Charakterystyka grupy:</b> 1157 osób, średni wiek 37,6 lat, 72,8% kobiet, 100% z RRMS, średni EDSS 2,0 <b>Państwo:</b> Niemcy	-
Reese 2013 [80]	EQ-5D, VAS, inne	<b>Cel badania:</b> ocena jakości życia chorych z MS oraz analiza czynników na nie wpływających <b>Badania grupa:</b> pacjenci z MS leczeni ambulatoryjnie <b>Charakterystyka grupy:</b> 141 osób, średni wiek 41,1 lat, 66% kobiet, 65% z RRMS, średni EDSS 3,5 <b>Państwo:</b> Niemcy	-

Badanie	Metoda pomiaru użyteczności	Charakterystyka badania	Przydatność
Ruutiainen 2016 [81]	EQ-5D, VAS	<b>Cel badania:</b> wyznaczenie kosztów i użyteczności pacjentów z MS oraz zbadanie wpływu nasilenie choroby i rzutów na te zmienne <b>Badania grupa:</b> pacjenci z rejestru MS <b>Charakterystyka grupy:</b> 553 osób, średni wiek 53,8 lat, 78,7% kobiet, 44,1% z RRMS, średni EDSS 4,0 <b>Państwo:</b> Finlandia	-
Svendsen 2012 [82]	EQ-5D	<b>Cel badania:</b> ocena kosztów leczenia MS oraz ocena jakości życia w zależności od zaawansowania choroby <b>Badania grupa:</b> chorzy z MS biorący udział w badaniu ankietowym <b>Charakterystyka grupy:</b> 423 osoby, 65,1% kobiet, 25,5% z RRMS, średni EDSS 4,3 <b>Państwo:</b> Norwegia	-
Takemoto 2015 [83]	EQ-5D	<b>Cel badania:</b> porównanie wartości użyteczności pacjentów z MS przy użyciu norm brazylijskich i brytyjskich <b>Badania grupa:</b> dorośli pacjenci z MS zgłaszający się na rutynową wizytę w jednym z ośrodków <b>Charakterystyka grupy:</b> 210 osób, średni wiek 40,7 lat, 70% kobiet, 79% z RRMS, 44% z EDSS w zakresie 4–6,5 <b>Państwo:</b> Brazylia	-
Tappenden 2009 [85]	HUI-3	<b>Cel badania:</b> Analiza ekonomiczna <b>Badania grupa:</b> chorzy z MS leczeni w jednym ośrodku <b>Charakterystyka grupy:</b> 784 osoby <b>Państwo:</b> Kanada	-
Versteegh 2016 [84]	EQ-5D	<b>Cel badania:</b> ocenę wpływu wykorzystania alternatywnych źródeł wartości użyteczności na wyn ki analizy kosztów-efektywności <b>Badania grupa:</b> pacjenci z MS <b>Charakterystyka grupy:</b> 1295 osoby <b>Państwo:</b> Wielka Brytania	-
<b>Spadek użyteczności podczas rzutu</b>			
Orme 2007 [27]	EQ-5D	Charakterystyka powyżej w tabeli	Analiza podstawowa
Kobelt 2000 [75]	EQ-5D	Charakterystyka powyżej w tabeli	Analiza wrażliwości
Parkin 2000 [78]	EQ-5D	Charakterystyka powyżej w tabeli	Analiza wrażliwości
Afolabi 2017 [95]	EQ-5D	<b>Cel badania:</b> ocena wpływu kładrybiny na jakość życia osób z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego <b>Badania grupa:</b> pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego biorący udział w badaniu randomizowanym CLARITY <b>Charakterystyka grupy:</b> 1184 osób <b>Państwo:</b> Wielka Brytania	-
Goodwin 2015 [96]	EQ-5D	<b>Cel badania:</b> wyznaczenie użyteczności przy użyciu MSIS-8D <b>Badania grupa:</b> pacjenci z MS <b>Charakterystyka grupy:</b> 1403 osób <b>Państwo:</b> Wielka Brytania	-
Hawton 2016 [73]	EQ-5D	Charakterystyka powyżej w tabeli	-
Hemmett 2004 [99]	EQ-5D	<b>Cel badania:</b> Ocena postrzegania MS przez chorych w zależności od występujących objawów choroby <b>Badania grupa:</b> ogólna grupa chorych z MS zarejestrowana w bazie MS Trust <b>Charakterystyka grupy:</b> 1364 osoby; średni wiek ok. 52 lata <b>Państwo:</b> Wielka Brytania	-
Henriksson 2001 [87]	EQ-5D	Charakterystyka powyżej w tabeli	-
Kappos 2014 [93]	EQ-5D	<b>Cel badania:</b> badanie kliniczne <b>Badania grupa:</b> pacjenci z badania klinicznego DEFINE	-

