

Analiza Ekonomiczna

Mayzent[®] (siponimod)

w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego
z aktywnością choroby

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Novartis Poland Sp. z o.o.
[REDACTED]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 4 maja 2020 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie	8
1 Cel analizy.....	13
2 Problem decyzyjny	13
2.1 Populacja	13
2.2 Oceniana interwencja.....	14
2.3 Komparatory.....	15
2.4 Efekty zdrowotne.....	17
2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Mayzent i wnioskowanie warunki objęcia refundacją	18
3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	20
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych.....	20
3.2 Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	21
3.3 Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych	22
3.4 Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA.....	24
4 Metodyka analizy ekonomicznej	26
4.1 Strategia analityczna.....	26
4.2 Technika analityczna.....	27
4.3 Perspektywa analizy.....	28
4.4 Horyzont czasowy	28
4.5 Długość cyklu modelu	28
4.6 Dyskontowanie	29
4.7 Struktura modelu ekonomicznego.....	29
4.8 Parametry kliniczne modelu	34
4.8.1 Charakterystyka wyjściowa kohorty pacjentów	34
4.8.2 Model naturalnego przebiegu choroby.....	35
4.8.3 Model dla aktywnego leczenia (siponimod)	44
4.9 Użyteczności stanów zdrowia	51
4.9.1 Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia	51
4.9.2 Pomiar użyteczności w badaniu <i>EXPAND</i>	63
4.9.3 Użyteczności stanów zdrowia wg EDSS – wartości przyjęte w modelu ekonomicznym	65

4.9.4	Utrata użyteczności związana z wystąpieniem rzutu choroby.....	67
4.9.5	Utrata użyteczności związana z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.....	68
4.9.6	Utrata użyteczności opiekunów (perspektywa społeczna).....	69
4.10	Koszty i zużyte zasoby.....	71
4.10.1	Koszty leku Mayzent (siponimod)	71
4.10.2	Koszty monitorowania terapii w programie lekowym.....	74
4.10.3	Koszty podania siponimodu	75
4.10.4	Koszty stanów zdrowia.....	76
4.10.5	Koszty rzutów choroby.....	79
4.10.6	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	81
4.11	Podsumowanie kluczowych założeń modelu.....	83
5	Walidacja modelu.....	85
5.1	Walidacja wewnętrzna modelu	85
5.2	Walidacja konwergencji.....	87
5.3	Walidacja zewnętrzna.....	87
6	Zestawienie parametrów modelu	90
6.1	Analiza podstawowa	90
6.2	Deterministyczna analiza wrażliwości (AW).....	95
6.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)	98
7	Wyniki analizy podstawowej	103
7.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych (analiza podstawowa)	103
7.2	Analiza kosztów-użyteczności	111
7.2.1	Analiza z uwzględnieniem RSS.....	111
7.2.2	Analiza bez uwzględnienia RSS.....	112
7.3	Analiza progowa	113
8	Wyniki analizy wrażliwości	115
8.1	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	115
8.1.1	Analiza z uwzględnieniem RSS.....	115
8.1.2	Analiza bez uwzględnienia RSS.....	128
8.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)	142
8.2.1	Analiza z uwzględnieniem RSS.....	142
8.2.2	Analiza bez uwzględnienia RSS.....	146
9	Ograniczenia analizy.....	152

10	Dyskusja	154
11	Wnioski końcowe	158
12	Załączniki.....	160
12.1	Wkład autorów w opracowanie raportu	160
12.2	Wnioskowany program lekowy	161
12.3	Wyjściowy rozkład EDSS w badaniu <i>EXPAND</i>	165
12.4	Naturalna progresja niesprawności – macierze przejść testowane w analizie scenariuszy .	165
12.5	Model częstości rzutów choroby jako funkcji stanu EDSS (analiza scenariuszy).....	166
12.6	Wariant z utratą efektu siponimodu w czasie (analiza scenariuszy).....	167
12.7	Koszty niesprawności w badaniu <i>Selmaj 2017</i>	169
12.8	Koszty niesprawności w badaniu Szmurło 2014	171
12.9	Koszty rzutu choroby w badaniu <i>Selmaj 2017</i>	172
12.10	Wskaźniki korygujące koszty niesprawności i koszty rzutu	172
12.11	Zmienne testowane w ramach jednokierunkowej AW	173
	Spis tabel.....	176
	Spis wykresów.....	180
	Piśmiennictwo.....	182

Wykaz skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AKL	analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
ARR	roczny wskaźnik częstości rzutów choroby (ang. <i>annualized relapse rate</i>)
AW	analiza wrażliwości
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
bd.	brak danych
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (z ang. <i>Best Supportive Care</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CDP3M	progresja choroby potwierdzona w trakcie dwóch wizyt oddzielonych od siebie o co najmniej trzy miesiące (z ang. <i>Confirmed Disability Progression 3 Months</i>)
CDP6M	progresja choroby potwierdzona w trakcie dwóch wizyt oddzielonych od siebie o co najmniej sześć miesięcy (z ang. <i>Confirmed Disability Progression 6 Months</i>)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i>)
CPI	wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych (ang. <i>Consumer Price Index</i>)
CUA	analiza użyteczności kosztów (ang. <i>Cost-Utility Analysis</i>)
CZN	cena zbytu netto
DMT	terapia modyfikująca przebieg choroby (z ang. <i>Disease Modifying Therapy</i>)
EDSS	Rozszerzona Skala Stanu Niepełnosprawności (z ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HR	hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia związana ze zdrowiem (z ang. <i>Health-Related Quality of Life</i>)
HTA	ocena technologii medycznej (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICER	<i>Institute for Clinical and Economic Review</i>
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>

ITT	populacja zgodnie z intencją leczenia (z ang. <i>Intention to Treat</i>)
LYG	zyskane lata życia (z ang. <i>Life Years Gained</i>)
MS	stwardnienie rozsiane (z ang. <i>Multiple Sclerosis</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NMB	zysk monetarny netto (z ang. <i>Net Monetary Benefit</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBO	placebo
PDSS	<i>The Patient Determined Disease Steps</i> – skala oceny niepełnosprawności
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PPP	perspektywa płatnika publicznego
PPP+P	perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorców
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (z ang. <i>Probabilistic Sensivity Analysis</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
QALY	lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RR	iloraz częstości (ang. <i>Rate Ratio</i>)
RRMS	rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego (synonimy: postać rzutowo-ustępująca, ustępująco-nawracająca)
RSS	instrument podziału ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>Standard Error</i>)
SIP	siponimod
SMC	<i>Scottish Medicine Consortium</i>
SMR	standaryzowany współczynnik śmiertelności (z ang. <i>Standardized Mortality Ratio</i>)
SPMS	wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (ang. <i>Secondary Progressive Multiple Sclerosis</i>)
tabl.	tabletki
tabl. powl.	tabletki powlekane
UCZ	urzędowa cena zbytu
VBA	język programowania <i>Visual Basic for Applications</i>
WHO	Światowa organizacja zdrowia (z ang. <i>World Health Organisation</i>)

Streszczenie

Cel

Analizę przeprowadzono w celu oceny opłacalności stosowania produktu leczniczego Mayzent (siponimod) w leczeniu dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (ang. *secondary progressive multiple sclerosis*, SPMS) z aktywnością choroby potwierdzoną występowaniem nawrotów lub cechami aktywności zapalnej w badaniach obrazowych, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”.

Analiza, wykonana na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego (Novartis Poland Sp. z o.o.), stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- Mayzent 0,25 mg tabletki powlekane, 12 tabletek (kod EAN: 7613421024598)
- Mayzent 0,25 mg tabletki powlekane, 120 tabletek (kod EAN: 7613421034931)
- Mayzent 2 mg tabletki powlekane, 28 tabletek (kod EAN: 7613421024581),

we wskazaniu zgodnym z wnioskowanym programem lekowym.

Metodyka

Analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja; komparatory, wyniki zdrowotne),

oraz analizy klinicznej, w której porównano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania siponimodu oraz technologii opcjonalnej – najlepszej terapii podtrzymującej (BSC, stosowanej w badaniach RCT z placebo celem zaślepienia interwencji).

Populację docelową, zgodną z wnioskiem o objęcie refundacją produktu Mayzent, stanowią dorośli chorzy na wtórnie postępującą postać stwardnienia rozsianego (SPMS) z aktywnością choroby potwierdzoną występowaniem nawrotów lub cechami aktywności zapalnej w badaniach obrazowych.

Ocenianą interwencją jest produkt leczniczy Mayzent (siponimod), stosowany doustnie w zalecanej dawce podtrzymującej wynoszącej 2 mg/dobę (u pacjentów z genotypem CYP2C9*2*3 lub *1*3 – 1 mg/dobę), po uprzednim trwającym 5 dni okresie zwiększenia dawki. Jako komparator dla siponimodu uwzględniono najlepszą terapię podtrzymującą (BSC), co jest zgodne z obecną praktyką kliniczną i uzasadnione przesłankami klinicznymi, zapisami rejestracyjnymi i/lub brakiem finansowania ze środków publicznych terapii rekomendowanych przez towarzystwa naukowe – interferonu beta, mitoksantronu i azatiopryny.

Ze względu na wykazanie w ramach analizy klinicznej istotnych różnic w skuteczności siponimodu i leczenia wyłącznie objawowego, ocenę ekonomiczną ocenianej interwencji przeprowadzono w formie analizy użyteczności kosztów. Analizę wykonano z wykorzystaniem modelu globalnego wnioskodawcy, adaptując model poprzez wprowadzenie polskich danych dla następujących parametrów: koszty jednostkowe i zużycie zasobów; czas leczenia siponimodem

(zgodnie z kryteriami zakończenia leczenia siponimodem we wnioskowanym programie lekowym); stopy dyskontowe dla kosztów oraz wyników zdrowotnych; próg opłacalności. Ponadto, uwzględnione w modelu globalnym parametry związane ze skutecznością kliniczną i bezpieczeństwem oceniono pod kątem zgodności z przeprowadzoną analizą kliniczną (AKL *Mayzent 2020*), a użyteczności stanów zdrowia – z przeprowadzonym przeglądem systematycznym użyteczności.

Głównym wynikiem analizy jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *Quality-adjusted Life Years*) w sytuacji zastąpienia komparatora (BSC) przez ocenianą interwencję (Mayzent). Wyniki zdrowotne ocenianej interwencji modelowano w oparciu o punkty końcowe związane ze skutecznością kliniczną: czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności (CDP6M), częstość występowania rzutów choroby (ARR) i czas do zakończenia aktywnego leczenia.

Wykorzystany model ma strukturę kohortowego modelu Markowa ze stanami zdrowotnymi określonymi na podstawie oceny stopnia niepełnosprawności w skali EDSS, z dodatkowym uwzględnieniem statusu aktywnego leczenia. Długość cyklu modelu ustalono na 12 miesięcy. Rzuty choroby i zdarzenia niepożądane modelowano jako zdarzenia a nie odrębne stany zdrowotne. W modelu uwzględniono zwiększone ryzyko zgonu w populacji chorych na stwardnienie rozsiane. Przebieg choroby dla siponimodu modelowano poprzez skorygowanie parametrów naturalnego przebiegu choroby, tj. progresji SPMS bez zastosowania aktywnego leczenia farmakologicznego (ramię komparatora – BSC) o wyniki skuteczności siponimodu z badania rejestracyjnego III fazy *EXPAND* w subpopulacji zgodnej z populacją docelową analizy (chorzy z aktywnym SPMS).

W modelu założono, że stosowanie siponimodu wpływa na następujące wyniki kliniczne: tempo progresji niepełnosprawności w czasie, tj. prawdopodobieństwa przejścia między stanami EDSS, roczną liczbę rzutów choroby oraz częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Oszacowania kosztów przeprowadzono z trzech perspektyw:

- perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP);
- perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorców (PPP+P);
- perspektywy społecznej, obejmującej dodatkowo bezpośrednie koszty niemedyce i koszty pośrednie.

Koszty jednostkowe przyjęto w oparciu o dane otrzymane od wnioskodawcy (cena produktu Mayzent), zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie warunków realizacji świadczeń opieki zdrowotnej oraz polskie analizy kosztów choroby.

Stanom zdrowotnym modelu przypisano użyteczności stanów zdrowia w oparciu o dane z badania *EXPAND* oraz wykonanego przeglądu systematycznego użyteczności. W modelu uwzględniono ponadto utratę użyteczności z powodu wystąpienia rzutów choroby oraz zdarzeń niepożądanych; w analizie z szerokiej perspektywy społecznej uwzględniono dodatkowo utratę użyteczności opiekunów osób chorych.

W analizie podstawowej uwzględniono roczną stopę dyskontowania na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Przeprowadzono szeroką analizę wrażliwości, pozwalającą ocenić stabilność wyników analizy ekonomicznej,

- deterministyczną analizę wrażliwości, w której testowano alternatywne założenia i zestawy danych (analiza scenariuszy) bądź też pojedynczym parametrom modelu przyporządkowano zakresy zmienności (jedno-kierunkowa AW);
- probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA), w której parametrom modelu przyporządkowano odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa.

Przeprowadzono ponadto analizę progową, w ramach której obliczono ceny zbytu netto dostępnych prezentacji produktu leczniczego Mayzent, dla której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (147 024 zł/QALY).

Obliczenia w analizie ekonomicznej przeprowadzono w wariacie uwzględniającym wnioskowany instrument podziału ryzyka (RSS) oraz w wariacie bez RSS.

Niniejszą analizę przeprowadzono zgodnie z wytycznymi przeprowadzania analizy ekonomicznej:

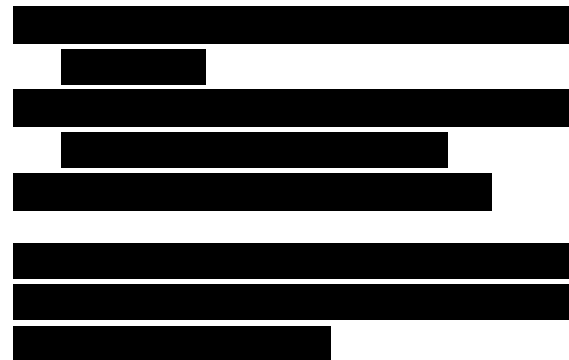
- Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego;
- Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016).

Wyniki analizy użyteczności kosztów

Analiza podstawowa

Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

W przypadku zastosowania siponimodu zamiast wyłącznie leczenia objawowego SPMS, koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) wynosi odpowiednio:



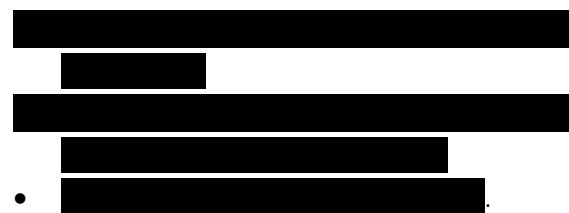
Dodatkowy koszt wynikający z zastosowania siponimodu zamiast BSC u jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnym wynosi odpowiednio



_____ a dodatkowy efekt zdrowotny – 1,18 QALY (PPP/PPP+P) oraz 1,30 QALY (perspektywa społeczna).

Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

W przypadku zastosowania siponimodu zamiast wyłącznie leczenia objawowego SPMS, koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) wynosi odpowiednio:



[REDAKTED]
[REDAKTED]
[REDAKTED]

Dodatkowy koszt wynikający z zastosowania siponimodu zamiast BSC u jednego pacjenta w horyzoncie dożywočním wynosi odpowiednio [REDAKTED] a dodatkowy efekt zdrowotny – 1,18 QALY (PPP/PPP+P) oraz 1,30 QALY (perspektywa społeczna).

Analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości wskazały na stabilność wniosków z analizy ekonomicznej – w każdym wariancie deterministycznej AW oceniana interwencja pozostawała bardziej kosztowna i bardziej skuteczna od komparatora, a zmiana inkrementalnego współczynnika kosztów-żyteczności względem analizy podstawowej była umiarkowana (<45%).

Największy wpływ na wyniki analizy miało założenie stopniowej utraty efektu w trakcie leczenia siponimodem oraz przyjęcie alternatywnych zestawów użyteczności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA), prawdopodobieństwo kosztowej efektywności siponimodu względem pojedynczych komparatorów, [REDAKTED]
[REDAKTED]
[REDAKTED]
[REDAKTED]

Analiza progowa (CUA)

Ceny zbytu netto produktu leczniczego Mayzent, przy których koszt uzyskania dodatkowego QALY wynikający z zastosowania siponimodu zamiast komparatora, jest równy wysokości

progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce (147 024 zł/QALY), wynoszą – kolejno z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta oraz perspektywy społecznej –

[REDAKTED]
[REDAKTED]
[REDAKTED]
[REDAKTED]
[REDAKTED]

Wnioski końcowe

Zastosowanie terapii siponimodem (produkt leczniczy Mayzent) jest bardziej kosztowną i bardziej skuteczną opcją leczenia wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego w porównaniu z brakiem aktywnego leczenia (BSC). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) dla siponimodu wynosi [REDAKTED] (zależnie od przyjętej perspektywy) w wariancie z uwzględnieniem RSS [REDAKTED]
[REDAKTED]
[REDAKTED] Wyniki analizy wrażliwości wskazały na stabilność wniosków z analizy ekonomicznej.

Pomimo coraz większej dostępności nowych opcji w leczeniu stwardnienia rozsianego, większość terapii jest zarezerwowanych dla pacjentów z RRMS, a postępowania aktualnie ukierunkowane na leczenie SPMS i rekomendowane w tym wskazaniu cechują się umiarkowaną skutecznością w spowalnianiu progresji niepełnosprawności. W polskich warunkach brak jest możliwości zastosowania leków modyfikujących przebieg choroby w leczeniu SPMS, co wiąże się z niezaspokojoną potrzebą medyczną u tych pacjentów. Siponimod stanowi pierwszą technolo-

gię z udowodnioną skutecznością w zakresie redukcji progresji niepełnosprawności. Ponadto, należy zauważyć, że siponimod jest lekiem podawanym w wygodnej, doustnej formie i nie wymaga regularnych wizyt lekarskich, co umożliwia samodzielne dawkowanie leku i pozytywnie wpływa na stosowanie się do zaleceń lekarskich przekładając się bezpośrednio na efekty terapeutyczne.

1 Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności stosowania produktu leczniczego Mayzent (siponimod) w leczeniu dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozсіяnego (ang. *secondary progressive multiple sclerosis, SPMS*) z aktywnością choroby potwierdzoną występowaniem nawrotów lub cechami aktywności zapalnej w badaniach obrazowych, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozсіяnego (ICD-10 G 35)” (PL Siponimod 2020).

Zgodnie z art. 25 pkt. 14. lit. c tiret drugie Ustawy o refundacji (Ustawa 2011), niniejsza analiza stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- Mayzent 0,25 mg tabletki powlekane, 12 tabletek (kod EAN: 7613421024598)
- Mayzent 0,25 mg tabletki powlekane, 120 tabletek (kod EAN: 7613421034931)
- Mayzent 2 mg tabletki powlekane, 28 tabletek (kod EAN: 7613421024581),

we wskazaniu zgodnym z wnioskowanym programem lekowym.

2 Problem decyzyjny

Kontekst kliniczny dla analizy ekonomicznej został zdefiniowany w ramach wykonanej analizy problemu decyzyjnego (APD Mayzent 2020) według schematu PICO:

- Populacja docelowa (P);
- Wnioskowana interwencja (I);
- Komparatory (C);
- Efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Rozważany w analizie kontekst kliniczny jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie produktu leczniczego Mayzent ze środków publicznych.

2.1 Populacja

Populację docelową analizy, zgodną z wnioskiem o objęcie refundacją produktu Mayzent, stanowią dorośli chorzy na wtórnie postępującą postać stwardnienia rozсіяnego (SPMS) z aktywnością choroby potwierdzoną występowaniem nawrotów lub cechami aktywności zapalnej w badaniach obrazowych.

Kryteria kwalifikacji do leczenia siponimodem w ramach programu obejmują (*PL Siponimod 2020*):

1. Wiek pacjenta 18 lat i więcej;
2. Wcześniejsze rozpoznanie postaci rzutowo - remisyjnej stwardnienia rozsianego (RRMS) oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonald'a;
3. Rozpoznanie aktywnej postaci wtórnie postępującego stwardnienia rozsianego definiowanej jako aktywność kliniczna lub/i radiologiczna w ciągu ostatnich 24 miesięcy;
4. EDSS od 3,0 do 6,5 punktów;
5. Udokumentowana progresja EDSS niezwiązana z rzutem wynosząca co najmniej 1 punkt w przypadku pacjentów z aktualną wartością EDSS < 6,0 lub co najmniej 0,5 punktu w przypadku pacjentów z aktualną wartością EDSS ≥ 6.0 odnotowana w ciągu ostatnich 24 miesięcy;
6. W przypadku kobiet w wieku rozrodczym stosowanie antykoncepcji.

Szczegółowy opis projektu programu przedstawiono także w Załączniku 12.2 (Tabela 66).

Populacja docelowa jest zgodna z zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania produktu leczniczego Mayzent (*ChPL Mayzent*). W głównym, rejestracyjnym badaniu randomizowanym III fazy A2304 (*EXPAND*) uczestniczyli pacjenci z SPMS zarówno z aktywnością (47% łącznej populacji badania), jak i bez aktywności choroby (pozostałe kryteria włączenia do badania były spójne z wnioskowanym programem), a zatem populacja docelowa niniejszej analizy stanowi podgrupę populacji ITT badania rejestracyjnego.

2.2 Oceniana interwencja

Ocenianą interwencją jest produkt leczniczy Mayzent (siponimod). Siponimod stanowi selektywny modulator receptorów S1P₁ i S1P₅ (z ang. *sphingosine-1-phosphate*). Antagonistyczne działanie na te receptory powoduje zahamowanie przechodzenia limfocytów z tkanek limfoidalnych oraz zapobiega recyrkulacji obwodowych limfocytów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Badania kliniczne wskazują na korzyści z jego zastosowania w zakresie prewencji neurodegeneracji synaptycznej i promocji remielinizacji w OUN (*Kappos 2018*).

Mayzent (siponimod) jest dostępny w formie powlekanych tabletek 0,25 mg (przeznaczonych do zwiększenia dawki – opakowanie zawierające 12 tab. oraz do terapii podtrzymującej pacjentów z genotypem CYP2C9*2*3 lub *1*3 – opakowanie zawierające 120 tab.) oraz 2 mg (przeznaczonych do terapii podtrzymującej w pozostałych przypadkach; *ChPL Mayzent*).

Leczenie siponimodem rozpoczyna się od dawki 0,25 mg/d w pierwszym dniu, tak aby 6. dnia osiągnąć zalecaną dobową dawkę podtrzymującą 2 mg (*ChPL Mayzent*). W tabeli poniżej przedstawiono schemat dawkowania początkowego (dni 1-5) i podtrzymującego (od dnia 6) siponimodu.

Tabela 1. Dawkowanie siponimodu (*ChPL Mayzent*).

Dzień 1	Dzień 2	Dzień 3	Dzień 4	Dzień 5	Dzień 6 i następane
0,25 mg	0,25 mg	0,50 mg	0,75 mg	1,25 mg	2 mg (pacjenci bez genotypu CYP2C9*2*3 i *1*3) 1 mg (pacjenci z genotypem CYP2C9*2*3 lub *1*3)

Szczegółowy opis produktu leczniczego Mayzent przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Mayzent 2020*).

2.3 Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 02/04/2012*) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (*AOTMIT 2016*) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

W leczeniu pacjentów z rozpoznaniem stwardnienia rozsianego stosuje się leczenie objawowe, leczenie rzutów oraz terapie modyfikujące przebieg choroby (DMT). Najszerzy wybór leków DMT dotyczy leczenia postaci RRMS. W przypadku pacjentów z rozpoznaniem wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego możliwości terapeutyczne są znacznie ograniczone. Według treści Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. wśród terapii objętych finansowaniem ze środków publicznych w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym znajdują się jedynie technologie dedykowane pacjentom z rzutowo-remisyjną lub pierwotnie postępującą postacią choroby, stosowane w ramach programów lekowych: B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” i B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”

(MZ B.29, MZ B.46). Aktualnie w Polsce żaden z leków należących do preparatów modyfikujących przebieg choroby nie jest refundowany we wskazaniu do leczenia wtórnie postępującej postaci choroby. Stwierdzenie SPMS uniemożliwia kwalifikację pacjentów do programów lekowych B.29 i B.46, a przejście choroby w postać wtórnie postępującą w trakcie leczenia DMT stanowi kryterium wyłączenia pacjentów z obu programów (MZ 18/02/2020).

Zgodnie z aktualną wiedzą medyczną siponimod jest lekiem z udowodnioną skutecznością w kontekście opóźnienia progresji niepełnosprawności zarejestrowanym do stosowania we wskazaniu do leczenia SPMS, z aktywną postacią choroby. Wobec braku alternatywnej opcji terapeutycznej rekomendowanej w tym wskazaniu, która byłaby refundowana w Polsce i stanowiła aktualny standard leczenia, za komparator dla ocenianej interwencji w analizach przyjęto najlepszą terapię podtrzymującą (BSC, z ang. *Best Supportive Care*) oraz placebo, dodatkowo stosowane w badaniach RCT celem zaślepienia interwencji.

Powyzszą decyzję uzasadnia się przesłankami klinicznymi, zapisami rejestracyjnymi i/lub brakiem finansowania ze środków publicznych terapii rekomendowanych przez towarzystwa naukowe – interferonów, mitoksantronu i azatiopryny:

- Mitoksantron jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu SPMS, w szczególności leczenia wysoce aktywnej, nawracającej postacią stwardnienia rozsianego i szybko postępującej niepełnosprawności w sytuacji, gdy nie ma innych możliwości leczniczych (*ChPL Mitoxantron Accord, ChPL Mitoxantron Ebewe, ChPL Mitoxantron Sandoz*). Zastosowanie terapii mitoksantronem wiąże się z niekorzystnym profilem bezpieczeństwa, a skuteczność tego leku w leczeniu SPMS jest wątpliwa (*APD Mayzent 2020, AKL Mayzent 2020*). Na niezasadność uwzględnienia mitoksantronu jako technologii opcjonalnej wobec siponimodu wskazuje również raport *EUnetHTA*, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania siponimodu w populacji pacjentów z aktywną postacią wtórnie postępującego stwardnienia rozsianego. Jak podkreślono w raporcie, bardzo szczątkowe dowody naukowe o skuteczności mitoksantronu ogranicza dodatkowo fakt, że terapia z jego udziałem jest związana z dużym ryzykiem pojawienia się kardiotoxyczności i białaczki. Ponadto w raporcie *EUnetHTA* podkreślono, że mitoksantron jest wskazany tylko u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, dla których nie ma już alternatywnych opcji leczenia. Biorąc pod uwagę powyższe, w raporcie wykluczono mitoksantron z listy komparatorów (*EUnetHTA 2020*).

- Preparaty interferonów beta (1a i 1b) są rekomendowane przez towarzystwa naukowe do stosowania w SPMS, jednak dowody skuteczności IFN w rozważanym wskazaniu są niejednoznaczne (PTN 2016), a terapia SPMS z zastosowaniem interferonu nie jest refundowana ze środków publicznych w warunkach polskich (MZ 18/02/2018), co – biorąc pod uwagę wysoki koszt leku oraz konieczność długotrwałej terapii – ogranicza dostęp chorych do tego leczenia.
- Azatiopryna jest produktem, który nie został zarejestrowany do stosowania we wskazaniu do leczenia SPMS, dlatego nie powinna zostać uznana jako komparator dla ocenianej interwencji.

Najnowsze dane z Rejestru Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym – RejSM (Brola 2019) wskazują jednak, że aktywne leczenie w Polsce, głównie z udziałem interferonu beta i mitoksantronu otrzymuje niewielki odsetek chorych z SPMS (14,1%), co potwierdza zasadność przyjęcia leczenia objawowego jako właściwego komparatora w analizie.

Globalny model ekonomiczny siponimodu uwzględnił szeroki zakres potencjalnych komparatorów dla siponimodu – zarówno BSC jak i leki modyfikujące przebieg choroby (DMT) – przy czym w świetle braku zasadności porównania z DMT w warunkach polskich, w adaptacji modelu uwzględniono wyłącznie porównanie z brakiem aktywnego leczenia.

Szczegółowe omówienie procesu doboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (APD Mayzent 2020).

2.4 Efekty zdrowotne

W wykorzystanym modelu ekonomicznym, długookresowe efekty zdrowotne porównywanych interwencji, wyrażone w liczbie lat życia skorygowanych o jakość (QALY; ang. *Quality-Adjusted Life Years*), modelowano w oparciu o następujące punkty końcowe związane ze skutecznością kliniczną:

- Czas do wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności (CDP 3- i 6-miesięcznej)
- Średnioroczna częstość rzutów choroby (ARR).

Powyższe punkty końcowe posłużyły do modelowania – zależnych od stopnia niepełnosprawności i obecności rzutów – kosztów i użyteczności w stanach zdrowotnych modelu. Zgodnie z zarejestrowanymi oraz wnioskowanymi wskazaniami do stosowania siponimodu, w analizie uwzględniono wyniki skuteczności klinicznej z badania randomizowanego III fazy *EXPAND* uzyskane w podgrupie pacjentów z aktywnością choroby potwierdzoną klinicznie lub radiologicznie (analiza w grupie n=779 spośród 1 651

włączonych pacjentów; 47% populacji ITT). Czas do 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niesprawności (CDP-3) stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy badania *EXPAND*, a czas do 6-miesięcznej CDP i średnioroczna częstość rzutów choroby (ARR) – drugorzędowe punkty końcowe.

2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Mayzent i wnioskowanie warunki objęcia refundacją

Aktualnie produkt leczniczy Mayzent (siponimod) nie podlega refundacji ze środków publicznych (MZ 18/02/2020). Wnioskowane jest objęcie finansowaniem produktu leczniczego Mayzent, dostępnego w następujących prezentacjach:

- Mayzent 0,25 mg tabletki powlekane, 12 tabletek (opakowanie startowe, przeznaczone do zwiększania dawki)
- Mayzent 0,25 mg tabletki powlekane, 120 tabletek (opakowanie przeznaczone do leczenia podtrzymującego u pacjentów z genotypem CYP2C9*2*3 lub *1*3, w dawce dobowej 1 mg, tj. 4 tab. po 0,25 mg)
- Mayzent 2 mg tabletki powlekane, 28 tabletek (opakowanie regularne, przeznaczone do leczenia podtrzymującego u pacjentów bez genotypu CYP2C9*2*3 i *1*3, w dawce dobowej 2 mg, tj. 1 tab. po 2 mg),

ze środków publicznych w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” (*PL Siponimod 2020*). Wnioskuje się o utworzenie odrębnej grupy limitowej, w skład której wchodziłyby wszystkie trzy prezentacje produktu leczniczego Mayzent. Zakłada się, że podstawę limitu w grupie będzie wyznaczać produkt leczniczy o najwyższej cenie hurtowej za PDD, tj. Mayzent 0,25 mg tabletki powlekane, 12 tabletek.

Poniższa Tabela 2 przedstawia wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Mayzent (tabletki) w zakresie warunków finansowych (cena, grupa limitowa, poziom odpłatności, proponowany instrument dzielenia ryzyka).

Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Mayzent (siponimod).

Warunek refundacji	Prezentacja produktu leczniczego Mayzent		
	siponimod	siponimod	siponimod
Substancja czynna	siponimod	siponimod	siponimod
Dawka	0,25 mg	0,25 mg	2 mg
Postać farmaceutyczna	tabletki powlekane	tabletki powlekane	tabletki powlekane

Warunek refundacji	Prezentacja produktu leczniczego Mayzent		
Zawartość opakowania jednostkowego	Prezentacja: 12 tabletek, każda tabletką zawiera 0,25 mg siponimodu	Prezentacja: 120 tabletek, każda tabletką zawiera 0,25 mg siponimodu	Prezentacja: 28 tabletek, każda tabletką zawiera 2 mg siponimodu
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek stosowany w ramach programu lekowego	lek stosowany w ramach programu lekowego	lek stosowany w ramach programu lekowego
Cena zbytu netto ⁰	■	■	■
Urzędowa cena zbytu ¹	■	■	■
Cena hurtowa brutto ²	■	■	■
Grupa limitowa ³	Odrębna grupa limitowa, obejmująca siponimod		
PDD/DDD ⁴	2 mg	2 mg	2 mg
Liczba PDD/DDD w opakowaniu	1,5	15	28
Cena hurtowa / PDD/DDD	■	■	■
Podstawa limitu w grupie	■	■	■
Wysokość limitu finansowania	■	■	■
Poziom odpłatności ⁵	bezpłatnie	bezpłatnie	bezpłatnie
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjent) ⁵	0 zł	0 zł	0 zł
Kwota refundacji płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne	■	■	■
Instrument podziału ryzyka (RSS, ang. <i>risk sharing scheme</i>)	■	■	■

Warunek refundacji	Prezentacja produktu leczniczego Mayzent		

⁰ Wnioskowana urzędowa cena zbytu pomniejszona o podatek VAT naliczony od ceny zbytu netto.

¹ Wnioskowana urzędowa cena zbytu.

² Urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową (5% od urzędowej ceny zbytu).

³ Wnioskowane jest utworzenie odrębnej grupy limitowej, w skład której wchodziłby produkt leczniczy Mayzent.

⁴ PDD na poziomie zalecanej dawki podtrzymującej siponimodu, przedstawionej w *ChPL* Mayzent; WHO nie określiło wartości DDD dla siponimodu (https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=L04AA42, data dostępu 25.03.2020 r.)

⁵ Zgodnie z art. 14. ust. 1. pkt 1. Ustawy o refundacji (*Ustawa 2011*) dla leków refundowanych w ramach programów lekowych ustalona zostaje kategoria odpłatności „bezpłatnie”.

3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych przeprowadzono w celu odnalezienia opublikowanych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania siponimodu w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego.

Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016* wyszukiwanie pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzono w następujących etapach:

- Wyszukiwanie abstraktów w bazach publikacji medycznych;
- Analiza streszczeń, tytułów abstraktów;
- Analiza pełnych tekstów publikacji wraz z przeszukiwaniem referencji.

Wyszukiwanie przeprowadzono w następujących bazach informacji medycznych zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*:

- Medline przez PubMed;
- EmBase przez Elsevier;
- Cochrane Library.

Wszystkie bazy przeszukiwano dnia 4 maja 2020 r.

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych przeprowadzono zgodnie ze skonstruowaną strategią wyszukiwania o wysokiej czułości (słowa kluczowe dla interwencji). Przyjęto, że włączone zostaną raporty

oceny technologii medycznych (raporty HTA) oraz analizy ekonomiczne, opublikowane w postaci pełnych tekstów albo dostępne w formie doniesień konferencyjnych. Przez ocenę ekonomiczną rozumiano każdą analizę, w której koszt stosowania siponimodu porównano z kosztem stosowania jakiegokolwiek innej technologii medycznej. Tabela 3 przedstawia kryteria wykluczenia w ramach wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Tabela 3. Kryteria wykluczenia w ramach wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Przyczyna wykluczenia	Opis przyczyny wykluczenia
Duplikat	Publikacje będące duplikatami (identyczne publikacje odnalezione w różnych bazach)
Rodzaj badania/analizy	Publikacje nieprzedstawiające metodyki ani wyników analizy ekonomicznej, tj. analizy inne niż: analizy kosztów, analizy minimalizacji kosztów, analizy koszty-efektywność, analizy koszty-żyteczność, zestawienia kosztów i wyników zdrowotnych, analizy wpływu na budżet
Wskazanie kliniczne	Wskazanie inne niż wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego
Interwencja/komparatory	Brak siponimodu
Język	Inny niż angielski, francuski, włoski, niemiecki, hiszpański i polski
Ograniczenia czasowe	Brak ograniczeń

3.2 Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniższe tabele (Tabela 4, Tabela 5, Tabela 6) przedstawiają strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych dla siponimodu we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Lp.	Kwerenda	Liczba wyników
#1	Search "multiple sclerosis"[all]	83 329
#2	Search siponimod[all]	101
#3	Search (#1 AND #2)	72
#4	Search (cost or cost-effectiveness or cost-utility or economic or qaly)	1 193 837
#5	Search (#3 AND #4)	6

Tabela 5. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase przez Elsevier.

Lp.	Kwerenda	Liczba wyników
#1	Search ('multiple sclerosis'/exp OR 'multiple sclerosis')	150 140
#2	Search siponimod	368
#3	Search (#1 AND #2)	320

Lp.	Kwerenda	Liczba wyników
#4	Search (cost or 'cost-effectiveness' or 'cost-utility' or economic or qaly)	1 186 899
#5	Search (#3 AND #4)	7

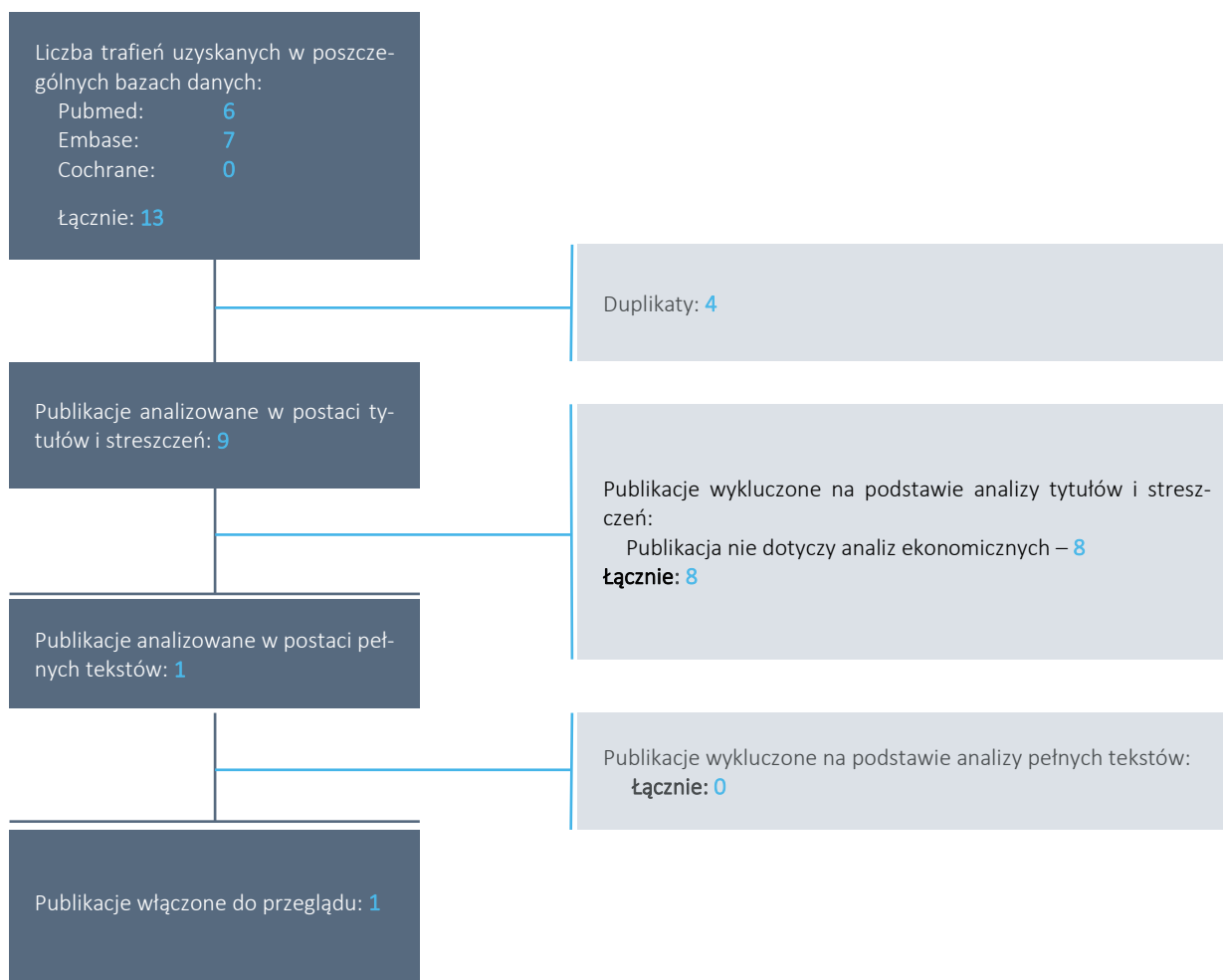
Tabela 6. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane.

Lp.	Kwerenda	Liczba wyników
#1	Search "multiple sclerosis"[all]	10 079
#2	Search siponimod[all]	64
#3	Search (#1 AND #2)	54
#4	Search (cost or cost-effectiveness or cost-utility or economic or qaly)	66 132
#5	Search (#3 AND #4)	0

3.3 Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych

Wykres 1 przedstawia liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania siponimodu u dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane.



W ramach przeglądu literatury odnaleziono jedną publikowaną analizę ekonomiczną dla siponimodu (*Synnott 2020*), będącą streszczeniem pełnego raportu opublikowanego przez niezależną organizację non-profit *Institute for Clinical and Economic Review (ICER)*, dotyczącego oceny ekonomicznej siponimodu we wskazaniu leczenia SPMC w Stanach Zjednoczonych (*ICER 2019*). Analizę przeprowadzono w pierwszej kolejności w ogólnej populacji chorych na SPMS, odpowiadającej populacji ITT badania *EXPAND*, natomiast podgrupę z aktywnym SPMS, definiowaną jako obecność rzutów w okresie 2 lat przed włączeniem do badania, uwzględniono w ramach analizy dodatkowej. Kluczowe informacje dotyczące metodyki oraz wyników analizy ekonomicznej w podgrupie z aktywnym SPMS przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Charakterystyka metodyki oraz wyniki analizy ekonomicznej *Synnott 2020 / ICER 2019*.

Publikacja	Metodyka	Porównanie	Wynik
<i>Synnott 2020, ICER 2019</i> (Stany Zjednoczone)	<p>Populacja: dorośli pacjenci z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (SPMS)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analiza podstawowa – SPMS ogółem • Analiza dodatkowa – aktywna postać SPMS <p>Typ analizy: CEA, CUA (model Markowa ze stanami zdrowotnymi zależnymi od stopnia niepełnosprawności EDSS od 0 do 9),</p> <p>Perspektywa: system ochrony zdrowia w USA,</p> <p>Horyzont: dożywotni,</p> <p>Dyskontowanie: 3%/rok (koszty i wyniki),</p> <p>Koszty: koszty bezpośrednie medyczne; koszty produktu Mayzent liczone w oparciu o cenę katalogową (<i>list price</i>)</p> <p>Użyteczności: <i>Hawton 2016</i>,</p> <p>Źródło danych dotyczących skuteczności siponimodu: badanie <i>EXPAND</i>.</p> <p>Źródło danych dotyczących naturalnego przebiegu choroby: rejestr London Ontario</p> <p>Próg opłacalności: \$150 000.</p>	Analiza podstawowa: Siponimod vs BSC	<p>Wyniki w podgrupie z aktywną postacią SPMS</p> <p>ICUR: \$433 000</p> <p>Inkrementalny koszt: \$407 000</p> <p>Inkrementalny efekt: 0,94 QALY</p>

Data ostatniego wyszukiwania: 04.05.2020.

Podobnie jak w niniejszej analizie, komparator dla siponimodu w odnalezionym badaniu stanowiło najlepsze leczenie objawowe. Koszt uzyskania dodatkowego QALY w podgrupie zgodnej z populacją docelową niniejszej analizy (aktywne SPMS) wyniósł 433 tys. \$, przy dodatkowym efekcie zdrowotnym 0,94 QALY i inkrementalnym koszcie na poziomie 407 tys. \$. Do wyników analizy *ICER 2019* odniesiono się szerzej w Dyskusji (zob. Rozdział 10).

3.4 Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA

Uzupełniająco systematyczny przegląd badań ekonomicznych w bazach medycznych wykonano przegląd zasobów internetowych serwisów agencji HTA.

W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu Mayzent w leczeniu SPMS, uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD Mayzent 2020*):

Mayzent® (siponimod)

w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego z aktywnością choroby

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*;
- *Haute Autorite de Sante (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*.

Ocenę ekonomiczną siponimodu odnaleziono na stronach jednej agencji zagranicznej (PBAC, Australia). Zestawienie najważniejszych informacji dotyczących metodyki oraz wyników analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Charakterystyka metodyki oraz wyniki analizy ekonomicznej ocenianej przez PBAC (PBAC 2019).

Analiza	Metodyka	Porównanie	Wynik
PBAC 2019 (Australia)	<p>Populacja: dorośli pacjenci z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (SPMS), bez ograniczenia do aktywnej postaci choroby</p> <p>Typ analizy: CEA, CUA (model Markowa ze stanami zdrowotnymi zależnymi od stopnia niepełnosprawności EDSS od 0 do 9),</p> <p>Perspektywa: system ochrony zdrowia w Australii,</p> <p>Horyzont: dożywotni (30 lat),</p> <p>Dyskontowanie: brak danych</p> <p>Koszty: koszty bezpośrednie medyczne</p> <p>Użyteczności: badanie BAC-MS;</p> <p>Źródło danych dotyczących prawdopodobieństw przejścia między stanami EDSS badanie EXPAND, rejestr MSBase.</p> <p>Próg opłacalności: brak danych</p>	<p>Siponimod vs BSC</p> <p>Siponimod vs IFN-beta / octan glatirameru</p> <p>Siponimod vs natalizumab</p>	<p>Analiza wnioskodawcy:</p> <p>ICUR (ważony z trzech komparatorów): \$45,000- \$75,000</p> <p>Analiza po modyfikacjach PBAC:</p> <p>ICUR (ważony z trzech komparatorów): powyżej \$200,000</p> <p>Szczegółowe wyniki zostały utajnione</p>

Główne zastrzeżenia komitetu *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* odnośnie oceny ekonomicznej dotyczyły przyjęcia różnych cen siponimodu dla różnych komparatorów, co utrudniało interpretację ważonego poszczególnymi porównaniami wskaźnika ICUR. Komitet PBAC podkreślił jednak możliwość przeprowadzenia kolejnej oceny siponimodu po modyfikacji kosztów. Po dokonaniu dodatkowych modyfikacji w strukturze i wartości parametrów modelu, ważony ICUR przekraczał 200 tys. \$. Należy jednak

zauważyć, że wniosek refundacyjny dotyczył populacji nie zawężonej do aktywnej postaci choroby, tj. szerszej niż populacja niniejszej analizy.

4 Metodyka analizy ekonomicznej

4.1 Strategia analityczna

Analizę ekonomiczną siponimodu poprzedziło przeprowadzenie:

- Analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja; komparatory, wyniki zdrowotne) dla wnioskowanej technologii medycznej (produkt leczniczy Mayzent, siponimod);
- Analizy klinicznej, w ramach której porównano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania siponimodu oraz technologii opcjonalnej – najlepszej terapii podtrzymującej (BSC, stosowanej w badaniach RCT z placebo celem zaślepienia interwencji).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu globalnego wnioskodawcy, adaptując model poprzez wprowadzenie polskich danych dla następujących parametrów:

- koszty jednostkowe i zużycie zasobów;
- czas leczenia siponimodem (zgodnie z kryteriami zakończenia leczenia siponimodem we wnioskowanym programie lekowym);
- stopy dyskontowe dla kosztów oraz wyników zdrowotnych;
- próg opłacalności.

Ponadto, uwzględnione w modelu globalnym parametry związane ze skutecznością kliniczną i bezpieczeństwem oceniono pod kątem zgodności z przeprowadzoną analizą kliniczną (*AKL Mayzent 2020*), a użyteczności stanów zdrowia – z przeprowadzonym przeglądem systematycznym użyteczności (zob. Rozdział 4.9.1).

Model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2016*);
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie

urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 02/04/2012).

4.2 Technika analityczna

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 02/04/2012) oraz polskimi wytycznymi HTA (AOTMIT 2016), analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Wybór techniki CUA jest także uzasadniony wykazanymi w ramach badania RCT istotnymi różnicami w skuteczności między ocenianą interwencją a komparatorem (badanie *EXPAND*; główna publikacja *Kappos 2018*). Analiza podstawowa zawiera:

- Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii (siponimod) oraz technologii opcjonalnej (BSC), z wyszczególnieniem:
 - Oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii;
 - Oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii;
- Oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnej (BSC) wnioskowaną technologią (siponimod).

Koszty oraz wyniki zdrowotne stosowania każdej z technologii oszacowano w oparciu o modelowanie przebiegu choroby uśrednionej kohorty chorych, w odpowiednim horyzoncie czasowym. Przebieg choroby w kohorcie modelowano oddzielnie dla porównywanych technologii medycznych.

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono analizę progową, w ramach której obliczono ceny zbytu netto (CZN) opakowania jednostkowego każdej z prezentacji produktu leczniczego Mayzent, dla których koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności technologii lekowych w Polsce. Zgodnie z ustalonym dla Polski progiem kosztowej efektywności, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Aktualnie obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 147 024 zł (obliczone jako: $3 \times 49\,008$ zł; *GUS 29/10/2019*).

4.3 Perspektywa analizy

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 02/04/2012) oraz polskimi wytycznymi HTA (AOTMiT 2016), w analizie przeprowadzono obliczenia z perspektywy ekonomicznej:

- Podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia) (PPP);
- Wspólnej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorców (PPP+P).

Ze względu na istotny wpływ rozważanego problemu zdrowotnego na produktywność chorych, jak również wysokie koszty niemedyce niepełnosprawności, w analizie uwzględniono dodatkowo perspektywę społeczną, uwzględniającą – poza bezpośrednimi kosztami medycznymi ponoszonymi przez płatnika – także koszty opieki nieformalnej oraz utraconej produktywności w wyniku nieobecności w pracy lub trwałej niezdolności do pracy.

4.4 Horyzont czasowy

Stwardnienie rozsiane jest chorobą przewlekłą i postępującą, wymagającą leczenia przez całe życie pacjenta. Wobec powyższego w modelu przyjęto horyzont dożywności (ustalony na 54 lata od rozpoczęcia leczenia w modelu, tj. do momentu, w którym wiek modelowanej kohorty przekroczy 100 rok życia; zob. Rozdział 4.8.1), zgodny z wymaganiami minimalnymi (MZ 02/04/2012) oraz wytycznymi AOTMiT 2016. Wpływ założenia dotyczącego długości horyzontu czasowego przetestowano w ramach analizy wrażliwości.

4.5 Długość cyklu modelu

Przyjęto długość cyklu modelu na poziomie 12 miesięcy, co oznacza, że stan zdrowia pacjenta w modelu może zmienić się co 12 miesięcy. Ze względu na stosunkowo powolne tempo progresji choroby, cykl jednoroczny uznano za odpowiadający charakterystyce procesu chorobowego. Długość cyklu wynoszącą 1 rok przyjęto również w innych analizach wnioskodawców dotyczących farmakoterapii stwardnienia rozsianego, ocenianych przez AOTMiT: fumaranu dimetylu (AWA-OT-4351-30/2014), teryflunomidu (AWA-OT-4351-6/2015), alemtuzumabu (AWA-OT-4351-9/2015), fingolimodu (AWA-OT-4351-31/2015), natalizumabu (AWA-OT-4351-10/2016), kladrybiny w tabletkach (AWA-OT-4331-17/2018) i okrelizumabu (AWA-OT-4331-31/2018).

Zgodnie z Wytycznymi *AOTMiT 2016*, w celu zwiększenia dokładności oszacowań kosztów oraz wyników zdrowotnych, w modelowaniu przepływu pacjentów przyjęto korektę połowy cyklu modelu. Korekta połowy cyklu pozwala przyjąć, że zmiany pomiędzy stanami modelu wystąpić mogą średnio w połowie długości cyklu modelu (a nie tylko co 12 miesięcy).

4.6 Dyskontowanie

Zgodnie z polskimi wytycznymi, w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant bez uwzględnienia dyskontowania kosztów i wyników (*AOTMiT 2016*).

