

## **ANALIZA EKONOMICZNA**

# **OCREVUS® W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PIERWOTNIE POSTĘPUJĄCĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO**

Wersja 1.0



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

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

Projekt zakończono: 24 maja 2018

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:

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

### **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
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy .....	15
<b>2. METODYKA .....</b>	<b>17</b>
2.1. Technika analityczna .....	17
2.2. Struktura modelu .....	18
2.3. Populacja docelowa .....	20
2.4. Porównywane interwencje .....	20
2.5. Perspektywa analizy .....	20
2.6. Horyzont czasowy analizy .....	21
2.7. Efekty zdrowotne .....	21
2.8. Koszty .....	22
2.9. [REDAKTOWANE] .....	22
2.10. Dyskontowanie .....	22
2.11. Korekta połowy cyklu .....	22
2.12. Próg opłacalności .....	23
2.13. Analiza wrażliwości .....	23
<b>3. DANE ŹRÓDŁOWE .....</b>	<b>26</b>
3.1. Charakterystyka populacji .....	26
3.2. Naturalny przebieg choroby .....	26
3.2.1. Progresja niesprawności .....	29
3.2.2. Zmęczenie .....	35
3.2.3. Śmiertelność .....	36
3.3. Efektywność interwencji .....	39
3.3.1. Progresja niesprawności .....	40
3.3.2. Zmęczenie .....	41

3.3.3.	Śmiertelność .....	42
3.4.	Przerywanie terapii.....	42
3.5.	Zdarzenia niepożądane.....	42
3.6.	Użyteczności stanów zdrowia .....	43
3.6.1.	Użyteczność stanów zdrowia w zależności od EDSS .....	43
3.6.2.	Spadek użyteczności stanu zdrowia opiekunów pacjentów z MS .....	55
3.6.3.	Spadki użyteczności związane z zdarzeniami niepożądanymi.....	56
3.7.	Koszty.....	57
3.7.1.	Koszty leków .....	57
3.7.2.	Koszty monitorowania terapii .....	57
3.7.3.	Koszty podania leków .....	58
3.7.4.	Koszty stanów zdrowia.....	59
3.7.5.	Koszty zdarzeń niepożądanych .....	66
<b>4.</b>	<b>WYNIKI .....</b>	<b>67</b>
4.1.	Wyniki zdrowotne .....	67
4.1.1.	Perspektywa NFZ i NFZ + pacjent .....	67
4.1.2.	Perspektywa społeczna .....	67
4.2.	Wyniki ekonomiczne .....	67
4.2.1.	Perspektywa NFZ.....	67
4.2.2.	Perspektywa NFZ + pacjent.....	69
4.2.3.	Perspektywa społeczna .....	71
4.3.	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	73
4.3.1.	Perspektywa NFZ.....	73
4.3.2.	Perspektywa NFZ + pacjent.....	75
4.3.3.	Perspektywa społeczna .....	78
4.4.	Wyniki dla subpopulacji pacjentów w wieku do 50 lat ze stwierdzoną aktywnością zapalną.....	80
<b>5.</b>	<b>ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....</b>	<b>83</b>
5.1.	Scenariusze analizy wrażliwości .....	83
5.2.	Wyniki.....	84
5.2.1.	Perspektywa NFZ.....	84
5.2.2.	Perspektywa NFZ + pacjent.....	85
5.2.3.	Perspektywa społeczna .....	86
5.3.	Podsumowanie wyników analizy wrażliwości .....	87
<b>6.</b>	<b>WALIDACJA.....</b>	<b>88</b>
6.1.	Walidacja wewnętrzna .....	88

---

6.2. Walidacja konwergencji.....	88
6.3. Walidacja zewnętrzna .....	89
<b>7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI .....</b>	<b>90</b>
<b>8. OGRANICZENIA.....</b>	<b>92</b>
<b>9. DYSKUSJA .....</b>	<b>93</b>
<b>10. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>95</b>
<b>11. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW .....</b>	<b>101</b>
<b>12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI .....</b>	<b>105</b>
<b>ANEKS A.....</b>	<b>108</b>
A.1. Strategie wyszukiwania.....	108
A.1.1. Analizy ekonomiczne .....	108
A.1.2. Użyteczności.....	110
A.1.3. Badania kosztowe.....	115
A.2. Dane do BIA.....	115
A.3. Odnalezione analizy ekonomiczne .....	117

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>9HPT</b>	Test 9 kołków i 9 otworów ( <i>9-Hole Peg Test</i> )
<b>AIC</b>	Kryterium Informacyjne Akaikego ( <i>Akaike Information Criterion</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BSC</b>	Najlepsza dostępna terapia objawowa ( <i>Best Supportive Care</i> )
<b>CADTH</b>	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych ( <i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
<b>CDP24</b>	Utrwalona progresja niesprawności w okresie 24 tygodni ( <i>24-week Confirmed Disability Progression</i> )
<b>CEAR</b>	Rejestr analiz ekonomicznych ( <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> )
<b>CL</b>	Biblioteka Cochrane ( <i>The Cochrane Library</i> )
<b>DARE</b>	Baza danych DARE ( <i>The Database of Abstracts of Reviews of Effects</i> )
<b>DMT</b>	Leki modyfikujące przebieg choroby ( <i>Disease Modifying Therapy</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>Gd</b>	Gadolin
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HR</b>	Hazard względny ( <i>Hazard Ratio</i> )
<b>HUI</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia ( <i>Health Utility Index</i> )
<b>ICUR</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ( <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> )
<b>ISPOR</b>	Międzynarodowe Towarzystwo Farmakoekonomiczne ( <i>International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i> )

<b>MRI</b>	Badanie rezonansem magnetycznym ( <i>Magnetic Resonance Imaging</i> )
<b>MFIS</b>	Kwestionariusz Dotyczący Wpływu Przemęczenia ( <i>Modified Fatigue Impact Scale</i> )
<b>MS</b>	Stwardnienie rozsiane ( <i>Multiple Sclerosis</i> )
<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 ( <i>Ocrelizumab</i> )
<b>OUN</b>	Ośrodkowy układ nerwowy
<b>PBAC</b>	Australijska Agencja HTA ( <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> )
<b>PPMS</b>	Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego ( <i>Primary Progressive Multiple Sclerosis</i> )
<b>PRMS</b>	Postępująco-nawrotowa postać stwardnienia rozsianego ( <i>Progressive Relapsing Multiple Sclerosis</i> )
<b>PSA</b>	Probabilistyczna analiza wrażliwości ( <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i> )
<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane jakością ( <i>Quality-Adjusted Life Years</i> )
<b>RR</b>	Ryzyko względne ( <i>Relative Risk</i> )
<b>RRMS</b>	Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego ( <i>Relapsing-remitting Multiple Sclerosis</i> )
<b>■</b>	■
<b>SF-36</b>	Kwestionariusz oceny ogólnego stanu zdrowia ( <i>Medical Outcome Study Short Form 36</i> )
<b>SF-6D</b>	Indeks użyteczności stanu zdrowia uzyskany z SF-36
<b>SG</b>	Metoda loterii ( <i>Standard Gamble</i> )
<b>SMC</b>	Szkockie Konsorcjum Medyczne ( <i>Scottish Medicine Consortium</i> )
<b>TTO</b>	Metoda handlowania czasem ( <i>Time Trade Off</i> )

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

**WPMS** Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego  
(*Secondary Progressive Multiple Sclerosis*)



## STRESZCZENIE

### ■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności produktu leczniczego Ocrevus® (okrelizumab, OKR) u dorosłych pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (PPMS, *Primary Progressive Multiple Sclerosis*), z poziomem niesprawności EDSS wynoszącym 3 do 6,5 pkt., czasem trwania choroby od pierwszych objawów nie dłuższym niż 15 lat, a także z cechami radiologicznymi charakterystycznymi dla aktywności zapalnej ( $\geq 1$  ognisko gadolinozależne lub  $\geq 1$  nowa lub powiększająca się zmiana w sekwencji T2 w stosunku do poprzednio wykonanego badania MRI).

### ■ 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 niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci z pierwotnie postępującą postacią MS, z poziomem niesprawności EDSS wynoszącym 3 do 6,5 pkt., czasem trwania choroby od pierwszych objawów nie dłuższym niż 15 lat, a także z cechami radiologicznymi charakterystycznymi dla aktywności zapalnej ( $\geq 1$  ognisko gadolinozależne lub  $\geq 1$  nowa lub powiększająca się zmiana w sekwencji T2 w stosunku do poprzednio wykonanego badania MRI).

Terapia okrelizumabem została porównana z najlepszą dostępną terapią objawową (BSC, ang. *Best Supportive Care*), która w badaniach klinicznych odpowiada grupie otrzymującej placebo.

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 niesprawności w skali EDSS. 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 *MSBase*. Częstość występowania obniżenia sprawności kończyn górnych i zmęczenia przyjęto zgodnie z danymi w oryginalnym modelu. 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 obowiązujących zarządzeń Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz odnalezionych publikacji dot. kosztów leczenia pacjentów z MS. Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia uwzględniono na podstawie wyników badania ORATORIO oraz dostępnych danych literaturowych.

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 text]

## ■ Wyniki

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

## ■ Wnioski końcowe

Obecnie w Polsce nie jest refundowany żaden preparat z grupy leków immunomodulujących, zatem jedynym komparatorem dla OKR w populacji docelowej jest BSC. W konsekwencji uwzględnienie kosztów związanych z terapią OKR w sposób oczywisty implikuje wyniki przekraczające przyjęty próg opłacalności. 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.

Stosowanie OKR skutecznie opóźnia pogłębianie się niesprawności pacjentów, mając przez to duży wpływ na poprawę ich funkcjonowania społecznego. Przeprowadzona analiza w subpopulacji pacjentów w wieku do 50 lat wskazała, że to ci chorzy odnoszą największe korzyści kliniczne z terapii OKR, co przekłada się na sferę ekonomiczną poprzez poprawę ich aktywności w sferze zawodowej

Aktualnie w Polsce, pacjenci z PPMS nie mają dostępu do skutecznych terapii pozwalających na spowolnienie progresji niesprawności. Jest to populacja o niezaspokojonych potrzebach medycznych, która potrzebuje skutecznej terapii. Okrelizumab, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, będzie jedyną skuteczną opcją terapeutyczną dla pacjentów z populacji docelowej.

# 1. WPROWADZENIE

## 1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności produktu leczniczego Ocrevus® (okrelizumab, OKR) u dorosłych pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (PPMS, *Primary Progressive Multiple Sclerosis*), z poziomem niesprawności EDSS wynoszącym 3 do 6,5 pkt., czasem trwania choroby od pierwszych objawów nie dłuższym niż 15 lat, a także z cechami radiologicznymi charakterystycznymi dla aktywności zapalnej ( $\geq 1$  ognisko gadolinozależne lub  $\geq 1$  nowa lub powiększająca się zmiana w sekwencji T2 w stosunku do poprzednio wykonanego badania MRI).

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

### Populacja

Populację docelową niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci z PPMS, z poziomem niesprawności EDSS wynoszącym 3 do 6,5 pkt., czasem trwania choroby od pierwszych objawów nie dłuższym niż 15 lat, a także z cechami radiologicznymi charakterystycznymi dla aktywności zapalnej ( $\geq 1$  ognisko gadolinozależne lub  $\geq 1$  nowa lub powiększająca się zmiana w sekwencji T2 w stosunku do poprzednio wykonanego badania MRI).

### Interwencja

Okrelizumab stosowany w zarejestrowanym schemacie i dawkowaniu.

### Komparatory

Najlepsza dostępna terapia objawowa (BSC, ang. *Best Supportive Care*), która w badaniach klinicznych odpowiada grupie otrzymującej placebo.

### 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

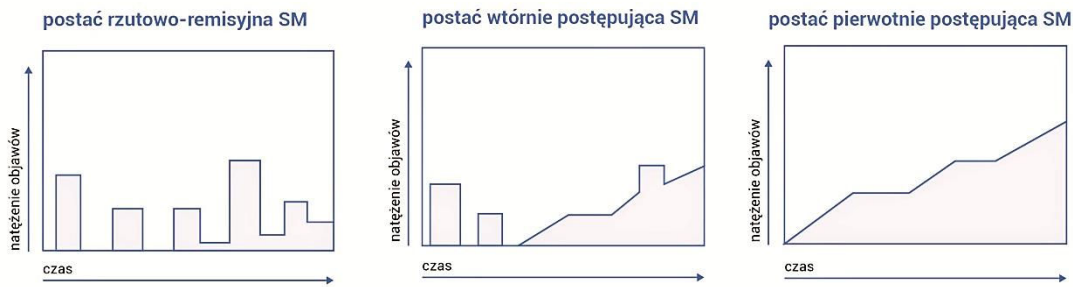
Stwardnienie rozsiane (MS, *ang. multiple sclerosis*) jest przewlekłym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o charakterze postępującym i/lub nawrotowym. Następstwem zachodzących w OUN zmian chorobowych jest deficyt neurologiczny o różnym stopniu nasilenia i stałej lub skokowej progresji prowadzącej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

Pierwotnie postępująca postać choroby (PPMS) występuje stosunkowo rzadko. Charakteryzuje się stopniową progresją niesprawności od początku choroby. U większości pacjentów nie obserwuje się okresowego występowania rzutów, po których następują okresy remisji choroby. U chorych z PPMS niesprawność narasta szybciej niż u osób z rzutowymi postaciami choroby. [1]

W klasyfikacji SM aktualnie wyróżnia się trzy postacie choroby (Rysunek 1) odnoszące się do różnic w jej przebiegu:

- **Postać pierwotnie postępująca (PPMS)** występuje u około 10% chorych cierpiących na MS, cechuje się brakiem rzutów i okresów remisji. Na skutek powolnego kumulowania się uszkodzeń układu nerwowego następuje narastanie niesprawności. Objawy neurologiczne dotyczą głównie rdzenia kręgowego (80%), pnia mózgu oraz mózdzku (15%). Objawy neurologiczne związane z rdzeniem to najczęściej: narastające niedowłady kończyn dolnych (z często towarzyszącą sztywnością, osłabieniem, nieporadnością, męczliwością i powłóceniem nogami), zaburzenia w oddawaniu moczu, zaburzenia erekcji, zaparcia lub nietrzymanie kału. Nieco rzadziej obserwowane są objawy czuciowe (mrowienie, drętwienie, nieprawidłowe odbieranie bodźców). Najczęstszym objawem wskazującym na zajęcie mózdzku jest ataksja, natomiast zajęciu mózdzku lub pnia mózgu towarzyszy często spastyczność kończyn dolnych. Pierwotnie postępujące MS rozpoczyna się w starszym wieku, pierwsze objawy choroby występują średnio 10 lat później niż RRMS. W odróżnieniu od pozostałych typów klinicznych obserwuje się prawie jednakową częstość występowania PPMS u mężczyzn i kobiet [1].
- **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. Występujące objawy neurologiczne dotyczą najczęściej niedowładu piramidowego (90%), zaburzeń czucia (85%) i koordynacji (70%), kontroli zwieraczy (65%), zawrotów głowy (60%) oraz ostrości widzenia (60%). Ponadto u 45–65% pacjentów występują zaburzenia poznawcze, mogące mieć miejsce nawet we wczesnym okresie choroby [1].
- **Postać wtórnie postępująca (WPMS)**, która bardzo często (95%) rozwija się po kilku/kilkunastu latach trwania RRMS. Charakteryzuje się coraz mniej wyraźnymi rzutami i okresami remisji oraz stabilnym postępowaniem choroby z niekiedy występującym okresem plateau [1].

**Rysunek 1.**  
**Przebieg choroby w zależności od postaci MS [1]**



W starszych klasyfikacjach wymieniano jeszcze postać postępująco-nawrotową (PRMS, ang. *progressive relapsing MS*), w której narastanie niesprawności obserwowane jest od początku choroby, przebiegającej z nawrotami. Pomiędzy kolejnymi nawrotami progresja niesprawności postępuje. Ten typ stanowi ok. 5% przypadków MS. Zgodnie z najnowszą klasyfikacją ten rodzaj choroby zaliczono do postaci PPMS [1].

### 1.3. Interwencja oceniana

#### Grupa farmakoterapeutyczna

Grupa selektywnych leków immunosupresyjnych, kod ATC: L04AA36. [1]

#### Mechanizm działania

Okrelizumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, skierowanym przeciwko limfocytom B posiadającym ekspresję antygenu CD20. Dokładny mechanizm działania okrelizumabu w terapii SM jest nieznan, aczkolwiek podejrzewa się, że wiąże się on z antygenem C20, obecnym na powierzchni limfocytów pre-B i dojrzałych limfocytów B. Dochodzi dzięki temu do fagocytozy komórkowej zależnej od przeciwciał, cytotoksyczności zależnej od przeciwciał, cytotoksyczności zależnej od układu dopełniacza i apoptozy [1].

#### Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Ocrevus® jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów:

- z rzutowymi postaciami MS, z chorobą aktywną, definiowaną na podstawie cech klinicznych lub radiologicznych,
- z wczesną, pierwotnie postępującą postacią MS, ocenianą na podstawie czasu trwania choroby i poziomu niesprawności, a także cech radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej. [1]

## Przeciwwskazania

Preparat Ocrevus® jest przeciwwskazany u pacjentów z:

- nadwrażliwością na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą,
- trwającym aktualnie czynnym zakażeniem,
- ciężkim osłabieniem odporności
- aktywnymi, znanymi nowotworami złośliwymi [1].

## Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Ocrevus® został dopuszczony do stosowania na terytorium Unii Europejskiej w dniu 8.01.2018 r [1].

## Status refundacyjny w Polsce

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

## Wytwórca

Roche Pharma AG (Grupa Roche)

## 1.4. Komparatory

Komparatorem dla ocenianej interwencji w populacji docelowej jest leczenie objawowe, które w warunkach badań klinicznych odpowiada grupie placebo. Zgodnie z wytycznymi opublikowanymi przez EMA, w związku z brakiem skutecznej terapii PPMS dla każdej nowej terapii konieczne jest porównanie z grupą referencyjną otrzymującą placebo, przeprowadzone w ramach randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania klinicznego [1].

