



IGNORANTIA NOCET

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

**Analiza ekonomiczna**  
Wersja 1.2.

**Wykonawca:**

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

**Przygotowano dla:**

Novartis Poland Sp. z o. o.

Warszawa, 1.07.2019

Osoby do kontaktu:

**Cezary Pruszko**

tel.: +48 602 10 44 55  
[cezary.pruszko@mahta.pl](mailto:cezary.pruszko@mahta.pl)

**Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
[michal.jachimowicz@mahta.pl](mailto:michal.jachimowicz@mahta.pl)

**MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-516  
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie  
Rejonowym dla m.st. Warszawy,  
XIII Wydział Gospodarczy  
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173  
NIP: 521-352-90-98  
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:  
5 000,00 PLN  
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:  
mBank  
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontrola jakości;</li> <li>• Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych;</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu;</li> <li>• Koncepcja analizy;</li> <li>• Analiza wrażliwości;</li> <li>• Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych;</li> <li>• Wnioski i dyskusja;</li> <li>•</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analiza wrażliwości;</li> <li>• Analiza kosztów;</li> <li>• Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych;</li> </ul>

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszko i Michała Jachimowicza.

### **Konflikt interesów:**

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

### Spis treści 3

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>9</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>11</b>
<b>1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....</b>	<b>16</b>
<b>2. Strategia analityczna.....</b>	<b>20</b>
<b>3. Perspektywa .....</b>	<b>21</b>
<b>4. Horyzont czasowy .....</b>	<b>23</b>
4.1. Skuteczność kliniczna .....	24
4.1.1. SOT RRSM.....	24
4.1.2. RES RRSM.....	24
4.2. Profil bezpieczeństwa .....	26
4.2.1. SOT RRSM.....	27
4.2.2. RES RRSM.....	27
<b>5. Technika analityczna.....</b>	<b>27</b>
<b>6. Modelowanie.....</b>	<b>29</b>
6.1. Struktura modelu.....	30
6.2. Dane demograficzne .....	35
6.3. Prawdopodobieństwo przerwania terapii w programie lekowym .....	36
6.3.1. Stwierdzenie nieskuteczności terapii .....	36
6.3.2. Stwierdzenie działań niepożądanych powodujących przerwanie leczenia ..	40

---

---

6.4. Prawdopodobieństwo SPSM.....	41
6.5. Prawdopodobieństwo zgonu .....	42
6.6. Postęp niepełnosprawności.....	43
6.6.1. Oszacowanie EDSS chorych na RRSM .....	45
6.6.2. Oszacowanie EDSS chorych na SPSM.....	47
6.6.3. Wzrost niepełnosprawności w czasie rzutu .....	48
6.7. Liczba rzutów .....	48
6.8. Jakość życia w modelu Markowa .....	50
6.8.1. Jakość życia związana ze stopniem niepełnosprawności .....	50
6.8.2. Obniżka jakości życia wynikająca z rzutów.....	56
6.8.3. Jakość życia w stanie ZGON.....	56
6.9. Dyskontowanie.....	56
<b>7. Analiza kosztów.....</b>	<b>57</b>
7.1. Koszt stosowania fingolimodu .....	58
7.2. Interferon Beta .....	61
7.3. Koszt BSC.....	63
7.3.1. Koszt leków z programu B.29. stosowanych po niepowodzeniu leczenia (w ramach BSC).....	64
7.3.2. Koszt leczenia objawowego .....	64
7.3.3. Koszt mitoksantronu.....	66
7.3.4. Podsumowanie kosztu BSC .....	67
7.4. Koszty leczenia SPSM .....	67

---

---

7.5. Koszty leczenia rzutu choroby.....	68
7.6. Podsumowanie kosztów.....	68
<b>8. Założenia i dane wejściowe .....</b>	<b>69</b>
<b>9. Wyniki analizy ekonomicznej.....</b>	<b>71</b>
9.1. Wyniki analizy w wersji z uwzględnieniem RSS.....	72
9.1.1. Wyniki w populacji SOT RRSM .....	72
9.1.2. Wyniki w populacji RES RRSM .....	72
9.2. Wyniki analizy w wersji bez uwzględnienia RSS.....	73
9.2.1. Wyniki w populacji SOT RRSM .....	73
9.2.2. Wyniki w populacji RES RRSM .....	74
<b>10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....</b>	<b>74</b>
10.1. SOT RRSM.....	84
10.1. RES RRSM.....	91
<b>11. Wielokierunkowa analiza wrażliwości .....</b>	<b>98</b>
11.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej .....	100
11.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej) .....	100
<b>12. Walidacja modelu .....</b>	<b>101</b>
12.1. Walidacja wewnętrzna.....	102
12.2. Walidacja konwergencji.....	103
12.3. Walidacja zewnętrzna .....	104
<b>13. Ograniczenia i założenia .....</b>	<b>107</b>

---

---

<b>14. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>108</b>
<b>15. Dyskusja .....</b>	<b>109</b>
<b>16. Załączniki .....</b>	<b>114</b>
16.1. Analiza probabilistyczna spełnienia kryteriów włączenia do programu lekowego	
B.46. ....	114
16.1.1. Cel i koncepcja analizy .....	114
16.1.2. Etapy analizy probabilistycznej.....	116
16.1.3. Rozkłady zmiennych losowych .....	116
16.1.4. Parametryzacja modelu probabilistycznego .....	118
16.1.5. Ocena zależności pomiędzy zmiennymi .....	125
16.1.6. Generowanie zależnych zmiennych losowych.....	130
16.1.7. Kalibracja modelu.....	132
16.1.8. Wyniki analizy probabilistycznej .....	136
16.1.9. Analiza wrażliwości analizy probabilistycznej .....	142
16.1.10. Ograniczenia analizy probabilistycznej.....	144
16.2. Parametry modelu ekonomicznego .....	145
16.2.1. Modelowanie naturalnego przebiegu choroby .....	145
16.2.2. Prawdopodobieństwo wystąpienia SPSM.....	153
16.3. Metoda estymacji odchylenia standardowego na podstawie przedziałów ufności	
158	
16.3.1. Symetryczny przedział ufności .....	158
16.3.2. Asymetryczny przedział ufności .....	159

---

---

16.3.3. Porównanie metod estymacji odchylenia standardowego.....	161
16.4. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych .....	162
16.4.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych ..	162
16.4.2. Strategia wyszukiwania .....	163
16.4.3. Selekcja badań.....	164
16.4.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy .....	165
16.4.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych .....	166
16.5. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą .....	178
16.5.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	178
16.5.2. Strategia wyszukiwania .....	179
16.5.3. Selekcja badań.....	180
16.5.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy .....	181
16.5.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	182
16.6. Ceny leków .....	183
16.6.1. Dawkowanie leków.....	187
16.7. Wyznaczenie kosztów .....	188
16.7.1. Koszt interferonu beta .....	188
16.7.2. Koszt leków z programu B.29. stosowanych po niepowodzeniu leczenia .	189
16.7.3. Koszt leczenia objawowego .....	190

---

---

16.8. Uzasadnienie kwalifikacji technologii wnioskowanej do istniejącej grupy limitowej	
191	
16.9. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	191
<b>17. Spis tabel .....</b>	<b>194</b>
<b>18. Spis rysunków .....</b>	<b>200</b>
<b>19. Bibliografia.....</b>	<b>202</b>

---



## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AIC	ang. Akaike information criterion - kryteria informacyjne Akaike
ALAT	aminotransferaza alaninowa
ALE	alemtuzumab
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
ARR	ang. <i>annualized relapse rate</i> – roczna częstość rzutów
AWA	analiza weryfikacyjna AOTMiT
AWW	wielokierunkowa analiza wrażliwości
b.d.	brak danych
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CTG	centralne twierdzenie graniczne
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CZN	cena zbytu netto
DMT	ang. <i>disease modifying therapy</i> – terapia modyfikująca przebieg choroby
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
EDSS	ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i> – rozszerzona skala niewydolności ruchowej
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
EUR	euro
FD	fumaran dimetylu
FIN	fingolimod
GA	ang. <i>glatiramer acetate</i> – octan glatirameru
GBP	ang. <i>British Pound</i> – funty brytyjskie
Gd	gadolinyl
HR	ang. hazard ratio – współczynnik hazardu
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IFN	interferon beta
IMD	ang. immunomodulatory drugs - leki immunomodulujące
JGP	Jednolite Grupy Pacjentów
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MZ	Minister Zdrowia
NAT	natalizumab
NEDA-3	ang. <i>no evidence of disease activity 3</i> – brak aktywności choroby oceniany za pomocą 3 miar

Skrót	Rozwinięcie
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NS	nieskuteczność leczenia
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PLN	Złoty
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RES	ang. <i>rapidly evolving severe</i> – szybko rozwijająca się, ciężka postać stwardnienia rozsianego
RES RRSM	ang. <i>rapidly evolving severe relapsing-remitting multiple sclerosis</i> – populacja chorych z szybko rozwijającą się, ciężką, nawracająco-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego
RRSM	ustępująco nawracająca postać stwardnienia rozsianego
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SEK	ang. <i>Swedish krona</i> – korona szwedzka
SM	łac. <i>sclerosis multiplex</i> – stwardnienie rozsiane
SMR	ang. <i>standardized mortality ratio</i> – standaryzowany współczynnik umieralności
SOT RRSM	ang. <i>suboptimal therapy group relapsing-remitting multiple sclerosis</i> – populacja chorych z nawracająco-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego mimo stosowania DMT
SPSM	ang. <i>secondary progressive multiple sclerosis</i> – postać wtórnie postępująca stwardnienia rozsianego
TER	teryflunomid

## Streszczenie

### CEL I ZAKRES ANALIZY

Lek Gilenya® jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.46. *Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35), w populacji chorych na stwardnienie rozsiane, u których stwierdzono brak odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia fumaranem dimetylu, interferonem beta, pegylowanym interferonem beta-1a, teryflunomidem lub octanem glatirameru (dalej SOT<sup>1</sup> RRSM<sup>2</sup>) oraz w populacji chorych na szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby (dalej RES<sup>3</sup> RRSM).*

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- 1) [Redacted text]:
  - a. [Redacted text];  
[Redacted text];  
[Redacted text];
  - b. [Redacted text];  
[Redacted text];
- 2) [Redacted text]:
  - a. [Redacted text];
  - b. [Redacted text].

<sup>1</sup> ang. *sub-optimal therapy*

<sup>2</sup> ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*

<sup>3</sup> ang. *rapidly evolving severe*

1)

a.

b.

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

## METODYKA

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

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie fingolimod porównano z komparatorem wskazanym w *Analizie klinicznej*, tj. interferonem beta (IFN). W analizie ekonomicznej nie porównywano się z leczeniem wspomagającym (BSC – ang. *best-supportive care*), ponieważ w praktyce klinicznej dostępne są refundowane aktywne komparatory, czyli leki modyfikujące przebieg choroby, podczas gdy mechanizm działania BSC polega jedynie na łagodzeniu objawów choroby. Podejście takie jest zgodne z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*<sup>4</sup> (par. 4. ust. 4). W analizie ekonomicznej nie wykonano

<sup>4</sup> 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

ponadto porównania z komparatorami zdefiniowanymi w *Analizie problemu decyzyjnego*, dla których nie wykonano porównań lub zestawień w ramach *Analizy klinicznej*.

Do oceny opłacalności stosowania leku Gilenya® względem powyższych komparatorów wykonano analizę użyteczności kosztów (CUA). Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością (QALY).

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY) opracowano model Markowa. W modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty leków, koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty związane z przepisaniem i podaniem leków, koszty leczenia rzutów choroby. [REDACTED]

W związku z uwagami AOTMiT z pisma OT.4331.18.2019.KD.14 zaktualizowano dane refundacyjne NFZ (uwzględniając komunikaty z okresu styczeń-luty 2019). [REDACTED]

zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w 29-letnim horyzoncie czasowym.

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

## **WYNIKI**

### **Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla FIN vs. IFN w populacji SOT RRSM**

[Redacted text block]

### **Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla FIN vs. IFN w populacji RES RRSM**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Zastosowanie fingolimodu związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi, które obejmują wyraźną poprawę jakości życia chorych na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego o wysokiej aktywności (w tym szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Lek Gilenya® jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.46 *Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)*, w populacji chorych na stwardnienie rozsiane, u których stwierdzono brak odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia fumaranem dimetylu, interferonem beta, pegylowanym interferonem beta-1a, teryflunomidem lub octanem glatirameru (dalej SOT<sup>5</sup> RRSM<sup>6</sup>) oraz w populacji chorych na szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby (dalej RES<sup>7</sup> RRSM). [REDACTED]

[REDACTED] W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie obecnie funkcjonujących kryteriów kwalifikacji do leczenia fingolimodem [REDACTED].

**Tabela 1.**  
**Kryteria kwalifikacji do leczenia fingolimodem w ramach programu lekowego B.46.**

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

<sup>5</sup> ang. *sub-optimal therapy*

<sup>6</sup> ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*

<sup>7</sup> ang. *rapidly evolving severe*



<p>[Redacted]</p> <p>a)</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>a)</p> <p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

[Redacted]

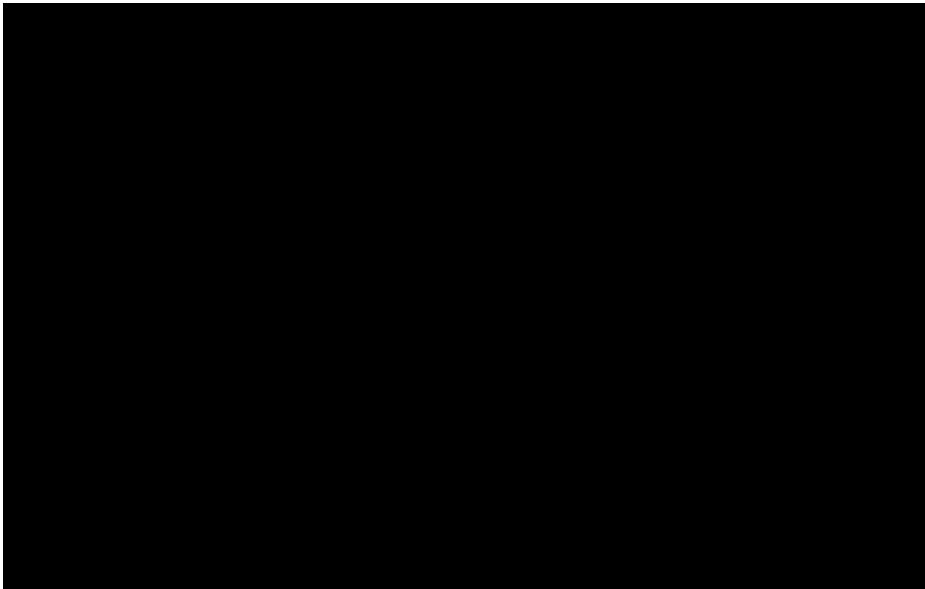
[Redacted]










- [Redacted]

-   
  

Należy podkreślić, że opłacalność stosowania fingolimodu była oceniana przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (dalej AOTMiT) dotychczas w 2012 oraz w 2015 roku. Złożone wówczas zlecenia oceny technologii medycznej dotyczyły finansowania tego leku w

---

populacji chorych na SOT RRSM (w 2012 roku i w 2015 roku) oraz w populacji chorych na RES RRSM (w 2015 roku). W obu przypadkach Prezes AOTMiT rekomendował objęcie wnioskowanej technologii refundacją [85, 86].

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

### Populacja:

- [REDACTED]  
[REDACTED]:
- [REDACTED]  
[REDACTED],
- [REDACTED]  
[REDACTED],

### Interwencja:

- fingolimod (FIN)

### Komparatory:

- interferon beta (IFN),

### Wyniki:

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

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu chorych na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego o wysokiej aktywności (w tym szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby) [36].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej* [35, 36].

---

---

## 2. Strategia analityczna

Niniejsza analiza obejmuje dwie części: analizę probabilistyczną przebiegu choroby oraz analizę właściwą, czyli analizę ekonomiczną.

Analiza probabilistyczna przebiegu choroby obejmuje zebranie danych klinicznych na temat stwardnienia rozsianego oraz skuteczności porównywanych technologii medycznych i opracowanie, tak aby uzyskać wartości parametrów modelu ekonomicznego (np. prawdopodobieństwa kwalifikacji do leczenia).

Druga część obejmuje stworzenie modelu ekonomicznego, który łączy wyniki zdrowotne z kosztami stosowanych technologii w ramach polskiego systemu leczenia stwardnienia rozsianego.

*Analizę ekonomiczną i Analizę wpływu na budżet* wykonano wykorzystując zintegrowany model Markova, opracowany od podstaw (model wykonany *de novo*), który umożliwia dokładne śledzenie chorych rozpoczynających leczenie fingolimodem w *Programie lekowym* oraz za pomocą alternatywnych terapii. Wytyczne *ISPOR 2013* w przypadku chorób przewlekłych, a do takich należy stwardnienie rozsiane, zalecają stosowanie zintegrowanego modelu kosztów-efektywności i wpływu na budżet. Zaletą zintegrowanego modelowania w obu analizach jest zapewnienie, że dane wejściowe i potrzebne założenia są spójne i dzielą większość elementów [47].

W modelu ekonomicznym uwzględniono wyniki porównania dla FIN względem IFN stosowanych w Polsce w leczeniu SOT RRSM oraz RES RRSM. W celu oszacowania prawdopodobieństw przejścia pomiędzy stanami w modelu Markova przeprowadzono analizę probabilistyczną wykorzystując technikę Monte Carlo. W tym celu wygenerowano 10 tysięcy losowych rekordów (pacjentów) w oparciu o parametry rozkładów prawdopodobieństw z badań klinicznych odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* [36]. W modelu Monte Carlo uwzględniono następujące punkty końcowe:

- Liczba rzutów w ciągu roku, w tym:
    - Liczba ciężkich rzutów,
  - Liczba zmian Gd+,
  - Liczba zmian w sekwencji T2,
  - Zmiana EDSS.
-

---

Następnie oszacowano prawdopodobieństwo przejścia, jako odsetek chorych spełniających kryteria kwalifikacji do kolejnej linii leczenia.

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

Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* [36] oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

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

### 3. Perspektywa

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

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [101]);
  - z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [88].
-

Technologia wnioskowana oraz wszystkie uwzględnione w niniejszej analizie komparatory (tj. technologie opcjonalne) są finansowane w ramach aktualnie obowiązującego wykazu leków refundowanych w kategorii dostępności *Leki dostępne w ramach programu lekowego*, co oznacza, że poziom odpłatności tych leków jest zerowy, tj. płatnik publiczny ponosi 100% kosztów związanych z finansowaniem leków, a pacjenci dostają leki bezpłatnie.

Koszty ponoszone przez świadczeniobiorcę są niewielkie i przeważnie nie mają wpływu na wynik analizy, co potwierdzają opublikowane analizy ekonomiczne dla innych leków refundowanych w ramach programów lekowych B.29 oraz B.46. W poniższej tabeli zebrano wyniki ostatnio opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących leczenia stwardnienia rozсіяnego.

**Tabela 2.**  
**Wyniki raportów dotyczących leczenia stwardnienia rozсіяnego składanych do AOTMiT**

Nazwa raportu	Technologie porównywane	ICUR (PLN/QALY)		Cena progowa (PLN)		Rok analizy
		Perspektyw a płatnika publicznego	Perspektyw a wspólna	Perspektyw a płatnika publicznego	Perspektyw a wspólna	
AWA Tysabri [2]	NAT vs. INF+ NAT	186 065	183 218	5 040	5 081	2016
	NAT vs. INF+FIN	151 624	148 583	5 539	5 581	
	NAT vs. GA+NAT	182 286	178 819	5 199	5 242	
	NAT vs. GA+FIN	136 265	132 656	5 769	5 813	
AWA Aubagio [3]	TER vs. INF	70 877,09	68 505,60	4 169,89	4 178,65	2015
AWA Lemtrada [4]	ALE vs. INF	-141 147,31	-145 334,94	57 775,61	58 246,14	2015
AWA Betaferon [5]	INF vs. BSC	134 041,47	133 101,47	b.d.	b.d.	2015
AWA Plegridy [6]	INF beta-1a vs. INF beta-1a i.m.	48 446,31	44 900,39	3 877,41	3 905,82	2015
	INF beta-1a vs. INF beta-1a s.c.	-61 545,45	-65 345,60	4 081,04	4 097,27	
	INF beta-1a vs. INF beta-1b	122 015,23	118 281,36	3 286,61	3 318,60	

Nazwa raportu	Technologie porównywane	ICUR (PLN/QALY)		Cena progowa (PLN)		Rok analizy
		Perspektyw a płatnika publicznego	Perspektyw a wspólna	Perspektyw a płatnika publicznego	Perspektyw a wspólna	
	INF beta-1a vs. GA	14 600,45	10 555,09	4 147,41	4 179,78	

Z powyższej tabeli wynika, że różnica między perspektywami (płatnika publicznego i wspólnej) jest marginalna oraz nie wpływa na wnioskowanie analizy. Należy także zwrócić uwagę, że w analizie weryfikacyjnej dla leku Gilenya [7] z 2017 roku AOTMiT zrezygnował z prezentowania wyników w perspektywie wspólnej, podając, że różnice pomiędzy obiema perspektywami nie przekraczają 0,2%.

W związku z powyższym w niniejszej analizie przedstawiono wyniki z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych przyjmując, że są one tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej.

## 4. Horyzont czasowy

Zgodnie w Wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta [8, 88].

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 11 analiz ekonomicznych dotyczących technologii medycznych stosowanych w SM. Z zestawienia zaprezentowanego w rozdziale 15 (patrz Tabela 46) wynika, że autorzy analiz przyjmują bardzo zróżnicowane założenia dotyczące horyzontu czasowego. Okres projekcji kosztów i efektów zdrowotnych w analizach wynosił od 1 do 50 lat. W połowie odnalezionych analiz horyzont czasowy nie przekraczał 5 lat, w dwóch wynosił 20 lat, w jednej 30 lat i tylko w jednej z nich przyjęto horyzont dożywni wynoszący 50 lat.

Uwzględniając zagraniczną praktykę modelowania przyjęto 29-cio letni horyzont czasowy analizy oraz uznano, że jest on wystarczająco długi, aby ocenić wszystkie istotne różnice w kosztach i efektach zdrowotnych porównywalnych terapii.

---

## 4.1. Skuteczność kliniczna

### 4.1.1. SOT RRSM

Skuteczność FIN w porównaniu z IFN beta-1a i.m. dla chorych z populacji SOT RRSM przedstawiono na podstawie wyników z badania eksperymentalnego *TRANSFORMS* (publikacja *Cohen 2013* uzupełniona danymi z materiałów konferencyjnych *Havrdova 2011*). Okres obserwacji wynosił 12 miesięcy. W ramach porównania analizowano wyniki dla następujących punktów końcowych:

- roczna częstość rzutów;
- progresja choroby (brak postępu niesprawności potwierdzonego po 3 miesiącach na podstawie EDSS);
- zmiany w obrazie MRI:
  - liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd;
  - liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych;
  - zmiana objętości mózgu.

Różnica między FIN a IFN beta-1a i.m. w ocenie rocznej częstości rzutów choroby w badaniu *TRANSFORMS* była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Ocena zmian objętości mózgu po 12 miesiącach okresu obserwacji w badaniu *TRANSFORMS* wykazała również istotną statystycznie różnicę między grupą badaną a grupą kontrolną w obu analizowanych subpopulacjach. Redukcja objętości mózgu była mniejsza w grupie FIN względem IFN.

Wyniki badań pozwalają na wnioskowanie, że **fingolimod jest skuteczniejszą technologią medyczną niż analizowany komparator - IFN.**

### 4.1.2. RES RRSM

#### FIN vs IFN beta

Fingolimod z interferonem beta porównano na podstawie 12-miesięcznego badania eksperymentalnego *TRANSFORMS* oraz 24-miesięcznego badania obserwacyjnego *Prosperini 2016* [82]. Porównanie wyników z badania eksperymentalnego z praktyką kliniczną było utrudnione z uwagi na rozbieżne okresy obserwacji oraz ocenę różniących się punktów

---



końcowych. Ponadto, w badaniu eksperymentalnym oceniano w grupie kontrolnej IFN beta-1a i.m., a w badaniu obserwacyjnym w ramieniu komparatora oceniano łącznie IFN beta-1a i IFN beta-1b.

W okresie 12 miesięcy skuteczność FIN w porównaniu z IFN beta-1a i.m. dla chorych z populacji RES RRSM przedstawiono na podstawie wyników z badania eksperymentalnego *TRANSFORMS* (publikacja *Cohen 2013* [28] uzupełniona danymi z materiałów konferencyjnych *Havrdova 2011* [41]). W ramach porównania analizowano wyniki dla następujących punktów końcowych przedstawionych w populacji docelowej (grupa 3 – RES RRSM):

- roczna częstość rzutów;
- progresja choroby (brak postępu niesprawności potwierdzonego po 3 miesiącach na podstawie EDSS);
- zmiany w obrazie MRI:
  - liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd;
  - liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych;
  - zmiana objętości mózgu.

W okresie 24 miesięcy skuteczność FIN w porównaniu z IFN beta oceniono na podstawie badania obserwacyjnego *Prosperini 2016* [82] dla następujących punktów końcowych:

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

**Przewagę skuteczności** FIN nad IFN beta w badaniu obserwacyjnym stwierdzono na podstawie oceny istotnych klinicznie punktów końcowych, tj. NEDA-3 czy występowanie rzutów choroby. Złożony punkt końcowy, jakim jest NEDA-3 ma na celu pełną ocenę aktywności choroby, uwzględniającą najważniejsze aspekty skuteczności leczenia (brak rzutu choroby, postępu choroby oraz zmian w obrazie MRI). Istotne różnice na korzyść fingolimodu

---

stwierdzono również w ocenie zmian w obrazie MRI, stanowiących ważne punkty końcowe w badaniach klinicznych, ponieważ ich ocena służy jako wskaźnik predykcyjny postępu niesprawności u chorych. Niskie wartości uzyskanych parametrów NNT w badaniu *Prosperini 2016* [82] wskazują, że siła interwencji jest duża. Niemniej jednak należy nadmienić, że w przypadku niektórych punktów końcowych otrzymano rozbieżne wyniki dotyczące istotności klinicznej aniżeli podane przez autorów publikacji. Aczkolwiek w żadnym z punktów końcowych nie wykazano znamiennej statystycznej gorszej skuteczności FIN względem IFN beta.

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

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

## 4.2. Profil bezpieczeństwa

Wnioski z analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej w ramach *Analizy klinicznej* [36] w zależności od rozpatrywanego porównania fingolimodu z danym komparatorem przedstawiono poniżej.

Ze względu na ograniczoną dostępność danych dotyczących oceny profilu bezpieczeństwa dla populacji SOT RRSM i RES RRSM, wyniki FIN vs IFN beta-1a i.m. przedstawiono dla populacji chorych ogółem na podstawie badania *TRANSFORMS* w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy.

---

---

### 4.2.1.SOT RRSM

Zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej w czasie 12 miesięcy obserwacji nie odnotowano żadnych zgonów. W ocenie ciężkich zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami, a ich występowanie raportowano u niewielkiego odsetka w obu grupach (6-7%). Znaczącą statystycznie przewagę fingolimodu nad interferonem beta-1a i.m. stwierdzono w ocenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, bólu mięśni, bólu stawów, objawów grypopodobnych oraz gorączki. Szczególną uwagę warto zwrócić na objawy grypopodobne oraz gorączkę, które wystąpiły w grupie FIN u mniej niż 5% chorych, natomiast w grupie kontrolnej odpowiednio aż u 36,9% oraz 17,9% osób. Świadczy to o znacznie bezpieczniejszym profilu FIN w tym zakresie. Znamienne statystycznie częściej w grupie FIN raportowano wyłącznie wzrost aktywności ALAT, jednak w obu grupach odsetek chorych, u których wystąpiło to zdarzenie był stosunkowo niewielki (6,5% vs 1,9%). W odniesieniu do pozostałych zdarzeń niepożądanych nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

### 4.2.2.RES RRSM

W grupie chorych leczonych w I linii możliwa była wyłącznie ocena częstości występowania zdarzeń niepożądanych. Dla większości zidentyfikowanych punktów końcowych nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Istotną statystycznie przewagę fingolimodu odnotowano dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (83,6% vs 94,0%), bólu mięśni, objawów grypopodobnych, gorączki. Różnice częstości występowania objawów grypopodobnych (5% vs 45%) oraz gorączki (3% vs 22%) świadczyły o znacząco korzystniejszym profilu bezpieczeństwa fingolimodu.

Znamienne statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść grupy kontrolnej stwierdzono dla oceny częstości występowania wzrostu aktywności ALAT, jednak w obu grupach odsetek był stosunkowo niewielki (9,3% vs 2,2%).

## 5. Technika analityczna

W analizie uwzględniono jeden komparator dla fingolimodu stosowanego w populacjach RES RRSM i SOT RRSM – interferon beta.

---

W *Analizie klinicznej* na podstawie randomizowanego badania dowiedziono wyższości fingolimodu nad interferonem beta w populacji SOT RRSM i RES RRSM [36]. Ponadto w przypadku populacji SOT RRSM wyższość fingolimodu nad interferonem beta udowodniono w trakcie jego oceny przez AOTMiT w 2012 roku [85]. Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorami oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA, ang. *cost-utility analysis*). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*<sup>8</sup> (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [88, 99].

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji leków* [99]. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto* [100]). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014–2016* [77] PKB per capita wyniosło w Polsce 46 651 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **139 953 PLN**.

██  
██  
██

<sup>8</sup> Zwanej dalej *Ustawą o refundacji*

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 6. Modelowanie

*Analizę ekonomiczną i Analizę wpływu na budżet* wykonano wykorzystując zintegrowany model Markova, opracowany *de novo*, który umożliwia dokładne śledzenie chorych rozpoczynających leczenie fingolimodem w *Programie lekowym* oraz za pomocą

alternatywnych terapii. Wytyczne *ISPOR 2013* w przypadku chorób przewlekłych, a do takich należy stwardnienie rozsiane, zalecają stosowanie zintegrowanego modelu kosztów-efektywności i wpływu na budżet. Zaletą zintegrowanego modelowania w obu analizach jest zapewnienie, że dane wejściowe i potrzebne założenia są spójne i dzielą większość elementów [47].

Model zastosowany do porównania opłacalności stosowania FIN vs. IFN w populacji chorych w populacji SOT RRSM i RES RRSM zalicza się do grupy niejednorodnych modeli Markova. Na podstawie danych z badań włączonych do *Analizy klinicznej* [36] stwierdzono, że prawdopodobieństwo śmierci chorego nie jest stałe w czasie. W obliczu tego faktu uznano, że znacznie bardziej wiarygodnym będzie wykorzystanie modelu niejednorodnego, a więc takiego, w którym macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu, jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego.

## 6.1. Struktura modelu

Wytyczne *AOTMiT* wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby [8]. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

### Koncepcja modelu

Model ekonomiczny składa się z dwóch modułów o identycznej strukturze, różniących się jednak wartościami parametrów odzwierciedlających odpowiedź na leczenie. Moduł I (oznaczony na rysunku poniżej kolorem niebieskim) obejmuje pacjentów, którzy rozpoczynają leczenie w programie lekowym B.29 i kontynuują je do stwierdzenia jego nieskuteczności. Moduł II (oznaczony na rysunku poniżej kolorem różowym) obejmuje pacjentów, którzy kontynuują leczenie w programie B.29 pomimo stwierdzenia jego nieskuteczności.

Oba moduły obejmują łącznie osiem stanów i stan ZGON wspólny dla obu modułów:

1. Moduł I:
  - 1.1. Leczenie lekami I rzutu do stwierdzenia nieskuteczności (B.29),
  - 1.2. Leczenie lekami II rzutu (B.46)

1.3. Leczenie po niepowodzeniu terapii I oraz II rzutu (BSC)

1.4. Postać wtórnie postępująca (SPSM)

2. Moduł II:

2.1. Kontynuacja leczenie lekami I rzutu po stwierdzeniu nieskuteczności (NS-B.29),

2.2. Leczenie lekami II rzutu (NS-B.46)

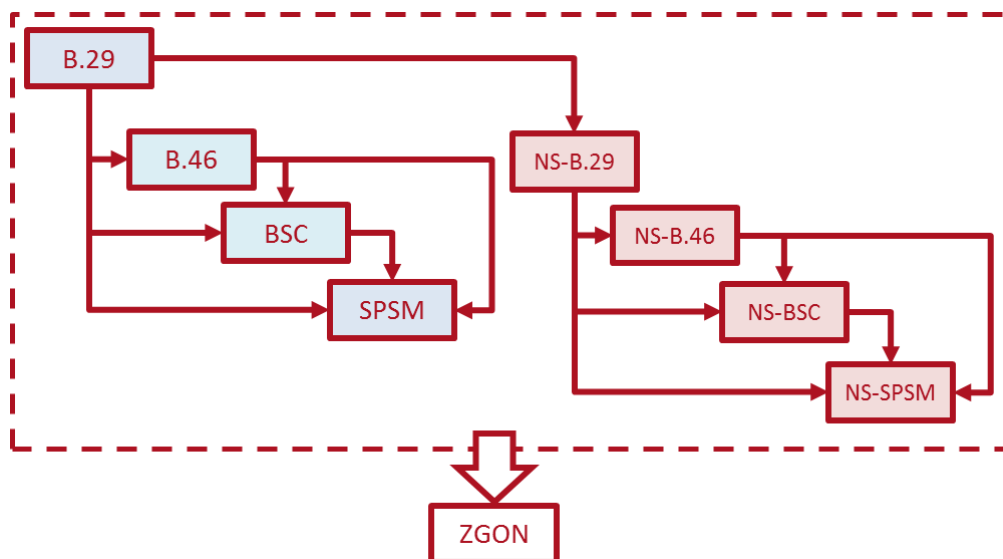
2.3. Leczenie po niepowodzeniu terapii I oraz II rzutu (NS-BSC)

2.4. Postać wtórnie postępująca (NS-SPSM)

3. ZGON

Zmiana pomiędzy stanami mogła zachodzić w cyklach rocznych (co odpowiada okresowym ocenom skuteczności leczenia w *Programie lekowym*). Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej:

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



Ponadto w ramach stanów B.46 i NS-B.46. wyodrębniono dwa podstany: FIN, w którym pacjent stosuje Fingolimod oraz NAT, w którym pacjent stosuje natalizumab. W analizie ekonomicznej wszyscy pacjenci trafiają do podstanu FIN, w którym stosowana jest technologia wnioskowana. Podstan NAT wykorzystywany jest natomiast jedynie w analizie wpływu na budżet, w celu realistycznego odwzorowania udziałów poszczególnych technologii w rynku.