4.7 Struktura modelu ekonomicznego

Model farmakoekonomiczny został skonstruowany w skoroszycie kalkulacyjnym Microsoft® Office Excel® 2016 (zwanym dalej modelem) z wykorzystaniem języka programowania *Visual Basic for Application* (VBA). Wersja elektroniczna modelu zaadaptowanego do warunków polskich została dołączona do dokumentacji wniosku refundacyjnego.

Wykorzystany model ma strukturę kohortowego modelu Markowa z czasem dyskretnym (rocznym cyklem obliczeniowym). Stany zdrowotne modelu zdefiniowano na podstawie oceny stopnia niepełnosprawności w skali EDSS, z dodatkowym uwzględnieniem podziału ze względu na status leczenia porównywanymi interwencjami (w trakcie leczenia / po zakończeniu leczenia). Skala EDSS obejmuje ocenę niesprawności w zakresie ośmiu układów czynnościowych (UC): piramidowego, mózdzku, pnia mózgu, czuciowego, jelit i pęcherza moczowego, wzroku, mózgu i innych (*Członkowska 2017*). Zakres skali obejmuje 10 punktów opisujących sprawność pacjenta: od 0 – bez niesprawności, do 10 – zgon (zob. Tabela 9).

Tabela 9. Rozszerzona skala niesprawności ruchowej EDSS (na podst. *Członkowska 2017*).

Punkty	Ocena niesprawności
0,0	Prawidłowy stan neurologiczny
1,0	Brak niesprawności, minimalne objawy w jednym UC
1,5	Brak niesprawności, minimalne objawy w więcej niż jednym UC
2,0	Minimalna niesprawność w jednym UC
2,5	Niewielka niesprawność w jednym UC lub minimalna niesprawność w dwóch UC
3,0	Umiarkowana niesprawność w jednym UC albo niewielka niesprawność w trzech lub czterech UC; pacjent chodzi samodzielnie bez ograniczeń

Punkty	Ocena niesprawności
3,5	Chodzi samodzielnie bez ograniczeń, ale wykazuje umiarkowaną niesprawność w jednym UC i więcej niż minimalną niesprawność w kilku innych UC
4,0	Chodzi samodzielnie bez pomocy i jest samowystarczalny, może być aktywny przez 12 h dziennie mimo stosunkowo dużej niesprawności, jest w stanie przejść bez pomocy i odpoczynku około 500 metrów
4,5	Chodzi samodzielnie bez pomocy, pozostaje aktywny przez większą część dnia i jest zdolny pracować w pełnym wymiarze, może jednak mieć trudności w utrzymaniu pełnej aktywności lub wymaga minimalnej pomocy; cechuje się stosunkowo dużą niesprawnością; jest w stanie przejść bez pomocy i odpoczynku około 300 metrów
5,0	Jest w stanie przejść bez pomocy i odpoczynku około 200 metrów; niesprawność jest na tyle duża, że uniemożliwia pełną, codzienną aktywność (np. pracę w pełnym wymiarze bez szczególnych ułatwień)
5,5	Jest w stanie przejść bez pomocy i odpoczynku około 100 metrów; niesprawność jest na tyle duża, że uniemożliwia pełną, codzienną aktywność
6,0	Aby przejść około 100 metrów bez zatrzymywania się lub z odpoczynkiem, wymaga podparcia (laska, kula, aparat ortopedyczny) – okresowo lub po jednej stronie na stałe
6,5	Aby przejść około 20 metrów bez zatrzymywania się, wymaga na stałe podparcia z obu stron
7,0	Nawet z pomocą nie jest w stanie przejść więcej niż 5 metrów; porusza się głównie na standardowym wózku inwalidzkim, który napędza siłą własnych mięśni; przemieszcza się z wózka i na wózek samodzielnie; korzystając z wózka, pozostaje aktywny przez około 12 godzin dziennie
7,5	Nie może zrobić więcej niż kilka kroków; porusza się tylko za pomocą wózka, może wymagać pomocy w przemieszczaniu się z wózka i na wózek; napędza wózek siłą własnych mięśni, ale nie jest w stanie korzystać ze standardowego wózka przez cały dzień; może wymagać wózka elektrycznego
8,0	Przebywa w większości w łóżku lub fotelu albo jest wożony w wózku inwalidzkim, ale może spędzać większą część dnia poza łóżkiem; w znacznym stopniu zachowuje zdolność samoobsługi; zazwyczaj może się efektywnie posługiwać rękoma
8,5	Większą część dnia spędza w łóżku; częściowo zachowuje zdolność samoobsługi i efektywnego posługiwanie się rękoma
9,0	Pozostaje w łóżku przez całą dobę; zachowuje zdolność komunikowania się i samodzielnego jedzenia
9,5	Leży w łóżku całkowicie bezradny; nie jest w stanie skutecznie się komunikować ani samodzielnie jeść/połykać
10,0	Zgon z powodu stwardnienia rozsianego

Podstawowa struktura modelu ekonomicznego obejmowała 11 stanów:

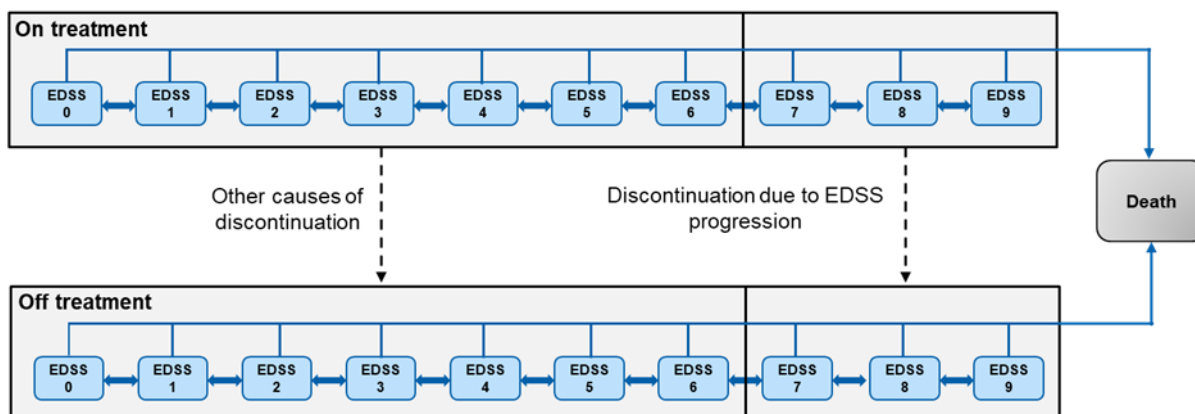
- EDSS w zakresie 0-0,5
- EDSS w zakresie 1-1,5
- EDSS w zakresie 2-2,5
- EDSS w zakresie 3-3,5
- EDSS w zakresie 4-4,5
- EDSS w zakresie 5-5,5
- EDSS w zakresie 6-6,5
- EDSS w zakresie 7-7,5
- EDSS w zakresie 8-8,5

- EDSS w zakresie 9-9,5
- Zgon chorego (EDSS 10).

Struktura modelu z uwzględnieniem stanów zdrowotnych zależnych od EDSS jest zgodna z innymi modelami dotyczącymi farmakoterapii stwardnienia rozsianego, weryfikowanymi uprzednio przez AOTMiT w ramach oceny technologii medycznych: fumaranu dimetylu (AWA-OT-4351-30/2014), teryflunomidu (AWA-OT-4351-6/2015), alemtuzumabu (AWA-OT-4351-9/2015), fingolimodu (AWA-OT-4351-31/2015), natalizumabu (AWA-OT-4351-10/2016), kladrybiny w tabletkach (AWA-OT-4331-17/2018) i okrelizumabu (AWA-OT-4331-31/2018).

Wykres 2 przedstawia możliwe przechodzenie pomiędzy stanami; możliwe jest przechodzenie jedynie w kierunkach wyznaczonych strzałkami.

Wykres 2. Struktura modelu przebiegu stwardnienia rozsianego z 11 stanami zdrowotnymi z uwzględnieniem okresów przebywania na aktywnym leczeniu oraz na leczeniu objawowym.



Na starcie symulacji, tj. w pierwszym cyklu modelu, kohorta pacjentów została przydzielona do stanów zdrowotnych wg EDSS zgodnie z wyjściowym rozkładem stopni niesprawności ruchowej w podgrupie pacjentów z aktywnością choroby w badaniu *EXPAND*, tj. w populacji zgodnej z wnioskowaną (zob. Rozdział 4.8.1, Tabela 10). Pacjenci z ramienia ocenianej interwencji (siponimod) znajdują się wyjściowo w fazie „podczas leczenia” („*on treatment*”). W każdym kolejnym stanie modelu pacjenci mogą:

- Przejść do stanu o niższym stopniu niepełnosprawności (tj. niższym wyniku w skali EDSS), co może nastąpić np. w efekcie zastosowanego leczenia
- Pozostać w tym samym stanie EDSS
- Przejść do stanu o wyższym stopniu niepełnosprawności (tj. wyższym wyniku w skali EDSS), co odpowiada objawom postępującej choroby

- Przejść do fazy „po zakończeniu leczenia” („*off treatment*”) w przypadku zakończeniu terapii z powodu nieskuteczności leczenia (zgodnie z programem lekowym: osiągnięcia stopnia EDSS > 8 lub rocznego wzrostu EDSS o co najmniej 2) lub z innych przyczyn (np. nieakceptowalnej toksyczności)
- Doświadczyć rzutu choroby (rzuty modelowano jako zdarzenia a nie odrębne stany zdrowotne, co jest uzasadnione względnie krótkim okresem trwania rzutu)
- Umrzeć z powodu choroby lub z innych przyczyn (tj. przejść do stanu „zgon”).

Pacjenci otrzymujący siponimod mogą w każdym cyklu modelu zakończyć aktywne leczenie z powodu braku skuteczności leczenia (progresji niepełnosprawności rozumianej – zgodnie z kryteriami zakończenia leczenia we wnioskowanym programie lekowym – jako osiągnięcie bezwzględnie wyniku EDSS większego niż 8 lub rocznego zwiększenia EDSS o co najmniej 2 punkty), nietolerancji leczenia lub z innych przyczyn. Zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności następowało w momencie przejścia chorych do stanu zdrowotnego EDSS równym 9 lub więcej lub w przypadku przejścia do stanu ze stopniem niepełnosprawności wyższym o co najmniej 2 względem poprzedniego roku (cyklu modelu). Przerwanie leczenia z innych przyczyn naliczono cyklicznie poprzez roczne prawdopodobieństwo zakończenia terapii, zaczerpnięte z badania *EXPAND*.

Podobnie jak w innych publikowanych modelach ekonomicznych dla DMT w leczeniu stwardnienia rozsianego założono, że po zakończeniu aktywnej terapii (tj. siponimodu) i przejściu na leczenie objawowe, dalsza progresja choroby przebiega zgodnie z modelem naturalnej historii choroby. W każdym cyklu przebywania w fazie „*off treatment*”, pacjenci mogą doświadczyć:

- Pogorszenia stopnia niepełnosprawności, tj. przejścia do stanu o wyższym wyniku w skali EDSS
- Poprawy stopnia niepełnosprawności, tj. przejścia do stanu o niższym wyniku w skali EDSS
- Pozostać w tym samym stanie EDSS
- Doświadczyć rzutu choroby (rzuty modelowano jako zdarzenia a nie odrębne stany zdrowotne, co jest uzasadnione względnie krótkim okresem trwania rzutu)
- Zgonu z powodu choroby lub z innych przyczyn.

Śmiertelność chorych była zależna od aktualnego wieku modelowanej kohorty oraz stanu niepełnosprawności. Cykliczne prawdopodobieństwa zgonu obliczono na podstawie umieralności wg wieku i płci w populacji ogólnej (dane publikowane przez Główny Urząd Statystyczny), powiększonej o specyficzny

dla choroby, standaryzowany wskaźnik umieralności (SMR) chorych na stwardnienie rozsiane. Szczegółowe oszacowania przedstawiono w Rozdziale 4.8.2.3.

Koszty bezpośrednie – koszty nabycia i podania siponimodu, koszty diagnostyki i monitorowania w programie, koszty zdarzeń niepożądanych, koszty rzutów choroby oraz koszty niepełnosprawności zależne od EDSS (w tym leczenia objawowego) obliczono poprzez ważenie jednostkowych lub cyklicznych kosztów stanów zdrowotnych czasem przebywania kohorty w poszczególnych stanach. W analizie z perspektywy społecznej uwzględniono dodatkowo cykliczne, zależne od stopnia EDSS koszty opieki nieformalnej oraz koszty utraconej produktywności. Szczegółową analizę kosztów zamieszczono w Rozdziale 4.10.

Efekty zdrowotne porównywanych interwencji w modelu wyrażono w latach życia skorygowanych o jakość. Użyteczności stanów zdrowotnych określono w oparciu o systematyczny przegląd literatury. Uwzględniono również utratę użyteczności w wyniku wystąpienia zdarzeń klinicznych: rzutu choroby lub zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, a dodatkowo w analizie z perspektywy społecznej – utratę użyteczności opiekunów osób chorych. Dalsze szczegóły przedstawiono w Rozdziale 4.9.

Przebieg choroby w ramieniu siponimodu modelowano poprzez skorygowanie parametrów naturalnej historii choroby, tj. progresji niepełnosprawności oraz częstości rzutów choroby bez zastosowania aktywnego leczenia farmakologicznego (leczenie wyłącznie objawowe), o wyniki skuteczności siponimodu względem BSC (ramię placebo w badaniu *EXPAND*). Z tego względu w dalszej części analizy opisano kolejno następujące składowe modele:

- Model referencyjny, oparty na naturalnym przebiegu choroby w przypadku braku aktywnego leczenia DMT (tj. reprezentujący ramię komparatora – BSC oraz fazę po zakończeniu leczenia siponimodem)
- Model skorygowany dla ocenianej interwencji, łączący model referencyjny z wynikami porównawczej skuteczności klinicznej siponimodu względem placebo/BSC.

W modelu założono, że stosowanie siponimodu wpływa na następujące wyniki kliniczne:

- tempo progresji niepełnosprawności w czasie, tj. prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami niepełnosprawności wg skali EDSS
- roczna częstość rzutów choroby (ARR)
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Efekty siponimodu, wyrażone odpowiednio:

- hazardem względnym (HR) wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności (3- lub 6-miesięcznej)
- ryzykiem względnym (RR) wystąpienia rzutu choroby
- ryzykiem względnym (RR) wystąpienia zdarzeń niepożądanych,

zaczepnięto bezpośrednio z rejestracyjnego badania RCT III fazy *EXPAND*, jedyne badania z randomizacją włączonego do porównawczej analizy efektywności klinicznej siponimodu i BSC (*AKL Mayzent 2020*). Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym, dane dotyczące skuteczności pochodzą z subpopulacji badania *EXPAND* obejmującej pacjentów z aktywnością choroby potwierdzoną występowaniem nawrotów lub cechami aktywności zapalnej w badaniach obrazowych (wyniki dla ww. podgrupy opisano szczegółowo w raporcie *EUnetHTA 2020*, jak również w posterze konferencyjnym *Gold 2019*).

W celu lepszego zobrazowania przepływu kohorty między stanami modelu, obliczenia w wersji elektronicznej modelu przeprowadzono dla kohorty 1 000 pacjentów, przy czym wyniki analizy przedstawiono w przeliczeniu na jednego chorego.

4.8 Parametry kliniczne modelu

W niniejszym rozdziale omówiono założenia i parametry modelu przyjęte w analizie podstawowej.

4.8.1 Charakterystyka wyjściowa kohorty pacjentów

Parametry kliniczno-demograficzne modelowanej kohorty określono na podstawie wyjściowej charakterystyki pacjentów włączonych do badania rejestracyjnego *EXPAND*, stanowiącego główne źródło danych o skuteczności wnioskowanej interwencji. Zgodnie z przyjętą w analizie populacją docelową, wykorzystano dane z podgrupy badania *EXPAND* (z połączonych ramion siponimodu i placebo), obejmującej pacjentów z aktywnością choroby potwierdzoną występowaniem nawrotów lub cechami aktywności zapalnej w badaniach obrazowych (zob. Tabela 10).

Tabela 10. Wyjściowa charakterystyka kliniczno-demograficzna pacjentów w modelu.

Charakterystyka	Wartość	Źródło
Średni wiek [lata]	46,55	
Odsetek mężczyzn [%]	36,2%	
Początkowy rozkład stopnia zaawansowania wg EDSS:		
EDSS 0	0,00%	Badanie <i>EXPAND</i> (subpopulacja z aktywnym SPMS; dane z połączonych ramion SIP i PBO; <i>CSR EXPAND</i>)
EDSS 1	0,00%	

Charakterystyka	Wartość	Źródło
EDSS 2	0,64%	
EDSS 3	8,61%	
EDSS 4	17,87%	
EDSS 5	17,22%	
EDSS 6	55,53%	
EDSS 7	0,13%	
EDSS 8	0,00%	
EDSS 9	0,00%	

Średni wiek mierzono na początku badania (przed rozpoczęciem leczenia). Struktura płci posłużyła w modelu do oszacowania zależnej od wieku i płci umieralności w populacji ogólnej (szczegóły w Rozdziale 4.8.2.3). Szczegółową strukturę wyjściowej niepełnosprawności wg EDSS w badaniu *EXPAND* przedstawiono w Załączniku 12.3.

4.8.2 Model naturalnego przebiegu choroby

4.8.2.1 Progresja niepełnosprawności

Przejścia kohorty pacjentów pomiędzy stanami zaawansowania niepełnosprawności wg EDSS modelowano przy użyciu modelu Markowa. Zgodnie z przyjętą w modelu liczbą stanów EDSS (zob. Rozdział 4.7), macierz przejścia ma wymiary 10×10, tj. uwzględnia przejścia pomiędzy dowolnymi stanami w zakresie od 0 do 9. Śmiertelność pacjentów w modelu uwzględniano oddzielnie (zob. Rozdział 4.8.2.3), dlatego w omawianej macierzy nie uwzględniono przejść pacjentów do stanu EDSS 10.

W modelu rozważono następujące źródła danych dotyczących naturalnej historii progresji niepełnosprawności u pacjentów z SPMS:

- Dane z ramienia placebo badania *EXPAND*, uzupełnione o dane z rejestru London Ontario (*Ebers 2001*),
- dane z rejestru London Ontario (*Ebers 2001*),
- dane z rejestru British Columbia (*Palace 2014*),
- dane z rejestru MSBase, wykorzystane w ramach wniosku dla okrelizumabu ocenianego przez NICE we wskazaniu leczenia PPMS (*TA585*).

Spośród zidentyfikowanych źródeł, w analizie podstawowej wykorzystano dane z ramienia placebo badania *EXPAND* uzupełnione (w przypadku braku danych dla niektórych przejść) o rejestr London Ontario, z następujących powodów:

- Dane z ramienia placebo badania *EXPAND* są jedynymi opublikowanymi w ostatnim czasie danymi dotyczącymi naturalnej progresji niepełnosprawności u chorych na SPMS. Badanie *EXPAND* obejmowało 546 pacjentów w grupie placebo z wyjściowym wynikiem EDSS od 3,0 do 6,5, z obserwacją 3-letnią. Macierze prawdopodobieństw przejścia zostały utworzone z wykorzystaniem wielostanowego modelu z czasem ciągłym. Dla przejść, które nie występowały w ramieniu placebo badania *EXPAND*, wykorzystano dane z rejestru London Ontario.
- Baza danych London Ontario była szeroko wykorzystywana we wcześniejszych analizach wnioskodawców ocenianych przez NICE oraz AOTMiT.
- Mimo że rejestr British Columbia był również szeroko wykorzystywany we wcześniejszych analizach ocenianych przez NICE oraz jest bardziej aktualny i kompletny od rejestru London Ontario, nie został uwzględniony w analizie podstawowej gdyż baza British Columbia nie różnicuje pacjentów z rzutowo-nawracającą (RRMS) i wtórnie postępującą (SPMS) postacią choroby.
- Rejestru MSBase nie rozważano jako podstawowe źródło danych, ponieważ obejmuje pacjentów z pierwotnie postępującą postacią choroby (PPMS) i w związku z tym nie odzwierciedla progresji niepełnosprawności i historii występowania rzutów w populacji SMPS.

Macierz przejścia przyjęta w analizie podstawowej w modelu naturalnego przebiegu choroby przedstawia Tabela 11. Macierz tę uwzględniono w modelu w trakcie leczenia wyłącznie objawowego (BSC), tj. w całym horyzoncie w ramieniu komparatora oraz w fazie „*off treatment*” w ramieniu siponimodu.

Tabela 11. Macierz przejścia w modelu naturalnego przebiegu choroby – analiza podstawowa (ramię PBO w *EXPAND* (dane niepublikowane) + rejestr London Ontario)

z / do EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	N
0	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

z / do EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	N
8	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Naturalną progresję niepełnosprawności z pozostałych rejestrów rozważano w ramach analizy scenariuszy; odpowiednie macierze przejścia przedstawiono w Załączniku 12.4.

4.8.2.2 Rzuty choroby

4.8.2.2.1 Częstość rzutów

Liczbę rzutów choroby występującą w każdym rocznym cyklu modelu Markowa obliczano jako iloczyn liczby pacjentów dożywających danego cyklu oraz oszacowanej na podstawie badania *EXPAND* średniorocznej częstości rzutów (ARR – *annualised relapse rate*).

W wykorzystanym modelu ekonomicznym, roczną częstość rzutów modelowano opcjonalnie na dwa sposoby:

- ARR jako funkcja czasu, niezależna od stanu pacjenta (wg. skali EDSS), bazująca na uśrednionych danych z całego zakresu EDSS
- ARR jako funkcja stanu pacjenta (wg. skali EDSS), niezależna od czasu.

W analizie podstawowej przyjęto pierwszy scenariusz, tj. modelowanie liczby rzutów choroby jako funkcję zależną od czasu i niezależną od stanu pacjenta. Taki sposób estymacji jest bardziej konserwatywny, gdyż pozwala uniknąć efektu podwójnego naliczania efektów aktywnego leczenia, które następowaloby przy założeniu, że lek działa jednocześnie na poprawę stanów na skali EDSS oraz zmniejszenie częstości rzutów choroby.

W modelu częstości rzutów zależnej od czasu (i niezależnej od EDSS), na obliczanie ARR składają się dwa etapy:

- Estymacja rocznej częstości rzutów podczas pierwszego roku modelu,
- Wyznaczenie tempa zmian w czasie rocznej częstości rzutów choroby.

Średnioroczna częstość rzutów choroby w ramieniu placebo badania *EXPAND*, w subpopulacji z aktywną chorobą, wyniosła 0,202 w łącznym okresie trzyletniej obserwacji (*Mayzent AKL 2020*); dane dotyczące

ARR w podziale na poszczególne lata obserwacji nie były jednak dostępne. Zakładając, że częstość rzutów zmniejsza się w czasie (co uzasadniono poniżej), wyjściowy ARR w pierwszym roku powinien być wyższy niż średnioroczna wartość trzyletnia.

Ze względu na krótki czas obserwacji w badaniach RCT dotyczących farmakoterapii MS, w celu oszacowania tempa zmian częstości rzutów choroby wymagane jest użycie danych z nieinterwencyjnych badań podłużnych. W analizie przyjęto, zgodnie z metodyką zastosowaną w analizie wnioskodawcy ocenianej przez NICE dla kładrybiny w tabletkach, że roczna częstość rzutów spada średnio o 17% w każdych 5 latach (*Tremlett 2010*). Artykuł przedstawia również tę zależność względem wieku zachorowania na stwardnienie rozsiane, patrz Tabela 12 poniżej.

Tabela 12. Zależność między wiekiem rozpoczęcia leczenia na stwardnienia rozsianego a 5-letnim spadkiem ARR według *Tremlett 2010*.

Wiek zachorowania	5-letni spadek ARR
>40	30,5%
30-40	22,9%
20-30	16,9%
<20	6,9%

W badaniu *EXPAND*, średni wiek w momencie diagnozy MS wyniósł 35 lat. Ponieważ zdecydowana większość pacjentów w badaniu miała historię leczenia DMT można założyć, że średni wiek rozpoczęcia leczenia mieści się w przedziale 30-40 lat. W związku z tym w analizie podstawowej przyjęto, że co pięć lat następuje spadek rocznej częstości rzutów, odpowiadający grupie wiekowej 30-40 lat w momencie zachorowania (22,9%).

W modelu, 5-letni spadek rocznej częstości rzutów przekształcono na spadek roczny za pomocą wzoru:

$$RR = 1 - e^{\left(\frac{1}{t} \ln(1 - RR_t)\right)},$$

gdzie RR oznacza redukcję częstości, a t jest czasem w jakim ta redukcja następuje (np. 5 lat). Przeliczona w ten sposób roczna redukcja ARR wynosi 5,07%.

Częstość rzutów w pierwszym roku obliczono następnie w ten sposób, by średnioroczny ARR w okresie trzech lat pokrywał się z zaobserwowanym w badaniu *EXPAND* (0,202), przy założeniu 5,07% spadku

ARR rocznie w latach 1-3. Oszacowana w ten sposób ARR w pierwszym roku w ramieniu placebo (podgrupa z aktywnym SPMS) wyniosła [REDACTED].

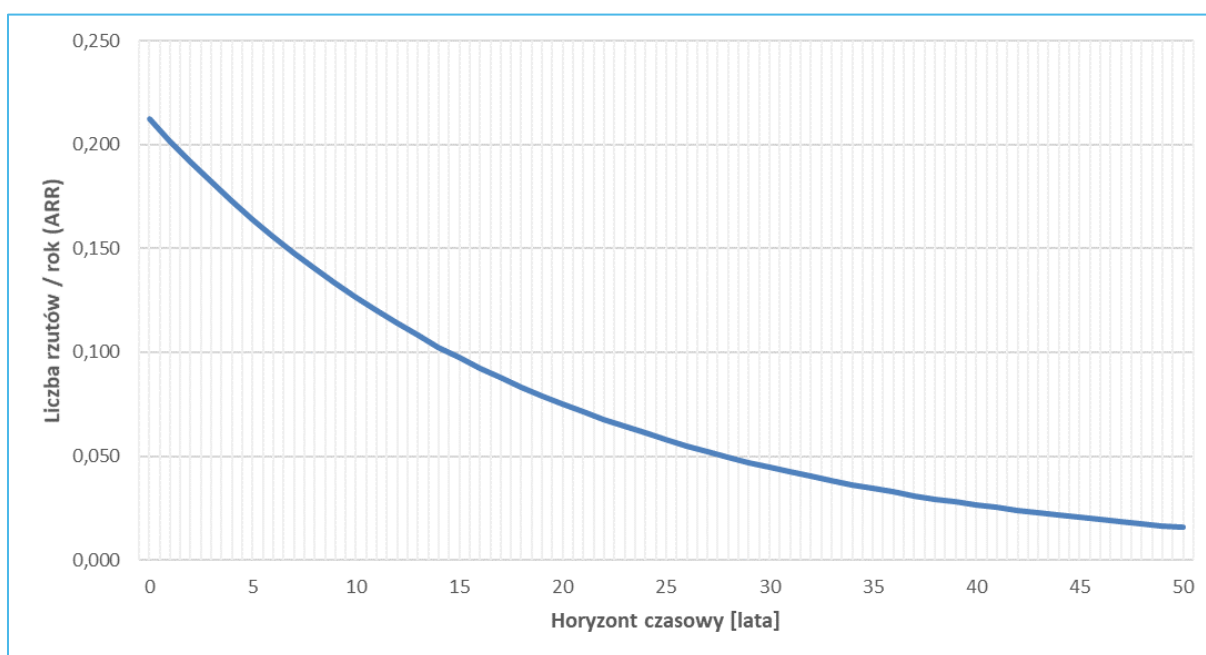
Podsumowując, roczna częstość rzutów choroby jest wyliczana z równania rekurencyjnego:

$$ARR(t) = \begin{cases} ARR(1), & t = 1 \\ ARR(t-1) \times (1 - RR), & t > 1, \end{cases}$$

gdzie ARR jest roczną częstością rzutów w danym roku, $ARR(1)$ – bazową częstością rzutów w pierwszym roku ([REDACTED]), t – liczbą lat w modelu, a RR – roczną redukcją częstości rzutów w czasie (5,07%).

Poniższy wykres przedstawia roczną częstość rzutów względem czasu dla populacji nieleczonej.

Wykres 3. Zależność rocznej częstości rzutów od czasu w oparciu o wyjściowe ARR z badania *EXPAND* i 5,07% roczny spadek ARR (*Tremlett 2010*).



Alternatywny model z ARR zależnym od EDSS testowano w ramach analizy scenariuszy; szczegółowe omówienie przedstawiono w Załączniku 12.5.

4.8.2.2.2 Nasilenie rzutów

Odsetek rzutów wymagających i niewymagających hospitalizacji oszacowano na podstawie wyników badania *EXPAND*; ogółem, [REDACTED] rzutów nie wymagało hospitalizacji, a [REDACTED] wymagało leczenia szpitalnego. Odsetki te przyjęto jako wspólne dla siponimodu i BSC, gdyż nie istnieją wiarygodne przesłanki

wskazujące na związek między zastosowaniem DMT a częstością hospitalizacji w trakcie wystąpienia rzutu.

4.8.2.2.3 Czas trwania pojedynczego rzutu choroby

Konsekwencje zdrowotne występowania rzutów choroby w modelu mierzono w terminach utraty QALY. Redukcja QALY w wyniku jednego epizodu liczona jest jako średnia długość trwania pojedynczego rzutu (w przeliczeniu na lata) pomnożona przez utratę użyteczności związaną z jego wystąpieniem.

Średni czas trwania rzutu wyznaczono w oparciu o niepublikowane dane z badania *EXPAND*, w podziale na epizody wymagające i niewymagające hospitalizacji pacjenta w związku z wystąpieniem rzutu. W modelu użyto dane z połączonych ramion badania i przyjęto jako wspólne dla obu interwencji.

Tabela 13. Czas trwania zdarzeń związanych z rzutami choroby w badaniu *EXPAND*.

Zdarzenie	Czas trwania rzutu [dni]	Źródło
Czas trwania rzutu wymagającego hospitalizacji pacjenta	■	Dane z połączonych ramion PBO i SIP w badaniu <i>EXPAND</i> (dane niepublikowane)
Czas trwania rzutu niewymagającego hospitalizacji pacjenta	■	

Wpływ rzutów choroby na stany użyteczności pacjentów przedstawiono w Rozdziale 4.8.3.6.

4.8.2.3 Śmiertelność

W modelu założono, że prawdopodobieństwo zgonu zależy od bieżącego wieku modelowanej kohorty. Podejście to pozwala uwzględnić starzenie się kohorty pacjentów, zapewniając bardziej realistyczne predykcje przeżycia długookresowego. Roczne prawdopodobieństwo zgonu jest szacowane poprzez użycie wskaźników umieralności dla populacji ogólnej, a następnie uwzględnienie zwiększenia śmiertelności spowodowanego przez postępującą niepełnosprawność związaną z MS.

Ryzyko śmierci pacjenta obliczono w trzech etapach:

- Umieralność w populacji ogólnej Polski, uśrednioną ze względu na płeć, zaczerpnięto z najnowszych tablic trwania życia w Polsce publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny (*GUS 2019*),
- W celu uwzględnienia wpływu stwardnienia rozsianego na przeżycie całkowite, roczne ryzyko zgonu w populacji ogólnej wymnożono przez standaryzowany wskaźnik umieralności (SMR) dla stwardniania rozsianego, tj. ryzyko względne zgonu w populacji SPMS względem populacji ogólnej dla danego wieku i struktury płci,

- Otrzymane roczne ryzyka (hazardy) zgonu przekształcono na roczne prawdopodobieństwo zgonu, które następnie jest uwzględniane w każdym cyklu i stanie zdrowotnym modelu.

W analizach farmakoekonomicznych dotyczących stwardnienia rozsianego stosuje się najczęściej jedną z dwóch metod modelowania śmiertelności: z użyciem wspólnego standaryzowanego wskaźnika umieralności dla wszystkich pacjentów (tj. niezależnie od stanu niepełnosprawności wg EDSS), bądź też – alternatywnie – na zastosowanie różnych współczynników w zależności od stanu EDSS danej grupy pacjentów.

Opcją użytą w analizie podstawowej jest modelowanie śmiertelności z założeniem zależnego od EDSS wskaźnika SMR, co jest uzasadnione wykazaniem związku między pogorszeniem niepełnosprawności a zwiększeniem ryzyka zgonu u chorych na MS (*Harding 2013, Pokorski 1997*). Takie podejście było również stosowane m.in. w poprzednich modelach ekonomicznych ocenianych przez NICE dla fingolimodu (*TA254*), teryflunomidu (*TA303*), alemtuzumabu (*TA312*) czy fumaranu dimetylu (*TA320*).

Tabela 14 prezentuje dane dotyczące śmiertelności w populacji ogólnej dla Polski, zaczerpnięte z tablic trwania życia GUS za 2018 rok (*GUS 2019*).

Tabela 14. Prawdopodobieństwa roczne zgonu na poziomie populacji ogólnej Polski w zależności od wieku i płci (*GUS 2019*).

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
18	0,00061	0,00027	46	0,00448	0,00160	74	0,04476	0,02312
19	0,00073	0,00028	47	0,00493	0,00178	75	0,04832	0,02532
20	0,00082	0,00028	48	0,00541	0,00197	76	0,05225	0,02782
21	0,00087	0,00027	49	0,00592	0,00218	77	0,05659	0,03071
22	0,00089	0,00025	50	0,00648	0,00240	78	0,06144	0,03419
23	0,00091	0,00024	51	0,00710	0,00264	79	0,06691	0,03849
24	0,00093	0,00023	52	0,00779	0,00292	80	0,07308	0,04380
25	0,00096	0,00025	53	0,00858	0,00323	81	0,07999	0,05021
26	0,00101	0,00026	54	0,00947	0,00360	82	0,08753	0,05770
27	0,00105	0,00028	55	0,01045	0,00405	83	0,09546	0,06595
28	0,00112	0,00029	56	0,01151	0,00456	84	0,10359	0,07460
29	0,00119	0,00031	57	0,01264	0,00514	85	0,11186	0,08343
30	0,00126	0,00033	58	0,01381	0,00576	86	0,12030	0,09236
31	0,00134	0,00035	59	0,01504	0,00639	87	0,12916	0,10162
32	0,00141	0,00038	60	0,01635	0,00702	88	0,13866	0,11151

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
33	0,00148	0,00042	61	0,01779	0,00765	89	0,14899	0,12234
34	0,00157	0,00046	62	0,01936	0,00827	90	0,16024	0,13427
35	0,00167	0,00051	63	0,02107	0,00893	91	0,17229	0,14748
36	0,00181	0,00056	64	0,02290	0,00965	92	0,18503	0,16158
37	0,00198	0,00062	65	0,02477	0,01049	93	0,19848	0,17659
38	0,00219	0,00068	66	0,02663	0,01143	94	0,21262	0,19251
39	0,00242	0,00075	67	0,02845	0,01248	95	0,22746	0,20934
40	0,00266	0,00082	68	0,03025	0,01365	96	0,24299	0,22707
41	0,00291	0,00090	69	0,03209	0,01492	97	0,25922	0,24568
42	0,00315	0,00100	70	0,03404	0,01628	98	0,27612	0,26516
43	0,00343	0,00112	71	0,03623	0,01776	99	0,29369	0,28547
44	0,00373	0,00127	72	0,03871	0,01938	100	0,31189	0,30658
45	0,00408	0,00143	73	0,04155	0,02115			

W każdym cyklu modelu, prawdopodobieństwa te uśredniono wg wyjściowego rozkładu płci w modelowanej kohorcie (zob. Rozdział 4.8.1).

Standaryzowany wskaźnik umieralności jest modelowany na podstawie danych z badania prospektywnego duńskich pacjentów chorych na stwardnienie rozsiane, którego wyniki można znaleźć w *Pokorski 1997*. W artykule *Sadovnick 1992* zaproponowano wielomianową zależność standaryzowanego wskaźnika umieralności od stanu EDSS:

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

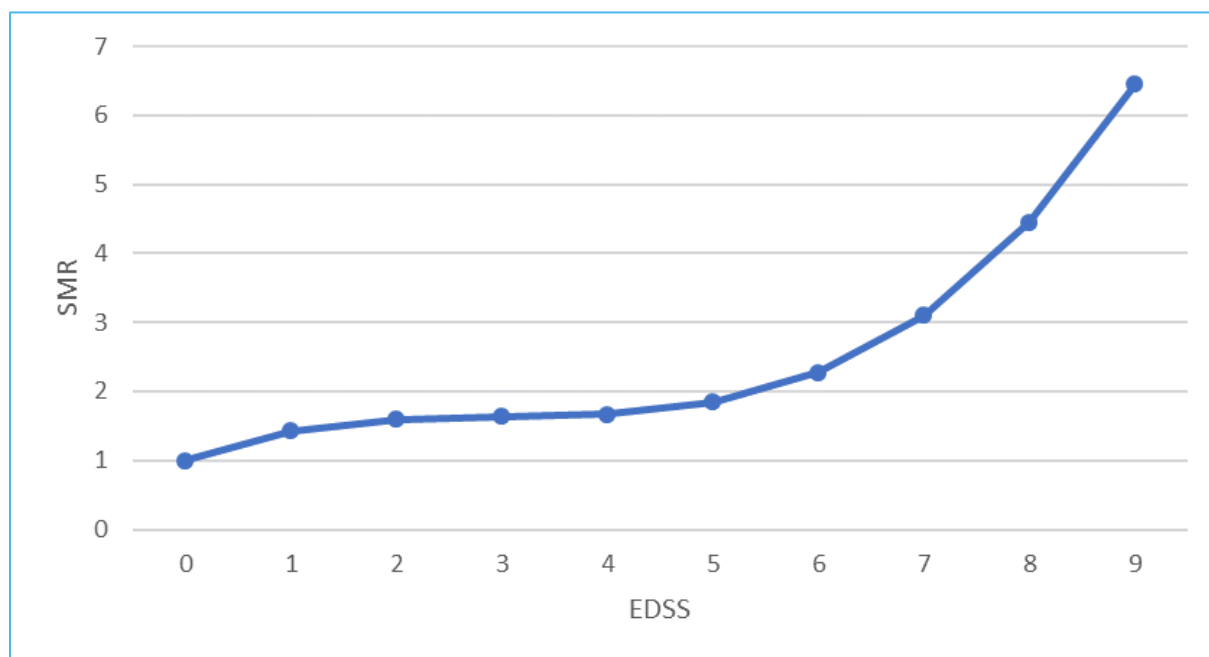
gdzie x oznacza stan EDSS pacjenta. Jest on powszechnie stosowany w modelach ekonomicznych związanych ze stwardnieniem rozsianym. Tabela 15 oraz Wykres 4 prezentują otrzymaną zależność.

Tabela 15. Zależność standaryzowanego wskaźnika umieralności od stanu EDSS pacjenta.

Stan EDSS	SMR
0	1,0000
1	1,4316
2	1,6002
3	1,6372
4	1,6740
5	1,8420
6	2,2726

Stan EDSS	SMR
7	3,0972
8	4,4472
9	6,4540

Wykres 4. Zależność standaryzowanego wskaźnika umieralności od stanu EDSS pacjenta



Przyjęte źródło danych (*Pokorski 1997*) wykorzystano również m.in. w analizach wnioskodawcy ocenianych przez AOTMiT dla okrelizumabu (*AWA-OT-4331-31/2018*) i alemtuzumabu (*AOTMiT-OT-4331-22-2018*).

Zastosowanie stałego, wspólnego dla wszystkich stanów niesprawności współczynnika SMR testowano w ramach analizy wrażliwości. Wartość SMR zaczerpnięto z aktualnego, publikowanego przeglądu systematycznego z metaanalizą badań dotyczących śmiertelności wśród pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (*Manouchehrina 2016*). Przegląd został przeprowadzony zgodnie z protokołem PRISMA w bazach informacji medycznych Medline, Embase oraz Cochrane. Kryteriami włączenia do analizy były dostępność danych dotyczących liczby zgonów, średniej/mediana czasu obserwacji pacjentów, raportowania całkowitego standaryzowanego wskaźnika umieralności (SMR) z dowolnej przyczyny albo też dopasowanego do wieku hazardu względnego zgonu niezależnie od przyczyny (HR, ang. *hazard ratio*). Do analizy włączony wyłącznie badania długookresowe (N = 12). Łączny SMR w podstawowym wariancie metaanalizy wyniósł 2,80 (95% CI: 2,74; 2,87); wartość tę przyjęto w omawianym wariancie analizy scenariuszy, niezależnie od stopnia niepełnosprawności pacjentów.

4.8.3 Model dla aktywnego leczenia (siponimod)

Niniejszy rozdział zawiera podsumowanie źródeł i danych użytych w modelowaniu wpływu siponimodu na częstości rzutów choroby, tempo progresji niepełnosprawności, ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych oraz zakończenia leczenia.

4.8.3.1 Skuteczność kliniczna – Progresja niepełnosprawności

Model posiada opcje wyboru dwóch punktów końcowych dotyczących progresji niepełnosprawności, w oparciu o które modelowany jest wpływ poszczególnych DMT na prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami EDSS:

- 3-miesięczna progresja niesprawności wg EDSS, tj. udokumentowana progresja utrzymująca się podczas kolejnych wizyt w odstępie 3 miesięcy (CDP3M),
- 6-miesięczna progresja niesprawności wg EDSS, tj. udokumentowana progresja utrzymująca się podczas kolejnych wizyt w odstępie 6 miesięcy (CDP6M).

Uwzględnione punkty końcowe są zgodne z ogólnie przyjętą praktyką dotyczącą badania progresji stanów EDSS w stwardnieniu rozsianym. Aby uznać pogorszenie się stanu pacjenta, progresja niesprawności musi zostać potwierdzona podczas dwóch kolejnych wizyt w odstępie 3- lub 6-miesięcy.

Opcją przyjętą w analizie podstawowej jest 6-miesięczna progresja niesprawności (CDP6M). Wybór CDP6M jako podstawowego punktu końcowego jest zgodny z wytycznymi Europejskiej Agencji Leków (EMA 2012) dotyczącymi oceny klinicznej produktów medycznych w leczeniu stwardnienia rozsianego oraz rekomendacją NICE (TA320), które wskazują, że CDP6M jest bardziej wiarygodnym wskaźnikiem trwałej progresji niesprawności, obarczonym mniejszą niepewnością niż CDP3M. Alternatywny punkt końcowy oceny progresji niesprawności (CDP3M) testowano w ramach analizy scenariuszy. Dane dotyczące progresji CDP6M i CDP3M zaczerpnięto z bezpośredniego porównania siponimodu względem placebo/BSC w rejestracyjnym badaniu *EXPAND*. Zgodnie z definicją populacji docelowej, a analizie wykorzystano wyniki badania w subpopulacji pacjentów z aktywnym SPMS, przedstawione w raporcie *EU-netHTA 2020*. Czas do wystąpienia CDP3M stanowił pierwszorzędowy, a czas do wystąpienia CDP6M – drugorzędowy punkt końcowy badania.

Wpływ aktywnego leczenia siponimodem na progresję niepełnosprawności jest wyrażony parametrem hazardu względnego (HR), interpretowanego jako względne zmniejszenie ryzyka (hazardu) wystąpienia

progresji niepełnosprawności wskutek zastosowania siponimodu zamiast placebo. Hazard względny wystąpienia CDP dla porównania siponimodu względem placebo posłużył do przekształcenia macierzy prawdopodobieństw przejścia w modelu referencyjnym (Rozdział 4.8.2.1). W pierwszym kroku, prawdopodobieństwa przejścia w macierzy naturalnej historii choroby (odpowiadającej progresji choroby podczas leczenia BSC/placebo) skategoryzowano na prawdopodobieństwa progresji niepełnosprawności (tj. przejścia do stanu z wyższą wartością EDSS) oraz prawdopodobieństwa braku progresji niepełnosprawności (tj. pozostania w tym samym stanie lub zmniejszenia EDSS). W tym celu, dla każdego stanu EDSS obliczono łączne prawdopodobieństwo progresji niesprawności (przejścia ze stanu EDSS x do stanu EDSS $>x$), przy użyciu wzoru:

$$\hat{P}_i = \sum_{j=i+1}^9 P_{ij},$$

gdzie $i < 9$. Dla stanu EDSS 9 nie jest możliwa progresja niesprawności (stan EDSS 10 oznacza śmierć).

Następnie, prawdopodobieństwo progresji niesprawności konwertowano na roczne ryzyko (hazard) progresji zgodnie z formułą:

$$\hat{R}_i = -\ln(1 - \hat{P}_i)$$

Hazard względny (HR) dla siponimodu vs BSC/placebo wyznaczano przez roczne ryzyko progresji w ramieniu BSC/placebo (tj. naturalnej historii choroby), a otrzymane ryzyko w ramieniu siponimodu konwertowano ponownie na prawdopodobieństwo:

$$\hat{P}_i^{SIP} = 1 - e^{(-HR \cdot \hat{R}_i)}$$

Następnie, obliczone prawdopodobieństwo przejścia dla pacjentów leczonych siponimodem rozkładano ponownie pomiędzy przejścia między poszczególnymi stanami (EDSS $i+1$, $i+2$, itd.), zachowując przy tym proporcję z oryginalnej macierzy. Prawdopodobieństwo pozostania w tym samym stanie lub zmniejszenia niesprawności (tj. przejścia ze stanu EDSS i do EDSS $\leq i$) przeskalowano w ten sposób, aby suma prawdopodobieństw w danym wierszu pozostała równa 1.

Wykorzystane w analizie podstawowej (CDP6M) i analizie scenariuszy (CDP3M) wartości hazardu względnego progresji niesprawności dla siponimodu vs BSC/placebo przedstawia Tabela 16.

Tabela 16. Hazard względny progresji niesprawności (CDP) w populacji z aktywnym SPMS; SIP vs PBO.

Punkt końcowy	Hazard względny (HR): SIP vs PBO Średnia (95% CI), <i>p</i> -value	Źródło
6-miesięczna progresja niesprawności (CDP6M) – analiza podstawowa	0,63 (0,47; 0,86), <i>p</i> =0,0040	Badanie EXPAND, podgrupa z aktywnym SPMS (EUnethTA 2020, Gold 2019)
3-miesięczna progresja niesprawności (CDP3M) – analiza scenariuszy	0,69 (0,53; 0,91), <i>p</i> =0,0094	Badanie EXPAND, podgrupa z aktywnym SPMS (EUnethTA 2020, Gold 2019)

Otrzymałą w analizie podstawowej macierz przejścia między stanami EDSS podczas leczenia siponimodem przedstawia Tabela 17.

Tabela 17. Macierz przejścia podczas leczenia SIP – analiza podstawowa (macierz przejścia dla naturalnego przebiegu MS skorygowana o efekt SIP w zakresie CDP6M).

z / do EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
8	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Podsumowując, progresję niesprawności w okresie leczenia siponimodem modelowano w oparciu o macierz skorygowaną (zob. Tabela 17), natomiast w okresie leczenia objawowego (tj. po zakończeniu aktywnego leczenia oraz w całym horyzoncie w ramieniu komparatora) – w oparciu o macierz naturalnego przebiegu MS (zob. Tabela 11).

4.8.3.2 Skuteczność kliniczna – Liczba rzutów choroby

Efekt terapii z zastosowaniem siponimodu na częstość rzutów choroby był modelowany niezależnie od wpływu aktywnego leczenia na progresję niesprawności. Średnioroczną częstość rzutów choroby w ramieniu siponimodu (\widehat{ARR}_{SIP}) obliczano jako:

$$\widehat{ARR}_{SIP} = \widehat{ARR}_{BSC} \times RR,$$

gdzie RR jest ilorazem częstości rzutów dla porównania siponimodu z placebo, a \overline{ARR}_{BSC} to średnioroczna częstość rzutów w naturalnym przebiegu choroby (zob. Rozdział 4.8.2.2.1). Wskaźnik RR zaczerpnięto bezpośrednio z badania rejestracyjnego *EXPAND*, uwzględniając najbardziej aktualne wyniki w subpopulacji zgodnej z populacją docelową analizy (pacjenci z aktywnym SPMS), przedstawione w raporcie *EUnetHTA 2020* (zob. Tabela 18).

Tabela 18. Iloraz częstości rzutów w populacji z aktywnym SPMS; SIP vs PBO.

Punkt końcowy	Rate ratio (RR): SIP vs PBO Średnia (95% CI), p-value	Źródło
Średnioroczna częstość rzutów (ARR)	0,539 (0,383; 0,757), p = 0,0004	Badanie <i>EXPAND</i> , podgrupa z aktywnym SPMS (<i>EUnetHTA 2020</i>)

Przykładowo, średnia liczba rzutów choroby w ramieniu BSC/placebo (model referencyjny) w pierwszym roku wynosi []/rok (zob. Rozdział 4.8.2.2.1). Przyjmując względną częstość (RR) wystąpienia rzutu w ramieniu siponimodu vs placebo na poziomie 0,539, liczba rzutów w ramieniu siponimodu w stanie EDSS = 3 wynosi $RR \times \text{liczba rzutów w ramieniu referencyjnym} = [] \times 0,539 = []$.

4.8.3.3 Długookresowa utrata skuteczności

W modelu globalnym zaimplementowano możliwość uwzględnienia zjawiska utraty (wygasania) efektu leczenia w czasie (ang. *waning effect*), wynikające z mechanizmu działania poszczególnych leków (np. odnowa układu odpornościowego i inne czynniki związane z patogenezą MS po leczeniu siponimodem i alemtuzumabem, wytworzenie długotrwałych przeciwciał przeciwko interferonowi beta). W większości analiz farmakoekonomicznych dla leków DMT we wskazaniu RRMS ocenianych przez NICE i AOTMiT uwzględniano zanik skuteczności aktywnego leczenia. W przypadku ocenianej interwencji omawiane zjawisko nie zachodzi, gdyż siponimod jest substancją małącząsteczkową, w odróżnieniu od innych DMT z grupy przeciwciał monoklonalnych, które wytwarzają przeciwciała neutralizujące, zmniejszające z czasem skuteczność leczenia. Analogiczne podejście z założeniem braku utraty efektu w czasie zastosowano ostatnio w analizach wnioskodawcy dla okrelizumabu (Ocrevus) i zostało zaakceptowane przez NICE oraz AOTMiT. Efektu utraty efektu nie zaobserwowano również w 3-letnim okresie obserwacji w badaniu *EXPAND*.

Konserwatywny wariant zakładający stopniową utratę efektu siponimodu testowano w analizie scenariuszy. Szczegóły przedstawiono w Załączniku 12.6.

4.8.3.4 Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych

W modelu globalnym dla porównania siponimodu z BSC uwzględniono zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów leczonych SIP w badaniu *EXPAND*. Podejście to jest zgodne z innymi analizami wnioskodawców ocenianymi przez AOTMiT, jak również z główną publikacją do badania *EXPAND* (Kappos 2018), w której przedstawiono AEs występujące u co najmniej 5% pacjentów w dowolnej z badanych grup (SIP lub PBO).

Roczne prawdopodobieństwo AEs obliczano na podstawie częstości ich występowania w badaniu *EXPAND*, przy założeniu 3-letniego okresu obserwacji bezpieczeństwa, tj. według formuły:

$$p_{1 \text{ rok}} = 1 - (1 - p_{3 \text{ lata}})^{1/3}.$$

Częstości AEs zaobserwowane w ramieniu siponimodu w badaniu *EXPAND* oraz odpowiadające im prawdopodobieństwa roczne przedstawia Tabela 19.

Tabela 19. Częstość występowania AEs w ramieniu siponimodu w badaniu *EXPAND*: w horyzoncie badania (3-letnia obserwacja) i w przeliczeniu na roczne prawdopodobieństwo.