## 1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą efektywności klinicznej, w ramach której odnaleziono badanie randomizowane ORATORIO [2]. W badaniu tym wykazano istotną statystycznie wyższą skuteczność OKR w porównaniu z BSC w odniesieniu do utrwalonej progresji niesprawności utrzymującej się przez minimum 24 tygodnie (CDP24, *24-week confirmed disability progression*): HR = 0,75 [0,58; 0,98], p = 0,04, gdzie HR to hazard względny (*hazard ratio*). Istotną statystycznie przewagę OKR wykazano również w odniesieniu do odsetka pacjentów z 20% pogorszeniem wyniku w teście 9 kołków i 9 otworów (9HPT, *9-Hole Peg Test*): HR = 0,56 [0,41; 0,78], p < 0,001. W ocenie zmęczenia, badanego za pomocą Kwestionariusza Dotyczącego Wpływu Przemęczenia (MFIS, *Modified Fatigue Impact Scale*), prawdopodobieństwo uzyskania wyniku  $\geq 38$  punktów w skali MFIS

było istotnie statystycznie mniejsze w grupie pacjentów leczonych OKR w porównaniu do grupy otrzymującej BSC: RR = 0,83 [0,73; 0,95], p = 0,0133, gdzie RR to ryzyko względne (*relative risk*).

W świetle powyższych spostrzeżeń, tj. potwierdzonej wyższej skuteczności OKR w porównaniu z BSC, analizę dla tego porównania przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [3] 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, żaden z wymienionych przypadków uzasadniających zastosowanie metodyki innej niż analiza kosztów-użyteczności nie ma miejsca.

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 badanie randomizowane porównujące bezpośrednio OKR i BSC. 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.

$$ICUR_{L\ vs\ K} = \frac{koszt_L - koszt_K}{QALY_L - QALY_K}$$

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. Do zasadniczych objawów klinicznych w MS zaliczamy nasilenie objawów (określane jako rzut) oraz postępującą niesprawność. Z badania ORATORIO wyłączono pacjentów z rzutowymi postaciami MS, w związku z tym w strukturze modelu nie uwzględniono rzutów. Ze względu na istotny wpływ na jakość życia pacjentów z PPMS uwzględniono dodatkowo dwa zdarzenia: obniżenie sprawności kończyn górnych oraz zmęczenie (patrz rozdz. 3.6.1.2). Oba aspekty zdrowotne zostały zaimplementowane w podobny sposób jak rzuty choroby uwzględniane są w modelach dla RRMS [6, 7]. W modelu uwzględniono następujące zdarzenia:

- progresja choroby,
- obniżenie sprawności kończyn górnych,
- zmęczenie,
- zgon,
- przerywanie terapii,
- zdarzenia niepożądane.

Progresja choroby jest najczęściej mierzona z zastosowaniem skali EDSS. Podobnie 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 z tą skalą, z uwzględnieniem 10 stanów (EDSS 0–9). Skala EDSS umożliwia określenie stopnia niesprawności 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. śmiertelność, koszty czy jakość życia.

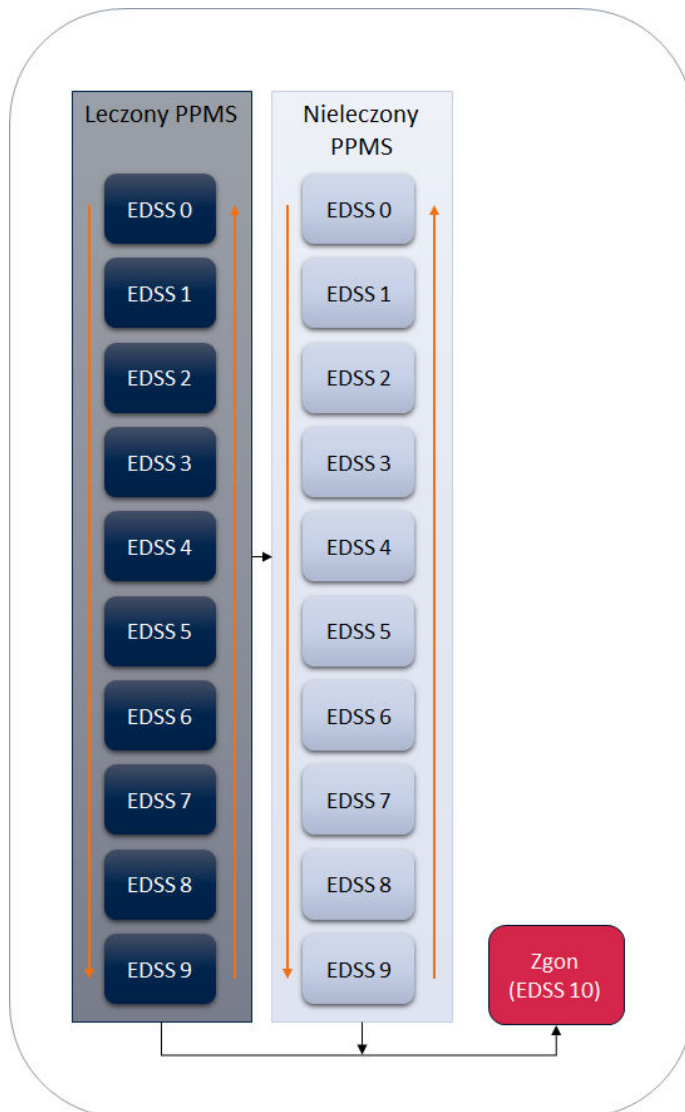
Pacjenci wchodzą do modelu w jednym ze stanów EDSS. W każdym rocznym cyklu modelu pacjenci mogą:

- zmienić stan EDSS,
- przerwać leczenie,
- przejść do stanu „zgon”.

Ze względu na brak wcześniejszych modeli dla PPMS otrzymany od Zamawiającego model jest modelem *de novo*. Struktura modelu jest zbliżona do modeli wcześniej ocenianych przez NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) i AOTMiT dla RRMS, również opartych na skali EDSS. [7, 8]

Strukturę modelu zaprezentowano na poniższym schemacie (Rysunek 2).

**Rysunek 2.**  
**Struktura modelu**



Prawdopodobieństwo zmiany stanu EDSS (progresja niesprawności) określone zostało w oparciu o dane dot. naturalnego przebiegu choroby (tempo progresji choroby u pacjentów nie stosujących terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMT, *Disease Modifying Therapy*)). Założono, że stosowanie terapii spowalnia progresję choroby i zmniejsza częstość występowania dysfunkcji kończyn górnych i zmęczenia, poprzez zaadoptowanie danych o efektywności terapii do danych o naturalnym przebiegu choroby. Zgodnie z zapisami projektu programu lekowego osiągnięcie przez pacjentów z PPMS stanu EDSS 8 uwzględniono w modelu jako moment przerwania leczenia, dodatkowo uwzględniono również dane dotyczące przerywania terapii z badania klinicznego (np. z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych). W modelu uwzględniono również wpływ występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem OKR na koszty i użyteczności.

Śmiertelność modelowano w zależności od stanów EDSS i założono brak bezpośredniego wpływu stosowanej terapii na redukcję śmiertelności. 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. Ponadto przypisano również spadki użyteczności innym zdarzeniom, tj. obniżeniu sprawności kończyn górnych i zmęczeniu.

Pacjenci w modelu mogą zmieniać stany EDSS zarówno „do przodu”, tj. ze zwiększeniem poziomu niesprawności jak i „do tyłu” tj. ze zmniejszeniem poziomu niesprawności. Prawdopodobieństwa przejść pacjentów pomiędzy stanami EDSS wynikają z dostępnych danych o naturalnym przebiegu choroby. Pokazują one, że u chorych z PPMS może nastąpić poprawa w zakresie stopnia nasilenia objawów (rozd. 3.2).

### **2.3. Populacja docelowa**

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z pierwotnie postępującą postacią MS ocenianą na podstawie czasu trwania choroby i poziomu niesprawności (EDSS 3 do 6,5), z czasem trwania choroby od pierwszych objawów nie dłuższym niż 15 lat, a także cech radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej ( $\geq 1$  ognisko gadolinozależne lub  $\geq 1$  nowa lub powiększająca się zmiana w sekwencji T2).

### **2.4. Porównywane interwencje**

W ramach analizy dokonano porównania terapii z zastosowaniem OKR z BSC.

Schemat dawkowania i czas trwania terapii dla OKR przyjęto na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. Szczegóły przedstawiono w rozdziałach 3.4 i 3.7.1

Szczegółowy opis ocenianej 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, NFZ) 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.

Wszystkie wydatki związane bezpośrednio z procesem leczenia choroby (koszty leków i ich podania, koszty monitorowania terapii, koszty ponoszone na świadczenia w związku ze stanem niesprawności lub rzutami choroby) w perspektywie społecznej rozumiane są jako koszt alternatywny [3]. W związku z tym, w obliczeniach dla perspektywy społecznej prezentowano wyłącznie sumaryczne wydatki (bez podziału na koszty alternatywne szacowane w poszczególnych kategoriach i utraconą produktywność chorego).

## 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 [3].

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. 26 lat.

## 2.7. Efekty zdrowotne

W modelu uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- progresja niesprawności:
  - potwierdzona progresja niesprawności,
  - obniżenie sprawności kończyn górnych,
- zmęczenie,
- 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 danych z badania klinicznego ORATORIO oraz wyników przeprowadzonego systematycznego przeszukania bazy PubMed. 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, monitorowaniem skuteczności terapii, podaniem leków, koszty związane z niesprawnością, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

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

Wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków i monitorowania terapii,
- koszty niesprawności,
- koszty zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.7.

## 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 [5], 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. [9]

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, wariancję wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla parametrów określających strukturę (np. dla początkowego rozkładu między stanami EDSS, macierz przejść w ramach PPMS), 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 związanych z efektywnością (CDP24) 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 (przerywanie terapii) 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 wyznaczających użyteczności przyjęto rozkład normalny z uwzględnieniem dekompozycji Cholesky'ego, w zależności od przyjętych danych w modelu i stanu EDSS;
- dla parametrów kosztowych związanych z stanami EDSS 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;

### **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.



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 ORATORIO dla OKR [2]. Takie podejście pozwala na uwzględnianie danych dot. efektywności OKR zgodnych ze specyfiką populacji.

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

**Tabela 1.**  
Charakterystyki początkowe

Parametr	Wartość
Wiek	45 lat
Odsetek mężczyzn	51%
EDSS 0	■
EDSS 1	■
EDSS 2	■
EDSS 3	■
EDSS 4	■
EDSS 5	■
EDSS 6	■
EDSS 7	■
EDSS 8	■
EDSS 9	■

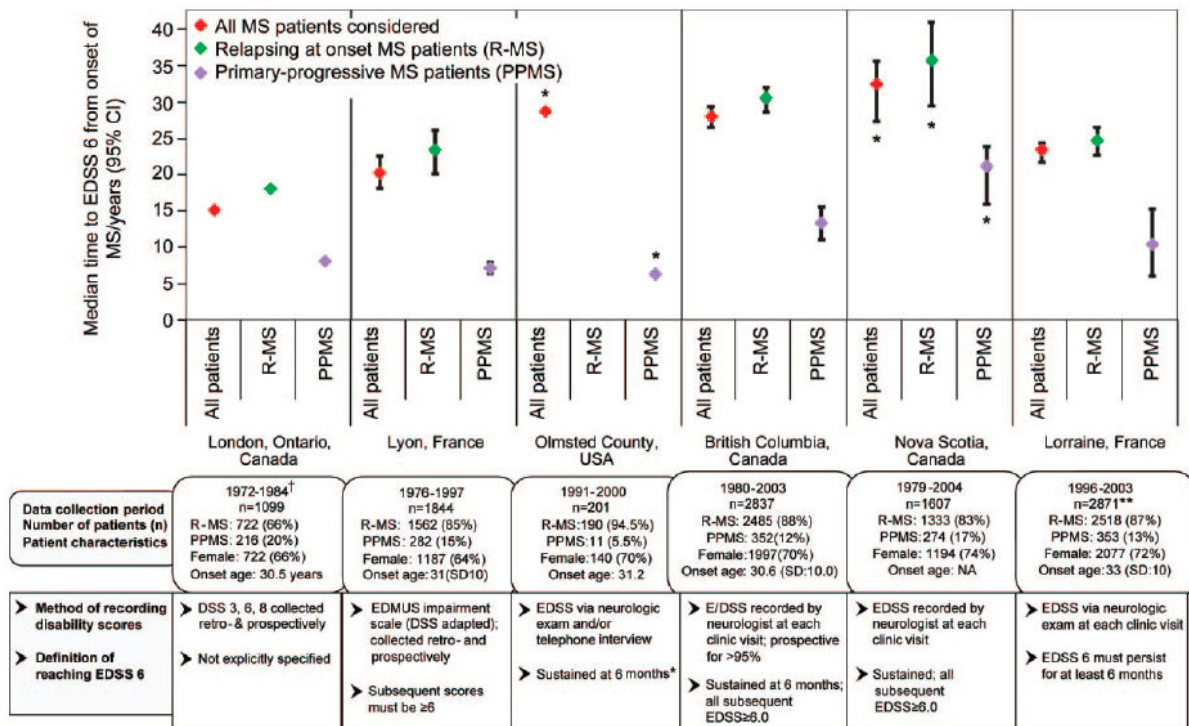
#### 3.2. Naturalny przebieg choroby

Naturalny przebieg choroby opisuje rozwój objawów w przypadku, gdy choroba nie jest leczona. Przebieg ten modelowany jest na podstawie długoterminowych obserwacji pacjentów z PPMS w badaniach długoterminowej obserwacji pacjenta

## Różnice w naturalnym przebiegu MS w postaci rzutowej i PPMS

W wyniku przeglądu dokonanego przez autorów oryginalnego modelu dotyczącego naturalnego przebiegu choroby odnaleziono wiele danych określających czas od pojawienia się pierwszych objawów do osiągnięcia stanu EDSS 6, stan ten stanowi kluczowy etap w postępie niesprawności (stosowanie urządzeń wspomagających chodzenie). Czas ten wynosił od 18 do 33 lat u pacjentów z rzutowym MS, co wskazuje na znaczne różnice między badaniami. W przypadku pacjentów z SPMS wynosił on od 4,5 do 8 lat. Znaczne różnice uzyskano również dla pacjentów z PPMS, dla których czas do osiągnięcia stanu EDSS 6 wynosił od 6 do 14 lat. Zakres ten jest zbliżony z wynikami raportowanymi w publikacji Tremlett 2010 [10], gdzie dla PPMS czas od wystąpienia pierwszych objawów do osiągnięcia stanu EDSS 6 wynosił od 6 do 20 lat (raport zawierał również abstrakt z Nowej Szkocji, którego nie obejmował przegląd przeprowadzony przez autorów oryginalnego modelu). W publikacji Tremlett 2010 wykazano, że mediana czasu od pojawienia się pierwszych objawów do osiągnięcia stanu EDSS 6 jest krótsza dla chorych z PPMS niż dla postaci rzutowej MS.

**Rysunek 3.**  
Mediana czasu od diagnozy MS do osiągnięcia stanu EDSS 6 (Tremlett 2010)



Dane wyraźnie wskazują różnice w tempie progresji niesprawności pomiędzy postaciami MS. Pokazuje to, że wybór danych do modelu jest szczególnie ważny, tak aby korzyści zdrowotne i koszty były oceniane w właściwej populacji.

## Rejestr MSBase

MSBase jest to globalny, długookresowy, obserwacyjny rejestr dla MS. Przy początkowej rejestracji pacjentów wymagany jest określony minimalny zestaw danych. Po pierwszej wizycie wymagana jest co najmniej jedna wizyta w każdym kolejnym roku. Dane zbierane są prospektywnie, łącznie z aktualnym stanem EDSS. Rejestr ten stanowi obserwacyjną bazę danych, która przedstawia rzeczywistą praktykę kliniczną w MS (Butzkueven 2006 [11]).

Zgodnie z informacjami zawartymi na stronie internetowej rejestru na dzień 1 lutego 2018 roku, w rejestrowaniu danych bierze udział 436 neurologów z 120 klinik z 33 krajów i opisuje łącznie dane dla 58 524 chorych. Rejestr zawiera dane dla 2 532 chorych z postacią pierwotnie postępującą oraz 1 017 z postacią postępującą z rzutami. Dane MSBase wykorzystano w wielu publikacjach, między innymi w pracach porównujących efektywność oraz przerywanie leczenia DMT i opisujących naturalny przebieg MS. [12]

## Ocena zasadności wykorzystania danych z rejestru MSBase

W celu potwierdzenia stosowności przyjęcia danych z rejestru MSBase dokonano porównania z danymi uzyskanymi z badania ORATORIO w ramieniu BSC [2]. Od momentu opublikowania badania Palace 2014 [13], w analizach ekonomicznych dla RRMS preferowane są dane dotyczące naturalnej progresji z bazy British Columbia [8]. W związku z tym przy ocenie danych z rejestru MSBase wykorzystano przyjętą w tym opracowaniu metodykę dotyczącą zidentyfikowania najodpowiedniejszych danych o naturalnym przebiegu choroby. W oparciu o publikację Palace 2014 [13] uwzględniono następujące kryteria porównawcze stosowane do oceny jakości nowych danych dla naturalnego przebiegu choroby:

- dostępność pomiarów EDSS,
- dostęp do źródłowych danych (nieprzetworzonych),
- prospektywne gromadzenie danych,
- wielkość bazy,
- długość obserwacji,
- możliwość dopasowania do systemu opieki zdrowotnej i zapadalności na MS.

W tabeli poniżej zamieszczono porównania danych uzyskanych z badania ORATORIO w ramieniu BSC i danych z rejestru MSBase dla PPMS w oparciu o przedstawione wyżej kryteria.