Stany pomocnicze wyodrębniono również w ramach stanów BSC i NS-BSC. Chorzy mogą trafić do jednego z tych stanów bezpośrednio po stosowaniu leków I rzutu lub dopiero po

---

zakończeniu terapii lekami II rzutu. W związku z powyższym jakość życia w momencie wejścia do stanu BSC lub NS-BSC będzie zależeć od tego jaką terapię stosowali wcześniej. Aby umożliwić dokładniejsze oszacowanie jakości życia wykorzystano następujące podstawy techniczne:

- w obrębie stanu BSC:
  - BSC-B.29 - gdy chory trafia do stanu BSC ze stanu B.29,
  - BSC-B.46 - gdy chory trafia do stanu BSC ze stanu B.46,
- w obrębie stanu NS-BSC:
  - NS-BSC-B.29 - gdy chory trafia do stanu NS-BSC ze stanu NS-B.29,
  - NS-BSC-B.46 - gdy chory trafia do stanu NS-BSC ze stanu NS-B.46.

Należy zaznaczyć, że stany w modelu z wyjątkiem stanów SPSM, NS-SPSM oraz ZGON reprezentują stosowane terapie a nie stany zdrowia pacjentów. Wynika to z faktu, że leczenie stwardnienia rozsianego w Polsce zostało zorganizowane w ramach programów lekowych, w których zdefiniowano okoliczności, przy zaistnieniu których stwierdza się nieskuteczność terapii. Oznacza to, że do zmiany terapii dochodzi tylko po spełnieniu określonych warunków. W celu precyzyjnego odzwierciedlenia kosztów leczenia w polskim systemie ochrony zdrowia, przyjęto zatem, że stany B.29, B.46, BSC, NS-B.29, NS-B.46 oraz NS-BSC będą odpowiadać technologiom stosowanym w kolejnych liniach leczenia. Podejście takie jest uzasadnione z punktu widzenia problemu decyzyjnego, który dotyczy zmiany kryteriów włączenia do leczenia w programie B.46.

Efekty zdrowotne, czyli liczbę lat życia skorygowanych o jakość QALY oszacowano przypisując do każdego stanu odpowiednią użyteczność. Głównym czynnikiem determinującym jakość życia chorych jest stopień niepełnosprawności mierzony za pomocą skali EDSS. Stopień niepełnosprawności zależy m.in. od odpowiedzi na leczenie i czasu od rozpoznania choroby. Modelowanie progresji niepełnosprawności pacjentów stanowi ważny aspekt modelu ekonomicznego.

W czasie stosowania terapii aktywnych (tj. w trakcie leczenia w programie B.29 lub B.46) EDSS ulega zmianie zdeterminowanej przez skuteczność tych terapii. Roczną wielkość przyrostu EDSS wyznaczono za pomocą modułu Monte Carlo w oparciu o wyniki badania TRANSFORMS.

---



---

W przypadku pacjentów stosujących BSC lub pacjentów, u których stwierdzono progresję do postaci wtórnie postępującej wartość przyrostu EDSS wynika z naturalnego przebiegu choroby.

Wykorzystując dane z publikacji *Confavreaux 2014* [30] oszacowano tempo wzrostu EDSS u pacjentów chorych na RRSM oraz SPSM. Początkową wartość EDSS w pierwszym cyklu przyjęto w zależności od wieku oraz populacji (patrz rozdział 6.2, Tabela 4).

Ponadto w analizie uwzględniono występujące przejściowo wzrosty stopnia niepełnosprawności związane z rzutami choroby.

Sumując opisane powyżej efekty wyznaczono stopień EDSS chorego. Szczegółowo modelowanie stopnia niepełnosprawności opisano w rozdziale 6.6. Następnie wyznaczono jakość życia odpowiadającą stopniowi niepełnosprawności. Użyteczności odpowiadające poszczególnym poziomom EDSS wzięto z publikacji odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego (rozdział 16.4).

### **Różnice modelu w populacjach SOT i RES RRSM**

Powyższy model wykorzystano do oceny opłacalności porównania FIN vs IFN w populacji SOT RRSM oraz RES RRSM. Populacje te różnią się przede wszystkim wartościami parametrów odpowiadających skuteczności obu analizowanych technologii medycznych ale ponadto założeniami dotyczącymi struktury modelu.

W przypadku populacji SOT RRSM przyjęto, że w obu ramionach chorzy zaczynają leczenie w nieróżniącym stanie B.29, z którego trafiają do stanu B.46, w którym stosują technologię wnioskowaną lub NS-B.29, w którym stosują komparator. Porównanie FIN vs IFN w populacji SOT RRSM opiera się zatem na porównaniu skuteczności i kosztów leków stosowanych w stanach B.46 i NS-B.29. Fakt, że w analizie chorzy zaczynają terapię w programie B.29. nie ma wpływu na wynik analizy, wszystkie wartości parametrów mają symetryczny wpływ w ramieniu interwencji i komparatora. Rozwiązanie to przyjęto aby umożliwić wykorzystanie modelu do prognozy liczebności populacji docelowej i wydatków płatnika publicznego w BIA za pomocą modelu ekonomicznego.

W przypadku populacji RES RRSM, wskazanie obejmuje jedynie pacjentów nowozdiagnozowanych. Dlatego też w ramieniu FIN we wskazaniu RES RRSM wszyscy

---

pacjenci zaczynają leczenie bezpośrednio w stanie B.46. W ramieniu IFN struktura modelu nie ulega zmianie.

W tabeli poniżej przedstawiono listę zmian w strukturze modelu wprowadzonych w każdej populacji w celu odwzorowania przebiegu leczenia chorych w obu populacjach.

**Tabela 3.**  
**Założenia dotyczące przebiegu leczenia w populacjach RES i SOT RRSM**

Ramię	Stan początkowy	IFN	FIN
SOT RRSM	[Redacted]	Wszyscy chorzy zaczynają w stanie B.29.	Wszyscy chorzy zaczynają w stanie B.29.
	[Redacted]	Chorzy przechodzą do stanu NS-B.29,	Chorzy przechodzą do stanu B.46.
	[Redacted]	Chorzy przechodzą do stanu B.46.	Chorzy przechodzą do stanu B.46.
RES RRSM	[Redacted]	Wszyscy chorzy zaczynają w stanie B.29.	Wszyscy chorzy od razu w stanie B.46.
	[Redacted]	Chorzy przechodzą do stanu NS-B.29,	n.d.
	[Redacted]	Chorzy przechodzą do stanu B.46.	n.d.

### Parametry techniczne modelu

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2016. Analizę ekonomiczną wykonano w 29-cio letnim horyzoncie czasowym, który obejmuje cykle w modelu od 1 do 29. W modelu znajduje się także cykl zerowy. Jest to cykl pomocniczy, który służy do wprowadzenia liczby chorych wchodzących do modelu w pierwszym dniu analizy do stanu B.29.<sup>9</sup> Liczba ta jest identyczna w obu ramionach modelu, dlatego nie ma wpływu na wynik inkrementalny. W związku z tym szacowanie kosztów i efektów zdrowotnych oraz dyskontowanie rozpoczyna się od cyklu 1.

W każdym cyklu modelu wyróżniono dwa wymiary:

- wiek pacjenta w stanie (tj. liczba cykli, jaką pacjent przeżył w danym stanie od momentu wejścia do stanu),
- wiek pacjenta w modelu (tj. liczba cykli, jaką pacjent przeżył w modelu).

<sup>9</sup> Cykl zerowy jest wykorzystywany w analizie wpływu na budżet do wprowadzenia skumulowanej liczby chorych, którzy są leczeni w ramach programów lekowych w pierwszym dniu projekcji.

---

Zarówno wiek pacjenta w modelu jak i wiek pacjenta w stanie mogą przyjmować jedną z 30 kolejnych liczb całkowitych, co odpowiada horyzontowi czasowemu analizy. Tym samym każdy cykl dzieli się na 900 (30x30) komórek umożliwiających identyfikację poszczególnych chorych ze względu na długość leczenia oraz całkowitą długość życia.

W każdym cyklu, w którym pacjent pozostaje w danym stanie, wiek pacjenta w stanie wzrasta o jeden co ma wpływ na efekty zdrowotne terapii (zmianę EDSS oraz prawdopodobieństwo stwierdzenia nieskuteczności). Wiek pacjenta w stanie jest naliczany od początku za każdym razem gdy pacjent przechodzi do nowego stanu.

W każdym kolejnym cyklu wiek pacjenta w modelu wzrasta o jeden co ma wpływ na ryzyko wystąpienia SPSM oraz ryzyko ZGONU. Wiek pacjenta w modelu nigdy się nie cofa. W analizie ekonomicznej wszyscy pacjenci zaczynają leczenie w wieku 1 i umierają w wieku 30. Wiek w modelu 1 odpowiada początkowemu wiekowi pacjentów w analizowanej populacji (patrz rozdział 6.2, Tabela 4).

Ponieważ leczenie w programach lekowych jest każdorazowo przedłużane na kolejne 12 miesięcy, zmiana pomiędzy stanami w modelu mogła zachodzić w cyklach rocznych. Zgodnie z opisami programów lekowych nie jest możliwe przerwanie terapii z powodu nieskuteczności w trakcie cyklu, ponieważ nieskuteczność ocenia się na podstawie odpowiedzi z całego okresu. W związku z powyższym w modelu nie uwzględniono korekty połowy cyklu.<sup>10</sup>

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Użyteczności w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 6.8.

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

---

<sup>10</sup> Należy podkreślić, że niektóre zdarzenia, takie jak zgon, progresja do postaci wtórnie postępującej, działania niepożądane mogą spowodować przerwanie leczenia w trakcie cyklu. Ryzyko zgonu i progresji do SPSM w horyzontie czasowym analizy jest jednak względnie niskie (od 0,3% do 4% na cykl) w porównaniu z ryzykiem stwierdzenia nieskuteczności, które to jest główną determinantą zmiany stanu w modelu. Zastosowanie korekty połowy cyklu powoduje uśrednienie wszystkich kategorii ryzyka w okresie pomiędzy cyklami.

---

## 6.2. Dane demograficzne

W tabeli poniżej przedstawiono wartości początkowe parametrów demograficznych chorych w populacji docelowej:

**Tabela 4.**  
**Wejściowe parametry populacji docelowej**

Ramię	SOT RRSM	RES RRSM	Źródło:
Wiek początkowy (średnia)	36,6	31,0	<i>Prosperini 2016 [82]</i>
Wiek początkowy (SD)	9,3	9,6	<i>Prosperini 2016 [82]</i>
Długość trwania choroby w momencie wejścia do modelu	8,4	2,7	<i>Prosperini 2016 [82]</i>
Początkowy EDSS	3,61	2,42	Oszacowania na podstawie <i>Confavreaux 2014 [30]</i> w zależności od wieku i długości trwania choroby w momencie wejścia do modelu

## 6.3. Prawdopodobieństwo przerywania terapii w programie lekowym

Stany w modelu: B.29, B.46, NS-B.29 oraz NS-B.46 odpowiadają leczeniu stosowanemu w ramach programów lekowych dlatego też prawdopodobieństwo przerywania terapii oszacowano uwzględniając kryteria przedłużenia terapii na kolejne 12 miesięcy w programach lekowych B.29 i B.46 oraz w oparciu o proponowane zmiany dotyczące programu lekowego B.46.

W analizie przyjęto, że terapia będzie przerywana w wyniku stwierdzenia nieskuteczności, działań niepożądanych, przejścia w postać wtórnie postępującą oraz zgonu chorego. W niniejszym rozdziale opisano prawdopodobieństwo przerywania terapii w wyniku stwierdzenia nieskuteczności i działań niepożądanych. Pozostałe przyczyny przerywania terapii opisano w rozdziałach 6.4 (SPSM) oraz 6.5 (ZGON).

### 6.3.1. Stwierdzenie nieskuteczności terapii

W każdym programie lekowym funkcjonują inne kryteria nieskuteczności a ponadto, w ramieniu technologii wnioskowanej pacjenci będą mogli rozpocząć FIN w innych

okolicznościach niż w ramieniu IFN. W związku z tym w tabeli poniżej bazując na opisach programów lekowych B.29, B.46 [REDACTED] zdefiniowano następujące pojęcia:

**Tabela 5.**  
**Definicje kryteriów nieskuteczności wykorzystywanych w analizie**

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] • [REDACTED] • [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] • [REDACTED] • [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] • [REDACTED] • [REDACTED] • [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] • [REDACTED] • [REDACTED] [REDACTED]

Kryteria te odpowiadają kryteriom z programów lekowych, lecz na potrzeby analizy ekonomicznej zostały na tyle uproszczone na ile to możliwe aby jednocześnie zachować jak największą dokładność obliczeń. Uproszczenia te są podyktowane przede wszystkim ograniczeniami danych z badań klinicznych, w których nie podano wszystkich informacji niezbędnych do oszacowania prawdopodobieństwa wystąpienia każdego zdarzenia.

Spełnienie kryteriów nieskuteczności wiąże się ze zmianą terapii, czyli przejściem do kolejnego stanu w modelu. W tabeli poniżej wymieniono przejścia, które mogą wystąpić w modelu w zależności od stanu oraz ramienia analizy.

**Tabela 6.**  
**Zmiana stanów w modelu w wyniku spełnienia kryteriów nieskuteczności**

Stan	Zdarzenie	IFN	FIN
B.29	[REDACTED]	Chory przechodzi do NS-B.29	Chory przechodzi do B.46.
B.29	[REDACTED]	Chory przechodzi do B.46.	Chory przechodzi do B.46.
B.46	[REDACTED]	Chory przechodzi do BSC	Chory przechodzi do BSC
NS-B.29	[REDACTED]	Chory pozostaje w NS-B.29	n.d.*
NS-B.29	[REDACTED]	Chory przechodzi do NS-B.46.	n.d.*
NS-B.46	[REDACTED]	Chory przechodzi do NS-BSC	n.d.*

\*stan nie występuje w ramieniu FIN

Wykorzystując technikę Monte Carlo opisaną w rozdziale 16.1 oszacowano następnie prawdopodobieństwa spełnienia przedstawionych w tabeli powyżej kryteriów w zależności od stanu w modelu (i stosowanej w nim terapii). W tym celu do generatora liczb losowych wprowadzono dane dotyczące średniej oraz odchylenia standardowego dla następujących punktów końcowych z badania TRANSFORMS: liczby rzutów, liczby zmian Gd+, liczby zmian T2 a także zmiany EDSS w zależności od stosowanej terapii w wybranych podgrupach:

- z pełnej populacji z badania TRANSFORMS,
- z podgrupy 2b (SOT RRSM po dowolnym DMT),
- z podgrupy 3 (RES RRSM).

Wartości statystyk opisowych dla analizowanych zmiennych w wybranych podgrupach przedstawiono w rozdziale 16.1.4.2. (patrz Tabela 55). Brakujące dane imputowano za pomocą metod opisanych w rozdziale 16.1.4.2.

Następnie wygenerowano 10 tysięcy losowych rekordów, reprezentujących chorych leczonych w programie B.29 lub B.49 i wyznaczono odsetek rekordów spełniających kryterium

[REDACTED]:

- w populacji SOT RRSM:

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- prawdopodobieństwo spełnienia kryterium „całkowitej nieskuteczności” w stanie NS-B.29 oraz prawdopodobieństwo nieskuteczności FIN w stanach B.46 oraz NS-B.46 oszacowano wprowadzając do modelu Monte Carlo dane z podgrupy 2b,
- w populacji RES RRSM:
  - [REDACTED]
  - [REDACTED]
  - [REDACTED]
  - [REDACTED]
  - Prawdopodobieństwo spełnienia kryterium „całkowitej nieskuteczności” w stanie NS-B.29 oszacowano, przy założeniu proporcjonalnego hazardu w stosunku do prawdopodobieństwa spełnienia „całkowitej nieskuteczności” B.29, przy czym, współczynnik hazardu oszacowano na podstawie populacji SOT RRSM, tzn.:

$$P^{RES}_{NS-B.29} = P^{RES}_{B.29}^{HR}$$

$$HR = \frac{\ln(P^{SOT}_{NS-B.29})}{\ln(P^{SOT}_{B.29})}$$

Gdzie:

$P^i_j$  – prawdopodobieństwo całkowitej nieskuteczności w populacji  $i$  w stanie  $j$ .

W tabeli poniżej przedstawiono prawdopodobieństwo przejścia pomiędzy stanami

**Tabela 7.**  
**Prawdopodobieństwa nieskuteczności w zależności od stosowanej terapii w populacji SOT RRSM i RES RRSM**

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

\* [Redacted]

\*\* tylko pacjenci, którzy wcześniej nie stosowali leków modyfikujących przebieg choroby

\*\*\* [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

### 6.3.2. Stwierdzenie działań niepożądanych powodujących przerwanie leczenia

Prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych, niepoddających się rutynowemu postępowaniu modelowano na podstawie publikacji *Cohen 2010* [29]. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla chorych w badaniu:

**Tabela 8.**  
Częstość występowania wybranych rodzajów zdarzeń niepożądanych

Parametr	FIN	IFN	Ogółem
Liczba pacjentów	431	429	860
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	7,0%	5,8%	6,4%
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii	5,6%	3,7%	4,7%

W *Analizie klinicznej* w ramach oceny bezpieczeństwa nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ani zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia [36]. W związku z tym w analizie podstawowej uwzględniono uśrednione odsetki zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia z obu ramion badania.

Należy przy tym zauważyć, że pacjent, który zostanie wykluczony z programu lekowego B.29 z powodu działań niepożądanych nie spełnia kryteriów kwalifikacji do programu lekowego B.46



---

a co za tym idzie nie będzie mógł otrzymać technologii wnioskowanej. Zgodnie z opisem programu lekowego B.29 *dopuszcza się zamiany leków pierwszej linii (interferon beta, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid) w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych*. Dlatego też w analizie ekonomicznej w wariancie podstawowym przyjęto, że chorzy w programie B.29 nie przerywają leczenia z powodu działań niepożądanych, tylko je kontynuują stosując inny lek refundowany w tym programie. Ponieważ zamiana leku w programie B.29 obejmuje leki podobnej skuteczności jest to dopuszczalne rozwiązanie.

W analizie wrażliwości uwzględniono także scenariusz, w którym chorzy z działaniami niepożądanymi przechodzą ze stanu B.29 (lub NS-B.29) bezpośrednio do stanu BSC (lub NS-BSC) z pominięciem drugiej linii leczenia (patrz Rysunek 2).

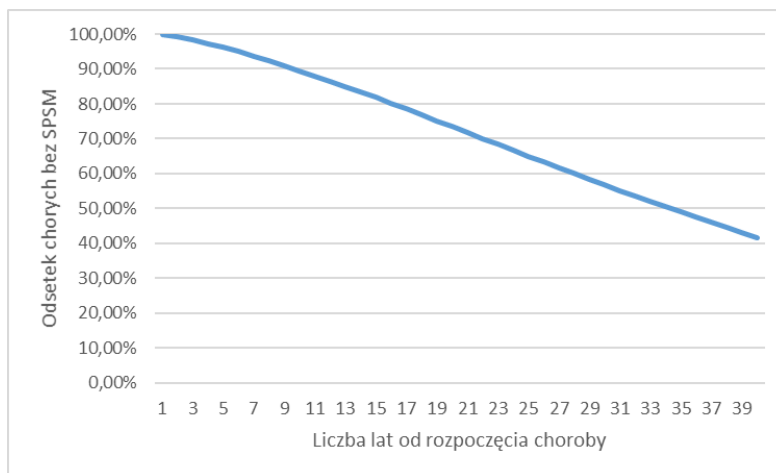
## **6.4.Prawdopodobieństwo SPSM**

Prawdopodobieństwo przejścia choroby do formy SPSM oszacowano na podstawie danych z publikacji *Tremlett 2008* [97] i *Trojano 2007* [98]. W analizie wrażliwości testowano także SPSM oszacowane na podstawie danych z publikacji *Koch 2008* [62].

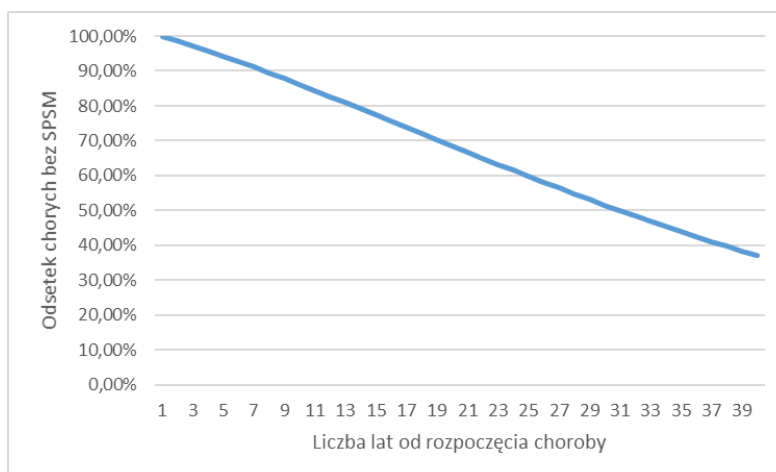
Na podstawie danych odczytanych z wykresu Kaplana-Meiera skonstruowano dwie krzywe czasu do SPSM dla populacji SOT i RES RRSM. Szczegóły oszacowania przedstawiono w rozdziale 16.2.2.

---

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



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



## 6.5. Prawdopodobieństwo zgonu

W *Analizie klinicznej* w ramach analizy bezpieczeństwa nie wykazano istotnych statystycznie różnic w liczbie zgonów pomiędzy ocenianymi technologiami. W modelu uwzględniono jednakowe prawdopodobieństwo zgonu dla wszystkich interwencji. Ponadto przyjęto, że prawdopodobieństwo zgonu jest stałe w czasie, co jest rozwiązaniem technicznym podyktowanym koniecznością uproszczenia modelu.

Z tablic trwania życia z 2016 roku z *Bazy Demografia* [92] Głównego Urzędu Statystycznego wynika, że prawdopodobieństwo zgonu w populacji generalnej do ok. 50 roku życia jest bliskie zeru po czym zaczyna wzrastać w tempie wykładniczym. Mimo, że pacjenci ze stwardnieniem

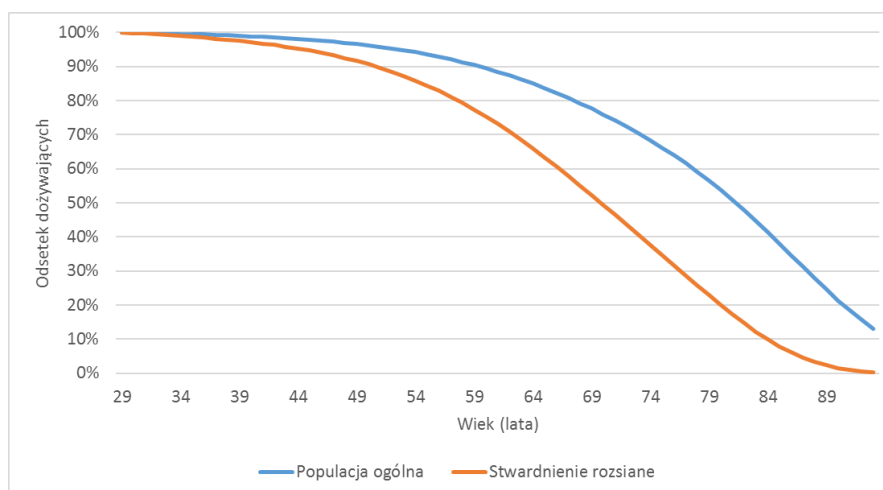
rozsiannym mają proporcjonalnie wyższe ryzyko zgonu (patrz *Scalfari 2013* [91]) do populacji generalnej to krzywa przeżycia zachowuje kształt populacji generalnej (patrz *Lunde 2017* [69]). Oznacza to, że stałe w czasie prawdopodobieństwo zgonu nie jest założeniem realistycznym.

Ryzyko zgonu wyznaczono jako iloraz liczby zgonów do liczby osób w populacji generalnej z 2016 roku (patrz *Baza Demografia* [92]), który następnie pomnożono przez wartość standaryzowanego współczynnika umieralności dla SM (SMR<sup>11</sup>) z publikacji *Scalfari 2013* [91]. SMR znajdował się w przedziale od 1,3 do 2,89 (przeciętnie 2,54). W analizie podstawowej uwzględniono średni SMR natomiast w analizie wrażliwości testowano wartości skrajne.

Przyjęcie takiego rozwiązania wynika z faktu, że w pamięci modelu nie zachowuje się wiek pacjenta.

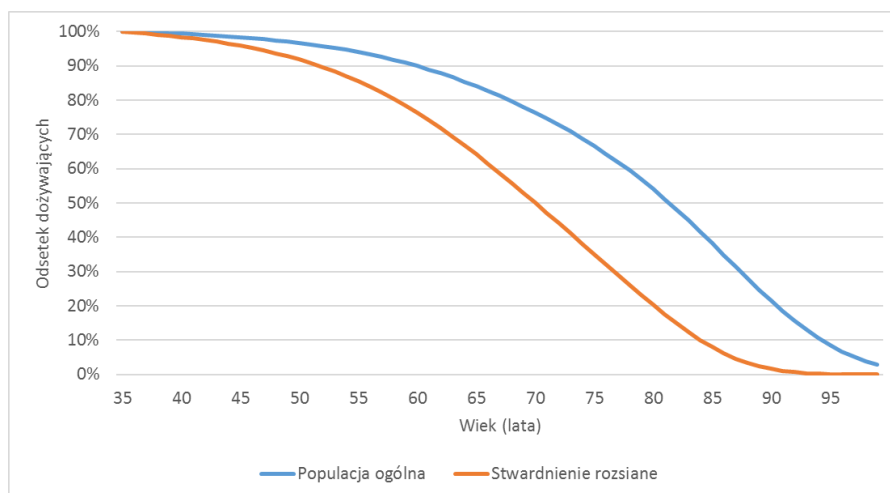
Na wykresie poniżej przedstawiono czas przeżycia całkowitego dla chorych na SOT RRSM i RES RRSM w horyzoncie dożywotnim.

**Rysunek 5.**  
**Czas przeżycia całkowitego w populacji RES RRSM**



<sup>11</sup> ang. *standardized mortality ratio*

**Rysunek 6.**  
**Czas przeżycia całkowitego w populacji SOT RRSM**

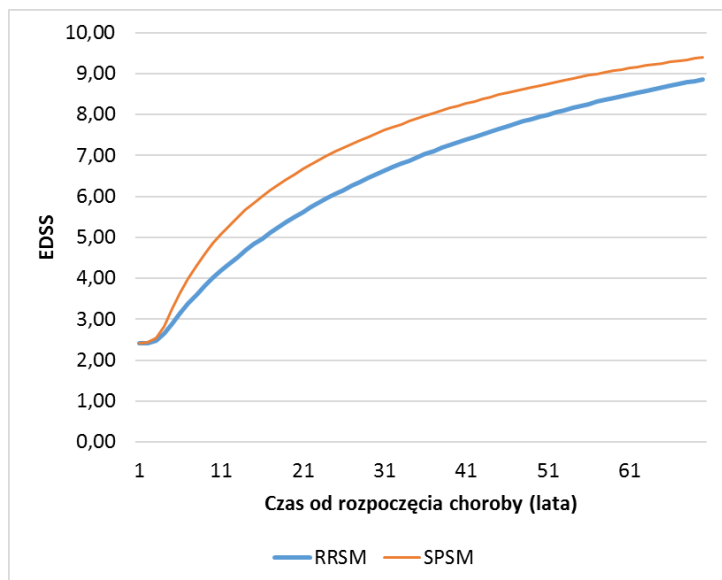


## 6.6. Postęp niepełnosprawności

Głównym czynnikiem determinującym jakość życia chorych na stwardnienie rozlane jest niepełnosprawność, o czym świadczy chociażby liczba odnalezionych publikacji, w których podano wartości użyteczności odpowiadające różnym stopniom niepełnosprawności mierzonej za pomocą skali EDSS.

W publikacji *Confavreaux 2014* [30] przedstawiono dane odpowiadające naturalnemu postępowi niepełnosprawności u chorych na stwardnienie rozlane. Wykorzystując dane z publikacji *Confavreaux 2014* oszacowano tempo wzrostu EDSS w grupie chorych na RRSM. Wykorzystując dane z publikacji *Mancardi 2012* [70] oszacowano także tempo wzrostu EDSS w grupie chorych na SPSM. Szczegółowo modelowanie stopnia niepełnosprawności opisano w rozdziale 16.2.1. Na wykresie poniżej przedstawiono krzywe reprezentujące poziom EDSS w zależności od czasu od rozpoznania choroby pacjentów chorych na SPSM oraz RRSM.

**Rysunek 7.**  
**Przeciętny EDSS w zależności od liczby lat od rozpoczęcia choroby**



Na podstawie powyższej krzywej wyznaczono początkową wartość EDSS oraz roczny przyrost EDSS w zależności od wieku w modelu (czyli liczby lat od rozpoczęcia leczenia w modelu) przy założeniu, że chory nie stosuje skutecznej terapii. Początkową wartość EDSS przedstawiono w rozdziale 6.2 (patrz Tabela 4).

### 6.6.1. Oszacowanie EDSS chorych na RRSM

Wartość EDSS na końcu każdego cyklu jest to suma początkowej wartości oraz odpowiedniego rocznego przyrostu EDSS, przy czym, w stanach B.29 lub B.46 jako roczny przyrost EDSS stosuje się odpowiednie wartości z badania TRANSFORMS. Tym samym przeciętny EDSS w wieku  $t$  można zapisać za pomocą formuły:

$$EDSS_t = EDSS_{t-1} + \begin{cases} \Delta EDSS_t & \text{jeżeli chory stosuje BSC} \\ \Delta EDSS_{IFN} & \text{jeżeli chory stosuje IFN} \\ \Delta EDSS_{FIN} & \text{jeżeli chory stosuje FIN} \end{cases}$$

Gdzie zmiana EDSS wynikająca z naturalnego przebiegu choroby wynosi:

$$\Delta EDSS_t = EDSS_t - EDSS_{t-1}$$

Natomiast  $\Delta EDSS_{IFN}$  i  $\Delta EDSS_{FIN}$  są to wartości zmiany EDSS odpowiadające stosowanemu aktywnemu leczeniu.

W tabeli poniżej przedstawiono wielkość zmiany EDSS w populacji wszystkich chorych w badaniu TRANSFORMS (patrz *Cohen 2010* [29]) w zależności od stosowanych technologii.

**Tabela 9.**  
**Zmiana EDSS w zależności od stosowanej technologii medycznej**

Technologia medyczna	Roczna zmiana EDSS	Odczylenie standardowe
IFN	0,01	0,78
FIN	-0,08	0,79

W ramach analizy probabilistycznej uwzględniono punkt końcowy zmiana EDSS, dzięki czemu określono przeciętną wielkość zmiany EDSS (patrz 16.1.8, Tabela 69). W tabeli poniżej przypisano wyniki analizy probabilistycznej odpowiednim stanom w modelu:

**Tabela 10.**  
**Zmiana EDSS związana z wystąpieniem zmiany stanów w modelu ekonomicznym**



\*przyjęto zmiany EDSS z analizy probabilistycznej dla pacjentów, którzy mają w baseline EDSS>3,5 (patrz Tabela 4)\*\*przyjęto zmiany EDSS z analizy probabilistycznej dla pacjentów, którzy mają w baseline EDSS<3,5 (patrz Tabela 4)

Z powyższej tabeli wynika, że stopień niepełnosprawności mierzony w skali EDSS chorych w populacji SOT RRSM:

- Pogorszy o 0,01 punktu/rok, w grupie pełnej odpowiedzi na leczenie IFN

- Pogorszy o 0,19 punktu w wyniku spełnienia kryterium „całkowitej nieskuteczności” IFN
- Pogorszy się o 0,15 punktu/rok w grupie kontynuującej leczenie IFN pomimo spełnienia [REDAKTOWANE]
- Poprawi się o 0,10 punktu/rok w grupie chorych stosujących FIN
- Pogorszy się o 0,55 punktu w grupie chorych z początkowym EDSS większym niż 3,5, którzy nie odpowiedzieli na FIN

Interpretacja danych w kolumnie RES RRSM jest analogiczna.

### 6.6.2. Oszacowanie EDSS chorych na SPSM

Wartość EDSS chorych w stanie SPSM jest wyznaczona analogicznie do stanu RRSM, z tą różnicą, że początkowy EDSS w stanie SPSM jest wyznaczony inną metodą a przyrosty stopnia niepełnosprawności wzięte są z krzywej SPSM (patrz **Rysunek 7**).