Badanie	Metoda pomiaru użyteczności	Charakterystyka badania	Przydatność
Kita 2014 [92]	EQ-5D	<b>Cel badania:</b> Badanie kliniczne <b>Badania grupa:</b> pacjenci z badania klinicznego CONFIRM oraz DEFINE	-
Kobelt 2004 [94]	EQ-5D	<b>Cel badania:</b> Ocena postrzegania MS przez chorych w zależności od występujących objawów choroby <b>Badania grupa:</b> ogólna grupa chorych z MS zarejestrowana w bazie MS Trust <b>Charakterystyka grupy:</b> 1909 osób, średni wiek 49,2 lata, 76,4% kobiet, 47,6% z RRMS <b>Państwo:</b> USA	-
Oleen-Burkey 2012 [98]	EQ-5D	<b>Cel badania:</b> Ocena wpływu rzutów choroby na jakość życia, koszty oraz ogólne funkcjonowanie chorych z MS <b>Badania grupa:</b> ogólna grupa chorych z MS biorących udział w badaniu ankietowym MS Watch <b>Charakterystyka grupy:</b> 711 osób, średni wiek 38 lat, 80,3% kobiet, 100% z RRMS, średni EDSS 4,1 <b>Państwo:</b> USA	-
Pentek 2012 [77]	EQ-5D	Charakterystyka powyżej w tabeli	-
Phillips 2016 [97]	EQ-5D	<b>Cel badania:</b> ocena wpływu daklizumabu HYP oraz aktywności choroby na jakość życia pacjentów z MS <b>Badania grupa:</b> chorzy z RRMS z badania SELECT <b>Charakterystyka grupy:</b> 600 osób, średni wiek 35,8 lat, 65,2% kobiet, 100% z RRMS, średni EDSS 2,7 <b>Państwo:</b> Czechy, Niemcy, Węgry, Indie, Polska, Rosja, Ukraina, Turcja, Wielka Brytania	-
Ruutinen 2016 [81]	EQ-5D	Charakterystyka powyżej w tabeli	-
Versteegh 2016 [84]	EQ-5D	Charakterystyka powyżej w tabeli	-

### A.1.3. Badania kosztowe

Na potrzeby dostosowania oryginalnego modelu do warunków polskich poszukiwano danych pozwalających na określenie kosztów związanych z leczeniem stanów zdrowia (niepełnosprawność według skali EDSS) oraz kosztów rzutów choroby.

W celu określenia wartości tych parametrów dokonano przeszukania bazy PubMed [36] zgodnie ze strategią przedstawioną w tabeli poniżej (Tabela 102). Dodatkowo przeanalizowano dane w badaniach odnalezionych w ramach przeszukań przeprowadzonych na potrzeby analizy wpływu na budżet [103] oraz źródła danych w innych polskich analizach ekonomicznych dotyczących stwardnienia rozsianego ocenionych przez AOTMiT w ostatnich latach [16, 34, 35, 147–160].