**Tabela 2.**  
Ocena danych z badania ORATORIO z ramienia BSC oraz rejestru MSBase

Kryterium porównawcze	ORATORIO (ramię BSC)	MSBase
Dostępność pomiarów EDSS	TAK	TAK
Dostęp do źródłowych danych (nieprzetworzonych)	TAK	TAK (analizy przeprowadzone przez MSBase)

Kryterium porównawcze	ORATORIO (ramię BSC)	MSBase
Prospektywne gromadzenie danych	TAK	TAK (prospektywne i retrospektywne)
Wielkość bazy	244 pacjentów (1 968 obserwacji EDSS)	1 079 pacjentów (8 401 obserwacji EDSS)
Długość obserwacji – średnia (mediana) mierzona w tygodniach	140 (144)	421 (336)
Dopasowanie do systemu opieki zdrowotnej i zapadalności na MS	Ograniczona populacja (np. stany EDSS od 3 do 6,5)	Szersza populacja niż w badaniu klinicznym (przedstawia praktykę kliniczną w MS, ponieważ dane o przebiegu choroby otrzymywane są od lekarzy i ich pacjentów)

Podsumowując, dane z rejestru MSBase obejmują większą liczbę pacjentów i zaobserwowanych stanów EDSS oraz czas ich obserwacji jest dłuższy w porównaniu do uzyskanych wyników w badaniu ORATORIO. W przypadku choroby przewlekłej jaką jest PPMS, pożądane jest wykorzystanie danych o naturalnym przebiegu choroby z najdłuższym możliwym okresem obserwacji. Dodatkowo uczestnicy badania klinicznego reprezentują zawężoną populację w porównaniu do populacji obserwowanej w praktyce klinicznej. Zastosowane kryterium włączenia w badaniu ORATORIO (EDSS 3–6,5) poważnie utrudnia uniemożliwia ocenę przebiegu progresji w wyższych stanach EDSS. Zbiór danych MSBase przedstawia znacznie szerszą i pełniejszą charakterystykę naturalnego przebiegu PPMS, niż dane, które możemy zaobserwować w badaniu klinicznym. Jest to najodpowiedniejsze źródło danych do modelu ekonomicznego.

### 3.2.1. Progresja niesprawności

#### 3.2.1.1. Przejścia między stanami EDSS

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. Progresja choroby modelowana jest w oparciu o macierze przejść wymiaru 10x10.

W wyniku współpracy autorów oryginalnego modelu z MSBase wygenerowano prawdopodobieństwa przejść między stanami EDSS wykorzystane w modelu. Zamawiający opracował protokół analizy, w którym wykorzystano podobne podejście jak w Palace 2014 [13].

Najważniejsze założenia analizy obejmują:

- ciągły wielostanowy model Markowa (na podstawie modelu opisanego z Palace 2014 [13]),
- macierze przejścia dla 10 stanów niesprawności (EDSS) w modelu Markowa (z wykluczeniem stanu EDSS 10),
- brak zmiennych towarzyszących (model nieskorygowany),

- okres obserwacji – najdłuższy okres bez leczenia modyfikującego przebieg choroby, u pacjentów nie stosujących DMT z PPMS,
- charakterystyka początkowa – pierwszy zarejestrowany stan EDSS u pacjentów nie stosujących DMT z PPMS,
- dane: MSBase, stan na: 10 grudnia 2016 roku,
- kryteria włączenia:
  - pacjenci powyżej 18 roku życia,
  - minimum 2 lata obserwacji chorych z PPMS, którzy nie stosowali DMT,
  - minimum 2 obserwacje stanu EDSS podczas obserwacji,
- kryteria wykluczenia:
  - stan EDSS 10.

W poniższej tabeli zamieszczono charakterystykę dwóch grup pacjentów, dla których przeprowadzono analizę danych. (Tabela 3)

**Tabela 3.**  
Charakterystyka populacji

Parametr	Analiza 1 (z wyłączeniem pacjentów z późniejszym rzutem choroby)	Analiza 2 (z uwzględnieniem pacjentów z późniejszym rzutem choroby)
Okres z jakiego zebrano dane	[redacted]	
Sposób zbierania danych	[redacted]	
Liczba pacjentów	[redacted]	[redacted]
Liczba kobiet	[redacted]	[redacted]
Wiek (w momencie włączenia do analizy) [lata]:średnia (SD), mediana (kwartyle)	[redacted]	[redacted]
Wiek pojawienia się pierwszych objawów [lata]:średnia (SD); mediana (kwartyle)	[redacted]	[redacted]
Wiek diagnozy MS [lata]:średnia (SD); mediana (kwartyle)	[redacted]	[redacted]
Czas trwania choroby ( w momencie włączenia do analizy, liczony od momentu pojawienia się pierwszych objawów) [lata]:średnia (SD); mediana (kwartyle)	[redacted]	[redacted]
Liczba pacjentów, u których w trakcie analizy wystąpił rzut choroby	[redacted]	[redacted]
Pierwszy rejestrowany stan EDSS: mediana (kwartyle, przedział)	[redacted]	[redacted]
Czas obserwacji [lata]:średnia (SD); mediana (kwartyle)	[redacted]	[redacted]
Czas do osiągnięcia stanu EDSS 6 [lata] mediana	[redacted]	[redacted]

Poniżej przedstawiono wyniki przeprowadzonych analiz w formie macierzy przejść i liczby zaobserwowanych poszczególnych przejść (dane otrzymane od Zamawiającego).

### Analiza 1

Tabela 4.  
Liczby zaobserwowanych poszczególnych przejść – analiza 1

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 5.  
Macierz przejść- analiza 1

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

Zbadano również jak uwzględnienie zmiennych towarzyszących, wieku i płci pacjentów, wpływa na dopasowanie modelu do danych. Wykorzystując Kryterium Informacyjne Akaikego (AIC, *ang. Akaike Information Criterion*) stwierdzono, że model nieskorygowany (przedstawiony powyżej) jest optymalnym wyborem, ponieważ wartość AIC jest najniższa.

Tabela 6.  
Wartości AIC modeli Markowa z i bez zmiennych towarzyszących – analiza 1

Model	AIC
Nieskorygowany	██████
Wiek (zmienna ciągła)	██████
Płeć	██████
Wiek (zmienna ciągła)+ płeć	██████

## Analiza 2

Tabela 7.  
Liczby zaobserwowanych poszczególnych przejść – analiza 2

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.  
Macierz przejść – analiza 2

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



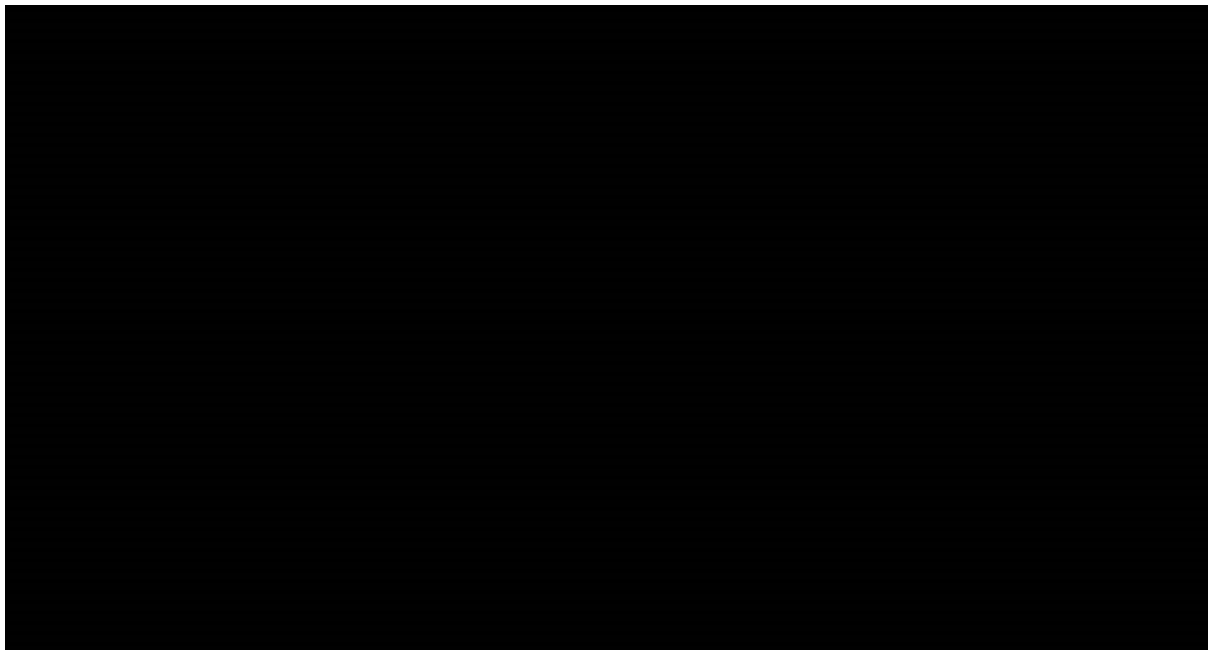
Podobnie jak poprzednim przypadkiem zbadano jak uwzględnienie zmiennych towarzyszących, wieku i płci pacjentów, wpływa na dopasowanie modelu do danych. Wykorzystując Kryterium Informacyjne Akaikego (AIC) stwierdzono, że model nieskorygowany (przedstawiony powyżej) jest optymalnym wyborem, ponieważ wartość AIC jest najniższa.

**Tabela 9.**  
**Wartości AIC modeli Markowa z i bez zmiennych towarzyszących – analiza 2**

Model	AIC
Nieskorygowany	████████
Wiek (zmienna ciągła)	████████
Płeć	████████
Wiek (zmienna ciągła) + płeć	████████

W obu przedstawionych analizach pacjenci mogą zarówno przechodzić do wyższych jak i niższych stanów EDSS. Mediana czasu do osiągnięcia czasu EDSS 6 (Tabela 3) jest w obu przypadkach zgodna z wynikami przeglądu naturalnego przebiegu choroby przedstawionego w publikacji Tremlett 2010 [10] (Rysunek 3). Porównanie danych dotyczących progresji niesprawności u pacjentów z PPMS (analiza 2) oraz pacjentów z RRMS (dane z publikacji Palace 2014 [13]) pokazuje, że dla większości stanów EDSS prawdopodobieństwo progresji jest większe dla chorych z PPMS (Wykres 1).

**Wykres 1.**  
**Roczne prawdopodobieństwo progresji z poszczególnych stanów EDSS dla PPMS i RRMS**



\*Obliczono sumując dla każdego stanu wszystkie możliwe przejścia do stanów wyższych

Podobną metodykę zastosowano w celu wyznaczenia macierzy dla naturalnej progresji choroby dla pacjentów w wieku do 50 lat. Dane z MSBase nie pozwoliły natomiast na określenie macierzy przejść dla pacjentów z aktywnością zapalną. W poniższych tabelach zestawiono otrzymane macierze (Tabela 10, Tabela 11).

**Tabela 10.**  
**Macierz przejść – pacjenci w wieku ≤ 50 lat – analiza 1**

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 11.**  
**Macierz przejść – pacjenci w wieku ≤ 50 lat – analiza 2**

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

### Dane przyjęte w analizie

Zbiór danych MSBase przedstawia znacznie szerszą i pełniejszą charakterystykę naturalnego przebiegu PPMS niż dane, które możemy zaobserwować w badaniu klinicznym. Oceniono, że jest to

najodpowiedniejsze źródło danych do modelu ekonomicznego. Ponadto wykorzystanie danych z rzeczywistej praktyki klinicznej (zamiast danych z badania klinicznego) lepiej odzwierciedla przebieg choroby. Takie podejście było stosowane we wcześniejszych analizach dla RRMS przedłożonych NICE i AOTMiT (dane z rejestru London Ontario [14] i British Columbia [7, 8]).

W trakcie badania ORATORIO zarówno u pacjentów w ramieniu BSC jak i w ramieniu OKR wystąpiły rzuty choroby. W związku z tym w modelu zaimplementowano dane uzyskane w wyniku analizy 2, uwzględniającej pacjentów, u których w trakcie obserwacji wystąpił rzut.

### 3.2.1.2. Obniżenie sprawności kończyn górnych

Wyszczególnienie w modelu istotnego aspektu choroby, jakim jest obniżenie sprawności kończyn górnych u pacjentów z PPMS, wymaga określenia częstości występowania tego zdarzenia w zależności od stanu EDSS u chorych, którzy nie stosowali DMT.

W ramach niesystematycznego przeszukania zasobów Internetu nie odnaleziono publikacji raportujących potrzebnych odsetków. W badaniu klinicznym ORATORIO nie wszystkie stany EDSS były obserwowane oraz raportowano małą liczbę pacjentów w niektórych stanach EDSS, co oznacza, że częstość występowania obniżenia sprawności kończyn górnych raportowana w badaniu nie stanowi wiarygodnego odzwierciedlenia stanu rzeczywistego.

W konsekwencji przyjęto dane zaimplementowane w modelu otrzymanym od Zamawiającego, które określono w oparciu o wewnętrzną opinię kliniczną. Poniżej w tabeli zamieszczono odsetki występowania obniżenia sprawności kończyn górnych u pacjentów z PPMS przyjęte w oryginalnym modelu. (Tabela 12)

**Tabela 12.**  
Częstości występowania obniżenia sprawności kończyn górnych u pacjentów z PPMS

Zdarzenie	EDSS										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Obniżenie sprawności kończyn górnych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

### 3.2.2. Zmęczenie

W celu uwzględnienia efektów zdrowotnych ocenianej interwencji w odniesieniu do zmęczenia określono naturalną częstość występowania tego zdarzenia u chorych, którzy nie stosowali DMT.

Podobnie jak w przypadku obniżenia sprawności kończyn górnych w ramach niesystematycznego przeszukania zasobów Internetu nie odnaleziono publikacji raportujących potrzebnych odsetków. Również dane z badania klinicznego uznano za nieodzwierciedlające stanu rzeczywistego ze względu na zbyt małą liczbę pacjentów w poszczególnych stanach EDSS.

W rezultacie przyjęto dane zaimplementowane w modelu otrzymanym od Zamawiającego, które określono w oparciu o wewnętrzną opinię kliniczną. Poniżej w tabeli zamieszczono odsetki pacjentów z PPMS doświadczających zmęczenia w zależności od stanu EDSS przyjęte w oryginalnym modelu. (Tabela 13)

**Tabela 13.**  
Częstości występowania zmęczenia u pacjentów z PPMS

Zdarzenie	EDSS									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Zmęczenie	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

### 3.2.3. Śmiertelność

Prawdopodobieństwo zgonu wyznaczono na podstawie danych o śmiertelności ogólnej (dane Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) [15]) i zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 14).

**Tabela 14**  
Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej

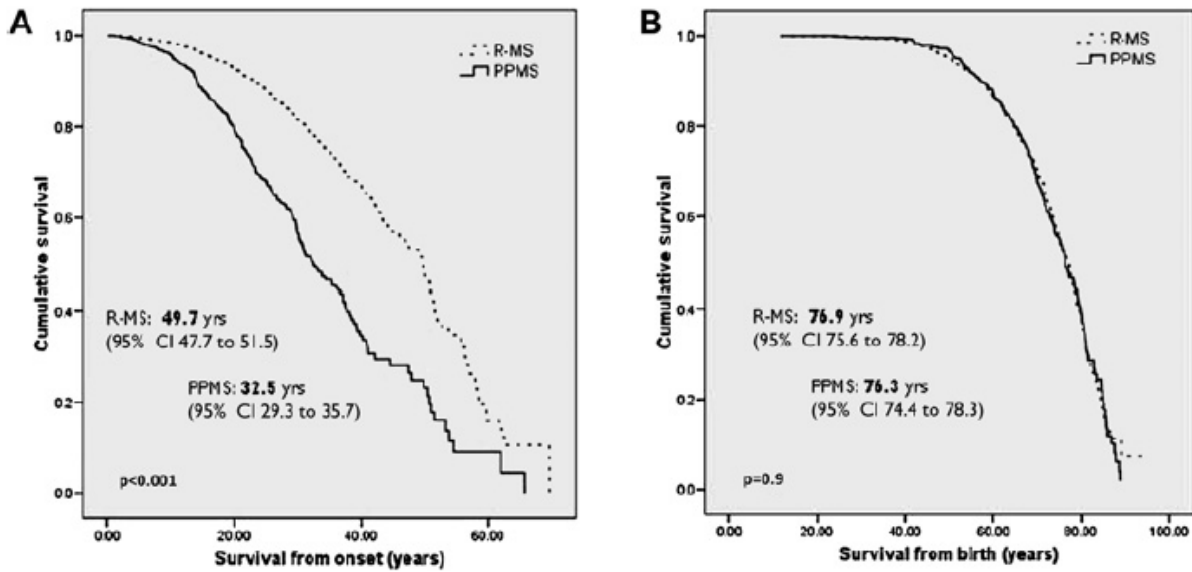
Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
19	0,00072	0,00022	60	0,01657	0,00673
20	0,00081	0,00021	61	0,01795	0,00737
21	0,00087	0,00020	62	0,01939	0,00804
22	0,00090	0,00021	63	0,02089	0,00877
23	0,00092	0,00022	64	0,02244	0,00954
24	0,00093	0,00024	65	0,02406	0,01036
25	0,00096	0,00025	66	0,02572	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

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
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
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

Pacjenci z PPMS charakteryzują się wyższą śmiertelnością niż populacja ogólna oraz niż pacjenci z rzutowym MS. W publikacji Kingwell 2012 [16] przeanalizowano dane dla pacjentów z MS z Kolumbii Brytyjskiej (prowincja Kanady). Dane zebrano w latach 1980–2007 dla 6 917 chorych, około 10% z tej grupy to pacjenci z PPMS. Przeżycie od momentu pojawienia się objawów było dłuższe dla chorych z postacią rzutową MS niż dla PPMS, jednak wiek zgonu był podobny. Wynika to z faktu, że objawy PPMS zazwyczaj występują w późniejszym wieku. Na rysunku poniżej przedstawiono wyniki analizy zamieszczone w przytoczonej publikacji.

Tabela 15.

Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia chorych z PPMS i postaci rzutowej MS (Kingwell 2012)

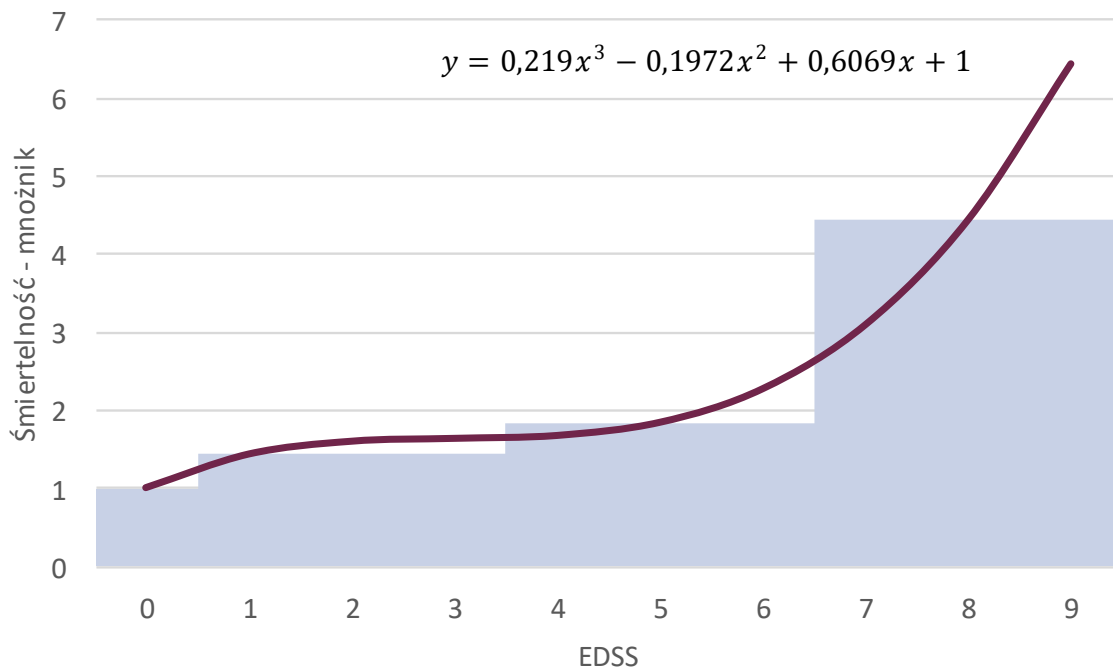


Zwiększone ryzyko śmiertelności pacjentów z PPMS może wynikać z późniejszego rozpoznania i szybszych przejść z niższych do wyższych stanów EDSS niż u chorych z RRMS (Wykres 1). W rezultacie przyjęto, że mnożniki dla PPMS będą równe mnożnikom dla postaci rzutowej MS. W ten sposób podwyższona śmiertelność w postaci PPMS względem RRMS zaimplementowana została w sposób pośredni – wynika ona nie z samego typu MS, lecz z tempa progresji choroby.

Mnożniki dla RRMS określono na podstawie danych z publikacji Pokorski 1997 [17], która stanowiła źródło danych o śmiertelności pacjentów z MS we wcześniejszych analizach ocenianych przez AOTMiT i NICE. [7, 8] 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 w porównaniu z populacją ogólną.

Mnożniki te zostały uwzględnione w analizie dla natalizumabu (NAT) ocenianej przez NICE [18] przy czym przyjęto, że łagodne MS oznacza EDSS 0–3, umiarkowane MS – EDSS 4–6 i ciężkie MS – EDSS 7–9. W analizie dla fingolimodu (FIN) ocenianej przez NICE [19] na podstawie danych z badania Pokorski 1997 wyznaczono funkcję ilustrującą zależność między stanem EDSS i śmiertelnością, zgodnie z podejściem zastosowanym w publikacji Sadovnick 1992 [20] (Rysunek 4).

**Rysunek 4.**  
Zależność śmiertelności i EDSS – dane z analizy dla FIN



Uzyskane mnożniki zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 16). Zależą one od stanu EDSS, więc przeciętnie ryzyko zgonu pacjentów z PPMS będzie wyższe niż dla chorych z postacią rzutową po takim samym okresie od diagnozy.

**Tabela 16.**  
Zależność śmiertelności od stanu EDSS – mnożniki – dane przyjęte w analizie

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

Na podstawie danych zamieszczonych w (Tabela 14) obliczono średnie roczne prawdopodobieństwo zgonu dla danego wieku w populacji ogólnej wykorzystując odsetek mężczyzn wśród chorych z PPMS przyjęty w modelu. Otrzymane dane przeliczono na roczne prawdopodobieństwa zgonu, które następnie z kompilowano z mnożnikami śmiertelności w celu określenia ryzyka zgonu pacjentów z PPMS w zależności od wieku i stanu EDSS w jakim się znajdują.

### 3.3. Efektywność interwencji

Dane dotyczące wpływu stosowanej interwencji na przebieg choroby określono na podstawie badania klinicznego ORATORIO [2], w oparciu o które wyznaczono współczynniki hazardu względnego dla

progresji niesprawności i ryzyka względnego dla zmęczenia w celu porównania ocenianej interwencji (OKR) względem BSC.

Ze względu na brak danych wskazujących na zmniejszanie się efektów terapeutycznych OKR w czasie założono, że skuteczność terapii jest stała w czasie. Podobne założenie przyjęto w ramach innych analiz dla MS ocenianych przez NICE i AOTMiT [7, 8, 18, 21, 22].

### 3.3.1. Progresja niesprawności

#### 3.3.1.1. Utrwalona progresja niesprawności

Dane dot. wpływu stosowanej interwencji skompilowano z danymi dot. naturalnego przebiegu choroby (por. rozdz. 3.2.1) uwzględniając oszacowany w ramach badania ORATORIO [2] współczynnik HR dla utrwalonej progresji niesprawności i z jego wykorzystaniem stosownie zmodyfikowano macierz przejść dla naturalnej progresji.

Utrwaloną progresję niesprawności definiowano jako utrzymujący się przez 12 lub 24 tygodnie 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 tyg., jednak nie przez 24 tyg. 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 (Tabela 17).

Tabela 17.  
Współczynnik ryzyka dla utrwalonej progresji niesprawności (CDP24) dla porównania OKR vs BSC

Parametr	Wartość	95% CI	p-wartość
HR	0,75	0,58–0,98	0,04

Progresję niesprawności oceniano także w podgrupie pacjentów w wieku do 50 lat, ze stwierdzoną aktywnością zapalną, tj. obecnością zmian gadolino-zależnych w obrazach T-1 lub z nowymi zmianami T2 (*baseline vs screening*). Analiza przeprowadzona w tej subpopulacji pacjentów wskazała, że to ci chorzy odnoszą największe korzyści kliniczne z terapii OKR. W związku z powyższym, w ramach alternatywnego wariantu przeprowadzono modelowanie dla tak zdefiniowanej subpopulacji pacjentów.



Tabela 18.

Współczynnik ryzyka dla utrwalonej progresji niesprawności (CDP24) dla porównania OKR vs BSC – pacjenci w wieku do 50 lat, ze stwierdzoną aktywnością zapalną<sup>a</sup>

Parametr	Wartość	95% CI
HR	■	■

a) obecność zmian gadolino-zależnych w obrazach T-1 lub z nowymi zmianami T2 (*baseline vs screening*)

### 3.3.1.2. Obniżenie sprawności kończyn górnych

Istotną statystycznie przewagę OKR nad BSC wykazano również dla odsetka pacjentów z 20% pogorszeniem wyniku testu 9 kołków i 9 otworów (9HPT) (Tabela 19). Oszacowany współczynnik hazardu względnego skompilowano z danymi dotyczącymi naturalnej częstości występowania obniżenia sprawności kończyn górnych.

Tabela 19.

Współczynnik ryzyka dla odsetka pacjentów z 20% pogorszeniem wyniku 9HPT

Parametr	Wartość	95% CI	p-wartość
HR	0,56	0,41–0,78	<0,001

W ramach analizy wrażliwości rozważono scenariusz, w którym wykluczono wpływ OKR na częstość występowania u chorych obniżenia sprawności kończyn górnych (wariant 4).

### 3.3.2. Zmęczenie

Wpływ ocenianej interwencji na odsetek pacjentów doświadczających zmęczenia określono na podstawie badania ORATORIO. W badaniu oceniono odsetek pacjentów z wynikiem  $\geq 38$  pkt. w skali MFIS, oznaczającym zmęczenie [23]. Prawdopodobieństwo uzyskania wyniku  $\geq 38$  pkt. w skali MFIS było istotnie statystycznie mniejsze w grupie pacjentów leczonych OKR w porównaniu do grupy kontrolnej, otrzymującej BSC (Tabela 20). Uzyskany współczynnik ryzyka względnego skompilowano z danymi dot. naturalnego przebiegu choroby w rozważanym aspekcie choroby.

Tabela 20.

Współczynnik ryzyka dla odsetek pacjentów z wynikiem MFIS  $\geq 38$  pkt. w 120. tygodniu terapii

Parametr	Wartość	95% CI	p-wartość
RR	0,83	0,73–0,95	0,0133

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono brak wpływu OKR na odsetek pacjentów doświadczających zmęczenia (wariant 4).

### 3.3.3. Śmiertelność

Dane z badań klinicznych nie pozwalają na określenie wpływu stosowanych interwencji na śmiertelność. W badaniu ORATORIO raportowano 4 zgony w ramieniu OKR i 1 zgon w ramieniu BSC [2]. 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). Przy stosowaniu OKR progresja choroby jest wolniejsza niż w przypadku braku terapii modyfikującej leczenie, 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 do stanu EDSS 9. 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 i 0).

Dodatkowo uwzględniono przerywanie terapii z innych przyczyn (m.in. z powodu zdarzeń niepożądanych) zgodnie z wynikami raportowanymi w badaniu klinicznym [2], na podstawie których określono roczne prawdopodobieństwo przerwania terapii OKR na poziomie 7,06%. Dane przyjęte w modelu uwzględniają wszystkie przyczyny przerwania leczenia, również z powodu braku skuteczności.

## 3.5. Zdarzenia niepożądane

W celu określenia zdarzenia niepożądanych i ich częstości występowania związanych z leczeniem OKR wykorzystano publikację Montalban 2017 [2]. Prezentuje ona wyniki badania klinicznego ORATORIO, w ramach którego pacjenci z PPMS otrzymywali OKR lub BSC. W ramach niniejszej analizy uwzględniono zdarzenia niepożądane jakie wystąpiły u chorych otrzymujących ocenianą interwencję, dla których odsetek zachorowania w ciągu roku był większy niż 5%, tj. reakcja w miejscu wkłucia, zapalenie nosogardzieli oraz zakażenie dróg moczowych.

W tabeli poniżej zamieszczono uzyskane dane o prawdopodobieństwie wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych z ciągu 3 lat oraz obliczoną wartość rocznego prawdopodobieństwa (Tabela 21).

Tabela 21.  
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem OKR

Zdarzenia niepożądane	Prawdopodobieństwo wystąpienia w ciągu 3 lat	Prawdopodobieństwo wystąpienia w ciągu roku
Reakcja w miejscu wkłucia	39,92%	15,62%
Zapalenie nosogardzieli	22,63%	8,20%
Zakażenie dróg moczowych	19,75%	7,07%

## 3.6. Użyteczności stanów zdrowia

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

#### 3.6.1.1. Przegląd systematyczny

W celu określenia wartości użyteczności stanów zdrowia chorych ze stwardnieniem rozsianym dokonano systematycznego przeszukania bazy PubMed [24]. Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w aneksie (rozdz. A.1.2). Ze względu na niewystarczający zakres danych dla przeszukania ukierunkowanego na PPMS, dodatkowo przeprowadzono przeszukanie bez zawężenia do tej postaci choroby. Ponadto 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, *time trade off*) lub metodą loterii (SG, *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, ponieważ dane z tego kwestionariusza umożliwiają wyznaczenie wartości użyteczności z zakresu 0-1 przy użyciu odpowiednich algorytmów (np. Brazier 2002 [25]). Jednakże ze względu na wystarczającą ilość danych uzyskanych innymi metodami, finalnie w analizie nie uwzględniono badań, w których zastosowano tę metodę oceny jakości życia.

Dostosowywany model ekonomiczny uwzględnia użyteczności dla 10 stanów zdrowia w zależności od stopnia zaawansowania choroby wyrażonego w skali EDSS dla PPMS. W analizie wykorzystano dane jedynie z badań, na podstawie których możliwe było wyznaczenie wartości użyteczności dla wszystkich stanów zdrowia. 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 [26]) składających się na jedno, kompleksowe opracowanie dotyczące kosztów MS oraz jakości życia pacjentów zamieszkujących kraje europejskie. W ramach tego badania przeanalizowano dane z 10 państw (Austria [27], Belgia [28], Szwecja [29], Niemcy [30], Włochy [31], Holandia [32], Hiszpania [33], Szwajcaria [34], Wielka Brytania [35] i Francja [36]), 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 [37]). Badaniem zostały objęte następujące państwa: Włochy [38], Austria [39], Rosja [40], Szwecja [41], Szwajcaria [42], Belgia [43], Niemcy [44], Czechy [45], Francja [46], Hiszpania [47], Węgry [48], Dania [49], Portugalia [50], Wielka Brytania [51], Holandia [52] oraz Polska [53]. W każdym z tych państw zastosowano metodę pośrednią badania jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D z wykorzystaniem norm brytyjskich [54]. 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 [55, 56].

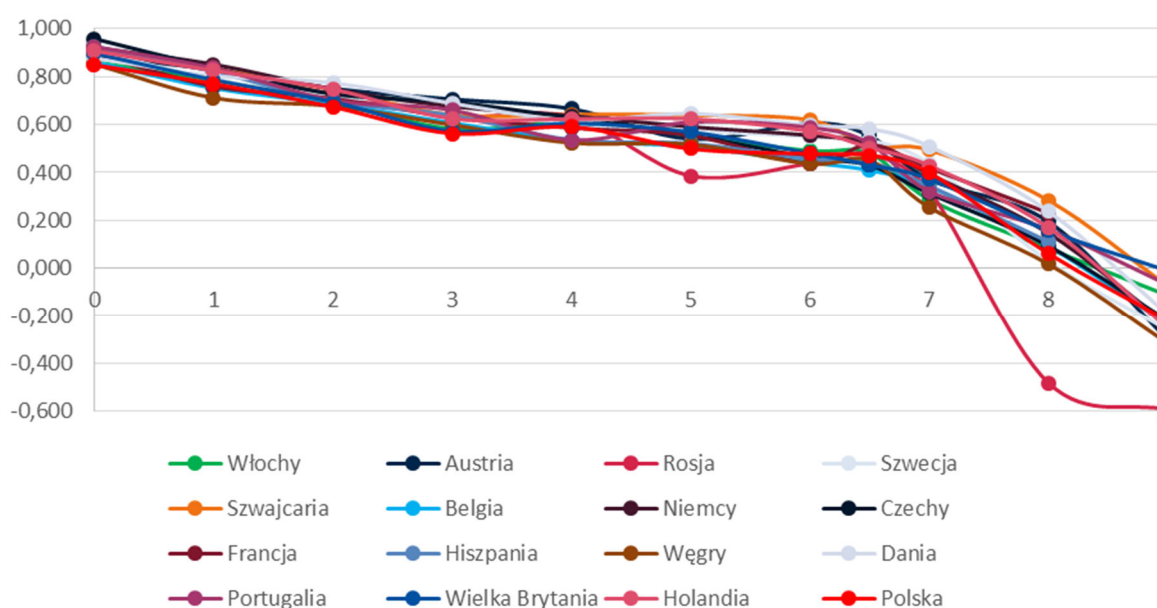
Zestaw danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów ze MS w cyklu publikacji Kobelt 2017 [37] stanowi aktualizację danych z cyklu Kobelt 2006 [26], dlatego w dalszej części rozdziału przedstawiono szczegółowe dane dla poszczególnych państw jedynie z nowszego opracowania. Dane źródłowe wraz z wynikami uśrednionymi dla użyteczności zgodnych z normami brytyjskimi przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 22) oraz na poniższym wykresie (Wykres 2). Wyniki uzyskane w poszczególnych krajach są względnie spójne.

**Tabela 22.**  
**Użyteczności EQ-5D stanów zdrowia pacjentów ze MS 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	-

Państwo	N	Punkcja w skali EDSS										
		0	1	2	3	4	5	6	6,5	7	8	9
Węgry	501	0,853	0,712	0,677	0,599	0,524	0,517	0,436	0,451	0,254	0,017	-0,318
Dania	830	0,878	0,804	0,774	0,689	0,619	0,646	0,597	0,582	0,509	0,237	-0,195
Portugalia	459	0,926	0,837	0,702	0,661	0,535	0,611	0,588	0,521	0,321	0,162	-0,069
Wielka Brytania	772	0,898	0,787	0,695	0,573	0,605	0,569	0,480	0,431	0,373	0,157	-0,011
Holandia	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 2.  
Użyteczności EQ-5D zgodnie z normami brytyjskimi pacjentów ze MS w państwach europejskich (Kobelt 2017)



W ramach przeprowadzonego przeszukania odnaleziono także badanie Orme 2007 [57] 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 23).

Tabela 23.  
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]

<b>Parametr</b>	<b>Współczynnik</b>	<b>95% przedział ufności</b>
<b>EDSS 4</b>	-0,260	[-0,354; -0,167]
<b>EDSS 5</b>	-0,352	[-0,444; -0,260]
<b>EDSS 6</b>	-0,412	[-0,505; -0,319]
<b>EDSS 6,5</b>	-0,408	[-0,502; -0,314]
<b>EDSS 7-7,5</b>	-0,573	[-0,670; -0,477]
<b>EDSS 8-8,5</b>	-0,919	[-1,017; -0,820]
<b>EDSS 9-9,5</b>	-1,065	[-1,210; -0,919]
<b>PPMS</b>	-0,033	[-0,067; 0,002]

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 aneksie (rozdz. A.1.2). Wartości użyteczności stanów zdrowia raportowane w wymienionych badaniach przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 24).