Chorzy mogą wejść do stanu SPSM (lub NS-SPSM) w dowolnym momencie w modelu z dowolnego stanu: B.29 (lub NS-B.29), B.46 (NS-B.46), BSC (NS-BSC). W związku z tym początkowy EDSS w momencie wejścia do stanu SPSM (lub NS-SPSM) wyznaczono zatem jako średni EDSS ze stanów, w których chory znajdował się w poprzednim cyklu, ważony liczbą chorych w tych stanach. Przykładowo: w pewnym cyklu w stanach B.29, B.46 oraz BSC znajduje się odpowiednio: 40% chorych, 25% chorych oraz 10% chorych. EDSS chorych w tym cyklu wynosi odpowiednio:

- w stanie B.29: 4,5
- w stanie B.46: 3,0
- w stanie BSC: 5,5

Tym samym przeciętny początkowy EDSS chorych, którzy w następnym cyklu przejdą z tych stanów do stanu SPSM wynosić będzie:

$$\frac{4,5 \cdot 40\% + 3,0 \cdot 25\% + 5,5 \cdot 10\%}{40\% + 25\% + 10\%} = 4,13$$

Po wyznaczeniu początkowego EDSS w stanie SPSM dalsze modelowanie stopnia niepełnosprawności przebiega analogicznie do stanu RRSM.

$$EDSS_t^{SPSM} = EDSS_{t-1}^{SPSM} + \Delta EDSS_t^{SPSM}$$

### 6.6.3. Wzrost niepełnosprawności w czasie rzutu

W publikacji *Hirst 2008* [46] przedstawiono informacje na temat wzrostu EDSS w trakcie rzutu w stosunku do poziomu przed rzutem (na podstawie których oszacowano m.in. prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkiego rzutu - patrz rozdział 16.1.4.3). W grupie 182 chorych średni EDSS przed rzutem wynosił 3,73 natomiast w trakcie rzutu 5,18. W związku z powyższym przyjęto, że EDSS w trakcie rzutu wzrasta o średnio 1,45.

W literaturze odnaleziono informacje, że rzut choroby może trwać od 2 do nawet 46 dni (patrz *Healy 2010* [43], *Gani 2008* [40]). W związku z powyższym przyjęto, że rzut choroby trwa średnio 4,3 tygodnia.

Czynnik korygujący EDSS ze względu na rzuty oszacowano ważąc wartość wzrostu EDSS długością trwania rzutu wyrażoną jako część roku, tzn.:

$$1,45 \cdot \frac{4,3}{52} = 0,12$$

Oznacza to, że wystąpienie jednego rzutu zwiększa EDSS przeciętnie o 0,12 w skali roku.

W analizie nie uwzględniono utrzymywania się zwiększonego EDSS po zakończeniu trwania rzutu. Według danych z publikacji *Hirst 2008* EDSS po zakończeniu rzutu nie wraca do początkowego poziomu ale zatrzymuje się na poziomie o 0,5 punktu wyższym niż pierwotnie. Model nie zawiera funkcjonalności umożliwiającej uwzględnienie wzrostu EDSS po rzucie, niemniej jednak, biorąc pod uwagę, udowodnioną wyższą skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu do interferonu w zakresie redukcji liczby rzutów choroby jest to rozwiązanie konserwatywne.

## 6.7. Liczba rzutów

W modelu uwzględniono, że wystąpienie rzutów choroby wiąże się z poniesieniem kosztu leczenia rzutu oraz obniżką jakości życia związaną z rzutem. W tym celu konieczne było przyjęcie rocznej częstości rzutów (dalej ARR<sup>12</sup>) odpowiadającej każdemu ze stanów w modelu.

---

<sup>12</sup> ang. *annualized relapse rate*



W przypadku stanów B.29, B.46 oraz NS-B.29 i NS-B.46 wartość ARR wygenerowano za pomocą techniki Monte Carlo (patrz rozdział 16.1) uwzględniając wyniki badania TRANSFORMS, wykorzystując tą samą metodę, która posłużyła do oszacowania prawdopodobieństwa spełnienia kryteriów nieskuteczności (patrz rozdział 6.3). Przykładowo, prawdopodobieństwo spełnienia kryteriów nieskuteczności w stanie B.29 oszacowano wprowadzając do generatora liczb losowych danych z populacji ogólnej z badania TRANSFORMS, dlatego też ARR w stanie B.29 oszacowano w oparciu o wynik tej samej symulacji. Analogicznie oszacowano ARR w pozostałych stanach modelu.

Efektów zdrowotnych związanych ze stosowaniem BSC nie analizowano za pomocą techniki Monte Carlo ponieważ, w badaniu TRANSFORMS nie oceniono tej technologii. W związku z powyższym ARR dla BSC oszacowano za pomocą porównania pośredniego przez wspólną interwencję z danymi z badania FREEDOMS (patrz *Kappos 2010* [49] oraz *Devonshire 2012* [34]).

W badaniu FREEDOMS w porównaniu FIN vs PLC roczna częstość rzutów w populacji ogólnej wyniosła odpowiednio 0,18 i 0,4 (patrz *Kappos 2010* [49]). W związku z tym roczną częstość rzutów w stanie BSC (lub NS-BSC) w populacji SOT RRSM wyznaczono jako:

$$0,4 + ARR_{FIN}^{SOT} - 0,18$$

W populacji RES RRSM roczna częstość rzutów w porównaniu FIN vs PLC wyniosła odpowiednio 0,24 oraz 0,74 (patrz *Devonshire 2012* [34]). W związku z tym roczną częstość rzutów w stanie BSC (lub NS-BSC) w populacji RES RRSM wyznaczono jako:

$$0,74 + ARR_{FIN}^{RES} - 0,24$$

W przypadku stanu SPSM i NS-SPSM założono, że roczna liczba rzutów wynosi 0. Należy zwrócić uwagę, że przeciętny czas spędzony w stanie SPSM (NS-SPSM) jest jednakowy w ramieniu interwencji oraz komparatora, dlatego liczba rzutów w tym stanie nie ma wpływu na wynik.

W tabeli poniżej przedstawiono ARR w zależności od stanu i od populacji:

**Tabela 11.**  
**ARR w zależności od stanu w modelu i populacji**



## 6.8. Jakość życia w modelu Markowa

Stany uwzględnione w modelu Markowa, wykorzystanym w analizie, wskazano w rozdziale 6.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (w związku z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [88]).

Preferowaną przez AOTMiT (Wytyczne AOTMiT) oraz NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach) [43]. EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions*) jest kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W każdej z kategorii, na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia jest definiowany jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach. W związku z powyższym, w analizie brano pod uwagę jakość życia chorych mierzoną za pomocą EQ-5D.

### 6.8.1. Jakość życia związana ze stopniem niepełnosprawności

Jakość życia chorych na stwardnienie rozsiane jest przedmiotem licznych badań i opracowań. W ramach przeglądu systematycznego badań do oceny jakości życia poszukiwano publikacji umożliwiających identyfikację zdarzeń powiązanych z chorobą, które mają istotny wpływ na jakość życia chorych. Odnaleziono 36 publikacji (rozdział 16.1.), w których przedstawiono użyteczność chorych na stwardnienie rozsiane związaną ze zdarzeniami takimi jak: progresja

niesprawności, występowanie spastyczności, występowanie rzutów i remisji choroby czy spowolniony chód. W 29 publikacjach jakość życia została oszacowana dla różnych poziomów niesprawności w skali EDSS. Tylko na podstawie samej liczby publikacji można wyciągnąć wniosek, że najważniejszym czynnikiem kształtującym jakość życia chorych jest postępująca niesprawność.

Użyteczności w zależności od stanu niesprawności mierzonego za pomocą skali EDSS przedstawiono w publikacjach: *Ahmad 2016* [9], *Berg 2006* [14], *Carney 2018* [17], *Fisk 2005* [37], *Flachenecker 2014* [38], *Fogarty 2013* [39], *Hawton 2016* [42], *Henriksson 2001* [45], *Karabudak 2015* [50], *Kobelt 2006a* [60], *Kobelt 2006b* [56], *Kobelt 2006c* [57], *Kobelt 2006d* [55], *Kobelt 2006e* [58], *Kobelt 2006f* [53], *Kobelt 2006g* [59], *Kobelt 2006h* [52], *Kobelt 2009* [54], *Kobelt 2017* [61], *Mitosek-Szewczyk 2014* [73], *Moore 2004* [74], *Orme 2007* [79], *Parkin 2000* [80], *Putzki 2009* [83], *Reese 2013* [84], *Ruutinen 2016* [89], *Takemoto 2015* [95], *Svensson 2014* [94] oraz *Versteegh 2016* [102]. Publikacje te opisano rozdziale 16.4.5.

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

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

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

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

---

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

---

**Tabela 12.**

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

Publikacja	Ogółem	EDSS																
		0	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6	6,5	7	7,5	8	9
Ahmad 2016	0,530	0,610	0,610	0,610	0,610	0,610	0,610	0,610	0,510	0,510	0,510	0,510	0,510	0,400	0,400	0,400	0,400	0,400
Berg 2006	0,546	0,826	0,826	b.d.	0,700	b.d.	0,647	b.d.	0,611	b.d.	0,585	b.d.	0,568	0,468	0,379	b.d.	0,042	0,042
Carney 2018	0,590	0,718	0,718	0,718	0,718	0,718	0,718	0,718	0,492	0,492	0,492	0,492	0,492	0,027	0,027	0,027	0,027	0,027
Fisk 2006	b.d.	b.d.	0,806	b.d.	0,733	b.d.	0,683	b.d.	0,731	b.d.	0,673	b.d.	0,642	b.d.	0,593	b.d.	0,02	0,092
Flachenecker 2014	0,500	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Fogarty 2013	b.d.	0,880	0,800	b.d.	0,750	b.d.	0,670	b.d.	0,610	b.d.	0,540	b.d.	0,460	b.d.	0,310	b.d.	-0,090	-0,220
Hawton 2016	b.d.	0,846	0,762	b.d.	0,711	b.d.	0,608	b.d.	0,609	b.d.	0,531	b.d.	0,496	b.d.	0,392	b.d.	0,025	b.d.
Henriksson 2001	b.d.	0,680	0,680	0,680	0,680	0,680	0,680	0,520	0,520	0,520	0,520	0,520	0,520	0,170	0,170	0,170	0,170	0,170
Karabudak 2015	0,660	0,730	0,730	0,730	0,730	0,730	0,730	b.d.	0,520	0,520	0,520	0,520	0,520	0,520	0,050	0,050	0,050	0,050
Kobelt 2006a	0,510	0,839	0,839	b.d.	0,652	b.d.	0,490	b.d.	0,559	b.d.	0,525	b.d.	0,387	0,395	0,277	b.d.	0,059	0,059
Kobelt 2006b	0,510	0,923	0,839	b.d.	0,727	b.d.	0,577	b.d.	0,628	b.d.	0,520	b.d.	0,469	0,478	0,323	b.d.	-0,025	-0,181
Kobelt 2006c	0,550	0,871	0,871	b.d.	0,723	b.d.	0,599	b.d.	0,604	b.d.	0,547	b.d.	0,491	0,437	0,442	b.d.	0,088	0,088
Kobelt 2006d	0,550	0,887	0,887	b.d.	0,728	b.d.	0,585	b.d.	0,580	b.d.	0,531	b.d.	0,527	0,463	0,371	b.d.	0,074	0,074
Kobelt 2006e	0,530	0,889	0,889	b.d.	0,779	b.d.	0,622	b.d.	0,607	b.d.	0,569	b.d.	0,574	0,537	0,423	b.d.	0,100	0,100
Kobelt 2006f	0,620	0,868	0,868	b.d.	0,721	b.d.	0,641	b.d.	0,630	b.d.	0,571	b.d.	0,510	0,435	0,364	b.d.	0,100	0,100
Kobelt 2006g	0,530	0,800	0,800	b.d.	0,680	b.d.	0,620	b.d.	0,620	b.d.	0,520	b.d.	0,450	0,440	0,370	b.d.	0,060	0,060
Kobelt 2006h	0,610	0,850	0,850	b.d.	0,697	b.d.	0,626	b.d.	0,635	b.d.	0,594	b.d.	0,500	0,476	0,283	b.d.	0,053	0,053
Kobelt 2009	0,520	0,686	0,686	0,686	0,686	0,686	0,686	b.d.	0,520	0,520	0,520	b.d.	0,333	0,333	0,333	0,333	0,333	b.d.
Kobel 2017	b.d.	0,907	0,815	b.d.	0,726	b.d.	0,652	b.d.	0,607	b.d.	0,572	b.d.	0,524	0,498	0,385	b.d.	0,128	-0,211

Publikacja	Ogółem	EDSS																
		0	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6	6,5	7	7,5	8	9
Mitosek-Szewczyk 2014	0,800	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Moore 2004	0,610	0,740	0,740	0,740	0,740	0,740	0,590	0,590	0,590	0,590	0,590	0,590	0,590	0,420	0,420	0,420	0,420	0,420
Orme 2007	0,491	0,870	0,800	b.d.	0,703	b.d.	0,579	b.d.	0,610	b.d.	0,515	b.d.	0,461	0,470	0,300	b.d.	-0,043	-0,195
Parkin 2000	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	0,710	b.d.	0,660	b.d.	0,520	b.d.	0,490	b.d.	0,350	b.d.	b.d.	b.d.
Putzki 2009	0,750	0,870	0,840	b.d.	0,770	b.d.	0,680	b.d.	0,650	b.d.	0,590	b.d.	0,510	b.d.	0,350	0,350	0,350	0,350
Takemoto 2015 Brazylia	b.d.	0,738	0,738	0,738	0,738	0,738	0,738	b.d.	0,533	0,533	0,533	0,533	0,533	0,533	0,387	0,387	0,387	0,387
Takemoto 2015 UK	b.d.	0,731	0,731	0,731	0,731	0,731	0,731	b.d.	0,492	0,492	0,492	0,492	0,492	0,492	0,299	0,299	0,299	0,299
Reese 2013	b.d.	0,832	0,921	0,889	0,865	0,873	0,848	0,839	0,780	0,749	0,687	0,718	0,584	0,521	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Ruutiainen 2016	b.d.	0,951	0,878	b.d.	0,751	b.d.	0,700	b.d.	0,686	b.d.	0,587	b.d.	0,596	0,483	0,431	b.d.	0,143	0,143
Svensson 2014	0,360	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Versteegh 2016 UK	b.d.	0,71	0,71	0,71	0,71	0,71	0,58	0,58	0,58	0,58	0,58	0,58	0,44	0,44	0,44	0,44	0,19	0,19
Versteegh 2016 Holandia	b.d.	0,74	0,74	0,74	0,74	0,74	0,63	0,63	0,63	0,63	0,63	0,63	0,52	0,52	0,52	0,52	0,33	0,33
Średnia	<b>0,567</b>	<b>0,807</b>	<b>0,792</b>	<b>0,725</b>	<b>0,722</b>	<b>0,723</b>	<b>0,651</b>	<b>0,641</b>	<b>0,600</b>	<b>0,558</b>	<b>0,556</b>	<b>0,559</b>	<b>0,507</b>	<b>0,431</b>	<b>0,348</b>	<b>0,309</b>	<b>0,142</b>	<b>0,109</b>

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w powyższej tabeli widać wyraźny trend znamionujący, że średnie oszacowania jakości życia spadają wraz ze wzrostem w skali EDSS. Warto jednak zauważyć, że średnie oszacowanie jakości życia dla EDSS równego 2 (0,722) jest nieznacznie niższe od oszacowania dla EDSS równego 2,5 (0,723), a średnie oszacowanie jakości życia dla EDSS równego 5 (0,558) jest nieznacznie niższe od oszacowania dla EDSS równego 5,5 (0,559). Zaburzenie trendu w tym przypadku wynika ze stosunkowo niewielkiej liczby publikacji raportujących użyteczności dla stanów niesprawności różniących się o pół stopnia, najczęściej podawano użyteczności odpowiadające całkowitoliczbowym wartościom w skali EDSS.

W związku z powyższym dane uśredniono za pomocą regresji liniowej. Do średnich użyteczności dopasowano za pomocą klasycznej metody najmniejszych kwadratów następującą funkcję:

$$U_{EDSS} = \alpha_0 + \alpha_1 EDSS + \alpha_2 EDSS^2$$

Dzięki zastosowaniu powyższego wzoru uwzględniono jednocześnie dane ze wszystkich odnalezionych publikacji a ponadto, zapewniono monotoniczny kształt zależności pomiędzy EDSS a użytecznością. W analizie uwzględniono dwa warianty użyteczności:

- na podstawie wszystkich odnalezionych publikacji,
- na podstawie publikacji, w których podano użyteczności odpowiadające konkretnym punktom skali EDSS.

W drugim z powyższych wariantów nie uwzględniono, publikacji w których podano średnią jakość życia wynikającą z niepełnosprawności określonej za pomocą przedziału wartości ze skali EDSS. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania parametrów funkcji użyteczności:

**Tabela 13.**  
**Oszacowania parametrów funkcji użyteczności**

Parametr	Wszystkie publikacje	Tylko publikacje, w których oceniono jakość życia dla konkretnych punktów skali EDSS
Stała	0,787	0,812
EDSS	-0,012	0,049
EDSS do kwadratu	-0,007	-0,017

W analizie podstawowej uwzględniono użyteczność oszacowaną na podstawie średniej ze wszystkich publikacji. Drugi wariant uwzględniono w analizie wrażliwości.

### 6.8.2. Obniżka jakości życia wynikająca z rzutów

Jakość życia w momencie rzutu jest obniżona, co zostało uwzględnione w analizie. W analizie nie przyjęto jednej wartości dla obniżki jakości życia wynikającej z rzutów natomiast uwzględniono korektę stopnia EDSS związaną z rzutami. W rozdziale 6.6.3 wyznaczono przeciętny wzrost EDSS w okresie rzutu. Następnie obliczono skorygowany poziom EDSS dodając do oczekiwanego EDSS współczynnik korygujący pomnożony przez roczną stopę rzutów (patrz rozdział 6.7) właściwą dla danego stanu. Skorygowaną użyteczność reprezentuje następujące równanie:

$$\widetilde{U}_{EDSS} = \alpha_0 + \alpha_1(EDSS + 0,12 \cdot ARR) + \alpha_2(EDSS + 0,12 \cdot ARR)^2$$

Parametry powyższego równania opisano w rozdziale 6.8.1 (patrz Tabela 13). W ten sposób użyteczności wyznaczone za pomocą formuły opisanej w poprzednim rozdziale uwzględniają wzrost niepełnosprawności w czasie rzutu. W analizie wrażliwości testowano scenariusz bez uwzględnienia obniżki jakości życia w czasie trwania rzutów.

### 6.8.3. Jakość życia w stanie ZGON

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

## 6.9. Dyskontowanie

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



---

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych [8].

## 7. Analiza kosztów

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

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

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

Dokładna analiza porównywanych technologii medycznych i aktualnej, polskiej praktyki klinicznej sprawiła, że w analizie z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej uwzględniono następujące kategorie kosztowe (dla obu wskazanych perspektyw, występują koszty we wskazanych kategoriach, choć ich wysokość może się różnić):

- koszty leków stosowanych w ramach:
  - programów lekowych B.29 i B.46,
  - leczenia objawowego (BSC),
  - leczenia wtórnie postępującej postaci choroby,
- koszt podania i przepisania leku,
- monitorowania i diagnostyki,
- koszty leczenia rzutu choroby.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

---

Cenę jednostkową FIN oraz RSS uzyskano od Zamawiającego, a koszt wszystkich leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie danych refundacyjnych NFZ oraz *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych w ramach umów w rodzaju leczenie szpitalne i ambulatoryjna opieka specjalistyczna przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ [76, 75, 104, 105, 103]. W tabeli poniżej przedstawiono koszty jednostkowe świadczeń zdrowotnych uwzględnionych w analizie:

**Tabela 14.**  
**Koszt świadczeń finansowanych ze środków publicznych**

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Koszt świadczenia	Źródło:
A36	Choroby demielinizacyjne	3 786,00	Zarządzenia Prezesa NFZ 119/2017/DSOZ [103]
5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 44/2018/DGL [105]
5.08.08.000053	Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego	1 297,92	
5.08.08.000036	Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego	1 297,92	
5.31.00.0000010	Wlew dożylny innej substancji leczniczej	65,00	Zarządzenia 22/2018/DSOZ [104]
W12	Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	65,00	

## 7.1. Koszt stosowania fingolimodu

Obecnie lek FIN jest finansowany we wskazaniu zgodnym z obecnym *Programem leczenia B.46.* [REDACTED]

[REDACTED] W analizie uwzględniono finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w

---

rozdziale 16.6.1. Rozważono poziom odpłatności leku, zgodny z zapisami *Ustawy o refundacji*, tj. lek wydawany bezpłatnie [99].

Dawkowanie fingolimodu przedstawiono w rozdziale 16.6.1 (patrz Tabela 87). Dawka ta jest zgodna z *Programem lekowym*, jak również była ona stosowana u chorych w badaniach odnalezionych w przebiegu przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej* [36].

[REDACTED]

Diagnostyka i monitorowanie terapii FIN odbywać się będzie w ramach *Programu lekowego - Leczenie stwardnienia rozсіяnego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozсіяnego (ICD-10 G 35)*. Wartość ryczałtu za diagnostykę i monitorowanie w tym programie przedstawiono w rozdziale 7 (patrz Tabela 14).

[REDACTED]

**Tabela 15.**  
**Charakterystyka kosztowa leku Gilenya® (fingolimod)**



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

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie kosztów leku związane z leczeniem fingolimodem w ramach programu lekowego B.46 w przeliczeniu na cykl modelu.

**Tabela 16.**  
**Roczny koszt leczenia fingolimodem**



\*nie uwzględniony w analizie (patrz komentarz poniżej)

W związku z uwagami AOTMiT z pisma OT.4331.18.2019.KD.14 zaktualizowano dane refundacyjne NFZ (uwzględniając komunikaty z okresu styczeń-luty 2019)

[Redacted text block]

W tabeli poniżej przedstawiono właściwe koszty uwzględnione w analizie.

**Tabela 17.**  
**Właściwy roczny koszt leczenia fingolimodem**

Kategoria kosztowa	Koszt roczny (PLN)
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
Koszt przepisania i podania	432,64
Koszt monitorowania i diagnostyki	1 297,92

## 7.2. Interferon Beta

W analizie podstawowej przyjęto, że koszt komparatora wyznaczony będzie w oparciu o średni koszt interferonu beta (IFN) obejmujący interferon beta-1a oraz interferonu beta-1b, które są refundowane w ramach *Wykazu leków refundowanych*. Ponieważ w badaniu klinicznym TRANSFORMS stosowanym komparatorem był interferon beta 1-a w analizie wrażliwości uwzględniono wariant, w którym w ramach kosztu komparatora uwzględniono jedynie tą

---

substancje. Należy jednak zaznaczyć, że koszt komparatora uwzględniony w ramach analizy podstawowej jest niższy niż koszt uwzględniony w analizie wrażliwości.

W ramach *Programu lekowego B.29 - Leczenie stwardnienia rozsianego* [76] finansowane są dwa produkty lecznicze zawierające interferon beta-1a w postaci roztworu do wstrzykiwań: Avonex® oraz Rebif 44® oraz interferon beta-1b w postaci proszku z rozpuszczalnikiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Betaferon®. Ceny produktów leczniczych Avonex®, Rebif 44® oraz Betaferon® a także koszt refundacji przedstawiono w rozdziale 16.6 (patrz Tabela 86). Dawkowanie interferonu beta przedstawiono w rozdziale 16.6.1 (patrz Tabela 87).

Przeciętny koszt interferonu beta wyznaczono za pomocą średniej ważonej. Jako wagi wykorzystano udziały w rynku oszacowanych na podstawie zrefundowanej liczby terapii poszczególnych leków. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w rozdziale 16.7.2.

Interferony beta podawane są we wstrzyknięciu podskórnym co drugi dzień / trzy razy w tygodniu (zgodnie z ChPL Rebif [21]) lub domięśniowym jeden raz w tygodniu (ChPL Avonex [20]). W niniejszej analizie przyjęto, iż podanie IFN jest na tyle proste, że chorzy mogą przyjmować te leki samodzielnie. Nawet w przypadku leku Avonex podawanego domięśniowo chorych szkoli się jak podawać lek. Chorym stosującym wspomniane leki przypisano natomiast koszt wizyty ambulatoryjnej, podczas której zostaje wydany zapas leku na okres 3 miesięcy (w analizie wrażliwości na okres jednego miesiąca).

Koszt wydania interferonu beta wyceniono w oparciu o świadczenie *Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu*. Koszt jednostkowy tego świadczenia przedstawiono w rozdziale 7 (patrz Tabela 14). Szczegółowe obliczenia przedstawiono w rozdziale 16.7.1.

Diagnostyka i monitorowanie terapii IFN odbywać się będzie w ramach *Programu lekowego - Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)*. Wartość ryczałtu za diagnostykę i monitorowanie w tym programie przedstawiono w rozdziale 7 (patrz Tabela 14).

W tabeli poniżej przedstawiono koszty ponoszone w związku z leczeniem interferonem beta w ramach programu lekowego B.29 w przeliczeniu na cykl.

---

**Tabela 18.**  
**Roczny koszt leczenia interferonem**

Wariant	Średni roczny koszt - ceny leków z obwieszczenia (PLN)	Średni roczny koszt - ceny leków na podstawie danych refundacyjnych (PLN)
Koszt interferonu beta (PLN)	41 518,64	25 553,97
Koszt podania (PLN)	432,64	
Koszt monitorowania i diagnostyki (PLN)	1 297,92	

Koszty komparatora w scenariuszach alternatywnych (w analizie wrażliwości) zostały przedstawiony w rozdziale 16.7.1.

### 7.3. Koszt BSC

Koszt leczenia stosowanego po wykluczeniu z programu lekowego B.46. z powodu nieskuteczności lub działań niepożądanych oszacowano na podstawie odpowiedzi ekspertów klinicystów udzielonych w ramach przeprowadzonego w 2016 roku badania ankietowego w związku z wnioskiem o zniesienie ograniczenia czasu leczenia fingolimodem do 60 miesięcy [65]. Klinicyści stwierdzili, że po wykluczeniu z programu lekowego B.46 z powodu niepowodzenia terapii lub po wystąpieniu ciężkich zdarzeń niepożądanych chorzy będą stosować następujące leczenie w odpowiednich proporcjach:

**Tabela 19.**  
**Przeciętne udziały technologii medycznych stosowanych po niepowodzeniu terapii w ramach programów lekowych**

Technologia medyczna	SOT RRSM	RES RRSM
Leki z programu lekowego B.29	20%	0%
Leczenie objawowe	40%	35%
Mitoksantron	40%	65%

### 7.3.1. Koszt leków z programu B.29. stosowanych po niepowodzeniu leczenia (w ramach BSC)

Jak wynika z odpowiedzi ekspertów w populacji SOT RRSM, niektórzy chorzy mogą stosować inne leki z programu B.29 po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym B.46. W analizie podstawowej przyjęto, że wszyscy chorzy, którzy trafiają do stanu BSC stosowali uprzednio interferon beta. Po ponownym zakwalifikowaniu do programu lekowego B.29 chory może zatem stosować jedną z pozostałych refundowanych substancji: octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid lub peg-interferon beta-1a [76]. Oficjalne ceny refundowanych leków oraz ich koszt wynikający z kwoty refundacji przedstawiono w rozdziale 16.6 (patrz Tabela 86).

Przeciętny koszt leków wyznaczono jako średnią ważoną z kosztów substancji refundowanych w programie lekowym B.29 (z wyjątkiem interferonu beta). Koszty zostały zważone za pomocą ich udziału w rynku oszacowanego na podstawie zrefundowanej liczby terapii poszczególnych leków. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w rozdziale 16.7.2.

Koszty monitorowania i diagnostyki związane z leczeniem w programie lekowym B.29. przedstawiono w rozdziale 0 (patrz Tabela 18).

**Tabela 20.**

**Koszt związany z leczeniem w programie B.29 po niepowodzeniu leczenia**

Terapia	Średni roczny koszt - ceny leków na podstawie Obwieszczenia MZ (PLN)	Średni roczny koszt - ceny leków na podstawie danych refundacyjnych NFZ (PLN)
Koszt leków (PLN)	55 886,66	25 208,23
Koszt podania (PLN)	432,64	
Koszt monitorowania i diagnostyki (PLN)	1 297,92	

### 7.3.2. Koszt leczenia objawowego

Z udzielonych przez ekspertów odpowiedzi wynika, iż lekami najczęściej stosowanymi jako BSC w populacji docelowej w Polsce są: baklofen (30% chorych); tyzanidyna (15%); metyloprednizolon (5%); amitryptylina (5%); amantadyna (5%); oksybutynina (5%); desmopresyna (5%); syldenafil (5%); toksyna botulinowa (2%); gabapentyna (1%); karbamazepina (1%); pregabalina (1%). W niniejszej analizie uwzględniono te leki, które są



---

obecnie refundowane w ramach *Wykazu leków refundowanych* oraz których udział wynosił co najmniej 5%. Te leki to:

- tyzanidyna,
- metyloprednizolon,
- amitryptylina
- oksybutynina.

Oficjalne ceny leków zawierających wyżej wymienione substancje oraz ich koszt wynikający z kwoty refundacji przedstawiono w rozdziale 16.6 (patrz Tabela 86). Dawkowanie przedstawiono w rozdziale 16.6.1 (patrz Tabela 87). Oszacowanie średniego rocznego kosztu leków stosowanych w leczeniu objawowym przedstawiono w rozdziale 16.7.3 (patrz - Tabela 91).

Leki tyzanidyna, amitryptylina i oksybutynina, które widnieją na liście leków refundowanych w leczeniu stwardnienia rozсіяnego, podawane są doustnie w postaci tabletek. Dlatego nie generują w tym zakresie dodatkowych kosztów dla systemu opieki zdrowotnej. Metyloprednizolon jest refundowany zarówno w postaci tabletek, jak i w proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Metyloprednizolon podawany jest dożylnie, dlatego przyjęto, że podanie tego leku będzie odbywać się podczas wizyty ambulatoryjnej, w ramach świadczenia 5.31.00.0000010 - „*Wlew dożylny innej substancji leczniczej*”, koszty jednostkowe świadczeń przedstawiono rozdziale 7 (patrz Tabela 14). Przyjęto, że chorzy w ciągu roku będą przyjmować jeden kurs leczenia metyloprednizolonem, który trwa od 3 do 5 dni.

Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Neurologicznego [68], w ramach diagnostyki i monitorowania terapii objawowej (BSC) wymagane jest przeprowadzenie wywiadu dotyczącego między innymi: objawów, nietolerancji glukozy, zaburzeń rytmu serca, zaburzeń wodno-elektrolitowych, osteoporozy, choroby wrzodowej lub objawów dyspeptycznych, zaburzeń psychicznych, zaburzeń okulistycznych, stosowanych obecnie leków. Dodatkowo, u chorego powinien być przeprowadzony pomiar ciśnienia tętniczego, stężenia glukozy i potasu oraz aktywności enzymów wątrobowych. Wykonane także powinno być ogólne badanie moczu.

---

Na tej podstawie przyjęto, że chorzy w ramach diagnostyki i monitorowania będą korzystać ze świadczeń specjalistycznych w zakresie neurologii. Przyjęto po analogii z lekami stosowanymi w programach lekowych B.29 oraz B.46, że chorzy będą monitorowani raz na 3 miesiące. Wizyty związane z monitorowaniem wyceniono uwzględniając koszt Świadczenia specjalistycznego 2-go typu W12 (patrz rozdział 7 Tabela 14).

Roczne koszty leczenia objawowego w stanie BSC przedstawiono poniżej.

**Tabela 21.**  
**Koszt leczenia objawowego w stanie BSC**

Kategoria kosztowa	Średni roczny koszt - ceny leków z obwieszczenia (PLN)	Średni roczny koszt - ceny leków na podstawie danych refundacyjnych (PLN)
Koszt leków (PLN)	50,33	50,79
Koszt podania metylprednisolonu (PLN)	260,00	
Koszt monitorowania i diagnostyki (PLN)	260,00	

### 7.3.3. Koszt mitoksantronu

Mitoksantron nie jest obecnie refundowany w ramach *Wykazu leków refundowanych*. Zgodnie z informacją przekazaną od eksperta klinicznego w badaniu ankietowym mitoksantron podawany jest szpitalnie i rozliczany z NFZ jako leczenie SM bez wykazania leku do dodatkowej refundacji. Koszt jednorazowego podania mitoksantronu w analizie podstawowej przyjęto wyceniono na podstawie kosztu hospitalizacji ze statystyk JGP z 2016 roku (3745,43 PLN) natomiast w analizie wrażliwości uwzględniono koszt grupy JGP A36 (patrz rozdział 7, Tabela 14). Uwzględniono, że częstość podania mitoksantronu wynosi raz na 3 miesiące.

**Tabela 22.**  
**Koszt roczny mitoksantronu w stanie BSC (PLN)**

Kategoria kosztowa	Wartość
Koszt leków (PLN)	14 981,72
Koszt podania (PLN)	0,00
Koszt monitorowania i diagnostyki (PLN)	0,00

### 7.3.4. Podsumowanie kosztu BSC

Uwzględniając udziały poszczególnych technologii medycznych (patrz Tabela 19) oraz ich koszty składowe: koszt leków, koszt podania i koszt monitorowania (patrz Tabela 20, Tabela 21, Tabela 22) wyznaczono przeciętny koszt BSC w populacji SOT RRSM i RES RRSM.