Zdarzenie niepożądane	3-letnie prawdopodobieństwo	Roczne prawdopodobieństwo
Bóle głowy	14,47%	5,08%
Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	13,56%	4,74%
Zakażenie układu moczowego	12,10%	4,21%
Upadki	11,65%	4,04%
Nadciśnienie tętnicze	10,46%	3,62%
Zmęczenie	9,10%	3,13%
Infekcje górnych dróg oddechowych	8,28%	2,84%
Zawroty głowy	6,82%	2,33%
Nudności	6,73%	2,30%
Grypa	6,64%	2,27%
Biegunka	6,37%	2,17%
Bóle pleców	6,10%	2,07%
Podwyższona aktywność ALAT	5,91%	2,01%
Bóle kończyn	5,46%	1,85%
Bóle stawów	4,46%	1,51%
Depresja	4,46%	1,51%

Cykliczne (roczne) prawdopodobieństwa AEs posłużyły do naliczenia utraty użyteczności (Rozdział 4.9.5) oraz kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych w trakcie stosowania siponimodu (Rozdział 4.10.6). W

modelu nie uwzględniono zdarzeń niepożądanych w okresie wyłącznego leczenia objawowego, co – zważywszy na zbliżoną częstość większości AEs w ramionach SIP i PBO badania EXPAND – jest podejściem konserwatywnym.

4.8.3.5 Prawdopodobieństwo zakończenia aktywnego leczenia

Zgodnie z kryteriami kontynuacji leczenia siponimodem określonymi w projekcie wnioskowanego programu lekowego (zob. Rozdział 12.2 oraz *PL Siponimod 2020*), leczenie w programie powinno być stosowane tak długo jak osiągnięta jest skuteczność kliniczna oraz nie wystąpią następujące kryteria wyłączenia:

- Decyzja pacjenta o zakończeniu leczenia;
- Cięża;
- Spełnienie kryteriów nieskuteczności leczenia, tj. jednego z poniższych:
 - pogorszenie w skali EDSS o co najmniej 2 pkt. w ciągu 12 miesięcy
 - EDSS powyżej 8,0
- Utrzymujący się spadek liczby limfocytów poniżej $0.2 \times 10^9/l$;
- Utrzymujące się i niebędące wynikiem innego procesu chorobowego zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych powyżej pięciokrotności górnej granicy normy w surowicy;
- Wystąpienie innych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, niepoddających się rutynowemu postępowaniu.

W modelu globalnym, prawdopodobieństwo zakończenia leczenia siponimodem modelowano na podstawie 3-letniego odsetka pacjentów, którzy przegrali leczenie w badaniu *EXPAND* z dowolnej przyczyny (197 spośród 1 100 pacjentów, co przekłada się na roczne prawdopodobieństwo zakończenia leczenia równe 6,37%). Prawdopodobieństwo to obejmuje przerwania leczenia zarówno z powodu braku skuteczności jak i wystąpienia zdarzeń niepożądanych, przy czym kryteria zakończenia leczenia z powodu nieskuteczności były inne niż we wnioskowanym programie lekowym (w badaniu *EXPAND* zakończenie leczenia rozważano u każdego pacjenta z progresją CDP6M, przy czym również w takim przypadku było możliwe kontynuowanie terapii zgodnie z decyzją lekarza). Dodatkowo w modelu globalnym wprowadzono opcję zakończenia aktywnego leczenia w momencie przekroczenia progowej wartości EDSS.

Ze względu na różnice w kryteriach nieskuteczności prowadzącej do zakończenia leczenia w badaniu *EXPAND* i we wnioskowanym programie, na potrzeby adaptacji modelu do warunków polskich rozszerzono funkcjonalność modelu wprowadzając dodatkowo kryterium zakończenia leczenia w momencie

pogorszenia w skali EDSS o określoną wartość w ciągu 12 miesięcy (1 cyklu). Zgodnie z kryteriami programu lekowego, zakończenie leczenia modelowano poprzez trzy parametry:

- progowa bezwzględna wartość EDSS, po przekroczeniu której pacjenci kończą aktywne leczenie (zgodnie z programem lekowym przyjęto: EDSS = 8)
- wzrost w skali EDSS w ciągu 12 miesięcy, przy którym pacjenci kończą aktywne leczenie (zgodnie z programem lekowym przyjęto: ≥ 2)
- roczne prawdopodobieństwo zakończenia leczenia z innych przyczyn (np. zdarzeń niepożądanych).

Roczne prawdopodobieństwo zakończenia leczenia z innych przyczyn wyznaczono w oparciu o liczbę pacjentów w ramieniu siponimodu w badaniu *EXPAND*, którzy zakończyli leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych (84 spośród 1 100 w okresie 3 lat, co przekłada się na roczne prawdopodobieństwo równe 2,61%). Wartość tę przyjęto w analizie podstawowej jako prawdopodobieństwo zakończenia leczenia z przyczyn innych niż brak skuteczności (który uwzględniono oddzielnie, zob. powyżej), co jest pewnym uproszczeniem, gdyż w kryteriach kontynuacji leczenia w programie zawarto jeszcze inne – niż AEs i brak skuteczności – kryteria zakończenia leczenia (cięża, decyzja pacjenta, utrzymujące się: spadek liczby limfocytów lub zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych). Zważywszy jednak, że kryteria te będą najprawdopodobniej spełnione przez znikomy odsetek leczonych, przyjęcie AEs jako głównej przyczyny zakończenia leczenia nie związanej ze skutecznością wydaje się uzasadnione. W modelu przyjęto, że prawdopodobieństwo przerwania leczenia z innych przyczyn jest niezależne od jego stanu EDSS i stałe w czasie.

Podsumowanie założeń związanych z modelowaniem czasu leczenia siponimodem w programie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Kryteria zakończenia leczenia siponimodem.

Przyczyna zakończenia leczenia	Kryterium / wartość
Brak skuteczności leczenia	Osiągnięcie wartości EDSS > 8
	Wzrost EDSS ≥ 2 w ciągu jednego roku
Inne (np. zdarzenia niepożądane)	2,61% / rok

W ramach analizy scenariuszy uwzględniono prawdopodobieństwo zakończenia leczenia przyjęte w modelu globalnym (6,37%), przy czym w scenariuszu tym nie uwzględniano jednocześnie kryterium zakończenia leczenia w przypadku wzrostu EDSS ≥ 2 , przyjmując, że będzie ono zawarte w prawdopodobieństwie zakończenia leczenia z powodu braku skuteczności w badaniu *EXPAND*.

4.8.3.6 Śmiertelność

W badaniu *EXPAND*, zgon wystąpił u 0,4% pacjentów leczonych siponimodem oraz u 0,9% chorych z ramienia placebo w max. 3-letnim okresie obserwacji (*Kappos 2018*). Ze względu na krótki horyzont obserwacji, dane z badań klinicznych nie pozwalają jednak wiarygodnie oszacować długookresowego wpływu aktywnego leczenia na ryzyko zgonu pacjentów z MS.

Zgodnie z metodyką przedstawioną w Rozdziale 4.8.2.3, w modelu nie uwzględniono bezpośredniego wpływu ocenianej interwencji na śmiertelność pacjentów. Prawdopodobieństwo zgonu w analizie podstawowej przyjęto jako funkcję EDSS (gdzie wzrost EDSS wiąże się ze wzrostem ryzyka zgonu), co oznacza, że uwzględniony niezależnie efekt siponimodu w spowolnieniu progresji niepełnosprawności przekłada się pośrednio na zysk w przeżyciu całkowitym. Innymi słowy, zastosowanie siponimodu powoduje zmianę rozkładu stanów zaawansowania wg EDSS w kohorcie, a co za tym idzie – zmianę ważonego tym rozkładem prawdopodobieństwa zgonu w danym roku (cyklu).

W wariancie analizy scenariuszy, w którym prawdopodobieństwo zgonu jest zależne wyłącznie od wieku pacjentów (a nie od EDSS), zastosowanie siponimodu nie wpływa na śmiertelność względem leczenia objawowego.

4.9 Użyteczności stanów zdrowia

4.9.1 Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia

Do wyszukiwania wartości użyteczności do modelu ekonomicznego zastosowano strategię opartą na źródłach wtórnych i wartościach użyteczności stanów zdrowia uzyskanych metodami pośrednimi (1a), stanowiącą preferowane podejście do wyszukiwania wartości użyteczności do modelu ekonomicznego (*AOTMiT 2016*). W tym celu przeprowadzono przegląd systematyczny użyteczności, dostarczający wiarygodnych informacji o jakości życia w wyróżnionych w modelu stanach zdrowotnych związanych z przebiegiem stwardnienia rozsianego.

Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016* wyszukiwanie pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzono w następujących etapach:

- wyszukiwanie abstraktów w bazach publikacji medycznych;
- analiza streszczeń, tytułów abstraktów;
- analiza pełnych tekstów publikacji wraz z przeszukiwaniem referencji.

Wyszukiwanie przeprowadzono w bazie informacji medycznych Medline przez PubMed, dnia 4 maja 2020 r.

Wyszukiwanie użyteczności zostało przeprowadzone w oparciu o skonstruowaną strategię wyszukiwania charakteryzującą się wysoką czułością, co zapewniło odnalezienie wiarygodnych publikacji. Nie zastosowano ograniczeń dotyczących daty publikacji. Uwzględniono publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim, hiszpańskim, włoskim i francuskim. Poszukiwano w pierwszej kolejności użyteczności wyznaczonych w oparciu o kwestionariusz EQ-5D; użyteczności wyznaczone z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D są zalecane przez polskie wytyczne (*AOTMiT 2016*).

Tabelę zawierającą wyszukiwane hasła oraz wyniki dla poszczególnych kwerend przedstawiono poniżej.

Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Medline przez PubMed; użyteczności w wyróżnionych w modelu stanach związanych z przebiegiem stwardnienia rozsianego

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
1	"multiple sclerosis"[all]	83 329
2	euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR "eq5d"[tiab] OR "eq 5d"[tiab]	10 750
3	#1 AND #2	145
4	euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR "eq5d"[tiab] OR "eq 5d"[tiab] OR utility[tiab]	206 716
5	Poland OR Polish	355 753
6	#1 AND #4 AND #5	16
7	#3 OR #6	153

Dodatkowo przeszukano zasoby internetu z wykorzystaniem wyszukiwarki internetowej google.com, wykorzystując kombinację słów kluczowych „multiple sclerosis”, „EDSS” i „EQ-5D”.

Przyjęto, że do analizy zostaną włączone publikacje przedstawiające pierwotne badania użyteczności związane ze stwardnieniem rozsianym, przedstawione dla stanów zdrowia zależnych od EDSS. Ze względu na spodziewaną niewielką liczbę danych dla SPMS, w przeglądzie nie zastosowano ograniczenia do postaci wtórnie postępującej, jednak w przypadku dostępności użyteczności dla tej podgrupy (lub

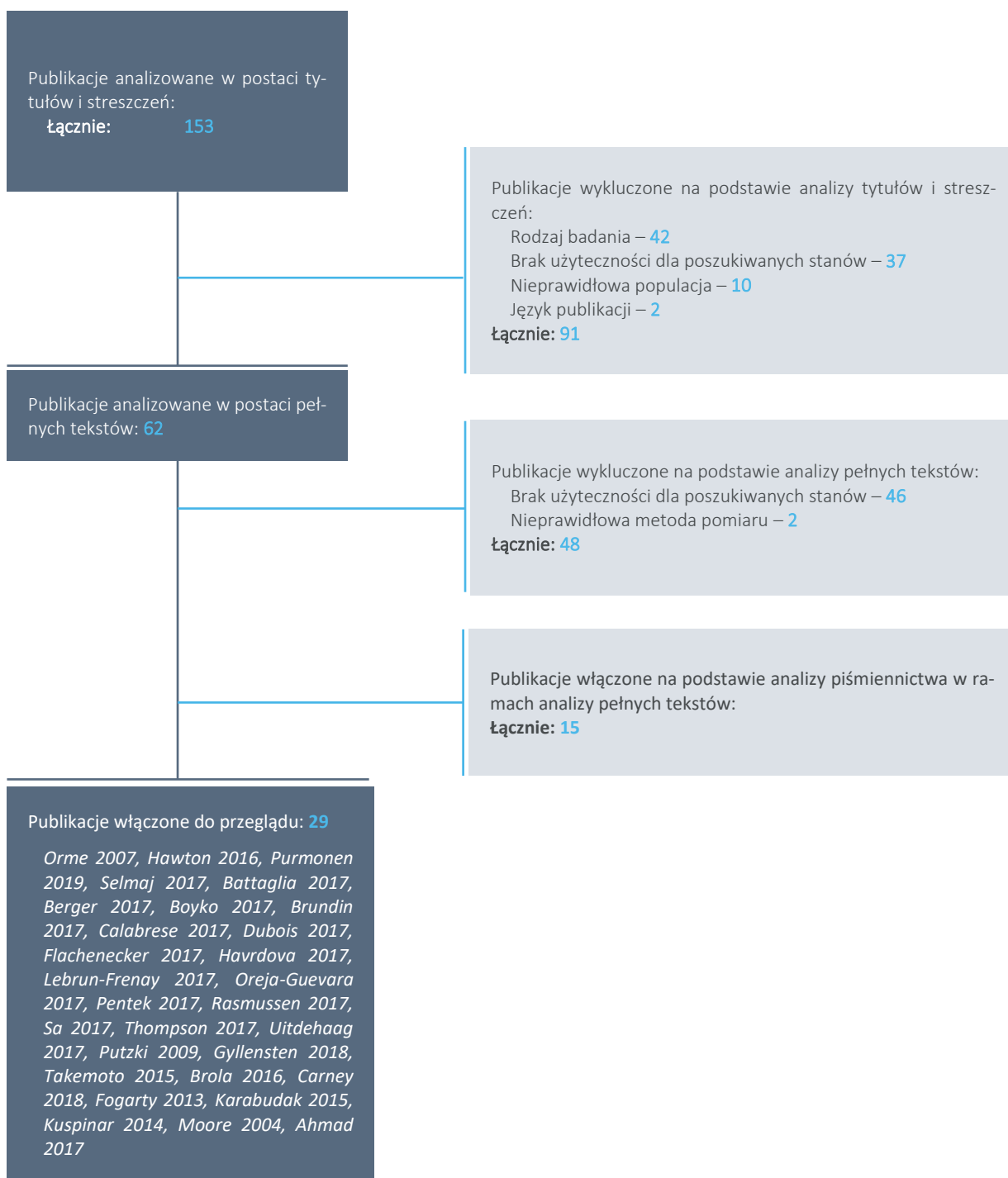
danych umożliwiającą ich oszacowanie), użyteczności przedstawiono zarówno dla łącznej populacji badania, jak i dla podgrupy SPMS. Dodatkowo poszukiwano oszacowań utraty użyteczności związanej z wystąpieniem rzutu choroby. Tabela 22 przedstawia kryteria wykluczenia.

Tabela 22. Kryteria wykluczenia w ramach wyszukiwania użyteczności w wyróżnionych w modelu stanach związanych z przebiegiem stwardnienia rozsianego.

Powód wykluczenia	Opis powodu wykluczenia
Duplikat	Publikacje będące duplikatami (identyczne publikacje odnalezione w różnych bazach)
Rodzaj badania/analizy	Publikacje nieprzedstawiające wyników pomiaru użyteczności w stwardnieniu rozsianym
Wskazanie kliniczne	Wskazanie inne niż stwardnienie rozsiane
Interwencja	Nie zawężono wyszukiwania względem technologii medycznej
Narzędzie pomiaru użyteczności	Inne niż kwestionariusz EQ-5D
Język publikacji	Inny niż angielski, niemiecki, francuski, hiszpański i włoski
Poszukiwane użyteczności	Brak użyteczności zależnych od stopnia niesprawności wg EDSS oraz utraty użyteczności z powodu rzutu choroby

Wykres 5 przedstawia liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 5. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności w wyróżnionych w modelu stanach związanych z przebiegiem stwardnienia rozsianego.



W toku przeprowadzonego przeglądu systematycznego baz publikacji medycznych odnaleziono 152 rekordy potencjalnie zawierające użyteczności w stwardnieniu rozsianym zależne od stopnia niesprawno-

ści EDSS. Analizie pełnych tekstów poddano 62 publikacje, z których 14 ostatecznie włączono do wyników przeglądu (*Orme 2007, Hawton 2016, Purmonen 2020, Selmaj 2017, Putzki 2009, Gyllensten 2018, Takemoto 2015, Brola 2016, Carney 2018, Fogarty 2013, Karabudak 2015, Kuspinar 2014, Moore 2004, Ahmad 2017*). W ramach przeglądu piśmiennictwa analizowanych publikacji, odnaleziono dodatkowo publikacje opisujące wyniki najnowszego retrospektywnego badania przekrojowego, którego celem była ocena kosztów i konsekwencji zdrowotnych stwardnienia rozsianego w Europie (wyniki z polskiej części projektu przedstawiono w odnalezionej w bazie Pubmed publikacji *Selmaj 2017*), dla pozostałych piętnastu państw uczestniczących w projekcie (*Battaglia 2017, Berger 2017, Boyko 2017, Brundin 2017, Calabrese 2017, Dubois 2017, Flachenecker 2017, Havrdova 2017, Lebrun-Frenay 2017, Oreja-Guevara 2017, Pentek 2017, Rasmussen 2017, Sa 2017, Thompson 2017, Uitdehaag 2017*). Ostatecznie do przeglądu włączono 29 badań użyteczności stanów zdrowia w stwardnieniu rozsianym. Tabela 23 zestawia podstawowe informacje o metodyce i wynikach badań przedstawiających użyteczności u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. W pierwszej kolejności przedstawiono badania, w których dostępne były wyniki dla postaci wtórnie postępującej (SPMS).

Tabela 23. Zestawienie podstawowych informacji o publikacjach przedstawiających użyteczności EQ-5D u pacjentów ze stwardnieniem rozsiałym.

Publikacja	Kraj	Charakterystyka metodyki gromadzenia danych	Populacja	Liczba pacjentów	Wartości użyteczności		
					EDSS	Użyteczność (taryfa UK) - MS	Użyteczność (taryfa UK) - SPMS
Orme 2007	Wielka Brytania	Badanie przekrojowe	Stwardnienie rozsiane (dostępne także wyniki dla subpopulacji SPMS)	2048	0	0,870	0,825
					1	0,799	0,754
					2	0,705	0,660
					3	0,574	0,529
					4	0,610	0,565
					5	0,518	0,473
					6	0,460	0,413
					7	0,297	0,252
					8	-0,049	-0,094
					9	-0,195	-0,240
Utrata użyteczności z powodu nawrotu:					-0,071		
Hawton 2016	Wielka Brytania	Prospektywne badanie podłużne	Stwardnienie rozsiane (dostępne także wyniki dla subpopulacji SPMS)	565 (RRMS: 194)	0	0,846	b/d
					1	0,762	b/d
					2	0,711	b/d
					3	0,608	b/d
					4	0,609	b/d
					5	0,531	b/d
					6	0,496	0,481
					7	0,392	0,397
					8	0,025	0,021
					9	b/d	b/d
Utrata użyteczności z powodu nawrotu:					-0,076		
Purmonen 2020	Finlandia	Retrospektywne badanie przekrojowe	Stwardnienie rozsiane (dostępne także wyniki dla subpopulacji SPMS)	553 (160 z SPMS)	EDSS	Użyteczność - RRMS	Użyteczność - SPMS
					0-3	0,821	0,688
					4-6,5	0,623	0,561
					7-9	0,474	0,315
Selmaj 2017	Polska	Retrospektywne badanie przekrojowe	Stwardnienie rozsiane	411	EDSS	Użyteczność (taryfa UK)	Użyteczność (taryfa PL)
					0	0,849	0,927
					1	0,771	0,880
					2	0,674	0,819

Publikacja	Kraj	Charakterystyka metodyki gromadzenia danych	Populacja	Liczba pacjentów	Wartości użyteczności		
					3	0,563	0,738
					4	0,590	0,758
					5	0,499	0,670
					6	0,478	0,667
					7	0,399	0,616
					8	0,061	0,327
					9	-0,221	0,030
					EDSS	Użyteczność (taryfa UK)	Użyteczność (taryfa IT)
					0	0,862	0,923
					1	0,786	0,882
					2	0,699	0,836
<i>Battaglia 2017</i>	Włochy	Retrospektywne badanie przekrojowe	Stwardnienie rozsiane	1010	3	0,582	0,777
					4	0,609	0,783
					5	0,550	0,755
					6	0,491	0,718
					7	0,287	0,579
					8	0,082	0,310
					9	-0,114	0,040
					EDSS	Użyteczność (taryfa UK)	
					0	0,887	
					1	0,829	
					2	0,751	
					3	0,706	
<i>Berger 2017</i>	Austria	Retrospektywne badanie przekrojowe	Stwardnienie rozsiane	516	4	0,666	
					5	0,540	
					6	0,606	
					7	0,371	
					8	0,194	
					9	-0,303	
					EDSS	Użyteczność (taryfa UK)	
					0	0,913	
					1	0,825	
					2	0,727	
					3	0,634	
<i>Boyko 2017</i>	Rosja	Retrospektywne badanie przekrojowe	Stwardnienie rozsiane	208	4	0,633	
					5	0,386	
					6	0,438	
					7	0,324	
					8	-0,483	
					9	-0,594	

Publikacja	Kraj	Charakterystyka metodyki gromadzenia danych	Populacja	Liczba pacjentów	Wartości użyteczności		
					EDSS	Użyteczność (taryfa UK)	Użyteczność (taryfa SW)
<i>Brundin 2017</i>	Szwecja	Retrospektywne badanie przekrojowe	Stwardnienie rozsiane	1864	0	0,909	0,935
					1	0,789	0,889
					2	0,716	0,852
					3	0,688	0,818
					4	0,600	0,763
					5	0,575	0,751
					6	0,550	0,742
					7	0,436	0,693
					8	0,028	0,604
					9	-0,261	0,511
<i>Calabrese 2017</i>	Szwajcaria	Retrospektywne badanie przekrojowe	Stwardnienie rozsiane	721	0	0,918	
					1	0,835	
					2	0,746	
					3	0,641	
					4	0,643	
					5	0,640	
					6	0,619	
					7	0,494	
					8	0,283	
					9	-0,075	
<i>Dubois 2017</i>	Belgia	Retrospektywne badanie przekrojowe	Stwardnienie rozsiane	1856	0	0,862	0,764
					1	0,752	0,693
					2	0,687	0,642
					3	0,607	0,576
					4	0,535	0,516
					5	0,508	0,492
					6	0,442	0,438
					7	0,341	0,363
					8	0,092	0,198
					9	-0,237	0,044
<i>Flachenecker 2017</i>	Niemcy	Retrospektywne badanie przekrojowe	Stwardnienie rozsiane	5475	0	0,922	0,974
					1	0,852	0,939
					2	0,748	0,872

Publikacja	Kraj	Charakterystyka metodyki gromadzenia danych	Populacja	Liczba pacjentów	Wartości użyteczności		
					3	0,676	0,806
					4	0,637	0,770
					5	0,591	0,728
					6	0,555	0,695
					7	0,393	0,554
					8	0,146	0,321
					9	-0,237	0,012
					EDSS	Użyteczność (taryfa UK)	
					0	0,959	
					1	0,836	
					2	0,728	
<i>Havrdova 2017</i>	Czechy	Retrospektywne badanie przekrojowe	Stwardnienie rozsiane	747	3	0,694	
					4	0,628	
					5	0,556	
					6	0,462	
					7	0,313	
					8	0,093	
					9	-0,221	
					EDSS	Użyteczność (taryfa UK)	Użyteczność (taryfa FR)
					0	0,896	0,924
					1	0,760	0,806
					2	0,709	0,735
<i>Lebrun-Frenay 2017</i>	Francja	Retrospektywne badanie przekrojowe	Stwardnienie rozsiane	491	3	0,632	0,647
					4	0,586	0,521
					5	0,555	0,473
					6	0,437	0,335
					7	0,419	0,261
					8	0,231	0,169
					9	b/d	b/d
					EDSS	Użyteczność (taryfa UK)	Użyteczność (taryfa SP)
					0	0,927	0,953
					1	0,822	0,874
					2	0,698	0,756
<i>Oreja-Guevara 2017</i>	Hiszpania	Retrospektywne badanie przekrojowe	Stwardnienie rozsiane	462	3	0,639	0,679
					4	0,536	0,569
					5	0,546	0,521
					6	0,457	0,480
					7	0,344	0,317
					8	0,111	0,022

Publikacja	Kraj	Charakterystyka metodyki gromadzenia danych	Populacja	Liczba pacjentów	Wartości użyteczności		
					9	b/d	b/d
					EDSS	Użyteczność (taryfa UK)	
					0	0,853	
					1	0,712	
					2	0,677	
					3	0,599	
<i>Pentek 2017</i>	Węgry	Retrospektywne badanie przekrojowe	Stwardnienie rozsiane	521	4	0,524	
					5	0,517	
					6	0,436	
					7	0,254	
					8	0,017	
					9	-0,318	
					EDSS	Użyteczność (taryfa UK)	Użyteczność (taryfa DEN)
					0	0,878	0,895
					1	0,804	0,827
					2	0,774	0,798
<i>Rasmussen 2017</i>	Dania	Retrospektywne badanie przekrojowe	Stwardnienie rozsiane	830	3	0,689	0,743
					4	0,619	0,702
					5	0,646	0,700
					6	0,597	0,685
					7	0,509	0,666
					8	0,237	0,563
					9	-0,195	0,324
					EDSS	Użyteczność (taryfa UK)	Użyteczność (taryfa PO)
					0	0,926	0,895
					1	0,837	0,762
					2	0,702	0,606
<i>Sa 2017</i>	Portugalia	Retrospektywne badanie przekrojowe	Stwardnienie rozsiane	535	3	0,661	0,513
					4	0,535	0,389
					5	0,611	0,436
					6	0,588	0,401
					7	0,321	0,200
					8	0,162	-0,004
					9	-0,069	-0,387
					EDSS	Użyteczność (taryfa UK)	
<i>Thompson 2017</i>	Wielka Brytania	Retrospektywne badanie przekrojowe	Stwardnienie rozsiane	779	0	0,898	
					1	0,787	
					2	0,695	
					3	0,573	

Publikacja	Kraj	Charakterystyka metodyki gromadzenia danych	Populacja	Liczba pacjentów	Wartości użyteczności		
					4	0,605	
					5	0,569	
					6	0,480	
					7	0,373	
					8	0,157	
					9	-0,111	
					EDSS	Użyteczność (taryfa UK)	Użyteczność (taryfa NL)
					0	0,908	0,930
					1	0,826	0,858
					2	0,748	0,782
<i>Uitdehaag 2017</i>	Holandia	Retrospektywne badanie przekrojowe	Stwardnienie rozsiane	382	3	0,625	0,673
					4	0,624	0,696
					5	0,624	0,690
					6	0,572	0,651
					7	0,429	0,528
					8	0,170	0,359
					9	-0,254	0,041
					EDSS	Użyteczność (taryfa GER)	
					0	0,87	
					1	0,84	
					2	0,77	
<i>Putzki 2009</i>	Niemcy	Prospektywne badanie obserwacyjne	RRMS	619	3	-0,68	
					4	0,65	
					5	0,59	
					6	0,51	
					≥7	0,35	
					Utrata użyteczności z powodu nawrotu: -0,08		
					EDSS	Użyteczność – taryfa UK	Użyteczność – taryfa szwedzka
					0-3,5	0,766	0,867
					4-5,5	0,579	0,752
					6-6,5	0,526	0,724
					7-9,5	0,141	0,626
<i>Takemoto 2015</i>	Brazylia	Badanie przekrojowe	Stwardnienie rozsiane	210	EDSS	Użyteczność (taryfa UK)	
					0-3	0,731	

Publikacja	Kraj	Charakterystyka metodyki gromadzenia danych	Populacja	Liczba pacjentów	Wartości użyteczności	
					4-6	0,492
					7-9	0,299
<i>Brola 2016</i>	Polska	Obserwacyjne badanie przekrojowe	Stwardnienie rozsiane	2385	EDSS	Użyteczność (taryfa PL)
					0-3	0,79
					4-9	0,58
<i>Carney 2018</i>	Irlandia	Retrospektywne badanie przekrojowe	Stwardnienie rozsiane	541	EDSS	Użyteczność (taryfa UK)
					0-3	0,718
					4-6	0,492
					7-9	-0,027
<i>Fogarty 2013</i>	Irlandia	Badanie przekrojowe	Stwardnienie rozsiane	214	EDSS	Użyteczność (taryfa UK)
					0	0,88
					1	0,80
					2	0,75
					3	0,67
					4	0,61
					5	0,54
					6	0,46
					7	0,31
					8	-0,09
					9	-0,22
<i>Karabudak 2015</i>	Turcja	Retrospektywne badanie przekrojowe	Stwardnienie rozsiane	295	EDSS	Użyteczność (taryfa UK)
					0-3	0,73
					4-6	0,52
					7-9	0,05
<i>Kuspinar 2014</i>	Kanada	Badanie przekrojowe	Stwardnienie rozsiane	189	EDSS	Użyteczność (taryfa UK)
					0-2	0,747
					2-5	0,633
					6-9	0,487
<i>Moore 2004</i>	Kanada	Badanie przekrojowe	Stwardnienie rozsiane	114	EDSS	Użyteczność (taryfa UK)
					0-2	b/d
					3-6	0,74
					7-9	0,59
<i>Ahmad 2017</i>	Australia	Retrospektywne badanie przekrojowe	Stwardnienie rozsiane	2022	EDSS	Użyteczność ¹ (taryfa UK)
					0-3	0,614
					4-6	0,506
					7-9	0,404

¹Mapowane z kwestionariusza WHOQOL-100 na EQ-5D;

We wszystkich włączonych badaniach przedstawiono użyteczności dla stanów zależnych od EDSS, przy czym w kilku badaniach uwzględniano szersze kategorie niesprawności obejmujące zakresy EDSS (łagodny, umiarkowany i ciężki). Użyteczności specyficzne dla SPMS przedstawiono w trzech badaniach (*Orme 2007, Hawton 2016, Purmonen 2020*) Dane dotyczące wpływu wystąpienia rzutu choroby na użyteczność odnaleziono w trzech publikacjach (*Orme 2007, Putzki 2009, Hawton 2016*); przedstawione oszacowania były wysoce spójne.

4.9.2 Pomiar użyteczności w badaniu *EXPAND*

Oprócz danych pochodzących z systematycznego przeglądu literatury, w wykorzystanym modelu ekonomicznym dostępne były dodatkowo niepublikowane użyteczności stanów wg EDSS wyznaczone na podstawie danych zebranych w badaniu *EXPAND*. [REDACTED]

[REDACTED]

Współczynniki regresji ostatecznego modelu przedstawia Tabela 24.

Tabela 24. Współczynniki regresji modelu.

Zmienna	Wartość (95% CI)	Błąd standardowy	t-value
Stała (Intercept)			
Wyjściowy EQ-5D			
EDSS 3-3.5			
EDSS 4-4.5			
EDSS 5-5.5			
EDSS 6-6.5			
EDSS 7-7.5			
EDSS 8-8.5			
Wiek [lata]			
Płeć (Poziom referencyjny: męczyzna)			
Czas trwania MS od diagnozy [lata]			
Obecność rzutu (Tak / Nie)			

Na podstawie otrzymanego modelu, uwzględniając uśrednioną wyjściową charakterystykę kliniczno-demograficzną pacjentów z badania *EXPAND*, wyznaczono średnie użyteczności dla stanów EDSS od 2 do 8 włącznie (zob. Tabela 25).

Tabela 25. Użyteczności stanów zdrowia w badaniu *EXPAND* estymowane w modelu dla powtórzonych pomiarów.

Stan zdrowotny	Użyteczność EQ-5D (95% CI)	Błąd standardowy	Liczba pomiarów / liczba pacjentów
EDSS = 2			
EDSS = 3			
EDSS = 4			
EDSS = 5			
EDSS = 6			
EDSS = 7			

Stan zdrowotny	Użyteczność EQ-5D (95% CI)	Błąd standardowy	Liczba pomiarów / liczba pacjentów
EDSS = 8			

Dodatkowo, utrata użyteczności z powodu wystąpienia rzutu choroby wyniosła

4.9.3 Użyteczności stanów zdrowia wg EDSS – wartości przyjęte w modelu ekonomicznym

Spśród badań włączonych do wykonanego przeglądu systematycznego, użyteczności dla stanów niepełności wg EDSS u pacjentów z wtórnie postępującą postacią choroby (SPMS) przedstawiono w publikacjach *Orme 2007* (dla każdego ze stanów EDSS od 0 do 9), *Hawton 2016* (wyłącznie dla stanów EDSS 6-8) oraz *Purmonen 2020* (wyłącznie w podziale na 3 szerokie kategorie niepełności; zob. Tabela 23). Użyteczności w populacji zgodnej z docelową mierzono również w ramach rejestracyjnego badania RCT dla siponimodu *EXPAND* (zob. Rozdział 4.9.2). Z kolei w polskim badaniu *Selmaj 2017*, użyteczności wg stanów EDSS przedstawiono dla łącznej kohorty pacjentów z MS, bez rozróżnienia na postać RRMS i SPMS. Pacjenci z wtórnie postępującą postacią choroby stanowili zaledwie 15% populacji badania, a zatem polski zestaw użyteczności może nie być reprezentatywny dla populacji docelowej analizy.

Jako podstawowe źródło danych wartości użyteczności do modelu ekonomicznego przyjęto badanie *EXPAND*, co wynika z następujących przesłanek:

- Badanie *EXPAND* przeprowadzono w populacji najbardziej zgodnej z populacją docelową niniejszej analizy (pacjenci z aktywnym SPMS stanowili niemal 50% populacji ITT badania); w konsekwencji, charakterystyka badanej populacji była porównywalna z charakterystyką modelowanej kohorty
- Użyteczności z badania *EXPAND* są najbardziej aktualnymi danymi HRQoL dla populacji z potwierdzonym SPMS
- Pomiar użyteczności w badaniu przeprowadzono za pomocą kwestionariusza EQ-5D, tj. metody preferowanej w wytycznych *AOTMiT 2016*.

Użyteczności w badaniu *EXPAND* oszacowano dla stanów EDSS od 2 do 8 włącznie (zob. Tabela 25). Ponadto, liczba pacjentów i pomiarów dla skrajnych stanów (EDSS=1 i EDSS=8) była niska (dane dla odpowiednio 35 i 19 pacjentów), przez co użyteczności oszacowane w modelu regresji dla tych stanów nie były wiarygodne lub dostępne. W związku z powyższym, w analizie podstawowej dane dla stanów niepełności EDSS 0-2 oraz 8-9 zaczerpnięto z badania *Orme 2007*.

Podstawowy zestaw użyteczności stanów zdrowia zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 26. Zestawienie użyteczności stanów zdrowia w analizie podstawowej.

Stan EDSS	Użyteczność	Źródło
0	0,825	Orme 2007
1	0,754	Orme 2007
2	0,660	Orme 2007
3	■	Badanie EXPAND
4	■	Badanie EXPAND
5	■	Badanie EXPAND
6	■	Badanie EXPAND
7	■	Badanie EXPAND
8	-0,094	Orme 2007
9	-0,240	Orme 2007

W ramach AW (analizy scenariuszy) testowano alternatywne zestawy użyteczności stanów zdrowia:

- użyteczności oparte w całości na badaniu *Orme 2007*
- użyteczności pochodzące z innych badań włączonych do PS (*Hawton 2016* dla stanów dostępnych w badaniu (6-8) + *Orme 2007* dla pozostałych stanów)
- użyteczności polskie (*Selmaj 2017*) wyznaczone z zastosowaniem taryf polskich.

Zestawienie użyteczności przyjętych w wariantach AW zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 27. Zestawienie użyteczności stanów zdrowia w analizie scenariuszy.

Stan EDSS	AW 1 (Orme 2007)	AW 2 (Hawton 2016 (stany 6-8) + Orme 2007 (stany 0-5 i 9))	AW 3 (Selmaj 2017)
0	0,825	0,825	0,927
1	0,754	0,754	0,880
2	0,660	0,660	0,819
3	0,529	0,529	0,738
4	0,565	0,565	0,758
5	0,473	0,473	0,670
6	0,413	0,481	0,667
7	0,252	0,397	0,616
8	-0,094	0,021	0,327
9	-0,240	-0,240	0,030

W każdym wariantcie analizy przyjęto, że użyteczność w stanie „Zgon” wynosi 0.

Użyteczności stanów zdrowia naliczono w każdym cyklu zgodnie z rozkładem modelowanej kohorty w poszczególnych stanach EDSS. Ponadto w modelu uwzględniano oddzielnie redukcję (utrata) użyteczności w wyniku wystąpienia zdarzeń klinicznych niezależnych od stopnia niepełnosprawności: rzutów choroby oraz zdarzeń niepożądanych towarzyszących leczeniu DMT. Użyteczności te omówiono w kolejnych podrozdziałach analizy.

4.9.4 Utrata użyteczności związana z wystąpieniem rzutu choroby

Wystąpienie rzutu choroby w przebiegu stwardnienia rozsianego wiąże się z chwilowym pogorszeniem jakości życia pacjenta. W celu uwzględnienia wpływu tego zjawiska na HRQoL, w modelu naliczono redukcję użyteczności pacjenta w okresie trwania rzutu.

W oparciu o wykonany przegląd systematyczny oraz wyniki badania *EXPAND*, w modelu rozważano trzy potencjalne źródła oszacowań utraty użyteczności z powodu rzutu choroby (badanie *EXPAND*, *Orme 2007* i *Ruutiainen 2016*). W analizie podstawowej wykorzystano oszacowanie pochodzące z badania *EXPAND*, gdyż jako jedyne obejmowało populację z wtórnie postępującą postacią choroby (pozostałe źródła dotyczyły populacji z RRMS). Średnią utratę użyteczności EQ-5D w badaniu *EXPAND* wyznaczano metodą liniowej regresji dla powtórzonych pomiarów, z uwzględnieniem wszystkich istotnych czynników zakłócających które wpływają na jakość życia chorych z SPMS (wiek, płeć, EDSS, liczba lat od diagnozy MS, obecność rzutów, wyjściowy indeks EQ-5D). Ze względu na niską liczbę rzutów w badaniu *EXPAND*, w analizie regresji nie różnicowano rzutów wymagających i niewymagających hospitalizacji, jednak w modelu uwzględniono różne czasy trwania obu rodzajów rzutów zgodnie z wynikami badania *EXPAND*. Dane dotyczące redukcji użyteczności oraz średniego czasu trwania rzutu, przyjęte w analizie podstawowej, przedstawia Tabela 28.

Tabela 28. Redukcja użyteczności i QALY związana z rzutem choroby (analiza podstawowa).

Źródło	Zdarzenie	Czas trwania (dni)	Utrata użyteczności	Utrata QALY / epizod *
Badanie <i>EXPAND</i>	Rzut choroby wymagający hospitalizacji	■	■	■
	Rzut choroby niewymagający hospitalizacji	■	■	■

* obliczane jako: utrata użyteczności × czas trwania epizodu (dni) / 365,25 dni.

Badania *Orme 2007* i *Ruutiainen 2016* uwzględniono w analizie scenariuszy (zob. Tabela 29). W publikacjach do ww. badań nie przedstawiono oszacowań ze względu na status hospitalizacji, w związku z czym użyteczność dla rzutów wymagających i niewymagających hospitalizacji przyjęto na tym samym poziomie. Czas trwania rzutu w wariantach AW (46 dni) przyjęto z wcześniejszych analiz ocenianych przez

NICE (model SchARR dla interferonów beta i octanu glatirameru oraz wniosek dla okrelizumabu w RRMS).

Tabela 29. Redukcja użyteczności i QALY związana z rzutem choroby (analiza wrażliwości).

Źródło	Zdarzenie	Czas trwania (dni)	Utrata użyteczności	Utrata QALY / epizod *
Orme 2017	Rzut choroby wymagający hospitalizacji	46	-0,071	-0,009
	Rzut choroby niewymagający hospitalizacji	46		-0,009
Ruutiainen 2016	Rzut choroby wymagający hospitalizacji	46	-0,066	-0,008
	Rzut choroby niewymagający hospitalizacji	46		-0,008

* obliczane jako: utrata użyteczności × czas trwania epizodu (dni) / 365,25 dni.

Utratę QALY przypadającą na każdy epizod rzutu choroby obliczano jako iloczyn utraty użyteczności i czasu trwania epizodu (w skali rocznej).

4.9.5 Utrata użyteczności związana z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych

W badaniach włączonych do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia nie odnaleziono danych dotyczących użyteczności dla zdarzeń niepożądanych w przebiegu leczenia stwardnienia rozsianego. Na potrzeby modelu globalnego przeprowadzono dodatkowe przeszukanie literatury, obejmujące m.in. analizy oceniane przez NICE dla innych DMT, na podstawie którego dokonano oszacowań użyteczności związanych z AE oraz czasu trwania zdarzeń, w którym naliczano utratę QALY. Czas trwania epizodu AEs oraz utratę użyteczności były dostępne w podziale na stopień nasilenia zdarzenia (łagodne/umiarkowane i ciężkie). W celu obliczenia ważonej utraty użyteczności przyjęto na podstawie danych z badań OPERA, że dla każdego rodzaju AEs, 93,1% zdarzeń ma nasilenie łagodne/umiarkowane, a 6,9% - ciężkie (TA533).

Podsumowanie przyjętych 4wartości wraz ze wskazaniem źródeł danych, przedstawia Tabela 30.

Tabela 30. Oszacowanie obniżenia użyteczności wynikającego z wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie niepożądane	Epizody łagodne/umiarkowane		Epizody ciężkie		Ważona utrata użyteczności	Źródło
	Utrata użyteczności	Czas trwania [dni]	Utrata użyteczności	Czas trwania [dni]		
Bóle głowy	0,140	10,5	0,493	24,5	0,0060	TA533

Zdarzenie niepożądane	Epizody łagodne/umiarkowane		Epizody ciężkie		Ważona utrata użyteczności	Źródło
	Utrata użyteczności	Czas trwania [dni]	Utrata użyteczności	Czas trwania [dni]		
Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	0,000	7,0	0,000	14,0	0,0000	TA533
Zakażenie układu moczowego	0,100	5,0	0,100	5,0	0,0014	TA533
Upadki	0,000	7,0	0,000	14,0	0,0000	TA441
Nadciśnienie tętnicze	0,000	1,0	0,000	1,0	0,0000	Założenie
Zmęczenie	0,000	182,5	0,000	182,5	0,0000	TA533
Infekcje górnych dróg oddechowych	0,200	7,0	0,200	14,0	0,0041	TA533
Zawroty głowy	0,000	7,0	0,000	14,0	0,0000	TA441
Nudności	0,000	10,5	0,000	24,5	0,0000	TA320
Grypa	0,630	8,8	0,670	8,8	0,0152	TA320
Biegunka	0,000	10,5	0,000	24,5	0,0000	TA320
Bóle pleców	0,250	10,5	0,500	24,5	0,0090	TA533
Podwyższona aktywność ALAT	0,000	28,0	0,000	28,0	0,0000	TA441
Bóle kończyn	0,250	7,0	0,250	28,0	0,0058	TA441
Bóle stawów	0,250	10,5	0,250	24,5	0,0078	TA533
Depresja	0,165	75,0	0,560	365,0	0,0702	TA533

łącną utratę QALY z powodu zdarzeń niepożądanych w ramieniu siponimodu oszacowano na 0,0023 w przeliczeniu na rok aktywnego leczenia. Wartość tę obliczono jako sumę iloczynów rocznej częstości występowania (zob. Tabela 19) oraz ważonej utraty użyteczności dla poszczególnych AEs (zob. Tabela 30). W ramieniu BSC konserwatywnie nie uwzględniono utraty użyteczności z powodu AEs.

4.9.6 Utrata użyteczności opiekunów (perspektywa społeczna)

Stwardnienie rozsiane stanowi istotne obciążenie zarówno dla pacjentów jak i ich opiekunów (*Ruutiainen 2016*). Utratę użyteczności opiekunów osób chorych uwzględniono w analizie podstawowej z perspektywy społecznej. W analizie z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej perspektywy płatnika i świadczeniobiorców pominięto użyteczności opiekunów, gdyż podejście to wydaje się wykraczać poza wymienione perspektywy.

Nie zidentyfikowano publikacji przedstawiających oszacowania utraty użyteczności opiekunów chorych na SPMS, w związku z powyższym wykorzystano źródła odnoszące się do populacji z rzutowo-remisyjną postacią choroby (RRMS). Ze względu na postępujący charakter SPMS można oczekiwać, że użyteczność

opiekunów pacjentów z wtórnie postępującą postacią będzie niższa niż w przypadku RRMS, w związku z tym przyjęte podejście można uznać za konserwatywne.

Jako potencjalne źródła danych rozważano analizę wnioskodawcy dla natalizumabu ocenianą przez NICE (TA127) oraz badanie *Acaster 2013*. We wniosku dla natalizumabu, utratę użyteczności opiekunów estymowano w oparciu o spadki użyteczności opiekunów osób z chorobą Alzheimera (TA111) dostosowane do czasu spędzonego przez opiekunów w poszczególnych stanach EDSS zaczerpniętego z ankiety dotyczącej stwardnienia rozsianego w Wielkiej Brytanii. W obserwacyjnym badaniu przekrojowym *Acaster 2013* porównywano użyteczności 200 opiekunów osób chorych na stwardnienie rozsiane z 200-osobową grupą kontrolną. W badaniu raportowano dane z podziałem na stany PDDS (ang. *The Patient Determined Disease Steps*). Mierzona wielkość jest różnicą pomiędzy średnią użytecznością opiekuna a użytecznością osoby z grupy kontrolnej. Ze względu na wysoką zbieżność definicji obu skali założono, że stany PDDS z dobrym przybliżeniem odpowiadają analogicznym stanom EDSS.

W analizie podstawowej przyjęto użyteczności opiekunów z analizy TA127, gdyż źródło to było powszechnie używane i akceptowane przez NICE we wcześniejszych wnioskach dla DMT w stwardnieniu rozsianym. Badanie *Acaster 2013* testowano w ramach analizy scenariuszy (Tabela 31).

Tabela 31. Utrata użyteczności opiekunów ze względu na stan EDSS.

Stan EDSS	Analiza podstawowa (TA127)	Analiza wrażliwości (Acaster 2013)
0	-0,000	-0,002
1	-0,001	-0,045
2	-0,003	-0,160
3	-0,009	-0,173
4	-0,009	-0,030
5	-0,020	-0,095
6	-0,027	-0,095
7	-0,053	-0,002
8	-0,107	-0,045
9	-0,140	-0,160

W analizie wrażliwości z perspektywy społecznej testowano ponadto konserwatywny wariant bez uwzględnienia utraty użyteczności opiekunów.

4.10 Koszty i zużyte zasoby

W modelu ekonomicznym uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty siponimodu;
- koszty podania siponimodu;
- koszty monitorowania i diagnostyki w trakcie leczenia siponimodem;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty leczenia rzutów choroby;
- koszty stanów zdrowia (zależne od stopnia niesprawności według EDSS) – bezpośrednie koszty medyczne (z perspektywy płatnika publicznego / pacjenta) oraz dodatkowo z perspektywy społecznej – koszty niemedyce (w tym koszty opieki nieformalnej) i koszty pośrednie (utrąconej produktywności).

Kategorie kosztów w zależności od perspektywy analizy, uwzględnione zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32. Kategorie kosztów uwzględnione w analizie w zależności od perspektywy (zgodnie z *AOTMiT 2016*)

Perspektywa	Koszty bezpośrednie medyczne	Koszty bezpośrednie niemedyce	Koszty pośrednie
Płatnik publiczny (PPP)	Tak	Nie	Nie
Płatnik publiczny + świadczeniobiorca (PPP+P)	(koszty związane z procesem leczenia choroby i jej powikłań: koszty nabycia i podania leków, koszty monitorowania leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty choroby – hospitalizacje, wizyty, konsultacje, testy diagnostyczne, inne leki)	Nie	Nie
Społeczna		Tak (wyposażenie medyczne, opieka formalna nieformalna)	Tak (koszty utraconej produktywności: zwolnienia lekarskie, wcześniejsze emerytury)

Kalkulację poszczególnych składowych kosztu całkowitego omówiono w kolejnych podrozdziałach.

4.10.1 Koszty leku Mayzent (siponimod)

Ceny jednostkowe (urzędową – w wariantcie bez uwzględnienia RSS i efektywną – w wariantcie z uwzględnieniem RSS) za opakowanie produktów leczniczych:

- Mayzent 0,25 mg tabletki powlekane, 12 tabletek
- Mayzent 0,25 mg tabletki powlekane, 120 tabletek

- Mayzent 2 mg tabletki powlekane, 28 tabletek

przyjęto zgodnie z wnioskowanymi warunkami refundacji opisanymi w Rozdziale 2.5. Zestawienie cen siponimodu w każdym z wariantów zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 33. Ceny jednostkowe produktu Mayzent.

Wariant	Produkt leczniczy	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit
Bez uwzględnienia RSS (cena urzędowa)	Mayzent, 12 tab. a 0,25 mg	■	■	■	■
	Mayzent, 120 tab. a 0,25 mg	■	■	■	■
	Mayzent, 28 tab. a 2 mg	■	■	■	■
Z uwzględnieniem RSS (cena efektywna, max. cena dla szpitali)	Mayzent, 12 tab. a 0,25 mg	■	■	■	■
	Mayzent, 120 tab. a 0,25 mg	■	■	■	■
	Mayzent, 28 tab. a 2 mg	■	■	■	■

Na początku leczenia siponimodem stosuje się schemat stopniowego zwiększania dawki umożliwiający osiągnięcie dawki podtrzymującej w dniu 6. Leczenie należy rozpoczynać od opakowania przeznaczonego do zwiększania dawki (Mayzent 0,25 mg tabletki powlekane, 12 tabletek), które wystarcza na 5 dni.

Leczenie rozpoczyna się od dawki 0,25 mg przyjmowanej raz na dobę w 1. i 2. dniu, a następnie pacjent przyjmuje raz na dobę dawkę 0,5 mg w 3. dniu, dawkę 0,75 mg w 4. dniu i dawkę 1,25 mg w 5. dniu tak, by w 6. dniu osiągnąć przepisana przez lekarza dawkę podtrzymującą siponimodu (zob. Tabela 34).

Tabela 34. Schemat dawkowania produktu leczniczego Mayzent.

Zwiększanie dawki	Dawka, jaką należy przyjąć	Schemat zwiększania dawki	Nazwa dawki
Dzień 1	0,25 mg	1 x 0,25 mg	DAWKA STOPNIOWO ZWIĘKSZANA
Dzień 2	0,25 mg	1 x 0,25 mg	
Dzień 3	0,5 mg	2 x 0,25 mg	
Dzień 4	0,75 mg	3 x 0,25 mg	
Dzień 5	1,25 mg	5 x 0,25 mg	
Dzień 6	2 mg *	1 x 2 mg *	DAWKA PODTRZYMUJĄCA

* U pacjentów z genotypem CYP2C9*2*3 lub *1*3 zalecana dawka podtrzymująca wynosi 1 mg raz na dobę (4 x 0,25 mg). Dodatkowa ekspozycja wynosząca 0,25 mg w dniu 5. nie ma negatywnego wpływu na bezpieczeństwo pacjenta.

Odsetek pacjentów wymagających obniżonej dawki podtrzymującej (1 mg na dobę), tj. chorych z genotypem CYP2C9*2*3 lub *1*3, obliczono na podstawie danych przedstawionych w *ChPL Mayzent* dotyczących częstości występowania poszczególnych wariantów genu CYP2C9 u osób rasy białej. Podane zakresy częstości uśredniono i przeskalowano do 100%, pomijając przy tym pacjentów z genotypem

CYP2C9*3*3, którzy nie kwalifikują się do leczenia siponimodem. Uzyskany odsetek pacjentów z zalecaną dobową dawką podtrzymującą 1 mg siponimodu wynosi 12,2% (w tym 10,6% z genotypem CYP2C9*1*3 oraz 1,6% z genotypem CYP2C9*2*3; zob. Tabela 35).