**Tabela 24.**  
**Użyteczności stanów zdrowia pacjentów ze MS, 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>																				
<b>Ahmad 2017 [58]</b>	EQ-5D-3L	0,69 (EDSS 0–3,5)					0,50 (EDSS 4–6)					0,35 (EDSS 6,5–9,5)								
<b>Brola 2016 [59]</b>	EQ-5D	0,78 (EDSS 0–3,5)					0,58 (EDSS 4–9)													
<b>Fisk 2005 [60]</b>	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	
<b>Fogarty 2013 [61]</b>	EQ-5D-5L	0,88	0,80	–	0,75	–	0,67	–	0,61	–	0,54	–	0,46	–	0,31	–	-0,09	–	-0,22	
	RRMS <sup>f</sup>	0,897	0,763	–	0,719	–	0,523	–	0,596	–	0,438	–	0,502	–	–	–	–	–	–	
<b>Hawton 2016 [62]</b>	PPMS <sup>f</sup>	–	–	–	–	–	0,595	–	–	–	0,525	–	0,500	–	0,365	–	-0,067	–	–	
	Wszyscy pacjenci <sup>g</sup>	0,846	0,762	–	0,711	–	0,608	–	0,609	–	0,531	–	0,496	–	0,392	–	0,025	–	–	
<b>Kobel 2006 [26]</b>	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)			
<b>Kobel 2017 [37]</b>	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	
	RRMS	0,870	0,799	–	0,705	–	0,574	–	0,610	–	0,518	–	0,458	0,462	0,297	–	-0,049	–	-0,195	
<b>Orme 2007 [57]</b>	PPMS	0,837	0,766	–	0,672	–	0,541	–	0,577	–	0,485	–	0,425	0,429	0,264	–	-0,082	–	-0,228	
<b>Karampampa 2012 [63]</b>	EQ-5D	0,767 (EDSS 0–3)					–	0,569 (EDSS 4–6,5)					0,275 (EDSS 7–9)							
<b>Kobel 2000 [64]</b>	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)		
<b>Moore 2004 [65]</b>	EQ-5D	–	–	–	–	–	0,74 (EDSS 3–6)					0,59 (EDSS > 6)								
<b>Pentek 2012 [66]</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 [67]</b>	EQ-5D	–	–	–	–	–	0,71	–	0,66	–	0,52	–	0,49	–	–	0,35	–	–	–	

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
Putzki 2009 [68]	EQ-5D	0,87	0,84	–	0,77	–	0,68	–	0,65	–	0,59	–	0,51	–	0,35 (EDSS ≥7)				
Reese 2013 [69]	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	–	–	–	–	–
Ruutiainen 2016 [70]	EQ-5D	0,951	0,878	–	0,751	–	0,700	–	0,686	–	0,587	–	0,596	0,483	0,431	–	0,143	–	0,143
Svendsen 2012 [71]	EQ-5D	–	0,80	–	0,76	–	0,70	–	0,62	–	0,54	–	0,44	–	0,21	–	0,14	–	0,06
Takemoto 2015 [72]	EQ-5D-3L	0,731 (EDSS 0–3)					0,492 (EDSS 4–6,5)					0,299 (EDSS 7–9)							
Versteegh 2016 [73]	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>																			
Fisk 2005 [60]	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
Tappenden 2009 [74]	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	–
Grima 2000 [75]	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>																			
Brola 2016 [59]	VAS	0,724 (EDSS 0–3,5)					0,571 (EDSS 4–9)												
Fisk 2005 [60]	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
Hawton 2016 [62]	RRMS <sup>f</sup>	0,701	0,716	–	0,677	–	0,602	–	–	–	0,692	–	0,591	–	–	–	–	–	–
	PPMS <sup>f</sup>	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0,553	–	–	–	–	–	–
	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 [76]	VAS	0,68 (EDSS ≤3)					0,52 (EDSS 3,5–6)					0,17 (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>Kohlmann 2013 [77]</b>	VAS	0,90	0,83	–	0,76	–	0,64	–	0,68	–	0,51	–	0,51	–	0,52	–	0,47	–	0,72
<b>Reese 2013 [69]</b>	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	–	–	–	–	–
<b>Ruutiainen 2016 [70]</b>	VAS	0,901	0,834	–	0,733	–	0,697	–	0,701	–	0,567	–	0,557	0,561	0,573	–	0,472	–	0,472
<b>Svendsen 2012 [71]</b>	VAS	–	0,78	–	0,75	–	0,67	–	0,61	–	0,57	–	0,51	–	0,53	–	0,38	–	–
<b>Prosser 2003 [78]</b>	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  $\geq 10$  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 [3], 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 [57], Fisk 2005 [60], Fogarty 2015 [61], Svendsen 2012 [71], Hawton 2016 [62], Ruutinen 2016 [70] oraz Selmaj 2017 [53] (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 niesprawności mierzonym wg skali EDSS.

W dwóch spośród siedmiu finalnie uwzględnionych badań (Orme 2007, Hawton 2016) znajdują się dane różnicujące użyteczności stanów zdrowia w zależności od postaci choroby, w tym PPMS. W pozostałych badaniach, w badanych grupach chorych znajdują się chorzy zarówno z PPMS, jak RRMS 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 podgrupy pacjentów z postacią PPMS. Dane te są jednak niekompletne i obejmują jedynie 5 stanów EDSS dla tej postaci MS. W badaniu Orme 2007 stworzono model zależności użyteczności m.in. od EDSS oraz typu MS. Możliwe było zatem wyznaczenie wartości użyteczności dla PPMS we wszystkich stanach. Wartości użyteczności dla PPMS w zależności od stopnia zaawansowania choroby wyrażonego w skali EDSS wyznaczone na podstawie badania Orme 2007 przedstawiono poniżej (Tabela 25).

**Tabela 25.**  
Wartości użyteczności dla PPMS w zależności od stopnia zaawansowania choroby wyrażonego w skali EDSS wyznaczone na podstawie badania Orme 2007

Postać choroby	Punktacja w skali EDSS									
	0	1	2	3	4	5	6 <sup>a</sup>	7	8	9
PPMS	0,837	0,766	0,672	0,541	0,577	0,485	0,427	0,264	-0,082	-0,228

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

Dane dotyczące użyteczności w zależności od EDSS dla polskich pacjentów ze MS zostały zawarte w publikacji Selmaj 2017 [53]. W ramach badania prezentowano użyteczności dla pacjentów z MS ogółem, tj. bez wyszczególnienia postaci choroby. Odsetek pacjentów z PPMS w badanej grupie 411 polskich pacjentów wynosił 18%. Przedstawiono tam wartości zarówno z uwzględnieniem brytyjskich norm użyteczności (Dolan 1996 [54]) jak i polskich (Golicki 2010 [55, 56]). Uzyskane na ich podstawie dane wskazują, iż polski algorytm wyznaczania użyteczności daje wyższe wyniki w porównaniu z brytyjskim algorytmem (Tabela 26).

**Tabela 26.**  
**Użyteczności EQ-5D stanów zdrowia pacjentów ze MS w Polsce (Selmaj 2017)**

Normy użyteczności	Punkcja 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	0,59	0,499	0,475	0,399	0,061	-0,221
<b>Różnica</b>	0,078	0,109	0,145	0,175	0,168	0,171	0,192	0,217	0,266	0,251

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

### 3.6.1.2. Dane z badania ORATORIO

Obniżenie sprawności kończyn górnych w wyższych stanach EDSS oraz zmęczenie są to czynniki, które mogą być szczególnie uciążliwe dla pacjentów z PPMS. Skala EDSS może nie odzwierciedlać wpływu tych czynników na jakość życia pacjenta, ponieważ koncentruje się ona na progresji niesprawności związanej z poruszaniem się pacjenta, zwłaszcza przy wyższych wartościach.

W związku z powyższym na potrzeby oryginalnego modelu przeprowadzono analizę mającą na celu zbadanie wpływu na użyteczności poszczególnych miar oceniających aktywność choroby u pacjentów z PPMS na podstawie danych otrzymanych z badania klinicznego ORATORIO. Wykorzystano model liniowy z powtarzanymi pomiarami do zbadania związków pomiędzy użytecznościami a stanami EDSS, istotnie klinicznym obniżeniem sprawności kończyn górnych, istotnie klinicznym zmęczeniem, płcią, wiekiem oraz miejscem prowadzenia terapii (region). Istotnie kliniczne obniżenie sprawności kończyn górnych zdefiniowano jako 20% pogorszenie wyniku w teście 9HPT, natomiast dla zmęczenia jako istotne klinicznie uznano otrzymanie co najmniej 38 punktów w MFIS. Model pełny zawierał wszystkie wymienione zmienne oraz ich ograniczenie do stanu EDSS 5 lub wyższego. Najlepsze dopasowanie modelu do danych otrzymano przy użyciu metody krokowej wstecznej. Końcowe wyniki przeprowadzonej analizy zamieszczono w publikacji Daigl 2017 [79]. Jakość życia przedstawiono za pomocą kwestionariusza EQ-5D z wykorzystaniem norm brytyjskich. W tabeli poniżej zamieszczono wyniki uzyskane w poszczególnych krokach analizy. (Tabela 27)

**Tabela 27.**  
**Wartości użyteczności otrzymane z modelu dla danych z badania ORATORIO**

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

Wyniki badania ORATORIO podają wyniki łączne dla zakresów EDSS 1–2,5 oraz EDSS 7–8,5. Należy zauważyć, że liczebność pacjentów w tych stanach w tym badaniu jest niewielka w porównaniu z liczebnością pozostałych stanów EDSS 3–6. Ponadto w grupie pacjentów z EDSS 1–2,5 aż 92% chorych charakteryzowało się poziomem niesprawności EDSS 2–2,5, a 62% spośród pacjentów z EDSS 7–8,5 stanowili pacjenci w stanie EDSS 7–7,5. W celu wyznaczenia użyteczności do analizy podstawowej, dla stanów EDSS 2–7 przyjęto wartości wprost z badania ORATORIO. Użyteczność dla stanów EDSS 0, 1, 8 i 9 przyjęto na podstawie badania Orme 2007 [57] (por. Tabela 23).

Ostateczne wartości użyteczności dla stanów EDSS uzyskane na podstawie badania ORATORIO przedstawiono poniżej (Tabela 29).

**Tabela 28.**  
**Użyteczności EQ-5D stanów zdrowia pacjentów z MS – badanie ORATORIO**

Postać choroby	Punkcja w skali EDSS									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>PPMS</b>	0,837 <sup>a</sup>	0,766 <sup>a</sup>	0,79	0,74	0,68	0,66	0,60	0,43	-0,082 <sup>a</sup>	-0,228 <sup>a</sup>
<b>SE</b>	0,048	0,051	0,027	0,014	0,015	0,019	0,014	0,042	0,053	0,076

a) wartość z badania Orme 2007

### 3.6.1.3. Podsumowanie

Biorąc pod uwagę wyniki przeprowadzonej analizy, w której wykazano istotny statystycznie wpływ zmęczenia oraz dla stanów EDSS 5 i wyższych obniżenia sprawności kończyn górnych na wartości użyteczności pacjentów z PPMS, zdecydowano w ramach analizy podstawowej przyjąć w modelu dane otrzymane z badania klinicznego ORATORIO. Pozwoli to na uwzględnienie efektywności OKR względem BSC w punktach końcowych: 20% pogorszenie wyniku w 9HPT oraz uzyskanie co najmniej 38 punktów w MFIS, dla których wykazano znamienne statystycznie przewagę ocenianej interwencji.

Ostateczne wartości użyteczności przyjęte w analizie podstawowej przedstawiono poniżej (Tabela 29).

**Tabela 29.**  
**Użyteczności EQ-5D stanów zdrowia pacjentów z PPMS – badanie ORATORIO**

Parametr	Wartość	CI 95%	SE
<b>Stany zdrowia</b>			
<b>EDSS 0</b>	0,84 <sup>a</sup>		
<b>EDSS 1</b>	0,77 <sup>a</sup>		
<b>EDSS 2</b>	0,79	[0,74; 0,84]	0,02715
<b>EDSS 3</b>	0,74	[0,71; 0,77]	0,01422
<b>EDSS 4</b>	0,68	[0,65; 0,71]	0,01463
<b>EDSS 5</b>	0,66	[0,63; 0,70]	0,0192
<b>EDSS 6</b>	0,60	[0,58; 0,63]	0,01444
<b>EDSS 7</b>	0,43	[0,37; 0,51]	0,04174
<b>EDSS 8</b>	-0,08 <sup>a</sup>		
<b>EDSS 9</b>	-0,23 <sup>a</sup>		
<b>Zmiana użyteczności</b>			
<b>Obniżenie sprawności kończyn górnych i EDSS ≥5</b>	-0,06	[-0,11; -0,01]	0,02573
<b>Zmęczenie</b>	-0,15	[-0,17; -0,13]	0,01209

a) przyjęto taką samą wartość użyteczności jak w badaniu Orme 2007

W ramach analizy wrażliwości przyjęto dane uzyskane z przeprowadzonego przeglądu systematycznego. Odnalezione użyteczności nie pozwalają na określenie wpływu związanego

z obniżeniem sprawności kończyn górnych u pacjentów w stanie EDSS 5 i wyższym oraz zmęczenia. W związku z tym uwzględnienie spadków użyteczności związanych z wyżej wymienionymi czynnikami może potencjalnie prowadzić do podwójnego uwzględnienia ich wpływu na jakość życia. Fakt ten stanowi ograniczenie przeprowadzonych analiz wrażliwości.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono następujące źródła danych:

- Orme 2007 – badanie stanowiące źródło danych dla użyteczności w szeregu dotychczasowych analiz dla RRMS ocenianych przez NICE i AOTMiT; raportowane dane pozwalają również na określenie użyteczności dla PPMS,
- Selmaj 2017 – jedyne badanie prezentującym użyteczności dla poszczególnych stopni EDSS wśród polskich pacjentów z MS; w badaniu tym użyteczności prezentowane są bez wyróżnienia wartości dla poszczególnych postaci choroby, w tym PPMS,
- Fisk 2005 i Fogarty 2013 – uwzględniają minimalne oraz maksymalne różnice w wartościach użyteczności pomiędzy poszczególnymi stopniami niesprawności, co pozwala na możliwe szerokie przetestowanie wpływu wartości użyteczności na wyniki analizy (Tabela 30).

**Tabela 30.**  
**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

W tabeli poniżej zestawiono rozważane scenariusze analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem. (Tabela 31)

**Tabela 31.**  
**Użyteczności – analiza wrażliwości**

Scenariusz	Dane		
<b>Wariant 3a</b>	Orme 2007 [57]	Tabela 25	Użyteczności dla PPMS, wyznaczone dla wszystkich stanów
<b>Wariant 3b</b>	Selmaj 2017 [53]	Tabela 26	Użyteczności wyznaczone na grupie polskich pacjentów
<b>Wariant 3c</b>	Fisk 2005 [60]	Tabela 30	Wariant minimalny
<b>Wariant 3d</b>	Fogarty 2013 [61]	Tabela 30	Wariant maksymalny

W ramach analizy wrażliwości rozważono brak uwzględnienia spadków użyteczności związanych z obniżeniem sprawności kończyn górnych dla stanów EDSS 5 i wyżej oraz zmęczenia (Wariant 4).

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

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

W celu wyznaczenia spadku użyteczności stanu zdrowia opiekunów chorych z MS w zależności od stopnia niesprawności 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 [80]. 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 [18, 57], 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 przeskaldowana w odniesieniu do stanu EDSS 9 (Tabela 32).

**Tabela 32.**  
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 [81] oraz analizie ekonomicznej dla natalizumabu ocenionej przez agencję NICE [18]. W przeprowadzonym przeszukaniu (rozdz. A.1.2) nie odnaleziono alternatywnych danych dotyczące wpływu stopnia niesprawności chorych z MS na jakość życia ich opiekunów. Wyznaczone spadki użyteczności zastosowano w analizie podstawowej z perspektywy społecznej (Tabela 33).

**Tabela 33.**  
**Spadki użyteczności opiekunów pacjentów z MS związane ze stopniem niesprawności**

Postać choroby	Punkcja w skali EDSS									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
PPMS	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 (Wariant 5).

### 3.6.3. Spadki użyteczności związane z 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 modelu otrzymanym od Zamawiającego, których źródłem jest analiza ekonomiczna daclizumabu (NICE) [8]. Dane te zawierały spadki użyteczności dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz czas ich trwania w zależności od stopnia nasilenia – łagodnego lub ciężkiego. W tabeli poniżej zamieszczono dane otrzymane z oryginalnego modelu (Tabela 34).

**Tabela 34.**  
**Spadki użyteczności związane z zdarzeniami niepożądanymi**

Zdarzenie niepożądane	Łagodne		Ciężkie		Średni spadek użyteczności	Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych w ciągu roku
	Zmiana użyteczności	Czas trwania [dni]	Spadek użyteczności	Czas trwania [dni]		
Reakcja w miejscu wkłucia	0	1	0	7	0	15,62%
Zapalenie nosogardzieli	0	7	0	14	0	8,20%
Zakażenie dróg moczowych	-0,1	5	-0,1	5	-0,00137	7,07%

Jedynie zakażenie dróg moczowych wiązało się z spadkiem użyteczności, dodatkowo wartość tego spadku nie zależała od stopnia nasilenia zakażenia. W związku z tym mnożąc spadek użyteczności właściwy dla okresu utrzymania się zakażenia przez prawdopodobieństwo wystąpienia w ciągu całego oraz części roku, przez którą trwa zakażenie uzyskano, że średnioroczny spadek użyteczności związany z występowaniem zdarzeń niepożądanych w terapii OKR wynosi -0,0001.



### 3.7. Koszty

#### 3.7.1. Koszty leków

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

#### 3.7.2. Koszty monitorowania terapii

Przyjęto, że koszty monitorowania terapii OKR będą na tym samym poziomie co koszty monitorowania terapii w RRMS w ramach programów lekowych B.29 i B.46. Koszty monitorowania terapii określono na podstawie zarządzenia Nr 25/2018/DGL Prezesa NFZ [83]. Dane przyjęte w analizie zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 36).