**Tabela 23.**  
**Koszt w stanie BSC w populacji SOT RRSM**

Kategoria kosztowa	Średni roczny koszt - ceny leków z obwieszczenia (PLN)	Średni roczny koszt - ceny leków na podstawie danych refundacyjnych (PLN)
Koszt leków (PLN)	17 190,15	11 054,65
Koszt podania (PLN)	87,01	
Koszt monitorowania i diagnostyki (PLN)	363,58	

**Tabela 24.**  
**Koszt w stanie BSC w populacji RES RRSM**

Technologia medyczna	Średni roczny koszt - ceny leków z obwieszczenia (PLN)	Średni roczny koszt - ceny leków na podstawie danych refundacyjnych (PLN)
Koszt leków (PLN)	9 755,73	9 755,89
Koszt podania (PLN)	0,42	
Koszt monitorowania i diagnostyki (PLN)	91,00	

## 7.4. Koszty leczenia SPSM

Koszt leczenia stosowanego po progresji do SPSM oszacowano na podstawie odpowiedzi ekspertów klinicystów udzielonych w ramach przeprowadzonego w 2016 roku badania ankietowego w związku z wnioskiem o zniesienie ograniczenia czasu leczenia fingolimodem do 60 miesięcy. Z udzielonych przez ekspertów odpowiedzi wynika, że pacjenci po progresji do postaci SPSM będą stosować mitoksantron: 40% chorych w populacji SOT RRSM oraz 65% chorych w populacji RES RRSM. Koszt leczenia mitoksantronem przedstawiono w rozdziale 7.3.3. Ponadto chorzy najprawdopodobniej są monitorowani, dlatego założono, że pacjent odbywa 4 wizyty ambulatoryjne w ciągu roku. Koszt wizyty ambulatoryjnej wyceniono w oparciu o koszt świadczenia specjalistycznego W12 (patrz rozdział 7 Tabela 14).

**Tabela 25.**  
**Roczny koszt w stanie SPSM**

Kategoria kosztowa	SOT RRSM	RES RRSM
Koszt leków (PLN)	5 992,69	9 738,12
Koszt podania (PLN)	0,00	0,00
Koszt monitorowania i diagnostyki (PLN)	104,00	169,00

## 7.5. Koszty leczenia rzutu choroby

W przypadku stwardnienia rozlanego rzuty choroby mają istotny wpływ na koszty (oraz jakość życia). Każdy rzut choroby generuje koszty, które są niezależne od tego, jakiej terapii jest poddawany chory - jedynym czynnikiem wpływającym na wysokość całkowitych kosztów związanych z wystąpieniem rzutu choroby jest częstość jego występowania.

W analizie przyjęto, że leczenie rzutów jest rozliczane w ramach JGP A36 *Choroby demielinizacyjne* na podstawie Statystyk JGP. Koszt tej grupy wyceniono na podstawie statystyk JGP. W analizie wrażliwości uwzględniono natomiast wartość ryczałtu.

Tabela poniżej prezentuje koszty leczenia rzutu choroby uwzględnione w niniejszej analizie.

**Tabela 26.**  
**Leczenie rzutu choroby**

Grupa JGP	Nazwa grupy	Średnia wartość hospitalizacji - statystyki JGP (PLN)	Wartość hospitalizacji - ryczałt za grupę - koszt uwzględniony w ramach analizy wrażliwości (PLN)
A36	Choroby demielinizacyjne	3 745,43	3 786,00

## 7.6. Podsumowanie kosztów

**Tabela 27.**  
**Koszty uwzględniony w analizie w populacji SOT RRSM w wersji z RSS**

Koszt	B.29	B.46 (FIN)	BSC	SPSM

Koszt	B.29	B.46 (FIN)	BSC	SPSM
Koszt leczenia rzutów choroby (PLN/rzut)	1 627,01	1 068,57	1 892,57	0,00
Pozostałe koszty (PLN/rok)	27 284,53	1 730,56	11 505,09	6 096,69

**Tabela 28.**

**Koszty uwzględnione w analizie w populacji RES RRSM w wersji z RSS**

Koszt	B.29	B.46 (FIN)	BSC	SPSM
████████████████████	████	████████	████	████
Koszt leczenia rzutów choroby (PLN/rzut)	1 493,68	1 017,63	2 890,35	0,00
Pozostałe koszty (PLN/rok)	27 284,53	1 730,56	9 847,19	9 907,12

**Tabela 29.**

**Koszty uwzględniony w analizie w populacji SOT RRSM w wersji bez RSS**

Koszt	B.29	B.46 (FIN)	BSC	SPSM
████████████████████	████	████████	████	████
Koszt leczenia rzutów choroby (PLN/rzut)	1 627,01	1 068,57	1 892,57	0,00
Pozostałe koszty (PLN/rok)	43 249,20	1 730,56	17 640,60	6 096,69

**Tabela 30.**

**Koszty uwzględnione w analizie w populacji RES RRSM w wersji bez RSS**

Koszt	B.29	B.46 (FIN)	BSC	SPSM
████████████████████	████	████████	████	████
Koszt leczenia rzutów choroby (PLN/rzut)	1 493,68	1 017,63	2 890,35	0,00
Pozostałe koszty (PLN/rok)	43 249,20	1 730,56	9 847,02	9 907,12




## 8. Założenia i dane wejściowe

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

**Tabela 31.**

**Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia**

Parametr	Wartość	Źródło
Horyzont czasowy	29 lat	Założenie
Długość cyklu w modelowaniu	1 rok	Założenie

Parametr	Wartość	Źródło
Stopa dyskonta wyniku zdrowotnego	0,035	AOTMiT [8]
Stopa dyskonta kosztów	0,05	AOTMiT [8]
RSS	Tabela 15	Dane dostarczone przez Zamawiającego [31]
		
Wiek początkowy (średnia)	Tabela 4	Prosperini 2016 [82]
Wiek początkowy (SD)	Tabela 4	Prosperini 2016 [82]
Długość trwania choroby w momencie wejścia do modelu	Tabela 4	Prosperini 2016 [82]
Początkowy EDSS	Tabela 4	Oszacowania na podstawie Confavreaux 2014 [30]
Prawdopodobieństwo stwierdzenia nieskuteczności w zależności od stosowanej terapii	Tabela 7	Analiza Monte Carlo z zastosowaniem danych z badania TRANSFORMS [29, 28, 41]
Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych powodujących przerwanie leczenia	Tabela 8	Cohen 2010 [29].
Czas do SPSM	Rysunek 3, Rysunek 4	Tremlett 2008 [97] i Trojano 2007 [98].
SMR dla stwardnienia rozсіяnego	2,54	Scalfari 2013 [91].
Czas przeżycia całkowitego	Rysunek 5, Rysunek 6	Bazy Demografia [92]
Tempo postępu niepełnosprawności	<b>Rysunek 7</b>	Confavreaux 2014 [30] Mancardi 2012 [70]
Roczna liczba rzutów	Tabela 11	Analiza Monte Carlo z zastosowaniem danych z badania TRANSFORMS [29, 28, 41]

Parametr	Wartość	Źródło
Wpływ EDSS na jakość życia (użyteczności)	Tabela 13	Ahmad 2016 [4], Berg 2006 [8], Carney 2018 [123], Fisk 2005 [23], Flachenecker 2014 [24], Fogarty 2013 [25], Hawton 2016 [31], Henriksson 2001 [33], Karabudak 2015 [43], Kobelt 2006a [47], Kobelt 2006b [48], Kobelt 2006c [49], Kobelt 2006d [50], Kobelt 2006e [51], Kobelt 2006f [52], Kobelt 2006g [53], Kobelt 2006h [54], Kobelt 2009 [55], Kobelt 2017 [122], Mitosek-Szewczyk 2014 [64], Moore 2004 [69], Orme 2007 [77], Parkin 2000 [78], Putzki 2009 [89], Reese 2013 [91], Ruutiainen 2016 [96], Takemoto 2015 [105], Svensson 2014 [104] oraz Versteegh 2016 [113].
Całkowite koszty roczne uwzględnione w analizie w stanach B.29, B.46, BSC i SPSM	Tabela 27, Tabela 28, Tabela 29, Tabela 30	Rozdział 7

## 9. Wyniki analizy ekonomicznej

W przypadku analizy kosztów-użyteczności brano pod uwagę punkt końcowy zdefiniowany jako lata życia skorygowane o jakość (QALY).

W poniższych tabelach przedstawiono następujące wyniki analizy ekonomicznej:

- łączne wartości QALY dla analizowanych technologii medycznych;
- łączne koszty związane z leczeniem chorych w analizowanym wskazaniu z wykorzystaniem porównywanych technologii medycznych (koszty przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego oraz w wariacie z RSS i bez RSS);
- wartości kosztów inkrementalnych oraz inkrementalnych wartości QALY dla poszczególnych opcji terapeutycznych;
- wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR) stanowiącego iloraz kosztów inkrementalnych i inkrementalnych wartości QALY;
- cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową) przedstawioną w 2 wariantach (patrz rozdział 5).

Dodatkowo dla porównania IFN vs FIN przedstawiono wielkość ilorazu kosztu i efektu zdrowotnego QALY, tzw. CUR<sup>13</sup>

## 9.1. Wyniki analizy w wersji z uwzględnieniem RSS

### 9.1.1. Wyniki w populacji SOT RRSM

Tabela 32.

Wyniki analizy ekonomicznej w perspektywie płatnika publicznego z RSS w populacji SOT RRSM

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

### 9.1.2. Wyniki w populacji RES RRSM

Tabela 33.

Wyniki analizy ekonomicznej w perspektywie płatnika publicznego z RSS w populacji RES RRSM

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

<sup>13</sup> ang. *cost-utility ratio*



[Redacted text block]

## 9.2. Wyniki analizy w wersji bez uwzględnienia RSS

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej wyznaczone przy założeniu oficjalnych cen leków z *Wykazu leków refundowanych*.

### 9.2.1. Wyniki w populacji SOT RRSM

Tabela 34.

Wyniki analizy scenariuszy w perspektywie płatnika publicznego bez RSS w populacji SOT RRSM

[Redacted text block]

## 9.2.2. Wyniki w populacji RES RRSМ

Tabela 35.

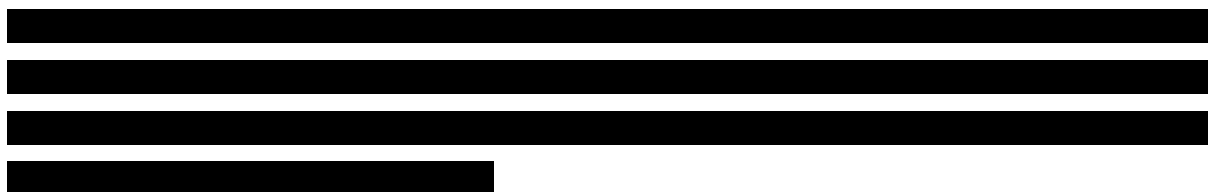
Wyniki analizy scenariuszy w perspektywie płatnika publicznego bez RSS w populacji RES RRSМ

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

## 10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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



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





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

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	-	-	-	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	-	-	-	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	-	-	-	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	-	-	-	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	-	-	-	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	-	-	-	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	-	-	-	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	-	-	-	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	-	-	-	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	-	-	-		
[REDACTED]	-	-	-		
[REDACTED]	-	-	-		
[REDACTED]	-	-	-		
[REDACTED]	-	-	-	[REDACTED]	
[REDACTED]	-	-	-	[REDACTED]	
[REDACTED]	-	-	-		[REDACTED]
[REDACTED]	-	-	-		
[REDACTED]	-	-	-	[REDACTED]	
[REDACTED]	-	-	-		
[REDACTED]	-	-	-	[REDACTED]	

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





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

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	■	■	■		
[REDACTED]	■	■	■		
[REDACTED]	■	■	■		
[REDACTED]	■	■	■		
[REDACTED]	■	■	■		
[REDACTED]	■	■	■		
[REDACTED]	■	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]

---

## 10.1. SOT RRSМ

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-żyteczności w populacji SOT RRSМ, z uwzględnieniem RSS, z perspektywy płatnika publicznego (wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame) zebrano w poniższych tabelach.

---







**Tabela 38.**  
**Ceny progowe leku Gilenya® w perspektywie płatnika publicznego w populacji SOT RRSM**

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







[Redacted text block]

[Redacted text block]:

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 10.1. RES RRSM

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-  
użyteczności w populacji RES RRSM, z uwzględnieniem RSS, z perspektywy płatnika  
publicznego (wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame) zebrano w poniższych tabelach.







Tabela 40.  
Ceny progowe leku Gilenya® w perspektywie płatnika publicznego w populacji RES RRSM

Kod	Nazwa	Jednostka	Mnożnik	Cena			
				Cena producenta		Cena maksymalna	
				Brutto	Netto	Brutto	Netto
01010101	Gilenya 120 mg/ml, 20 mg/ml	mg	1	100	100	100	100
01010102	Gilenya 120 mg/ml, 20 mg/ml	mg	1	100	100	100	100
01010103	Gilenya 120 mg/ml, 20 mg/ml	mg	1	100	100	100	100
01010104	Gilenya 120 mg/ml, 20 mg/ml	mg	1	100	100	100	100
01010105	Gilenya 120 mg/ml, 20 mg/ml	mg	1	100	100	100	100
01010106	Gilenya 120 mg/ml, 20 mg/ml	mg	1	100	100	100	100
01010107	Gilenya 120 mg/ml, 20 mg/ml	mg	1	100	100	100	100
01010108	Gilenya 120 mg/ml, 20 mg/ml	mg	1	100	100	100	100
01010109	Gilenya 120 mg/ml, 20 mg/ml	mg	1	100	100	100	100
01010110	Gilenya 120 mg/ml, 20 mg/ml	mg	1	100	100	100	100
01010111	Gilenya 120 mg/ml, 20 mg/ml	mg	1	100	100	100	100
01010112	Gilenya 120 mg/ml, 20 mg/ml	mg	1	100	100	100	100
01010113	Gilenya 120 mg/ml, 20 mg/ml	mg	1	100	100	100	100
01010114	Gilenya 120 mg/ml, 20 mg/ml	mg	1	100	100	100	100
01010115	Gilenya 120 mg/ml, 20 mg/ml	mg	1	100	100	100	100
01010116	Gilenya 120 mg/ml, 20 mg/ml	mg	1	100	100	100	100
01010117	Gilenya 120 mg/ml, 20 mg/ml	mg	1	100	100	100	100
01010118	Gilenya 120 mg/ml, 20 mg/ml	mg	1	100	100	100	100
01010119	Gilenya 120 mg/ml, 20 mg/ml	mg	1	100	100	100	100
01010120	Gilenya 120 mg/ml, 20 mg/ml	mg	1	100	100	100	100
01010121	Gilenya 120 mg/ml, 20 mg/ml	mg	1	100	100	100	100
01010122	Gilenya 120 mg/ml, 20 mg/ml	mg	1	100	100	100	100
01010123	Gilenya 120 mg/ml, 20 mg/ml	mg	1	100	100	100	100
01010124	Gilenya 120 mg/ml, 20 mg/ml	mg	1	100	100	100	100
01010125	Gilenya 120 mg/ml, 20 mg/ml	mg	1	100	100	100	100







[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]:

- [REDACTED];
- [REDACTED];
- [REDACTED];
- [REDACTED];
- [REDACTED];
- [REDACTED];
- [REDACTED];
- [REDACTED];
- [REDACTED].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 11. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

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

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

**Tabela 41.**  
Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości

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



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

Wartości przyjmowane przez testowane parametry modelowano za pomocą rozkładów jednostajnego lub log-normalnego lub normalnego.

[REDACTED]

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

## 11.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

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

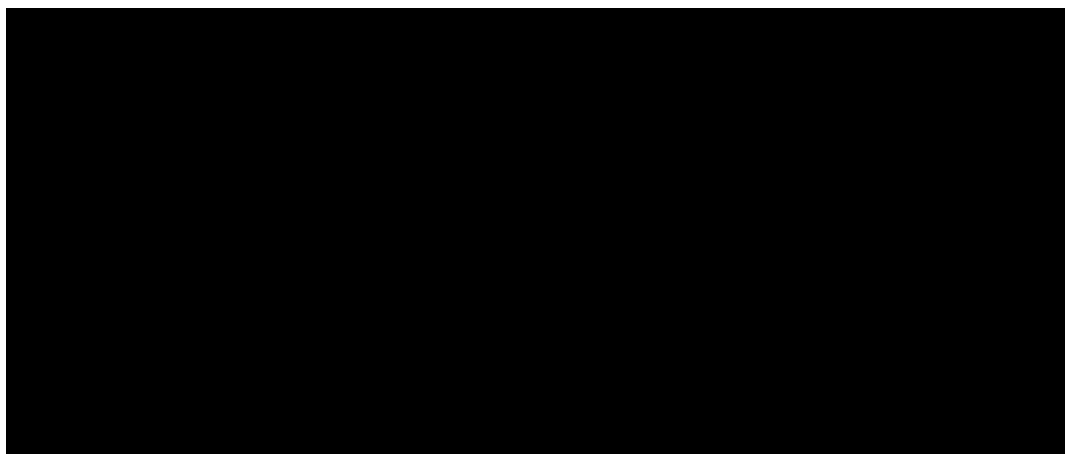
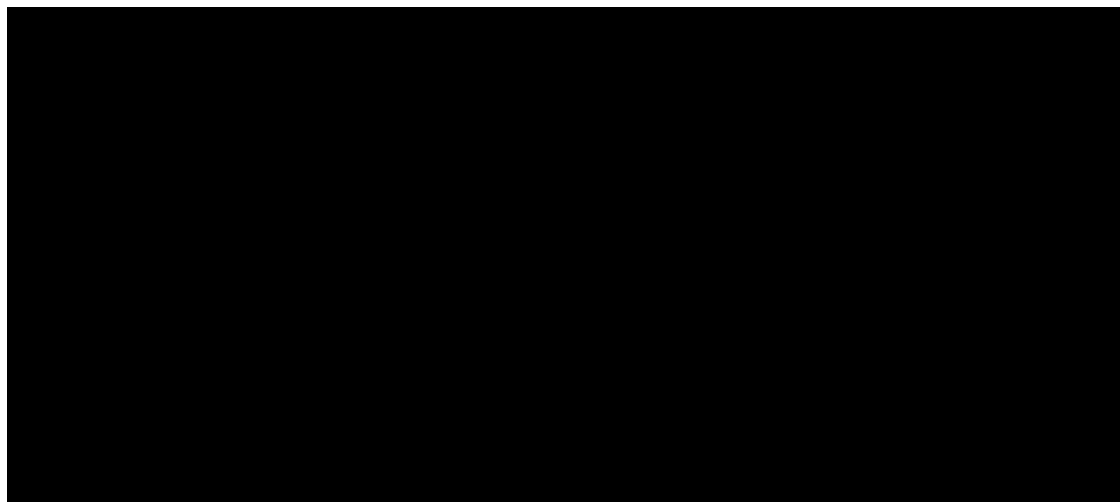
**Tabela 42.**  
Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości

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

## 11.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

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

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



## 12. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 0.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* [8] w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

### 12.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzone, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry nieuwzględnione w analizie wrażliwości) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY). Wyniki przedstawiono jedynie w perspektywie płatnika publicznego w wersji z RSS (w pozostałych perspektywach i wersjach wyniki były analogiczne). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 43.).

**Tabela 43.**  
**Wyniki walidacji wewnętrznej (perspektywa płatnika publicznego, w wersji z RSS)**

Parametr	Wartość nowa (testowana)	Zmiana całkowitego kosztu różniącego w ramieniu IFN (PLN)	Zmiana całkowitego kosztu różniącego w ramieniu FIN (PLN)	Zmiana QALY w ramieniu IFN	Zmiana QALY w ramieniu FIN	Czy wynik jest oczekiwany?
Roczny koszt terapii IFN	0,00 PLN	spadek	spadek	bez zmian	bez zmian	Tak
Roczny koszt terapii FIN	0,00 PLN	spadek	spadek	bez zmian	bez zmian	Tak
Roczny koszt terapii BSC	0,00 PLN	spadek	spadek	bez zmian	bez zmian	Tak
Średni koszt roczny DMT	0,00 PLN	spadek	spadek	bez zmian	bez zmian	Tak
Roczny koszt mitoksantronu	0,00 PLN	spadek	spadek	bez zmian	bez zmian	Tak

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

$$B.29 + B.46 + BSC + SPSM + NSB.29 + NSB.46 + NSBSC + ZGON = 1$$

Oceniono, że powyższe równanie jest spełnione w każdym cyklu modelu.

## 12.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. Publikacja *Allen 2015* [10] dostarcza szczegółowych informacji na temat rozwoju modelowania RRSM na potrzeby wniosków o refundację w Wielkiej Brytanii. Autorzy wykonali przegląd systematyczny analiz ekonomicznych a następnie opisali ewolucje w metodyce modelowania stwardnienia rozsianego.

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

- wykorzystanie EDSS do modelowania progresji niesprawności,
- we wczesnych modelach brakowało lub stosowano niewłaściwą metodykę w celu modelowania SPSM oraz nie uwzględniano zdarzeń niepożądanych,
- po opublikowaniu przez NICE modelu SchARR<sup>14</sup> stał się on wzorem dla późniejszych analiz ekonomicznych. Analizy składane po jego opublikowaniu opierały się na modyfikacjach modelu SchARR,
- tendencja do wydłużania horyzontu czasowego.

Punktem zwrotnym w modelowaniu przebiegu stwardnienia rozsianego było opracowanie modelu SchARR, który wprowadził modelowanie probabilistyczne. W modelu tym zdefiniowano stany zdrowia za pomocą wartości skali EDSS (uwzględniając także połowy stopni, tj.: 1, 1,5, 2, 2,5, itd...) niezależnie dla RRSM (od 0 do 10 w skali EDSS) i SPSM (od 2 do 10 w skali EDSS) – łącznie 81 stanów. Śmiertelność modelowano jako prawdopodobieństwo progresji do EDSS równego 10 lub z innych powodów (prawdopodobieństwo zgonu w populacji generalnej). Początkowo chorzy mogli jedynie

<sup>14</sup> ang. *School of Health and Related Research*

przechodzić z niższego stanu EDSS do wyższego, jednak w kolejnych wersjach modelu umożliwiono także poprawę stanu sprawności, oraz zmniejszono liczbę stanów. Efekty poszczególnych terapii uwzględniono za pomocą wskaźników hazardu. Przyjęto, że wskaźnik hazardu dla braku leczenia wynosi 100% i jest niższy od 100% dla każdej z rozpatrywanych technologii medycznych [96].

Opracowany na potrzeby niniejszej analizy model kohortowy Markova stosuje inne rozwiązania niż model SchARR. Rozbieżności w stosunku do modelu SchARR są uzasadnione i nie stanowią ograniczenia analizy. Główną przyczyną rozbieżności w modelowaniu jest konieczność odzwierciedlenia specyficznych polskich uwarunkowań leczenia stwardnienia rozsianego w *Programie lekowym*. Zgodnie z *Programem lekowym* pacjenci przerywają leczenie w przypadku wystąpienia kryteriów nieskuteczności odnoszących się głównie do liczby rzutów i zmian obserwowanych w badaniu MRI. Te czynniki są istotne dla określenia długości leczenia pacjenta w *Programie lekowym* i wydatków budżetowych pacjenta w horyzoncie analizy.

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. Wnioski z porównania tych analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji w rozdziale 15.

### 12.3. Walidacja zewnętrzna

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

W modelu starano się najwierniej odzwierciedlić praktykę kliniczną wynikającą z opisów programów lekowych, obowiązujących i proponowanych. [REDACTED]

[REDACTED] W związku z tym w celu walidacji modelu wykorzystano jego funkcjonalność w zakresie modelowania liczebności populacji leczonej w programie lekowym.



Lek Gilena<sup>®</sup> jest dostępny w ramach programu lekowego B.46 od 2013 roku. W tabeli poniżej przedstawiono liczbę chorych stosujących ten lek w ramach programu lekowego od początku jego refundacji.

**Tabela 44.**  
**Łączna liczba chorych leczonych w Programie lekowym B.46**

Rok	B.46			Źródło
	Razem	FIN	NAT	
2013	311	219	92	Dane udostępnione przez NFZ
2014	568	367	201	
2015	797	521	276	
2016	991	634	357	
2017	1121	719	402	Sprawozdanie NFZ za rok 2017
2018	1244	796	448	Sprawozdanie NFZ za rok 2018

Wykorzystując dane udostępnione przez NFZ oraz dane ze sprawozdań NFZ oszacowano prawdopodobną liczbę pacjentów leczonych w ramach programu B.46 we wskazaniu SOT RRSM i RES RRSM. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w *Analizie wpływu na budżet [13]*.

**Tabela 45.**  
**Liczba chorych leczonych w Programie lekowym B.46**

Rok	SOT RRSM		RES RRSM	
	FIN	NAT	FIN	NAT
2013	219	46	0	46
2014	367	100	0	101
2015	521	155	0	121
2016	634	225	0	132
2017	677*	264*	43*	138*
2018 r.	715*	304*	81*	144*

\*obliczenia własne

Liczebność populacji leczonej w programie lekowym B.46 w modelu jest uzależniona od skuteczności leczenia lekami I rzutu oraz skuteczności leczenia leków II rzutu, a zatem jeżeli wprowadzenie do modelu historycznej liczby pacjentów w programie lekowym B.29 będzie skutkowało uzyskaniem prognozy populacji zbliżonej do danych historycznych to uzasadnione będzie wnioskowanie, że parametry strukturalne modelu są prawidłowe.

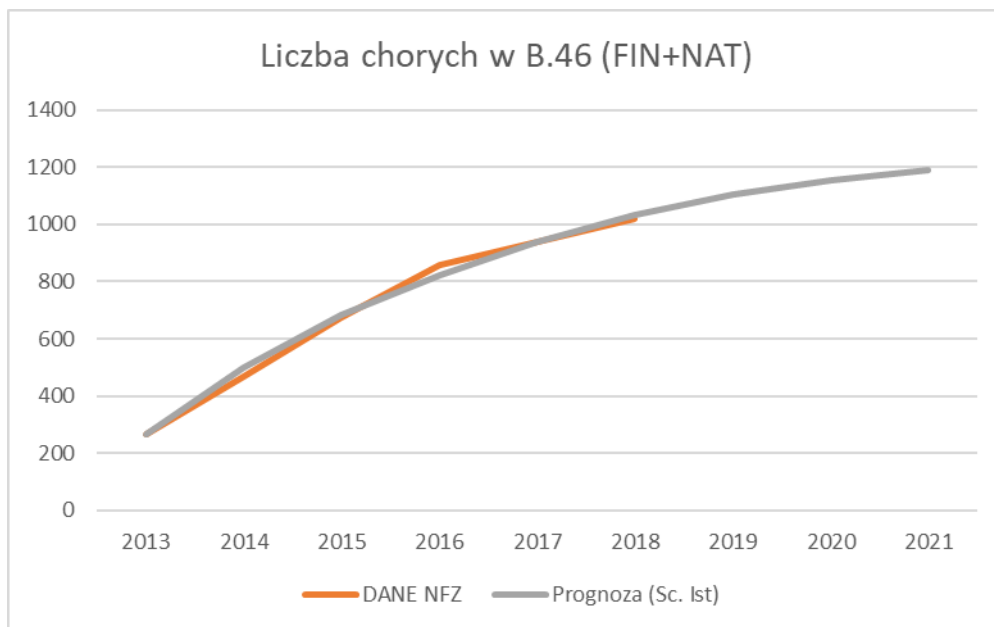
---

Na rysunku powyżej przedstawiono prawdziwą liczbę chorych leczonych w ramach programu B.46 oraz oszacowanie uzyskane na podstawie niniejszego modelu.

---

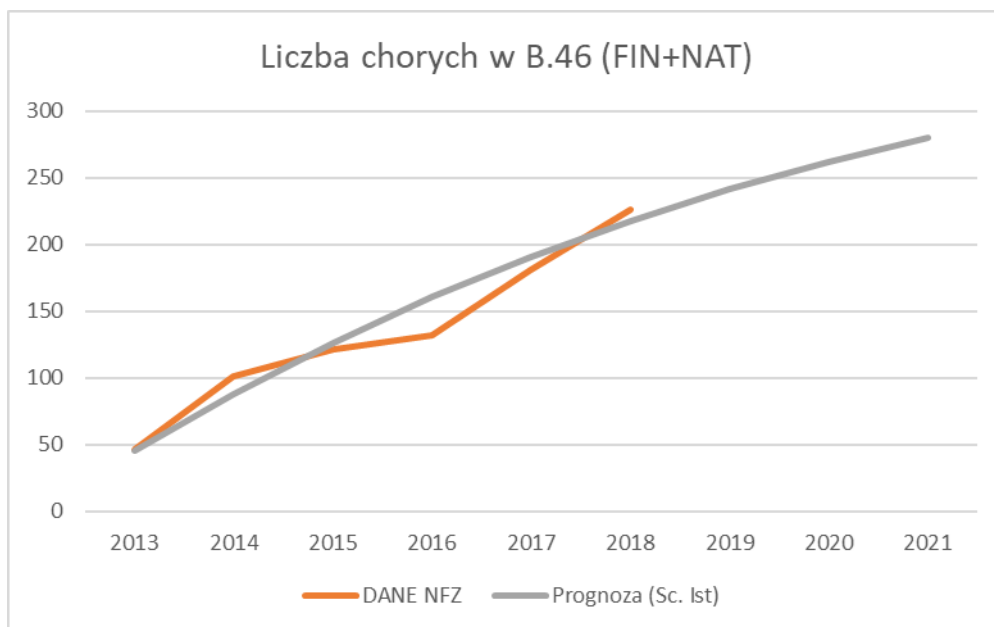
**Rysunek 10.**

**Prognozowana liczba pacjentów leczonych w programie B.46 w latach 2013-2016 w populacji SOT RRSM**



**Rysunek 11.**

**Prognozowana liczba pacjentów leczonych w programie B.46 w latach 2013-2016 w populacji RES RRSM**



Powyższe rysunki pokazują, że prognozowana liczba chorych leczonych w programie lekowym B.46 we wskazaniu SOT i we wskazaniu RES w niniejszym modelu jest właściwie

taka sama jak liczba pacjentów stosujących FIN i NAT podana w raportach danych NFZ. Świadczy to, że model właściwie prognozuje czas leczenia w programie lekowym. Ponadto, warto porównać założenia obecnego modelu oraz modelu wykonanego w 2017 roku. Główną różnicą odnoszącą się do skuteczności leczenia jest wykorzystanie w niniejszym modelu stałego w czasie rocznego prawdopodobieństwa nieskuteczności, natomiast w poprzednim modelu wykorzystano w tym celu bardziej zaawansowane rozkłady prawdopodobieństwa: czas do progresji EDSS modelowany był przy pomocy rozkładu log-normalnego, w którym prawdopodobieństwo jest zmienne w czasie. Mimo zastosowania w niniejszej analizie prostszej metody wyniki generowane w horyzoncie 4 lat są spójne w obu modelach, co świadczy o tym, że zastosowane uproszczenie modelowania jest zasadne.

### 13. Ograniczenia i założenia

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (29-letni). Takie podejście wiąże się jednak z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości.

Przyjęto, że koszty z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej są tożsame, pomimo że w rzeczywistości pacjent ponosi koszt dopłaty do niektórych leków, np. stosowanych w ramach leczenia objawowego. Niemniej jednak w żadnej z dotychczas ocenianych przez AOTMiT analiz różnica pomiędzy wynikami z perspektywy wspólnej a perspektywy płatnika publicznego była na tyle istotna by miała wpływ na wnioskowanie. W ocenianej w 2017 roku analizie dla leku Gilenya® wyniki z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej różniły się o 0,2% (patrz rozdział 3).

Przyjęcie parametrów klinicznych (np. wieku w trakcie rozpoczęcia modelowania dla chorych na podstawie badania *Prosperini 2016* [82] wykonanego na populacji włoskiej) z zagranicznych publikacji związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce. Na podstawie danych Województwa Świętokrzyskiego, z prezentacji *Brola 2016* [16] przeciętny wiek w którym wystąpiły pierwsze objawy to 30,8 lat czyli ok. 2 lata więcej niż przeciętny wiek w populacji włoskiej, natomiast czas do rozpoznania wynosił ok 2,4 lata co odpowiada wartości czasu do rozpoznania w populacji RES RRSM. Wartości z rejestru dla Województwa Świętokrzyskiego są zbliżone do uwzględnionych. W analizie wrażliwości

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

Przyjęto, że uwzględnione w niniejszej analizie technologie medyczne nie mają wpływu na czas przeżycia całkowitego. Oczekiwana długość życia chorego zależy jedynie od jego wieku w trakcie rozpoczęcia modelowania. Na podstawie badania *Prosperini 2016* [82] przyjęto, że chorzy we wskazaniu SOT RRSM są starsi o ok. 6 lat od chorych wcześniej nieleczonych we wskazaniu RES RRSM.

Zmianę EDSS wynikającą ze skutecznego stosowania interferonu i fingolimodu przyjęto, na podstawie całej populacji z badania TRANSFORMS (patrz *Cohen 2010* [29]), ponieważ nie opublikowano szczegółowych danych dla dotyczących zmiany EDSS w podgrupach: SOT i RES RRSM.

W analizie uwzględniono wzrost EDSS w czasie trwania rzutu jednak nie uwzględniono utrzymywania się zwiększonego EDSS po zakończeniu trwania rzutu. Według danych z publikacji *Hirst 2008* [46] EDSS po zakończeniu rzutu nie wraca do początkowego poziomu ale zatrzymuje się na poziomie o 0,5 punktu wyższym niż pierwotnie. Model nie zawiera funkcjonalności umożliwiającej uwzględnienie wzrostu EDSS po rzucie, niemniej jednak, biorąc pod uwagę, udowodnioną wyższą skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu do interferonu w zakresie redukcji liczby rzutów choroby jest to rozwiązanie konserwatywne.

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

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

## 14. Podsumowanie i wnioski końcowe

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

- [REDACTED]

- [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED].

Należy stwierdzić, że zastosowanie fingolimodu związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi, które obejmują wyraźną poprawę jakości życia chorych na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego. W przeprowadzonej analizie wykazano ponadto, że stosowanie fingolimodu zamiast interferonu beta w populacji SOT RRSM, a także RES RRSM jest droższe, co wynika z różnic w kosztach leków.