Tabela 35. Częstość występowania wariantów genu CYP2C9 u osób rasy białej (ChPL Mayzent).

Częstość występowania u osób rasy białej			
	Zakres (min-max)	średnia	Średnia przeskalowana *
Pacjenci intensywnie metabolizujący lek			
CYP2C9*1*1	62-65%	63,5%	64,1%
CYP2C9*1*2	20-24%	22,0%	22,2%
Pacjenci umiarkowanie metabolizujący lek			
CYP2C9*2*2	1-2%	1,5%	1,5%
CYP2C9*1*3	9-12%	10,5%	10,6%
Pacjenci słabo metabolizujący lek			
CYP2C9*2*3	1,4-1,7%	1,55%	1,6%
CYP2C9*3*3	0,3-0,4%	0,35%	-

* odsetki w populacji pacjentów bez genotypu CYP2C9*3*3

Na tej podstawie w analizie przyjęto, że 12,2% pacjentów będzie otrzymywać w leczeniu podtrzymującym dawkę dobową 1 mg (4 tabletki produktu leczniczego Mayzent 120 tabletek powlekanych a 0,25 mg), a pozostałe 87,8% - standardową dawkę 2 mg / dobę (1 tabletkę produktu leczniczego Mayzent 28 tabletek powlekanych a 2 mg).

Zgodnie z wnioskowanymi cenami produktu Mayzent, koszt za dzień terapii w okresie zwiększania dawki różni się od dziennego kosztu terapii podtrzymującej, w związku z czym koszt siponimodu w pierwszym roku oraz w drugim i kolejnych latach obliczono oddzielnie. Średnie zużycie poszczególnych prezentacji produktu Mayzent oraz średnie koszty rocznej terapii obliczone przy założeniu stosowania siponimodu przez 365,25 dni w roku oraz stosowania dawki 1 mg/dobę u 12,2% pacjentów, przedstawia Tabela 36.

Tabela 36. Roczne zużycie i koszt siponimodu.

Rok	Liczba opakowań 12 tab. a 0,25 mg	Liczba opakowań 28 tab. a 2 mg	Liczba opakowań 120 tab. a 0,25 mg	Koszt – bez RSS	Koszt – z RSS
Rok 1	█	█	█	█	█
Rok 2+	█	█	█	█	█

Koszt refundacji produktu leczniczego Mayzent podanego w rocznym cyklu modelu wynosi:

- w wariantcie bez RSS – █
- w wariantcie z RSS – █

Leki stosowane w programach lekowych są bezpłatne dla świadczeniobiorców, w związku z czym przedstawione koszty przyjęto w każdej z rozważanych perspektyw analizy (PPP; PPP+P; społeczna).

Koszty leku naliczono w ramieniu siponimodu w okresie aktywnego leczenia, tj. w fazie „on treatment” modelu (zob. Rozdział 4.7).

4.10.2 Koszty monitorowania terapii w programie lekowym

Na koszty monitorowania i diagnostyki w trakcie leczenia siponimodem składają się wizyty monitorujące w programie lekowym oraz ryczałt za diagnostykę w programie. Zgodnie z projektem opisu wnioskowanego programu lekowego, monitorowanie leczenia siponimodem będzie wymagać wykonania badań przy kwalifikacji do programu, a następnie co 3-12 miesięcy w zależności od rodzaju diagnostyki (*PL Siponimod 2020*). Koszty wizyt ambulatoryjnych związanych z wydaniem leku oraz zleceniem badań diagnostycznych uwzględniono oddzielnie w Rozdziale 4.10.3.

Koszty diagnostyki w programie określono na podstawie Katalogu ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych (zał. 2 do *NFZ 16/2020/DGL*). Roczny ryczałt za diagnostykę w obecnie realizowanych programach leczenia stwardnienia rozsianego (B.29 i B.46) wynosi 1 671 zł (zob. Tabela 37).

Tabela 37. Koszt roczny monitorowania leczenia w ramach programów lekowych B.29 i B.46, w przeliczeniu na jednego pacjenta (zał. 2 do *NFZ 16/2020/DGL*).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny	Uwagi
5.08.08.0000036	Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego	1 671 zł *	Rozliczane proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia pacjenta w programie:
5.08.08.0000053	Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego	1 671 zł *	- rozliczane jednorazowo raz w roku proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia pacjenta w programie lub

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny	Uwagi
			- rozliczane w częściach wykonanych nie więcej niż do kwoty określonej (suma części ryczałtu wykazywanych w ciągu roku daje nie więcej niż 1).

* 1 671 pkt NFZ; cena punktu = 1 zł.

Pomimo różnic w częstotliwości oraz liczbie poszczególnych świadczeń związanych z kwalifikacją do leczenia oraz monitorowaniem terapii poszczególnymi lekami, ryczałt roczny w ramach programów lekowych B.29 i B. 46 został ustalony na tym samym poziomie dla wszystkich DMT (zał. 2 do NFZ 16/2020/DGL). Wobec powyższego w analizie podstawowej przyjęto, że ryczałt roczny obejmujący koszt badań diagnostycznych podczas kwalifikacji i monitorowania terapii siponimodem będzie ustalony na poziomie obowiązującego ryczałtu w istniejących programach leczenia stwardnienia rozsianego (1 671 zł). Koszt ten naliczono w ramieniu siponimodu w każdym cyklu przebywania kohorty chorych na aktywnym leczeniu.

W analizie wrażliwości testowano dodatkowo scenariusz zakładający, że ze względu na wymaganą diagnostykę genetyczną podczas kwalifikacji do leczenia siponimodem (ocena polimorfizmu genu CYP2C9), koszt diagnostyki w ramieniu siponimodu będzie wyższy niż w przypadku innych DMT. W wariancie tym, do ryczałtu za diagnostykę (1 671 zł) doliczono jednorazowo koszt oceny aktywności cytochromu P450 2C9 w wysokości 675 zł, tj. średniej z zakresu kosztów badania odnalezionych w cennikach komercyjnych wybranych świadczeniodawców (660-690 zł¹).

4.10.3 Koszty podania siponimodu

Produkt leczniczy Mayzent jest stosowany doustnie w postaci tabletek powlekanych i może być przyjmowany przez pacjenta samodzielnie w domu. Wizyty ambulatoryjne związane z wydaniem zapasu leku pacjentowi mogą być rozliczone poprzez świadczenia z Katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe (zał. 1 do NFZ 16/2020/DGL), zob. Tabela 37.

Tabela 38. Świadczenia związane z wydaniem siponimodu (zał. 1 do NFZ 16/2020/DGL).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Koszt
5.08.08.0000036	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16 zł *

¹ Na podstawie danych z cenników:

<https://przychodnia-floris.pl/wp-content/uploads/2018/02/cennik2018Lab2.pdf>

http://wcm-remedium.pl/wp-content/uploads/2019/12/Cennik-ALAB-GR-IV_2019-10.pdf

<https://vitalife.care/wp-content/uploads/Cennik-badan-VITALIFE-v2.pdf>

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Koszt
5.08.07.0000026	przyjęcie pacjenta raz na 3 miesiące w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	324,48 zł *

* 108,16 / 324,48 pkt NFZ; cena punktu = 1 zł.

W analizie przyjęto, że u pacjenta będzie rozliczane jedno świadczenie „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” z częstotliwością raz na miesiąc, w ramach którego pacjentowi zostanie wydany zapas leku wystarczający na 4 tygodnie terapii (1 opakowanie); alternatywnie możliwe jest rozliczenie świadczenia „przyjęcie pacjenta raz na 3 miesiące w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” raz na kwartał. W obu przypadkach roczny koszt wizyt wynosi 1 297,92 zł (odpowiednio 12 wizyt × 108,16 zł lub 4 wizyty × 324,48 zł).

W ramach uwzględnionych świadczeń możliwe jest również zlecenie badań diagnostycznych, w związku z czym w kosztach monitorowania leczenia (zob. Rozdział 4.10.2) nie naliczono kosztów dodatkowych wizyt.

Koszty wizyt ambulatoryjnych związanych z wydaniem leku i monitorowaniem terapii w programie naliczono w ramieniu siponimodu w okresie aktywnego leczenia, tj. w fazie „on treatment” modelu (zob. Rozdział 4.7).

4.10.4 Koszty stanów zdrowia

Poza kosztami związanymi ze stosowaniem aktywnego leczenia modyfikującego przebieg choroby, w modelu uwzględniono koszty niepełnosprawności obejmujące m.in. koszty leczenia objawowego (inne leki, hospitalizacje, wizyty, konsultacje, badania diagnostyczne), koszty opieki nieformalnej oraz koszty utraconej produktywności chorych. Koszty te wprowadzono w modelu oddzielnie dla każdego stanu zdrowotnego, co jest uzasadnione udowodnionym dodatnim związkiem między stopniem niesprawności wg EDSS a kosztem choroby (m.in. *Kobelt 2006*).

W ramach szybkiego przeglądu polskich analiz kosztów choroby odnaleziono dwa względnie aktualne badania, w których przedstawiono oszacowania kosztów niepełnosprawności w stanach zdrowotnych zależnych od EDSS (*Szmarło 2014* i *Selmaj 2017*). W analizie podstawowej wykorzystano dane z badania *Selmaj 2017*. Jest to jedno z szesnastu badań przeprowadzonych w różnych krajach Europy, których celem było zebranie danych dotyczących kosztów choroby, jakości życia oraz zużycia zasobów związanych z przebiegiem stwardnienia rozsianego. W polskiej części badania wzięło udział 411 pacjentów ze zdiagnozowanym stwardnieniem rozsianym, zarejestrowanych w Polskim Towarzystwie Stwardnienia

Rozsianego oraz Fundacji NeuroPozytywni. W ocenie kosztów stwardnienia przyjęto perspektywę społeczną; w szczególności, bezpośrednio koszty medyczne odzwierciedlały łączne wydatki płatnika publicznego i pacjenta.

Badanie *Selmaj 2017* uznano za najważniejsze źródło danych, gdyż cechowało się większą aktualnością (dane kosztowe przedstawione w badaniu pochodzą z 2015 roku), dużą liczebnością badanej populacji, szerokim spektrum uwzględnionych kosztów oraz dostępnością wyników w podziale na stopnie niepełnosprawności wg EDSS. Istotnym ograniczeniem drugiego z potencjalnych źródeł danych (*Szmurło 2014*), poza mniejszą aktualnością oszacowań (dane kosztowe wg stanu na 2012 r.), jest wykorzystanie czeskich danych o zużyciu zasobów i ekstrapolacja na warunki polskie przy uwzględnieniu polskich cen jednostkowych leków i świadczeń. W związku z tym, zestaw kosztów z badania *Szmurło 2014* testowano jedynie w analizie wrażliwości.

W żadnym z badań nie rozróżniono kosztów ze względu na postać choroby, w związku z czym w analizie przyjęto, że koszty niepełnosprawności dla SPMS będą takie same jak dla stwardnienia rozsianego ogółem.

W analizie kosztów *Selmaj 2017* uwzględniono następujące kategorie kosztów niepełnosprawności:

- Koszty bezpośrednie medyczne, ponoszone przez płatnika publicznego i pacjentów:
 - Koszty hospitalizacji i jednodniowych przyjęć
 - Koszty rehabilitacji
 - Koszty opieki ambulatoryjnej (konsultacje, diagnostyka)
 - Koszty leków (DMT oraz innych niż DMT)
- Koszty bezpośrednie niemedyczne
 - Koszty opieki formalnej (opieka domowa, transport)
 - Koszty zakupu wyposażenia medycznego
 - Koszty opieki nieformalnej
- Koszty pośrednie
 - Koszty krótkotrwałej nieobecności w pracy (np. urlop chorobowy)
 - Koszty długotrwałej nieobecności w pracy (np. wczesna emerytura).

W dalszej części analizy, koszty bezpośrednie niemedyczne oraz koszty pośrednie traktowano jako koszty społeczne i uwzględniano wyłącznie z perspektywy społecznej.

Ze względu na brak refundacji leków modyfikujących przebieg choroby we wskazaniu SPMS w Polsce, w niniejszej analizie pominięto kategorię kosztów „leki DMT” z analizy *Selmaj 2017*, uwzględniono natomiast inne rodzaje farmakoterapii.

Koszty jednostkowe w badaniu, aktualne na rok 2015, określono na podstawie katalogów Narodowego Funduszu Zdrowia, wykazu leków refundowanych oraz danych GUS dotyczących wynagrodzeń. Koszty przedstawiono dla stanów EDSS zgodnych z niniejszym modelem (od 0 do 9) oraz dodatkowo dla stanu 6,5. W dalszej analizie przyjęto, że średni koszt w stanie EDSS=6 (tj. w stanie obejmującym zakres $6 \leq \text{EDSS} < 7$) jest równy średniemu kosztowi z badania *Selmaj 2017* dla stanów EDSS = 6 i EDSS = 6,5.

W publikacji *Selmaj 2017*, liczbowe wartości kosztów podano dla trzech kategorii niesprawności:

- Łagodne MS (EDSS od 0 do 3)
- Umiarkowane MS (EDSS od 4 do 6,5)
- Ciężkie MS (EDSS od 7 do 9).

Bardziej szczegółową strukturę kosztów dla każdego z jednostkowych stanów EDSS przedstawiono jedynie na wykresach słupkowych. Wartości z wykresów odczytano na potrzeby wcześniejszej analizy ocenianej przez AOTMIT, dotyczącej zastosowania okrelizumabu w leczeniu RMSS (*AE Ocrevus 2018*; AWA-OT-4331-31/2018). Biorąc pod uwagę, że uwzględnienie w modelu skategoryzowanych kosztów przedstawionych w publikacji *Selmaj 2017* wiązałoby się z utratą informacji odnośnie wpływu niesprawności na koszty w obrębie poszczególnych kategorii, w niniejszej analizie wykorzystano koszty wyznaczone przez autorów *AE Ocrevus 2018* dla każdego z jednostkowych stanów EDSS (koszty te przedstawiono w Załączniku 12.7, Tabela 76). Oryginalne koszty wg stanu na 2015 rok zaktualizowano następnie zgodnie z metodyką przyjętą przez autorów analizy *AE Ocrevus 2018*:

- Bezpośrednie koszty medyczne (tj. koszty uwzględnione z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorców) skorygowano o wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „Zdrowie” na rok 2019
- Koszty społeczne skorygowano o dane dotyczące przeciętnych wynagrodzeń w I-III kwartale 2019 r. oraz kosztów transportu.

Szczegółowe dane dotyczące przyjętych wskaźników korygujących dla poszczególnych kategorii kosztów przedstawiono w Załączniku 12.10.

Pewnym ograniczeniem badania *Selmaj 2017* był brak prezentacji kosztów niepełnosprawności w rozbi-
ciu na koszty płatnika publicznego i pacjentów. Z tego względu, udział pacjentów w łącznych kosztach
bezpośrednich medycznych wyznaczono na podstawie szczegółowej struktury kosztów w badaniu
Szurto 2014. W zależności od stanu EDSS, udział świadczeniobiorców w łącznych wydatkach z perspek-
tywy wspólnej kształtuje się od 0 do 24% (zob. Załącznik 12.8, Tabela 77). Udziały NFZ i pacjentów otrzy-
mane w badaniu *Szurto 2014* przyjęto dla kosztów analogicznych stanów EDSS z badania *Selmaj 2017*.
Po aktualizacji kosztów bezpośrednich i społecznych na obecny rok, koszty niesprawności w podziale na
stan EDSS i perspektywę przedstawiają się następująco (zob. Tabela 76).

Tabela 39. Koszty niesprawności przyjęte w analizie podstawowej (na podst. *Selmaj 2017*).

Perspektywa / EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Bezpośrednie koszty medyczne										
NFZ	4 938	7 525	6 819	8 482	11 796	12 344	11 350	7 588	7 175	12 768
NFZ + pacjent; społeczna	4 938	7 525	6 819	10 111	12 228	13 638	12 110	7 995	9 406	15 755
Bezpośrednie koszty niemedyczne										
Społeczna	418	1 614	2 743	7 268	5 851	9 585	13 125	20 664	35 436	87 992
Koszty pośrednie										
Społeczna	420	4 195	6 153	15 663	22 935	23 494	43 491	47 267	53 978	67 124

W analizie wrażliwości testowano koszty pochodzące z innej odnalezionej analizy kosztów stwardnienia
rozlanego w Polsce (*Szurto 2014*), zaktualizowane z 2012 na 2020 rok przy użyciu tej samej metodyki
jak w analizie podstawowej. Szczegółowe dane i oszacowania przedstawiono w Załączniku 12.8.

4.10.5 Koszty rzutów choroby

Spośród odnalezionych badań kosztów stwardnienia rozlanego w Polsce, dane dotyczące kosztów le-
czenia rzutów choroby zidentyfikowano w jednej publikacji (*Selmaj 2017*). Koszt rzutu w badaniu wyzna-
czono jako średnią 3-miesięczną różnicę kosztów ponoszonych w grupie pacjentów, u których nastąpił
rzut choroby oraz w grupie, w której w tym okresie nie odnotowano rzutu. W oszacowaniu uwzględ-
niono wyłącznie kategorie kosztów uznane za bezpośrednio związane z rzutami choroby, tj. pominięto
m.in. koszty wcześniejszych emerytur oraz leczenia podtrzymującego (DMT). Średni koszt rzutu z per-
spektywy społecznej oszacowano na 3 934 zł (stan na 2015 r.). Bardziej szczegółową strukturę kosztów
rzutu w podziale na wyróżnione kategorie, umożliwiającą wyodrębnienie udziału kosztów bezpośred-
nych oraz społecznych w łącznym koszcie, przedstawiono jedynie na wykresach słupkowych. Wartości z

wykresów odczytano na potrzeby wcześniejszej analizy ocenianej przez AOTMIT, dotyczącej zastosowania okrelizumabu w leczeniu RMSS (*AE Ocrevus 2018*; *AWA-OT-4331-31/2018*); oszacowania te przyjęto jako podstawę dalszych obliczeń. Oryginalne koszty wg stanu na 2015 rok, przedstawione w Załączniku 12.9, Tabela 79, zaktualizowano następnie zgodnie z metodyką przyjętą przez autorów analizy *AE Ocrevus 2018*, analogicznie jak w przypadku szacowania kosztów stanów niesprawności (zob. Rozdział 4.10.4), uwzględniając:

- Wartość skumulowanego indeksu cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) w kategorii „Zdrowie” w latach 2015-2019 dla bezpośrednich kosztów medycznych
- Zmianę przeciętnego wynagrodzenia w latach 2015-2019 dla kosztów społecznych.

Udział kosztów pacjentów w łącznym koszcie rzutu z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów przyjęto na poziomie 7,65%, zgodnie z oszacowaniem autorów analizy *AE Ocrevus 2018* opartym na danych z badania *Szmurło 2014*.

W badaniu *Selmaj 2017* nie przedstawiono danych umożliwiających oszacowanie kosztów rzutu w podziale na rzuty wymagające i niewymagające hospitalizacji, w związku z tym w rozważanym wariantcie przyjęto te same koszty bez względu na nasilenie rzutu. Założenie to nie wpływa jednak istotnie na wyniki analizy, gdyż średnie koszty przedstawione w *Selmaj 2017* obejmują zarówno przypadki wymagające jak i niewymagające hospitalizacji, a zatem stanowią koszt ważony obu typów rzutu, ponadto w obu ramionach leczenia przyjęto ten sam udział rzutów wymagających hospitalizacji (zob. Rozdział 4.8.2.2.2). Niemniej jednak, w ramach analizy scenariuszy testowano dodatkowo wariant ze zróżnicowaniem kosztów rzutów wymagających i niewymagających hospitalizacji. Koszty bezpośrednie medyczne rzutu leczonego szpitalnie przyjęto na poziomie średniej wartości jednostek hospitalizacji w grupie JGP A36 – Choroby demielinizacyjne (3 794,84 zł, zgodnie ze statystykami NFZ dostępnymi na stronie Funduszu), natomiast koszt rzutu leczonego ambulatoryjnie przyjęto na poziomie wyceny świadczenia „W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (kod produktu 5.30.00.0000001)” z katalogu AOS (34 zł; *NFZ 182/2019/DSOZ*). Koszty społeczne w rozważanym wariantcie przyjęto zgodnie z oszacowaniem podstawowym w oparciu o badanie *Selmaj 2017*.

Zestawienie kosztów rzutu z poszczególnych perspektyw analizy w wariantcie podstawowym oraz analizie scenariuszy przedstawia Tabela 40.

Tabela 40. Koszty leczenia rzutu MS w analizie podstawowej i scenariuszu AW.

Wariant analizy	Rodzaj rzutu	Koszt rzutu [zł], perspektywa:			Źródło
		płatnika publicznego (NFZ)	płatnika publicznego (NFZ) + pacjenta	społeczna	
Analiza podstawowa	Wymagający hospitalizacji	1 966	2 129	4 526	<i>Selmaj 2017; AE Ocrevus 2018; aktualizacja na podstawie danych GUS</i>
	Niewymagający hospitalizacji	1 966	2 129	4 526	
Analiza scenariuszy (AW)	Wymagający hospitalizacji	3 795	3 795	6 192	Statystyka JGP (płatnika); <i>Selmaj 2017</i> (społeczne)
	Niewymagający hospitalizacji	34	34	2 431	<i>NFZ 182/2019/DSOZ</i> (płatnika); <i>Selmaj 2017</i> (społeczne)

4.10.6 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Tabela 41 przedstawia oszacowanie kosztów jednostkowych leczenia zdarzeń niepożądanych. Źródłem danych o kosztach jednostkowych były wyceny świadczeń z katalogów ambulatoryjnych i szpitalnych NFZ, inne analizy ekonomiczne dotyczące farmakoterapii stwardnienia rozsianego w Polsce, oraz założenia własne. Dane dotyczące zużywanych zasobów oparto – zgodnie z założeniami modelu globalnego – na innych ocenianych przez NICE analizach ekonomicznych dotyczących stosowania DMT w leczeniu stwardnienia rozsianego. W przypadku, gdy koszty z perspektywy NFZ różnią się od kosztów z perspektywy wspólnej, przedstawiono oszacowania dla każdej z perspektyw oddzielne.

Tabela 41. Koszty jednostkowe leczenia epizodu zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie niepożądane	Epizody łagodne/umiarkowane		Epizody ciężkie	
	Koszt [zł]	Założenie / Źródło	Koszt [zł]	Założenie / Źródło
Bóle głowy	0,00	brak kosztu; na podst. <i>TA533</i>	67,00	Wizyta ambulatoryjna (świadczenie W12 z katalogu AOS; <i>NFZ 182/2019/DSOZ</i>)
Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	0,00	brak kosztu; na podst. <i>TA533</i>	0,00	brak kosztu; na podst. <i>TA533</i>
Zakażenie układu moczowego	1,83 (NFZ) 6,54 zł (NFZ+pacjent)	wizyta u lekarza pierwszego kontaktu + ciprofloksacyna (1 opakowanie produktu Proxacin 250, tabl. powł., 250 mg); na podst. <i>TA533</i>	1 459,68	JGP- L07- zakażenia nerek lub dróg moczowych (średnia wartość jednostek hospitalizacji w 2018 r. na podstawie portalu Statystyki NFZ)
Upadki	0,00	Założono jak dla zawrotów głowy	1 700,04	Założono jak dla zawrotów głowy
Nadciśnienie tętnicze	0,00	Założenie modelu globalnego	0,00	Założenie modelu globalnego

Zdarzenie niepożądane	Epizody łagodne/umiarkowane		Epizody ciężkie	
	Koszt [zł]	Założenie / Źródło	Koszt [zł]	Założenie / Źródło
Zmęczenie	0,00	brak kosztu; na podst. TA533	34,00	Wizyta ambulatoryjna (świadczenie W11 z katalogu AOS; NFZ 182/2019/DSOZ)
Infekcje górnych dróg oddechowych	0,00	wizyta u lekarza pierwszego kontaktu; na podst. TA533	0,00	wizyta u lekarza pierwszego kontaktu; na podst. TA533
Zawroty głowy	0,00	brak kosztu; na podst. TA441	1 700,04	JGP: A33 – Zaburzenia równowagi (średnia wartość jednostek hospitalizacji w 2018 r. na podstawie portalu Statystyki NFZ)
Nudności	0,00	brak kosztu; na podst. TA320	0,00	wizyta u lekarza pierwszego kontaktu; na podst. TA320
Objawy grypopodobne	134,16	<i>Mavenclad AE 2018</i> ; wartość zaktualizowana o CPI w 2019 r.	134,16	<i>Mavenclad AE 2018</i> ; wartość zaktualizowana o CPI w 2019 r.
Biegunka	0,00	brak kosztu; na podst. TA320	0,00	brak kosztu; na podst. TA320
Bóle pleców	0,00	brak kosztu; na podst. TA533	418,00	Wizyta ambulatoryjna (świadczenie W11 z katalogu AOS; NFZ 182/2019/DSOZ) + wizyta fizjoterapeutyczna (świadczenie „wizyta fizjoterapeutyczna” (zał 1n do NFZ 183/2019/DSOZ) + 12 sesji fizjoterapii w warunkach ambulatoryjnych z Katalogu zabiegów fizjoterapeutycznych (zał 1m do NFZ 183/2019/DSOZ)
Podwyższona aktywność AIAT	0,00	brak kosztu; na podst. TA441	0,00	wizyta u lekarza pierwszego kontaktu; na podst. TA441
Bóle kończyn	0,00	brak kosztu; na podst. TA441	0,00	brak kosztu; na podst. TA441
Bóle stawów	34,00	Wizyta ambulatoryjna (świadczenie W11 z katalogu AOS; NFZ 182/2019/DSOZ)	134,00	2 × wizyta ambulatoryjna (świadczenie W12 z katalogu AOS; NFZ 182/2019/DSOZ)
Depresja	144,40 (NFZ) 159,94 (NFZ+pacjent)	<i>Tecfidera AE 2014</i> ; wartość zaktualizowana o CPI w 2015-2019 r.	7 293,05 (NFZ) 7 318,95 (NFZ+pacjent)	<i>Tecfidera AE 2014</i> ; wartość zaktualizowana o CPI w 2015-2019 r.

Roczne koszty leczenia AEs w ramieniu siponimodu obliczono jako sumę iloczynów rocznej częstości występowania (zob. Tabela 19) oraz kosztów jednostkowych poszczególnych zdarzeń (zob. Tabela 41), zakładając, że 93,1% zdarzeń ma nasilenie łagodne/umiarkowane, a 6,9% - ciężkie (**TA533**). Średni koszt zdarzeń niepożądanych oszacowano na █████ zł w każdym roku pozostawiania na terapii siponimodem.

4.11 Podsumowanie kluczowych założeń modelu

Podsumowanie najważniejszych założeń dotyczących struktury i parametrów modelu w analizie podstawowej przedstawiono w poniższych punktach:

- *Populacja badania EXPAND jest reprezentatywna dla populacji leczonej we wnioskowanym programie lekowym:* założenie to jest uzasadnione zbliżonymi kryteriami kwalifikacji do programu i do badania EXPAND. Jedyne istotne kryterium różniące stanowi konieczność występowania aktywnej choroby w programie lekowym, przy braku ww. ograniczenia w badaniu RCT. W modelu wykorzystywano jednak dane nt. skuteczności klinicznej pochodzące z subpopulacji badania EXPAND z aktywnym SPMS, tj. w populacji zgodnej z docelową. Warto również zaznaczyć, że w badaniu EXPAND uczestniczyli także pacjenci z polskich ośrodków, co zwiększa reprezentatywność badanej populacji.
- *Skala EDSS w wiarygodny sposób oddaje problemy związane ze stwardnieniem rozsianym:* Wiele badań pokazało silną korelację pomiędzy EDSS i zużyciem zasobów przez pacjenta czy też jego jakością życia. Skala EDSS jest preferowanym narzędziem oceny niesprawności u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i jest rekomendowana przez Europejską Agencję Leków. Uzależnienie stanów zdrowia od stopnia niesprawności EDSS jest również standardową i akceptowaną przez agencje HTA praktyką modelowania progresji MS.
- *Progresja niesprawności jest modelowana przy pomocy stałej w czasie macierzy prawdopodobieństw przejścia:* podejście to jest zgodne ze stosowanym w poprzednich modelach ekonomicznych we wskazaniu MS, ocenianych przez NICE i AOTMiT.
- *Leczenie siponimodem nie ma wpływu na nasilenie i czas trwania rzutów:* w modelu założono, że odsetek rzutów wymagających hospitalizacji, jak również średnia długość trwania rzutu są jednakowe w grupach siponimodu i BSC, co jest uzasadnione brakiem wiarygodnych dowodów na wpływ DMT na ww. punkty końcowe oraz znikomym wpływem na wyniki analizy ekonomicznej w związku ze stosunkowo niewielką – i zmniejszającą się w czasie – częstością rzutów w postaci SPMS.
- *U chorych z SPMS może występować regresja (spadek EDSS) lub progresja (wzrost EDSS) niesprawności, przy czym efekt leczenia siponimodem jest uwzględniony wyłącznie w odniesieniu do progresji niesprawności:* w ramieniu placebo/BSC badania EXPAND, u pewnego odsetka chorych z niewielkim nasileniem niepełnosprawności (EDSS<5) zaobserwowano dalszą redukcję

stopnia EDSS, w związku z czym w modelu dopuszczono przejścia do niższych stopni niesprawności. W analizie założono jednak konserwatywnie, że względny efekt siponimodu będzie naliczany wyłącznie dla przejść do stanów o wyższym EDSS (tj. związanych z progresją choroby).

- *Pacjenci kończą leczenie siponimodem po osiągnięciu EDSS powyżej 8 lub zwiększenia EDSS o co najmniej 2 punkty w okresie 12 miesięcy:* założenie zgodne z kryteriami kontynuacji leczenia określonymi we wnioskowanym programie lekowym (PL Siponimod 2020).
- *Efekty siponimodu są naliczane wyłącznie w okresie aktywnego leczenia:* w okresie stosowania siponimodu, naturalny przebieg choroby jest korygowany o względny efekt terapii obserwowany w badaniu RCT; natychmiast po zakończeniu aktywnej terapii, prawdopodobieństwa przejść między stanami EDSS i częstości rzutów są naliczane zgodnie z naturalnym przebiegiem choroby tj. na poziomie jak dla BSC.
- *Efekt siponimodu utrzymuje się w czasie aktywnego leczenia:* zmniejszenie efektu leczenia w czasie może występować w przypadku niektórych DMT w wyniku powstania neutralizujących przeciwciał (natalizumab, interferon beta) lub regeneracji układu odpornościowego i nawrotu innych czynników biorących udział w patogenezie stwardnienia rozsianego (alemtuzumab, kladrybina w tabletkach). W przypadku siponimodu, powyższe zjawiska nie zachodzą, w związku z czym nie ma przesłanek do założenia utraty efektu w czasie. Efekt SIP utrzymywał się w ciągu trzech lat leczenia w badaniu EXPAND (Kappos 2018). Założenie braku utraty efektu przyjmowano także w niedawnych analizach wnioskodawcy dla okrelizumabu ocenianych przez NICE i AOTMiT.
- *Nie uwzględniano bezpośrednio wpływu leczenia na przeżycie całkowite:* w modelu nie uwzględniano parametrów skuteczności siponimodu w zakresie redukcji ryzyka zgonu, jednak w analizie podstawowej naliczany jest pośrednio zysk w przeżyciu w ramieniu SIP, co wynika z powiązania śmiertelności ze stopniem niesprawności wg EDSS i jednoczesnego występowania efektu interwencji w zakresie redukcji niesprawności.
- *Rzuty choroby nie mają wpływu na niesprawność pacjentów:* Postęp niesprawności i liczba rzutów choroby są modelowane niezależnie, efekty leczenia odnoszą się osobno do każdego z nich.
- *Częstość występowania zdarzeń niepożądanych jest stała w czasie:* założono, że w okresie stosowania siponimodu, prawdopodobieństwa AEs są stałe w czasie. Nie uwzględniano zdarzeń niepożądanych w okresie leczenia objawowego (zarówno w ramieniu SIP po zakończeniu aktywnej terapii jak i w całym horyzoncie w ramieniu BSC), co jest podejściem konserwatywnym zważywszy, że średni czas spędzony na BSC był dłuższy w ramieniu komparatora.

5 Walidacja modelu

Wytyczne AOTMiT 2016 zalecają, aby w celu oceny wiarygodności o modelowania przeprowadzone zostały następujące walidacje:

- walidacja wewnętrzna modelu, tj. analiza poprawności obliczeń w modelu;
- walidacja konwergencji wyników modelowania, tj. porównanie wyników niniejszej analizy ekonomicznej z wynikami innych analiz ekonomicznych;
- walidacja zewnętrzna wyników modelowania, tj. porównanie niniejszej analizy ekonomicznej z wynikami badań klinicznych o długich okresach obserwacji.

5.1 Walidacja wewnętrzna modelu

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu wykrycia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz wynikających ze struktury modelu. W ramach walidacji wewnętrznej przeprowadzono następujące standardowe procedury testowania:

- przeprowadzono weryfikację poprawności formuł obliczeniowych w modelu (skoroszyt kalkulacyjny Microsoft Excel);
- przeprowadzono analizę kodu (VBA, ang. *Visual Basic for Application*) w model;
- sprawdzono poprawność wyniki przy użyciu zerowych i skrajnych wartości;
- sprawdzono powtarzalność wyników przy identycznych wartościach wejściowych.

Wyniki walidacji dla punktów dotyczących poprawności wyników przedstawia Tabela 42.

Tabela 42. Raport z przeprowadzonej walidacji wewnętrznej modelu.

Przeprowadzony test	Oczekiwany wpływ na wyniki	Potwierdzenie / brak potwierdzenia oczekiwanego wyniku
Zmniejszenie ceny leku Mayzent	Całkowita kwota refundacji za produkt leczniczy Mayzent = 0. Pozostałe koszty bez zmian.	Potwierdzono
Zwiększenie ceny leku Mayzent	Całkowita kwota refundacji za produkt leczniczy Mayzent = dwukrotnie większa niż wartość z analizy podstawowej. Pozostałe koszty bez zmian.	Potwierdzono
Zerowe koszty w stanach EDSS	Całkowite koszty stanów = 0. Pozostałe koszty bez zmian.	Potwierdzono
Zerowe koszty monitorowania	Całkowite koszty monitorowania = 0 Pozostałe koszty bez zmian	Potwierdzono
Zerowe leczenia zdarzeń niepożądanych	Całkowite koszty leczenia zdarzeń niepożądanych = 0. Pozostałe koszty bez zmian.	Potwierdzono

Przeprowadzony test	Oczekiwany wpływ na wyniki	Potwierdzenie / brak potwierdzenia oczekiwanego wyniku
Wszystkie użyteczności równe 0	Wyniki w postaci QALY równe 0.	Potwierdzono
Wszystkie użyteczności równe 1	Uzyskane QALY równe LY	Potwierdzono
Zerowe prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej	Wyższe wyniki QALY i LY. Wyższe koszty.	Potwierdzono
Większe prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej	Niższe wyniki QALY i LY. Niższe koszty.	Potwierdzono
Zmniejszenie SMR	Wyższe wyniki QALY. Wyższe koszty.	Potwierdzono
Zwiększenie SMR	Niższe wyniki QALY i LY. Niższe koszty.	Potwierdzono
Zmniejszenie RR dla SIP (vs placebo) dla ARR	Wyższe wyniki QALY, brak wpływu na LY. Niższe koszty rzutów.	Potwierdzono
Zwiększenie RR dla SIP (vs placebo) dla ARR	Niższe wyniki QALY, brak wpływu na LY. Wyższe koszty rzutów.	Potwierdzono
Zmniejszenie HR dla SIP (vs placebo) dla CDP6M	Wyższe wyniki QALY, brak wpływu na LY.	Potwierdzono
Zwiększenie HR dla SIP (vs placebo) dla CDP6M	Niższe wyniki QALY, brak wpływu na LY.	Potwierdzono
Zmniejszenie prawdopodobieństwa przerwania leczenia	Wyższe wyniki QALY i LY.	Potwierdzono
Zwiększenie prawdopodobieństwa przerwania leczenia	Niższe wyniki QALY i LY.	Potwierdzono
Brak dyskontowania kosztów	Wyższe koszty w porównaniu z analizą podstawową. Brak zmian w wynikach zdrowotnych.	Potwierdzono
Brak dyskontowania wyników	Wyższe wyniki QALY i LY. Brak zmian w kosztach.	Potwierdzono
Zwiększenie stopy dyskontowania kosztów	Niższe koszty w porównaniu z analizą podstawową. Brak zmian w wynikach zdrowotnych.	Potwierdzono
Zwiększenie stopy dyskontowania wyników	Niższe wyniki QALY i LY. Brak zmian w kosztach.	Potwierdzono
Skrócenie horyzontu analizy	Koszty i wyniki (LY, QALY) we wszystkich ramionach nie wyższe niż w analizie podstawowej.	Potwierdzono

Walidacja wskazała na potwierdzenie oczekiwanych wyników przy modyfikacji wartości parametrów wejściowych do modelu.

5.2 Walidacja konwergencji

W celu porównania założeń oraz wyników niniejszej analizy ekonomicznej z założeniami i wynikami przedstawionymi w innych analizach ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania siponimodu, wykonany został przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących zastosowania siponimodu w leczeniu stwardnienia rozsianego (zob. Rozdział 3). Porównania wyników odnalezionych analiz z wynikami otrzymanymi w niniejszej analizie dokonano w Dyskusji (zob. Rozdział 10).

5.3 Walidacja zewnętrzna

Walidację zewnętrzną modelu przeprowadzono na podstawie czterech badań dotyczących długookresowego przebiegu SM, odnalezionych w ramach przeszukania bazy Pubmed; krótką charakterystykę badań przedstawia Tabela 43. Jako że nie odnaleziono badań dotyczących długookresowych wyników stosowania siponimodu, dostępne dane umożliwiły odniesienie się do wyników modelowania wyłącznie dla ramienia komparatora (naturalnego przebiegu choroby). W ramach walidacji uwzględniono najważniejsze zdarzenia kliniczne związane z przebiegiem stwardnienia rozsianego:

- Progresa niesprawności (średnioroczna zmiana EDSS)
- Częstość rzutów stwardnienia rozsianego
- Przeżycie całkowite.

Tabela 43. Badania wykorzystane w walidacji zewnętrznej modelu.

Badanie	Populacja	Wykorzystane dane
<i>Ahrweiller 2019</i>	SPMS	Średnia zmiana częstości rzutów choroby / 10 lat
<i>Kuhle 2015</i>	SPMS	Średnia zmiana stanu EDSS po 3 i 10 latach
<i>Degenhardt 2009</i>	MS	Przeżycie całkowite: średni czas przeżycia od wystąpienia choroby
<i>Scalfari 2013</i>	MS	Przeżycie całkowite: średni wiek w momencie zgonu

Częstość rzutów choroby

Porównanie średniorocznej częstości rzutów (ARR) i rocznej zmiany częstości rzutów w przebiegu SPMS w badaniu *Ahrweiller 2019* oraz w ramieniu BSC modelu ekonomicznego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 44. Walidacja zewnętrzna – częstość rzutów choroby

Źródło	Częstość rzutów / rok	Zmiana częstości rzutów
<i>Ahrweiller 2019</i>	40-50 lat: 0,06	Spadek o 43% na każde 10 lat
	50-60 lat: 0,04	
	≥60 lat: 0,01	
Model ekonomiczny- Ramię BSC	40-50 lat: 0,19	Spadek o 41% na każde 10 lat
	50-60 lat: 0,14	
	≥60 lat: 0,07	

Częstość rzutów w modelu ekonomicznym była kilkukrotnie wyższa niż w kohorcie badania *Ahrweiller 2019*. Wynik ten jest jednak uzasadniony faktem, że populacja modelu ekonomicznego obejmuje pacjentów z aktywnym SPMS, charakteryzującym się znacznie wyższą częstością rzutów, natomiast w badaniu *Ahrweiller 2019* uczestniczyli pacjenci zarówno z aktywnym jak i nieaktywnym SPMS. Względna zmiana częstości rzutów w czasie, jako parametr mniej zależny od postaci SPMS, zapewnia lepszą porównywalność wyników. Wyniki modelowania oraz badania klinicznego są spójne – w obu przypadkach zaobserwowano zmniejszenie się częstości rzutów wraz z wiekiem chorych, średnio o ok. 40% w każdej dekadzie.

Progresja niesprawności

W badaniu *Kuhle 2015* przedstawiono rozkład stopni niesprawności wg EDSS wyjściowo oraz po 3 i 10 latach od rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem interferonu beta. Ze względu na brak wiarygodnych dowodów na skuteczność IFN-beta w zakresie spowolnienia niesprawności, uznano za zasadne odniesienie wyników z badania do ramienia BSC modelu ekonomicznego.

Rozkład EDSS w badaniu przeliczono dla każdego punktu czasowego na średnią wartość EDSS zakładając, że EDSS dla zakresów (np. 4,5-5,5) mieści się przeciętnie pośrodku przedziału. Następnie obliczono średnią zmianę EDSS względem wartości początkowej w 3 i 10 roku leczenia. Wyniki te porównano z wynikami modelowania w ramieniu komparatora dla analogicznych punktów czasowych (zob. Tabela 45).

Tabela 45. Walidacja zewnętrzna – zmiana EDSS.

Źródło	Średnia zmiana EDSS vs baseline – Rok 3	Średnia zmiana EDSS vs baseline – Rok 10
<i>Kuhle 2015</i>	0,63	1,83
Model ekonomiczny- Ramię BSC	0,61	1,73

Średni wzrost EDSS po 3 i 10 latach w badaniu *Kuhle 2015* był porównywalny ze wzrostem EDSS w ramieniu BSC w modelu ekonomicznym, co może dodatkowo przemawiać za brakiem istotnego wpływu interferonu beta na tempo progresji niesprawności.

Przeżycie całkowite

Nie odnaleziono danych dotyczących przeżycia całkowitego w populacji chorych z postacią SPMS, w związku z czym odniesiono się do wyników dla stwardnienia rozsianego ogółem. Dane przedstawione w badaniach *Degenhardt 2009* i *Scalfari 2013* opierają się na przeglądach badań dotyczących śmiertelności w naturalnym przebiegu MS. W ramach walidacji wyznaczono w modelu (w ramieniu komparatora) średni wiek chorych w momencie zgonu oraz średni czas przeżycia od wystąpienia objawów MS do zgonu, przyjmując – zgodnie z charakterystyką wyjściową podgrupy badania *EXPAND* z aktywnym SPMS (*Gold 2019*) – średni początkowy wiek kohorty równy 46,6 r.ż. i średni czas od wystąpienia MS równy 15,6 lat, oraz – zgodnie z wariantem podstawowym analizy – średnią liczbę lat życia na poziomie 21,3 lat. Porównanie wyników modelowania z danymi empirycznymi przedstawia Tabela 46.

Tabela 46. Walidacja zewnętrzna – przeżycie całkowite.

Źródło	Średni wiek w momencie zgonu	Średnie przeżycie od wystąpienia MS
<i>Degenhardt 2009</i>	-	35 lat (24,5-45 lat)
<i>Scalfari 2013</i>	57-77 r.ż.	-
Model ekonomiczny- Ramię BSC	68 r.ż.	37 lat

Dane z badań *Degenhardt 2009* i *Scalfari 2013* wskazują na realistyczną estymację czasu przeżycia pacjentów w modelu – zarówno czas dalszego przeżycia chorych, jak i wiek w momencie zgonu kohorty BSC w modelu znajduje się mniej więcej pośrodku zakresów raportowanych w odnalezionych publikacjach.

Podsumowując, dostępne dane z badań długookresowych wskazują na realistyczne prognozy przebiegu choroby w modelu, przy czym – ze względu na brak długookresowych wyników dla siponimodu – nie była możliwa walidacja wyników inkrementalnych modelu, tj. uzyskanych różnic między produktem Mayzent a leczeniem wyłącznie objawowym.

6 Zestawienie parametrów modelu

6.1 Analiza podstawowa

Zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej, wraz ze wskazaniem źródeł oszacowania, zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 49).

Tabela 47. Zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Charakterystyka początkowa kohorty modelu		
Średni wiek [lata]	■	
Odsetek mężczyzn [%]	■	
Rozkład początkowy stanów EDSS	EDSS 0	Charakterystyka pacjentów w badaniu <i>EXPAND</i> (subpopulacja z aktywnym SPMS; dane z połączonych ramion SIP i PBO)
	EDSS 1	
	EDSS 2	
	EDSS 3	
	EDSS 4	
	EDSS 5	
	EDSS 6	
	EDSS 7	
	EDSS 8	
	EDSS 9	
Model naturalnego przebiegu choroby		
Prawdopodobieństwa przejścia między stanami EDSS podczas leczenia BSC	Zmienna w postaci macierzy prawdopodobieństw przejścia (zob. Tabela 11)	ramię PBO w <i>EXPAND</i> + rejestr London Ontario
Początkowa roczna częstość rzutów	■	Oszacowanie na podstawie badania <i>EXPAND</i> (ARR w ramieniu PBO w podgrupie z aktywnym SPMS) i <i>Tremlett 2010</i> (roczna zmiana ARR)
Roczny spadek rocznej częstości rzutów	5,07%	na podst. <i>Tremlett 2010</i>
Odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji podczas rzutu	■	Badanie <i>EXPAND</i>
Czas trwania rzutu wymagającego hospitalizacji pacjenta [dni]	■	Dane z połączonych ramion PBO i SIP w badaniu <i>EXPAND</i>
Czas trwania rzutu niewymagającego hospitalizacji pacjenta [dni]	■	
EDSS 0	1,0000	<i>Pokorski 1997</i>
EDSS 1	1,4316	

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Standaryzowany wskaźnik śmiertelności (SMR)	EDSS 2	1,6002
	EDSS 3	1,6372
	EDSS 4	1,6740
	EDSS 5	1,8420
	EDSS 6	2,2726
	EDSS 7	3,0972
	EDSS 8	4,4472
	EDSS 9	6,4540
Umieralność w populacji ogólnej	Zmienna tabelaryczna (zob. Tabela 14)	Tablice trwania życia w Polsce w 2018 r. (dane GUS)
Model przebiegu choroby podczas leczenia siponimodem		
Hazard względny dla progresji niesprawności (CDP6M); SIP vs PBO	0,63	Badanie <i>EXPAND</i> (subpopulacja z aktywnym SPMS)
Ryzyko względne dla częstości rzutów (ARR); SIP vs PBO	0,539	Badanie <i>EXPAND</i> (subpopulacja z aktywnym SPMS)
Czas utrzymywania się efektu aktywnej terapii	Do zakończenia leczenia siponimodem	Założenie popartem mechanizmem działania leku oraz wynikami badania <i>EXPAND</i>
Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych podczas leczenia siponimodem	Zmienna tabelaryczna (zob. Tabela 19)	Badanie <i>EXPAND</i> (na podst. <i>Kappos 2018</i>)
Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych podczas leczenia siponimodem	Bóle głowy	5,08%
	Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	4,74%
	Zakażenie układu moczowego	4,21%
	Upadki	4,04%
	Nadciśnienie tętnicze	3,62%
	Zmęczenie	3,13%
	Infekcje górnych dróg oddechowych	2,84%
	Zawroty głowy	2,33%
	Nudności	2,30%
	Grypa	2,27%
	Biegunka	2,17%
	Bóle pleców	2,07%
	Podwyższona aktywność AIAT	2,01%
	Bóle kończyn	1,85%
	Bóle stawów	1,51%
Depresja	1,51%	

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło	
Wartość EDSS, powyżej której następuje zakończenie leczenia siponimodem	8	Zgodnie z projektem programu lekowego (PL Siponimod 2020)	
Roczny wzrost wartości EDSS, przy której następuje zakończenie leczenia siponimodem	≥2	Zgodnie z projektem programu lekowego (PL Siponimod 2020)	
Roczne prawdopodobieństwo zakończenia leczenia z innych przyczyn niż skuteczność	2,61%	Na podstawie odsetka chorych, którzy zakończyli leczenie SIP z powodu AEs w badaniu EXPAND (na podst. Kappos 2018)	
Użyteczności			
Użyteczności stanów zdrowia	EDSS 0	0,825	Orme 2007
	EDSS 1	0,754	Orme 2007
	EDSS 2	0,660	Orme 2007
	EDSS 3	■	Badanie EXPAND
	EDSS 4	■	Badanie EXPAND
	EDSS 5	■	Badanie EXPAND
	EDSS 6	■	Badanie EXPAND
	EDSS 7	■	Badanie EXPAND
	EDSS 8	-0,094	Orme 2007
	EDSS 9	-0,240	Orme 2007
Utrata użyteczności związana z wystąpieniem rzutu wymagającego hospitalizacji	■	Badanie EXPAND	
Utrata użyteczności związana z wystąpieniem rzutu niewymagającego hospitalizacji	■	Badanie EXPAND	
Utrata użyteczności opiekunów (uwzględniona wyłącznie z perspektywy społecznej)	EDSS 0	-0,000	TA127
	EDSS 1	-0,001	
	EDSS 2	-0,003	
	EDSS 3	-0,009	
	EDSS 4	-0,009	
	EDSS 5	-0,020	
	EDSS 6	-0,027	
	EDSS 7	-0,053	
	EDSS 8	-0,107	
	EDSS 9	-0,140	
Utrata użyteczności związana z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych	Zmienna tabelaryczna (zob. Tabela 30)	zob. Tabela 30	
Czas trwania utraty użyteczności związanej z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych	Zmienna tabelaryczna (zob. Tabela 30)	zob. Tabela 30	
Odsetek zdarzeń niepożądanych o nasileniu łagodnym/umiarkowanym	93,1%	TA533	

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Koszty i zużyte zasoby		
Roczne koszty siponimodu [zł]	z RSS	Na podstawie schematu dawkowania we wnioskowanym programie lekowym oraz RSS dla produktu Mayzent proponowanego przez wnioskodawcę
	bez RSS	Na podstawie schematu dawkowania we wnioskowanym programie lekowym oraz cen urzędowych produktu Mayzent proponowanych przez wnioskodawcę
Roczne koszty wizyt ambulatoryjnych w programie [zł]	1 297,92	Założono rozliczenie świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” co miesiąc lub alternatywnie świadczenia „przyjęcie pacjenta raz na 3 miesiące w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” raz na kwartał (zał. 1 do NFZ 16/2020/DGL)
Roczne koszty ryczałtu za diagnostykę w programie [zł]	1 671,00	Założono na poziomie ryczałtu obowiązującego w istniejących programach leczenia MS (B.29 i B.46) (zał. 2 do NFZ 16/2020/DGL)
Bezpośrednie koszty medyczne/ rok [zł] (perspektywa płatnika publicznego)	EDSS 0	4 938
	EDSS 1	7 525
	EDSS 2	6 819
	EDSS 3	8 482
	EDSS 4	11 796
	EDSS 5	12 344
	EDSS 6	11 350
	EDSS 7	7 588
	EDSS 8	7 175
Bezpośrednie koszty medyczne/ rok [zł] (perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta oraz perspektywa społeczna)	EDSS 0	4 938
	EDSS 1	7 525
	EDSS 2	6 819
	EDSS 3	10 111
	EDSS 4	12 228
	EDSS 5	13 638
	EDSS 6	12 110
	EDSS 7	7 995
	EDSS 8	9 406
EDSS 9	15 755	
EDSS 0	418	

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Bezpośrednie koszty niemedyczne/ rok [zł] (uwzględnione z perspektywy społecznej)	EDSS 1	1 614
	EDSS 2	2 743
	EDSS 3	7 268
	EDSS 4	5 851
	EDSS 5	9 585
	EDSS 6	13 125
	EDSS 7	20 664
	EDSS 8	35 436
	EDSS 9	87 992
Koszty pośrednie/ rok [zł] (uwzględnione z perspektywy społecznej)	EDSS 0	420
	EDSS 1	4 195
	EDSS 2	6 153
	EDSS 3	15 663
	EDSS 4	22 935
	EDSS 5	23 494
	EDSS 6	43 491
	EDSS 7	47 267
	EDSS 8	53 978
Koszt wystąpienia rzutu choroby (wymagającego lub niewymagającego hospitalizacji) [zł]	Perspektywa płatnika publicznego	1 966
	Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów	2 129
	Perspektywa społeczna	4 526
Roczny koszt leczenia zdarzeń niepożądanych podczas terapii siponimodem [zł]	26,40	Na podstawie rocznej częstości występowania (Tabela 19) i kosztów jednostkowych (Tabela 41) poszczególnych AEs
Parametry globalne modelu		
Stopa dyskontowania kosztów	5% / rok	Wytyczne AOTMiT 2016
Stopa dyskontowania efektów klinicznych	3,5% / rok	Wytyczne AOTMiT 2016
Długość cyklu modelu	1 rok	Założenie własne, zgodne z innymi analizami we wskazaniu MS
Horyzont czasowy	Dożywni (54 lata)	Zgodnie z AOTMiT 2016

6.2 Deterministyczna analiza wrażliwości (AW)

Tabela 48 zawiera zestawienie scenariuszy testowanych w ramach deterministycznej analizy wrażliwości.