Tabela 36.  
Koszty monitorowania terapii

Kod	Nazwa procedury	Punkty NFZ	Cena punktu [zł]	Koszt [zł]
5.08.08.0000036	Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego	1297,92	1	1 297,92
5.08.08.0000053	Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego	1297,92	1	1 297,92

Przyjęto, że w ramieniu BSC nie ma kosztów związanych z monitorowaniem terapii, co jest założeniem konserwatywnym. Uznano, że wszystkie koszty monitorowania mieszczą się w kosztach stanów zdrowia.

### 3.7.3. Koszty podania leków

Dawkowanie produktu leczniczego Ocrevus® przyjęto zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego:

- dawka początkowa: 600 mg w dwóch oddzielnych infuzjach dożylnych po 300 mg w odstępie dwóch tygodni,
- kolejne dawki: pojedyncza infuzja 600 mg co 6 miesięcy [84].

Dodatkowo w celu zmniejszenia częstotliwości i nasilenia reakcji związanych z wlewem, przed każdą dawką konieczne jest zastosowanie dwóch następujących schematów premedykacji:

- 100 mg metyloprednizolonu (lub jego odpowiednika) dożylnie, około 30 minut przed każdą infuzją produktu leczniczego Ocrevus®,
- lek antyhistaminowy na około 30–60 minut przed każdą infuzją produktu leczniczego Ocrevus® [84].

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.

Koszty podania leków określono na podstawie zarządzenia Nr 25/2018/DGL Prezesa NFZ [83]. Zestawienie kosztów jednostkowych uwzględnionych świadczeń oraz rocznych kosztów podania zaprezentowano w poniższych tabelach (Tabela 37, Tabela 38).

**Tabela 37.**  
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

**Tabela 38.**  
Koszty podania OKR uwzględnione w analizie

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]
3 hospitalizacje	486,72	1 460,16	2 hospitalizacje	486,72	973,44

### 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 niesprawności dla chorych z MS: Orlewska 2005 [85], opracowanie AOTMiT z roku 2007 [86], Szmurło 2014 [87] oraz Selmaj 2017 [37, 53]. Finalnie w analizie uwzględniono dane z dwóch najnowszych spośród odnalezionych prac, odrzucono natomiast dwa pozostałe opracowania.

Badanie Orlewska 2005 [85] 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 niesprawnością. Opracowanie AOTM z roku 2007 [86] 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 [37, 53] oraz Szmurło 2014 [87] 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 [88–92],
- dla kosztów społecznych dane dotyczące przeciętnych wynagrodzeń na rok 2016 (brak dostępnych danych pozwalających na poprawne przeliczenie na ceny z 2017 roku) [93–97] oraz kosztów transportu.

W poniższych tabelach (Tabela 39, Tabela 40) 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 [98, 99]. W analizie przyjęto, że koszt transportu regulowany jest rozporządzeniem Ministra Transportu. Ponieważ ostatnie rozporządzenie w tej sprawie opublikowano w roku 2007 [100], zaś dane w analizowanych pracach kosztowych dotyczą lat 2015 i 2012, uznano, że koszt związany z transportem w tych badaniach jest aktualny.

**Tabela 39.**  
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 40.**  
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
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 [37, 53]

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 niesprawności 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 DMT,
- 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,

- o koszt zakupu wyposażenia medycznego,
- o koszt krótkoterminowych zwolnień lekarskich,
- o koszt wcześniejszych emerytur (ograniczenie produktywności wynikające z przejścia na wcześniejszą emeryturę).

Zgodnie z przedstawioną metodyką badania w celu obliczenia kosztów stanów zdrowia związanych z niesprawnością 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 41) oraz z perspektywy społecznej (Tabela 42).

**Tabela 41.**  
**Koszty niesprawności 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
Opieka ambulatoryjna	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 42.**  
**Społeczne koszty niesprawności – 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
Opieka formalna	0	668	0	445	223	445	1 113	445	3 338	27 817
Opieka nieformalna	334	667	2 003	4 450	3 338	6 676	7 566	14 019	21 808	42 503
Wyposażenie medyczne	0	0	222	1 113	1 335	667	2 226	2 448	4 006	2 225
Zwolnienia lekarskie	334	1 780	1 558	1 335	668	1 335	0	0	0	0
Wcześniejsze emerytury	0	1 558	3 338	11 127	17 580	17 358	34 604	37 608	42 948	53 408

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 39, Tabela 40). Dla kosztów ponoszonych przez płatnika i

pacjentów (Tabela 41) 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 [87]. Na tej podstawie przyjęto, że w zależności od stanu zdrowia chorego, koszt płatnika publicznego stanowi od 100% do 76% wszystkich kosztów niesprawności 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 46).

W poniższej tabeli (Tabela 43) zestawiono zaktualizowane wartości parametrów kosztowych związanych z leczeniem niesprawności ponoszonych przez płatnika publicznego i pacjentów.

**Tabela 43.**  
Koszty niesprawności 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 niesprawności (Tabela 42) 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 [37, 53].

W poniższej tabeli (Tabela 44) zestawiono zaktualizowane wartości parametrów kosztowych związanych z leczeniem niesprawności z perspektywy społecznej (tylko wydatki społeczne).

**Tabela 44.**  
**Spółeczne koszty niesprawności – 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

### Szmarło 2014 [87]

W pracy Szmarło 2014 autorzy opracowania oszacowali m.in. koszt związany z niesprawnością 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 [101]). Do wyceny świadczeń wykorzystano dane o kosztach jednostkowych poszczególnych świadczeń w Polsce w roku 2012.

Wyniki z opracowania Szmarło 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 niesprawności 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 który 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 Szmarło 2014 znajduje się w poniższej tabeli (Tabela 45).

**Tabela 45.**  
**Koszty niesprawności w badaniu Szmarło 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 46).

**Tabela 46.**  
**Koszty niesprawności 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 39, Tabela 40). Dla kosztów ponoszonych przez płatnika lub płatnika i pacjentów (Tabela 46) przypisano wskaźnik zmiany cen dla towarów i usług związanych ze zdrowiem równy 104,3. W poniższej tabeli (Tabela 47) zestawiono zaktualizowane wartości parametrów kosztowych związanych z leczeniem niesprawności ponoszonych przez płatnika publicznego i pacjentów.

**Tabela 47.**  
**Koszty niesprawności 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 niesprawności związanych wyłącznie z perspektywą społeczną, tj. koszty bezpośrednie niemedyce oraz koszty pośrednie, zostały przeprowadzone obliczenia z wykorzystaniem następujących wartości wskaźników i indeksów cen:

- dla kosztów bezpośrednich niemedyce 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 48) zestawiono zaktualizowane wartości parametrów kosztowych związanych z leczeniem niesprawności z perspektywy społecznej (tylko wydatki społeczne).

**Tabela 48.**  
**Społeczne koszty niesprawności – dane z badania Szmurło 2014 [zł]**

Kategoria / EDSS	0	1	2	3	4	5	6 <sup>a</sup>	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 49) zestawiono podsumowanie przeprowadzonych obliczeń. Roczne koszty niesprawności 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 49.**  
**Koszty niesprawności – 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>Społeczna<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>Społeczna<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 (rozumiane jako koszty alternatywne)

### 3.7.5. Koszty zdarzeń niepożądanych

Zdarzenia niepożądane i ich częstości występowania określono w oparciu o dane z publikacji Montalban 2017 [2] raportującej wyniki badania klinicznego ORATORIO (por. rozdz. 3.5).

W celu określenia kosztów leczenia przyjęto konserwatywnie, że leczenie zapalenia nosogardzieli oraz zakażenia dróg moczowych wiąże się z hospitalizacją pacjenta. Hospitalizacje wyceniono zgodnie z Zarządzeniem 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ [102]. W przypadku reakcji w miejscu wkłucia założono leczenie ambulatoryjne ze względu na łagodniejszy charakter zdarzenia (około 97% przypadków w stopniu nasilenia łagodnym lub umiarkowanym). Koszt wizyty ambulatoryjnej określono na podstawie Zarządzenia 22/2018/DSOZ Prezesa NFZ [103] (Tabela 51).

**Tabela 50.**  
Koszty hospitalizacji związane z zdarzeniami niepożądanymi dla OKR

Zdarzenie niepożądane	Grupa JGP <sup>a</sup>	Koszt NFZ
Zapalenie nosogardzieli	C57 - Inne choroby gardła, uszu i nosa	1 190 zł
Zakażenie dróg moczowych	L07 – Zakażenia nerek lub dróg moczowych	1 298 zł

a) JGP – Jednородne Grupy Pacjentów

**Tabela 51.**  
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 194,52 zł.

**Tabela 52.**  
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Prawdopodobieństwo wystąpienia w ciągu roku	Koszt NFZ
Reakcja w miejscu wkłucia	15,62%	33 zł
Zapalenie nosogardzieli	8,20%	1 190 zł
Zakażenie dróg moczowych	7,07%	1 298 zł
<b>Średni koszt</b>		<b>194,52 zł</b>



[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

#### 4.2.2. Perspektywa NFZ + pacjent

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

### 4.2.3. Perspektywa społeczna

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

### 4.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości

#### 4.3.1. Perspektywa NFZ

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

#### 4.3.2. Perspektywa NFZ + pacjent

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

### 4.3.3. Perspektywa społeczna

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

#### 4.4. Wyniki dla subpopulacji pacjentów w wieku do 50 lat ze stwierdzoną aktywnością zapalną

[Redacted text]



[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

## 5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

### 5.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Tabela 80.  
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 (dożywotni) (rozdz. 2.6)	26 lat (rozdz. 2.6)	W celu spełnienia wytycznych AOTMiT w ramach analizy wrażliwości uwzględniono alternatywny horyzont czasowy, będący medianą przeżycia w ramieniu interwencji ocenianej.
3a	Użyteczności stanów EDSS (ORATORIO)	Badanie Orme 2007 (Tabela 25)	W celu zbadania wpływu użyteczności na wyniki analizy, w ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant minimalnych i maksymalnych różnic, a także użyteczności wyznaczone na podstawie polskich danych (Selmaj 2017) oraz dane z badania Orme 2007.
3b		Selmaj 2017 (Tabela 26)	
3c		Wariant minimalny (Tabela 30)	
3d		Wariant maksymalny (Tabela 30)	
4	Spadek użyteczności związany z obniżeniem sprawności kończyn górnych oraz zmęczeniem	Brak wpływu tych zdarzeń na użyteczności	W celu zbadania wpływu na wyniki analizy uwzględnienia w modelu zdarzeń: obniżenia sprawności kończyn górnych (EDSS ≥5) i zmęczenia przetestowano scenariusz, w którym przyjęto brak wpływu wystąpienia tych zdarzeń na użyteczności stanów zdrowia pacjentów z PPMS.
5	Spadek użyteczności stanu zdrowia opiekunów (uwzględnione, rozdz. 3.6.2)	Nieuwzględnione (rozdz. 3.6.2)	Analiza wpływu uwzględnienia spadku użyteczności opiekunów pacjentów na wyniki analizy z perspektywy społecznej
6a	Efektywność terapii – CDP24 (wariant średni, Tabela 17)	Wariant minimalny (Tabela 17)	W celu zbadania wpływu efektywności terapii na wyniki analizy, w ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant minimalny i maksymalny (dolny i górny kraniec przedziału ufności).
6b		Wariant maksymalny (Tabela 17)	
7	Koszty stanów zdrowia (Selmaj 2017) (Tabela 49)	Szurto 2014 (Tabela 49)	Ze względu na zidentyfikowanie dwóch wiarygodnych badań kosztowych dla MS, w ramach analizy wrażliwości testowano wpływ przyjęcia alternatywnych danych na wyniki analizy.
8	Zdarzenia niepożądane (uwzględnione, rozdz. 3.5)	Nieuwzględnione koszty i spadki użyteczności dla zdarzeń niepożądanych dla OKR (rozdz. 3.5)	W badaniach klinicznych większość zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny. W konsekwencji koszty i spadki użyteczności z nimi związane są znikome w stosunku do innych kategorii kosztowych. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wariant, w którym nie uwzględniono zdarzeń niepożądanych dla OKR.

## 5.2. Wyniki

### 5.2.1. Perspektywa NFZ

Wzrost		Ciężar ciała		Ciężar ciała w stosunku do wzrostu			+
Wzrost	Wzrost	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Wzrost	Wzrost	Wzrost	
1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1

### 5.2.2. Perspektywa NFZ + pacjent

[Redacted Title]

Wzrost		Ciężar ciała		Ciężar ciała w stosunku do wzrostu			+
Wzrost	Wzrost	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Wzrost	Wzrost	Wzrost	
1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1

[Redacted Title]

Wzrost		Ciężar ciała		Ciężar ciała w stosunku do wzrostu			+
Wzrost	Wzrost	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Wzrost	Wzrost	Wzrost	
1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1

Kryterium oceny	Leczenie standardowe		Leczenie badane		Wartość			Skala
	Opis	Wartość	Opis	Wartość	Skala	Skala	Skala	
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								

### 5.2.3. Perspektywa społeczna

[Redacted Title]

Kryterium oceny	Leczenie standardowe		Leczenie badane		Wartość			Skala
	Opis	Wartość	Opis	Wartość	Skala	Skala	Skala	
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11								
12								

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

### 5.3. 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 87).

**Tabela 87.**  
Podsumowanie analizy wrażliwości – wartości ICUR w wariantach optymistycznych i pesymistycznych [zł]

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

## 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. [3]

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, A.3).

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 2 analizy ekonomiczne dla okrelizumabu stosowanego u pacjentów z PPMS.

W poniższej tabeli zestawiono wyniki niniejszej analizy oraz wyniki analizy Suh 2016 (Tabela 88).

**Tabela 88.**  
Porównanie wyników analizy Suh 2016 z niniejszą analizą

Analiza ekonomiczna	$\Delta$ QALY
Niniejsza analiza	■
Suh 2016 [104]	8,97

Wyniki i założenia analizy Suh 2016 [104] zaprezentowane zostały jedynie w formie abstraktu, brak jest zatem możliwości porównania jej metodyki z założeniami niniejszej analizy i wyjaśnienia przyczyn różnic w wynikach. Wynik analizy wydaje się nierealistycznie wysoki, w tym kontekście wyniki niniejszej analizy mają charakter konserwatywny.



Struktura modelu oraz większość danych wejściowych w analizie CADTH 2018 [105] jest taka sama jak w niniejszej analizie. W celu przeprowadzenia porównania dostosowano model do założeń kanadyjskiej analizy:

- przyjęto stopę dyskontową 1,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- uwzględniono przerywanie terapii gdy EDSS  $\geq 7$ ,
- nie uwzględniono wpływu obniżenia sprawności kończyn górnych oraz zmęczenia na jakość życia i przyjęto użyteczności zgodne z analizą CADTH 2018 (na podstawie ORATORIO oraz Orme 2007).

W poniższej w tabeli zestawiono wyniki niniejszej analizy oraz CADTH 2018 (Tabela 89).

**Tabela 89.**  
Porównanie wyników analizy CADTH 2018 z niniejszą analizą – QALY

Analiza ekonomiczna	OKR	BSC	OKR vs BSC
Niniejsza analiza	■	■	■
Niniejsza analiza – po dostosowaniu założeń	■	■	■
CADTH 2018	12,49	11,76	0,72

Wyniki otrzymane w modelu wykorzystanym w niniejszej analizie (po dostosowaniu założeń) są zbliżone do wartości raportowanych w odnalezionej publikacji.

### 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 obserwacyjnych.

W wyniku przeszukania bazy PubMed oraz zasobów Internetu nie zidentyfikowano badań, które pozwoliły na ocenę zgodności wyników z modelu oraz danych empirycznych. W przypadku braku badań obserwacyjnych oceniających skuteczność OKR, związane jest to z niedawną rejestracją leku w Europie. Z kolei dla danych z ramienia BSC wśród publikacji opisujących naturalny przebieg PPMS nie odnaleziono danych, które umożliwiłyby porównanie wyników modelu z rzeczywistą praktyką kliniczną.

## 7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[Redacted content]

### Wnioski

Obecnie w Polsce nie jest refundowany żaden preparat z grupy leków immunomodulujących, zatem jedynym komparatorem dla OKR w populacji docelowej jest BSC. W konsekwencji uwzględnienie kosztów związanych z terapią OKR w sposób oczywisty implikuje wyniki przekraczające przyjęty próg opłacalności. 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.

Stosowanie OKR skutecznie opóźnia pogłębianie się niesprawności pacjentów, mając przez to duży wpływ na poprawę ich funkcjonowania społecznego. Przeprowadzona analiza w subpopulacji pacjentów w wieku do 50 lat wskazała, że to ci chorzy odnoszą największe korzyści kliniczne z terapii OKR, co przekłada się na sferę ekonomiczną poprzez poprawę ich aktywności w sferze zawodowej

Aktualnie w Polsce, pacjenci z PPMS nie mają dostępu do skutecznych terapii pozwalających na spowolnienie progresji niesprawności. Jest to populacja o niezaspokojonych potrzebach medycznych,

która potrzebuje skutecznej terapii. Okrelizumab, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, będzie jedyną skuteczną opcją terapeutyczną dla pacjentów z populacji docelowej.

## 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.
- 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.
- 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 dla PPMS. 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 pacjentów. W konsekwencji przyjęto, że podział kosztów będzie na takim samym poziomie jak w innym odnalezionym źródle danych kosztowych (Szmurło 2014).
- W strukturze modelu, ze względu na postać choroby (PPMS) nie uwzględniono możliwości występowania rzutów. W badaniu ORATORIO, u 5% chorych w ramieniu OKR oraz u 11% w ramieniu BSC zaobserwowano występowanie rzutów choroby. Z danych z bazy MSBase wynika, że u około 8% chorych, wystąpił w późniejszym czasie rzut choroby. W świetle wyników badania ORATORIO należy zaznaczyć, że nieuwzględnienie kosztów i spadków użyteczności jakie wiążą się z rzutem choroby jest podejściem konserwatywnym.
- Nie odnaleziono opublikowanych danych dot. odsetków pacjentów, u których występuje obniżenie sprawności kończyny górnej lub zmęczenie w zależności od stanu progresji choroby. W konsekwencji, w celu uwzględnienia wpływu ww. czynników na jakość życia pacjentów przyjęto dane zaimplementowane w oryginalnym modelu.