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

## 15. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 16.5. Ostatecznie w pracy odnaleziono 11 analiz ekonomicznych: Agashivala 2012 [1], Alsaqa'aby 2017 [11], Brandes 2013 [15], Chevalier 2016 [27], Dashputre 2017 [32], Lee 2012 [66], Maruszczak 2015 [71], Mauskopf 2016 [72], Sanchez-de la Rosa 2013 [90], Zhang 2014 [107], O'Day 2015 [78]. Charakterystyki odnalezionych analiz ekonomicznych przedstawiono w formie tabelarycznej poniżej.

**Tabela 46.**  
**Inne analizy ekonomiczne dotyczące porównania fingolimodu z komparatorami**

Publikacja	Kraj	Perspektywa	Horyzont czasowy	Typ modelu	Porównanie	Miary efektów	Wyniki
Agashivala 2012	Stany Zjednoczone	Komercyjny plan zdrowotny (bezpośrednie koszty medyczne)	2 lata	b.d.	2 lata FIN vs 1 rok IFNB-1a+1 rok FIN	koszt uniknięcia rzutu (USD/ liczba unikniętych rzutów)	Koszt całkowity: <ul style="list-style-type: none"> <li>• FIN: 108 tys. USD</li> <li>• IFNB+FIN: 103 tys. USD</li> </ul> Koszt uniknięcia rzutów: <ul style="list-style-type: none"> <li>• FIN: 83 tys. USD</li> <li>• IFNB+FIN: 104 tys. USD</li> </ul>
Alsaqa'aby 2017	Arabia Saudyjska	Płatnik publiczny	20 lat	Model Markova	FIN vs IFNB1a TER vs IFNB1a FD vs IFNB1a IFNB1a: Avonex® vs Rebif®	ICUR (USD/QALY)	ICUR (USD/QALY) <ul style="list-style-type: none"> <li>• FIN vs IFNB1a (Rebif®): 343 tys.</li> <li>• FIN vs TER: 94 tys.</li> <li>• FIN vs Avonex®: 427 tys.</li> <li>• FIN vs FD: dominujący</li> </ul> Obliczenia własne na podstawie wyników z publikacji.
Brandes 2013	Stany Zjednoczone	Komercyjny plan zdrowotny (bezpośrednie koszty medyczne)	2 lata	b.d.	FIN vs IFNB-1b vs IFN B-1a sc. vs GA vs IFNB-1a im.	koszt uniknięcia rzutu (USD/ liczba unikniętych rzutów)	Koszt uniknięcia rzutów: <ul style="list-style-type: none"> <li>• FIN: 91 tys. USD</li> <li>• IFNB-1b sc. (Extavia®): 127 tys. USD</li> <li>• IFNB-1b sc. (Betaferon®): 137 tys. USD               <ul style="list-style-type: none"> <li>• S.C. IFNB-1a: 144 tys. USD</li> <li>• GA: 160 tys. USD</li> </ul> </li> <li>• IFNB-1a im.: 142 tys.-312 tys. USD</li> </ul>

Publikacja	Kraj	Perspektywa	Horyzont czasowy	Typ modelu	Porównanie	Miary efektów	Wyniki
Chevalier 2016	Francja	Spoleczna	30 lat	Model Markova	FIN FD vs IFNB-1a 44 µg vs IFNB-1a 30 µg vs IFNB-1b vs GA vs TER	ICUR (EUR/QALY)	<p>ICUR (EUR/QALY)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FIN vs FD: zdominowany</li> <li>• FIN vs IFNB-1a 44 µg: 1,7 mln,</li> <li>• FIN vs IFNB-1a 30 µg: 1,6 mln.</li> <li>• FIN vs IFNB-1bL 194 tys. <ul style="list-style-type: none"> <li>• FIN vs GA: 544 tys.</li> </ul> </li> <li>• FIN vs TER: zdominowany</li> </ul> <p>Obliczenia własne na podstawie wyników z publikacji</p>
Dashputre 2017	Stany Zjednoczone	Perspektywa płatnika trzeciej strony	2 lata	b.d.	<p>Model 1: pegIFN vs. i.m. IFN vs. s.c. IFN vs. GA vs. FIN vs. NAT vs. FD</p> <p>Model 2: ALE vs. s.c. IFN.</p>	koszt uniknięcia rzutu (USD/Uniknięcie rzutu)	<p>Model 1: pegIFN zdominował i.m. IFN i GA, w skojarzeniu z s.c. IFN. ICUR (USD/Uniknięcie rzutu) w przypadku pegIFN wynosił 1,97 mln USD</p> <p>Model 2: ALE miał ICUR na poziomie 25 276 USD w porównaniu do IFN</p>
Lee 2012	Stany Zjednoczone	Spoleczna	10 lat	Model Markova	FIN vs. IFN	ICUR (USD/QALY)	ICUR kształtował się na poziomie 73 975 USD/QALY
Maruszczak 2015	Anglia	Płatnika publicznego	Dożywotni (50 lat)	Model Markova	FIN vs. DMT	ICUR (GBP/QALY)	ICUR kształtował się na poziomie 14 076 GBP/QALY
Mauskopf 2016	Stany Zjednoczone	Płatnika publicznego	20 lat	Model Markova	FD vs. FD+GA vs. FD+FIN	ICUR (USD/QALY)	<p>ICUR FD vs. FD+FIN wynosił 92 086 USD/QALY</p> <p>ICUR FD. vs. FD+GA wynosił 157 355 USD/QALY</p> <p>Obliczenia własne na podstawie wyników z publikacji</p>



Publikacja	Kraj	Perspektywa	Horyzont czasowy	Typ modelu	Porównanie	Miary efektów	Wyniki
O'day 2015	Szwecja	Płatnika publicznego	2 lata	b.d.	NAT vs. FIN	koszt uniknięcia rzutu (SEK/uniknięcie rzutu)	ICUR kształtował się na poziomie 25 448 SEK za uniknięcie jednego rzutu
Rosa 2013	Hiszpania	Płatnika publicznego	1 rok	b.d.	GA vs. FIN	Roczne koszty leczenia (w EUR)	Roczny koszt leczenia GA wynosił 9 439,42 EUR, roczny koszt terapii FIN – 19 602,18 EUR
Zhang 2014	Stany Zjednoczone	Spółeczna	5 lat	Model Markova	FIN vs. TER vs. FD vs. i.m. IFN	ICUR (USD/QALY)	ICUR dla FIN vs. TER kształtował się na poziomie 3 201 672 USD/QALY

Należy zwrócić uwagę, że niniejsza analiza ekonomiczna znacznie różni się od innych analiz wykonanych zagranicą. Wynika to ze zróżnicowanej praktyki klinicznej, szczególnie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia chorych do programów lekowych lub nawet istnienia takiego programu w niektórych krajach. Wykonana analiza ekonomiczna dostosowuje się do polskiej praktyki klinicznej poprzez koncentrację na kryteriach włączenia i wykluczenia pacjentów do istniejących programów lekowych dotyczących leczenia stwardnienia rozlanego B.29 oraz B.46.

[REDACTED]

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

[REDACTED]:

- [REDACTED];
- [REDACTED].

## 16. Załączniki

### 16.1. Analiza probabilistyczna spełnienia kryteriów włączenia do programu lekowego B.46.

#### 16.1.1. Cel i koncepcja analizy

Celem analizy probabilistycznej jest oszacowanie prawdopodobieństw kontynuacji oraz zakończenia terapii w ramach programów lekowych B.29 i B.46. Ponadto, dla każdego z powyższych zdarzeń wyznaczono odpowiadającą mu wielkość progresji niepełnosprawności mierzonej w skali EDSS.

Bazując na opisach programów lekowych zdefiniowano 3 zdarzenia losowe:

- A. Kwalifikacja do obecnego programu lekowego B.46, tożsama ze spełnieniem kryteriów nieskuteczności obowiązujących w programie B.29
- B. Kwalifikacja do proponowanego programu lekowego B.46
- C. Spełnienie kryteriów nieskuteczności leczenia w programie B.46

Definicje modelowanych zdarzeń losowych dla populacji SOT RRSM i RES RRSM przedstawiono w tabeli poniżej:

**Tabela 47.**  
**Definicje modelowanych zdarzeń losowych**

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



- ,
- ,
- ,
- .





- )  
  


[Redacted]

[Redacted]

**16.1.2. Etapy analizy probabilistycznej**

Analizę probabilistyczną przeprowadzono w następujących etapach:

- 1. zdefiniowanie rozkładów prawdopodobieństwa dla zmiennych losowych (rozdział 16.1.3),
- 2. określenie parametrów rozkładów prawdopodobieństwa (rozdział 16.1.4),
- 3. wyznaczenie macierzy korelacji pomiędzy zmiennymi losowymi (rozdział 16.1.5.5),
- 4. generowanie zmiennych losowych i kalibracja modelu (rozdział 16.1.6, rozdział 16.1.7),
- 5. wyniki analizy (rozdział 16.1.8).

Dodatkowo przeprowadzono analizę scenariuszy dla analizy probabilistycznej.

**16.1.3. Rozkłady zmiennych losowych**

[Redacted]

[Redacted]:

- [Redacted],
- [Redacted],
- [Redacted],
- [Redacted].

[Redacted]

[Redacted text]

**Tabela 48.**

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

#### 16.1.4. Parametryzacja modelu probabilistycznego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted text block],  
[Redacted text block]  
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

##### 16.1.4.1. Liczba zdarzeń (rzutów, zmian Gd+, zmian w sekwencji T2)

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

T	T	.	T	T	[REDACTED]	
					[REDACTED]	[REDACTED]
+	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
+	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



### 16.1.4.2. Założenia dotyczące brakujących parametrów

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 16.1.4.1. Zmiana EDSS

[Redacted text block]

**Tabela 50.**  
**Zmiana EDSS w zależności od stosowanej technologii medycznej**

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

[Redacted text block]



[Redacted text block]

**Tabela 53.**

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

16.1.4.2. Prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkiego rzutu

[Redacted text block]

**Tabela 54.**

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

#### 16.1.4.3. Parametry modelu

W tabeli poniżej zebrano statystyki opisowe zmiennych uwzględnionych w analizie probabilistycznej



### 16.1.5. Ocena zależności pomiędzy zmiennymi

[Redacted text block]

#### 16.1.5.1. Relacja pomiędzy wynikami badań MRI widocznymi po wzmocnieniu gadolinem i w sekwencji T2

[Redacted text block]

#### 16.1.5.2. Relacja pomiędzy liczbą rzutów a wynikami badań MRI

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 16.1.5.3. Relacja pomiędzy wynikami stopniem niepełnosprawności a wynikami badań MRI

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### 16.1.5.4. Relacja pomiędzy wynikami liczbą rzutów a stopniem niepełnosprawności

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### 16.1.5.1. Wyznaczenie macierzy korelacji

[Redacted text block]

- [Redacted text block]
- [Redacted text block]



- [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Tabela 56.**

[REDACTED]

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

### 16.1.6. Generowanie zależnych zmiennych losowych

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1. [REDACTED]  
[REDACTED],
2. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED],  
[REDACTED]  
[REDACTED]
4. [REDACTED]  
[REDACTED].

[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 16.1.7. Kalibracja modelu

[REDACTED]<sup>16</sup>,  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]:

- [REDACTED]:
  - [REDACTED],
  - [REDACTED].
  - [REDACTED].
- [REDACTED]:
  - [REDACTED],
  - [REDACTED].
  - [REDACTED].

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]<sup>17</sup>.

[REDACTED]  
[REDACTED]

<sup>16</sup> [REDACTED]

<sup>17</sup> Aby odtworzyć w dokumencie elektronicznym wyniki kalibracji w arkuszu „AKL” należy wybrać wariant „TRANSFORMS Cohen 2010” z listy rozwijanej w komórce E3 a następnie w arkuszu „kalibracja” uruchomić makro za pomocą przycisku „generuj wyniki”.

[Redacted text]

**Tabela 57.**

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

**Tabela 58.**

[Redacted text]

[Redacted text block]

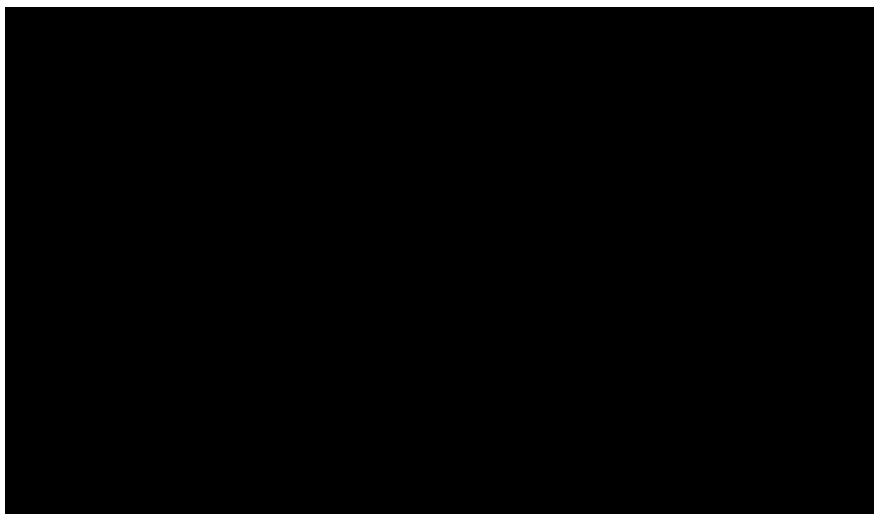
Tabela 59.



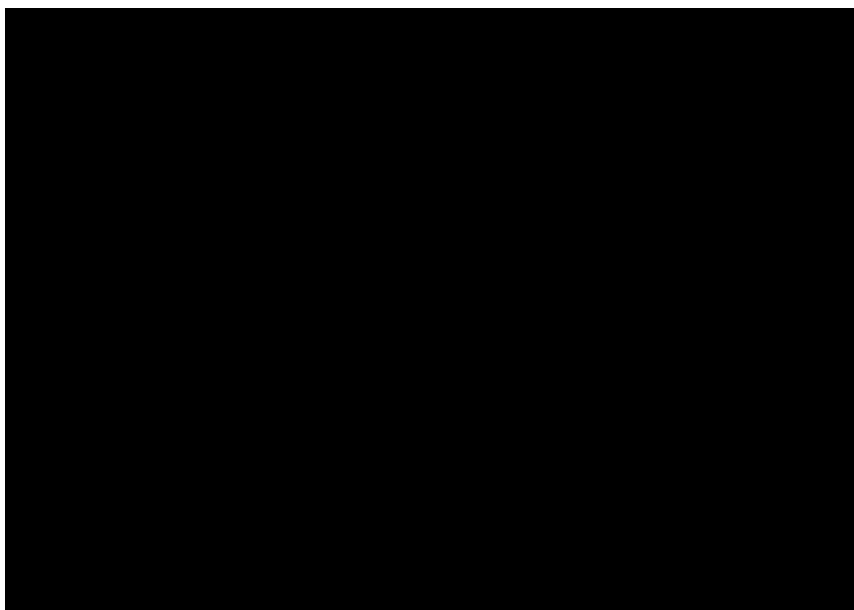
[Redacted text block]

Rysunek 12.

[Redacted text block]



**Rysunek 13.**



### **16.1.8. Wyniki analizy probabilistycznej**





[Redacted text block]

**Wyniki w populacji SOT RRSM**

[Redacted text block]

**Tabela 60.**  
**Rozkład liczby zmian Gd+ w zależności od liczby rzutów w populacji SOT RRSM**

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

**Tabela 61.**  
**Rozkład liczby zmian T2 w zależności od liczby rzutów w populacji SOT RRSM**

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Tabela 62.**  
**Przeciętna zmiana EDSS w zależności od liczby rzutów w populacji SOT RRSM**

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Tabela 63.**  
**Przeciętna zmiana EDSS w zależności od liczby rzutów oraz liczby zmian Gd+ w ramieniu IFN w populacji SOT RRSM**

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Tabela 64.**

**Przeciętna zmiana EDSS w zależności od liczby rzutów oraz liczby zmian T2 w ramieniu IFN w populacji SOT RRSM**

[REDACTED]	[REDACTED]			
	[REDACTED]	[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 w populacji RES RRSM**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Tabela 65.**

**Rozkład liczby zmian Gd+ w zależności od liczby rzutów w populacji RES RRSM**

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

[REDACTED]

[REDACTED]

**Tabela 66.**

**Przeciętna zmiana EDSS w zależności od liczby rzutów oraz liczby zmian Gd+ w ramieniu IFN w populacji RES RRSM**

Liczba zmian Gd+ w ramieniu IFN	Liczba rzutów			
	0	1	2	3
0	0,0	0,0	0,0	0,0
1	0,0	0,0	0,0	0,0
2	0,0	0,0	0,0	0,0
3	0,0	0,0	0,0	0,0

**Tabela 67.**

**Przeciętna zmiana EDSS w zależności od liczby rzutów oraz liczby zmian T2 w ramieniu IFN w populacji RES RRSM**

Liczba zmian T2 w ramieniu IFN	Liczba rzutów			
	0	1	2	3
0	0,0	0,0	0,0	0,0
1	0,0	0,0	0,0	0,0
2	0,0	0,0	0,0	0,0
3	0,0	0,0	0,0	0,0

### Podsumowanie analizy probabilistycznej

Uwzględniając liczbę zdarzeń klinicznych u losowo wygenerowanych pacjentów oraz odpowiednie definicje nieskuteczności oszacowano prawdopodobieństwo spełnienia kryteriów kwalifikacyjnych do istniejącego oraz nowego programu lekowego B.46 a także prawdopodobieństwo zakończenia leczenia w programie lekowym B.46. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy probabilistycznej:

**Tabela 68.**

**Wyniki analizy probabilistycznej w wariacie podstawowym**

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



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

### 16.1.9. Analiza wrażliwości analizy probabilistycznej

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 70.  
Odsetek chorych spełniających kryteria kwalifikacyjne do nowego programu lekowego

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Tabela 71.**  
**Skrajne warianty analizy probabilistycznej**



W tabelach poniżej przedstawiono wyniki analizy probabilistycznej dla wariantu minimalnego oraz wariantu maksymalnego.

**Tabela 72.**  
**Wyniki analizy probabilistycznej w wariacie minimalnym**



**Tabela 73.**  
**Wyniki analizy probabilistycznej w wariacie maksymalnym**





## 16.2. Parametry modelu ekonomicznego

### 16.2.1. Modelowanie naturalnego przebiegu choroby

Poziom EDSS jest czynnikiem determinującym jakość życia chorych w niniejszej analizie. Niezbędne jest dlatego modelowanie naturalnego przebiegu choroby w oparciu o poziom niepełnosprawności (EDSS). W tym celu wykorzystano dwa badania: *Confavreux 2014* [30] oraz *Mancardi 2012* [70].

W publikacji *Confavreux 2014* [30] przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla czasu do osiągnięcia stanu niesprawności w skali EDSS w stopniu 4, 6, 7 i 10 w horyzoncie 40 lat od początku trwania choroby. Na podstawie tych krzywych możliwe jest oszacowanie parametrów funkcji przeżycia opisującej czas do osiągnięcia dowolnego stopnia niesprawności.

W publikacji *Mancardi 2012* przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla czasu trwania choroby bez progresji (PFS) u chorych z RRSM oraz SPSM w horyzoncie 10 lat. Należy podkreślić, iż progresja w tym badaniu definiowana była jako wzrost niepełnosprawności w skali EDSS o 0,5 lub 1 punkt, co pozwala na oszacowanie współczynnika hazardu dla populacji SPSM względem RRSM.

Naturalny przebieg choroby modelowano w dwóch wariantach:

- W populacji chorych z rzutowo-nawracającą postacią stwardnienia rozсіяnego (RRSM);
- W populacji chorych z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozсіяnego (SPSM).

W celu modelowania naturalnego przebiegu choroby w populacji RRSM odczytano dane z wykresu z badania *Confavreux 2014*, a następnie dopasowano do nich funkcje przeżycia.

#### MODELOWANIE

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

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

gdzie:

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

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

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

gdzie:

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

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

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

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

Funkcja  $S_x(t)$  jest określona tylko dla  $x \in (0,10)$ <sup>18</sup>, w związku z czym w modelowaniu czasu do osiągnięcia EDSS w stopniu  $x$  wykorzystano rozkład obustronnie obcięty. Ogólny wzór na prawdopodobieństwo z rozkładu obciętego (dalej  $\widehat{S}_x(t)$ ) przedstawiono poniżej:

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

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

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

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

<sup>18</sup> Ponieważ  $S_x(t)$  interpretujemy jako odsetek chorych z EDSS <  $x$ ,  $S_0(t)$  nie istnieje, ponieważ EDSS nie może przyjmować wartości ujemnych, a także  $S_{11}(t)$  nie istnieje, ponieważ maksymalny stopień w skali EDSS, w którym stwierdza się zgon pacjenta wynosi 10.

gdzie:

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

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

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

Dane z wykresu odczytano za pomocą programu *Engauge Digitizer* [93], a następnie przy użyciu dodatku Solver do programu MS Excel 2013 dopasowano cztery parametryczne funkcje przeżycia dla: rozkładu Weibulla, rozkładu log-normalnego, rozkładu log-logistycznego oraz rozkładu Gompertza. Równania opisujące funkcję dożycia tych rozkładów przedstawiono w tabeli poniżej:

**Tabela 74.**  
**Parametryczne rozkłady prawdopodobieństwa**

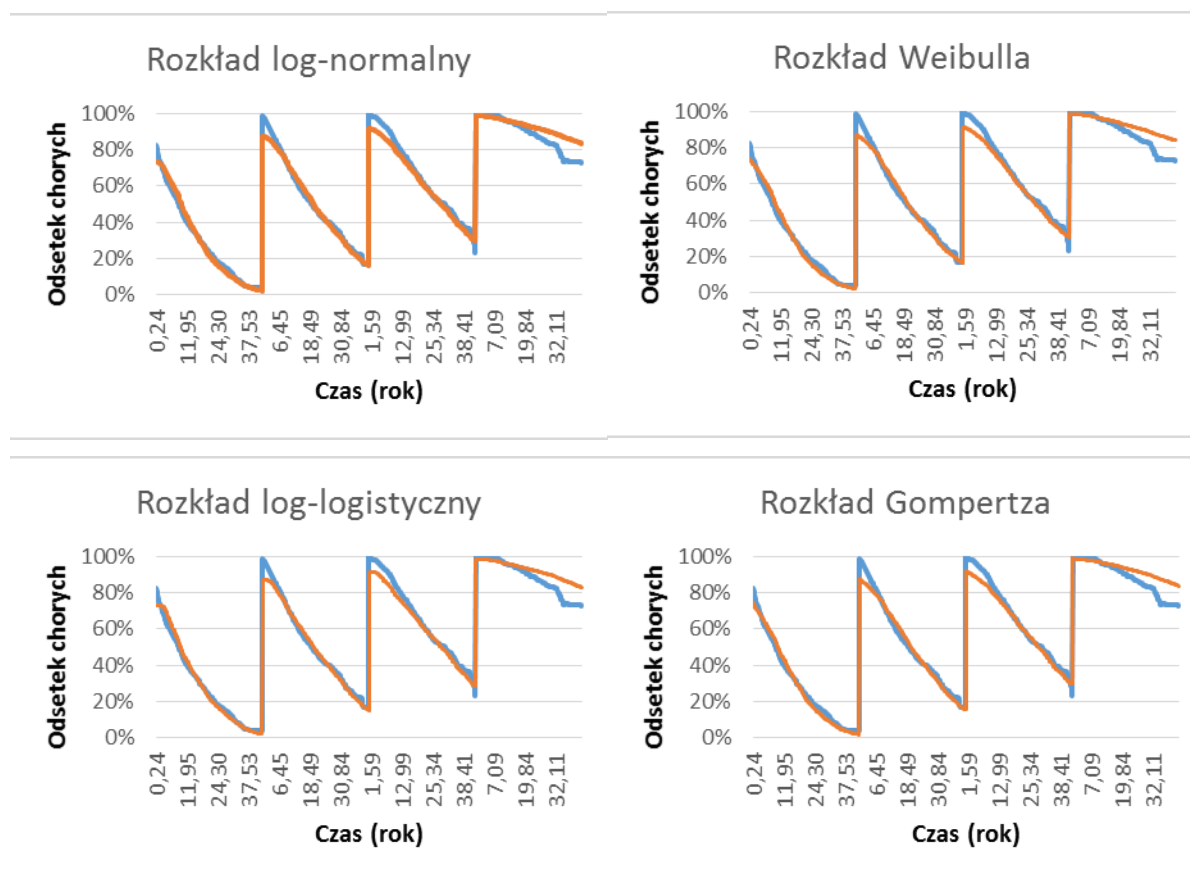
Funkcja przeżycia	Równanie
Rozkład Weibulla	$\exp[-(at)^\beta]$
Rozkład log-normalny	$1 - \Phi\left(\frac{\ln(t) - \alpha}{\beta}\right)$
Rozkład log-logistyczny	$\frac{1}{1 + at^\beta}$
Rozkład Gompertza	$\exp\left[-\frac{\alpha}{\beta}(e^{\beta t} - 1)\right]$

#### 16.2.1.1. Rzutowo-remisyjna postać choroby

Na poniższych wykresach przedstawiono dopasowanie krzywych parametrycznych z poszczególnych rozkładów do danych Kaplana-Meiera. Na każdym wykresie przedstawiono

kolejno krzywe czasu do osiągnięcia stanu niesprawności w skali EDSS w stopniu 4, 6, 7 i 10 rozpoczynając od lewej. Taki sposób prezentacji ułatwia ocenę ewentualnych rozbieżności pomiędzy dopasowaniem a danymi empirycznymi.

**Rysunek 14.**  
**Dopasowanie rozkładów do danych Kaplana-Meiera czasu do osiągnięcia niesprawności**



W ocenie wizualnej dopasowanie wszystkich rozkładów jest zbliżone. Należy zwrócić uwagę na możliwe przeszacowanie ostatniej krzywej opisującej czas do EDSS równego 10 oraz niedoszacowanie dla krzywych odpowiadających EDSS mniejszemu od 6 i 7 w kilku początkowych latach, które w kolejnych latach zanika. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania parametrów oraz wartości kryteriów informacyjnych Akaike (AIC<sup>19</sup>).

**Tabela 75.**  
**Oszacowania parametrów funkcji czasu do EDSS w określonym stopniu**

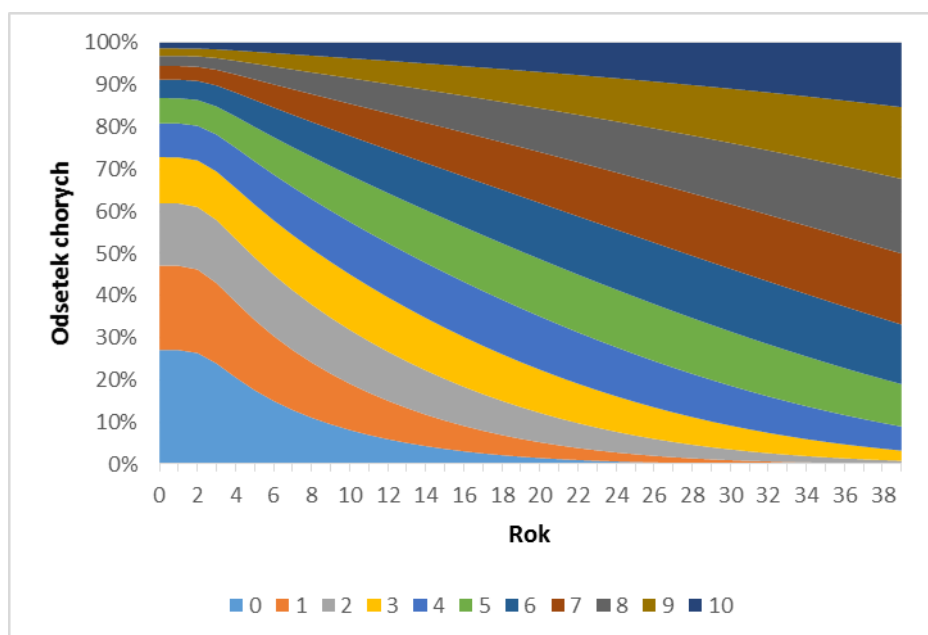
<sup>19</sup> Ang. Akaike information criterion

Parametr		Rozkład log-normalny	Rozkład Weibulla	Rozkład log-logistyczny	Rozkład Gompertza
Parametry hazardu	a0	-1,4439	-3,8243	-1,3460	-0,7867
	a1	-0,3079	-0,3135	-0,3034	-0,3249
	a2	0,0190	0,0003	0,0281	0,0102
Parametry rozkładu bazowego	alpha	0,8491	4,3778	0,0002	0,5184
	beta	0,4152	1,2413	6,7661	0,0012
Logarytm wiarygodności		1 491	1 464	1 502	1 456
AIC		-2 972	-2 918	-2 993	-2 901

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

#### Rysunek 15.

#### Struktura chorych ze względu na stopień niesprawności EDSS w zależności od czasu od rozpoczęcia choroby



Na podstawie uzyskanych wartości parametrów najlepiej dopasowanej funkcji przeżycia zbudowano krzywe dożycia opisujące zmiany w czasie frakcji chorych, którzy nie osiągną do czasu  $t$  kolejno wszystkich całkowitoliczbowych wartości poziomów niesprawności w skali EDSS od 0 do 10 od początku trwania choroby (prawdopodobieństwo, że chory nie osiągnie

wskazanych poziomów EDSS do czasu  $t$ ). Wartości opisujące uzyskane krzywe przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu.

### 16.2.1.2. Wtórnie postępująca postać choroby

W przypadku populacji SPSM odczytano dane z wykresu z badania *Mancardi 2012*, następnie obliczono współczynnik hazardu oraz dopasowano go do krzywych modelowanych dla populacji RRSM.

Współczynnik hazardu dla każdej obserwacji policzono według następującej formuły:

$$HR = \frac{\ln(SPMS)}{\ln(RRMS)}$$

Następnie do otrzymanych wyników dopasowano funkcję trendu liniowego, którą można opisać wzorem:

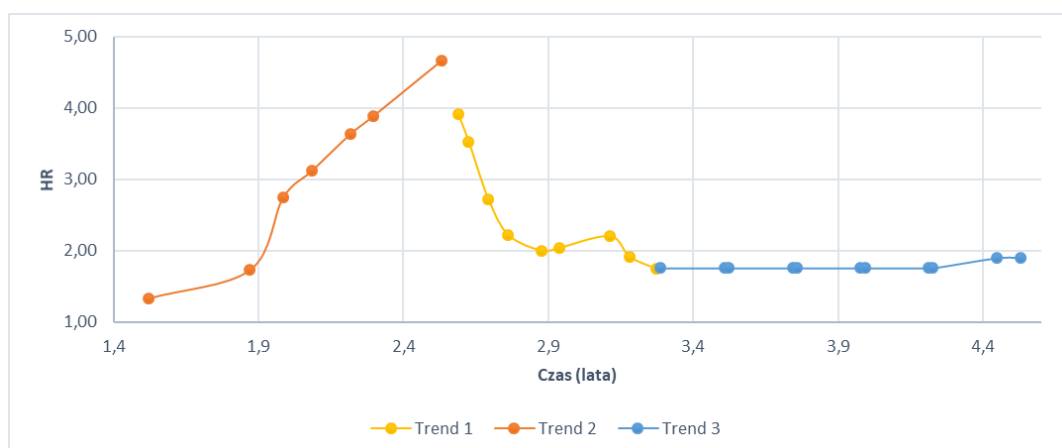
$$\check{y}_t = at + \beta$$

Gdzie:

$t$  – czas;

W celu najlepszego dopasowania trendu do  $HR$  niezbędne było wykonanie wizualnego podziału szeregu czasowego na trzy odrębne fragmenty, a następnie dopasowanie optymalnych parametrów funkcji dla każdego z nich. Podział ten przedstawiono na wykresie poniżej.

**Rysunek 16.**  
**Podział szeregu czasowego**



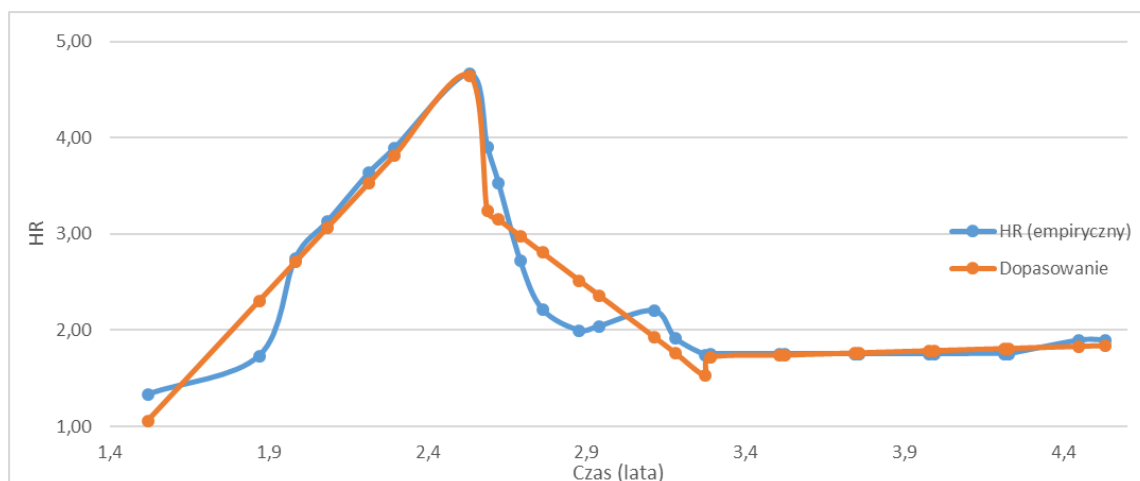
Następnie dobrano takie wartości dla parametrów  $\alpha$  i  $\beta$ , które pozwoliły wizualnie dopasować podzielone szeregi czasowe do danych empirycznych. Tabela poniżej przedstawia dobrane parametry dla każdego trendu.