Tabela 48. Zestawienie założeń i wartości parametrów wejściowych w analizie scenariuszy.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Stopa dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych	5% (koszty) 3,5% (wyniki)	Brak dyskontowania kosztów i wyników	Wytyczne AOTMiT 2016
Horyzont czasowy [lat]	Dożywotni (54 lata)	20 lat	Wytyczne AOTMiT 2016
		35 lat	
Modelowanie częstości rzutów choroby	Jako funkcja czasu	Jako funkcja stanu pacjenta wg skali EDSS	Alternatywny sposób modelowania częstości rzutów
Naturalna progresja niesprawności: prawdopodobieństwa przejść między stanami EDSS	Macierz przejść na podst. badania EXPAND + rejestru London Ontario Canada	Macierz przejść na podst. rejestru London Ontario Canada	Alternatywne źródła danych dostępne w literaturze
		Macierz przejść na podst. rejestru British Columbia	Alternatywne źródła danych dostępne w literaturze
		Macierz przejść na podst. rejestru MSBase	Alternatywne źródła danych dostępne w literaturze
Standaryzowany wskaźnik śmiertelności (SMR)	Jako funkcja stanu pacjenta wg skali EDSS (zob. Tabela 15)	2,80 (stały w czasie, niezależny od EDSS)	Alternatywny sposób modelowania śmiertelności (<i>Manouchehrina 2016</i>)
Punkt końcowy oceny progresji niesprawności	CDP6M	CDP3M	Alternatywna definicja progresji niesprawności w badaniach RCT; uzasadnienie wyboru podstawowego źródła danych – zob. Rozdział 4.8.3.1
Długotrwała utrata efektu siponimodu	Brak utraty efektu w trakcie leczenia	utrata 25% efektu po 2 latach i 50% po 5 latach	Konserwatywny wariant zakładający stopniową utratę efektu aktywnego leczenia, uwzględniany w większości modeli dla innych DMT w leczeniu RRMS
Zestaw użyteczności stanów zdrowia wg EDSS	EXPAND + Orme 2007 Zob. Tabela 26	Orme 2007 Zob. Tabela 27	

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
		<i>Hawton 2016 + Orme 2007</i> Zob. Tabela 27	Zgodnie z wytycznymi <i>AOTMiT 2016</i> , należy testować alternatywne zestawy użyteczności, określone np. w oparciu o przegląd systematyczny użyteczności
		<i>Selmaj 2017</i> Zob. Tabela 27	
Utrata użyteczności z powodu rzutu choroby	██████████	-0,071 (<i>Orme 2007</i>) -0,066 (<i>Ruutiainen 2016</i>)	Zgodnie z wytycznymi <i>AOTMiT 2016</i> , należy testować alternatywne zestawy użyteczności, określone np. w oparciu o przegląd systematyczny użyteczności
Utrata użyteczności opiekunów (perspektywa społeczna)	Uwzględniono (<i>TA111</i>) Zob. Tabela 31	Uwzględniono (<i>Acaster 2013</i>) Zob. Tabela 31	Uwzględnienie użyteczności opiekunów zostało zaakceptowane przez NICE w ramach innych wniosków we wskazaniu MS (np. <i>TA493</i>)
		Nie uwzględniono	Konserwatywny wariant bez uwzględnienia użyteczności opiekunów
Koszty stanów zdrowia wg EDSS	Na podstawie <i>Selmaj 2017</i>	Na podstawie <i>Szmurło 2014</i> Zob. Tabela 78	Alternatywne źródło dotyczące kosztów leczenia choroby w Polsce, zidentyfikowane w ramach szybkiego przeglądu literatury; szczegółowe uzasadnienie wyboru podstawowego źródła kosztów – zob. Rozdział 4.10.4.
Koszty rzutów choroby	Na podstawie <i>Selmaj 2017</i> Zob. Tabela 40	Na podstawie danych NFZ (+ koszty pośrednie z <i>Selmaj 2017</i>) Zob. Tabela 40	Wariant ze zróżnicowaniem kosztów rzutu wymagającego i nie wymagającego hospitalizacji
Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia siponimodem	2,61% (z przyczyn innych niż skuteczność) Ponadto zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności (osiągnięcie EDSS>8 lub wzrost EDSS≥2 w ciągu 12 mies.)	6,37% Ponadto zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności (osiągnięcie EDSS>8)	Alternatywny wariant modelowania czasu leczenia, z uwzględnieniem ryzyka zakończenia leczenia w badaniu <i>EXPAND</i> z dowolnej przyczyny

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Koszt diagnostyki w programie leczenia siponimodem	Na poziomie ryczałtu za diagnostykę w programach leczenia RRMS (1 671 zł / rok)	Na poziomie ryczałtu za diagnostykę w programach leczenia RRMS (1 671 zł/rok), z dodatkowym doliczeniem (jednorazowo w pierwszym roku) kosztu oceny polimorfizmu CYP2C9 (675 zł)	Alternatywny wariant zakładający, że koszt diagnostyki we wnioskowanym programie będzie wyższy niż dla innych DMT

Ponadto, w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany pojedynczych zmiennych modelu (w zakresie $\pm 10\%$ odchylenia od wartości podstawowych) na wyniki analizy. Zestawienie uwzględnionych parametrów oraz ich wartości przyjętych w AW przedstawiono w Załączniku 12.11 (Tabela 82). Ze względu na znaczną liczbę testowanych zmiennych, w rozdziale z wynikami analizy ograniczono się do prezentacji pięciu parametrów, których modyfikacja powodowała największą zmianę zysku monetarnego netto (NMB) ocenianej interwencji.

6.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

Tabela 49 przedstawia parametry modelu wraz z ich rozkładami użytymi w probabilistycznej analizie wrażliwości. W przypadku niektórych zmiennych, dla których nie było możliwe wiarygodne określenie zmienności (np. koszty), założono błąd standardowy na poziomie 10% wartości oczekiwanej danej zmiennej.

Tabela 49. Zestawienie rozkładów prawdopodobieństwa dla parametrów modelu ekonomicznego w probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA).

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Rozkład w PSA	Parametry rozkładu
Charakterystyka początkowa kohorty modelu			
EDSS 0	0,00%	Dirichleta	$\alpha_1 = 0$
EDSS 1	0,00%		$\alpha_2 = 0$
EDSS 2	0,64%		$\alpha_3 = 6$
EDSS 3	8,61%		$\alpha_4 = 86$
EDSS 4	17,87%		$\alpha_5 = 179$
EDSS 5	17,22%		$\alpha_6 = 172$
EDSS 6	55,53%		$\alpha_7 = 555$
EDSS 7	0,13%		$\alpha_8 = 1$
EDSS 8	0,00%		$\alpha_9 = 0$
EDSS 9	0,00%		$\alpha_{10} = 0$
Model naturalnego przebiegu choroby			
Początkowa roczna częstość rzutów	■	Log-normalny	■
Roczny spadek rocznej częstości rzutów	5,07%	Log-normalny	$\alpha = -2,99, \beta = 0,10$
Odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji podczas rzutu	■	Beta	■
EDSS 0	1,0000	Log-normalny	$\alpha = 0,00, \beta = 0,10$
EDSS 1	1,4316	Log-normalny	$\alpha = 0,35, \beta = 0,10$

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Rozkład w PSA	Parametry rozkładu	
Standaryzowany wskaźnik śmiertelności (SMR)	EDSS 2	1,6002	Log-normalny	$\alpha = 0,47, \beta = 0,10$
	EDSS 3	1,6372	Log-normalny	$\alpha = 0,49, \beta = 0,10$
	EDSS 4	1,6740	Log-normalny	$\alpha = 0,51, \beta = 0,10$
	EDSS 5	1,8420	Log-normalny	$\alpha = 0,61, \beta = 0,10$
	EDSS 6	2,2726	Log-normalny	$\alpha = 0,82, \beta = 0,10$
	EDSS 7	3,0972	Log-normalny	$\alpha = 1,13, \beta = 0,10$
	EDSS 8	4,4472	Log-normalny	$\alpha = 1,49, \beta = 0,10$
	EDSS 9	6,4540	Log-normalny	$\alpha = 1,86, \beta = 0,10$
	Model przebiegu choroby podczas leczenia siponimodem			
Hazard względny dla progresji niesprawności (CDP6M); SIP vs PBO	0,63	Beta	$\alpha = 0,16, \beta = -0,47$	
Ryzyko względne dla częstości rzutów (ARR); SIP vs PBO	0,54	Beta	$\alpha = 0,17, \beta = -0,63$	
Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych podczas leczenia siponimodem	Bóle głowy	5,08%	Beta	$\alpha = 94,87, \beta = 1\ 774,24$
	Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	4,74%	Beta	$\alpha = 95,21, \beta = 1\ 913,30$
	Zakażenie układu moczowego	4,21%	Beta	$\alpha = 95,75, \beta = 2\ 179,33$
	Upadki	4,04%	Beta	$\alpha = 95,92, \beta = 2\ 276,11$
	Nadciśnienie tętnicze	3,62%	Beta	$\alpha = 96,35, \beta = 2\ 567,15$
	Zmęczenie	3,13%	Beta	$\alpha = 96,84, \beta = 2\ 997,04$
	Infekcje górnych dróg oddechowych	2,84%	Beta	$\alpha = 97,13, \beta = 3\ 323,02$
	Zawroty głowy	2,33%	Beta	$\alpha = 97,65, \beta = 4\ 095,78$
	Nudności	2,30%	Beta	$\alpha = 97,68, \beta = 4\ 155,18$
	Grypa	2,27%	Beta	$\alpha = 97,71, \beta = 4\ 216,20$
	Biegunka	2,17%	Beta	$\alpha = 97,81, \beta = 4\ 409,73$
	Bóle pleców	2,07%	Beta	$\alpha = 97,90, \beta = 4\ 620,59$
	Podwyższona aktywność ALAT	2,01%	Beta	$\alpha = 97,97, \beta = 4\ 771,98$
	Bóle kończyn	1,85%	Beta	$\alpha = 98,13, \beta = 5\ 194,63$
	Bóle stawów	1,51%	Beta	$\alpha = 98,48, \beta = 6\ 428,08$
	Depresja	1,51%	Beta	$\alpha = 98,48, \beta = 6\ 428,08$
	Roczne prawdopodobieństwo zakończenia leczenia z innych przyczyn niż skuteczność	2,61%	Beta	$\alpha = 97,36, \beta = 3\ 628,45$

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Rozkład w PSA	Parametry rozkładu	
Użyteczności				
Użyteczności stanów zdrowia	EDSS 0	0,825	Beta	$\alpha = 17,50, \beta = 3,71$
	EDSS 1	0,754	Beta	$\alpha = 24,60, \beta = 8,03$
	EDSS 2	0,660	Beta	$\alpha = 34,00, \beta = 17,52$
	EDSS 3	0,647	Beta	$\alpha = 35,32, \beta = 19,28$
	EDSS 4	0,623	Beta	$\alpha = 37,72, \beta = 22,84$
	EDSS 5	0,594	Beta	$\alpha = 40,60, \beta = 27,76$
	EDSS 6	0,554	Beta	$\alpha = 44,64, \beta = 36,00$
	EDSS 7	0,383	Beta	$\alpha = 61,72, \beta = 99,50$
	EDSS 8	-0,094	Beta	$\alpha = 90,60, \beta = 873,23$
	EDSS 9	-0,240	Beta	$\alpha = 76,00, \beta = 240,67$
Utrata użyteczności związana z wystąpieniem rzutu wymagającego hospitalizacji	■	Beta	■	
Utrata użyteczności związana z wystąpieniem rzutu niewymagającego hospitalizacji	■	Beta	■	
Utrata użyteczności opiekunów (uwzględniona wyłącznie z perspektywy społecznej)	EDSS 0	-0,000	-	-
	EDSS 1	-0,001	Beta	$\alpha = 99,90, \beta = 99\ 800,10$
	EDSS 2	-0,003	Beta	$\alpha = 99,70, \beta = 33\ 133,63$
	EDSS 3	-0,009	Beta	$\alpha = 99,10, \beta = 10\ 912,01$
	EDSS 4	-0,009	Beta	$\alpha = 99,10, \beta = 10\ 912,01$
	EDSS 5	-0,020	Beta	$\alpha = 98,00, \beta = 4\ 802,00$
	EDSS 6	-0,027	Beta	$\alpha = 97,30, \beta = 3\ 506,40$
	EDSS 7	-0,053	Beta	$\alpha = 94,70, \beta = 1\ 692,09$
	EDSS 8	-0,107	Beta	$\alpha = 89,30, \beta = 745,28$
	EDSS 9	-0,140	Beta	$\alpha = 86,00, \beta = 528,29$
Utrata użyteczności związana z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych	Bóle głowy	-0,006	Beta	$\alpha = 99,40, \beta = 16\ 387,90$
	Zakażenie układu moczowego	-0,001	Beta	$\alpha = 99,86, \beta = 72\ 850,14$
	Infekcje górnych dróg oddechowych	-0,004	Beta	$\alpha = 99,59, \beta = 24\ 205,73$
	Grypa	-0,015	Beta	$\alpha = 98,48, \beta = 6\ 398,47$
	Bóle pleców	-0,009	Beta	$\alpha = 99,10, \beta = 10\ 905,68$
	Bóle kończyn	-0,006	Beta	$\alpha = 99,42, \beta = 17\ 092,57$
	Bóle stawów	-0,008	Beta	$\alpha = 99,22, \beta = 12\ 542,80$

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Rozkład w PSA	Parametry rozkładu	
Depresja	-0,070	Beta	$\alpha = 92,98, \beta = 1\ 232,40$	
Koszty i zużyte zasoby				
Roczne koszty wizyt ambulatoryjnych i ryczałtu za diagnostykę w programie [zł]	2 968,92	Log-normalny	$\alpha = 7,99, \beta = 0,10$	
Bezpośrednie koszty medyczne [zł] (perspektywa płatnika publicznego)	EDSS 0	4 938	Log-normalny	$\alpha = 8,50, \beta = 0,10$
	EDSS 1	7 525	Log-normalny	$\alpha = 8,92, \beta = 0,10$
	EDSS 2	6 819	Log-normalny	$\alpha = 8,82, \beta = 0,10$
	EDSS 3	8 482	Log-normalny	$\alpha = 9,04, \beta = 0,10$
	EDSS 4	11 796	Log-normalny	$\alpha = 9,37, \beta = 0,10$
	EDSS 5	12 344	Log-normalny	$\alpha = 9,42, \beta = 0,10$
	EDSS 6	11 350	Log-normalny	$\alpha = 9,33, \beta = 0,10$
	EDSS 7	7 588	Log-normalny	$\alpha = 8,93, \beta = 0,10$
	EDSS 8	7 175	Log-normalny	$\alpha = 8,87, \beta = 0,10$
	EDSS 9	12 768	Log-normalny	$\alpha = 9,45, \beta = 0,10$
Bezpośrednie koszty medyczne [zł] (perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta oraz perspektywa społeczna)	EDSS 0	4 938	Log-normalny	$\alpha = 8,50, \beta = 0,10$
	EDSS 1	7 525	Log-normalny	$\alpha = 8,92, \beta = 0,10$
	EDSS 2	6 819	Log-normalny	$\alpha = 8,82, \beta = 0,10$
	EDSS 3	10 111	Log-normalny	$\alpha = 9,22, \beta = 0,10$
	EDSS 4	12 228	Log-normalny	$\alpha = 9,41, \beta = 0,10$
	EDSS 5	13 638	Log-normalny	$\alpha = 9,52, \beta = 0,10$
	EDSS 6	12 110	Log-normalny	$\alpha = 9,40, \beta = 0,10$
	EDSS 7	7 995	Log-normalny	$\alpha = 8,98, \beta = 0,10$
	EDSS 8	9 406	Log-normalny	$\alpha = 9,14, \beta = 0,10$
	EDSS 9	15 755	Log-normalny	$\alpha = 9,66, \beta = 0,10$
Bezpośrednie koszty niemedyczne [zł] (uwzględnione z perspektywy społecznej)	EDSS 0	418	Log-normalny	$\alpha = 6,03, \beta = 0,10$
	EDSS 1	1 614	Log-normalny	$\alpha = 7,38, \beta = 0,10$
	EDSS 2	2 743	Log-normalny	$\alpha = 7,91, \beta = 0,10$
	EDSS 3	7 268	Log-normalny	$\alpha = 8,89, \beta = 0,10$
	EDSS 4	5 851	Log-normalny	$\alpha = 8,67, \beta = 0,10$
	EDSS 5	9 585	Log-normalny	$\alpha = 9,16, \beta = 0,10$
	EDSS 6	13 125	Log-normalny	$\alpha = 9,48, \beta = 0,10$
	EDSS 7	20 664	Log-normalny	$\alpha = 9,93, \beta = 0,10$
	EDSS 8	35 436	Log-normalny	$\alpha = 10,47, \beta = 0,10$
EDSS 9	87 992	Log-normalny	$\alpha = 11,38, \beta = 0,10$	

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Rozkład w PSA	Parametry rozkładu	
Koszty pośrednie [zł] (uwzględnione z perspektywy społecznej)	EDSS 0	420	Log-normalny	$\alpha = 6,03, \beta = 0,10$
	EDSS 1	4 195	Log-normalny	$\alpha = 8,34, \beta = 0,10$
	EDSS 2	6 153	Log-normalny	$\alpha = 8,72, \beta = 0,10$
	EDSS 3	15 663	Log-normalny	$\alpha = 9,65, \beta = 0,10$
	EDSS 4	22 935	Log-normalny	$\alpha = 10,04, \beta = 0,10$
	EDSS 5	23 494	Log-normalny	$\alpha = 10,06, \beta = 0,10$
	EDSS 6	43 491	Log-normalny	$\alpha = 10,68, \beta = 0,10$
	EDSS 7	47 267	Log-normalny	$\alpha = 10,76, \beta = 0,10$
	EDSS 8	53 978	Log-normalny	$\alpha = 10,89, \beta = 0,10$
Koszt wystąpienia rzutu choroby (wymagającego lub niewymagającego hospitalizacji) [zł]	Perspektywa płatnika publicznego	1 966	Log-normalny	$\alpha = 7,58, \beta = 0,10$
	Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów	2 129	Log-normalny	$\alpha = 7,66, \beta = 0,10$
	Perspektywa społeczna	4 526	Log-normalny	$\alpha = 8,41, \beta = 0,10$
Koszty jednostkowe leczenia zdarzeń niepożądanych podczas terapii siponimodem * [zł]	Bóle głowy	4,62	Log-normalny	$\alpha = 1,53, \beta = 0,10$
	Zakażenie układu moczowego	106,81	Log-normalny	$\alpha = 4,67, \beta = 0,10$
	Upadki	117,30	Log-normalny	$\alpha = 4,76, \beta = 0,10$
	Zmęczenie	2,35	Log-normalny	$\alpha = 0,85, \beta = 0,10$
	Zawroty głowy	117,30	Log-normalny	$\alpha = 4,76, \beta = 0,10$
	Grypa	134,16	Log-normalny	$\alpha = 4,89, \beta = 0,10$
	Bóle pleców	28,84	Log-normalny	$\alpha = 3,36, \beta = 0,10$
	Bóle stawów	40,90	Log-normalny	$\alpha = 3,71, \beta = 0,10$
Depresja	653,91	Log-normalny	$\alpha = 6,48, \beta = 0,10$	

* Koszty ważone częstością występowania łagodnych/umiarkowanych i ciężkich epizodów AEs

7 Wyniki analizy podstawowej

7.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych (analiza podstawowa)

W poniższych tabelach zamieszczono zestawienie zdyskontowanych kosztów w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim, kolejno z perspektywy płatnika publicznego (Tabela 50), płatnika publicznego i świadczeniobiorców (Tabela 51) oraz społecznej (Tabela 52).

Tabela 50. Zestawienie zdyskontowanych kosztów siponimodu oraz BSC z perspektywy płatnika publicznego (PPP).

Kategoria	Siponimod	BSC	Różnica (SIP vs BSC)
Koszty leków (z RSS) [zł]	z RSS	0	
	bez RSS	0	
Koszty wizyt monit. i diagnostyki w programie [zł]	21 566	0	21 566
Koszty zdarzeń niepożądanych [zł]	189	0	189
Koszty leczenia rzutów choroby [zł]	2 447	3 421	-974
Koszty stanów zdrowia (bezpośrednie medyczne) [zł], w tym wg EDSS:	132 588	126 469	6 119
EDSS 0	0	0	0
EDSS 1	0	0	0
EDSS 2	2 443	1 066	1 377
EDSS 3	8 297	4 924	3 373
EDSS 4	17 093	12 556	4 537
EDSS 5	16 135	13 995	2 140
EDSS 6	60 110	56 478	3 632
EDSS 7	3 732	4 365	-633
EDSS 8	22 496	29 802	-7 306
EDSS 9	2 283	3 283	-1 000
Koszty stanów zdrowia (bezpośrednie niemedyce) [zł]	0	0	0
Koszty stanów zdrowia (pośrednie) [zł]	0	0	0
Łączne koszty [zł]	z RSS	129 890	
	bez RSS	129 890	

Tabela 51. Zestawienie zdyskontowanych kosztów siponimodu oraz BSC z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorców (PPP+P).

Kategoria		Siponimod	BSC	Różnica (SIP vs BSC)
Koszty leków (z RSS) [zł]	z RSS	██████	0	██████
	bez RSS	██████	0	██████
Koszty wizyt monit. i diagnostyki w programie [zł]		21 566	0	21 566
Koszty zdarzeń niepożądanych [zł]		192	0	192
Koszty leczenia rzutów choroby [zł]		2 649	3 704	-1 055
Koszty stanów zdrowia (bezpośrednie medyczne) [zł], w tym wg EDSS:		148 257	143 396	4 861
EDSS 0		0	0	0
EDSS 1		0	0	0
EDSS 2		2 443	1 066	1 377
EDSS 3		9 890	5 870	4 020
EDSS 4		17 718	13 016	4 703
EDSS 5		17 827	15 463	2 364
EDSS 6		64 140	60 264	3 876
EDSS 7		3 932	4 600	-667
EDSS 8		29 490	39 068	-9 578
EDSS 9		2 817	4 051	-1 234
Koszty stanów zdrowia (bezpośrednie niemedyczne) [zł]		0	0	0
Koszty stanów zdrowia (pośrednie) [zł]		0	0	0
Łączne koszty [zł]	z RSS	██████	147 100	██████
	bez RSS	██████	147 100	██████

Tabela 52. Zestawienie zdyskontowanych kosztów siponimodu oraz BSC z perspektywy społecznej.

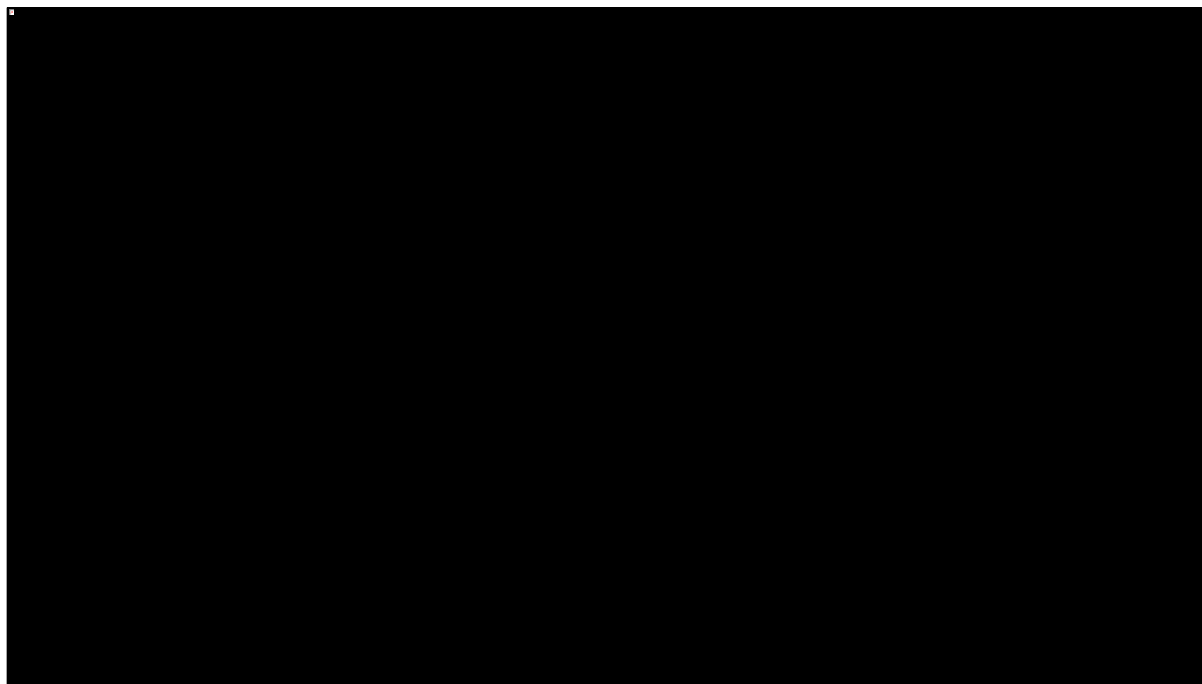
Kategoria		Siponimod	BSC	Różnica (SIP vs BSC)
Koszty leków (z RSS) [zł]	z RSS	██████	0	██████
	bez RSS	██████	0	██████
Koszty wizyt monit. i diagnostyki w programie [zł]		21 566	0	21 566
Koszty zdarzeń niepożądanych [zł]		192	0	192
Koszty leczenia rzutów choroby [zł]		5 632	7 874	-2 242
Koszty stanów zdrowia (bezpośrednie medyczne) [zł], w tym wg EDSS:		148 257	143 396	4 861
EDSS 0		0	0	0
EDSS 1		0	0	0
EDSS 2		2 443	1 066	1 377

Kategoria	Siponimod	BSC	Różnica (SIP vs BSC)
EDSS 3	9 890	5 870	4 020
EDSS 4	17 718	13 016	4 703
EDSS 5	17 827	15 463	2 364
EDSS 6	64 140	60 264	3 876
EDSS 7	3 932	4 600	-667
EDSS 8	29 490	39 068	-9 578
EDSS 9	2 817	4 051	-1 234
Koszty stanów zdrowia (bezpośrednie niemedyczne) [zł], w tym wg EDSS:	235 604	268 749	-33 145
EDSS 0	0	0	0
EDSS 1	0	0	0
EDSS 2	983	429	554
EDSS 3	7 109	4 219	2 890
EDSS 4	8 479	6 228	2 250
EDSS 5	12 528	10 867	1 661
EDSS 6	69 514	65 313	4 201
EDSS 7	10 163	11 888	-1 725
EDSS 8	111 097	147 180	-36 082
EDSS 9	15 731	22 625	-6 894
Koszty stanów zdrowia (pośrednie) [zł], w tym wg EDSS:	516 285	546 170	-29 885
EDSS 0	0	0	0
EDSS 1	0	0	0
EDSS 2	2 205	962	1 243
EDSS 3	15 320	9 092	6 228
EDSS 4	33 233	24 413	8 820
EDSS 5	30 709	26 636	4 072
EDSS 6	230 341	216 421	13 920
EDSS 7	23 247	27 192	-3 945
EDSS 8	169 230	224 194	-54 963
EDSS 9	12 000	17 260	-5 259
Łączne koszty [zł]	z RSS	966 189	
	bez RSS	966 189	

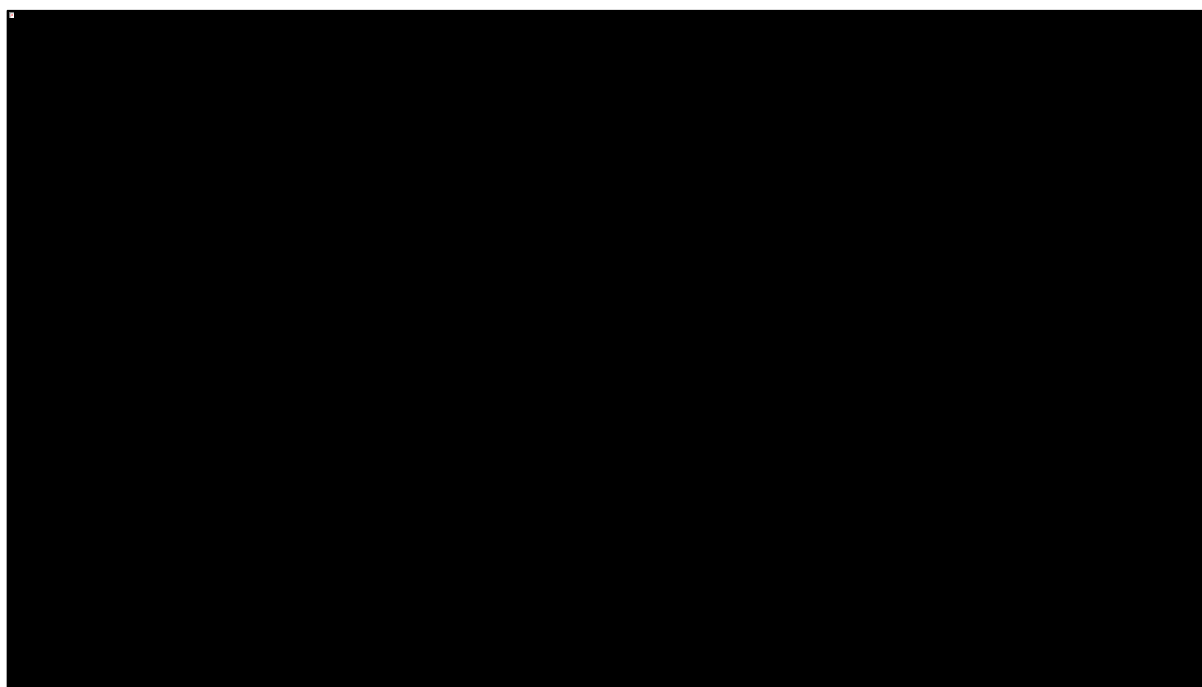
W analizie z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka, koszty refundacji produktu Mayzent [redacted] całkowitych kosztów w ramieniu siponimodu z perspektywy płatnika publicznego (PPP) oraz wspólnej perspektywy NFZ i pacjentów (PPP+P) (Wykres 6). Z kolei w analizie

z perspektywy społecznej, koszty pośrednie stanowiły najistotniejszą składową kosztów zarówno w ramieniu siponimodu (40% kosztów całkowitych), jak i komparatora (57%; zob. Wykres 7).

Wykres 6. Struktura kosztów leczenia; siponimod vs BSC, wariant z uwzględnieniem RSS; perspektywa płatnika publicznego (PPP).



Wykres 7. Struktura kosztów leczenia; siponimod vs BSC, wariant z uwzględnieniem RSS; perspektywa społeczna.



Zestawienie najważniejszych wyników zdrowotnych uzyskanych w modelu w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim, przedstawia Tabela 53.

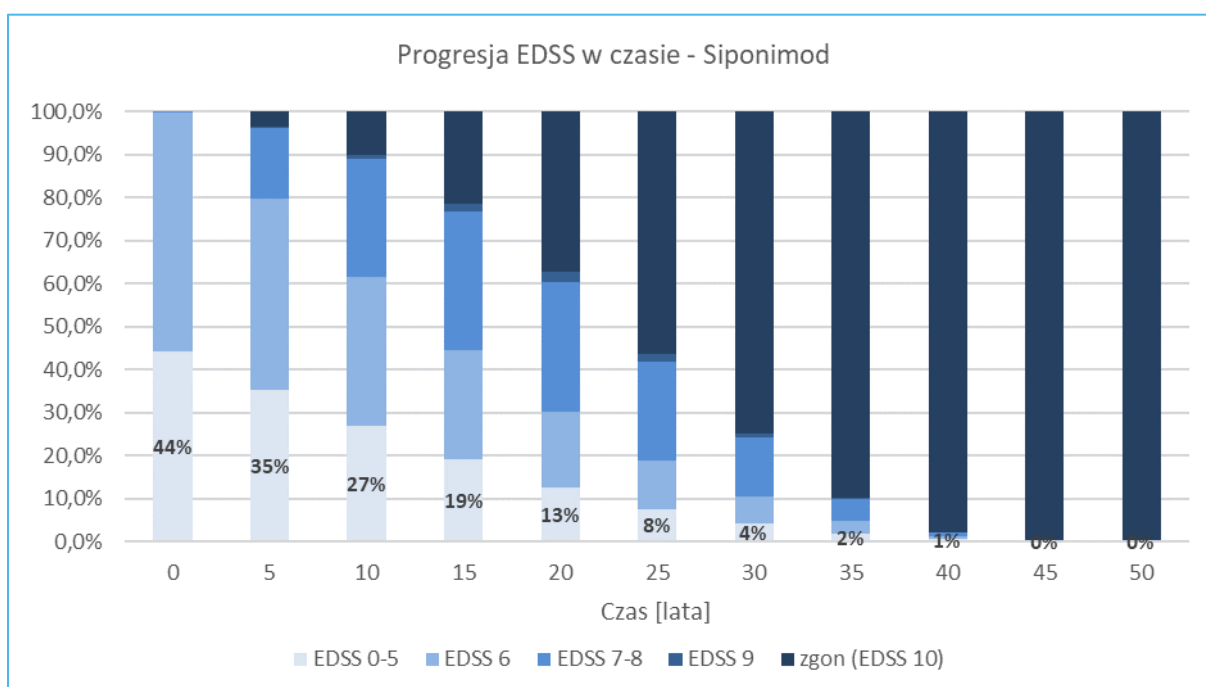
Tabela 53. Zestawienie wyników zdrowotnych siponimodu oraz BSC.

Kategoria	Siponimod	BSC	Różnica (SIP vs BSC)
Lata spędzone w stanach zdrowotnych (niedyskontowane):	22,49	21,60	0,89
EDSS 0	0,00	0,00	0,00
EDSS 1	0,00	0,00	0,00
EDSS 2	0,58	0,24	0,35
EDSS 3	1,50	0,83	0,66
EDSS 4	2,20	1,52	0,67
EDSS 5	2,00	1,64	0,36
EDSS 6	8,25	7,40	0,85
EDSS 7	0,82	0,88	-0,07
EDSS 8	6,72	8,48	-1,76
EDSS 9	0,43	0,59	-0,17
EDSS 0-5	6,28	4,23	2,04
EDSS 6	8,25	7,40	0,85
EDSS 7-8	7,54	9,37	-1,83
EDSS 9	0,43	0,59	-0,17
QALY zgromadzone w stanach zdrowotnych (dyskontowane):	5,94	4,75	1,19
EDSS 0	0,00	0,00	0,00
EDSS 1	0,00	0,00	0,00
EDSS 2	0,27	0,12	0,15
EDSS 3	0,71	0,41	0,30
EDSS 4	1,01	0,73	0,28
EDSS 5	0,87	0,74	0,13
EDSS 6	3,29	3,06	0,23
EDSS 7	0,22	0,25	-0,03
EDSS 8	-0,36	-0,48	0,11
EDSS 9	-0,05	-0,08	0,02
Całkowita liczba rzutów choroby	1,92	2,53	-0,61
Utrata QALY z powodu wystąpienia rzutów choroby (dyskontowana)	-0,01	-0,01	0,00
Utrata QALY z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (dyskontowana)	-0,02	0,00	-0,02

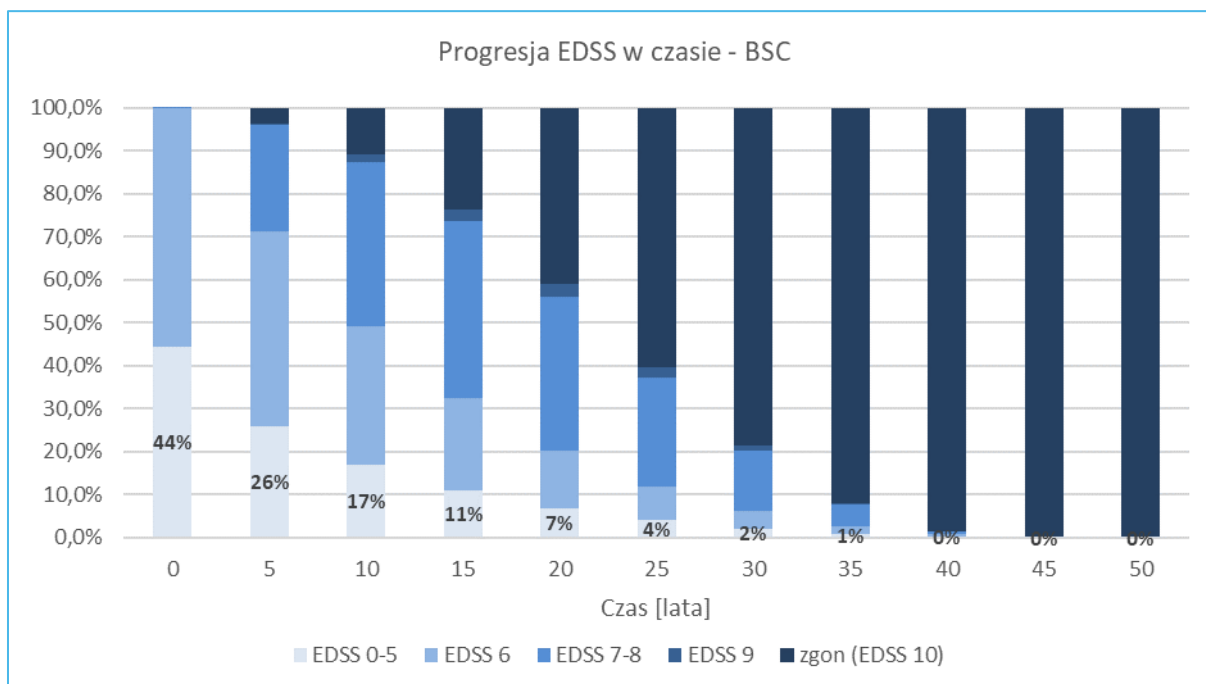
Kategoria		Siponimod	BSC	Różnica (SIP vs BSC)
Utrata QALY opiekunów (dyskontowana)	Perspektywa płatnika / pacjentów	-	-	-
	Perspektywa społeczna	-0,69	-0,81	0,12
Łączna liczba lat życia (niedyskontowana)		22,49	21,60	0,89
Łączna liczba lat życia (dyskontowana)		15,18	14,78	0,40
Łączna liczba QALY (niedyskontowana)	Perspektywa płatnika / pacjentów	8,02	6,10	1,92
	Perspektywa społeczna	6,90	4,81	2,09
Łączna liczba QALY (dyskontowana)	Perspektywa płatnika / pacjentów	5,91	4,74	1,18
	Perspektywa społeczna	5,22	3,93	1,30

W efekcie spowolnienia tempa progresji niesprawności względem naturalnego przebiegu choroby, pacjenci leczeni siponimodem przebywają przeciętnie o 2 lata dłużej w stanach niewielkiej lub umiarkowanej niesprawności (EDSS 0-5). Progresję EDSS w czasie z wyróżnieniem czterech kategorii niesprawności (EDSS 0-5, EDSS 6, EDSS 7-8, EDSS 9), zobrazowano graficznie na poniższych wykresach kolejno dla siponimodu (Wykres 8) i BSC (Wykres 9).

Wykres 8. Zmiana rozkładu kategorii niesprawności w czasie, siponimod.

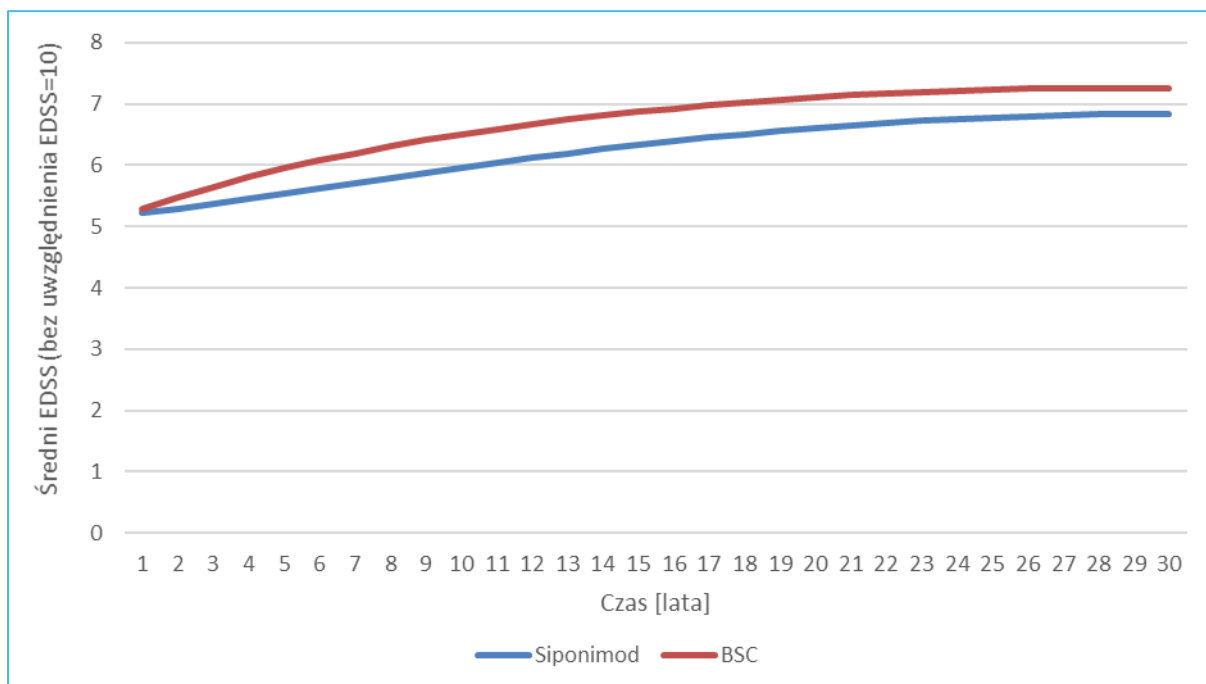


Wykres 9. Zmiana rozkładu kategorii niesprawności w czasie, BSC.

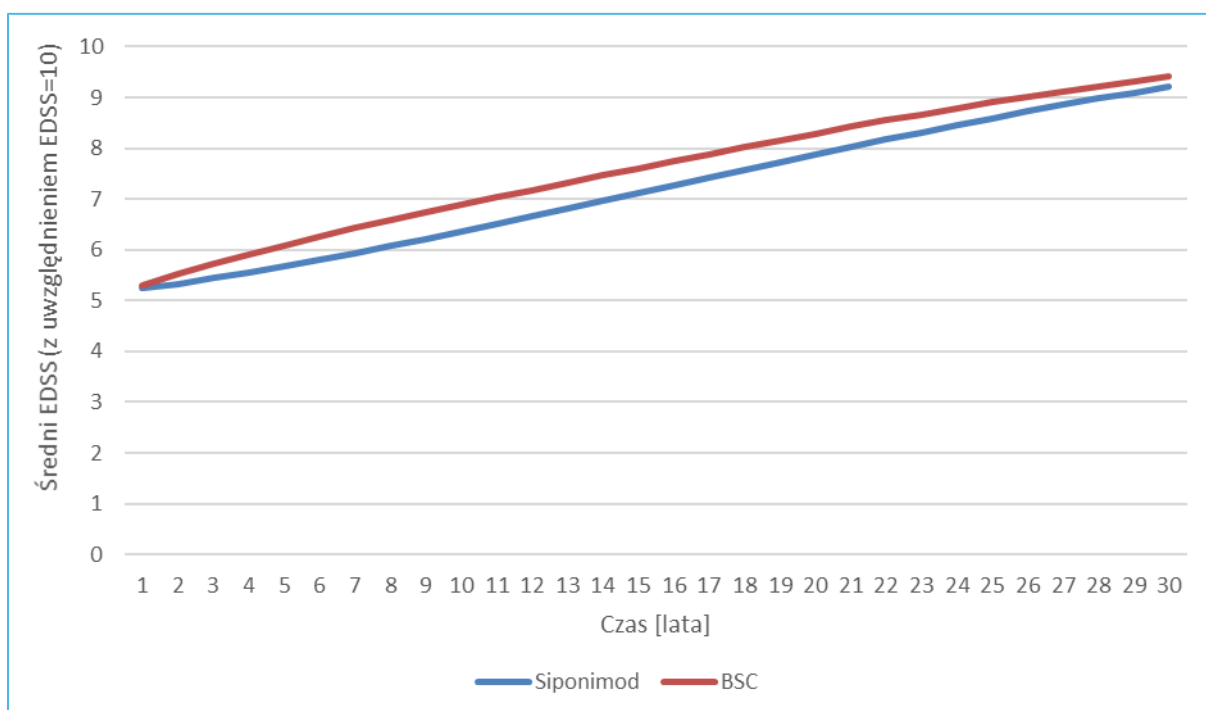


Zmianę średniej wartości EDSS w czasie przedstawiono na poniższych wykresach. W każdym punkcie czasowym uwzględnionego horyzontu 30-letniego, przeciętna wartość EDSS w ramieniu ocenianej interwencji jest niższa niż w ramieniu BSC, zarówno w wariacie z uwzględnieniem wyłącznie pacjentów dożywających, tj. z pominięciem EDSS 10 (Wykres 10), jak i z uwzględnieniem EDSS 10 w przypadku zgonu (Wykres 11).

Wykres 10. Zmiana średniego EDSS w czasie (u osób dożywających, tj. bez EDSS=10), siponimod vs BSC.



Wykres 11. Zmiana średniego EDSS w czasie (z uwzględnieniem zgonów tj. EDSS=10), siponimod vs BSC.



W przeliczeniu na jednego pacjenta, leczenie siponimodem wiąże się z uzyskaniem dodatkowo 1,9-2,1 niedyskontowanych oraz 1,2-1,3 zdyskontowanych QALY (w zależności od perspektywy), jak również

uniknięciem średnio 0,6 rzutu stwardnienia rozsianego. W konsekwencji założenia w analizie podstawowej śmiertelności zależnej od stopnia EDSS (zob. Rozdział 4.8.3.6), w ramieniu siponimodu uzyskuje się zysk w zakresie czasu przeżycia na poziomie 0,4 dyskontowanych LYG.

7.2 Analiza kosztów-użyteczności

7.2.1 Analiza z uwzględnieniem RSS

Tabela 54 przedstawia oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) dla porównania siponimodu z BSC w wariacie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu leczniczego Mayzent. Wyniki przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie dożywnym.

Tabela 54. Wyniki analizy podstawowej CUA; siponimod vs BSC, wariant z uwzględnieniem RSS.

Strategia leczenia	Wyniki w poszczególnych ramionach		Wyniki inkrementalne (siponimod vs BSC)		ICER [zł/QALY] (siponimod vs BSC)
	Koszty [zł]	QALY	Koszty [zł]	QALY	
Perspektywa płatnika publicznego (PPP)					
BSC	129 890	4,74	-	-	-
Siponimod	████████	5,91	████████	1,18	████████
Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)					
BSC	147 100	4,74	-	-	-
Siponimod	████████	5,91	████████	1,18	████████
Perspektywa społeczna					
BSC	966 189	3,93	-	-	-
Siponimod	████████	5,22	████████	1,30	████████

W przypadku zastosowania siponimodu zamiast wyłącznie leczenia objawowego SPMS, koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) wynosi odpowiednio:

██

██

██

██

██

Dodatkowy koszt wynikający z zastosowania siponimodu zamiast BSC u jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnym wynosi odpowiednio [redacted] a dodatkowy efekt zdrowotny – 1,18 QALY (PPP/PPP+P) oraz 1,30 QALY (perspektywa społeczna).

7.2.2 Analiza bez uwzględnienia RSS

Tabela 55 przedstawia oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) dla porównania siponimodu z BSC w wariacie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu leczniczego Mayzent. Wyniki przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnym.

Tabela 55. Wyniki analizy podstawowej CUA; siponimod vs BSC, wariant bez uwzględnienia RSS.

Strategia leczenia	Wyniki w poszczególnych ramionach		Wyniki inkrementalne (siponimod vs BSC)		ICER [zł/QALY] (siponimod vs BSC)
	Koszty [zł]	QALY	Koszty [zł]	QALY	
Perspektywa płatnika publicznego (PPP)					
BSC	129 890	4,74	-	-	-
Siponimod	[redacted]	5,91	[redacted]	1,18	[redacted]
Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)					
BSC	147 100	4,74	-	-	-
Siponimod	[redacted]	5,91	[redacted]	1,18	[redacted]
Perspektywa społeczna					
BSC	966 189	3,93	-	-	-
Siponimod	[redacted]	5,22	[redacted]	1,30	[redacted]

W przypadku zastosowania siponimodu zamiast wyłącznie leczenia objawowego SPMS, koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) wynosi odpowiednio:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Dodatkowy koszt wynikający z zastosowania siponimodu zamiast BSC u jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnym wynosi odpowiednio [redacted] a dodatkowy efekt zdrowotny – 1,18 QALY (PPP/PPP+P) oraz 1,30 QALY (perspektywa społeczna).

7.3 Analiza progowa

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), obliczając ceny zbytu netto dostępnych prezentacji produktu leczniczego Mayzent:

- Mayzent 0,25 mg tabletki powlekane, 12 tabletek (opakowanie startowe)
- Mayzent 0,25 mg tabletki powlekane, 120 tabletek
- Mayzent 2 mg tabletki powlekane, 28 tabletek,

przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia komparatora jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto per capita (147 024 zł/QALY).

Zgodnie z proponowanymi cenami podstawowymi, w analizie progowej przyjęto, że:

[Redacted content]

W związku z wykazaniem w AKL wyższości siponimodu nad obecnym standardem leczenia SPMS w Polsce (najlepsza opieka objawowa; *Mayzent AKL 2020*) oraz brakiem systemowej refundacji innych leków modyfikujących przebieg choroby, nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Wyniki analizy progowej dla siponimodu w porównaniu z BSC przedstawia Tabela 56.

Tabela 56. Wyniki analizy progowej w wariantach podstawowym.