## 9. DYSKUSJA

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności okrelizumabu w terapii dorosłych pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego.

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.

Model wykorzystany w niniejszej analizie jest pierwszym modelem wykorzystanym do oceny efektywności kosztowej terapii w PPMS. Ze względu na zbliżony przebieg modelowanej choroby w porównaniu z częstszym typem MS, jakim jest RRMS, model zbudowano w sposób analogiczny jak modele dla RRMS oceniane przez AOTMiT i NICE. Struktura oparta została o progresję choroby mierzoną w skali EDSS, od której zależne są śmiertelność, jakość życia i koszty.

Modelowanie przeprowadzono w oparciu o zidentyfikowane dane o naturalnym przebiegu choroby zmodyfikowane o parametry efektywności porównywanych interwencji uzyskane na podstawie analizy efektywności klinicznej. W zakresie naturalnego przebiegu choroby wykorzystano najbardziej wiarygodne dane dla PPMS. Wpływ terapii OKR na naturalny przebieg choroby określono na podstawie badania randomizowanego ORATORIO.

Użyteczności stanów zdrowia określono spójnie z dotychczasowymi analizami dla MS. 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 danych dla PPMS. W ramach analizy podstawowej przyjęto dane z badania ORATORIO. Analiza danych z badania ORATORIO wykazała, że poza progresją niesprawności na jakość życia wpływają również takie czynniki jak sprawność kończyn górnych i zmęczenie. W konsekwencji, w przeciwieństwie do alternatywnych źródeł danych, uwzględnienie użyteczności z ORATORIO pozwala na oddzielne określenie użyteczności dla progresji niesprawności oraz innych czynników. 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 niesprawnością. Zidentyfikowano kilka opublikowanych opracowań kosztów związanych z MS, przy czym w analizie uwzględniono najnowsze opracowanie opublikowane w 2017 roku.

Okrelizumab jest pierwszym zarejestrowanym skutecznym lekiem w terapii PPMS. W konsekwencji, porównanie przeprowadzone z aktualną praktyką kliniczną, w ramach której nie stosuje się leczenia aktywnego prowadzi do wysokich kosztów inkrementalnych. Jest to związane z faktem, iż średni czas terapii wynosi (zgodnie z przeprowadzonym modelowaniem) 10,6 lat. W konsekwencji ocena zasadności finansowania okrelizumabu u pacjentów z PPMS jedynie przez pryzmat efektywności kosztowej jest niewłaściwe. Należy zwrócić uwagę, że koszty NFZ to nie jedyne koszty, jakie ponosi budżet państwa w związku z terapią stwardnienia rozsianego. Konsekwencją niesprawności, której ograniczenie lub opóźnienie jest możliwe dzięki zastosowaniu okrelizumabu, jest ograniczenie aktywności zawodowej osób chorych. W analizie podjęto próbę oceny kosztów społecznych tego ograniczenia, nie było możliwe jednak przeprowadzenie analizy z perspektywy sektora finansów publicznych. Tym samym – brak jest w analizie danych dotyczących potencjalnych oszczędności dla finansów publicznych wynikających z ograniczenia świadczeń rentowych i społecznych dla osób z niesprawnością. Przeprowadzona analiza w subpopulacji pacjentów w wieku do 50 lat wskazała, że to ci chorzy odnoszą największe korzyści kliniczne z terapii OKR, co przekłada się na sferę ekonomiczną poprzez poprawę ich aktywności w sferze zawodowej

## 10. BIBLIOGRAFIA

1. Rogóż-Sitek A, Barchańska M, Ryś P, Ryś P. (2018) Analiza problemu decyzyjnego. Ocrevus® w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego. HTA Consulting 2018.
2. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, Seze J de, Giovannoni G, Hartung H-P, Hemmer B, Lublin F, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Sauter A, i in. (2017) Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 376(3):209–220.
3. 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).
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> (8.11.2017).
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. 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).
7. 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).
8. NICE. Daclizumab for treating relapsing-remitting multiple sclerosis [ID827]. Single Technology Appraisal. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta441/documents/committee-papers>.
9. 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-poziomie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,4.html> (8.11.2017).
10. Tremlett H, Zhao Y, Rieckmann P, Hutchinson M. (2010) New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. *Neurology* 74(24):2004–2015.
11. Butzkueven H, Chapman J, Cristiano E, Grand'Maison F, Hoffmann M, Izquierdo G, Jolley D, Kappos L, Leist T, Pöhlau D, Rivera V, Trojano M, Verheul F, Malkowski JP. (2006) MSBase: an international, online registry and platform for collaborative outcomes research in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 12(6):769–774.
12. MSBase Neuro-Immunology Registry. Dostęp: <https://www.msbase.org/>.
13. 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.
14. 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>.
15. Główny Urząd Statystyczny. Tablice trwania życia 1990-2016. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html> (8.11.2017).
16. 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.
17. Pokorski RJ. (1997) Long-term survival experience of patients with multiple sclerosis. *J Insur Med* 29(2):101–106.
18. (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>.
19. (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>.

20. Sadovnick AD, Ebers GC, Wilson RW, Paty DW. (1992) Life expectancy in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology* 42(5):991–994.
21. (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>.
22. (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>.
23. Larson RD. (2013) Psychometric properties of the modified fatigue impact scale. *Int J MS Care* 15(1):15–20.
24. Home - PubMed - NCBI. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (8.11.2017).
25. 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.
26. Kobelt G. (2006) Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 77(8):918–926.
27. 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.
28. Kobelt G. (2006) Costs and quality of life for patients with multiple sclerosis in Belgium. *Eur J Health Econ* 7 Suppl 2:S24–33.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.



46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. Hawton A, Green C. (2016) Health Utilities for Multiple Sclerosis. *Value Health* 19(4):460–468.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. Reese JP, Wienemann G, John A, Linnemann A, Balzer-Geldsetzer M, Mueller UO, Eienbröker 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.

70. 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.
71. 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.
72. 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:.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. Daigl M, Bennett I, McDougall F, Singh Jhuti G. Impact of Disease Activity Measures on Health Utilities in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *20th Annual European Congress of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)*; 2017; Glasgow, UK. .
80. 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>.
81. Gani R, Giovannoni G, Bates D, Kembal 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.
82. Kostrzewska K, Mazur K, Drzał R. (2018) Analiza wpływu na budżet. Ocrevus® w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego. HTA Consulting 2018.
83. Zarządzenie Nr 25/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 marca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-252018dgl,6743.html> (22.3.2018).
84. 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).
85. Orlewska E, Mierzejewski P, Zaborski J, Kruszewska J, Wicha W, Fryze W, Drozdowski W, Skibicka I, Mirowska-Guzel D, Czlonkowski A, Czlonkowska A. (2005) A prospective study of the financial costs of multiple sclerosis at different stages of the disease. *Eur. J. Neurol.* 12(1):31–39.
86. Agencja Oceny Technologii Medycznych. (2007) Analiza kosztów-żyteczności 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).
87. 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.
88. 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).
89. 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).
90. 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).
91. 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).

92. 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).
93. 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\\_wynagrodzenia\\_i\\_ivkw\\_2012.zip](http://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5474/1/9/4/pw_zatrudnienie_wynagrodzenia_i_ivkw_2012.zip) (21.11.2017).
94. 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).
95. 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).
96. 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).
97. 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).
98. Kalkulator wynagrodzeń (płac) brutto-netto – Bankier.pl. Dostęp: <https://www.bankier.pl/narzedzia/kalkulator-placowy> (21.11.2017).
99. Kalkulator płac (brutto-netto) Money.pl. Dostęp: <https://www.money.pl/podatki/kalkulatory/plac/> (21.11.2017).
100. 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).
101. 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.
102. Zarządzenie nr 119/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1192017dsoz,6695.html>.
103. Zarządzenie Nr 22/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-222018dsoz,6739.html> (15.2.2018).
104. Suh K, Carlson JJ, Garrison LP. (2016) Projecting the potential cost effectiveness of ocrelizumab versus standard care in primary progressive multiple sclerosis patients under alternative pricing scenarios. ISPOR 21st Annual International Meeting. Dostęp: <https://www.ispor.org/ScientificPresentationsDatabase/Presentation/64718?pdfid=45859> (8.11.2017).
105. (2018) CADTH COMMON DRUG REVIEW Pharmacoeconomic Review Report Ocrelizumab (Ocrevus). Dostęp: [https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0542\\_Ocrevus\\_PPMS\\_PE\\_Report.pdf](https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0542_Ocrevus_PPMS_PE_Report.pdf).
106. Cost-Effectiveness Analysis Registry. Dostęp: <http://healtheconomics.tuftsmedicalcenter.org/cear4/Home.aspx> (8.11.2017).
107. Centre for Reviews and Dissemination. Dostęp: <https://www.york.ac.uk/crd/> (8.11.2017).
108. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. Dostęp: <https://www.ispor.org/> (8.11.2017).
109. The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Dostęp: <https://www.cadth.ca/> (8.11.2017).
110. National Institute for Health and Care Excellence. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/> (8.11.2017).
111. Scottish Medicine Consortium. Dostęp: <http://www.scottishmedicines.org.uk/> (8.11.2017).
112. Pharmaceutical Benefits Scheme. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/participants/pbac> (8.11.2017).
113. Cochrane Library. Dostęp: <http://www.cochranelibrary.com> (8.11.2017).
114. 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).
115. 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).
116. 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).
117. 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).
118. 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).
119. 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).
120. 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).
121. 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).
122. Gilenya®(fingolimod) w leczeniu chorych naszybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postać 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).
123. 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).
124. 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).
125. 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).
126. 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).
127. 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\\_powyzej\\_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_powyzej_60_mies_AE_20140424.pdf).
128. 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.....	26
Tabela 2.	Ocena danych z badania ORATORIO z ramienia BSC oraz rejestru MSBase.....	28
Tabela 3.	Charakterystyka populacji .....	30
Tabela 4.	Liczby zaobserwowanych poszczególnych przejść – analiza 1 .....	31
Tabela 5.	Macierz przejść- analiza 1 .....	31
Tabela 6.	Wartości AIC modeli Markowa z i bez zmiennych towarzyszących – analiza 1.....	32
Tabela 7.	Liczby zaobserwowanych poszczególnych przejść – analiza 2.....	32
Tabela 8.	Macierz przejść – analiza 2 .....	32
Tabela 9.	Wartości AIC modeli Markowa z i bez zmiennych towarzyszących – analiza 2.....	33
Tabela 10.	Macierz przejść – pacjenci w wieku ≤ 50 lat – analiza 1.....	34
Tabela 11.	Macierz przejść – pacjenci w wieku ≤ 50 lat – analiza 2.....	34
Tabela 12.	Częstości występowania obniżenia sprawności kończyn górnych u pacjentów z PPMS .....	35
Tabela 13.	Częstości występowania zmęczenia u pacjentów z PPMS .....	36
Tabela 14.	Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej .....	36
Tabela 15.	Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia chorych z PPMS i postaci rzutowej MS (Kingwell 2012).....	38
Tabela 16.	Zależność śmiertelności od stanu EDSS – mnożniki – dane przyjęte w analizie.....	39
Tabela 17.	Współczynnik ryzyka dla utrwalonej progresji niesprawności (CDP24) dla porównania OKR vs BSC .....	40
Tabela 18.	Współczynnik ryzyka dla utrwalonej progresji niesprawności (CDP24) dla porównania OKR vs BSC – pacjenci w wieku do 50 lat, ze stwierdzoną aktywnością zapalną <sup>a</sup> .....	41
Tabela 19.	Współczynnik ryzyka dla odsetka pacjentów z 20% pogorszeniem wyniku 9HPT .....	41
Tabela 20.	Współczynnik ryzyka dla odsetek pacjentów z wynikiem MFIS ≥38 pkt. w 120. tygodniu terapii .....	41
Tabela 21.	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem OKR .....	43
Tabela 22.	Użyteczności EQ-5D stanów zdrowia pacjentów ze MS w Europie (Kobelt 2017).....	44
Tabela 23.	Wartości współczynników regresji dla użyteczności z badania Orme 2017.....	45
Tabela 24.	Użyteczności stanów zdrowia pacjentów ze MS, w zależności od punktacji w skali EDSS w odnalezionych badaniach .....	47
Tabela 25.	Wartości użyteczności dla PPMS w zależności od stopnia zaawansowania choroby wyrażonego w skali EDSS wyznaczone na podstawie badania Orme 2007 .....	50
Tabela 26.	Użyteczności EQ-5D stanów zdrowia pacjentów ze MS w Polsce (Selmaj 2017).....	51
Tabela 27.	Wartości użyteczności otrzymane z modelu dla danych z badania ORATORIO .....	51
Tabela 28.	Użyteczności EQ-5D stanów zdrowia pacjentów z MS – badanie ORATORIO.....	53
Tabela 29.	Użyteczności EQ-5D stanów zdrowia pacjentów z PPMS – badanie ORATORIO .....	53
Tabela 30.	Zestawy użyteczności uwzględnione w analizie ekonomicznej w analizie wrażliwości – wariant minimalny i maksymalny.....	54
Tabela 31.	Użyteczności – analiza wrażliwości.....	54
Tabela 32.	Liczba godzin w ciągu doby, gdy wymagana jest pomoc opiekuna.....	55
Tabela 33.	Spadki użyteczności opiekunów pacjentów z MS związane ze stopniem niesprawności.....	56
Tabela 34.	Spadki użyteczności związane z zdarzeniami niepożądanymi .....	56
Tabela 35.	.....	57
Tabela 36.	Koszty monitorowania terapii.....	57
Tabela 37.	Świadczenia związane z podaniem leków.....	58
Tabela 38.	Koszty podania OKR uwzględnione w analizie.....	58

Tabela 39.	Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 2012-2017 na podstawie danych GUS .....	60
Tabela 40.	Wartość przeciętnego wynagrodzeń w roku 2012, 2015 i 2016 oraz obliczone na tej podstawie wskaźniki zmiany .....	60
Tabela 41.	Koszty niesprawności ponoszone przez płatnika i pacjentów – dane z badania Selmaj 2017 [zł] .....	61
Tabela 42.	Společne koszty niesprawności – dane z badania Selmaj 2017 [zł] .....	61
Tabela 43.	Koszty niesprawności ponoszone przez płatnika i pacjentów – dane w analizie ekonomicznej na podstawie Selmaj 2017 [zł] .....	62
Tabela 44.	Společne koszty niesprawności – dane w analizie ekonomicznej na podstawie Selmaj 2017 [zł] .....	63
Tabela 45.	Koszty niesprawności w badaniu Szmurło 2014 [zł] .....	63
Tabela 46.	Koszty niesprawności z perspektywy NFZ oraz NFZ + pacjent z badania Szmurło 2014 [zł] .....	64
Tabela 47.	Koszty niesprawności z perspektywy NFZ oraz NFZ + pacjent – dane w analizie ekonomicznej na podstawie Szmurło 2014 [zł] .....	64
Tabela 48.	Společne koszty niesprawności – dane z badania Szmurło 2014 [zł] .....	65
Tabela 49.	Koszty niesprawności – podsumowanie danych wykorzystanych w analizie ekonomicznej [zł] .....	65
Tabela 50.	Koszty hospitalizacji związane z zdarzeniami niepożądanymi dla OKR .....	66
Tabela 51.	Koszt wizyty specjalistycznej .....	66
Tabela 52.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych .....	66
	.....	67
	.....	67
	.....	68
	.....	68
	.....	68
	.....	69
	.....	69
	.....	69
	.....	70
	.....	70
	.....	70
	.....	70
	.....	71
	.....	71
	.....	71
	.....	71
	.....	72
	.....	72
	.....	72
	.....	72
	.....	72
	.....	72
	.....	73
	.....	73
	.....	75
	.....	78
	.....	80
	.....	81
	.....	81
	.....	82
	.....	82
Tabela 80.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości .....	83

[REDACTED]	84
[REDACTED]	84
[REDACTED]	85
[REDACTED]	85
[REDACTED]	86
[REDACTED]	87
Tabela 87. Podsumowanie analizy wrażliwości – wartości ICUR w wariantach optymistycznych i pesymistycznych [zł] .....	87
Tabela 88. Porównanie wyników analizy Suh 2016 z niniejszą analizą.....	88
Tabela 89. Porównanie wyników analizy CADTH 2018 z niniejszą analizą – QALY .....	89
Tabela 90. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku .....	105
Tabela 91. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed (w tym MEDLINE) .....	108
Tabela 92. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej .....	109
Tabela 93. Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia pacjentów z PPMS w bazie PubMed (w tym MEDLINE) .....	110
Tabela 94. Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w bazie PubMed (w tym MEDLINE) .....	110
Tabela 95. Charakterystyka badań wykorzystanych do wyznaczenia użyteczności stanów zdrowia.....	112
Tabela 96. Strategia wyszukiwania polskich badań kosztowych w bazie PubMed .....	115
Tabela 97. Dane do analizy wpływu na budżet .....	116
Tabela 98. Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego .....	117

## Spis wykresów

Wykres 1. Roczne prawdopodobieństwo progresji z poszczególnych stanów EDSS dla PPMS i RRMS .....	33
Wykres 2. Użyteczności EQ-5D zgodnie z normami brytyjskimi pacjentów ze MS w państwach europejskich (Kobelt 2017).....	45
[REDACTED]	73
[REDACTED]	74
[REDACTED]	74
[REDACTED]	75
[REDACTED]	76
[REDACTED]	76
[REDACTED]	77
[REDACTED]	77
[REDACTED]	78
[REDACTED]	79
[REDACTED]	79
[REDACTED]	80

## Spis rysunków

Rysunek 1. Przebieg choroby w zależności od postaci MS [1] .....	14
Rysunek 2. Struktura modelu .....	19
Rysunek 3. Mediana czasu od diagnozy MS do osiągnięcia stanu EDSS 6 (Tremlett 2010).....	27
Rysunek 4. Zależność śmiertelności i EDSS – dane z analizy dla FIN .....	39
Rysunek 5. Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania bazy PubMed (w tym MEDLINE) .....	109
Rysunek 6. Schemat selekcji publikacji o jakości życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w bazie PubMed (w tym MEDLINE) .....	111



## 12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 90.

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, 3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Załączono
<b>§ 5.3</b>	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Nie dotyczy
<b>§ 5.4</b>	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3. jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy

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:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	██████████
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	██████████
<b>§ 5.6</b>		
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	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	Nie dotyczy
	2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)	
	3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1. nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	
<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. A.1.2, 3.6	
<b>§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:</b>		
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Rozdz. 5.1	
2. uzasadnienie zakresów zmienności	Rozdz. 5.1	
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	Rozdz. 5.1	
<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	

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 PPMS z kosztami i efektami leków opcjonalnych, przeszukano następujące bazy danych:

- PubMed (w tym MEDLINE), [24]
- CEAR (*Cost-Effectiveness Analysis Registry* – rejestr analiz ekonomicznych), [106]
- DARE (*The Database of Abstracts of Reviews of Effects*; wyszukanie przez CRD, *Centre for Reviews and Dissemination*), [107]
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*), [108]
- CADTH (*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), [109]
- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), [110]
- SMC (*Scottish Medicine Consortium*), [111]
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*), [112]
- CL (*The Cochrane Library*). [113]

Przeszukania przeprowadzono w dniu 11 maja 2018 roku. Szczegółowy opis zaimplementowanych strategii oraz wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 91, Tabela 92).