**Tabela 76.**  
**Oszacowania parametrów funkcji trendu liniowego**

Nazwa	Parametr	Wartość
Trend 1	alfa	3,5505
	beta	-4,3386
Trend 2	alfa	-2,4933
	beta	9,6904
Trend 3	alfa	0,0982
	beta	1,3948

Następnie, podstawiając wartości parametrów poszczególnych trendów dopasowano ich do danych empirycznych. Rysunek poniżej przedstawia dopasowanie funkcji trendu do danych z badania.

**Rysunek 17.**  
**Podział szeregu czasowego**



Z wizualnej oceny powyższego rysunku wynika, że dopasowane krzywe mają podobny kształt do danych empirycznych, więc można uznać, że są dopasowane dobrze. Następnie z oszacowanych funkcji trendu obliczono dla 1, 2, 3 oraz 4 roku choroby wskaźniki HR dla populacji SPSM względem RRSM. Tabela poniżej przedstawia wyniki obliczeń.

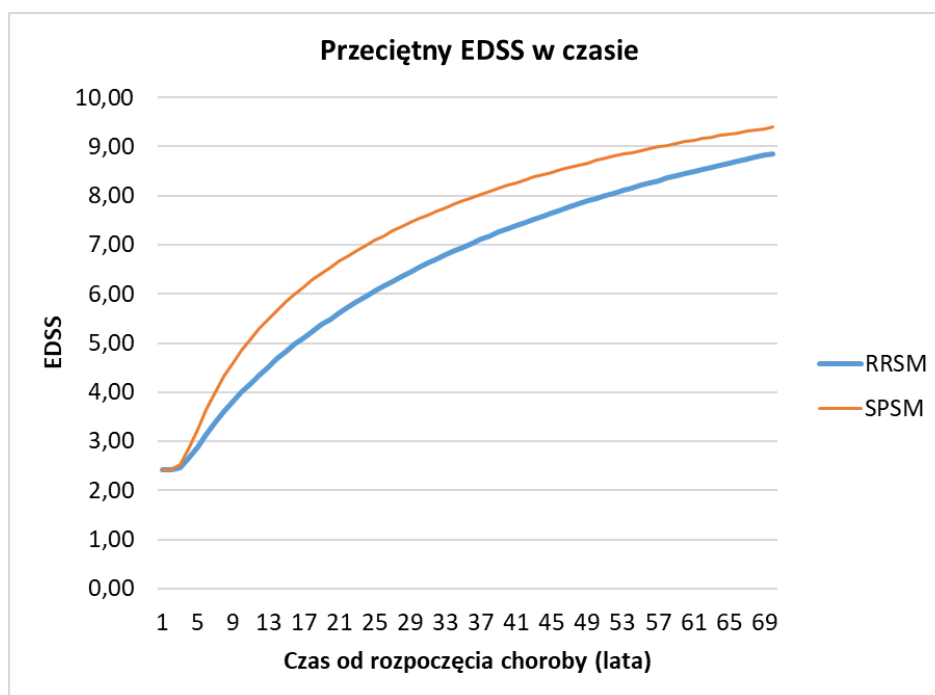
**Tabela 77.**  
**Oszacowany HR w populacji SPSM względem RRSM**



Rok choroby	HR SPSM vs RRSM
1	1,00
2	2,76
3	2,21
4	1,79

Wykorzystując oszacowany HR dla populacji SPSM oraz obliczenia dla populacji RRSM przedstawione w poprzednim rozdziale (patrz - rozdział 16.2.1.1) obliczono przeciętny przebieg naturalny SM w czasie wyrażony w skali EDSS. Na poniższym rysunku przedstawiono przeciętny EDSS w czasie dla populacji SPSM.

**Rysunek 18.**  
**Podział szeregu czasowego**



## 16.2.2. Prawdopodobieństwo wystąpienia SPSM

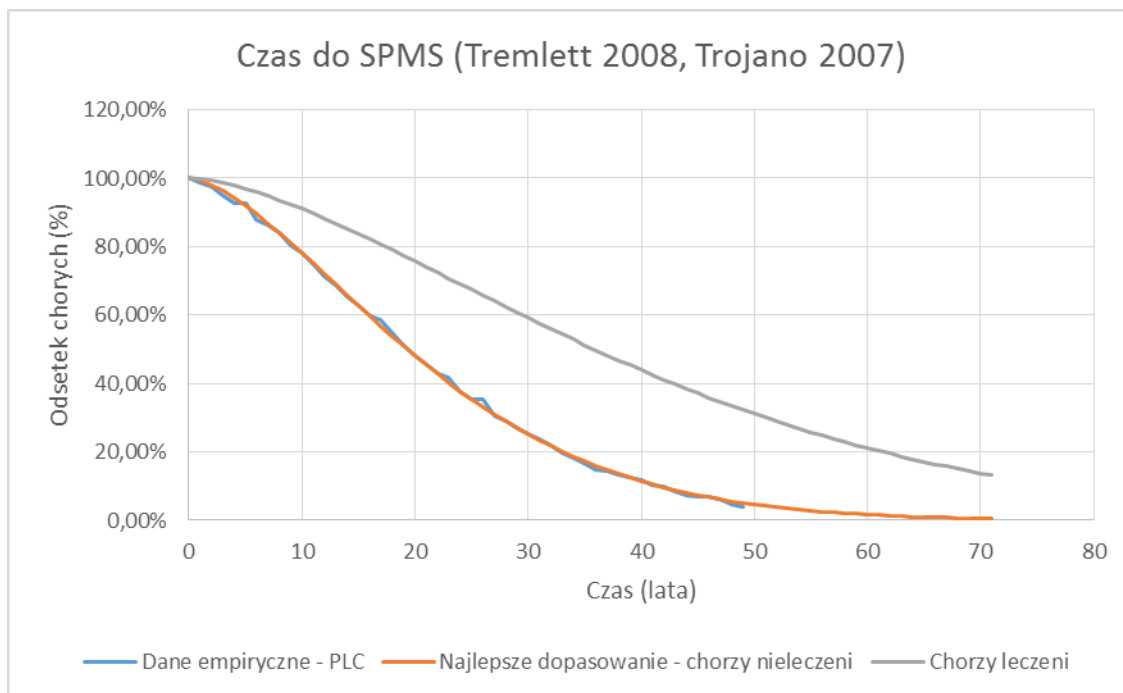
Czas do rozwinięcia się u chorych postaci wtórnie postępującej został określony za pomocą dopasowania rozkładu parametrycznego do czasu do progresji do SPSM na podstawie badania *Tremlett 2008* [97]. W badaniu tym dostępna była krzywa czasu do progresji do SPSM dla chorych z naturalnym przebiegiem choroby. Przyjęto, iż dane te będą opisywały chorych bez aktywnej terapii, natomiast w celu oszacowania czasu do progresji do SPSM dla chorych

aktywnie leczonych wykorzystano wyniki porównania chorych leczonych aktywnie względem nieleczonych aktywnie, w postaci HR, na podstawie badania *Trojano 2007* [98].

Dane empiryczne pochodzące z badania *Tremlett 2008* odczytano z wykresu za pomocą programu *Engauge Digitizer 4.1*. Użycie funkcji parametrycznej wymagało oszacowania nieznanymi parametrów tej funkcji. Parametry poszczególnych rozkładów dobierano minimalizując błąd dopasowania odchylenia standardowego składnika resztowego, czyli pierwiastka ze średniej arytmetycznej kwadratów błędów dopasowania krzywej teoretycznej do krzywej empirycznej w każdym dostępnym punkcie. Błędy dopasowania funkcji do danych empirycznych minimalizowano za pomocą programu Solver (dostępnego w MS Excel 2013). Do rozważanych funkcji parametrycznych wykorzystano m. in. rozkłady: Weibulla, Gompertza oraz Wykładniczy. Rozkłady te należą do rozkładów o proporcjonalnym hazardzie w związku z czym dysponując wynikami porównania leczonych aktywnie względem nieleczonych aktywnie (w postaci HR dla czasu do SPSM równego 0,38 na podstawie badania *Trojano 2007*) możliwe jest odtworzenie rozkładu czasu do SPSM dla aktywnego leczenia (bez posiadania danych Kaplana-Meiera dla chorych aktywnie leczonych). Najlepsze dopasowanie do danych empirycznych u chorych nie leczonych aktywnie (na podstawie badania *Tremlett 2008*) uzyskano dla rozkładu Weibulla – wartości błędów dopasowania poszczególnych funkcji parametrycznych wskazano w tabeli poniżej (Tabela 79). Dopasowaną funkcję parametryczną czasu do progresji do SPSM, do danych empirycznych przedstawiono na poniższym wykresie (przedstawiono również odtworzoną funkcję parametryczną dla chorych leczonych aktywnie).

#### **Rysunek 19.**

**Dane empiryczne oraz dopasowana funkcja parametryczna modelująca czas do SPSM**



Dopasowana dla czasu do SPSM funkcja parametryczna (Weibulla) wyraża się następującym wzorem:

$$S(t) = e^{-(Parametr\ 1 * t)^{Parametr\ 2}},$$

gdzie *Parametr 1* oznacza parametr skali, a *Parametr 2* – parametr kształtu. Oszacowania parametrów przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 78.**  
**Wartości parametrów funkcji Weibulla, modelującej czas do SPSM**

	Parametr	PLC
Oszacowania parametrów funkcji czasu do SPSM	Parametr 1	0,0409
	Parametr 2	1,5671

**Tabela 79.**  
**Wartości parametrów funkcji dopasowania, modelującej czas do SPSM**

Rozkład	Błąd dopasowania	Parametr 1	Parametr 2
Wykładniczy	0,0760	0,0412	n/a
Weibulla	<b>0,0076</b>	<b>0,0409</b>	<b>1,5671</b>
Log-logistyczny	0,0301	0,0010	2,3627

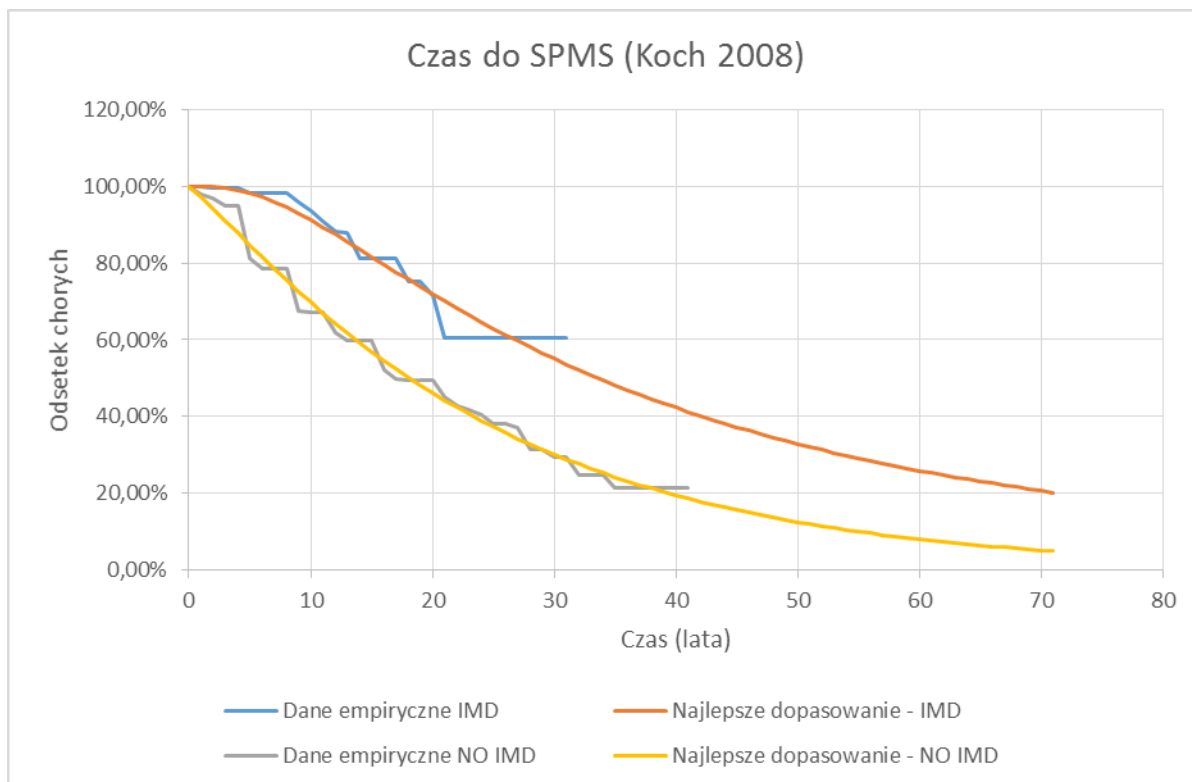
Rozkład	Błąd dopasowania	Parametr 1	Parametr 2
Log-normalny	0,0298	2,9151	0,7058
Gompertza	0,0163	0,0224	0,0416
Gamma	0,0142	2,1458	10,4256

W analizie wrażliwości alternatywnie czas do rozwinięcia się u chorych postaci wtórnie postępującej został określony za pomocą dopasowania rozkładu parametrycznego do czasu do progresji do SPSM na podstawie badania *Koch 2008* [62]. W badaniu tym dostępna była krzywa czasu do progresji do SPSM dla chorych stosujących leki IMD (ang. *immunomodulatory drugs*) oraz chorych niestosujących leków (NO IMD).

Dane empiryczne pochodzące z badania *Koch 2008* odczytano z wykresu za pomocą programu *Engauge Digitizer 4.1*. Użycie funkcji parametrycznej wymagało oszacowania nieznanymi parametrów tej funkcji. Parametry poszczególnych rozkładów dobierano minimalizując błąd dopasowania odchylenia standardowego składnika resztowego, czyli pierwiastka ze średniej arytmetycznej kwadratów błędów dopasowania krzywej teoretycznej do krzywej empirycznej w każdym dostępnym punkcie. Błędy dopasowania funkcji do danych empirycznych minimalizowano za pomocą programu Solver (dostępnego w MS Excel 2013). Do rozważanych funkcji parametrycznych wykorzystano m. in. rozkłady: Weibulla, Log logistyczny, Log normalny, Gompertza, Gamma oraz Wykładniczy. Użycie funkcji parametrycznych wymaga oszacowania nieznanymi parametrów tych funkcji. Najlepsze dopasowanie do danych empirycznych u chorych nie leczonych aktywnie (NO IMD) uzyskano dla rozkładu Gamma, natomiast dla chorych leczonych dla rozkładu Log normalnego – wartości błędów dopasowania poszczególnych funkcji parametrycznych wskazano poniżej. Dopasowane funkcje parametryczne czasu do progresji do SPSM, do danych empirycznych przedstawiono na poniższym wykresie.

**Rysunek 20.**

**Dane empiryczne oraz dopasowana funkcja parametryczna modelująca czas do SPSM**



W tabelach poniżej zestawiono parametry dopasowywanych funkcji modelujących czas do SPSM dla chorych stosujących IMD oraz niestosujących IMD.

**Tabela 80.**

**Wartości parametrów funkcji dopasowania, modelującej czas do SPSM dla chorych aktywnie leczonych**

Rozkład	Błąd dopasowania	Parametr 1	Parametr 2
Wykładniczy	0,0605	0,0165	n/a
Weibulla	0,0410	0,0245	1,6097
Log-logistyczny	0,0377	0,0013	1,9023
Log-normalny	0,0353	3,5148	0,8947
Gompertza	0,0475	0,0094	0,0457
Gamma	0,0391	2,0128	19,2994
Najmniejszy błąd	0,0353	n/d	n/d
Wybrana funkcja	Log-normalny		

**Tabela 81.**

**Wartości parametrów funkcji dopasowania, modelującej czas do SPSM dla chorych nie leczonych aktywnie**

Rozkład	Błąd dopasowania	alfa	beta
Wykładniczy	0,0285	0,0390	n/a
Weibulla	0,0247	0,0394	1,0946
Log-logistyczny	0,0272	0,0131	1,5204
Log-normalny	0,0271	2,8462	1,0810
Gompertza	0,0255	0,0351	0,0082
Gamma	0,0244	1,1560	21,4034
Najmniejszy błąd	0,0244	n/d	n/d
Wybrana funkcja	Gamma		

### 16.3. Metoda estymacji odchylenia standardowego na podstawie przedziałów ufności

[Redacted text block]

#### 16.3.1. Symetryczny przedział ufności

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 16.3.2. Asymetryczny przedział ufności

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

**16.3.3. Porównanie metod estymacji odchylenia standardowego**

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

**Tabela 82.**

[Redacted text block containing blacked-out content]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 16.4. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

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

### 16.4.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

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

#### Kryteria włączenia badań:

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

#### Kryteria wykluczenia badań:

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

## 16.4.2. Strategia wyszukiwania

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

**Tabela 83.**

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

#	Zapytanie	Liczba trafień
1	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]

Data ostatniego wyszukiwania: 5.06.2018

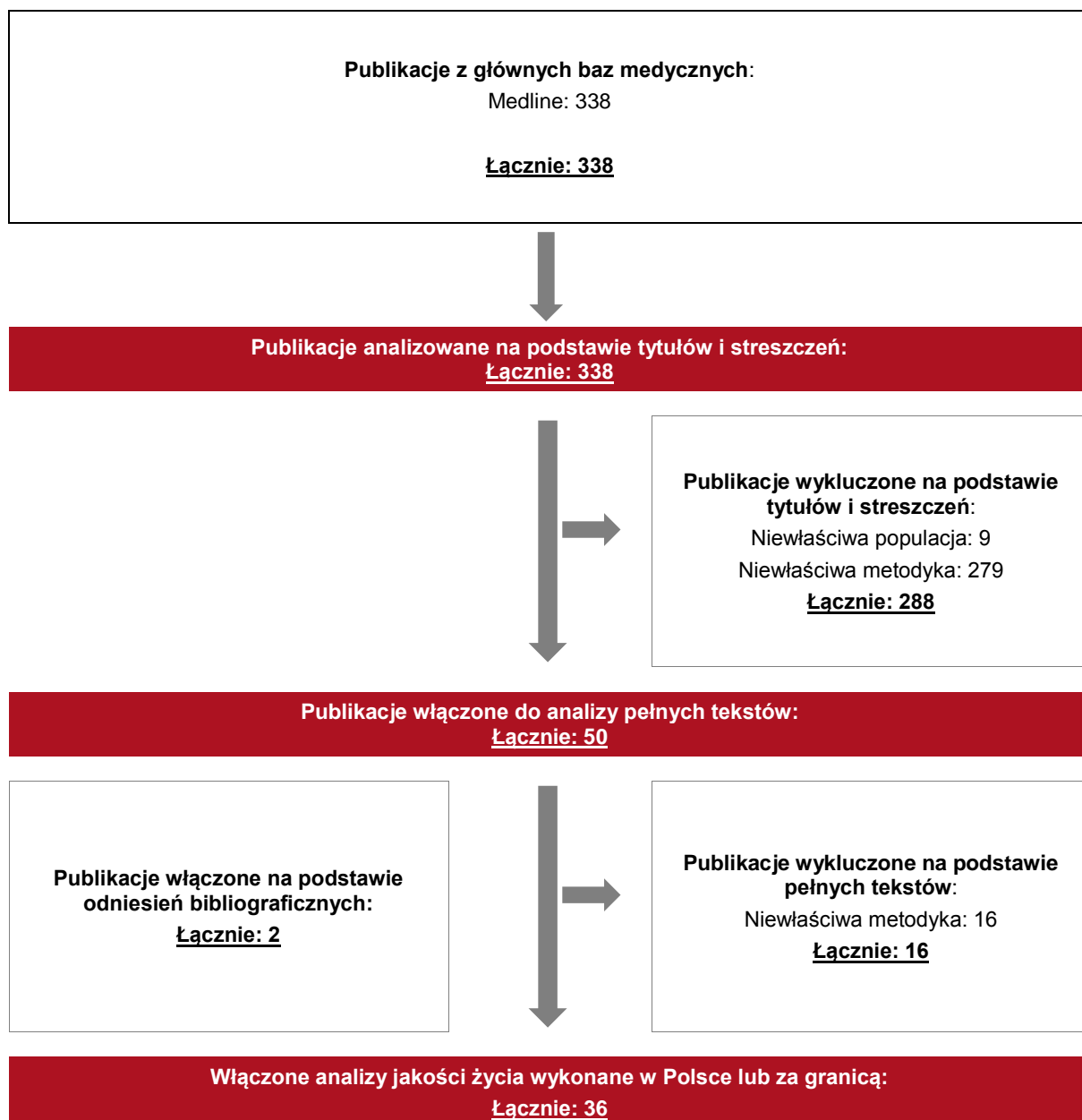
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

## 16.4.3. Selekcja badań

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

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie PRISMA [81], przedstawionym poniżej.

**Rysunek 21.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych**



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

W wyniku przeglądu bazy informacji medycznej Medline odnaleziono 338 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

---

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 36 publikacje prezentujące wyniki innych analiz jakości życia w omawianym problemie zdrowotnym.

#### **16.4.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych**

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 36 publikacje do oceny jakości życia chorych: *Ahmad 2016* [9], *Berg 2006* [14], *Fisk 2005* [37], *Flachenecker 2014* [38], *Fogarty 2013* [39], *Arroyo González 2016* [12], *Hawton 2016* [42], *Hemmett 2004* [44], *Henriksson 2001* [45], *Kappos 2014* [48], *Karabudak 2015* [50], *Kobelt 2006a* [60], *Kobelt 2006b* [56], *Kobelt 2006c* [57], *Kobelt 2006d* [55], *Kobelt 2006e* [58], *Kobelt 2006f* [53], *Kobelt 2006g* [59], *Kobelt 2006h* [52], *Kobelt 2009* [54], *Kohn 2014a* [63], *Kohn 2014b* [64], *Liu 2017* [67], *Mitosek-Szewczyk 2014* [73], *Moore 2004* [74], *Orme 2007* [79], *Parkin 2000* [80], *Putzki 2009* [83], *Reese 2013* [84], *Ruutiainen 2016* [89], *Svensson 2014* [94], *Takemoto 2015* [95], *Versteegh 2016* [102], *Zettl 2014* [106], *Carney 2018* [17], *Kobelt 2017* [61].

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

**Tabela 84.**

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

Publikacja	Opis	Jakość życia w skali EQ-5D
<i>Ahmad 2016</i>	W przeprowadzonym w Australii badaniu oceniono jakość życia chorych na stwardnienie rozsiane w zależności od stopnia zaawansowania choroby. Wydzielono trzy stopnie zaawansowania odpowiadające skali EDSS w następujący sposób: stan łagodny (EDSS 0-3,5), umiarkowany (EDSS 4-6) i ciężki (EDSS 6,5-9,5). W badaniu wzięli udział chorzy z obywatelstwem australijskim, z potwierdzoną diagnozą stwardnienia rozsianego oraz osoby mające powyżej 18 lat. Zebrano pełne dane od 2022 chorych. Autorzy przeprowadzili także analizę statystyczną zebranych wyników w celu wykazania negatywnej zależności pomiędzy stanami zdrowia a jakością życia chorych. Jest to pierwsze tego typu badanie wykonane na populacji australijskiej.	Ogółem: 0,53 Stan łagodny (EDSS 0-3,5): 0,61 Stan umiarkowany (EDSS 4-6): 0,51 Stan ciężki (EDSS 6,5-9,5): 0,40
<i>Berg 2006</i>	Badanie jakości życia przeprowadzono w Szwecji. Stanowi ono część dużego międzynarodowego badania do jakości życia obejmującego 9 państw europejskich. Kwestionariusze otrzymało 2100 chorych. Wyniki opracowano na podstawie 1339 odesłanych i wypełnionych kwestionariuszy. W publikacji przedstawiono wykres zawierający zestawienie jakości życia i stanów niesprawności mierzonych za pomocą skali EDSS. Przedstawione w dokumencie wartości jakości życia odczytano ze wspomnianego wykresu za pomocą programu Engauge Digitizer.	Ogółem: 0,546 EDSS 0-1: 0,826 EDSS 2: 0,700 EDSS 3: 0,647 EDSS 4: 0,611 EDSS 5: 0,585 EDSS 6: 0,568 EDSS 6,5: 0,468 EDSS 7: 0,379 EDSS 8-9: 0,042
<i>Carney 2018</i>	Celem badania było ocena kosztów społecznych stwardnienia rozsianego w Irlandii. W badaniu wzięło udział 594 respondentów z czego 91% wypełniło kwestionariusz EQ-5D. Wyniki kwestionariusza przedstawiono w rozbiciu na stopień niepełnosprawności: łagodny umiarkowany i ciężki, do których chorych zaklasyfikowano zgodnie z EDSS (przy czym nie podano przedziałów EDSS odpowiadających poszczególnym stanom. W kolumnie obok wartość EDSS podano na podstawie powszechnie stosowanej klasyfikacji) oraz przebieg choroby (rzutowo remisyjny, wtórnie postępujący i pierwotnie postępujący).	Stan łagodny (EDSS nie określony w publikacji): 0,718 Stan umiarkowany (EDSS nie określony w publikacji): 0,492 Stan ciężki (EDSS nie określony w publikacji): - 0,027 Rzutowo-remisyjny: 0,673 Wtórnie postępujący: 0,338 Pierwotnie postępujący: 0,389

Publikacja	Opis	Jakość życia w skali EQ-5D
<i>Fisk 2005</i>	Celem badania była ocena zastosowania trzech metod pomiaru jakości życia wśród chorych na stwardnienie rozsiane oraz zbadanie właściwości psychometrycznych formularzy EQ-5D, HUI Mark III i SF-6D. W badaniu przeprowadzonym w Kanadzie udział wzięło 187 chorych, chorzy zostali wyłonieni w sposób losowy z rejestrów dwóch klinik w Nowej Szkocji. Wartość jakości życia została dostosowana na podstawie wartości referencyjnych uzyskanych w badaniu na populacji Wielkiej Brytanii. Wartości jakości życia w skali EQ-5D zostały odczytane z wykresu zamieszczonego w publikacji przy pomocy programu Engauge Digitizer.	EDSS 1: 0,806 EDSS 2: 0,733 EDSS 3: 0,683 EDSS 4: 0,731 EDSS 5: 0,673 EDSS 6: 0,642 EDSS 7: 0,593 EDSS 8: 0,020 EDSS 9: 0,092
<i>Flachenecker 2014</i>	Celem badania było określenie cech demograficznych, klinicznych, wzorców leczenia oraz satysfakcji z leczenia i jakości życia chorych na stwardnienie rozsiane w Niemczech. Dane pozyskano z dwunastomiesięcznego retrospektywnego badania przeprowadzanego wśród chorych i ich lekarzy, do badania włączono chorych z objawami od stopnia łagodnego do ciężkiego. Ogółem, do badania włączono 414 chorych ze 135 ośrodków w Niemczech. Określono, że największy wpływ na samopoczucie chorego oraz na jakość jego życia ma stopień spastyczności mięśni, a zatem jakość życia podano w zależności od stopnia zaawansowania spastyczności u chorego.	Ogółem: 0,50 Spastyczność o stopniu łagodnym: 0,60 Spastyczność o stopniu ciężkim: 0,30
<i>Fogarty 2013</i>	Do badania włączono 214 chorych na stwardnienie rozsiane w jednym ze szpitali w Dublinie w celu oceny jakości ich życia w zależności od stopnia niesprawności określonego za pomocą skali EDSS. Kryteria włączenia obejmowały wiek ponad 18 lat oraz potwierdzoną diagnozę stwardnienia rozsianego. Wartości jakości życia w poszczególnych stanach okazały się być skorelowane ze stopniem niesprawności chorego, autorzy publikacji zaobserwowali niemal liniową negatywną zależność. Kwestionariusz EQ-5D wykazał satysfakcjonującą zdolność dyskryminacji pomiędzy poszczególnymi domenami.	EDSS 0: 0,88 EDSS 1: 0,80 EDSS 2: 0,75 EDSS 3: 0,67 EDSS 4: 0,61 EDSS 5: 0,54 EDSS 6: 0,46 EDSS 7: 0,31 EDSS 8: -0,09 EDSS 9: -0,22
<i>Arroyo Gonzáles 2016</i>	Celem badania było porównanie osiągniętych wyników jakości życia wśród pacjentów chorych na nawracająco-remituującą postać stwardnienia rozsianego stosujących terapię alemtuzumabem i podskórnym podawanym interferonem beta-1a. Konfrontację terapii przeprowadzono oddzielnie w dwóch grupach pacjentów: wśród pacjentów wcześniej nieleczonych (n=563) i wśród chorych, którzy wykazali niezadawalającą odpowiedź na uprzednio stosowane leczenie (n=628). Deklarowaną przez pacjentów użyteczność zmierzono z użyciem czterech kwestionariuszy: EQ-5D, EQ-VAS, SF-36 i FAMS. W kolumnie obok przedstawiono wyniki jakości życia uzyskane przy zastosowaniu kwestionariusza EQ-5D dla wszystkich analizowanych grup pacjentów w momencie rozpoczęcia badania.	Pacjenci wcześniej nieleczeni (wyniki baseline): SC IFNB-1a 44 µg: 0,78 Alemtuzumab 12 mg: 0,77  Pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie w poprzedniej linii (wyniki baseline): SC IFNB-1a 44 µg: 0,69 Alemtuzumab 12 mg: 0,70

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



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

Publikacja	Opis	Jakość życia w skali EQ-5D
<i>Kobelt 2006c</i>	Publikacja jest częścią europejskiego badania, którego celem było określenie kosztów leczenia chorych na stwardnienie rozсіяne oraz jakości ich życia ze szczególnym uwzględnieniem statusu niesprawności wyrażonego w skali EDSS. Dostarczono informacji związanych z typem choroby, faktem nawrotów, stopniem niesprawności. Ogółem pozyskano dane od 1 848 chorych, chorzy zostali wyłonieni z bazy Hiszpańskiego Stowarzyszenia Stwardnienia Rozсіяnego. Średni stopień niesprawności wśród chorych wyniósł 4,5 w skali EDSS (mediana 5). Zarówno koszty jak i użyteczność przypisana poszczególnym stanom określonym na podstawie skali EDSS okazały się być wysoko skorelowane ze stopniem zaawansowania choroby. Wartości jakości życia według stanów skali EDSS odczytano z wykresu przedstawionego w publikacji za pomocą programu Engauge Digitizer.	<p>Ogółem: 0,550  EDSS 0-1: 0,871  EDSS 2: 0,723  EDSS 3: 0,599  EDSS 4: 0,604  EDSS 5: 0,547  EDSS 6: 0,491  EDSS 6,5: 0,437  EDSS 7: 0,442  EDSS 8-9: 0,088</p>
<i>Kobelt 2006d</i>	Publikacja jest częścią europejskiego badania, którego celem było określenie kosztów leczenia chorych na stwardnienie rozсіяne oraz jakości ich życia ze szczególnym uwzględnieniem statusu niesprawności wyrażonego w skali EDSS. Dostarczono informacje związane z typem choroby, faktem nawrotów, stopniem niesprawności wśród chorych w Austrii. Ogółem pozyskano dane od 2 995 chorych, chorzy zostali wyłonieni z bazy austriackiego stowarzyszenia chorych. Średni stopień niesprawności wśród chorych wyniósł 4,4 w skali EDSS. Zarówno koszty jak i użyteczność przypisana poszczególnym stanom określonym na podstawie skali EDSS okazały się być wysoko skorelowane ze stopniem zaawansowania choroby. Wartości jakości życia według stanów skali EDSS odczytano z wykresu przedstawionego w publikacji za pomocą programu Engauge Digitizer.	<p>Ogółem: 0,550  EDSS 0-1: 0,887  EDSS 2: 0,728  EDSS 3: 0,585  EDSS 4: 0,580  EDSS 5: 0,531  EDSS 6: 0,527  EDSS 6,5: 0,463  EDSS 7: 0,371  EDSS 8-9: 0,074</p>
<i>Kobelt 2006e</i>	Publikacja jest częścią europejskiego badania, którego celem było określenie kosztów leczenia chorych na stwardnienie rozсіяne oraz jakości ich życia ze szczególnym uwzględnieniem statusu niesprawności wyrażonego w skali EDSS. Dostarczono informacje związane z typem choroby, faktem nawrotów, stopniem niesprawności wśród chorych w Szwajcarii. Ogółem pozyskano dane od 1 101 chorych, chorzy zostali wyłonieni z bazy szwajcarskiego stowarzyszenia chorych. Średni stopień niesprawności wśród chorych wyniósł 4,5 w skali EDSS (mediana 5). Zarówno koszty jak i użyteczność przypisana poszczególnym stanom określonym na podstawie skali EDSS okazały się być wysoko skorelowane ze stopniem zaawansowania choroby. Wartości jakości życia według stanów skali EDSS odczytano z wykresu przedstawionego w publikacji za pomocą programu Engauge Digitizer.	<p>Ogółem: 0,530  EDSS 0-1: 0,889  EDSS 2: 0,779  EDSS 3: 0,622  EDSS 4: 0,607  EDSS 5: 0,569  EDSS 6: 0,574  EDSS 6,5: 0,537  EDSS 7: 0,423  EDSS 8-9: 0,100</p>