Opakowanie	Progowa cena zbytu netto Mayzent [zł]		
	Cena zbytu netto (CZN)	Urzędowa cena zbytu (UCZ)	Cena hurtowa brutto (CHB)
Perspektywa płatnika publicznego (PPP)			
Mayzent 28 tab. powł. a 2 mg	██████	██████	██████
Mayzent 12 tab. powł. a 0,25 mg	██████	██████	██████
Mayzent 120 tab. powł. a 0,25 mg	██████	██████	██████
Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)			
Mayzent 28 tab. powł. a 2 mg	██████	██████	██████
Mayzent 12 tab. powł. a 0,25 mg	██████	██████	██████
Mayzent 120 tab. powł. a 0,25 mg	██████	██████	██████
Perspektywa społeczna			
Mayzent 28 tab. powł. a 2 mg	██████	██████	██████
Mayzent 12 tab. powł. a 0,25 mg	██████	██████	██████
Mayzent 120 tab. powł. a 0,25 mg	██████	██████	██████

8 Wyniki analizy wrażliwości

W celu oszacowania wpływu przyjętych założeń, a także niepewności wyznaczenia parametrów modelu ekonomicznego przeprowadzono rozległą analizę wrażliwości, która składała się z:

- Scenariuszowej deterministycznej analizy wrażliwości,
- Jednokierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości,
- Probabilistycznej analizy wrażliwości.

W kolejnych dwóch rozdziałach przedstawiono wyniki przeprowadzonych obliczeń.

8.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

Zestawienie wariantów testowanych w ramach AW przedstawiono w Rozdziale 6.2

8.1.1 Analiza z uwzględnieniem RSS

Tabela 57 przedstawia wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w wariancie z uwzględnieniem RSS, z perspektywy płatnika publicznego (PPP). Uszeregowane malejąco wartości ICUR w poszczególnych wariantach analizy scenariuszy przedstawia Wykres 12.

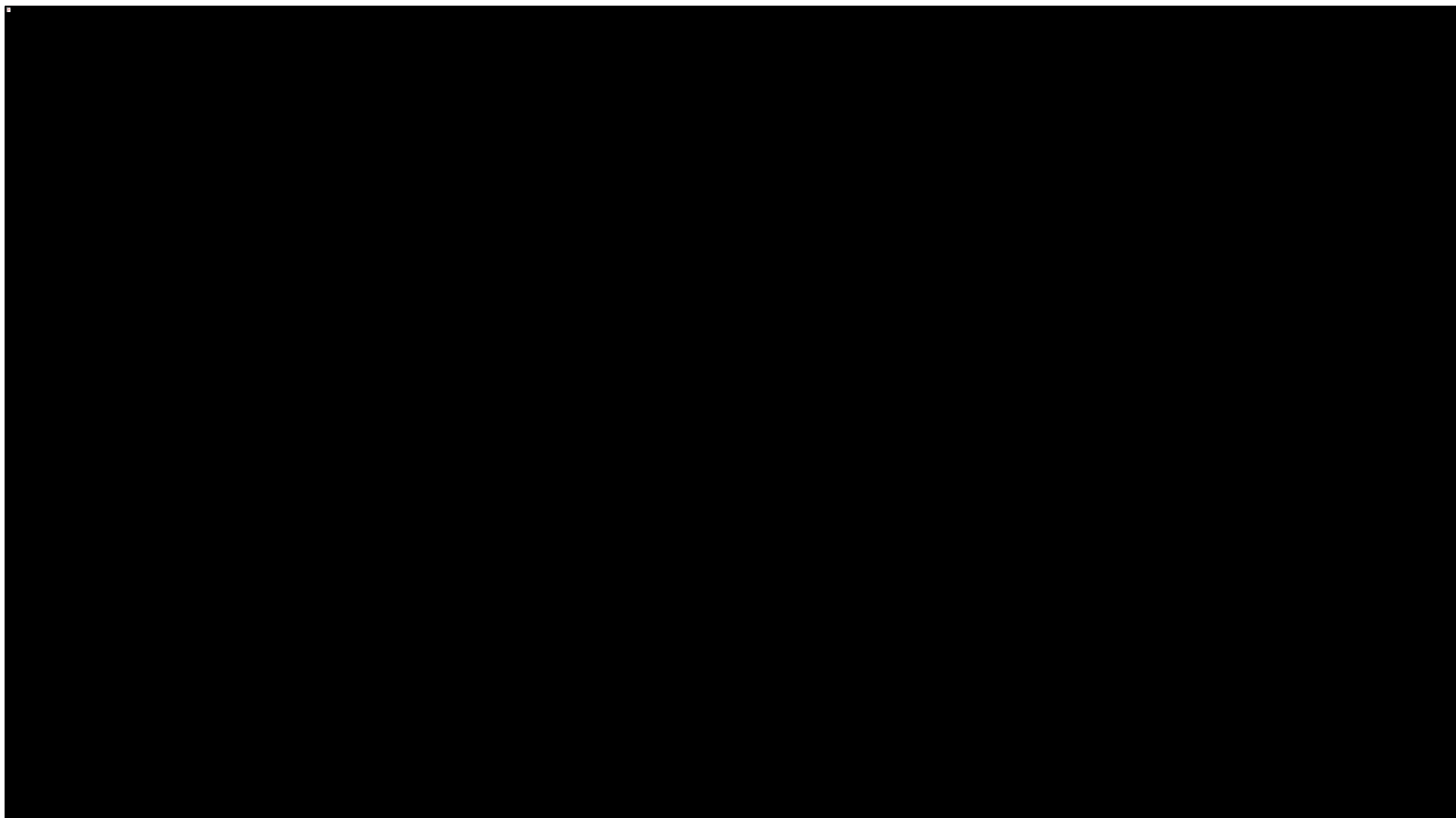
Tabela 57. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości; siponimod vs BSC, wariant z uwzględnieniem RSS; perspektywa płatnika publicznego (PPP).

Wariant	Koszt (SIP) [zł]	w tym koszt Mayzent [zł]	Koszt (BSC) [zł]	Różnica kosztów (SIP vs BSC) [zł]	QALY (SIP)	QALY (BSC)	Różnica QALY (SIP vs BSC)	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Mayzent 28 tab. powł. a 2 mg [zł]	Progowa CZN Mayzent 12 tab. powł. a 0,25 mg [zł]	Progowa CZN Mayzent 120 tab. powł. a 0,25 mg [zł]
Podstawowy	██████	██████	129 890	██████	5,91	4,74	1,18	██████	-	██████	██████	██████
Warianty scenariuszowej analizy wrażliwości												
Bez dyskontowania kosztów i wyników	██████	██████	211 049	██████	8,02	6,10	1,92	██████	-13%	██████	██████	██████
Horyzont czasowy- 20 lat	██████	██████	117 628	██████	5,44	4,50	0,94	██████	20%	██████	██████	██████
Horyzont czasowy- 35 lat	██████	██████	129 583	██████	5,89	4,73	1,16	██████	1%	██████	██████	██████
Modelowanie ARR jako funkcji EDSS	██████	██████	132 924	██████	5,90	4,73	1,18	██████	<1%	██████	██████	██████
Naturalna progresja EDSS: rejestr London Ontario	██████	██████	119 042	██████	4,13	3,13	1,00	██████	25%	██████	██████	██████
Naturalna progresja EDSS: rejestr British Columbia	██████	██████	127 514	██████	7,12	6,01	1,10	██████	4%	██████	██████	██████
Naturalna progresja EDSS: rejestr MSBase	██████	██████	136 125	██████	7,27	6,29	0,98	██████	39%	██████	██████	██████
SMR stały w czasie (niezależny od EDSS)	██████	██████	132 463	██████	5,54	4,43	1,11	██████	4%	██████	██████	██████
Punkt końcowy progresji niesprawności: CDP3M	██████	██████	129 890	██████	5,69	4,74	0,96	██████	21%	██████	██████	██████
Uwzględnienie utraty efektu podczas leczenia SIP	██████	██████	129 890	██████	5,53	4,74	0,79	██████	43%	██████	██████	██████
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: Orme 2007	██████	██████	129 890	██████	4,60	3,58	1,02	██████	15%	██████	██████	██████

Wariant	Koszt (SIP) [zł]	w tym koszt Mayzent [zł]	Koszt (BSC) [zł]	Różnica kosztów (SIP vs BSC) [zł]	QALY (SIP)	QALY (BSC)	Różnica QALY (SIP vs BSC)	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Mayzent 28 tab. powł. a 2 mg [zł]	Progowa CZN Mayzent 12 tab. powł. a 0,25 mg [zł]	Progowa CZN Mayzent 120 tab. powł. a 0,25 mg [zł]	
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: <i>Hawton 2016 + Orme 2007</i>	████	████	129 890	████	5,53	4,63	0,90	████	30%	████	████	████	
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: <i>Selmaj 2017</i>	████	████	129 890	████	8,90	8,07	0,83	████	41%	████	████	████	
Utrata użyteczności z powodu rzutu: <i>Orme 2007</i>	████	████	129 890	████	5,91	4,73	1,18	████	<1%	████	████	████	
Utrata użyteczności z powodu rzutu: <i>Ruutiainen 2016</i>	████	████	129 890	████	5,91	4,73	1,18	████	<1%	████	████	████	
Koszty stanów zdrowia wg EDSS: <i>Szmuřło 2014</i>	████	████	165 273	████	5,91	4,74	1,18	████	-7%	████	████	████	
Koszty rzutów: dane NFZ + <i>Selmaj 2017</i>	████	████	128 772	████	5,91	4,74	1,18	████	<1%	████	████	████	
Modelowanie czasu leczenia- alternatywny wariant	████	████	129 890	████	5,87	4,74	1,13	████	10%	████	████	████	
Doliczenie kosztu badania polimorfizmu genu CYP2C9	████	████	129 890	████	5,91	4,74	1,18	████	<1%	████	████	████	
Warianty jednokierunkowej analizy wrażliwości (5 wariantów o największym wpływie na NMB/ICUR)													
HR dla CDP6M	min	████	████	129 890	████	6,16	4,74	1,42	████	-15%	████	████	████
	max	████	████	129 890	████	5,68	4,74	0,95	████	22%	████	████	████
Użyteczność w stanie EDSS = 3	min	████	████	129 890	████	5,84	4,70	1,15	████	3%	████	████	████
	max	████	████	129 890	████	5,98	4,78	1,21	████	-2%	████	████	████
	min	████	████	129 890	████	5,81	4,66	1,15	████	2%	████	████	████

Wariant		Koszt (SIP) [zł]	w tym koszt Mayzent [zł]	Koszt (BSC) [zł]	Różnica kosztów (SIP vs BSC) [zł]	QALY (SIP)	QALY (BSC)	Różnica QALY (SIP vs BSC)	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Mayzent 28 tab. powł. a 2 mg [zł]	Progowa CZN Mayzent 12 tab. powł. a 0,25 mg [zł]	Progowa CZN Mayzent 120 tab. powł. a 0,25 mg [zł]
Użyteczność w stanie EDSS = 4	max	████	████	129 890	████	6,01	4,81	1,20	████	-2%	████	████	████
Użyteczność w stanie EDSS = 6	min	████	████	129 890	████	5,58	4,43	1,15	████	2%	████	████	████
	max	████	████	129 890	████	6,24	5,04	1,20	████	-2%	████	████	████
Użyteczność w stanie EDSS = 2	min	████	████	129 890	████	5,89	4,73	1,16	████	1%	████	████	████
	max	████	████	129 890	████	5,94	4,75	1,19	████	-1%	████	████	████

Wykres 12. Wyniki analizy scenariuszy; siponimod vs BSC, wariant z uwzględnieniem RSS; perspektywa płatnika publicznego (PPP).



Mayzent® (siponimod)

w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego z aktywnością choroby

Analiza wrażliwości potwierdziła stabilność uzyskanych wyników

Dyskusji (zob. Rozdział 10).

Tabela 58 przedstawia wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w wariacie z uwzględnieniem RSS, z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P). Uszeregowane malejąco wartości ICUR w poszczególnych wariantach analizy scenariuszy przedstawia Wykres 13.

Tabela 58. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości; siponimod vs BSC, wariant z uwzględnieniem RSS; perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P).

Wariant	Koszt (SIP) [zł]	w tym koszt Mayzent [zł]	Koszt (BSC) [zł]	Różnica kosztów (SIP vs BSC) [zł]	QALY (SIP)	QALY (BSC)	Różnica QALY (SIP vs BSC)	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Mayzent 28 tab. powł. a 2 mg [zł]	Progowa CZN Mayzent 12 tab. powł. a 0,25 mg [zł]	Progowa CZN Mayzent 120 tab. powł. a 0,25 mg [zł]
Podstawowy			147 100		5,91	4,74	1,18		-			
Warianty scenariuszowej analizy wrażliwości												
Bez dyskontowania kosztów i wyników			242 288		8,02	6,10	1,92		-13%			
Horyzont czasowy- 20 lat			132 354		5,44	4,50	0,94		20%			
Horyzont czasowy- 35 lat			146 740		5,89	4,73	1,16		1%			
Modelowanie ARR jako funkcji EDSS			150 385		5,90	4,73	1,18		<1%			
Naturalna progresja EDSS: rejestr London Ontario			137 381		4,13	3,13	1,00		25%			
Naturalna progresja EDSS: rejestr British Columbia			142 051		7,12	6,01	1,10		4%			

Mayzent® (siponimod)

w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego z aktywnością choroby

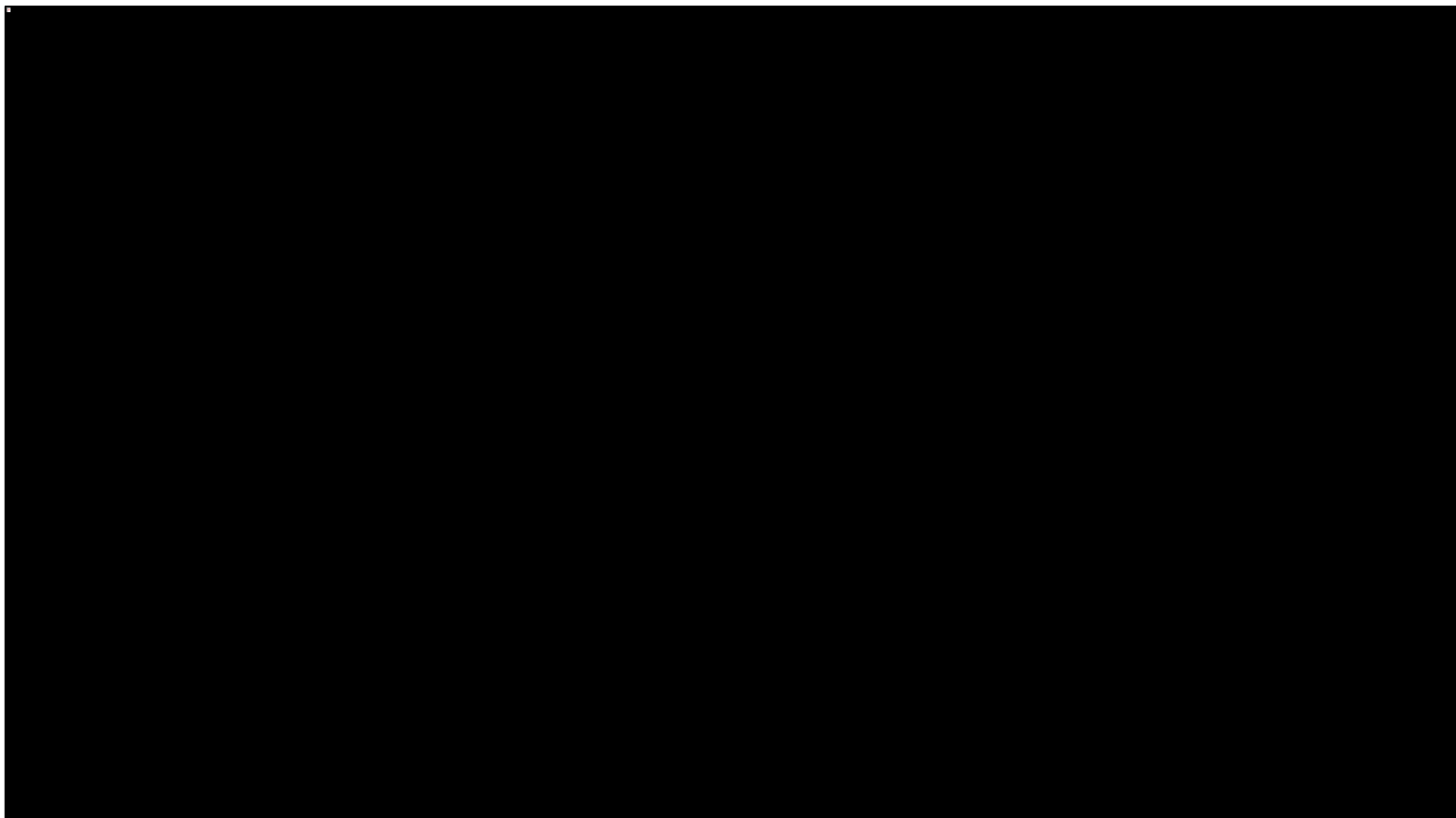
Wariant	Koszt (SIP) [zł]	w tym koszt Mayzent [zł]	Koszt (BSC) [zł]	Różnica kosztów (SIP vs BSC) [zł]	QALY (SIP)	QALY (BSC)	Różnica QALY (SIP vs BSC)	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Mayzent 28 tab. powł. a 2 mg [zł]	Progowa CZN Mayzent 12 tab. powł. a 0,25 mg [zł]	Progowa CZN Mayzent 120 tab. powł. a 0,25 mg [zł]
Naturalna progresja EDSS: rejestr MSBase	████	████	149 523	████	7,27	6,29	0,98	████	40%	████	████	████
SMR stały w czasie (niezależny od EDSS)	████	████	151 018	████	5,54	4,43	1,11	████	4%	████	████	████
Punkt końcowy progresji niesprawności: CDP3M	████	████	147 100	████	5,69	4,74	0,96	████	21%	████	████	████
Uwzględnienie utraty efektu podczas leczenia SIP	████	████	147 100	████	5,53	4,74	0,79	████	43%	████	████	████
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: Orme 2007	████	████	147 100	████	4,60	3,58	1,02	████	15%	████	████	████
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: Hawton 2016 + Orme 2007	████	████	147 100	████	5,53	4,63	0,90	████	30%	████	████	████
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: Selmaj 2017	████	████	147 100	████	8,90	8,07	0,83	████	41%	████	████	████
Utrata użyteczności z powodu rzutu: Orme 2007	████	████	147 100	████	5,91	4,73	1,18	████	<1%	████	████	████
Utrata użyteczności z powodu rzutu: Ruutiainen 2016	████	████	147 100	████	5,91	4,73	1,18	████	<1%	████	████	████
Koszty stanów zdrowia wg EDSS: Szmurło 2014	████	████	202 008	████	5,91	4,74	1,18	████	-9%	████	████	████
Koszty rzutów: dane NFZ + Selmaj 2017	████	████	145 699	████	5,91	4,74	1,18	████	<1%	████	████	████
Modelowanie czasu leczenia- alternatywny wariant	████	████	147 100	████	5,87	4,74	1,13	████	10%	████	████	████

Wariant		Koszt (SIP) [zł]	w tym koszt Mayzent [zł]	Koszt (BSC) [zł]	Różnica kosztów (SIP vs BSC) [zł]	QALY (SIP)	QALY (BSC)	Różnica QALY (SIP vs BSC)	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Mayzent 28 tab. powł. a 2 mg [zł]	Progowa CZN Mayzent 12 tab. powł. a 0,25 mg [zł]	Progowa CZN Mayzent 120 tab. powł. a 0,25 mg [zł]
Doliczenie kosztu badania polimorfizmu genu CYP2C9				147 100		5,91	4,74	1,18		<1%			
Warianty jednokierunkowej analizy wrażliwości (5 wariantów o największym wpływie na NMB/ICUR)													
HR dla CDP6M	min			147 100		6,16	4,74	1,42		-15%			
	max			147 100		5,68	4,74	0,95		22%			
Użyteczność w stanie EDSS = 3	min			147 100		5,84	4,70	1,15		3%			
	max			147 100		5,98	4,78	1,21		-2%			
Użyteczność w stanie EDSS = 4	min			147 100		5,81	4,66	1,15		2%			
	max			147 100		6,01	4,81	1,20		-2%			
Użyteczność w stanie EDSS = 6	min			147 100		5,58	4,43	1,15		2%			
	max			147 100		6,24	5,04	1,20		-2%			
Użyteczność w stanie EDSS = 2	min			147 100		5,89	4,73	1,16		1%			
	max			147 100		5,94	4,75	1,19		-1%			

Mayzent® (siponimod)

w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozlanego z aktywnością choroby

Wykres 13. Wyniki analizy scenariuszy; siponimod vs BSC, wariant z uwzględnieniem RSS; perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P).



Mayzent® (siponimod)

w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego z aktywnością choroby

Ze względu na niewielki udział świadczeniobiorców w łącznych kosztach leczenia MS, wyniki analizy oraz parametry AW odpowiedzialne za największe zmiany wyników z perspektywy wspólnej są analogiczne jak z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 59 przedstawia wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w wariancie z uwzględnieniem RSS, z perspektywy społecznej. Uszeregowane malejąco wartości ICUR w poszczególnych wariantach analizy scenariuszy przedstawia Wykres 14.

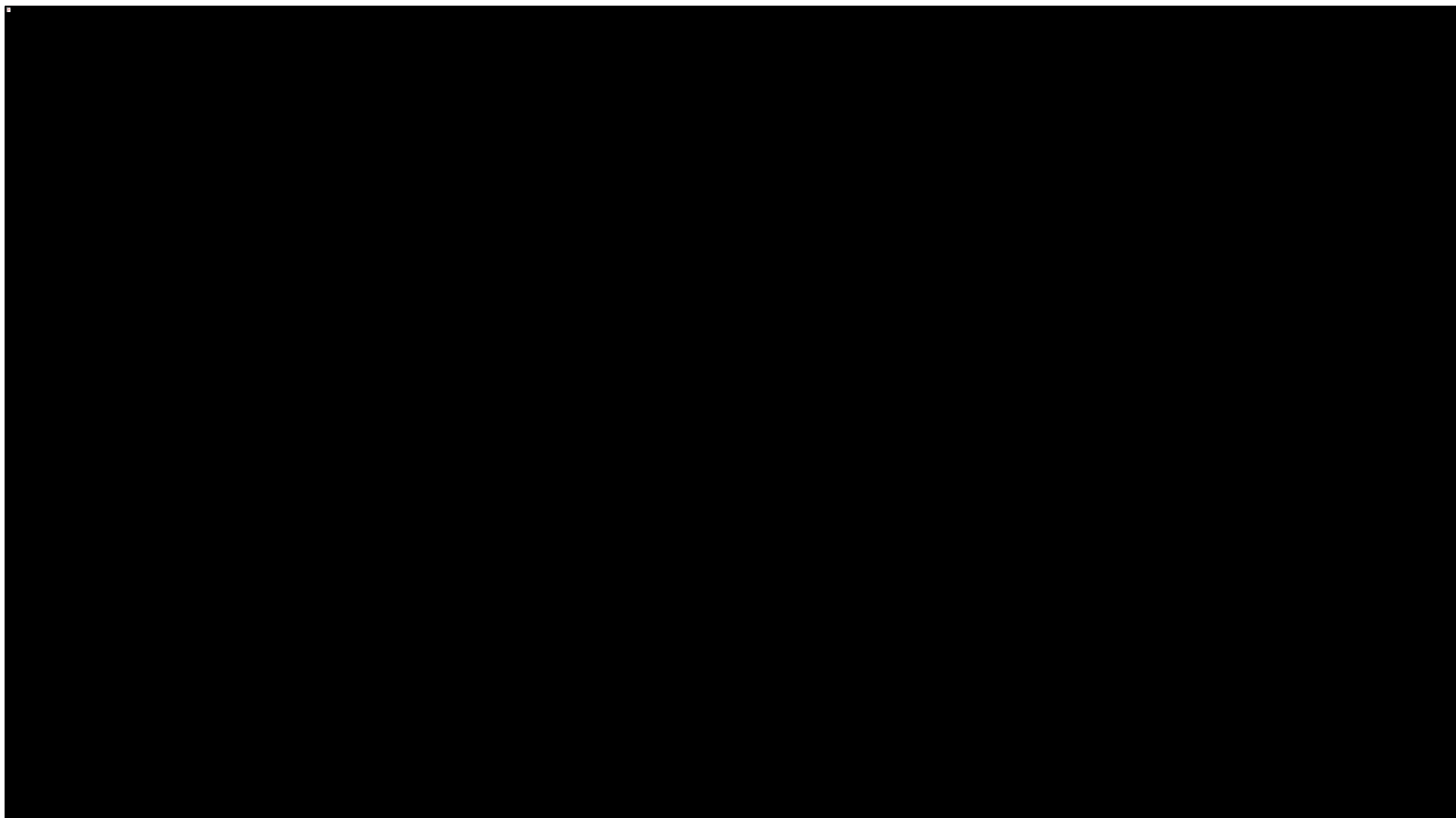
Tabela 59. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości; siponimod vs BSC, wariant z uwzględnieniem RSS; perspektywa społeczna.

Wariant	Koszt (SIP) [zł]	w tym koszt Mayzent [zł]	Koszt (BSC) [zł]	Różnica kosztów (SIP vs BSC) [zł]	QALY (SIP)	QALY (BSC)	Różnica QALY (SIP vs BSC)	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Mayzent 28 tab. powł. a 2 mg [zł]	Progowa CZN Mayzent 12 tab. powł. a 0,25 mg [zł]	Progowa CZN Mayzent 120 tab. powł. a 0,25 mg [zł]
Podstawowy	██████	██████	966 189	██████	5,22	3,93	1,30	██████	-	██████	██████	██████
Warianty scenariuszowej analizy wrażliwości												
Bez dyskontowania kosztów i wyników	██████	██████	1 697 407	██████	6,90	4,81	2,09	██████	-13%	██████	██████	██████
Horyzont czasowy- 20 lat	██████	██████	841 844	██████	4,90	3,85	1,05	██████	17%	██████	██████	██████
Horyzont czasowy- 35 lat	██████	██████	963 414	██████	5,20	3,92	1,28	██████	1%	██████	██████	██████
Modelowanie ARR jako funkcji EDSS	██████	██████	973 172	██████	5,21	3,91	1,30	██████	-1%	██████	██████	██████
Naturalna progresja EDSS: rejestr London Ontario	██████	██████	1 047 643	██████	3,26	2,16	1,10	██████	35%	██████	██████	██████
Naturalna progresja EDSS: rejestr British Columbia	██████	██████	892 520	██████	6,53	5,32	1,21	██████	<1%	██████	██████	██████
Naturalna progresja EDSS: rejestr MSBase	██████	██████	938 779	██████	6,70	5,62	1,08	██████	43%	██████	██████	██████

Wariant	Koszt (SIP) [zł]	w tym koszt Mayzent [zł]	Koszt (BSC) [zł]	Różnica kosztów (SIP vs BSC) [zł]	QALY (SIP)	QALY (BSC)	Różnica QALY (SIP vs BSC)	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Mayzent 28 tab. powł. a 2 mg [zł]	Progowa CZN Mayzent 12 tab. powł. a 0,25 mg [zł]	Progowa CZN Mayzent 120 tab. powł. a 0,25 mg [zł]
SMR stały w czasie (niezależny od EDSS)	██████	██████	1 025 058	██████	4,78	3,52	1,26	██████	-7%	██████	██████	██████
Punkt końcowy progresji niesprawności: CDP3M	██████	██████	966 189	██████	4,98	3,93	1,05	██████	25%	██████	██████	██████
Uwzględnienie utraty efektu podczas leczenia SIP	██████	██████	966 189	██████	4,80	3,93	0,88	██████	51%	██████	██████	██████
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: <i>Orme 2007</i>	██████	██████	966 189	██████	3,91	2,77	1,14	██████	13%	██████	██████	██████
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: <i>Hawton 2016 + Orme 2007</i>	██████	██████	966 189	██████	4,84	3,82	1,02	██████	27%	██████	██████	██████
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: <i>Selmaj 2017</i>	██████	██████	966 189	██████	8,21	7,26	0,95	██████	36%	██████	██████	██████
Utrata użyteczności z powodu rzutu: <i>Orme 2007</i>	██████	██████	966 189	██████	5,22	3,92	1,30	██████	<1%	██████	██████	██████
Utrata użyteczności z powodu rzutu: <i>Ruutiainen 2016</i>	██████	██████	966 189	██████	5,22	3,92	1,30	██████	<1%	██████	██████	██████
Utrata użyteczności opiekunów: <i>Acaster 2013</i>	██████	██████	966 189	██████	3,96	2,86	1,11	██████	17%	██████	██████	██████
Utrata użyteczności opiekunów: nie uwzględniono	██████	██████	966 189	██████	5,91	4,74	1,18	██████	10%	██████	██████	██████
Koszty stanów zdrowia wg EDSS: <i>Szmuřło 2014</i>	██████	██████	1 088 975	██████	5,22	3,93	1,30	██████	1%	██████	██████	██████
Koszty rzutów: dane NFZ + <i>Selmaj 2017</i>	██████	██████	964 788	██████	5,22	3,93	1,30	██████	<1%	██████	██████	██████

Wariant	Koszt (SIP) [zł]	w tym koszt Mayzent [zł]	Koszt (BSC) [zł]	Różnica kosztów (SIP vs BSC) [zł]	QALY (SIP)	QALY (BSC)	Różnica QALY (SIP vs BSC)	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Mayzent 28 tab. powł. a 2 mg [zł]	Progowa CZN Mayzent 12 tab. powł. a 0,25 mg [zł]	Progowa CZN Mayzent 120 tab. powł. a 0,25 mg [zł]
Modelowanie czasu leczenia- alternatywny wariant			966 189		5,17	3,93	1,25		12%			
Doliczenie kosztu badania polimorfizmu genu CYP2C9			966 189		5,22	3,93	1,30		<1%			
Warianty jednokierunkowej analizy wrażliwości (5 wariantów o największym wpływie na NMB/ICUR)												
HR dla CDP6M	min		966 189		5,49	3,93	1,56		-18%			
	max		966 189		4,97	3,93	1,04		26%			
Użyteczność w stanie EDSS = 3	min		966 189		5,15	3,88	1,27		2%			
	max		966 189		5,29	3,97	1,33		-2%			
Użyteczność w stanie EDSS = 4	min		966 189		5,12	3,85	1,27		2%			
	max		966 189		5,32	4,00	1,32		-2%			
Bezpośrednie koszty nie-medyczne w stanie EDSS = 8	min		951 471		5,22	3,93	1,30		1%			
	max		980 907		5,22	3,93	1,30		-1%			
Użyteczność w stanie EDSS = 6	min		966 189		4,89	3,62	1,27		2%			
	max		966 189		5,55	4,23	1,32		-2%			

Wykres 14. Wyniki analizy scenariuszy; siponimod vs BSC, wariant z uwzględnieniem RSS; perspektywa społeczna.



Mayzent® (siponimod)

w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozсіяnego z aktywnością choroby

Parametry AW odpowiedzialne za największe zmiany wyników z perspektywy społecznej są analogiczne jak omówione wcześniej z perspektywy płatnika publicznego. Scenariusze testowane wyłącznie z perspektywy społecznej, dotyczące alternatywnych założeń związanych z utratą użyteczności opiekunów, miały niewielki wpływ na ICUR (zmiana o 10-17% względem oszacowania podstawowego).

8.1.2 Analiza bez uwzględnienia RSS

Tabela 57 przedstawia wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w wariancie bez uwzględnienia RSS, z perspektywy płatnika publicznego (PPP). Uszeregowane malejąco wartości ICUR w poszczególnych wariantach analizy scenariuszy przedstawia Wykres 12.

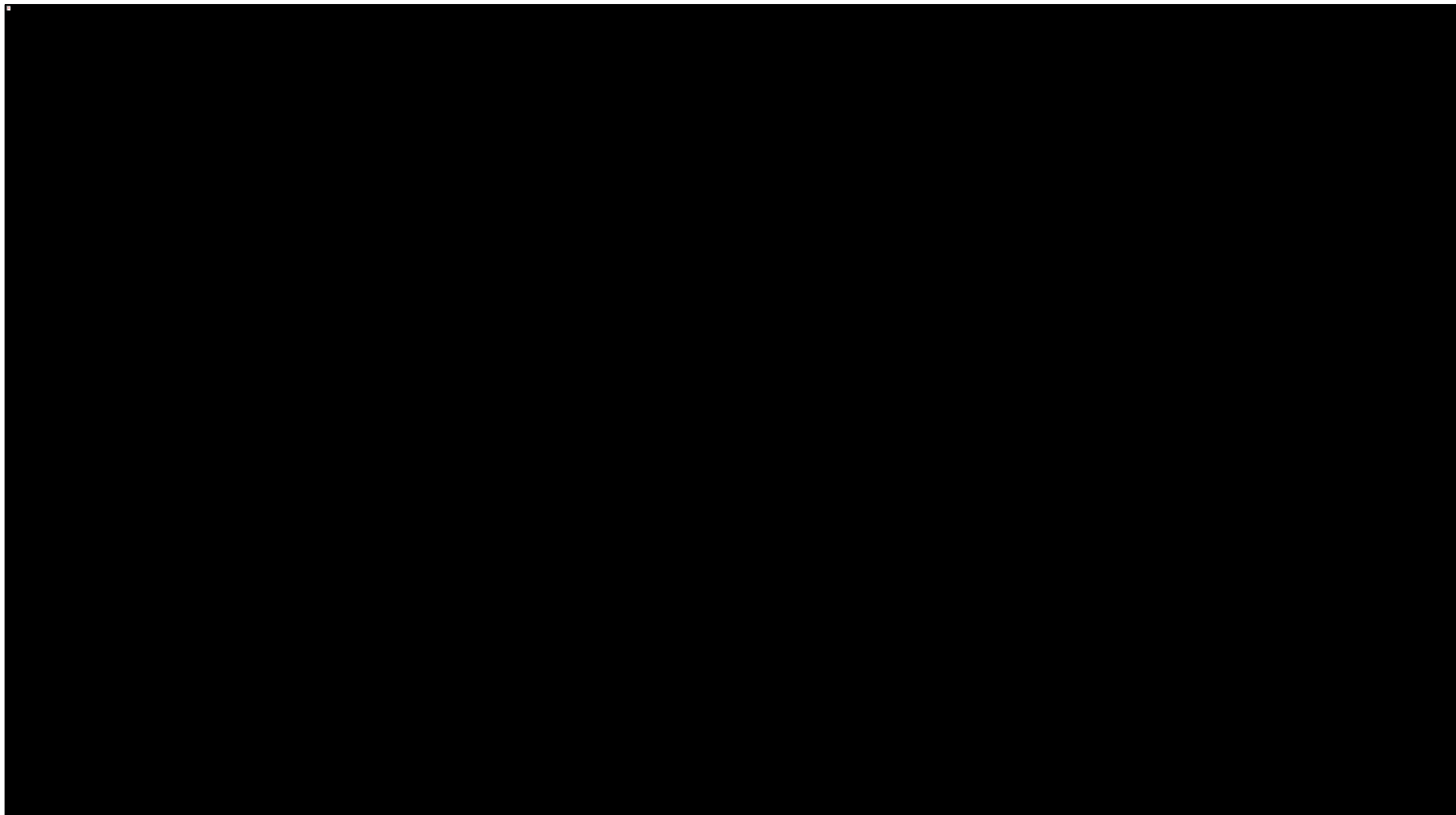
Tabela 60. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości; siponimod vs BSC, wariant bez uwzględnienia RSS; perspektywa płatnika publicznego (PPP).

Wariant	Koszt (SIP) [zł]	w tym koszt Mayzent [zł]	Koszt (BSC) [zł]	Różnica kosztów (SIP vs BSC) [zł]	QALY (SIP)	QALY (BSC)	Różnica QALY (SIP vs BSC)	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Mayzent 28 tab. powł. a 2 mg [zł]	Progowa CZN Mayzent 12 tab. powł. a 0,25 mg [zł]	Progowa CZN Mayzent 120 tab. powł. a 0,25 mg [zł]
Podstawowy	██████	██████	129 890	██████	5,91	4,74	1,18	██████	-	██████	██████	██████
Warianty scenariuszowej analizy wrażliwości												
Bez dyskontowania kosztów i wyników	██████	██████	211 049	██████	8,02	6,10	1,92	██████	-14%	██████	██████	██████
Horyzont czasowy- 20 lat	██████	██████	117 628	██████	5,44	4,50	0,94	██████	20%	██████	██████	██████
Horyzont czasowy- 35 lat	██████	██████	129 583	██████	5,89	4,73	1,16	██████	1%	██████	██████	██████
Modelowanie ARR jako funkcji EDSS	██████	██████	132 924	██████	5,90	4,73	1,18	██████	<1%	██████	██████	██████
Naturalna progresja EDSS: rejestr London Ontario	██████	██████	119 042	██████	4,13	3,13	1,00	██████	25%	██████	██████	██████
Naturalna progresja EDSS: rejestr British Columbia	██████	██████	127 514	██████	7,12	6,01	1,10	██████	5%	██████	██████	██████
Naturalna progresja EDSS: rejestr MSBase	██████	██████	136 125	██████	7,27	6,29	0,98	██████	40%	██████	██████	██████
SMR stały w czasie (niezależny od EDSS)	██████	██████	132 463	██████	5,54	4,43	1,11	██████	4%	██████	██████	██████
Punkt końcowy progresji niesprawności: CDP3M	██████	██████	129 890	██████	5,69	4,74	0,96	██████	21%	██████	██████	██████
Uwzględnienie utraty efektu podczas leczenia SIP	██████	██████	129 890	██████	5,53	4,74	0,79	██████	43%	██████	██████	██████
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: Orme 2007	██████	██████	129 890	██████	4,60	3,58	1,02	██████	15%	██████	██████	██████

Wariant	Koszt (SIP) [zł]	w tym koszt Mayzent [zł]	Koszt (BSC) [zł]	Różnica kosztów (SIP vs BSC) [zł]	QALY (SIP)	QALY (BSC)	Różnica QALY (SIP vs BSC)	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Mayzent 28 tab. powł. a 2 mg [zł]	Progowa CZN Mayzent 12 tab. powł. a 0,25 mg [zł]	Progowa CZN Mayzent 120 tab. powł. a 0,25 mg [zł]	
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: <i>Hawton 2016 + Orme 2007</i>	████	████	129 890	████	5,53	4,63	0,90	████	30%	████	████	████	
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: <i>Selmaj 2017</i>	████	████	129 890	████	8,90	8,07	0,83	████	41%	████	████	████	
Utrata użyteczności z powodu rzutu: <i>Orme 2007</i>	████	████	129 890	████	5,91	4,73	1,18	████	<1%	████	████	████	
Utrata użyteczności z powodu rzutu: <i>Ruutiainen 2016</i>	████	████	129 890	████	5,91	4,73	1,18	████	<1%	████	████	████	
Koszty stanów zdrowia wg EDSS: <i>Szmulło 2014</i>	████	████	165 273	████	5,91	4,74	1,18	████	-4%	████	████	████	
Koszty rzutów: dane NFZ + <i>Selmaj 2017</i>	████	████	128 772	████	5,91	4,74	1,18	████	<1%	████	████	████	
Modelowanie czasu leczenia- alternatywny wariant	████	████	129 890	████	5,87	4,74	1,13	████	10%	████	████	████	
Doliczenie kosztu badania polimorfizmu genu CYP2C9	████	████	129 890	████	5,91	4,74	1,18	████	<1%	████	████	████	
Warianty jednokierunkowej analizy wrażliwości (5 wariantów o największym wpływie na NMB/ICUR)													
HR dla CDP6M	min	████	████	129 890	████	6,16	4,74	1,42	████	-15%	████	████	████
	max	████	████	129 890	████	5,68	4,74	0,95	████	22%	████	████	████
Użyteczność w stanie EDSS = 3	min	████	████	129 890	████	5,84	4,70	1,15	████	3%	████	████	████
	max	████	████	129 890	████	5,98	4,78	1,21	████	-2%	████	████	████
Użyteczność w stanie EDSS = 4	min	████	████	129 890	████	5,81	4,66	1,15	████	2%	████	████	████
	max	████	████	129 890	████	6,01	4,81	1,20	████	-2%	████	████	████

Wariant		Koszt (SIP) [zł]	w tym koszt Mayzent [zł]	Koszt (BSC) [zł]	Różnica kosztów (SIP vs BSC) [zł]	QALY (SIP)	QALY (BSC)	Różnica QALY (SIP vs BSC)	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Mayzent 28 tab. powł. a 2 mg [zł]	Progowa CZN Mayzent 12 tab. powł. a 0,25 mg [zł]	Progowa CZN Mayzent 120 tab. powł. a 0,25 mg [zł]
Użyteczność w stanie EDSS = 6	min	██████	██████	129 890	██████	5,58	4,43	1,15	██████	2%	██████	██████	██████
	max	██████	██████	129 890	██████	6,24	5,04	1,20	██████	-2%	██████	██████	██████
Użyteczność w stanie EDSS = 2	min	██████	██████	129 890	██████	5,89	4,73	1,16	██████	1%	██████	██████	██████
	max	██████	██████	129 890	██████	5,94	4,75	1,19	██████	-1%	██████	██████	██████

Wykres 15. Wyniki analizy scenariuszy; siponimod vs BSC, wariant bez uwzględnienia RSS; perspektywa płatnika publicznego (PPP).



Mayzent® (siponimod)

w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego z aktywnością choroby

Tabela 58 przedstawia wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w wariantcie bez uwzględnienia RSS, z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P). Uszeregowane malejąco wartości ICUR w poszczególnych wariantach analizy scenariuszy przedstawia Wykres 13.

Tabela 61. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości; siponimod vs BSC, wariant bez uwzględnienia RSS; perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P).

Wariant	Koszt (SIP) [zł]	w tym koszt Mayzent [zł]	Koszt (BSC) [zł]	Różnica kosztów (SIP vs BSC) [zł]	QALY (SIP)	QALY (BSC)	Różnica QALY (SIP vs BSC)	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Mayzent 28 tab. powł. a 2 mg [zł]	Progowa CZN Mayzent 12 tab. powł. a 0,25 mg [zł]	Progowa CZN Mayzent 120 tab. powł. a 0,25 mg [zł]
Podstawowy	██████	██████	147 100	██████	5,91	4,74	1,18	██████	-	██████	██████	██████
Warianty scenariuszowej analizy wrażliwości												
Bez dyskontowania kosztów i wyników	██████	██████	242 288	██████	8,02	6,10	1,92	██████	-14%	██████	██████	██████
Horyzont czasowy- 20 lat	██████	██████	132 354	██████	5,44	4,50	0,94	██████	20%	██████	██████	██████
Horyzont czasowy- 35 lat	██████	██████	146 740	██████	5,89	4,73	1,16	██████	1%	██████	██████	██████
Modelowanie ARR jako funkcji EDSS	██████	██████	150 385	██████	5,90	4,73	1,18	██████	<1%	██████	██████	██████
Naturalna progresja EDSS: rejestr London Ontario	██████	██████	137 381	██████	4,13	3,13	1,00	██████	25%	██████	██████	██████
Naturalna progresja EDSS: rejestr British Columbia	██████	██████	142 051	██████	7,12	6,01	1,10	██████	5%	██████	██████	██████
Naturalna progresja EDSS: rejestr MSBase	██████	██████	149 523	██████	7,27	6,29	0,98	██████	40%	██████	██████	██████
SMR stały w czasie (niezależny od EDSS)	██████	██████	151 018	██████	5,54	4,43	1,11	██████	4%	██████	██████	██████
Punkt końcowy progresji niesprawności: CDP3M	██████	██████	147 100	██████	5,69	4,74	0,96	██████	21%	██████	██████	██████

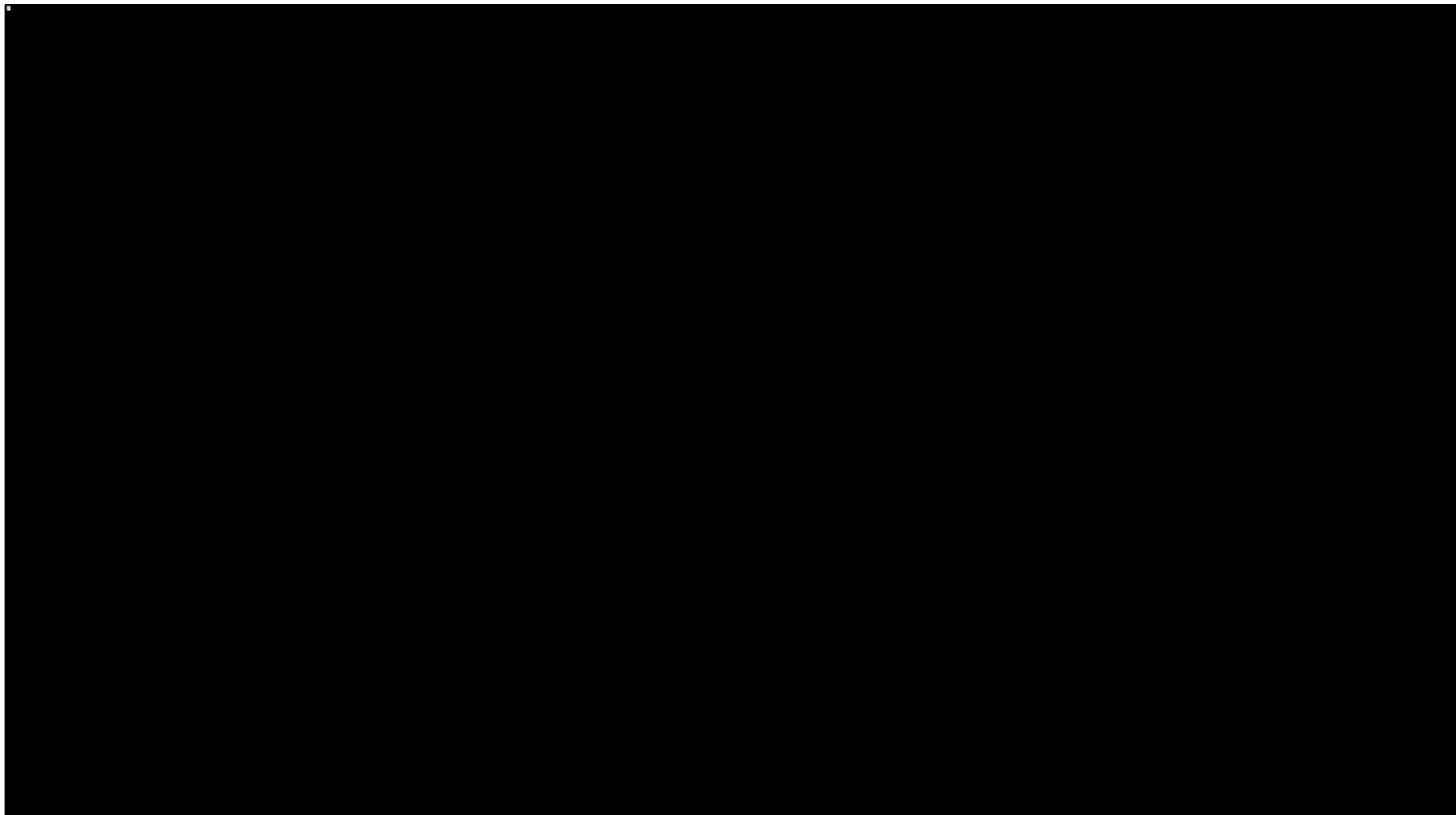
Wariant	Koszt (SIP) [zł]	w tym koszt Mayzent [zł]	Koszt (BSC) [zł]	Różnica kosztów (SIP vs BSC) [zł]	QALY (SIP)	QALY (BSC)	Różnica QALY (SIP vs BSC)	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Mayzent 28 tab. powł. a 2 mg [zł]	Progowa CZN Mayzent 12 tab. powł. a 0,25 mg [zł]	Progowa CZN Mayzent 120 tab. powł. a 0,25 mg [zł]	
Uwzględnienie utraty efektu podczas leczenia SIP	████	████	147 100	████	5,53	4,74	0,79	████	43%	████	████	████	
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: <i>Orme 2007</i>	████	████	147 100	████	4,60	3,58	1,02	████	15%	████	████	████	
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: <i>Hawton 2016 + Orme 2007</i>	████	████	147 100	████	5,53	4,63	0,90	████	30%	████	████	████	
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: <i>Selmaj 2017</i>	████	████	147 100	████	8,90	8,07	0,83	████	41%	████	████	████	
Utrata użyteczności z powodu rzutu: <i>Orme 2007</i>	████	████	147 100	████	5,91	4,73	1,18	████	<1%	████	████	████	
Utrata użyteczności z powodu rzutu: <i>Ruutiainen 2016</i>	████	████	147 100	████	5,91	4,73	1,18	████	<1%	████	████	████	
Koszty stanów zdrowia wg EDSS: <i>Szmulło 2014</i>	████	████	202 008	████	5,91	4,74	1,18	████	-5%	████	████	████	
Koszty rzutów: dane NFZ + <i>Selmaj 2017</i>	████	████	145 699	████	5,91	4,74	1,18	████	<1%	████	████	████	
Modelowanie czasu leczenia- alternatywny wariant	████	████	147 100	████	5,87	4,74	1,13	████	10%	████	████	████	
Doliczenie kosztu badania polimorfizmu genu CYP2C9	████	████	147 100	████	5,91	4,74	1,18	████	<1%	████	████	████	
Warianty jednokierunkowej analizy wrażliwości (5 wariantów o największym wpływie na NMB/ICUR)													
HR dla CDP6M	min	████	████	147 100	████	6,16	4,74	1,42	████	-15%	████	████	████
	max	████	████	147 100	████	5,68	4,74	0,95	████	22%	████	████	████
	min	████	████	147 100	████	5,84	4,70	1,15	████	3%	████	████	████

Mayzent® (siponimod)

w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego z aktywnością choroby

Wariant		Koszt (SIP) [zł]	w tym koszt Mayzent [zł]	Koszt (BSC) [zł]	Różnica kosztów (SIP vs BSC) [zł]	QALY (SIP)	QALY (BSC)	Różnica QALY (SIP vs BSC)	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Mayzent 28 tab. powł. a 2 mg [zł]	Progowa CZN Mayzent 12 tab. powł. a 0,25 mg [zł]	Progowa CZN Mayzent 120 tab. powł. a 0,25 mg [zł]
Użyteczność w stanie EDSS = 3	max	████	████	147 100	████	5,98	4,78	1,21	████	-2%	████	████	████
Użyteczność w stanie EDSS = 4	min	████	████	147 100	████	5,81	4,66	1,15	████	2%	████	████	████
	max	████	████	147 100	████	6,01	4,81	1,20	████	-2%	████	████	████
Użyteczność w stanie EDSS = 6	min	████	████	147 100	████	5,58	4,43	1,15	████	2%	████	████	████
	max	████	████	147 100	████	6,24	5,04	1,20	████	-2%	████	████	████
Użyteczność w stanie EDSS = 2	min	████	████	147 100	████	5,89	4,73	1,16	████	1%	████	████	████
	max	████	████	147 100	████	5,94	4,75	1,19	████	-1%	████	████	████

Wykres 16. Wyniki analizy scenariuszy; siponimod vs BSC, wariant bez uwzględnienia RSS; perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P).



Mayzent® (siponimod)

w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego z aktywnością choroby

Tabela 59 przedstawia wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w wariancie bez uwzględnienia RSS, z perspektywy społecznej. Uszeregowane malejąco wartości ICUR w poszczególnych wariantach analizy scenariuszy przedstawia Wykres 14.

Tabela 62. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości; siponimod vs BSC, wariant bez uwzględnienia RSS; perspektywa społeczna.