**Tabela 91.**  
**Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed (w tym MEDLINE)**

No.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#4	#1 AND #2 AND #3	10
#3	OCREVUS OR ocrelizumab	192
#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"	1 103 826
#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	410 234

**Data wyszukania: 11 maja 2018**

Tabela 92.

Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej

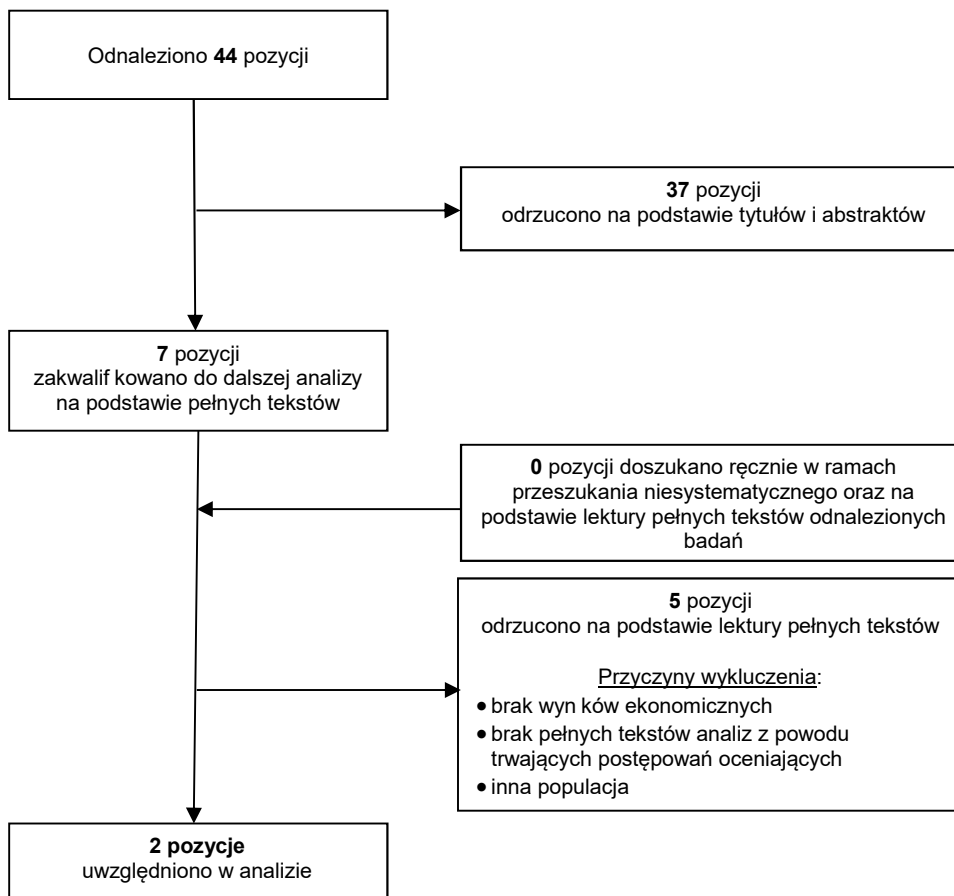
L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników							
		NICE	PBAC	SMC	DARE	CEAR	ISPOR	CADTH	CL
#1	Ocrelizumab	4	5	1	2	0	12	7	3

Data wyszukania: 11 maja 2018

W wyniku przeprowadzonego przeszukania wspomnianych baz danych odnaleziono łącznie 39 publikacje (razem z powtarzającymi się tytułami). Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów i abstraktów, do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 6 pozycji. Ostatecznie do analizy włączono 1 publikację. Schemat selekcji publikacji przedstawiono na poniższym rysunku (Rysunek 5).

Rysunek 5.

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 z PPMS przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy PubMed (w tym MEDLINE) [24]. Przeszukanie przeprowadzono w dniu 27 września 2017. Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 93).

**Tabela 93.**  
**Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia pacjentów z PPMS w bazie PubMed (w tym MEDLINE)**

Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#3	#1 AND #2	33
#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	primary progressive multiple sclerosis OR primary progressive MS OR PPMS	4 494

**Data przeszukania: 27 września 2017**

W przeprowadzonym przeszukaniu nie odnaleziono kompletnych danych o jakości życia pacjentów z PPMS dla wszystkich uwzględnionych w modelu ekonomicznym stanów zdrowia. Dlatego przeprowadzono szersze przeszukanie w bazie PubMed bez zawężenia do rozważanej w niniejszej analizie postaci MS. Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 94). Ponadto przeprowadzono uzupełniające niesystematyczne przeszukanie sieci Internet oraz przegląd referencji pełnych tekstów odnalezionych badań.

**Tabela 94.**  
**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

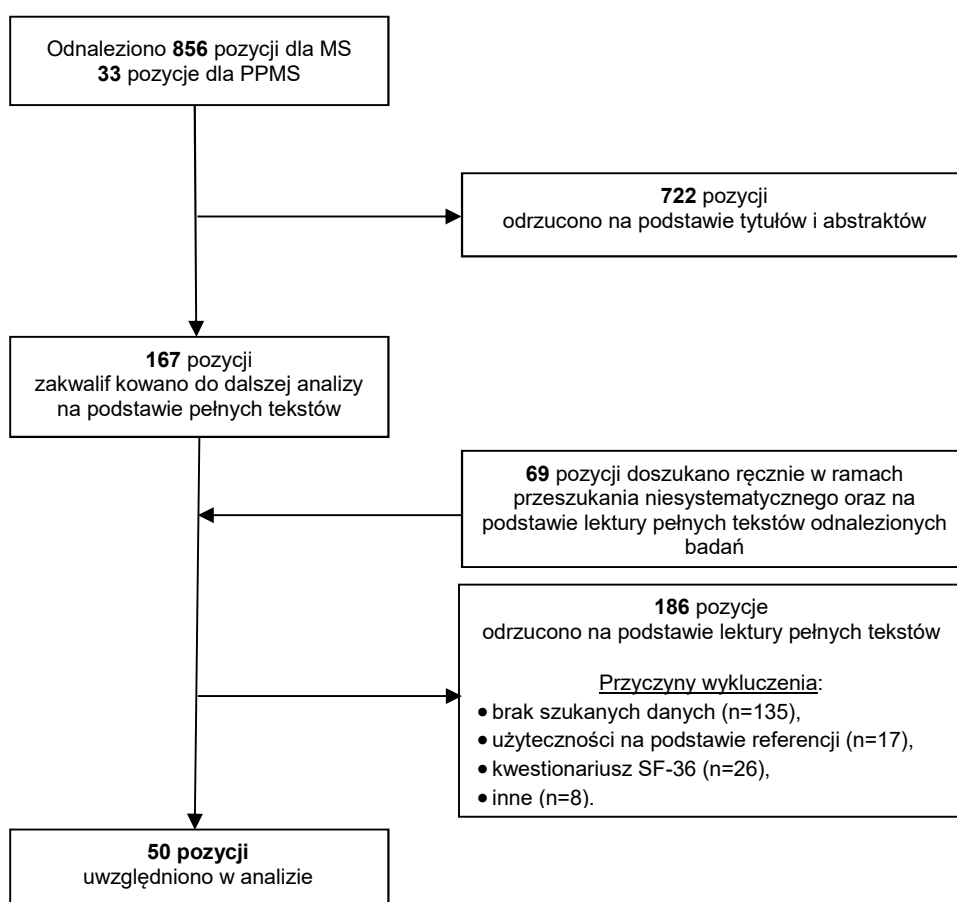
**Data przeszukania: 27 września 2017**

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.

W wyniku przeszukania bazy PubMed odnaleziono 33 publikacje w przeszukaniu dla PPMS oraz 856 publikacji w przeszukaniu dla MS ogółem. 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 50 publikacji których wyniki opisano w rozdziale 3.6.1. Ich szczegółowa charakterystyka znajduje się w poniższej tabeli (Tabela 95).

**Rysunek 6.**  
**Schemat selekcji publikacji o jakości życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w bazie PubMed (w tym MEDLINE)**



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

**Tabela 95.**  
**Charakterystyka badań wykorzystanych do wyznaczenia użyteczności stanów zdrowia**

Badanie	Metoda pomiaru użyteczności	Charakterystyka badania	Przydatność
Orme 2007 [57]	EQ-5D	<b>Cel badania:</b> ocena wpływu progresji niesprawności na jakość życia <b>Badania grupa:</b> ogólna grupa osób z MS, badanie ankietowe <b>Charakterystyka grupy:</b> 2708 osób, średni wiek 51,4 lat, 74,5% kobiet, 59,6% z EDSS w zakresie 4-6,5 <b>Państwo:</b> Wielka Brytania	Analiza podstawowa
Selmaj 2017 [53]	EQ-5D	<b>Publikacja z cyklu Kobelt 2017</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>Charakterystyka grupy:</b> 411 osób, średni wiek 40 lat, 73,5% kobiet, średni EDSS 3,5 <b>Państwo:</b> Polska	Analiza wrażliwości
Fisk 2005 [60]	EQ-5D, HUI-3, SF-6D	<b>Cel badania:</b> ocena przydatności trzech metod pomiaru użyteczności stanów zdrowia ze względu na poziom niesprawności 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, mediana EDSS: 6,0 <b>Państwo:</b> Australia	Analiza wrażliwości
Fogarty 2013 [61]	EQ-5D (wersja 5L)	<b>Cel badania:</b> ocena zależności między niesprawnością w skali 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, średni EDSS 3,6 <b>Państwo:</b> Irlandia	Analiza wrażliwości
Ahmad 2017 [58]	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 [59]	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, średni EDSS 3,2 <b>Państwo:</b> Polska	-
Grima 2000 [75]	HUI	<b>Cel badania:</b> ocena jakości życia u chorych z MS, ocena kosztów leczenia MS, ocena wpływu stopnia niesprawności na jakość życia oraz koszty leczenia <b>Badania grupa:</b> pacjenci rekrutowani do badania podczas regularnych wizyt związanych z leczeniem w różnych stanach zdrowia (odpowiedź, rzut, remisja) <b>Charakterystyka grupy:</b> 195 osób <b>Państwo:</b> Kanada	-
Hawton 2016 [62]	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, średni EDSS 4,3 <b>Państwo:</b> Wielka Brytania	-
Henriksson 2001 [76]	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 <b>Państwo:</b> Szwecja	-



Badanie	Metoda pomiaru użyteczności	Charakterystyka badania	Przydatność
Karampampa 2012 [63]	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, średni EDSS 3,0 <b>Państwo:</b> Kanada	-
Kobelt 2000 [64]	EQ-5D	<b>Cel badania:</b> Analiza ekonomiczna <b>Charakterystyka grupy:</b> 413 osób, średni EDSS 4,93 <b>Państwo:</b> Szwecja	-
Kobelt 2006 [26–36]	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 [37–53]	EQ-5D	<b>Cykl 17 publikacji dla 16 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> Włochy, Austria, Rosja, Szwecja, Szwajcaria, Belgia, Niemcy, Czechy, Francja, Hiszpania, Węgry, Dania, Portugalia, Wielka Brytania, Holandia, Polska	Analiza wrażliwości (Selmaj 2017)
Kohlmann 2013 [77]	EQ-5D, VAS, SF-12	<b>Cel badania:</b> ocena przydatności programu PSP (patient support 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 [65]	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 <b>Państwo:</b> Kanada	-
Parkin 2000 [67]	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 <b>Państwo:</b> Wielka Brytania	-
Pentek 2012 [66]	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, średni EDSS 1,9 <b>Państwo:</b> Węgry	-
Prosser 2003 [78]	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, średni EDSS 2,7; dodatkowo 67 osób z grupy kontrolnej. <b>Państwo:</b> USA	-
Putzki 2009 [68]	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, średni EDSS 2,0 <b>Państwo:</b> Niemcy	-

Badanie	Metoda pomiaru użyteczności	Charakterystyka badania	Przydatność
<b>Reese 2013 [69]</b>	EQ-5D, VAS, inne	<p><b>Cel badania:</b> ocena jakości życia chorych z MS oraz analiza czynników na nie wpływających</p> <p><b>Badania grupa:</b> pacjenci z MS leczeni ambulatoryjnie</p> <p><b>Charakterystyka grupy:</b> 141 osób, średni wiek 41,1 lat, 66% kobiet, średni EDSS 3,5</p> <p><b>Państwo:</b> Niemcy</p>	-
<b>Ruutinen 2016 [70]</b>	EQ-5D, VAS	<p><b>Cel badania:</b> wyznaczenie kosztów i użyteczności pacjentów z MS oraz zbadanie wpływu nasilenia choroby i rzutów na te zmienne</p> <p><b>Badania grupa:</b> pacjenci z rejestru MS</p> <p><b>Charakterystyka grupy:</b> 553 osób, średni wiek 53,8 lat, 78,7% kobiet, średni EDSS 4,0</p> <p><b>Państwo:</b> Finlandia</p>	-
<b>Svendsen 2012 [71]</b>	EQ-5D	<p><b>Cel badania:</b> ocena kosztów leczenia MS oraz ocena jakości życia w zależności od zaawansowania choroby</p> <p><b>Badania grupa:</b> chorzy z MS biorący udział w badaniu ankietowym</p> <p><b>Charakterystyka grupy:</b> 423 osoby, 65,1% kobiet, średni EDSS 4,3</p> <p><b>Państwo:</b> Norwegia</p>	-
<b>Takemoto 2015 [72]</b>	EQ-5D	<p><b>Cel badania:</b> porównanie wartości użyteczności pacjentów z MS przy użyciu norm brazylijskich i brytyjskich</p> <p><b>Badania grupa:</b> dorośli pacjenci z MS zgłaszający się na rutynową wizytę w jednym z ośrodków</p> <p><b>Charakterystyka grupy:</b> 210 osób, średni wiek 40,7 lat, 70% kobiet, 44% z EDSS w zakresie 4-6,5</p> <p><b>Państwo:</b> Brazylia</p>	-
<b>Tappenden 2009 [74]</b>	HUI-3	<p><b>Cel badania:</b> Analiza ekonomiczna</p> <p><b>Badania grupa:</b> chorzy z MS leczeni w jednym ośrodku</p> <p><b>Charakterystyka grupy:</b> 784 osoby</p> <p><b>Państwo:</b> Kanada</p>	-
<b>Versteegh 2016 [73]</b>	EQ-5D	<p><b>Cel badania:</b> ocenę wpływu wykorzystania alternatywnych źródeł wartości użyteczności na wyniki analizy kosztów-efektywności</p> <p><b>Badania grupa:</b> pacjenci z MS</p> <p><b>Charakterystyka grupy:</b> 1295 osoby</p> <p><b>Państwo:</b> Wielka Brytania</p>	-

### A.1.3. Badania kosztowe

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

W celu określenia wartości tych parametrów dokonano przeszukania bazy PubMed [24] zgodnie ze strategią przedstawioną w tabeli poniżej (Tabela 96). Dodatkowo przeanalizowano dane w badaniach odnalezionych w ramach przeszukań przeprowadzonych na potrzeby analizy wpływu na budżet [82] oraz źródła danych w innych polskich analizach ekonomicznych dotyczących stwardnienia rozsianego ocenionych przez AOTMiT w ostatnich latach [6, 7, 114–128].

**Tabela 96.**  
**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
#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 [82]. 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 97).

Tabela 97.  
Dane do analizy wpływu na budżet

Lek	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent	Perspektywa społeczna
<b>Koszty stanów zdrowia</b>			
OKR	■	■	■
BSC	■	■	■
<b>Koszty zdarzeń niepożądanych</b>			
OKR	■	■	■
BSC	■	■	■

### A.3. Odnalezione analizy ekonomiczne

**Tabela 98.**  
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
Suh 2016 [104]	USA	Model Markowa	Perspektywa płatnika publicznego / bd	dożywotni	Pacjenci z PPMS	OKR vs brak aktywnego leczenia	$\Delta$ QALY: 8,97 ICER: 150 485 \$/QALY
CADTH 2018 [105]	Kanada	Model Markowa, CUA	Perspektywa płatnika publicznego koszty: 1,5%, efekty zdrowotne: 1,5%	Dożywotni (56 lat)	Dorośli pacjenci z PPMS	OKR vs BSC	$\Delta$ QALY: 0,72 ICUR (\$/QALY): 285 471