Publikacja	Opis	Jakość życia w skali EQ-5D
<i>Kobelt 2006f</i>	Publikacja jest częścią europejskiego badania, którego celem było określenie kosztów leczenia chorych na stwardnienie rozсіяne oraz jakości ich życia ze szczególnym uwzględnieniem statusu niesprawności wyrażonego w skali EDSS. Dostarczono informacje związane z typem choroby, faktem nawrotów, stopniem niesprawności wśród chorych w Niemczech. Ogółem pozyskano dane od 2 973 chorych, chorzy zostali wyłonieni z bazy niemieckiego stowarzyszenia chorych oraz z 6 ośrodków. Średni stopień niesprawności wśród chorych wyniósł 3,8 w skali EDSS (mediana 4). Zarówno koszty jak i użyteczność przypisana poszczególnym stanom określonym na podstawie skali EDSS okazały się być wysoko skorelowane ze stopniem zaawansowania choroby. Wartości jakości życia według stanów skali EDSS odczytano z wykresu przedstawionego w publikacji za pomocą programu Engauge Digitizer.	<p>Ogółem: 0,620            EDSS 0-1: 0,868            EDSS 2: 0,721            EDSS 3: 0,641            EDSS 4: 0,630            EDSS 5: 0,571            EDSS 6: 0,510            EDSS 6,5: 0,435            EDSS 7: 0,364            EDSS 8-9: 0,100</p>
<i>Kobelt 2006g</i>	Publikacja jest częścią europejskiego badania, którego celem było określenie kosztów leczenia chorych na stwardnienie rozсіяne oraz jakości ich życia ze szczególnym uwzględnieniem statusu niesprawności wyrażonego w skali EDSS. Dostarczono informacje związane z typem choroby, faktem nawrotów, stopniem niesprawności wśród chorych we Włoszech. Ogółem pozyskano dane od 921 chorych, chorzy zostali wyłonieni z bazy włoskiego stowarzyszenia chorych. Średni stopień niesprawności wśród chorych wyniósł 4,6 w skali EDSS (mediana 5). Zarówno koszty jak i użyteczność przypisana poszczególnym stanom określonym na podstawie skali EDSS okazały się być wysoko skorelowane ze stopniem zaawansowania choroby.	<p>Ogółem: 0,53            EDSS 0-1: 0,80            EDSS 2: 0,68            EDSS 3: 0,62            EDSS 4: 0,62            EDSS 5: 0,52            EDSS 6: 0,45            EDSS 6,5: 0,44            EDSS 7: 0,37            EDSS 8-9: 0,06</p>
<i>Kobelt 2006h</i>	Publikacja jest częścią europejskiego badania, którego celem było określenie kosztów leczenia chorych na stwardnienie rozсіяne oraz jakości ich życia ze szczególnym uwzględnieniem statusu niesprawności wyrażonego w skali EDSS. Dostarczono informacje związane z typem choroby, faktem nawrotów, stopniem niesprawności wśród chorych w Holandii. Ogółem pozyskano dane od 1 549 chorych, chorzy zostali wyłonieni z bazy holenderskiego stowarzyszenia chorych. Średni stopień niesprawności wśród chorych wyniósł 3,9 w skali EDSS (mediana 4). Zarówno koszty jak i użyteczność przypisana poszczególnym stanom określonym na podstawie skali EDSS okazały się być wysoko skorelowane ze stopniem zaawansowania choroby.	<p>Ogółem: 0,610            EDSS 0-1: 0,850            EDSS 2: 0,697            EDSS 3: 0,626            EDSS 4: 0,635            EDSS 5: 0,594            EDSS 6: 0,500            EDSS 6,5: 0,476            EDSS 7: 0,283            EDSS 8-9: 0,053</p>

Publikacja	Opis	Jakość życia w skali EQ-5D
<i>Kobelt 2009</i>	Publikacja jest częścią europejskiego badania, którego celem było określenie kosztów leczenia chorych na stwardnienie rozsiane oraz jakości ich życia ze szczególnym uwzględnieniem statusu niesprawności wyrażonego w skali EDSS. Dostarczono informacje związane z typem choroby, faktem nawrotów, stopniem niesprawności wśród chorych we Francji. Ogółem pozyskano dane od 1 355 chorych, chorzy zostali wyłonieni z bazy francuskiego stowarzyszenia chorych. Średni stopień niesprawności wśród chorych wyniósł 3,4 w skali EDSS. Zarówno koszty jak i użyteczność przypisana poszczególnym stanom określonym na podstawie skali EDSS okazały się być wysoko skorelowane ze stopniem zaawansowania choroby.	Ogółem: 0,520 EDSS 0-3: 0,686 EDSS 4-5: 0,520 EDSS 6-8: 0,333
<i>Kohn 2014a</i>	Celem badania było określenie zależności pomiędzy spowolnionym tempem chodzenia a jakością życia u chorych na stwardnienie rozsiane. Do badania włączono 3 670 chorych, których poproszono o wypełnienie kwestionariuszy zawierających pytania dotyczące różnych domen ich życia oraz poszerzonych o pytanie dotyczące tempa chodzenia. Wyniki zostały przełożone na wartość jakości życia w skalach EQ-5D, VAS, SF-12 oraz SF-6D. Spadek wartości jakości życia zaobserwowano w szczególności u grupy chorych, którzy odczuli w większym stopniu ograniczenia związane z szybkością chodzenia.	Spowolniony chód w MS: W ogóle nie: 0,89 Trochę: 0,80 Umiarkowanie: 0,74 Znacznie: 0,69 Bardzo: 0,64
<i>Kohn 2014b</i>	Celem publikacji było określenie minimalnej klinicznie istotnej różnicy (ang. <i>minimal clinically important difference</i> ) dla wartości jakości życia wśród chorych na stwardnienie rozsiane przy użyciu formularza EQ-5D. Badanie zostało przeprowadzone na 3 044 osobach z populacji północnoamerykańskiej. Autorzy podają wartości EQ-5D dla podgrup chorych wyróżnionych na podstawie wskaźnika PDDS (ang. <i>patient determined disease steps</i> ), którego stany stopniowo odpowiadają progresji choroby (1 – choroba o nasileniu łagodnym, 9 – stan przykucia do łóżka).	PDDS 0: 0,900 PDDS 1: 0,834 PDDS 2: 0,734 PDDS 3: 0,730 PDDS 4: 0,689 PDDS 5: 0,662 PDDS 6: 0,649 PDDS 7: 0,616 PDDS 8: 0,463
<i>Kobelt 2017</i>	W publikacji jest przedstawiono wyniki europejskiego badania obejmującego 16 państw w tym Polskę, którego celem było określenie kosztów leczenia chorych na stwardnienie rozsiane oraz jakości ich życia ze szczególnym uwzględnieniem statusu niesprawności wyrażonego w skali EDSS. Dostarczono informacje związane z typem choroby, faktem nawrotów, stopniem niesprawności wśród chorych we Francji. Ogółem pozyskano dane od 1 355 chorych, chorzy zostali wyłonieni z bazy francuskiego stowarzyszenia chorych. Średni stopień niesprawności wśród chorych wyniósł 3,4 w skali EDSS. Zarówno koszty jak i użyteczność przypisana poszczególnym stanom określonym na podstawie skali EDSS okazały się być wysoko skorelowane ze stopniem zaawansowania choroby.	EDSS 0: 0,907 EDSS 1: 0,815 EDSS 2: 0,726 EDSS 3: 0,652 EDSS 4: 0,607 EDSS 5: 0,572 EDSS 6: 0,524 EDSS 6,5: 0,498 EDSS 7: 0,385 EDSS 8: 0,128 EDSS 9: -0,211

Publikacja	Opis	Jakość życia w skali EQ-5D
<i>Liu 2017</i>	Celem publikacji było zmierzenie wpływu stosowania daclizumabu na deklarowane przez pacjentów rezultaty terapii w porównaniu do leczenia domięśniowym interferonem beta-1a. Użyteczność osiągnięta przez 1 841 pacjentów biorących udział w badaniu była oceniana z użyciem kwestionariuszy MSIS-29 i EQ-5D. Deklarowany przez chorych poziom jakości życia został zmierzony na początku badania, a następnie był sprawdzany w 24-tygodniowych odstępach. Wyniki uzyskane z użyciem obu kwestionariuszy wskazały na wyższą skuteczność terapii daclizumabem (wyższe osiągnięte użyteczności). Obliczone średnie wartości jakości życia deklarowane przez chorych w momencie rozpoczęcia badania zostały przedstawione w kolumnie obok.	Wyniki baseline: IM IFNB-1a: 0,745 Daclizumab: 0,740
<i>Mitosek-Szewczyk 2014</i>	Badanie jest badaniem pilotażowym oceny jakości życia chorych na stwardnienie rozсіяne w Polsce. W 21 ośrodkach zlokalizowanych w całym kraju zebrano dane od 3 521 chorych, których średni stopień niesprawności w skali EDSS wyniósł 3,6. Średni czas od rozpoznania w próbie wyniósł 10,3 lat, natomiast liczba wcześniejszych nawrotów choroby – 5,23. Jakość życia przedstawiona została w standardzie EQ-5D oraz EQ-VAS. Zaobserwowano, że wartość jakości życia obniża się wraz z czasem trwania choroby (współczynnik korelacji rang Spearmana -0,4673). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wartości jakości życia pomiędzy płciami.	Ogółem: 0,80
<i>Moore 2004</i>	W badaniu wykorzystano 3 różne metody pomiaru jakości życia chorych na stwardnienie rozсіяne – EQ-5D, SF-36, MSQL-54. Badanie przeprowadzono na próbie 114 chorych z bazy danych kliniki stwardnienia rozсіяnego szpitala w Montrealu w Kanadzie. Wykluczono chorych niepełnoletnich oraz osoby powyżej 65. roku życia a także osoby z chorobami towarzyszącymi i z zaburzeniami poznawczymi. Ustalono, że trzy różne metody pomiaru jakości życia u chorych ze stwardnieniem rozсіяnym nie wykazują statystycznie istotnych różnic między sobą i charakteryzują się dostateczną korelacją. Należy podkreślić, że nie zaobserwowano różnic pomiędzy wynikami uzyskanymi na podstawie formularzy ogólnych i charakterystycznych dla stwardnienia rozсіяnego.	Ogółem: 0,61 EDSS<3: 0,74 EDSS 3-6: 0,59 EDSS>6: 0,42
<i>Orme 2007</i>	Do badania włączono 2 048 osób, które poprawnie wypełniły wysłany pocztą formularz. Celem badania było określenie jakości życia chorych na stwardnienie rozсіяne w zależności od stanów zdrowia zdefiniowanych poprzez skalę APDDS. Autorzy podają jednak także wartości EQ-5D dla częściej stosowanej skali niesprawności EDSS. Wykazano, że jakość życia charakteryzuje się odwrotną zależnością do stopnia niesprawności. Czas od diagnozy i liczba ostatnich nawrotów choroby wpływają także na jakość życia chorych. Wartości jakości życia w skali EQ-5D odczytano z zamieszczonego w publikacji wykresu za pomocą programu Engauge Digitizer.	Ogółem: 0,491 EDSS 0: 0,870 EDSS 1: 0,800 EDSS 2: 0,703 EDSS 3: 0,579 EDSS 4: 0,610 EDSS 5: 0,515 EDSS 6: 0,461 EDSS 6,5: 0,470 EDSS 7: 0,300 EDSS 8: -0,043 EDSS 9: -0,195



Publikacja	Opis	Jakość życia w skali EQ-5D
<i>Parkin 2000</i>	<p>Celem publikacji było określenie kosztowej efektywności interferonu beta w leczeniu stwardnienia rozsianego oraz określenie jakości życia chorych. Jakość życia określona została na podstawie badania ankietowego na próbie 50 chorych zarówno w stanie remisji jak i z chorobą nawrotową w szpitalu w Newcastle-Upon-Tyne. Określono, że choroba oraz pogarszający się status niesprawności mają duży wpływ na wartość jakości życia wśród chorych.</p>	<p>EDSS 3: 0,71            EDSS 4: 0,66            EDSS 5: 0,52            EDSS 6: 0,49            EDSS 7: 0,35            Średnia wartość QoL w remisji: 0,604            Średnia wartość QoL w nawrocie: 0,136 (pogorszenie o średnio 0,468)</p>
<i>Putzki 2009</i>	<p>Celem badania było określenie jakości życia nieleczonych chorych z diagnozą stwardnienia rozsianego I ocena skutków leczenia interferonem beta-1a. Badanie zostało przeprowadzone w Niemczech na grupie 1 157 osób. Mediana stopnia niesprawności w skali EDSS wyniosła 2. Wykazano, że jakość życia chorych na stwardnienie rozsiane jest niższa niż w populacji generalnej i zmniejsza się wraz ze wzrostem stopnia niesprawności. Rozpoczęcie leczenia ma jednakże pozytywny wpływ na jakość życia chorych.</p>	<p>Baseline: 0,75            EDSS 0: 0,87            EDSS 1: 0,84            EDSS 2: 0,77            EDSS 3: 0,68            EDSS 4: 0,65            EDSS 5: 0,59            EDSS 6: 0,51            EDSS &gt;=7: 0,35</p>
<i>Reese 2013</i>	<p>Celem publikacji było prospektywne określenie stanu zdrowia chorych na stwardnienie rozsiane poprzez analizę jakości ich życia oraz zdefiniowanie czynników umożliwiających predykcję wartości jakości życia. Do badania włączono 144 chorych na stwardnienie rozsiane z różnymi typami choroby (różnymi podtypami progresji choroby). Badanie zostało przeprowadzone w jednej z klinik uniwersyteckich w Niemczech. Określono jakość życia chorych w podziale na poszczególne stopnie niesprawności według skali EDSS oraz podano szacunkową jakość życia dla choroby postępującej pierwotnie i wtórnie oraz w remisji. W celu wyłonienia predyktorów wartości QoL autorzy przeprowadzili analizę regresji liniowej oraz logistycznej. Wartości QoL dla poszczególnych stanów EDSS odczytano z zamieszczonego w publikacji wykresu przy pomocy programu Engauge Digitizer.</p>	<p>SM rzutowo-remisyjne: 0,83            SM pierwotnie postępujące: 0,64            SM wtórnie postępujące: 0,64            EDSS 0: 0,832            EDSS 1: 0,921            EDSS 1,5: 0,889            EDSS 2: 0,865            EDSS 2,5: 0,873            EDSS 3: 0,848            EDSS 3,5: 0,839            EDSS 4: 0,780            EDSS 4,5: 0,749            EDSS 5: 0,687            EDSS 5,5: 0,718            EDSS 6: 0,584            EDSS 6,5: 0,521</p>

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

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



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

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

### 16.5.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

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

#### Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** chorzy na stwardnienie rozсіяne o przebiegu choroby nawracająco-remitującym (RRSM), w drugiej linii terapii (SOT) oraz w pierwszej linii terapii w przypadku choroby o dużym stopniu aktywności (RES);
- **interwencja:** fingolimod (preparat zarejestrowany pod nazwą *Gilenya*®), stosowany jako lek modyfikujący przebieg choroby, zgodnie z dawkowaniem zalecanym w projekcie *Programu lekowego*;
- **komparatory:**
  - Interferon beta
  - PEG-interferon beta-1a
  - Octan glatirameru
  - Fumaran dimetylu
  - Teryflunomid
- **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

### Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia<sup>20</sup>;
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
- **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogłądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

### 16.5.2. Strategia wyszukiwania

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

**Tabela 85.**

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



Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego

20

... w przeglądzie skupiono się wyłącznie na badaniach w populacji docelowej i nie włączano ekonomicznych w populacji obejmującej chorych na RRSM ogółem (np. pierwsza linia leczenia, łagodna lub umiarkowana postać choroby).

---

problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem zdefiniowanego komparatora.

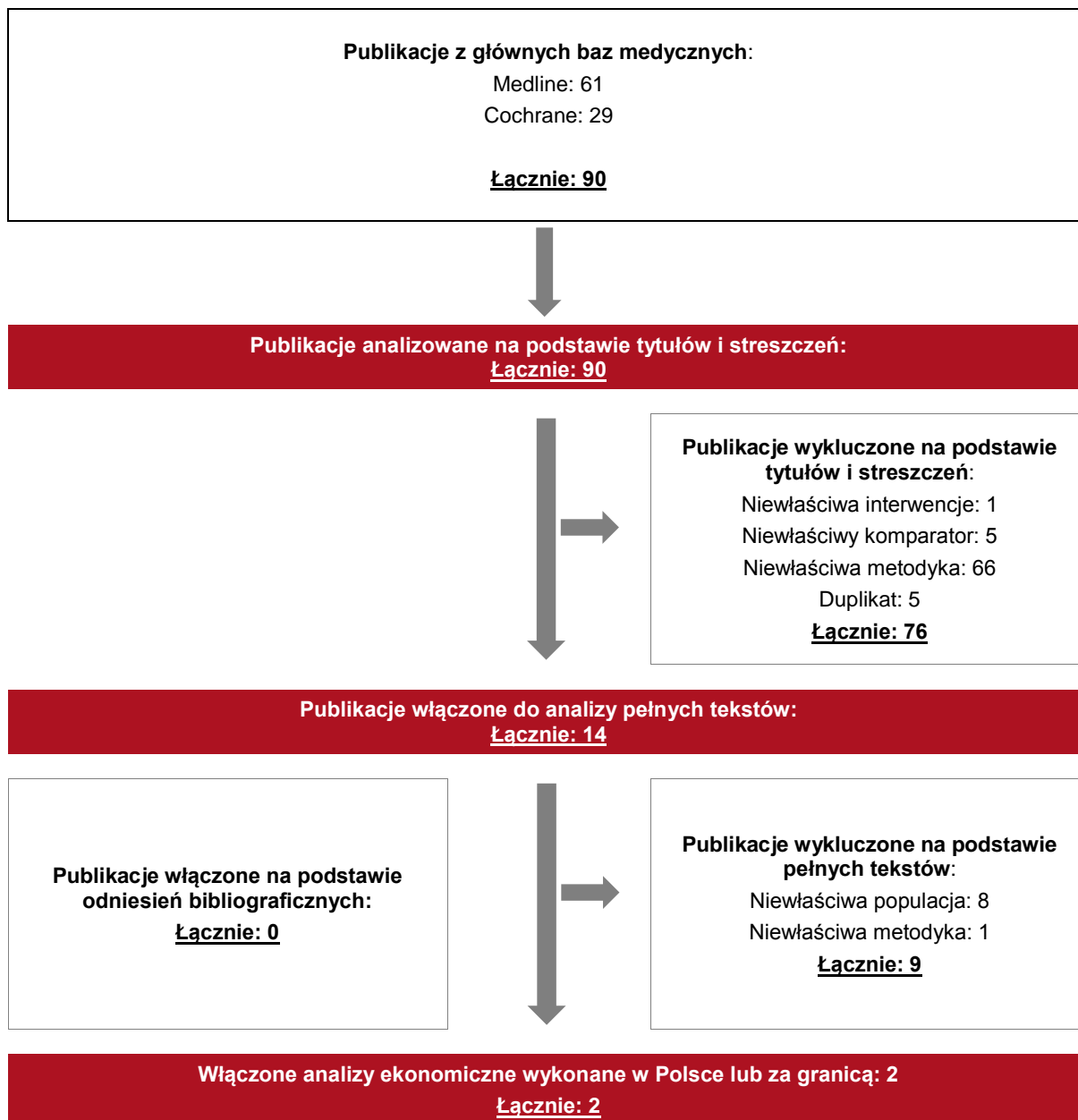
### **16.5.3. Selekcja badań**

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (MD, DŁ). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (GB) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 16.5.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie PRISMA [81], przedstawionym poniżej.

**Rysunek 22.**

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



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

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

---

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

### **16.5.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych**

Ostatecznie w pracy odnaleziono 11 analizy ekonomicznych: Agashivala 2012 [1], Alsaqa'aby 2017 [11], Brandes 2013 [15], Chevalier 2016 [27], Dashputre 2017 [32], Lee 2012[66], Maruszczak 2015 [71], Mauskopf 2016 [72], Sanchez-de la Rosa 2013 [90], Zhang 2014 [107], O'Day 2015 [78], w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania fingolimodu w porównaniu z komparatorami zdefiniowanymi w kryteriach włączenia w rozdziale 16.5.1. w leczeniu chorych na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego o wysokiej aktywności (w tym szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby)

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki wskazanych powyżej analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 15.).

---

## 16.6. Ceny leków

W tabeli poniżej przedstawiono koszt leków uwzględnionych w analizie wyznaczony na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* oraz danych refundacyjnych NFZ [76, 75].

Koszty leków na podstawie komunikatu DGL wyznaczono jako iloraz kwoty refundacji opakowania i liczby zrefundowanych opakowań.

**Tabela 86.**  
**Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)**

Substancja	Prezentacja	Zawartość opakowania	Koszt NFZ na podstawie Obwieszczenia MZ	Koszt opakowania na podstawie komunikatu DGL
Interferonum beta-1a	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	4 amp.-strz. + 4 igły	3572,10	1 900,00
Interferonum beta-1a	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	4 wstrz.	3572,10	1 899,99
Interferonum beta-1a	Rebif 44, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml	4 wkł.a 1,5 ml	4205,24	2 503,67
Interferonum beta-1a	Rebif 44 , roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml	12 amp.-strz.a 0,5 ml	4205,24	2 523,77
Interferonum beta-1b	Betaferon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml	15 zest.	2863,35	1 944,59
Peginterferonum beta-1a	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg	2 wstrz.po 0,5 ml	2355,45	1 933,87
Peginterferonum beta-1a	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg	2 amp.-strz.po 0,5 ml	2355,45	1 939,99
Peginterferonum beta-1a	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg	2 wstrz.po 0,5 ml	3750,71	1 939,88
Peginterferonum beta-1a	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg	2 amp.-strz.po 0,5 ml	3750,71	1 939,99
Glatirameri acetat	Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	28 szt. (4 blist.po 7 amp.-strz.po 1 ml)	2863,35	1 774,98
Glatirameri acetat	Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml	12 amp.-strz.po 1 ml	2454,30	1 630,62
Glatirameri acetat	Remurel, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	28 amp.-strz.	2863,35	1 486,28

Substancja	Prezentacja	Zawartość opakowania	Koszt NFZ na podstawie Obwieszczenia MZ	Koszt opakowania na podstawie komunikatu DGL
Glatirameri acetat	Remurel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg/ml	12 amp.-strz.	2454,30	1 228,95
Dimethylis fumaras	Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 120 mg	14 kaps.	638,87	489,89
Dimethylis fumaras	Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 240 mg	56 kaps.	5110,94	1 958,67
Alemtuzumabum	Lemtrada, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 12 mg	12 mg	33883,92	17 793,24
Teriflunomidum	Aubagio, tabl. powl., 14 mg	Tabl. powl., 14 mg	3276,13	1 903,72
Amitriptylinum	Amitriptylinum VP, tabl. powl., 10 mg	60 szt. (2 blist.po 30 szt.)	0,86	1,03
	Amitriptylinum VP, tabl. powl., 25 mg	60 szt. (2 blist.po 30 szt.)	2,16	2,76
Methylprednisolonum	Depo-Medrol, zawiesina do wstrzykiwań, 40 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	7,38	7,50
	Medrol, tabl., 16 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	31,43	31,46
	Medrol, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	4,83	4,86
	Meprelon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji, 1000 mg	1 fiol. + 1 amp.	62,02	62,02
	Meprelon, tabl., 16 mg	30 szt.	22,15	22,22
	Meprelon, tabl., 4 mg	30 szt.	4,83	4,87
	Meprelon, tabl., 8 mg	30 szt.	12	12,04



Substancja	Prezentacja	Zawartość opakowania	Koszt NFZ na podstawie Obwieszczenia MZ	Koszt opakowania na podstawie komunikatu DGL
	Metypred, tabl., 16 mg	30 szt.	25,27	25,35
	Metypred, tabl., 4 mg	30 szt.	4,83	4,87
	Solu-Medrol, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol. z prosz. + 1 fiol. z rozp.	62,02	62,02
	Solu-Medrol, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol. z prosz. + 1 fiol. z rozp.	29,41	29,41
Oxybutyninum	Ditropan, tabl., 5 mg	30 szt.	7,91	8,03
	Ditropan, tabl., 5 mg	30 szt.	7,91	8,03
	Ditropan, tabl., 5 mg	30 szt.	7,91	8,03
	Ditropan, tabl., 5 mg	30 szt.	7,91	8,03
	Ditropan, tabl., 5 mg	30 szt.	7,91	8,03
	Driptane, tabl., 5 mg	60 szt.	15,82	16,05
	Driptane, tabl., 5 mg	60 szt.	15,82	16,05
	Uralex, tabl., 5 mg	60 tabl.	14,94	0,00
Tizanidinum	Sirdalud MR, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 6 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	30,47	30,76
	Tizanor, tabl., 4 mg	30 szt.	20,31	20,40

## 16.6.1. Dawkowanie leków

W tabeli poniżej przedstawiono dawkowanie leków uwzględnionych w analizie:

**Tabela 87.**  
**Dawkowanie leków**

Substancja czynna	Dawkowanie	Źródło
Fingolimod	0,5 mg doustnie raz na dobę	<i>Charakterystyka produktu leczniczego Gilenya®</i> [19].
Interferon beta-1a, 30 µg	30 µg domięśniowo w zależności od tolerancji 1 raz w tygodniu	Opis programu lekowego B.29 [76]
Interferon beta-1a, 44 µg	44 µg podskórnie w zależności od tolerancji 3 razy w tygodniu	Opis programu lekowego B.29 [76]
Interferon beta-1b	250 µg podskórnie w zależności od tolerancji co drugi tydzień;	Opis programu lekowego B.29 [76]
Peg-interferon beta	125 µg we wstrzyknięciu podskórnym, co drugi tydzień <sup>21</sup> ;	Opis programu lekowego B.29 [76]
Octan glatirameru	20 mg we wstrzyknięciu podskórnym 1 na dobę. Dla dawki 20 mg u dorosłych zalecane stosowanie 3 razy na tydzień;	Opis programu lekowego B.29 [76]
Fumaran dimetylu	240 mg 2 razy dziennie <sup>22</sup> ;	Opis programu lekowego B.29 [76]
Teryflunomid	14 mg raz na dobę.	Opis programu lekowego B.29 [76]
Tyzanidyna	Zazwyczaj rozpoczyna się od pojedynczej dawki 2 mg, którą zwiększa się o 2 mg w odstępach nie krótszych niż pół tygodnia. Lek należy podawać w dawkach podzielonych do 3-4 razy/dobę. Pojedyncza dawka nie powinna przekraczać 12 mg (całkowita dobową dawką – 36 mg).	ChPL Tizanor® [26]
Metyloprednizolon	1000 mg/dobę, podawane dożylnie przez 3 do 5 kolejnych dni.	ChPL Meprelon® [24]

<sup>21</sup> Zwykle zaleca się rozpoczęcie leczenia od 63 mikrogramów w pierwszej dawce (dzień 0), zwiększenie dawki do 94 mikrogramów w drugiej dawce (dzień 14) i osiągnięcie pełnej dawki 125 mikrogramów w trzeciej dawce (dzień 28). Pełną dawkę (125 mikrogramów) podaje się następnie co 2 tygodnie (14 dni).

<sup>22</sup> Dawka początkowa wynosi 120 mg dwa razy dziennie. Po 7 dniach dawkę należy zwiększyć do dawki zalecanej, czyli 240 mg dwa razy dziennie. Jest możliwe tymczasowe zmniejszenie dawki do 120 mg dwa razy dziennie w celu ograniczenia występowania działań niepożądanych. Po upływie miesiąca należy wznowić stosowanie dawki zalecanej, czyli 240 mg dwa razy dziennie.

Substancja czynna	Dawkowanie	Źródło
Amitriptylina	<p>Leczenie należy rozpocząć od dawki 50 mg do 100 mg/dobę, podawanej na noc jako pojedyncza dawka lub w dawkach podzielonych. Następnie – zwiększanie stopniowe do uzyskania skuteczności. Maksymalna dawka stosowana w leczeniu ambulatoryjnym wynosi 200 mg/dobę.</p> <p>Po uzyskaniu poprawy klinicznej należy stopniowo zmniejszyć dawkowanie do najmniejszej skutecznej dawki podtrzymującej (zwykle 50 mg do 100 mg/dobę).</p> <p>Produkt stosuje się w dawkach podzielonych (2-4 razy na dobę) lub w pojedynczej dawce.</p>	ChPL Amitriptylinum VP® [18]
Oksybutynina	<p>Zazwyczaj zaleca się podawanie 1 tabletki, 2-3 razy/dobę. Nie należy przekraczać maksymalnej dobowej dawki 4 tabletek.</p>	ChPL Ditropan® [25]

## 16.7. Wyznaczenie kosztów

### 16.7.1. Koszt interferonu beta

Udziały w rynku poszczególnych leków wyznaczono jako stosunek liczby zrefundowanych rocznych terapii do łącznej liczby zrefundowanych terapii lekami Avonex® oraz Rebif®. Liczbę rocznych terapii wyznaczono jako iloraz liczby zrefundowanych opakowań oraz liczby opakowań wymaganej do zaspokojenia rocznego zapotrzebowania. Ceny leków przedstawiono w rozdziale 16.6. Dawkowanie leków przedstawiono w rozdziale 16.6.1.

**Tabela 88.**  
**Koszt interferonu beta-1a w analizie wrażliwości**

Lek	Udział w rynku	Koszt roczny - obwieszczenie (PLN)	Koszt roczny - dane refundacyjne (PLN)
Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	6%	46 596,77	24 784,77
Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	55%	46 596,77	24 784,76
Rebif 44, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml	24%	54 855,85	32 659,43

Lek	Udział w rynku	Koszt roczny - obwieszczenie (PLN)	Koszt roczny - dane refundacyjne (PLN)
Rebif 44 , roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml	15%	54 855,85	32 921,67
Średni koszt IFN beta-1a	100%	49 818,50	27 896,07

Analogicznie wyznaczono koszt interferonu betu (1a i 1b łącznie) do analizy wrażliwości:

**Tabela 89.**  
**Koszt interferonu beta 1a i 1b łącznie w analizie podstawowej**

Lek	Udział w rynku	Koszt roczny - obwieszczenie (PLN)	Koszt roczny - dane refundacyjne (PLN)
Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	2,55%	46 596,77	24 784,77
Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	24,59%	46 596,77	24 784,76
Rebif 44, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml	10,65%	54 855,85	32 659,43
Rebif 44 , roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml	6,71%	54 855,85	32 921,67
Betaferon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml	55,49%	34 861,29	23 675,35
Średni koszt IFN	100%	41 518,64	25 553,97

### 16.7.2. Koszt leków z programu B.29. stosowanych po niepowodzeniu leczenia

W celu wyznaczenia średniego ważonego kosztu terapii substancjami stosowanymi po niepowodzeniu leczenia w programie B.29 oszacowano udziały poszczególnych prezentacji. Udziały te określono na podstawie oszacowanej liczby rocznych terapii (patrz Tabela 90).

**Tabela 90.**

**Udział poszczególnych prezentacji leków po niepowodzeniu leczenia w B.29 (PLN)**

Tera pia	Prezentacja	Liczba rocznyc h terapii w opakow aniu	Liczba zrefund owanyc h opakow ań	Liczba rocznyc h terapii	Udział prezent acji
peg IFN	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg	0,077	7	1	1%
	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg	0,077	605	46	99%
GA	Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	0,077	28	2	1%
	Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml	0,077	2 864	220	97%
	Remurel, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	0,077	52	4	2%
	Remurel, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 40 mg/ml	0,077	777	60	21%
FD	Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 120 mg	Opakowanie na pierwszy tydzień terapii			
	Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 240 mg	0,077	7 718	592	100%
TER	Aubagio, tabl. powł., 14 mg	0,077	1 183	91	100%

### 16.7.3. Koszt leczenia objawowego

Koszt terapii rocznej poszczególnymi lekami obliczono uwzględniając dawkowanie (patrz Tabela 87) oraz ceny (patrz Tabela 86). W celu wyznaczenia średniego rocznego kosztu terapii objawowej wykorzystano odsetki chorych stosujących poszczególne leki z badania ankietowego. Wyniki obliczeń przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 91.**

**Koszt leczenia objawowego**

Substancja	Koszt terapii rocznej- p. NFZ	Odsetek chorych stosujących	Koszt przy uwzględnieniu odsetka chorych stosujących (p. NFZ)	Koszt przy uwzględnieniu odsetka chorych stosujących (p. NFZ) oraz cen z danych refundacyjnych
Tyzanidyna	2 182,34	15%	327,35	330,14
Metyloprednizolon	210,28	5%	10,51	10,60
Amitryptylina	39,42	5%	1,97	2,50
Oksybutynina	240,76	5%	12,04	12,32
Roczny koszt leczenia objawowego	n.d.	n.d.	50,33	50,79

## 16.8. Uzasadnienie kwalifikacji technologii wnioskowanej do istniejącej grupy limitowej

Na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [76] aktualnego na dzień składania wniosku refundacyjnego ustalono, że lek Gilenya® jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej 1105.0 *Fingolimod* w postaci kapsułek twardych 0,5 mg, w której stanowi podstawę limitu. W związku z powyższym przyjęto, że [REDACTED] pozostanie on refundowany w ramach istniejącej już grupy limitowej 1105.0.