Wariant	Koszt (SIP) [zł]	w tym koszt Mayzent [zł]	Koszt (BSC) [zł]	Różnica kosztów (SIP vs BSC) [zł]	QALY (SIP)	QALY (BSC)	Różnica QALY (SIP vs BSC)	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Mayzent 28 tab. powł. a 2 mg [zł]	Progowa CZN Mayzent 12 tab. powł. a 0,25 mg [zł]	Progowa CZN Mayzent 120 tab. powł. a 0,25 mg [zł]
Podstawowy	██████	██████	966 189	██████	5,22	3,93	1,30	██████	-	██████	██████	██████
Warianty scenariuszowej analizy wrażliwości												
Bez dyskontowania kosztów i wyników	██████	██████	1 697 407	██████	6,90	4,81	2,09	██████	-13%	██████	██████	██████
Horyzont czasowy- 20 lat	██████	██████	841 844	██████	4,90	3,85	1,05	██████	18%	██████	██████	██████
Horyzont czasowy- 35 lat	██████	██████	963 414	██████	5,20	3,92	1,28	██████	1%	██████	██████	██████
Modelowanie ARR jako funkcji EDSS	██████	██████	973 172	██████	5,21	3,91	1,30	██████	<1%	██████	██████	██████
Naturalna progresja EDSS: rejestr London Ontario	██████	██████	1 047 643	██████	3,26	2,16	1,10	██████	31%	██████	██████	██████
Naturalna progresja EDSS: rejestr British Columbia	██████	██████	892 520	██████	6,53	5,32	1,21	██████	3%	██████	██████	██████
Naturalna progresja EDSS: rejestr MSBase	██████	██████	938 779	██████	6,70	5,62	1,08	██████	42%	██████	██████	██████
SMR stały w czasie (niezależny od EDSS)	██████	██████	1 025 058	██████	4,78	3,52	1,26	██████	-3%	██████	██████	██████
Punkt końcowy progresji niesprawności: CDP3M	██████	██████	966 189	██████	4,98	3,93	1,05	██████	23%	██████	██████	██████
Uwzględnienie utraty efektu podczas leczenia SIP	██████	██████	966 189	██████	4,80	3,93	0,88	██████	47%	██████	██████	██████

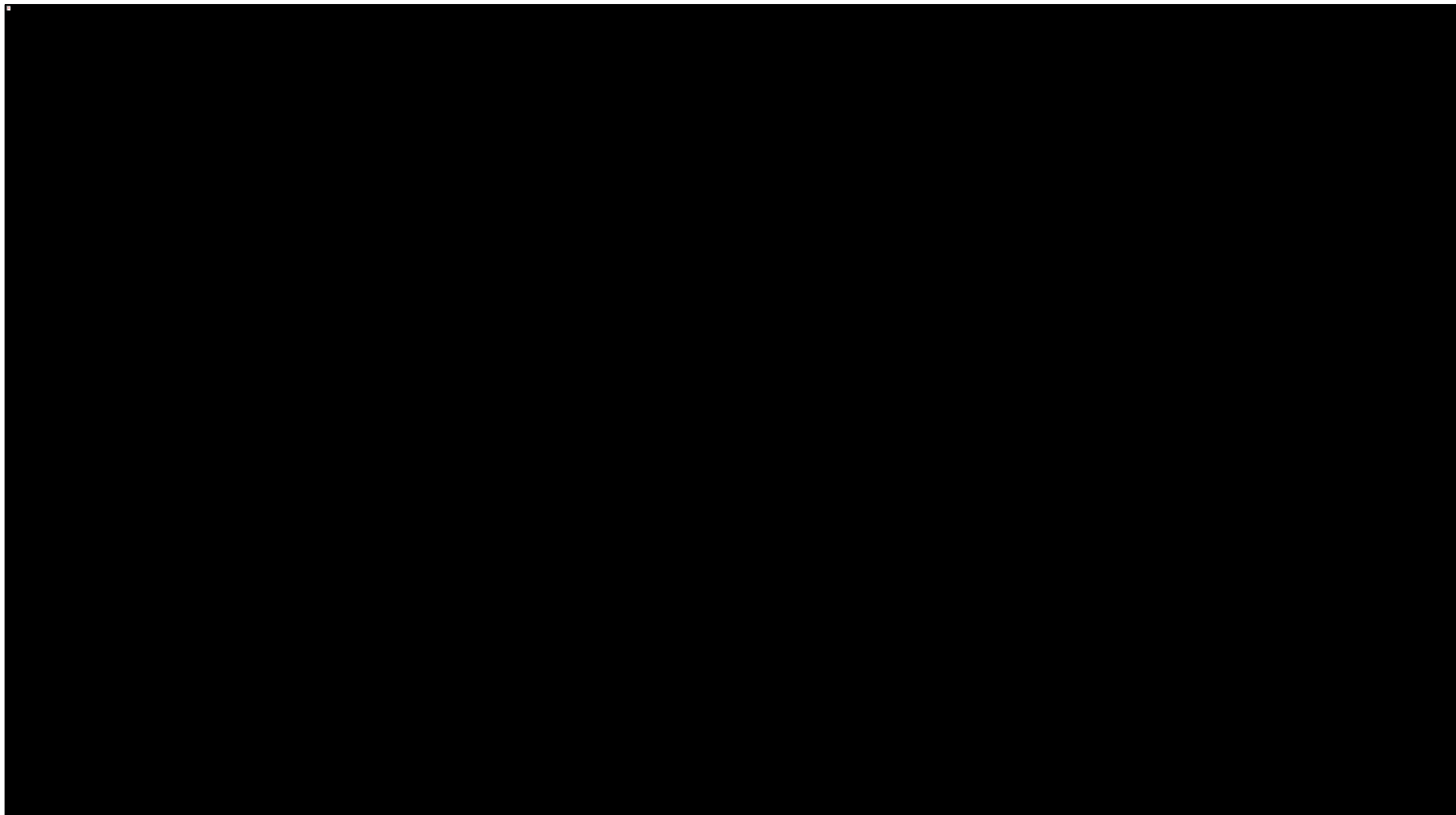
Mayzent® (siponimod)

w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego z aktywnością choroby

Wariant	Koszt (SIP) [zł]	w tym koszt Mayzent [zł]	Koszt (BSC) [zł]	Różnica kosztów (SIP vs BSC) [zł]	QALY (SIP)	QALY (BSC)	Różnica QALY (SIP vs BSC)	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Mayzent 28 tab. powł. a 2 mg [zł]	Progowa CZN Mayzent 12 tab. powł. a 0,25 mg [zł]	Progowa CZN Mayzent 120 tab. powł. a 0,25 mg [zł]	
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: <i>Orme 2007</i>	██████	██████	966 189	██████	3,91	2,77	1,14	██████	13%	██████	██████	██████	
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: <i>Hawton 2016 + Orme 2007</i>	██████	██████	966 189	██████	4,84	3,82	1,02	██████	27%	██████	██████	██████	
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: <i>Selmaj 2017</i>	██████	██████	966 189	██████	8,21	7,26	0,95	██████	36%	██████	██████	██████	
Utrata użyteczności z powodu rzutu: <i>Orme 2007</i>	██████	██████	966 189	██████	5,22	3,92	1,30	██████	<1%	██████	██████	██████	
Utrata użyteczności z powodu rzutu: <i>Ruutiainen 2016</i>	██████	██████	966 189	██████	5,22	3,92	1,30	██████	<1%	██████	██████	██████	
Utrata użyteczności opiekunów: <i>Acaster 2013</i>	██████	██████	966 189	██████	3,96	2,86	1,11	██████	17%	██████	██████	██████	
Utrata użyteczności opiekunów: nie uwzględniono	██████	██████	966 189	██████	5,91	4,74	1,18	██████	10%	██████	██████	██████	
Koszty stanów zdrowia wg EDSS: <i>Szmulło 2014</i>	██████	██████	1 088 975	██████	5,22	3,93	1,30	██████	<1%	██████	██████	██████	
Koszty rzutów: dane NFZ + <i>Selmaj 2017</i>	██████	██████	964 788	██████	5,22	3,93	1,30	██████	<1%	██████	██████	██████	
Modelowanie czasu leczenia- alternatywny wariant	██████	██████	966 189	██████	5,17	3,93	1,25	██████	12%	██████	██████	██████	
Doliczenie kosztu badania polimorfizmu genu CYP2C9	██████	██████	966 189	██████	5,22	3,93	1,30	██████	<1%	██████	██████	██████	
Warianty jednokierunkowej analizy wrażliwości (5 wariantów o największym wpływie na NMB/ICUR)													
HR dla CDP6M	min	██████	██████	966 189	██████	5,49	3,93	1,56	██████	-17%	██████	██████	██████

Wariant		Koszt (SIP) [zł]	w tym koszt Mayzent [zł]	Koszt (BSC) [zł]	Różnica kosztów (SIP vs BSC) [zł]	QALY (SIP)	QALY (BSC)	Różnica QALY (SIP vs BSC)	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Mayzent 28 tab. powł. a 2 mg [zł]	Progowa CZN Mayzent 12 tab. powł. a 0,25 mg [zł]	Progowa CZN Mayzent 120 tab. powł. a 0,25 mg [zł]
Użyteczność w stanie EDSS = 3	max	██████	██████	966 189	██████	4,97	3,93	1,04	██████	24%	██████	██████	██████
	min	██████	██████	966 189	██████	5,15	3,88	1,27	██████	2%	██████	██████	██████
Użyteczność w stanie EDSS = 4	max	██████	██████	966 189	██████	5,29	3,97	1,33	██████	-2%	██████	██████	██████
	min	██████	██████	966 189	██████	5,12	3,85	1,27	██████	2%	██████	██████	██████
Bezpośrednie koszty nie-medyczne w stanie EDSS = 8	max	██████	██████	966 189	██████	5,32	4,00	1,32	██████	-2%	██████	██████	██████
	min	██████	██████	951 471	██████	5,22	3,93	1,30	██████	1%	██████	██████	██████
Użyteczność w stanie EDSS = 6	max	██████	██████	980 907	██████	5,22	3,93	1,30	██████	-1%	██████	██████	██████
	min	██████	██████	966 189	██████	4,89	3,62	1,27	██████	2%	██████	██████	██████
	max	██████	██████	966 189	██████	5,55	4,23	1,32	██████	-2%	██████	██████	██████

Wykres 17. Wyniki analizy scenariuszy; siponimod vs BSC, wariant bez uwzględnienia RSS; perspektywa społeczna.



Mayzent® (siponimod)

w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego z aktywnością choroby

Niezależnie od perspektywy, parametry AW odpowiedzialne za największe zmiany wyniku podstawowego są analogiczne jak w wariancie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (por. Rozdział 8.1.1).

8.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

8.2.1 Analiza z uwzględnieniem RSS

W poniższej tabeli zebrano wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w wariancie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Mayzent.

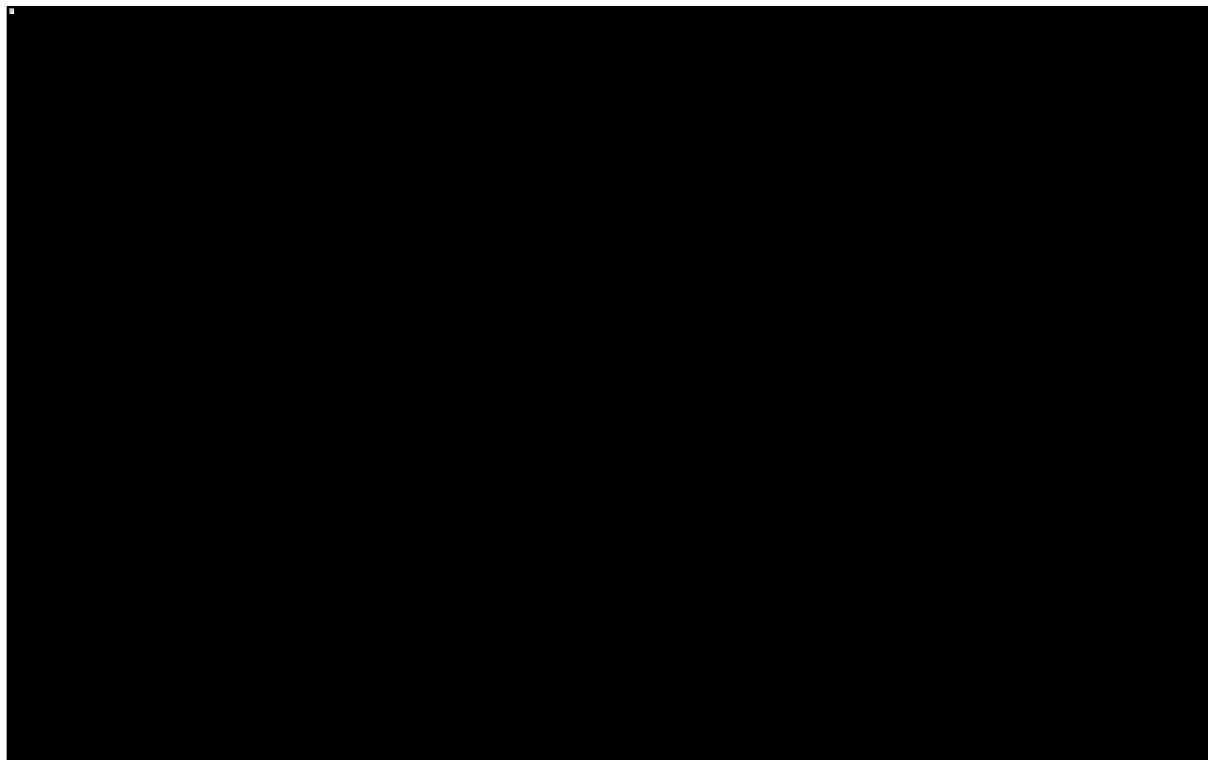
Tabela 63. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości; siponimod vs BSC, wariant z uwzględnieniem RSS.

Wynik	Siponimod vs BSC		
	Średnia	LCI 0.95	UCI 0.95
Perspektywa płatnika publicznego (PPP)			
Inkrementalne koszty [zł]	■	■	■
Inkrementalne QALY	1,14	0,37	1,87
ICUR [zł/QALY]	■	■	■
Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)			
Inkrementalne koszty [zł]	■	■	■
Inkrementalne QALY	1,14	0,41	1,91
ICUR [zł/QALY]	■	■	■
Perspektywa społeczna			
Inkrementalne koszty [zł]	■	■	■
Inkrementalne QALY	1,26	0,44	2,06
ICUR [zł/QALY]	■	■	■

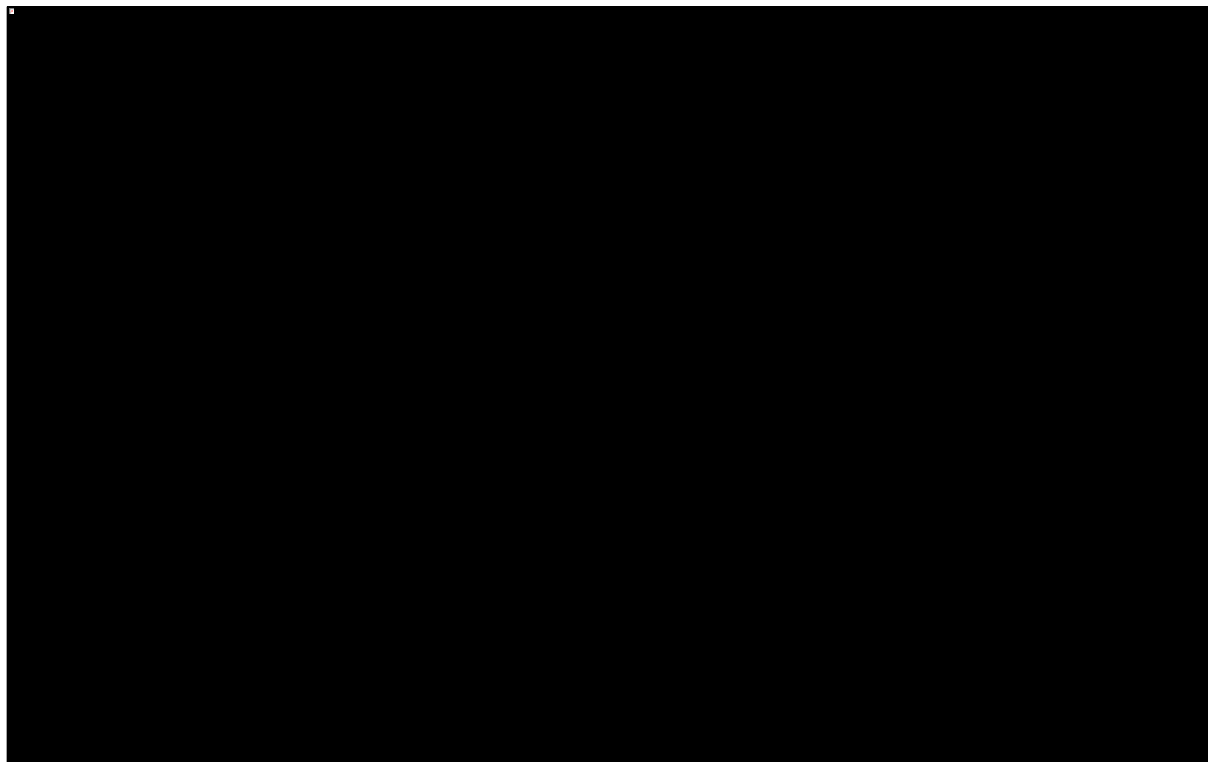
Uśrednione wyniki analizy probabilistycznej są zbliżone do oszacowań otrzymanych w analizie podstawowej (por. Rozdział 7.2.1).

Niepewność wyników modelu zobrazowano poniżej za pomocą wykresów rozrzutu (*scatterplot*), w których każdy punkt umieszczony w płaszczyźnie koszt – użyteczność przedstawia różnicę całkowitych kosztów oraz wyników zdrowotnych (QALY) między ocenianą interwencją (BSC) a komparatorem (BSC). Dodatkowo wartości na wykresie oznaczają wyższy koszt całkowity (oś rzędnych) oraz wyższy efekt zdrowotny (oś odciętych) strategii z zastosowaniem produktu Mayzent. Wykresy przedstawiono kolejno z perspektywy płatnika publicznego (Wykres 18), wspólnej perspektywy NFZ i pacjenta (Wykres 19) oraz perspektywy społecznej (Wykres 20).

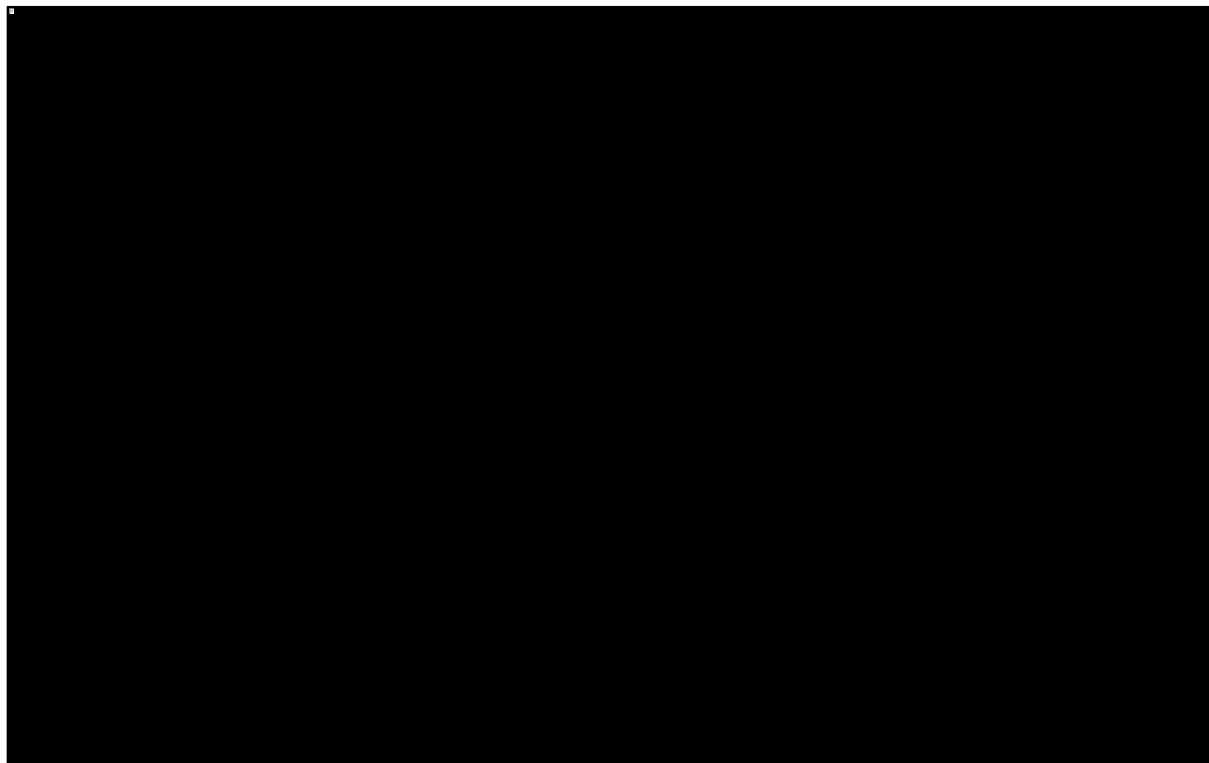
Wykres 18. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników PSA; siponimod vs BSC, wariant z uwzględnieniem RSS; perspektywa płatnika publicznego (PPP).



Wykres 19. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników PSA; siponimod vs BSC, wariant z uwzględnieniem RSS; perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P).

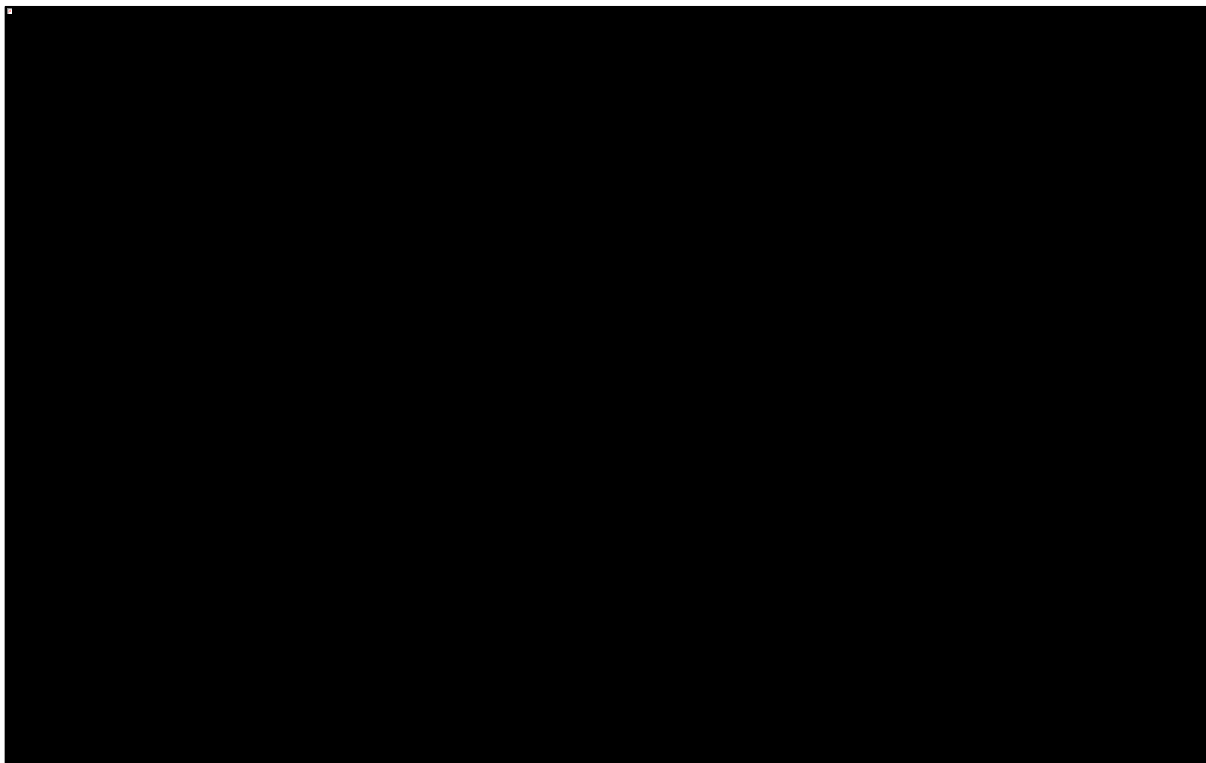


Wykres 20. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników PSA; siponimod vs BSC, wariant z uwzględnieniem RSS; perspektywa społeczna.

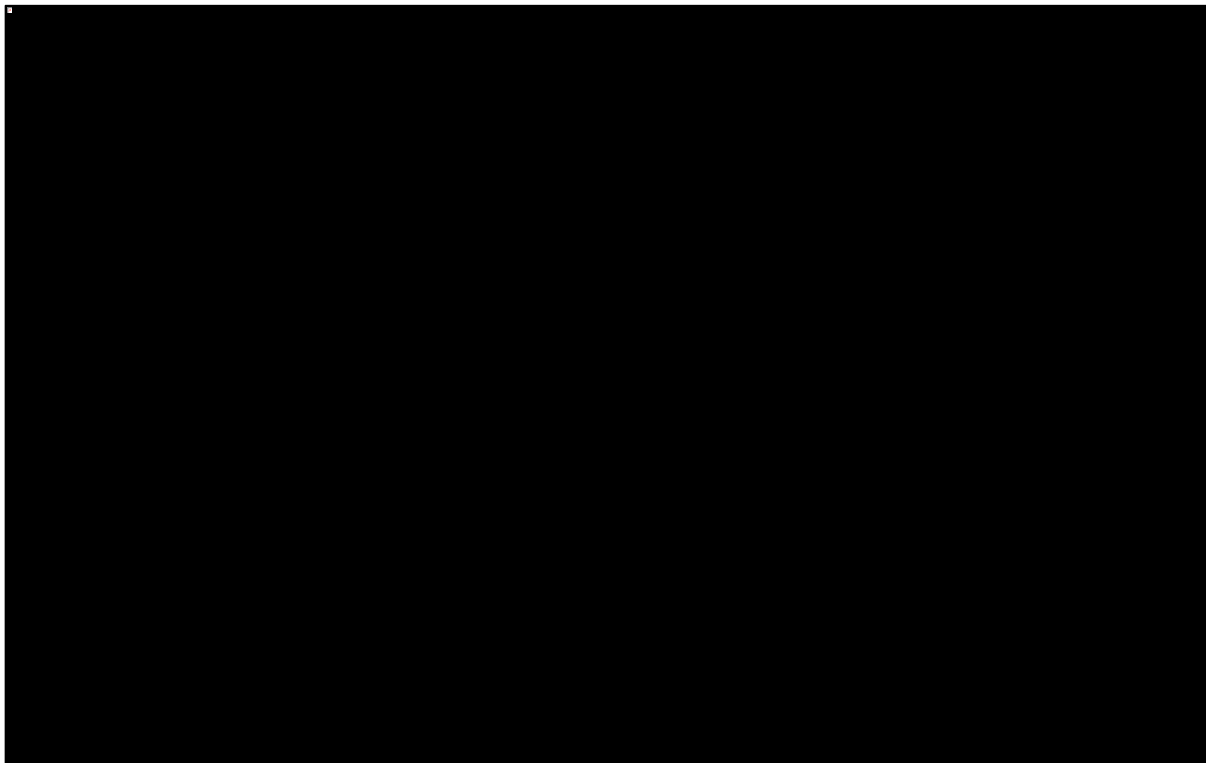


Krzywe akceptowalności kosztów-efektywności siponimodu i BSC przy zadanej gotowości do zapłaty (WTP) za jednostkę efektu (QALY) z poszczególnych perspektyw zobrazowano na poniższych wykresach.

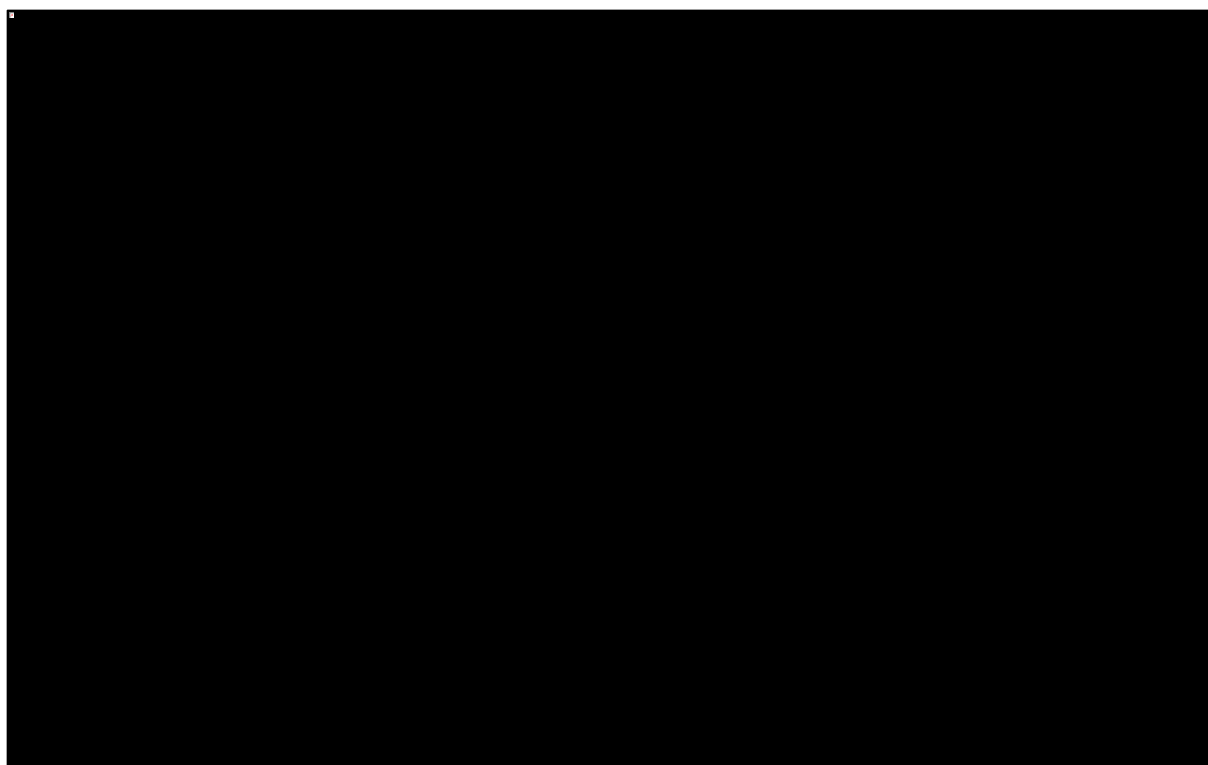
Wykres 21. Krzywa opłacalności (CEAC); siponimod vs BSC, wariant z uwzględnieniem RSS; perspektywa płatnika publicznego (PPP).



Wykres 22. Krzywa opłacalności (CEAC); siponimod vs BSC, wariant z uwzględnieniem RSS; perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P).



Wykres 23. Krzywa opłacalności (CEAC); siponimod vs BSC, wariant z uwzględnieniem RSS; perspektywa społeczna.



Przyjmując gotowość do zapłaty za jednostkę efektu (QALY) na poziomie obecnego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (147 024 zł/QALY),

8.2.2 Analiza bez uwzględnienia RSS

W poniższej tabeli zebrano wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w wariacie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Mayzent.

Tabela 64. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości; siponimod vs BSC, wariant bez uwzględnienia RSS.

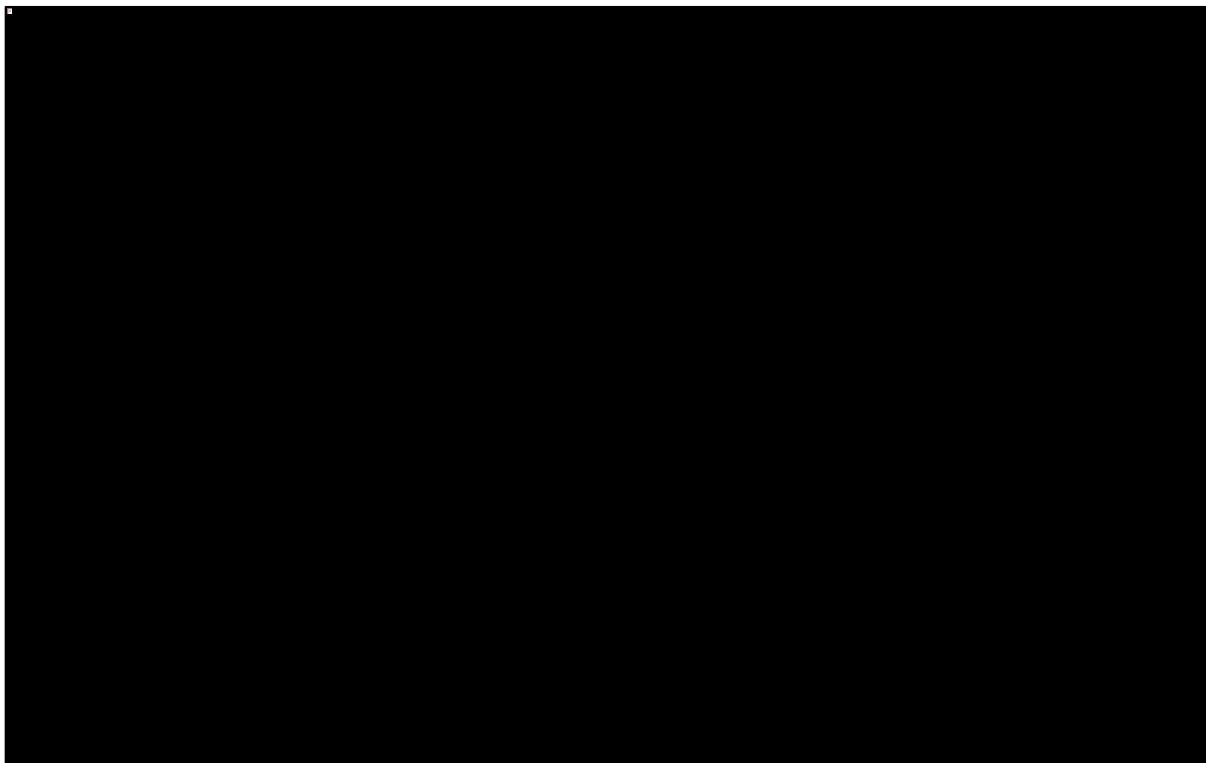
Wynik	Siponimod vs BSC		
	Średnia	LCI 0.95	UCI 0.95
Perspektywa płatnika publicznego (PPP)			
Inkrementalne koszty [zł]			
Inkrementalne QALY	1,14	0,40	1,87
ICUR [zł/QALY]			

Wynik	Siponimod vs BSC		
	Średnia	LCI 0.95	UCI 0.95
Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)			
Inkrementalne koszty [zł]	■	■	■
Inkrementalne QALY	1,16	0,45	1,87
ICUR [zł/QALY]	■	■	■
Perspektywa społeczna			
Inkrementalne koszty [zł]	■	■	■
Inkrementalne QALY	1,26	0,39	2,06
ICUR [zł/QALY]	■	■	■

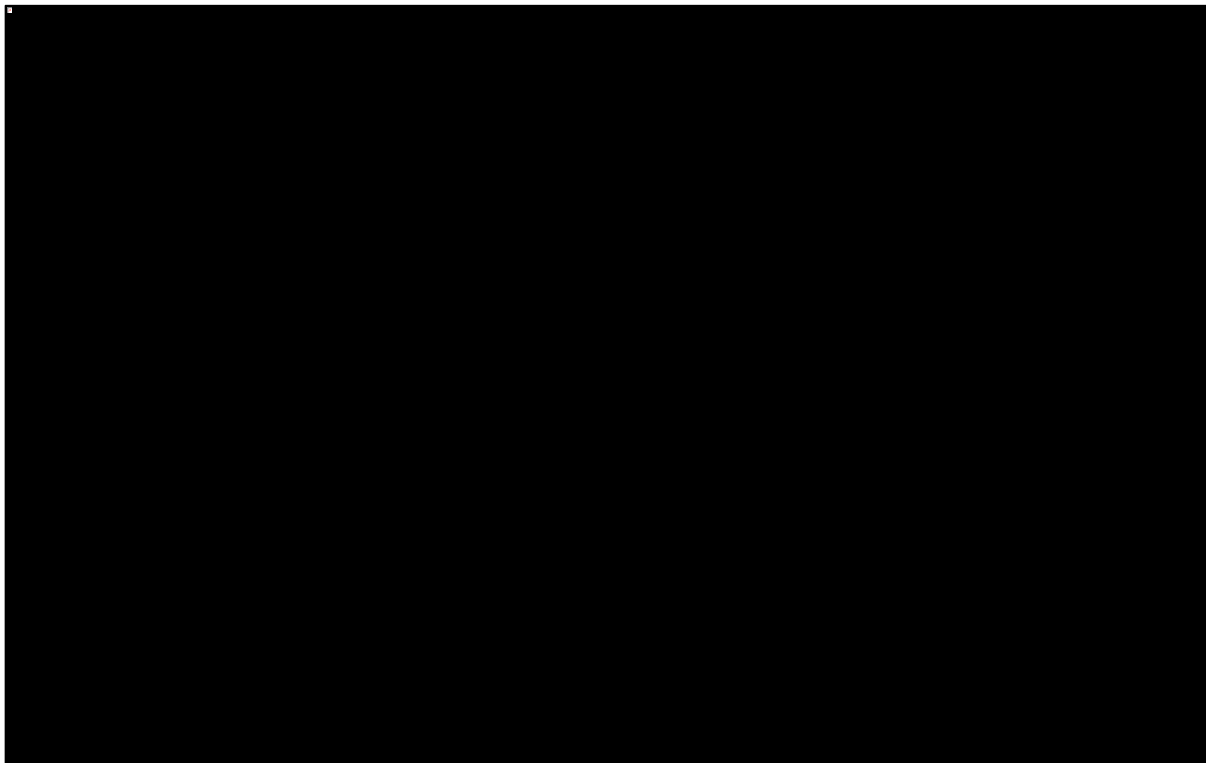
Uśrednione wyniki analizy probabilistycznej są zbliżone do oszacowań otrzymanych w analizie podstawowej (por. Rozdział 7.2.2).

Niepewność wyników modelu zobrazowano poniżej za pomocą wykresów rozrzutu (*scatterplot*), w których każdy punkt umieszczony w płaszczyźnie koszt – użyteczność przedstawia różnicę całkowitych kosztów oraz wyników zdrowotnych (QALY) między ocenianą interwencją (BSC) a komparatorem (BSC). Dodatkowo wartości na wykresie oznaczają wyższy koszt całkowity (oś rzędnych) oraz wyższy efekt zdrowotny (oś odciętych) strategii z zastosowaniem produktu Mayzent. Wykresy przedstawiono kolejno z perspektywy płatnika publicznego (Wykres 24), wspólnej perspektywy NFZ i pacjenta (Wykres 25) oraz perspektywy społecznej (Wykres 26).

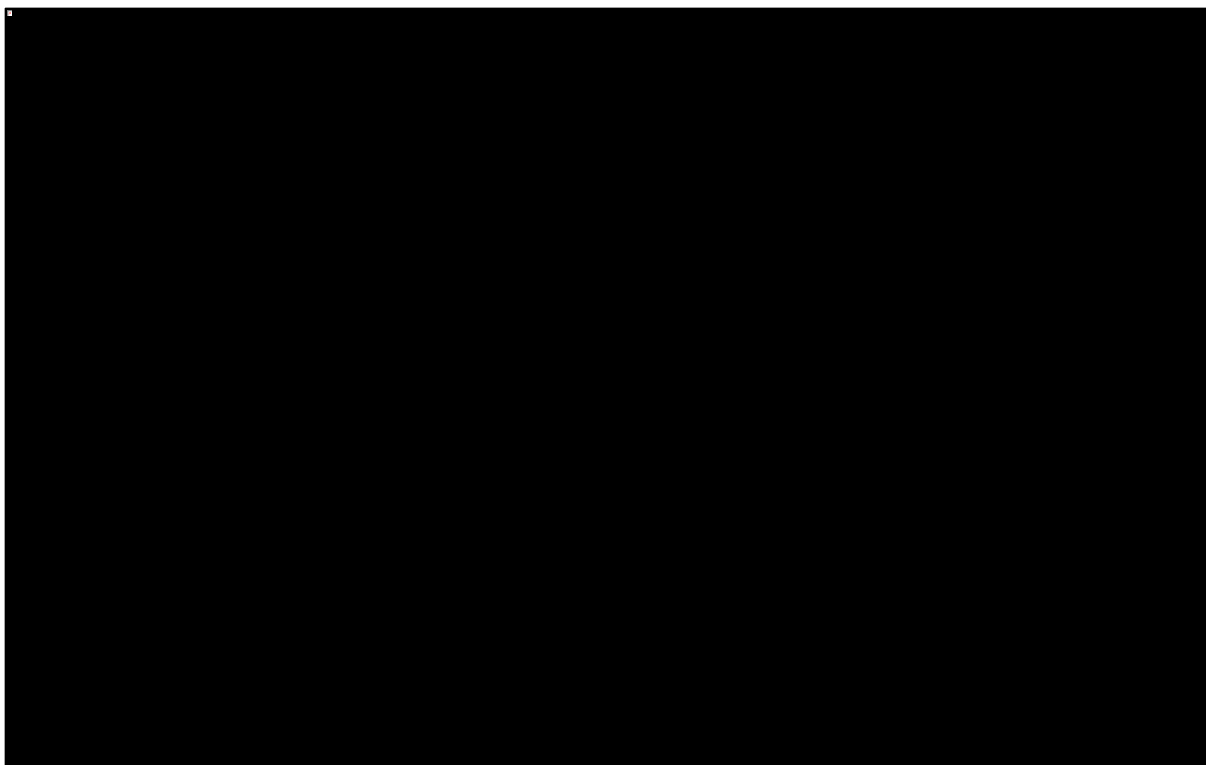
Wykres 24. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników PSA; siponimod vs BSC, wariant bez uwzględnienia RSS; perspektywa płatnika publicznego (PPP).



Wykres 25. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników PSA; siponimod vs BSC, wariant bez uwzględnienia RSS; perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P).

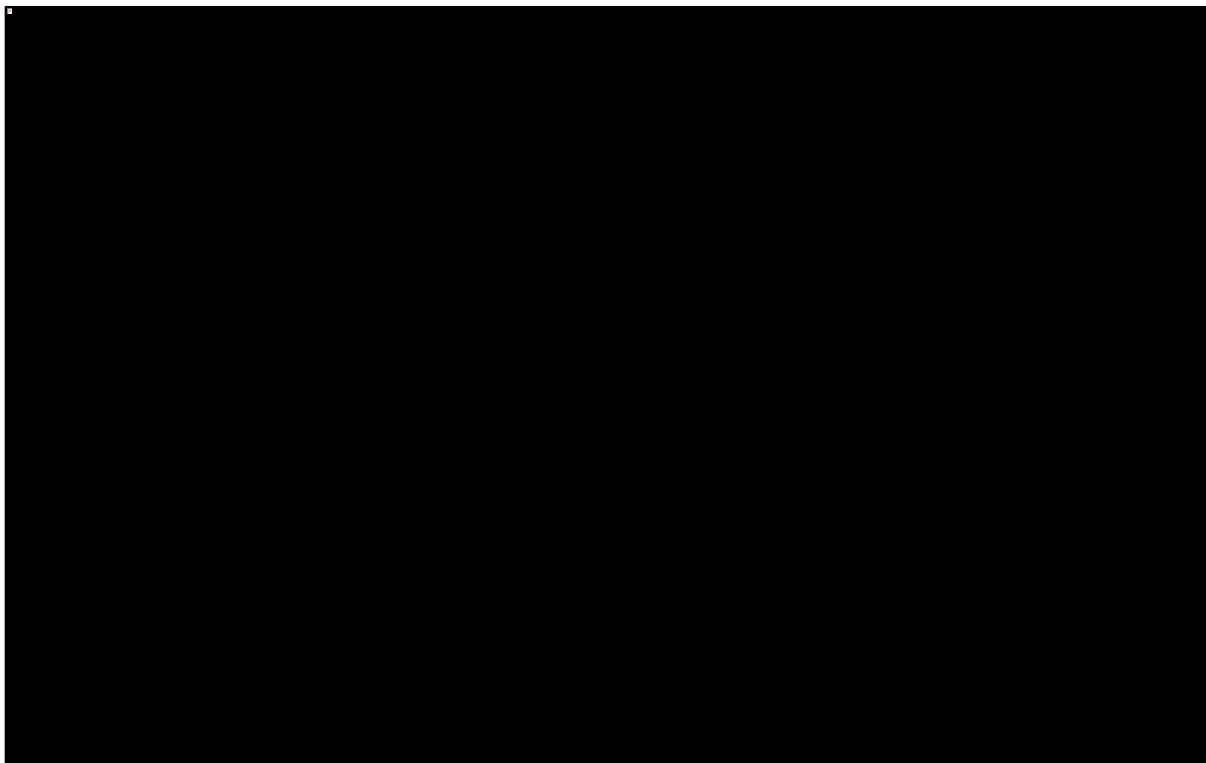


Wykres 26. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników PSA; siponimod vs BSC, wariant bez uwzględnienia RSS; perspektywa społeczna.

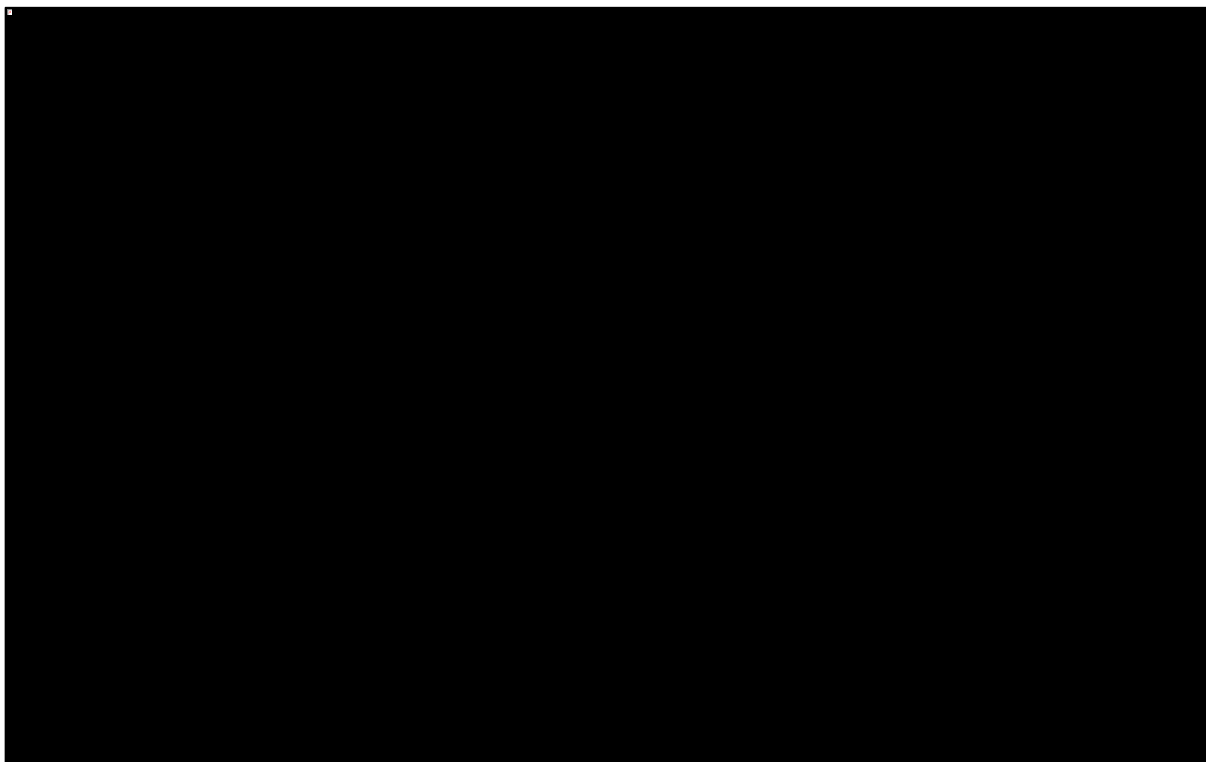


Krzywe akceptowalności kosztów-efektywności siponimodu i BSC przy zadanej gotowości do zapłaty (WTP) za jednostkę efektu (QALY) z poszczególnych perspektyw zobrazowano na poniższych wykresach.

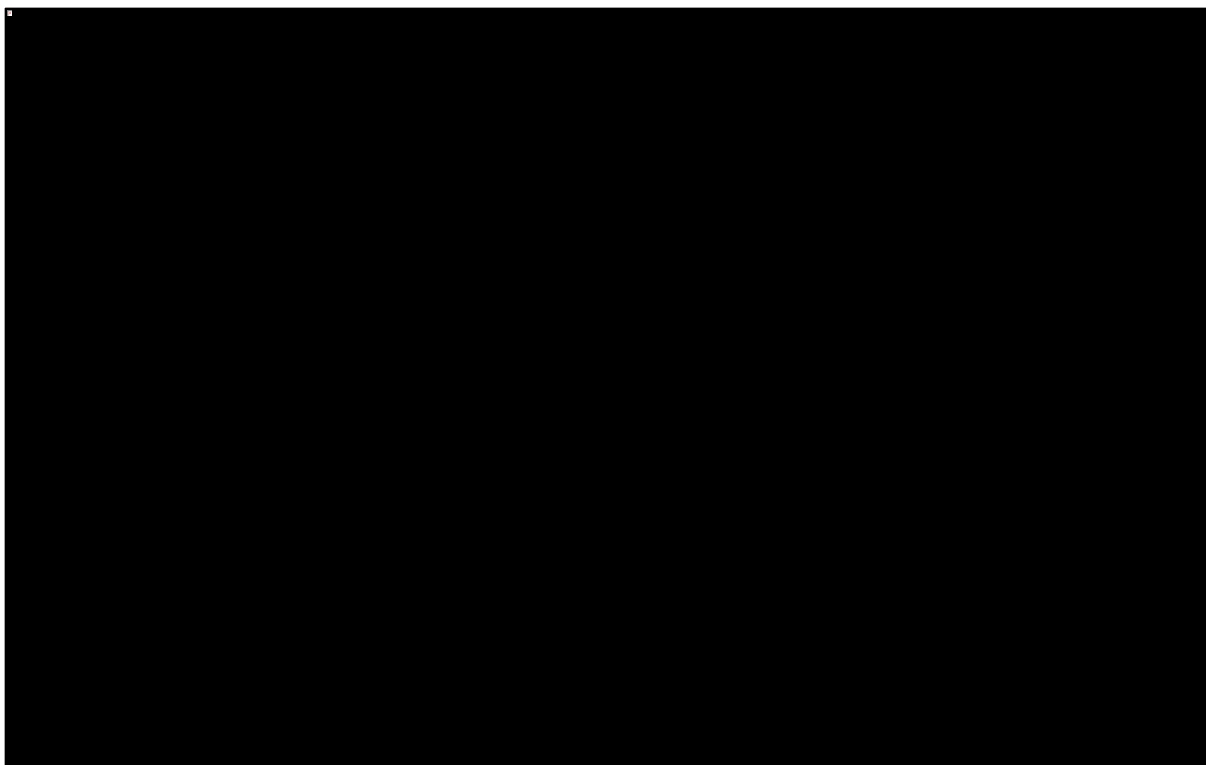
Wykres 27. Krzywa opłacalności (CEAC); siponimod vs BSC, wariant bez uwzględnienia RSS; perspektywa płatnika publicznego (PPP).



Wykres 28. Krzywa opłacalności (CEAC); siponimod vs BSC, wariant bez uwzględnienia RSS; perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P).



Wykres 29. Krzywa opłacalności (CEAC); siponimod vs BSC, wariant bez uwzględnienia RSS; perspektywa społeczna.