Tabela 102.  
Strategia wyszukiwania polskich badań kosztowych w bazie PubMed

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#4	#1 AND #2 AND #3	28
#3	poland OR polish	313 266

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" OR "pharmacoeconomic models"	1 070 049
#1	multiple sclerosis OR sclerosis multiplex	76 104
<b>Data ostatniego przeszukania: 31 października 2017</b>		

## A.2. Dane do BIA

W niniejszym rozdziale przedstawiono założenia i wyniki modelowania przeprowadzonego na potrzeby uzyskania danych do analizy wpływu na budżet [103]. W analizie tej, poza prognozą zmian kwoty refundacji leków, uwzględniono także oszczędności w świadczeniach innych niż leki. Oszacowania tych oszczędności dokonano w analizie ekonomicznej za pomocą zbudowanego modelu symulacyjnego.

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

- 2-letni horyzont czasowy,
- brak dyskontowania,
- wyznaczono średnioroczne koszty dla każdej z interwencji.

Wyniki modelowania i dane wykorzystane w analizie wpływu na budżet przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 103).

**Tabela 103.**  
Dane do analizy wpływu na budżet

Lek	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent	Perspektywa społeczna
<b>Koszty stanów zdrowia</b>			
OKR	████████	████████	████████
FIN	████████	████████	████████
<b>Koszty rzutów</b>			
OKR	████████	████████	████████
FIN	████████	████████	████████
<b>Koszty zdarzeń niepożądanych</b>			
OKR	0 zł	0 zł	0 zł
FIN	0 zł	0 zł	0 zł



### A.3. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 104.  
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Publikacja	Kraj	Rodzaj modelowania, typ analizy	Perspektywa / Dyskontowanie	Horyzont czasowy	Populacja w analizie podstawowej	Interwencje oceniane / komparator	Wyniki (QALY, ICER), inne
Yang 2017 [100]	USA	model Markowa (uwzględnia przejście do SPMS), CUA	Perspektywa płatnika publicznego koszty: 3%, efekty zdrowotne: 3%	20 lat	Dorośli pacjenci z RRMS	OKR vs IFNB-1a	LY: OKR: 14,557 IFNB-1a: 14,511  QALY: OKR: 6,826 IFNB-1a: 6,270  OKR vs IFNB-1a dominacja
Frasco 2017 [128]	USA	model Markowa, CUA	Spoleczna koszty: 3%, efekty zdrowotne: 3%	30 lat	Pacjenci z RRMS, (EDSS 0–6)	OKR vs IFNB-1a	QALY: OKR: 11,29 IFNB-1a: 10,46 $\Delta$ QALY: 0,84
Chirikov 2017 [130]	USA	model Markowa, CUA	Perspektywa płatnika publicznego i społeczna koszty: 3%, efekty zdrowotne: 3%	20 lat	Pacjenci z RRMS	Alemtuzumab vs OKR	Perspektywa płatnika publicznego: $\Delta$ QALY: 0,499 Alemtuzumab dominuje  Perspektywa społeczna: $\Delta$ QALY: 0,556 Alemtuzumab dominuje

Publikacja	Kraj	Rodzaj modelowania, typ analizy	Perspektywa / Dyskontowanie	Horyzont czasowy	Populacja w analizie podstawowej	Interwencje oceniane / komparator	Wyniki (QALY, ICER), inne
CADTH 2017 [129]	Kanada	Model Markowa, CUA	Perspektywa płatnika publicznego koszty: 1,5%, efekty zdrowotne: 1,5%	Dożywotni (63 lata)	Dorośli pacjenci z RRMS	Interwencja: OKR Komparatory: alemtuzumab, daklizumab, fumaran dimetylu, fingolimod, octan glatiramenu, interferon beta-1a, natalizumab, peginterferon beta-1a, teryflunomid	OKR vs FIN $\Delta$ QALY: 1,746 $\Delta$ LY: 0,369 ICUR (\$/QALY): dominacja OKR ICER (\$/LY): dominacja OKR