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

## 16.9. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Tabela 92.

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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 9.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 10 – rozdział 11.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 16.5.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
4.	<p>Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii</li> <li>• oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii</li> </ul>	TAK, rozdział 9.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	<p>dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią</p>	TAK, rozdział 9.
5.2.	<p>dotaddkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość)</p>	n/d
6.	<p>Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dotaddkowego roku życia) jest równy wysokości progno opłacalności</p>	TAK, rozdział 9.
7.	<p>Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)</p>	n/d
7.1.	<p>Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero</p>	n/d
8.	<p>Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i>, analiza ekonomiczna zawiera:</p>	n/d
8.1.	<p>oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba</p>	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 8.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 13.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 16.4.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK, rozdział 10.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 10.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-6., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 10



Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	<p>Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka),</li> <li>• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</li> </ul>	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	<p>Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych</p> <p>(jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)</p>	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

## 17. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria kwalifikacji do leczenia fingolimodem w ramach programu lekowego B.46.....	16
Tabela 2. Wyniki raportów dotyczących leczenia stwardnienia rozsianego składanych do AOTMiT .....	22
Tabela 3. Założenia dotyczące przebiegu leczenia w populacjach RES i SOT RRSM.....	34
Tabela 4. Wejściowe parametry populacji docelowej.....	36
Tabela 5. Definicje kryteriów nieskuteczności wykorzystywanych w analizie .....	37
Tabela 6. Zmiana stanów w modelu w wyniku spełnienia kryteriów nieskuteczności .....	37
Tabela 7. Prawdopodobieństwa nieskuteczności w zależności od stosowanej terapii w populacji SOT RRSM i RES RRSM .....	39
Tabela 8. Częstość występowania wybranych rodzajów zdarzeń niepożądanych .....	40
Tabela 9. Zmiana EDSS w zależności od stosowanej technologii medycznej.....	46
Tabela 10. Zmiana EDSS związana z wystąpieniem zmiany stanów w modelu ekonomicznym.....	46
Tabela 11. ARR w zależności od stanu w modelu i populacji.....	50
Tabela 12. Oszacowania jakości życia w publikacjach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego uzależnione od skali EDSS.....	53
Tabela 13. Oszacowania parametrów funkcji użyteczności .....	55
Tabela 14. Koszt świadczeń finansowanych ze środków publicznych .....	58
Tabela 15. Charakterystyka kosztowa leku Gilenya® (fingolimod) .....	60
Tabela 16. Roczny koszt leczenia fingolimodem .....	60
Tabela 17. Właściwy roczny koszt leczenia fingolimodem .....	61

---

Tabela 18. Roczny koszt leczenia interferonem.....	63
Tabela 19. Przeciętne udziały technologii medycznych stosowanych po niepowodzeniu terapii w ramach programów lekowych .....	63
Tabela 20. Koszt związany z leczeniem w programie B.29 po niepowodzeniu leczenia .....	64
Tabela 21. Koszt leczenia objawowego w stanie BSC.....	66
Tabela 22. Koszt roczny mitoksantronu w stanie BSC (PLN).....	66
Tabela 23. Koszt w stanie BSC w populacji SOT RRSM .....	67
Tabela 24. Koszt w stanie BSC w populacji RES RRSM .....	67
Tabela 25. Roczny koszt w stanie SPSM .....	68
Tabela 26. Leczenie rzutu choroby.....	68
Tabela 27. Koszty uwzględnione w analizie w populacji SOT RRSM w wersji z RSS .....	68
Tabela 28. Koszty uwzględnione w analizie w populacji RES RRSM w wersji z RSS .....	69
Tabela 29. Koszty uwzględnione w analizie w populacji SOT RRSM w wersji bez RSS .....	69
Tabela 30. Koszty uwzględnione w analizie w populacji RES RRSM w wersji bez RSS .....	69
Tabela 31. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia .....	69
Tabela 32. Wyniki analizy ekonomicznej w perspektywie płatnika publicznego z RSS w populacji SOT RRSM.....	72
Tabela 33. Wyniki analizy ekonomicznej w perspektywie płatnika publicznego z RSS w populacji RES RRSM.....	72
Tabela 34. Wyniki analizy scenariuszy w perspektywie płatnika publicznego bez RSS w populacji SOT RRSM.....	73
Tabela 35. Wyniki analizy scenariuszy w perspektywie płatnika publicznego bez RSS w populacji RES RRSM.....	74

Tabela 36. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych.....	76
Tabela 37. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania IFN vs FIN w populacji SOT RRSM - wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	85
<b>Tabela 38. Ceny progowe leku Gilenya® w perspektywie płatnika publicznego w populacji SOT RRSM .....</b>	<b>88</b>
Tabela 39. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania IFN vs FIN w populacji RES RRSM - wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	92
<b>Tabela 40. Ceny progowe leku Gilenya® w perspektywie płatnika publicznego w populacji RES RRSM .....</b>	<b>95</b>
Tabela 41. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości .....	98
Tabela 42. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości.....	100
Tabela 43. Wyniki walidacji wewnętrznej (perspektywa płatnika publicznego, w wersji z RSS).....	102
Tabela 44. Łączna liczba chorych leczonych w Programie lekowym B.46 .....	105
Tabela 45. Liczba chorych leczonych w Programie lekowym B.46 .....	105
Tabela 46. Inne analizy ekonomiczne dotyczące porównania fingolimodu z komparatorami .....	110
Tabela 47. Definicje modelowanych zdarzeń losowych .....	114
Tabela 48. Równania rozkładów prawdopodobieństwa .....	117
Tabela 49. Oszacowania SD w ramieniu IFN przy założeniu symetryczności rozkładu prawdopodobieństwa.....	119
Tabela 50. Zmiana EDSS w zależności od stosowanej technologii medycznej.....	120

---






Tabela 51. Odsetek chorych bez progresji choroby w populacji całkowitej z badania TRANSFORMS .....	121
Tabela 52. Odsetek chorych bez progresji niepełnosprawności w podgrupach SOT i RES RRSM.....	121
Tabela 53. Estymowana zmiana niepełnosprawności w podgrupach SOT i RES RRSM ....	122
Tabela 54. Zmiana EDSS w trakcie rzutu w stosunku do okresu przed rzutem.....	122
Tabela 55. Statystyki opisowe dla zmiennych modelowanych w analizie probabilistycznej.	124
Tabela 56. Macierz korelacji.....	130
Tabela 57. Wartości referencyjne do oceny jakości dopasowania kombinacji rozkładów prawdopodobieństwa.....	133
Tabela 58. Najlepsza kombinacja rozkładów prawdopodobieństwa.....	134
Tabela 59. Wyniki dopasowania kombinacji rozkładów prawdopodobieństwa .....	135
Tabela 60. Rozkład liczby zmian Gd+ w zależności od liczby rzutów w populacji SOT RRSM.....	137
Tabela 61. Rozkład liczby zmian T2 w zależności od liczby rzutów w populacji SOT RRSM .....	137
Tabela 62. Przeciętna zmiana EDSS w zależności od liczby rzutów w populacji SOT RRSM.....	138
Tabela 63. Przeciętna zmiana EDSS w zależności od liczby rzutów oraz liczby zmian Gd+ w ramieniu IFN w populacji SOT RRSM .....	138
Tabela 64. Przeciętna zmiana EDSS w zależności od liczby rzutów oraz liczby zmian T2 w ramieniu IFN w populacji SOT RRSM .....	138
Tabela 65. Rozkład liczby zmian Gd+ w zależności od liczby rzutów w populacji RES RRSM.....	139

Tabela 66. Przeciętna zmiana EDSS w zależności od liczby rzutów oraz liczby zmian Gd+ w ramieniu IFN w populacji RES RRSM .....	139
Tabela 67. Przeciętna zmiana EDSS w zależności od liczby rzutów oraz liczby zmian T2 w ramieniu IFN w populacji RES RRSM .....	139
Tabela 68. Wyniki analizy probabilistycznej w wariancie podstawowym .....	140
Tabela 69. Zmiana EDSS związana z wystąpieniem zmiany stanów w modelu ekonomicznym.....	142
Tabela 70. Odsetek chorych spełniających kryteria kwalifikacyjne do nowego programu lekowego .....	143
Tabela 71. Skrajne warianty analizy probabilistycznej .....	143
Tabela 72. Wyniki analizy probabilistycznej w wariancie minimalnym.....	144
Tabela 73. Wyniki analizy probabilistycznej w wariancie maksymalnym .....	144
Tabela 74. Parametryczne rozkłady prawdopodobieństwa .....	148
Tabela 75. Oszacowania parametrów funkcji czasu do EDSS w określonym stopniu.....	149
Tabela 76. Oszacowania parametrów funkcji trendu liniowego.....	152
Tabela 77. Oszacowany HR w populacji SPSM względem RRSM .....	152
<b>Tabela 78. Wartości parametrów funkcji Weibulla, modelującej czas do SPSM.....</b>	<b>155</b>
<b>Tabela 79. Wartości parametrów funkcji dopasowania, modelującej czas do SPSM ..</b>	<b>155</b>
<b>Tabela 80. Wartości parametrów funkcji dopasowania, modelującej czas do SPSM dla chorych aktywnie leczonych .....</b>	<b>157</b>
<b>Tabela 81. Wartości parametrów funkcji dopasowania, modelującej czas do SPSM dla chorych nie leczonych aktywnie .....</b>	<b>157</b>
<b>Tabela 82. Porównanie metod szacowania odchylenia standardowego na podstawie przedziałów ufności.....</b>	<b>161</b>

---

Tabela 83. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych .....	163
Tabela 84. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych .....	167
Tabela 85. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz bazie Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych .....	179
Tabela 86. Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN).....	184
Tabela 87. Dawkowanie leków .....	187
Tabela 88. Koszt interferonu beta-1a w analizie wrażliwości .....	188
Tabela 89. Koszt interferonu beta 1a i 1b łącznie w analizie podstawowej .....	189
Tabela 90. Udział poszczególnych prezentacji leków po niepowodzeniu leczenia w B.29 (PLN).....	190
Tabela 91. Koszt leczenia objawowego.....	190
Tabela 92. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	191

## 18. Spis rysunków

	18
Rysunek 2. Struktura modelu Markowa .....	31
<b>Rysunek 3. Czas do progresji do SPSM w populacji RES RRSM.....</b>	<b>41</b>
<b>Rysunek 4. Czas do progresji do SPSM w populacji SOT RRSM.....</b>	<b>41</b>
<b>Rysunek 5. Czas przeżycia całkowitego w populacji RES RRSM .....</b>	<b>43</b>
<b>Rysunek 6. Czas przeżycia całkowitego w populacji SOT RRSM .....</b>	<b>43</b>
<b>Rysunek 7. Przeciętny EDSS w zależności od liczby lat od rozpoczęcia choroby .....</b>	<b>45</b>
	
	
	
	
Rysunek 10. Prognozowana liczba pacjentów leczonych w programie B.46 w latach 2013- 2016 w populacji SOT RRSM .....	106
Rysunek 11. Prognozowana liczba pacjentów leczonych w programie B.46 w latach 2013- 2016 w populacji RES RRSM .....	106
<b>Rysunek 12. Porównanie trzech najlepszych kombinacji rozkładów w ramieniu IFN .</b>	<b>135</b>
<b>Rysunek 13. Porównanie trzech najlepszych kombinacji rozkładów w ramieniu FIN .</b>	<b>136</b>
<b>Rysunek 14. Dopasowanie rozkładów do danych Kaplana-Meiera czasu do osiągnięcia niesprawności .....</b>	<b>148</b>
<b>Rysunek 15. Struktura chorych ze względu na stopień niesprawności EDSS w zależności od czasu od rozpoczęcia choroby .....</b>	<b>150</b>
<b>Rysunek 16. Podział szeregu czasowego.....</b>	<b>151</b>



---

<b>Rysunek 17. Podział szeregu czasowego .....</b>	<b>152</b>
<b>Rysunek 18. Podział szeregu czasowego .....</b>	<b>153</b>
Rysunek 19. Dane empiryczne oraz dopasowana funkcja parametryczna modelująca czas do SPSM .....	154
Rysunek 20. Dane empiryczne oraz dopasowana funkcja parametryczna modelująca czas do SPSM .....	156
Rysunek 21. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych .....	165
Rysunek 22. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą .....	181

## 19. Bibliografia

1. Agashivala N., Kim E., *Cost-effectiveness of early initiation of fingolimod versus delayed initiation after 1 year of intramuscular interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis*, *Clinical Therapeutics* 2012, 34(7), 1583-1590.
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją leku Tysabri® (natalizumab) we wskazaniu: Lek stosowany w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10 G35)”*, Analiza weryfikacyjna nr. OT.4351.10.2016
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją leku Aubagio® (teryflunomid) we wskazaniu: „Leczenie stwardnienia rozlanego teryflunomidem (ICD-10 G.35)”*, Analiza weryfikacyjna nr. OT.4351.6.2015
4. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją leku Lemtrada® (alemtuzumab) we wskazaniu: „Leczenie stwardnienia rozlanego alemtuzumabem (ICD-10 G.35)”*, Analiza weryfikacyjna nr. OT.4351.9.2015
5. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją leku Betaferon® (interferon beta-1b) we wskazaniu: „leczenie stwardnienia rozlanego w postaci wtórnie postępującej z rzutami (ICD-10 G35)”*, Analiza weryfikacyjna nr. OT.4351.38.2015
6. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją leku Plegridy® (interferon beta-1a) we wskazaniu: „Leczenie stwardnienia rozlanego Peginterferonem beta-1a (ICD-10 G35)”*, Analiza weryfikacyjna nr. OT.4351.12.2015
7. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją leku Gilenya® (fingolimod) we wskazaniu: „Leczenie stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10 G35)”*, Analiza weryfikacyjna nr. OT.4351.37.2017
8. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment)*, Warszawa 2016
9. Ahmad H., Taylor B.V., van der Mei I. i in., *The impact of multiple sclerosis severity on health state utility values: Evidence from Australia*, *Mult Scler.* 2016 Sep 1:1352458516672014. doi:10.1177/1352458516672014.

10. Allen F., Montgomery S., Maruszczak M., i in., *Convergence yet continued complexity: a systematic review and critique of health economic models of relapsing-remitting multiple sclerosis in the United Kingdom*, Value in Health 2015, 18(6), 925-938
11. Alsaqa'aby MF., Vaidya V., Khreis N., i in., *Cost-effectiveness of oral agents in relapsing-remitting multiple sclerosis compared to interferon-based therapy in Saudi Arabia*, Annals of Saudi Medicine 2017, 37(6), 433-443.
12. Arroyo González R., Kita M., Crayton H. i in., *Alemtuzumab improves quality-of-life outcomes compared with subcutaneous interferon beta-1a in patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis*, Mult Scler. 2016 Nov 1:1352458516677589. doi: 10.1177/1352458516677589.
13. ██████████ Gilenya® (fingolimod) w leczeniu chorych na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego o wysokiej aktywności (w tym szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby) – analiza wpływu na budżet
14. Berg J., Lindgren P., Fredrikson S., Kobelt G., *Costs and quality of life of multiple sclerosis in Sweden*, Eur J Health Econ. 2006 Sep;7 Suppl 2:S75-85
15. Brandes DW., Raimundo K., Agashivala N., i in., *Implications of Real-world Adherence on Cost-effectiveness Analysis in Multiple Sclerosis*, Journal of Medical Economics 2013, 16(4),547-551.
16. Brola W., *Rejestr chorych ze stwardnieniem rozsianym*, Warszawa 26 kwietnia 2016 <http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/4.-waldemar-brola.pdf> (dostęp online 09.02.2017)
17. Carney P, O'Boyle D., Larkin A., *Societal costs of multiple sclerosis in Ireland*, Journal of Medical Economics 2018, 21 (5), 425-437
18. Charakterystyka produktu leczniczego amitryptylina (Amitriptylinum VP®); [http://leki.urpl.gov.pl/files/AmitriptylinumVP\\_tablpowl\\_25mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/AmitriptylinumVP_tablpowl_25mg.pdf) (data dostępu 2018.07.24)
19. Charakterystyka Produktu Leczniczego Gilenya® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
20. Charakterystyka produktu leczniczego interferon beta-1a (Avonex®); [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000102/WC500029425.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000102/WC500029425.pdf)

- 
21. Charakterystyka produktu leczniczego interferon beta-1a (Rebif®);  
[https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160722135499/anx\\_135499\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160722135499/anx_135499_pl.pdf)
  22. Charakterystyka produktu leczniczego interferon beta-1b (Betaferon®);  
[https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160908135903/anx\\_135903\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160908135903/anx_135903_pl.pdf)
  23. Charakterystyka produktu leczniczego interferon beta-1b (Extavia®);  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000933/WC500034701.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000933/WC500034701.pdf)
  24. Charakterystyka produktu leczniczego metyloprednizolon (Meprelon®);  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/12\\_Meprelon\\_250\\_1000.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/12_Meprelon_250_1000.pdf) (data dostępu 2018.07.24)
  25. Charakterystyka produktu leczniczego oksybutynina (Ditropan®);  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/18\\_Ditropan\\_tabl\\_5.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/18_Ditropan_tabl_5.pdf) (data dostępu 2018.07.24)
  26. Charakterystyka produktu leczniczego tyzanidyna (Tizanor®);  
<http://leki.urpl.gov.pl/files/Tizanor4mg.pdf> (data dostępu 2018.07.24)
  27. Chevalier J., Chamoux C., Hammès F., i in., *Cost-Effectiveness of Treatments for Relapsing Remitting Multiple Sclerosis: A French Societal Perspective*, PLOS One 2016, 11(3), 1-12.
  28. Cohen J., Barkhof F., Comi G. i in., *Fingolimod versus intramuscular interferon in patient subgroups from TRANSFORMS*, J Neurol 2013, 260: 2023-2032
  29. Cohen J., Barkhof F., Comi G. i in., *Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis*, N Engl J Med 2010, 362: 402-415
  30. Confavreux C, Vukusic S. *The clinical course of multiple sclerosis*, Handb Clin Neurol. 2014;122:343-69.
  31. Dane dostarczone przez Zamawiającego
  32. Dashputre AA., Kamal KM., Pawar G., *Cost-Effectiveness of Peginterferon Beta-1a and Alemtuzumab in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*, Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy 2017, 23(6),666-676.
  33. Denuit M., Marechal X., Pitrebois S., i in., *Actuarial Modelling of Claim Counts: Risk Classification, Credibility and Bonus-Malus Systems*, John Wiley & Sons, 2007

- 
34. Devonshire V., Havrdova E., Radue E. i in., *Relapse and disability outcomes in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: Subgroup analyses of the double-blind, randomised, placebo-controlled FREEDOMS study*, The Lancet Neurology 2012, 11 (5): 420-428
  35. ██████████ i in., *Gilenya® (fingolimod) w leczeniu chorych na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego o wysokiej aktywności (w tym szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby) – analiza problemu decyzyjnego*
  36. ██████████ i in., *Gilenya® (fingolimod) w leczeniu chorych na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego o wysokiej aktywności (w tym szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby) – analiza kliniczna*
  37. Fisk J.D., Brown M.G., Sketris I.S. i in., *A comparison of health utility measures for the evaluation of multiple sclerosis treatments*, J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005 Jan;76(1):58-63
  38. Flachenecker P., Henze T., Zettl U.K., *Spasticity in patients with multiple sclerosis—clinical characteristics, treatment and quality of life*, Acta Neurol Scand. 2014 Mar;129(3):154-62.
  39. Fogarty E., Walsh C., Adams R. i in., *Relating health-related Quality of Life to disability progression in multiple sclerosis, using the 5-level EQ-5D*, Mult Scler. 2013 Aug;19(9):1190-6.
  40. Gani R., Giovannoni G., Bates D., i in., *Cost-effectiveness analyses of natalizumab (Tysabri) compared with other disease-modifying therapies for people with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK.*, Pharmacoeconomics. 2008;26(7):617-27
  41. Havrdova E., Kappos L., Cohen J. i in., *Clinical and magnetic resonance imaging outcomes in subgroups of patients with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis treated with fingolimod (FTY720): Results from the FREEDOMS and TRANSFORMS phase 3 studies*, Conference: 5th Joint Triennial Congress of the European and Americas Committees for Treatment and Research in Multiple Sclerosis Amsterdam Netherlands 2011, 17 (10 SUPPL. 1): S200 (abstrakt konferencyjny i poster)
  42. Hawton A, Green C., *Health Utilities for Multiple Sclerosis*, Value Health. 2016 Jun;19(4):460-8.
  43. Healy B., Glanz B., Stankiewicz J., i in., *A method for evaluating treatment switching criteria in multiple sclerosis*, Multiple Sclerosis 2010;16(12) 1483–1489.

- 
44. Hemmett L., Holmes J., Barnes M., Russell N., *What drives quality of life in multiple sclerosis?*, QJM. 2004 Oct;97(10):671-6.
  45. Henriksson F., Fredrikson S., Masterman T., Jönsson B., *Costs, quality of life and disease severity in multiple sclerosis: a cross-sectional study in Sweden*, Eur J Neurol. 2001 Jan;8(1):27-35.
  46. Hirst C., Ingram G., Pearson O., *Contribution of relapses to disability in multiple sclerosis*, J Neurol. 2008 Feb;255(2):280-7
  47. ISPOR Task Force Report: *Budget Impact Analysis – Principles of good practice: report of the ISPOR 2012 budget impact analysis good practice II Task Force*, DRAFT , 29 kwietnia 2013
  48. Kappos L., Gold R., Arnold D.L. i in., *Quality of life outcomes with BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the DEFINE study*, Mult Scler. 2014 Feb;20(2):243-52.
  49. Kappos L., Radue E.W., O'Connor P. i in., *A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis*, N Engl J Med. 2010 Feb 4;362(5):387-401.
  50. Karabudak R., Karampampa K., Çalışkan Z., TRIBUNE Study Group, *Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from Turkey*, J Med Econ. 2015 Jan;18(1):69-75.
  51. Katalog JGP <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx> (Data dostępu 25.07.2018)
  52. Kobelt G, Berg J, Lindgren P. i in., *Costs and quality of life in multiple sclerosis in The Netherlands*, Eur J Health Econ. 2006 Sep;7 Suppl 2:S55-64.
  53. Kobelt G, Berg J., Lindgren P. i in., *Costs and quality of life of multiple sclerosis in Germany*, Eur J Health Econ. 2006 Sep;7 Suppl 2:S34-44.
  54. Kobelt G, Texier-Richard B, Lindgren P., *The long-term cost of multiple sclerosis in France and potential changes with disease-modifying interventions*, Mult Scler. 2009 Jun;15(6):741-51.
  55. Kobelt G., Berg J., Lindgren P. i in., *Costs and quality of life of multiple sclerosis in Austria*, Eur J Health Econ. 2006 Sep;7 Suppl 2:S14-23.
  56. Kobelt G., Berg J., Lindgren P. i in., *Costs and quality of life of multiple sclerosis in the United Kingdom*, Eur J Health Econ. 2006 Sep;7 Suppl 2:S96-104.



- 
57. Kobelt G., Berg J., Lindgren P. i in., *Costs and quality of life of multiple sclerosis in Spain*, Eur J Health Econ. 2006 Sep;7 Suppl2:S65-74.
58. Kobelt G., Berg J., Lindgren P. i in., *Costs and quality of life of multiple sclerosis in Switzerland*, Eur J Health Econ. 2006 Sep;7 Suppl 2:S86-95.
59. Kobelt G., Berg J., Lindgren P. i in., *Costs and quality of life of multiple sclerosis in Italy*, Eur J Health Econ. 2006 Sep;7 Suppl 2:S45-54.
60. Kobelt G., *Costs and quality of life for patients with multiple sclerosis in Belgium*, Eur J Health Econ. 2006 Sep;7 Suppl 2:S24-33.
61. Kobelt G., Thompson A., Berg J., *New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe*, Multiple Sclerosis Journal 2017, 23 (8), 1123-1136
62. Koch M., Uyttenboogaart M., A van Harten and J De Keyser, *Factor associated with the risk of secondary progression in multiple sclerosis*, Multiple Sclerosis 2008; 14: 799-803
63. Kohn C.G., Baker W.L., Sidovar M.F., Coleman C.I., *Walking speed and health-related quality of life in multiple sclerosis*, Patient. 2014;7(1):55-61.
64. Kohn C.G., Sidovar M.F., Kaur K. i in., *Estimating a minimal clinically important difference for the EuroQol 5-Dimension health status index in persons with multiple sclerosis*, Health Qual Life Outcomes. 2014 May 5;12:66.
65. ██████████ *Gilenya® (fingolimod) w leczeniu chorych na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozсіяnego o wysokiej aktywności (w tym szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby) – analiza problemu decyzyjnego*, MAHTA 2017
66. Lee S., Baxter DC., Limone B., i in., *Cost-effectiveness of fingolimod versus interferon beta-1a for relapsing remitting multiple sclerosis in the United States*, Journal of Medical Economics 2012, 15(6), 1088–1096.
67. Liu Y., Vollmer T., Havrdova E., *Impact of daclizumab versus interferon beta-1a on patient-reported outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis*, Mult Scler Relat Disord. 2017 Jan;11:18-24.
68. Losy J., Bartosik-Psujek H., Członkowska A., i in., *Leczenie stwardnienia rozсіяnego. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego*, Pol. Przegl. Neurol 2016;12(2):80-95.

- 
69. Lunde HMB., Aaumus J., Myhr KM., *Survival and cause of death in multiple sclerosis: a 60-year longitudinal population study*, J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2017 Aug;88(8):621-625.
  70. Mancardi G.L., Sormani M.P., Gioia M. Di., i in., *Autologous haematopoietic stem cell transplantation with an intermediate intensity conditioning regimen in multiple sclerosis: the Italian multi-centre experience*, Multiple Sclerosis Journal 18(6) 835–842, 2012.
  71. Maruszczak MJ., Montgomery SM., Griffiths MJ., i in., *Cost-utility of fingolimod compared with dimethyl fumarate in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis (RRSM) in England*, Journal of Medical Economics 2015, 18(11),874-85.
  72. Mauskopf J., Fay M., Iyer R., i in., *Cost-effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis in the United States*, Journal of Medical Economics 2016,19(4),432-442.
  73. Mitosek-Szewczyk K., Kułakowska A., Bartosik-Psujek H. i in., *Quality of life in Polish patients with multiple sclerosis*, *Advances in Medical Sciences*, Volume 59, Issue 1, March 2014, Pages 34-38,
  74. Moore F., Wolfson C., Alexandrov L., Lapierre Y., *Do general and multiple sclerosis-specific quality of life instruments differ?*, Can J Neurol Sci. 2004 Feb;31(1):64-71
  75. NFZ, Komunikaty DGL - Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-luty 2019 r.) <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/> (Data dostępu 3.06.2019r.)
  76. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2019 r.
  77. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014–2016; M.P. 2016 nr 0 poz. 1030
  78. O'Day K., Meyer K., Stafkey-Mailey D. i Watson C., *Cost-effectiveness of natalizumab vs fingolimod for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: analyses in Sweden*, J Med Econ. 2015 Apr;18(4):295-302.
  79. Orme M., Kerrigan J., Tyas D. i in., *The effect of disease, functional status, and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK*, Value Health. 2007 Jan-Feb;10(1):54-60.



80. Parkin D., Jacoby A., McNamee P. i in., *Treatment of multiple sclerosis with interferon beta: an appraisal of cost-effectiveness and quality of life*, J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000 Feb;68(2):144-9.
81. PRISMA Statement, <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu: 02.02.2017)
82. Prosperini L.; Sacca F.; Cordioli C. i in., *Real-world effectiveness of natalizumab and fingolimod compared with self-injectable drugs in non-responders and in treatment-naive patients with multiple sclerosis*, Journal of Neurology 2016, pp: 1-11
83. Putzki N., Fischer J., Gottwald K. i in., *Quality of life in 1000 patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis*, Eur J Neurol. 2009 Jun;16(6):713-20
84. Reese J.P., Wienemann G., John A., *Preference-based Health status in a German outpatient cohort with multiple sclerosis*, Health Qual Life Outcomes. 2013 Oct 3;11:162.
85. Rekomendacja nr 76/2012 z dnia 8 października 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Gilenya (fingolimod) 0,5 mg, 28 kaps., EAN: 5909990856480 we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu, [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/070/REK/RP\\_76\\_2012\\_Gilenya.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/070/REK/RP_76_2012_Gilenya.pdf) (dostęp online 24.07.2018)
86. Rekomendacja nr 78/2015 z dnia 2 października 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Gilenya (fingolimod) 0,5 mg, kapsułki twarde, 28 kaps., w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10 G35)” [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/098/REK/RP\\_78\\_2015\\_Gilenya.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/098/REK/RP_78_2015_Gilenya.pdf) (dostęp online 24.07.2018)
87. Rovaris M., Comi G., Ladkani D., i in., *Short-Term Correlations between Clinical and MR Imaging Findings in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*, AJNR Am J Neuroradiol 24:75–81, January 2003.
88. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie

*mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/2016/02/Rozporzadzenie\\_MZ\\_minimalne\\_wymagania\\_03042012\\_pol.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/2016/02/Rozporzadzenie_MZ_minimalne_wymagania_03042012_pol.pdf) (data dostępu: 24.07.2018 r.)*

89. Ruutiainen J., Viita A.M., Hahl J., *Burden of illness in multiple sclerosis (DEFENSE) study: the costs and quality-of-life of Finnish patients with multiple sclerosis*, J Med Econ. 2016;19(1):21-33.
90. Sanchez-de la Rosa R., Sabater E., Casado MA., *Cost analysis of glatiramer acetate vs. fingolimod for the treatment of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in Spain*, Health Economics Review 2013, 3(13), 1-5.
91. Scafari A., Volker K., Cutter G., *Mortality in patients with Multiple Sclerosis*, American Academy of Neurology 2013, 81(2), 184-192
92. Strona internetowa *Baza Demografia*: <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/> (dostęp online 7.06.2018)
93. Strona internetowa *Engauge Digitizer*: <http://markummitchell.github.io/engauge-digitizer/> (dostęp online 24.07.2018)
94. Svensson J., Borg S., Nilsson P., *Costs and quality of life in multiple sclerosis patients with spasticity*, Acta Neurol Scand. 2014 Jan;129(1):13-20.
95. Takemoto M.L., Lopes da Silva N., Ribeiro-Pereira A.C., *Differences in utility scores obtained through Brazilian and UK value sets: a cross-sectional study*, Health Qual Life Outcomes. 2015 Aug 6;13:119.
96. Tappenden P., Chilcot J., O'Hagan T., *Cost effectiveness of beta interferons and glatiramer acetate in the management of multiple sclerosis. Final report to the National Institute for Clinical Excellence*. University of Sheffield
97. Tremlett H., Zhao Y., Devonshire V., *Natural history of secondary-progressive multiple sclerosis*, Multiple Sclerosis 2008; 14: 314-324
98. Trojano M, Pellegrini F., Fuiani A., *New Natural History of Interferon-β – Treated Relapsing Multiple Sclerosis*, Ann Neurol 2007; 61:300-306
99. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696 z poz. zm.)

- 
100. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
  101. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
  102. Versteegh M., *Impact on the Incremental Cost-Effectiveness Ratio of Using Alternatives to EQ-5D in a Markov Model for Multiple Sclerosis*, *Pharmacoeconomics*. 2016 Nov;34(11):1133-1144.
  103. Zarządzenie nr 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 listopada 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne
  104. 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
  105. Zarządzenie nr 44/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 29 maja 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe oraz w sprawie zmiany zarządzenia zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
  106. Zettl U.K., Henze T., Essner U., *Burden of disease in multiple sclerosis patients with spasticity in Germany: mobility improvement study (Move I)*, *Eur J Health Econ*. 2014 Dec;15(9):953-66
  107. Zhang X., Hay JW., Niu X., *Cost effectiveness of fingolimod, teriflunomide, dimethyl fumarate and intramuscular interferon-β1a in relapsing-remitting multiple sclerosis*, *CNS Drugs* 2014, 29(1),71-81.
  108. Zhou X.-H., Gao S., *Confidence intervals for the log-normal mean*, *STATISTICS IN MEDICINE*, VOL. 16, 783—790 (1997)
  109. Strona internetowa: Preston D., *Magnetic Resonance Imaging (MRI) of the Brain and Spine: Basics*, 2006:  
<http://casemed.case.edu/clerkships/neurology/web%20neurorad/mri%20basics.htm>  
(dostęp online: 20.11.2018)
  110. Lee M., Smith S., Palace J., i in., *Defining multiple sclerosis disease activity using MRI T2-weighted difference imaging*, *Brain* 1998;121 (Pt 11): 2095-102.

- 
111. Morgan C., Ranjan A., Inmaculada A., i in., *The magnetic resonance imagining 'rule of five': predicting the occurrence of relapse*, Multiple Sclerosis Journal 2013, 19(13): 1760-1764
  112. Petkau J., Reingold S., Held U., i in., *Magnetic resonance imagining as a surrogate outcome for multiple sclerosis relapses*, Multiple Sclerosis 2008, 14(6): 770-778
  113. Sormani M., Bonzano L., Roccatagliata L., i in., *Magnetic resonance imagining as a potential surrogate for relapses in multiple sclerosis: a meta-analytic approach*, Annals of Neurology 2009, 65(3):268-275
  114. Al-Radaideh A., Athamneh I., Alabadi H., I in., *Cortical and subcortical morphometric and iron changes in relapsing-remitting multiple sclerosis and their association with white matter T2 lesion load*, Clinical Neuroradiology, 2018, doi: 10.1007/s00062-017-0654-0. [Epub ahead of print]
  115. Uher T., Krasensky J., Sobisek L., i in., *Cognitive clinico-radiological paradox in early stages of multiple sclerosis*, Annals of Clinical and Translational Neurology 2017, 15;5(1):81-91
  116. Spaminato M., Kocher M., Jensen J., i in., *Diffusional kurtosis imaging of the corticospinal tract in multiple sclerosis: association with neurologic disability*, AJNR Am J Neuroradiol 2017;38(8):1494-1500
  117. Khoury S., Guttman C., Orav E., I in., *Longitudinal MRI in multiple sclerosis: correlation between disability and lesion burden*, Neurology 1994, 44(11): 2120-2124.
  118. Tremlett H., Zhao Y, Joseph J., I in., *Relapses in multiple sclerosis are age- and time-dependent*, Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry 2008; 79(12): 1368-1374
  119. Rashid W, Davies G, Chard D i in., *Relationship of triple dose contrast enhanced lesions with clinical measures and brain atrophy in early relapsing-remitting multiple sclerosis: a two-year longitudinal study*, Multiple Sclerosis 2007; 13(2): 178-185
  120. Madsen L., Birkes D., *Simulating dependent discrete data*, Journal of Statistical Computation & Simulation 2013, 83 (4), 677-691