Przyjmując gotowość do zapłaty za jednostkę efektu (QALY) na poziomie obecnego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (147 024 zł/QALY), [zamaskowane]

9 Ograniczenia analizy

W niniejszej analizie ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. W ramach modelowania wymagane było uwzględnienie wielu parametrów wpływających na wyniki zdrowotne oraz koszty, które to parametry pochodziły z różnych źródeł lub cechowały się niepewnością estymacji. Poniżej przedstawiono ograniczenia analizy odnoszące się do przeprowadzonego modelowania i źródeł danych:

- W badaniu *EXPAND* nie oceniano wpływu leczenia siponimodem na przeżycie całkowite chorych. W modelu nie uwzględniano bezpośrednio wpływu siponimodu na śmiertelność, jednak w konsekwencji założenia wzrostu ryzyka zgonu wraz z progresją niesprawności wg EDSS oraz uwzględnienia efektu siponimodu w zakresie spowolnienia progresji niepełnosprawności, w podstawowym wariantcie modelowania uzyskano wydłużenie przeżycia całkowitego (średnio o 0,4 dyskontowanych lat życia) w ramieniu siponimodu. Niemniej jednak należy zaznaczyć, że w scenariuszu AW zakładającym niezależne od EDSS ryzyko zgonu, pomimo że nie występowały różnice w przeżyciu całkowitym między siponimodem a BSC, efekt inkrementalny wyrażony QALY pozostawał zbliżony do uzyskanego w analizie podstawowej (1,11 vs 1,18 QALY z PPP/PPP+P oraz 1,26 vs 1,30 QALY z perspektywy społecznej), co pokazuje, że przyjęte podejście w modelowaniu śmiertelności nie wpływa istotnie na wnioskowanie z analizy.
- W badaniu *EXPAND* użyteczności stanów zdrowia nie były dostępne dla stanów niesprawności EDSS=0 i EDSS=9; ponadto, liczba pacjentów i pomiarów dla dwóch kolejnych stanów (EDSS=1 i EDSS=8) była niska (dane dla odpowiednio 35 i 19 pacjentów), przez co użyteczności oszacowane w modelu regresji dla tych stanów nie były wiarygodne lub dostępne. W związku z powyższym, w analizie podstawowej dane dla stanów niesprawności EDSS 0-2 oraz 8-9) zaczerpnięto z innego źródła danych (badanie *Orme 2007*). Wykorzystanie zestawu użyteczności opartego na dwóch niezależnych badaniach stanowi ograniczenie analizy, jednak z uwagi na fakt, że badanie *EXPAND* w największym stopniu odpowiadało populacji docelowej analizy oraz stanowiło źródło dla innych kluczowych parametrów modelu, uznano za zasadne choćby częściowe wykorzystanie użyteczności z badania rejestracyjnego.
- Koszty choroby w wariantcie podstawowym zaczerpnięto z najnowszego badania kosztów stwardnienia w Polsce (*Selmaj 2017*). Ograniczeniem ww. badania jest fakt, że udział chorych z wtórnie postępującą postacią choroby w łącznej populacji badania wynosił jedynie 15% (więk-

szość badanych stanowili pacjenci z RRMS), w konsekwencji czego w analizie przyjęto upraszczające, choć racjonalne założenie, że koszty leczenia niepełnosprawności nie zależą istotnie od podtypu MS. Warto jednak podkreślić, że wykorzystanie w modelu alternatywnego źródła danych dotyczących kosztów wg EDSS (*Szmurło 2014*) prowadziło do zmniejszenia wartości współczynników ICUR, w związku z czym wykorzystane w analizie podstawowej źródło danych należy uznać za konserwatywne.

- Źródłem kluczowych danych modelu dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa siponimodu, jak również użyteczności stanów zdrowia, było rejestracyjne badanie RCT *EXPAND*; w związku z powyższym, przedstawione w analizie klinicznej ograniczenia dotyczące badania rejestracyjnego (*Mayzent AKL 2020*) odnoszą się pośrednio również do analizy ekonomicznej.

10 Dyskusja

Celem przeprowadzonej analizy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Mayzent (siponimod) w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego, w ramach wnioskowanego programu lekowego w warunkach polskich. Analizę ekonomiczną wykonano zgodnie z wytycznymi HTA (*AOTMiT 2016*) oraz treścią Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją (*MZ 02/04/2012*). Przestrzeganie rzeczonych wytycznych i zaleceń zagwarantowało osiągnięcie odpowiedniej jakości analizy.

Globalny model farmakoekonomiczny dla siponimodu, wykorzystany do adaptacji analizy do warunków polskich, uwzględniał szeroki zakres populacji oraz potencjalnych komparatorów, w tym inne leki modyfikujące przebieg choroby (DMT). W warunkach polskich, jedynym na chwilę obecną zasadnym komparatorem jest najlepsze leczenie objawowe (BSC), tj. strategia bez zastosowania leków z grupy DMT. Brak zasadności porównania siponimodu z aktywnym leczeniem wynika z ograniczeń refundacyjnych DMT w Polsce – w obecnie realizowanych programach lekowych dedykowanych leczeniu stwardnienia rozsianego (*MZ B.29* i *MZ B.46*), postać wtórnie-postępująca stanowi kryterium uniemożliwiające włączenia do programu, a w przypadku przejścia chorego z fazy RRMS w SPMS podczas stosowania DMT następuje zakończenie leczenia w programie.

Populacja niniejszej analizy jest zgodna z wnioskowanym programem lekowym i odpowiada ostatecznie zarejestrowanym w ChPL wskazaniom do stosowania siponimodu (aktywna choroba). Badanie *EXPAND*, wykorzystane jako źródło danych dla kluczowych parametrów modelu, obejmowało szerszą populację (podgrupa z aktywnym SPMS stanowiła 47% populacji ITT badania), jednak dane dotyczące skuteczności klinicznej ocenianej interwencji zaczerpnięto z subpopulacji zgodnej z populacją docelową analizy. Próba *EXPAND* była badaniem bardzo dobrej jakości, prowadzonym w układzie podwójnego zaślepienia z kontrolą placebo, przeprowadzonym w stosunkowo licznej populacji (łącznie 1 651 pacjentów, w tym chorzy leczeni w polskich ośrodkach). Wykorzystanie badania jako źródła danych dla najważniejszych parametrów modelu (skuteczność i bezpieczeństwo oraz częściowo użyteczności i naturalna progresja choroby) należy uznać za mocną stronę analizy.

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że siponimod jest bardziej kosztowną i bardziej skuteczną strategią leczenia SPMS w stosunku do BSC, [REDACTED]

Wyniki analizy z perspektywy społecznej są korzystniejsze niż z perspektywy płatnika, co wynika z faktu, że koszty niemedyce i pośrednie są wysoce dodatnio skorelowane ze stopniem niesprawności EDSS, podczas gdy w przypadku bezpośrednich kosztów medycznych (z pominięciem kosztów DMT) takiej zależności nie obserwowano (*Selmaj 2017*). Biorąc pod uwagę, że koszty niemedyce i pośrednie odpowiadają za większość kosztów stwardnienia rozsianego i są ściśle zależne od stopnia niepełnosprawności wg EDSS (*Selmaj 2017*), a oceniana interwencja ma udowodnioną skuteczność w spowalnianiu tempa progresji choroby, wydaje się, że wyniki z perspektywy społecznej są szczególnie istotne w kontekście rozważanego problemu zdrowotnego.

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła stabilność uzyskanych wyników – w każdym scenariuszu AW oceniana interwencja pozostawała bardziej kosztowna i bardziej skuteczna od komparatora,

W analizie z perspektywy płatnika publicznego i z uwzględnieniem RSS, największy wzrost wartości ICUR (o 43% względem oszacowania podstawowego) zaobserwowano w konserwatywnym wariantcie z uwzględnieniem stopniowej utraty skuteczności w trakcie leczenia siponimodem. Założenie utraty efektu aktywnego leczenia, choć uwzględniane w niektórych analizach wnioskodawców dotyczących leczenia DMT we wskazaniu RRMS, jest jednak mało realistyczne w odniesieniu do ocenianej interwencji, gdyż w odróżnieniu od starszych leków modyfikujących przebieg choroby, siponimod nie powoduje odnowy układu odpornościowego oraz wytworzenia długotrwałych przeciwciał (szczegółową argumentację przedstawiono w Rozdziale 4.8.3.3).

Umiarkowany wzrost ICUR (od 15 do 41%) zaobserwowano także w scenariuszach z alternatywnymi zestawami użyteczności stanów zdrowia. Należy przy tym zaznaczyć, że użyteczności z badania *Selmaj 2017*, przy których wzrost ICUR był największy, pochodziły z populacji chorych na stwardnienie rozsiane bez ograniczenia na podtyp choroby, a postać wtórnie postępująca stanowiła zaledwie 15% badanej kohorty.

W przypadku uwzględnienia alternatywnych danych dotyczących naturalnej progresji niesprawności, ICUR wzrastał od 4 do 39%. Scenariusz, w którym zaobserwowano największy wzrost (dane z rejestru MSBase) może jednak nie odzwierciedlać przebiegu SPMS, gdyż rejestr obejmował pacjentów z pierwotnie postępującą postacią choroby.

Założenie pośredniego horyzontu analizy (20 lub 35 lat) powodowało wzrost ICUR odpowiednio o 20% i 1%. Wyższy od podstawowego koszt dodatkowego QALY odnotowano także w scenariuszu, w którym skuteczność siponimodu modelowano w oparciu o punkt końcowy CDP3M (wzrost o 21%). Z kolei wariant bez uwzględnienia dyskontowania kosztów i wyników prowadził do zwiększenia zarówno inkrementalnych kosztów jak i efektów zdrowotnych, przy czym wartość ICUR zmniejszyła się o 13% względem oszacowania podstawowego.

Pozostałe warianty analizy miały niewielki wpływ na wyniki analizy (zmiana ICUR do 10%). W szczególności, wybór sposobu modelowania śmiertelności oraz częstości rzutów miał niewielki wpływ na wyniki inkrementalne (zmiana ICUR <5%). Wynik ten pokazuje, że założenie braku różnic w przeżyciu całkowitym w wariantcie AW ze stałym w czasie wskaźnikiem śmiertelności na MS nie powoduje istotnego zmniejszenia efektu wyrażonego w QALY.

Przyjęcie alternatywnego źródła oszacowania kosztów niepełnosprawności w Polsce (*Szurto 2014*) prowadziło do zmniejszenia współczynnika ICUR o 7%. Założenia związane kosztami i utratą użyteczności z powodu rzutów nie wpływały znacząco na wyniki, co wynika z względnie niewielkiej częstości rzutów w rozważanej populacji.

Spośród testowanych parametrów jednokierunkowej analizy wrażliwości, zmiana hazardu względnego CDP6M prowadziła do największej zmiany wskaźników NMB i ICUR (-15 do 22%). Pozostałe zmienne miały niewielki wpływ na wyniki (zmiana ICUR maksymalnie o 3%).

W analizie z innych perspektyw oraz bez uwzględnienia RSS, parametry AW odpowiedzialne za największe zmiany wyników są analogiczne jak omówione powyżej z perspektywy płatnika publicznego. Scenariusze testowane wyłącznie z perspektywy społecznej, dotyczące alternatywnych założeń związanych z utratą użyteczności opiekunów, miały niewielki wpływ na ICUR (zmiana o 10-17% względem oszacowania podstawowego).

Mocną stroną analizy jest możliwość przeprowadzenia szerokiej analizy wrażliwości ze względu na sposób modelowania wyników zdrowotnych (częstość rzutów, progresji niesprawności, śmiertelności, uży-

teczności, tempa utraty pierwotnego efektu). W publikowanych analizach farmakoekonomicznych stosowane są różne podejścia do modelowania przebiegu choroby, przykładowo częstość rzutów może być modelowana jako funkcja czasu (tj. zależna wyłącznie od długości choroby / leczenia a nie od stanu zdrowotnego) bądź alternatywnie jako funkcja stanu pacjenta wg EDSS (tj. stanu zdrowotnego w modelu). W niniejszej analizie dążono do racjonalnego wyboru wariantu podstawowego oraz dodatkowo testowania wpływu alternatywnych założeń i technik modelowania w ramach AW, co pozwoliło istotnie zmniejszyć niepewność wyników analizy podstawowej.

W ramach modelowania konieczne było uwzględnienie użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu, co pozwoliło oszacować liczbę lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Zestaw użyteczności przyjęty w modelu opierał się na badaniu *EXPAND* oraz pomocniczo na badaniu odnalezionym w ramach przeprowadzonego *de novo* przeglądu użyteczności. Odnalezione użyteczności odpowiadały precyzyjnie stanom wyróżnionym w modelu, i – co warte podkreślenia – pochodziły z populacji pacjentów z SPMS. W analizie podstawowej uwzględniano także krótkookresową utratę użyteczności związaną z wystąpieniem zdarzeń klinicznych niezależnych od stanu zdrowotnego wg EDSS – rzutów choroby i zdarzeń niepożądanych. W analizie z perspektywy płatnika zdecydowano się nie uwzględniać utraty użyteczności opiekunów (parametr ten uwzględniono natomiast z perspektywy społecznej), pomimo akceptacji takiego podejścia przez NICE (*TA493*). Podejście to można uznać za konserwatywne z punktu widzenia opłacalności ocenianej interwencji, gdyż w konsekwencji wyższej skuteczności siponimodu w zakresie redukcji tempa progresji niesprawności, naliczanie dodatkowo skorelowanej z EDSS utraty użyteczności opiekunów generowałoby dodatkowy inkrementalny zysk zdrowotny w ramieniu siponimodu.

W modelowaniu uwzględniono szeroki zakres kategorii kosztów: bezpośrednich medycznych, a w analizie z perspektywy społecznej dodatkowo kosztów niemedycznych i kosztów pośrednich (utraconej produktywności). Koszty jednostkowe związane ze stosowaniem porównywanych interwencji (leki, podanie leków, diagnostyka i monitorowanie, koszty zdarzeń niepożądanych) oszacowano w oparciu o polskie cenniki świadczeń (Zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie realizacji świadczeń opieki zdrowotnej, Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych), statystyki JGP (dane statystyczne NFZ dotyczące średnich kosztów grup JGP) oraz dane od Wnioskodawcy (w zakresie ceny wnioskowanej interwencji). Pozostałe koszty (w tym leczenia objawowego) zależne od stanu niesprawności wg EDSS zaczerpnięto z aktualnego, wiarygodnego badania polskiego (*Selmaj 2017*), stanowiącego część ogólnoeuropejskiego projektu oceny kosztów choroby, jakości życia oraz zużycia zasobów związanych z przebiegiem stwardnienia rozsianego. Przyjęte koszty odpowiadają zatem polskim realiom.

W ramach przeglądu systematycznego publikowanych badań ekonomicznych oraz raportów HTA odnaleziono jedną analizę, przygotowaną przez niezależną organizację *Institute for Clinical and Economic Review*, dotyczącą oceny efektywności kosztów siponimodu w leczeniu SPMS z perspektywy systemu ochrony zdrowia w Stanach Zjednoczonych (*ICER 2019, Synnott 2019*). Główny wariant obliczeń przeprowadzono dla populacji szerszej niż populacja docelowa niniejszej analizy, jednak w ramach dodatkowej analizy przeprowadzono również porównanie w subpopulacji z aktywną chorobą. Podobnie jak w niniejszej analizie, komparatorem dla siponimodu było najlepsze leczenie objawowe (BSC). Metodyka analiz (*ICER 2019* oraz niniejszej) była zbliżona – oba modele oparto na stanach zależnych od EDSS, z rocznym cyklem obliczeniowym. Głównym źródłem danych o skuteczności siponimodu w obu analizach były wyniki badania *EXPAND*, przy czym w modelu *ICER 2019* wykorzystano inny punkt końcowy związany z oceną niesprawności (CDP3M) niż w analizie polskiej (CDP6M). W obu analizach wykorzystano także różne źródła danych dotyczących użyteczności i naturalnej progresji niesprawności. [REDACTED]

[REDACTED]. Inkrementalny efekt kliniczny w obu analizach jest natomiast zbliżony (0,94 QALY w USA vs 1,18 QALY w Polsce). Nieco większy zysk zdrowotny w modelu polskim można tłumaczyć przyjętymi źródłami danych dotyczących użyteczności (w modelu polskim wykorzystano niedostępne dla autorów analizy *ICER 2019*, niepublikowane dane z *EXPAND*) oraz punktu końcowego oceny niesprawności (przyjęta w analizie *ICER 2019* skuteczność SIP w ocenie CDP3M (HR=0,67) była względnie niższa w porównaniu z CDP6M (HR=0,63), tj. efektem uwzględnionym w analizie polskiej). Mając jednak na uwadze różnice w przyjętej cenie jednostkowej siponimodu w obu analizach, wyniki niniejszego modelu można uznać za spójne z uzyskanymi w warunkach amerykańskich.

11 Wnioski końcowe

Zastosowanie terapii siponimodem (produkt leczniczy Mayzent) jest bardziej kosztowną i bardziej skuteczną opcją leczenia wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego w porównaniu z brakiem aktywnego leczenia (BSC). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) dla siponimodu wynosi [REDACTED]

Wyniki analizy wrażliwości wskazały na stabilność wniosków z analizy ekonomicznej.

Pomimo coraz większej dostępności nowych opcji w leczeniu stwardnienia rozsianego, większość terapii jest zarezerwowanych dla pacjentów z RRMS, a postępowania aktualnie ukierunkowane na leczenie SPMS i rekomendowane w tym wskazaniu cechują się umiarkowaną skutecznością w spowalnianiu progresji niesprawności. W polskich warunkach brak jest możliwości zastosowania leków modyfikujących przebieg choroby w leczeniu SPMS, co wiąże się z niezaspokojoną potrzebą medyczną u tych pacjentów. Siponimod stanowi pierwszą technologię z udowodnioną skutecznością w zakresie redukcji progresji niesprawności. Ponadto, należy zauważyć, że siponimod jest lekiem podawanym w wygodnej, doustnej formie i nie wymaga regularnych wizyt lekarskich, co umożliwia samodzielne dawkowanie leku i pozytywnie wpływa na stosowanie się do zaleceń lekarskich przekładając się bezpośrednio na efekty terapeutyczne.

12 Załączniki

12.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Tabela 65. Autorzy analizy ekonomicznej.

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA NAUKOWA]	redakcja naukowa bieżące konsultacje projekt metodologiczny ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[ANALIZA KOSZTÓW]	założenia analizy analiza kosztów modelowanie, w tym dostosowanie modelu do warunków polskich przegląd systematyczny analiz ekonomicznych przegląd systematyczny użyteczności walidacja modelu przeprowadzenie obliczeń i opis wyników opis ograniczeń analizy, dyskusja
[OPIS METODYKI]	opis metodyki analizy korekta i formatowanie tekstu
[KONSULTACJE]	założenia analizy bieżące konsultacje korekta i formatowanie tekstu ocena jakości raportu i ostateczna weryfikacja raportu

12.2 Wnioskowany program lekowy

Tabela 66. Projekt programu lekowego „Leczenie postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	
	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

12.3 Wyjściowy rozkład EDSS w badaniu EXPAND

Tabela 67. Wyjściowa charakterystyka kliniczno-demograficzna pacjentów w modelu (subpopulacja z aktywnym SPMS).

Charakterystyka	Siponimod N (%)	Placebo N (%)	Łącznie N (%)
EDSS 2	3 (0,58%)	2 (0,76%)	5 (0,64%)
EDSS 3	43 (8,35%)	24 (9,13%)	67 (8,61%)
EDSS 4	95 (18,45%)	44 (16,73%)	139 (17,87%)
EDSS 5	84 (16,31%)	50 (19,01%)	134 (17,22%)
EDSS 6	289 (56,12%)	143 (54,37%)	432 (55,53%)
EDSS 7	1 (0,19%)	0 (0%)	1 (0,13%)

12.4 Naturalna progresja niesprawności – macierze przejść testowane w analizie scenariuszy

Tabela 68. Macierz przejścia w modelu naturalnego przebiegu choroby – analiza scenariuszy (rejestr London Ontario)

z / do EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	N
0	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
8	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 69. Macierz przejścia w modelu naturalnego przebiegu choroby – analiza scenariuszy (rejestr British Columbia database, wiek diagnozy MS >28 lat)

z / do EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	N
0	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

z / do EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	N
4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
8	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 70. Macierz przejścia w modelu naturalnego przebiegu choroby – analiza scenariuszy (rejestr MSBase)

z / do EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	N
0	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
8	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

12.5 Model częstości rzutów choroby jako funkcji stanu EDSS (analiza scenariuszy)

W modelu częstości rzutów jako funkcji stanu niesprawności w skali EDSS, stała w czasie częstość rzutów odpowiadająca każdemu stanowi EDSS jest w każdym cyklu modelu wyznaczana przez odsetek kohorty pacjentów przebywającej w tym stanie w danym cyklu.

Roczne częstości rzutów w poszczególnych stanach EDSS zaczerpnięto z ramienia placebo badania *EXPAND* w subpopulacji zgodnej z populacją docelową analizy (aktywny SPMS). Jako że dane ARR w badaniu były dostępne tylko dla części stanów (EDSS 3-7), częstość rzutów w stanach EDSS 8-9 przyjęto na poziomie ARR w stanie EDSS=7, natomiast częstość rzutów w stanach EDSS 0-2 zaczerpnięto z badania *Patzold 1982* oraz ankiety UK MS (*TA127*). Otrzymane wartości ARR przedstawia Tabela 71.

Tabela 71. Roczna częstość rzutów choroby ze względu na stan EDSS pacjenta w modelu.

Stan EDSS	Roczna częstość rzutów	Źródło
0	0,000	
1	0,000	<i>Patzold 1982; UK MS</i>
2	0,465	
3	■	
4	■	
5	■	Dane z grupy placebo w badaniu <i>EXPAND</i> (subpopulacja z aktywnym SPMS)
6	■	
7	■	
8	■	
9	■	Założenie (jak dla EDSS = 7)

12.6 Wariant z utratą efektu siponimodu w czasie (analiza scenariuszy)

Konserwatywny wariant z założeniem stopniowej utraty skuteczności w trakcie leczenia siponimodem odzwierciedla niepewność związaną z działaniem leku w długim horyzoncie czasowym. W symulacji założono, że efekt ten jednakowo dotyka hamowania tempa progresji choroby, jak i zmniejszenia ilości rzutów choroby.

Zgodnie z metodologią przyjęto standardowo w innych analizach dla DMT ocenianych przez NICE (m.in. dla fingolimodu i fumaranu dimetylu), spadek skuteczności uwzględniono korygując względne hazardy zgodnie z poniższym równaniem:

$$HR_{adj} = (1 - (1 - HR) * W),$$

gdzie HR_{adj} jest względnym hazardem (SIP vs BSC) po uwzględnieniu utraty skuteczności, HR – względnym hazardem (SIP vs BSC) bez redukcji skuteczności (tj. obserwowanym w badaniu klinicznym), a W – współczynnikiem wygasania efektu (gdzie $W=0\%$ oznacza całkowitą utratę efektu). Przykładowo,

- Bazowa skuteczność leku (przed utratą efektu) wynosi $HR = 0,63$, co odpowiada 37% ($1-HR$) redukcji ryzyka niekorzystnego zdarzenia klinicznego (np. CDP6M),
- Współczynnik wygasania efektu został oszacowany na $W = 50\%$,
- $(1-HR) \times W = 0,37 \times 50\% = 0,185$,
- Efekt leku po skorygowaniu o utratę połowy efektu wynosi $HR_{adj} = 1 - 0,185 = 0,815$.

W analizie podstawowej przyjęto założenie 25% utraty efektu SIP po 2 latach i 50% po 5 latach leczenia. Analogiczne tempo utraty efektu przyjmowano w większości ostatnich analiz dla DMT ocenianych przez NICE – zob. Tabela 72.

Tabela 72. Podsumowanie tempa utraty skuteczności leków w analizach składanych do NICE

Ocena technologii	Interwencja	Preferowane przez NICE tempo utraty efektu
TA254	Fingolimod	50% utraty efektu (tj. 50% zachowanego efektu) po 5 latach
TA303	Teryflunomid	25% utraty efektu (tj. 75% zachowanego efektu) po 2 latach 50% utraty efektu (tj. 50% zachowanego efektu) po 5 latach
TA312	Alemtuzumab	50% utraty efektu (tj. 50% zachowanego efektu) po 5 latach Dla alemtuzumabu rozpoczęcie utraty efektu po 3 lub 5 latach
TA320	Fumaran dimetylu	25% utraty efektu (tj. 75% zachowanego efektu) po 2 latach 50% utraty efektu (tj. 50% zachowanego efektu) po 5 latach
TA441	Daklizumab	25% utraty efektu (tj. 75% zachowanego efektu) po 2 latach 50% utraty efektu (tj. 50% zachowanego efektu) po 5 latach
TA493	Kladrybina w tabletkach	25% utraty efektu (tj. 75% zachowanego efektu) po 2 latach 50% utraty efektu (tj. 50% zachowanego efektu) po 5 latach

W trzech z pięciu raportów NICE preferowała przyjęcie 75% skuteczności w latach 3-5 oraz 50% w latach >5. Przyjęte założenia omawianego wariantu analizy scenariuszy podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 73. Utrzymywanie się efektu siponimodu w czasie – analiza scenariuszy.

Lata od rozpoczęcia leczenia	% zachowanego efektu
1	100%
3-5	75%
6	50%
50	0%

Przedstawione współczynniki należy interpretować jako % zachowanego pierwotnego efektu interwencji (tj. 100% - pełny efekt, 0% - całkowita utrata skuteczności).

12.7 Koszty niesprawności w badaniu *Selmaj 2017*

Tabela 74. Bezpośrednie koszty medyczne dla kategorii niesprawności wyróżnionych w badaniu *Selmaj 2017*.

Koszt [zł] *	EDSS 0-3 Średnia (SD)	EDSS 4-6 Średnia (SD)	EDSS 7-9 Średnia (SD)
<i>Bezpośrednie koszty medyczne, w tym:</i>	7 348	12 004	8 856
Hospitalizacja	1 824 (5 248)	4 512 (8 124)	4 352 (9 374)
Jednodniowe przyjęcia	1 723 (3 536)	1 696 (6 423)	686 (2 562)
Konsultacje	870 (1 666)	1 022 (1 555)	1 000 (1 737)
Diagnostyka	1 272 (1 677)	713 (1 407)	362 (835)
Leki (inne niż DMT)	1 658 (3 605)	4 062 (8 173)	2 457 (4 494)

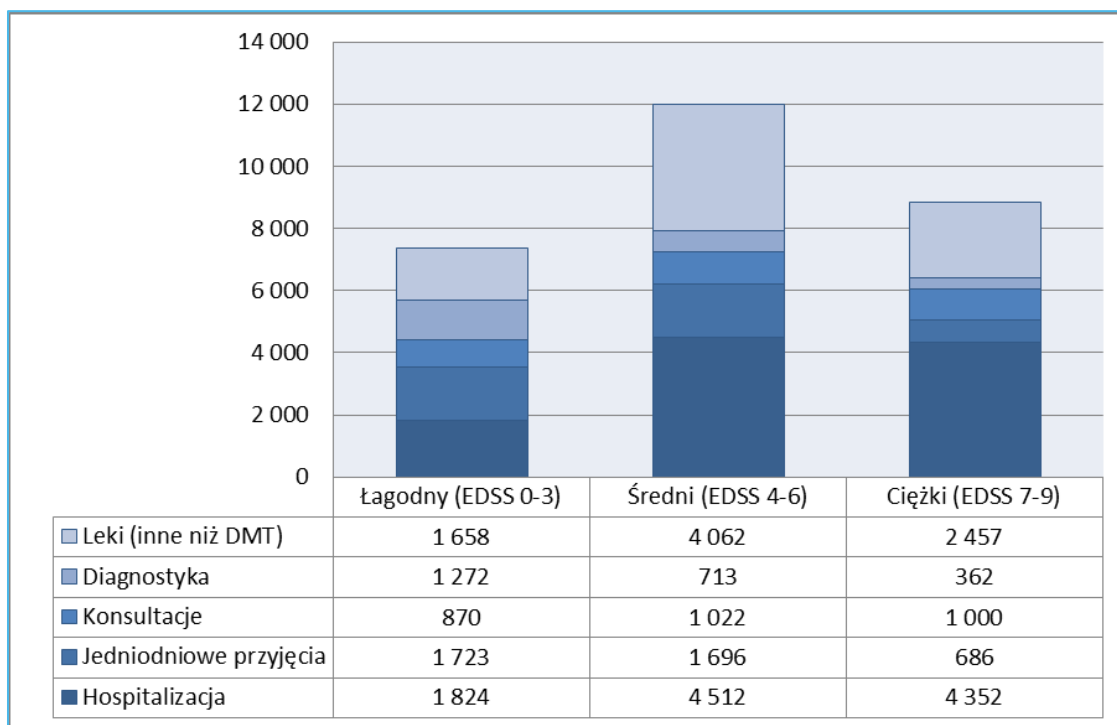
* Koszty aktualne na 2015 rok

Tabela 75. Koszty społeczne dla kategorii niesprawności wyróżnionych w badaniu *Selmaj 2017*.

Koszt [zł] *	EDSS 0-3 Średnia (SD)	EDSS 4-6 Średnia (SD)	EDSS 7-9 Średnia (SD)
<i>Bezpośrednie koszty niemedyczne, w tym:</i>	2 602	7 928	26 006
Świadczenia socjalne	212 (1 877)	560 (2 044)	3 463 (13 018)
Inwestycje	366 (1 616)	1 406 (3 215)	2 990 (4 630)
Opieka nieformalna	2 025 (6 094)	5 962 (9 257)	19 553 (17 254)
<i>Koszty pośrednie, w tym:</i>	6 074	23 651	41 224
Krótkotrwała nieobecność w pracy (np. urlop chorobowy)	1 263 (4 268)	500 (2 238)	0 (0)
Długotrwała nieobecność w pracy (np. wczesna emerytura)	4 811 (15 408)	23 151 (28 001)	41 224 (26 200)
Suma	16 023	43 582	76 087

* Koszty aktualne na 2015 rok

Szczegółowy udział poszczególnych kategorii w całkowitym bezpośrednim koszcie medycznym (bez uwzględnienia kosztów DMT) przedstawia Wykres 30.

Wykres 30. Struktura bezpośrednich kosztów medycznych (na podst. *Selmaj 2017*).Tabela 76. Koszty niesprawności z badania *Selmaj 2017* w szczegółowym podziale wg EDSS (opracowanie autorów analizy *AE Ocrevus 2018*).

Koszt [zł]* / EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>Bezpośrednie koszty medyczne, w tym:</i>										
Hospitalizacje	2 892	4 228	2 892	4 895	6 898	5 340	6 787	3 783	5 563	13 129
Opieka ambulatoryjna	1 781	2 893	3 561	4 673	4 673	7 566	4 674	3 783	3 338	1 780
<i>Koszty społeczne, w tym:</i>										
Opieka formalna	0	668	0	445	223	445	1 113	445	3 338	27 817
Opieka nieformalna	334	667	2 003	4 450	3 338	6 676	7 566	14 019	21 808	42 503
Wyposażenie medyczne	0	0	222	1 113	1 335	667	2 226	2 448	4 006	2 225
Zwolnienia lekarskie	334	1 780	1 558	1 335	668	1 335	0	0	0	0
Wcześniejsze emerytury	0	1 558	3 338	11 127	17 580	17 358	34 604	37 608	42 948	53 408

* Koszty aktualne na 2015 rok

12.8 Koszty niesprawności w badaniu Szmurło 2014

Tabela 77. Bezpośrednie koszty medyczne dla kategorii niesprawności wyróżnionych w badaniu Szmurło 2014.

Koszt [zł]* / EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Bezpośrednie koszty medyczne (NFZ)	1 968	2 399	2 681	3 182	4 153	3 366	5 937	16 708	21 640	30 385
Bezpośrednie koszty medyczne (NFZ+pacjent)	1 968	2 399	2 681	3 793	4 305	3 719	6 335	17 605	28 368	37 495
Udział pacjentów w kosztach NFZ+pacjent	0%	0%	0%	16%	4%	9%	6%	5%	24%	19%
Bezpośrednie koszty niemedyczne	451	513	955	972	1 472	2 017	3 112	9 348	10 316	17 417
Koszty pośrednie	3 756	6 950	13 440	27 609	37 499	40 947	43 505	49 823	49 631	54 932

* Koszty aktualne na 2012 rok

Aktualizację kosztów przeprowadzono w oparciu o tę samą metodykę i źródła danych co w analizie podstawowej, z tym że uwzględnione wskaźniki korygujące obejmowały odpowiednio szerszy przedział czasowy (2012-2019; zob. Załącznik 12.10, Tabela 81). Koszty stanów EDSS przyjęte w wariacie analize scenariuszy przedstawia Tabela 78.

Tabela 78. Koszty niesprawności przyjęte w analizie wrażliwości (na podst. Szmurło 2014).

Perspektywa / EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Bezpośrednie koszty medyczne [zł]										
NFZ	2 162	2 635	2 945	3 495	4 562	3 697	6 521	18 352	23 769	33 375
NFZ + pacjent; społeczna	2 162	2 635	2 945	4 166	4 729	4 085	6 958	19 337	31 159	41 185
Bezpośrednie koszty niemedyczne [zł]										
Spółeczna	550	626	1 165	1 186	1 796	2 461	3 797	11 405	12 586	21 250
Koszty pośrednie [zł]										
Spółeczna	5 233	9 684	18 726	38 468	52 248	57 052	60 616	69 419	69 152	76 538

12.9 Koszty rzutu choroby w badaniu *Selmaj 2017*

Tabela 79. Koszty rzutu z badania *Selmaj 2017* w szczegółowym podziale wg kategorii kosztów (opracowanie autorów analizy *AE Ocrevus 2018*).

Koszt [zł]* / EDSS	Koszt z rzutem	Koszt bez rzutu	Różnica
Razem, w tym:	6 395	2 461	3 934
<i>Bezpośrednie koszty medyczne, w tym:</i>	4 673	7 121	6 453
Hospitalizacje >=2 dni	2 892	4 228	2 892
Hospitalizacje 1-dn	1 781	2 893	3 561
Wizyty lekarskie	668	4 673	7 121
Badania specjalistyczne	0	668	0
Leki	334	667	2 003
<i>Koszty społeczne, w tym:</i>	2 749	830	1 919
Opieka formalna	191	87	104
Wyposażenie medyczne	103	103	0
Opieka nieformalna	1 694	502	1 192
Zwolnienia lekarskie krótkoterminowe	622	86	536
Zwolnienia lekarskie długoterminowe	139	52	87

* Koszty aktualne na 2015 rok

12.10 Wskaźniki korygujące koszty niesprawności i koszty rzutu

Tabela 80. Wskaźniki korygujące koszty niesprawności i koszty rzutu z badania *Selmaj 2017*.

Kategoria kosztów	Wskaźnik korygujący	Wartość wskaźnika korygującego z 2015 → 2019 r.	Źródło
Bezpośrednie koszty medyczne	Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) w kategorii „Zdrowie”	1,057	Wskaźnik skumulowany obliczony na podstawie rocznych danych GUS (baza danych „Bank Danych Lokalnych” dostępna na stronach GUS (https://bdl.stat.gov.pl/BDL/start))
Bezpośrednie koszty niemedyczne – opieka formalna	Opieka: zmiana kosztów pracodawcy w sektorze opieki zdrowotnej i pomocy społecznej Transport: bez zmian	1,165 *	Średnie wynagrodzenie brutto na podstawie danych GUS (<i>GUS 2019a</i>); przeliczenie z brutto na koszty pracodawcy na podstawie ogólnodostępnego kalkulatora wynagrodzeń (bankier.pl)
Bezpośrednie koszty niemedyczne – opieka nieformalna	Zmiana średniego wynagrodzenia netto	1,252	Średnie wynagrodzenie brutto na podstawie danych GUS (<i>GUS 2019a</i>); przeliczenie z brutto na netto na podstawie ogólnodostępnego kalkulatora wynagrodzeń (bankier.pl)
Bezpośrednie koszty niemedyczne – wyposażenie medyczne	Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) w kategorii „Zdrowie”	1,057	Wskaźnik skumulowany obliczony na podstawie rocznych danych GUS (baza

Kategoria kosztów	Wskaźnik korygujący	Wartość wskaźnika korygującego z 2015 → 2019 r.	Źródło
			danych „Bank Danych Lokalnych” dostępna na stronach GUS (https://bdl.stat.gov.pl/BDL/start)
Koszty pośrednie – zwolnienia i emerytury	Zmiana średnich kosztów pracodawcy	1,257	Średnie wynagrodzenie brutto na podstawie danych GUS (<i>GUS 2019a</i>); przeliczenie z brutto na netto na podstawie ogólnodostępnego kalkulatora wynagrodzeń (bankier.pl)

* Średnia ze wskaźników dla opieki (1,340) i transportu (1,000), ważona liczbą pacjentów otrzymujących dany rodzaj świadczenia w badaniu *Selmaj 2017*: transport – 18 osób, opieka domowa i osobista – 17 osób)

Tabela 81. Wskaźniki korygujące koszty niesprawności z badania *Szurto 2014*.

Kategoria kosztów	Wskaźnik korygujący	Wartość wskaźnika korygującego z 2012 → 2019 r.	Źródło
Bezpośrednie koszty medyczne	Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) w kategorii „Zdrowie”	1,098	Wskaźnik skumulowany obliczony na podstawie rocznych danych GUS (baza danych „Bank Danych Lokalnych” dostępna na stronach GUS (https://bdl.stat.gov.pl/BDL/start ; CPI)
Bezpośrednie koszty niemedyce	Opieka: zmiana kosztów pracodawcy w sektorze opieki zdrowotnej i pomocy społecznej Transport: bez zmian	1,220 *	Średnie wynagrodzenie brutto na podstawie danych GUS (<i>GUS 2019a</i>); przeliczenie z brutto na koszty pracodawcy na podstawie ogólnodostępnego kalkulatora wynagrodzeń (bankier.pl)
Koszty pośrednie	Zmiana średnich kosztów pracodawcy	1,393	Średnie wynagrodzenie brutto na podstawie danych GUS (<i>GUS 2019a</i>); przeliczenie z brutto na netto na podstawie ogólnodostępnego kalkulatora wynagrodzeń (bankier.pl)

* Średnia ze wskaźników dla opieki (1,453) i transportu (1,000), ważona liczbą pacjentów otrzymujących dany rodzaj świadczenia w badaniu *Selmaj 2017*: transport – 18 osób, opieka domowa i osobista – 17 osób)

12.11 Zmienne testowane w ramach jednokierunkowej AW

Tabela 82. Wartości zmiennych testowanych w ramach jednokierunkowej AW.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w AW – min. *	Wartość w AW – max. **
Hazard względny dla progresji niesprawności (CDP6M); SIP vs PBO	0,63	0,57	0,69
Ryzyko względne dla częstości rzutów (ARR); SIP vs PBO	0,54	0,49	0,59
Użyteczności stanów zdrowia- EDSS 0	0,83	0,74	0,91
Użyteczności stanów zdrowia- EDSS 1	0,75	0,68	0,83
Użyteczności stanów zdrowia- EDSS 2	0,66	0,59	0,73
Użyteczności stanów zdrowia- EDSS 3	0,65	0,58	0,71

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w AW – min. *	Wartość w AW – max. **
Użyteczności stanów zdrowia- EDSS 4	0,62	0,56	0,69
Użyteczności stanów zdrowia- EDSS 5	0,59	0,53	0,65
Użyteczności stanów zdrowia- EDSS 6	0,554	0,50	0,61
Użyteczności stanów zdrowia- EDSS 7	0,38	0,34	0,42
Użyteczności stanów zdrowia- EDSS 8	-0,09	-0,08	-0,10
Użyteczności stanów zdrowia- EDSS 9	-0,24	-0,22	-0,26
Utrata użyteczności związana z wystąpieniem rzutu niewymagającego hospitalizacji [zł]	-0,05	-0,04	-0,05
Utrata użyteczności związana z wystąpieniem rzutu wymagającego hospitalizacji [zł]	-0,05	-0,04	-0,05
Roczne koszty wizyt ambulatoryjnych i ryczałtu za diagnostykę w programie – rok 1 [zł]	2 968,92	2 672,03	3 265,81
Roczne koszty wizyt ambulatoryjnych i ryczałtu za diagnostykę w programie – lata 2+ [zł]	2 968,92	2 672,03	3 265,81
Bezpośrednie koszty medyczne- EDSS 0 (PPP) [zł]	4 938	4 444	5 432
Bezpośrednie koszty medyczne- EDSS 1 (PPP) [zł]	7 525	6 773	8 278
Bezpośrednie koszty medyczne- EDSS 2 (PPP) [zł]	6 819	6 137	7 501
Bezpośrednie koszty medyczne- EDSS 3 (PPP) [zł]	8 482	7 634	9 330
Bezpośrednie koszty medyczne- EDSS 4 (PPP) [zł]	11 796	10 616	12 976
Bezpośrednie koszty medyczne- EDSS 5 (PPP) [zł]	12 344	11 109	13 578
Bezpośrednie koszty medyczne- EDSS 6 (PPP) [zł]	11 350	10 215	12 484
Bezpośrednie koszty medyczne- EDSS 7 (PPP) [zł]	7 588	6 829	8 347
Bezpośrednie koszty medyczne- EDSS 8 (PPP) [zł]	7 175	6 458	7 893
Bezpośrednie koszty medyczne- EDSS 9 (PPP) [zł]	12 768	11 491	14 044
Bezpośrednie koszty medyczne- EDSS 0 (PPP+P oraz społeczna) [zł]	4 938	4 444	5 432
Bezpośrednie koszty medyczne- EDSS 1 (PPP+P oraz społeczna) [zł]	7 525	6 773	8 278
Bezpośrednie koszty medyczne- EDSS 2 (PPP+P oraz społeczna) [zł]	6 819	6 137	7 501
Bezpośrednie koszty medyczne- EDSS 3 (PPP+P oraz społeczna) [zł]	10 111	9 100	11 122
Bezpośrednie koszty medyczne- EDSS 4 (PPP+P oraz społeczna) [zł]	12 228	11 005	13 450
Bezpośrednie koszty medyczne- EDSS 5 (PPP+P oraz społeczna) [zł]	13 638	12 275	15 002
Bezpośrednie koszty medyczne- EDSS 6 (PPP+P oraz społeczna) [zł]	12 110	10 899	13 321
Bezpośrednie koszty medyczne- EDSS 7 (PPP+P oraz społeczna) [zł]	7 995	7 196	8 795
Bezpośrednie koszty medyczne- EDSS 8 (PPP+P oraz społeczna) [zł]	9 406	8 466	10 347
Bezpośrednie koszty medyczne- EDSS 9 (PPP+P oraz społeczna) [zł]	15 755	14 180	17 331
Bezpośrednie koszty niemedyczne- EDSS 0 (perspektywa społeczna) [zł]	418	376	460
Bezpośrednie koszty niemedyczne- EDSS 1 (perspektywa społeczna) [zł]	1 614	1 452	1 775

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w AW – min. *	Wartość w AW – max. **
Bezpośrednie koszty niemedyczne- EDSS 2 (perspektywa społeczna) [zł]	2 743	2 469	3 018
Bezpośrednie koszty niemedyczne- EDSS 3 (perspektywa społeczna) [zł]	7 268	6 541	7 995
Bezpośrednie koszty niemedyczne- EDSS 4 (perspektywa społeczna) [zł]	5 851	5 266	6 436
Bezpośrednie koszty niemedyczne- EDSS 5 (perspektywa społeczna) [zł]	9 585	8 626	10 543
Bezpośrednie koszty niemedyczne- EDSS 6 (perspektywa społeczna) [zł]	13 125	11 813	14 438
Bezpośrednie koszty niemedyczne- EDSS 7 (perspektywa społeczna) [zł]	20 664	18 597	22 730
Bezpośrednie koszty niemedyczne- EDSS 8 (perspektywa społeczna) [zł]	35 436	31 892	38 979
Bezpośrednie koszty niemedyczne- EDSS 9 (perspektywa społeczna) [zł]	87 992	79 193	96 791
Koszt wystąpienia rzutu choroby wymagającego hospitalizacji (PPP) [zł]	1 966	1 770	2 163
Koszt wystąpienia rzutu choroby niewymagającego hospitalizacji (PPP) [zł]	1 966	1 770	2 163
Koszt wystąpienia rzutu choroby wymagającego hospitalizacji (PPP+P oraz społeczna) [zł]	4 526	4 074	4 979
Koszt wystąpienia rzutu choroby niewymagającego hospitalizacji (PPP+P oraz społeczna) [zł]	4 526	4 074	4 979

* wartości minimalne: -10% względem wartości podstawowej

** wartości maksymalne: +10% względem wartości podstawowej

Spis tabel

Tabela 1. Dawkowanie siponimodu (<i>ChPL Mayzent</i>).....	15
Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Mayzent (siponimod).	18
Tabela 3. Kryteria wykluczenia w ramach wyszukiwania analiz ekonomicznych.	21
Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	21
Tabela 5. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase przez Elsevier.	21
Tabela 6. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane.	22
Tabela 7. Charakterystyka metodyki oraz wyniki analizy ekonomicznej <i>Synnott 2020 / ICER 2019</i>	24
Tabela 8. Charakterystyka metodyki oraz wyniki analizy ekonomicznej ocenianej przez PBAC (<i>PBAC 2019</i>).	25
Tabela 9. Rozszerzona skala niesprawności ruchowej EDSS (na podst. <i>Członkowska 2017</i>).	29
Tabela 10. Wyjściowa charakterystyka kliniczno-demograficzna pacjentów w modelu.	34
Tabela 11. Macierz przejścia w modelu naturalnego przebiegu choroby – analiza podstawowa (ramię PBO w <i>EXPAND</i> (dane niepublikowane) + rejestr London Ontario)	36
Tabela 12. Zależność między wiekiem rozpoczęcia leczenia na stwardnienia rozsianego a 5-letnim spadkiem ARR według <i>Tremlett 2010</i>	38
Tabela 13. Czas trwania zdarzeń związanych z rzutami choroby w badaniu <i>EXPAND</i>	40
Tabela 14. Prawdopodobieństwa roczne zgonu na poziomie populacji ogólnej Polski w zależności od wieku i płci (<i>GUS 2019</i>).	41
Tabela 15. Zależność standaryzowanego wskaźnika umieralności od stanu EDSS pacjenta.	42
Tabela 16. Hazard względny progresji niesprawności (CDP) w populacji z aktywnym SPMS; SIP vs PBO.	46
Tabela 17. Macierz przejścia podczas leczenia SIP – analiza podstawowa (macierz przejścia dla naturalnego przebiegu MS skorygowana o efekt SIP w zakresie CDP6M).	46
Tabela 18. Iloraz częstości rzutów w populacji z aktywnym SPMS; SIP vs PBO.	47
Tabela 19. Częstość występowania AEs w ramieniu siponimodu w badaniu <i>EXPAND</i> : w horyzoncie badania (3-letnia obserwacja) i w przeliczeniu na roczne prawdopodobieństwo.	48
Tabela 20. Kryteria zakończenia leczenia siponimodem.	50
Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Medline przez PubMed; użyteczności w wyróżnionych w modelu stanach związanych z przebiegiem stwardnienia rozsianego	52
Tabela 22. Kryteria wykluczenia w ramach wyszukiwania użyteczności w wyróżnionych w modelu stanach związanych z przebiegiem stwardnienia rozsianego.	53
Tabela 23. Zestawienie podstawowych informacji o publikacjach przedstawiających użyteczności EQ-5D u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.	56
Tabela 24. Współczynniki regresji modelu.	64
Tabela 25. Użyteczności stanów zdrowia w badaniu <i>EXPAND</i> estymowane w modelu dla powtórzonych pomiarów. 64	64

Tabela 26. Zestawienie użyteczności stanów zdrowia w analizie podstawowej.....	66
Tabela 27. Zestawienie użyteczności stanów zdrowia w analizie scenariuszy.	66
Tabela 28. Redukcja użyteczności i QALY związana z rzutem choroby (analiza podstawowa).	67
Tabela 29. Redukcja użyteczności i QALY związana z rzutem choroby (analiza wrażliwości).....	68
Tabela 30. Oszacowanie obniżenia użyteczności wynikającego z wystąpienia zdarzeń niepożądanych.....	68
Tabela 31. Utrata użyteczności opiekunów ze względu na stan EDSS.	70
Tabela 32. Kategorie kosztów uwzględnione w analizie w zależności od perspektywy (zgodnie z <i>AOTMIT 2016</i>)	71
Tabela 33. Ceny jednostkowe produktu Mayzent.	72
Tabela 34. Schemat dawkowania produktu leczniczego Mayzent.	72
Tabela 35. Częstość występowania wariantów genu CYP2C9 u osób rasy białej (<i>ChPL Mayzent</i>).	73
Tabela 36. Roczne zużycie i koszt siponimodu.....	74
Tabela 37. Koszt roczny monitorowania leczenia w ramach programów lekowych B.29 i B.46, w przeliczeniu na jednego pacjenta (zał. 2 do <i>NFZ 16/2020/DGL</i>).....	74
Tabela 38. Świadczenia związane z wydaniem siponimodu (zał. 1 do <i>NFZ 16/2020/DGL</i>).	75
Tabela 39. Koszty niesprawności przyjęte w analizie podstawowej (na podst. <i>Selmaj 2017</i>).....	79
Tabela 40. Koszty leczenia rzutu MS w analizie podstawowej i scenariuszu AW.	81
Tabela 41. Koszty jednostkowe leczenia epizodu zdarzeń niepożądanych.	81
Tabela 42. Raport z przeprowadzonej walidacji wewnętrznej modelu.	85
Tabela 43. Badania wykorzystane w walidacji zewnętrznej modelu.	87
Tabela 44. Walidacja zewnętrzna – częstość rzutów choroby.....	88
Tabela 45. Walidacja zewnętrzna – zmiana EDSS.	88
Tabela 46. Walidacja zewnętrzna – przeżycie całkowite.....	89
Tabela 47. Zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej.	90
Tabela 48. Zestawienie założeń i wartości parametrów wejściowych w analizie scenariuszy.	95
Tabela 49. Zestawienie rozkładów prawdopodobieństwa dla parametrów modelu ekonomicznego w probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA).	98
Tabela 50. Zestawienie zdyskontowanych kosztów siponimodu oraz BSC z perspektywy płatnika publicznego (PPP).	103
Tabela 51. Zestawienie zdyskontowanych kosztów siponimodu oraz BSC z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorców (PPP+P).	104
Tabela 52. Zestawienie zdyskontowanych kosztów siponimodu oraz BSC z perspektywy społecznej.	104
Tabela 53. Zestawienie wyników zdrowotnych siponimodu oraz BSC.	107
Tabela 54. Wyniki analizy podstawowej CUA; siponimod vs BSC, wariant z uwzględnieniem RSS.....	111
Tabela 55. Wyniki analizy podstawowej CUA; siponimod vs BSC, wariant bez uwzględnienia RSS.....	112
Tabela 56. Wyniki analizy progowej w wariancie podstawowym.	114

Tabela 57. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości; siponimod vs BSC, wariant z uwzględnieniem RSS; perspektywa płatnika publicznego (PPP).	116
Tabela 58. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości; siponimod vs BSC, wariant z uwzględnieniem RSS; perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P).	120
Tabela 59. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości; siponimod vs BSC, wariant z uwzględnieniem RSS; perspektywa społeczna.	124
Tabela 60. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości; siponimod vs BSC, wariant bez uwzględnienia RSS; perspektywa płatnika publicznego (PPP).	129
Tabela 61. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości; siponimod vs BSC, wariant bez uwzględnienia RSS; perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P).	133
Tabela 62. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości; siponimod vs BSC, wariant bez uwzględnienia RSS; perspektywa społeczna.	137
Tabela 63. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości; siponimod vs BSC, wariant z uwzględnieniem RSS.	142
Tabela 64. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości; siponimod vs BSC, wariant bez uwzględnienia RSS.	146
Tabela 65. Autorzy analizy ekonomicznej.	160
Tabela 66. Projekt programu lekowego „Leczenie postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”	161
Tabela 67. Wyjściowa charakterystyka kliniczno-demograficzna pacjentów w modelu (subpopulacja z aktywnym SPMS).	165
Tabela 68. Macierz przejścia w modelu naturalnego przebiegu choroby – analiza scenariuszy (rejestr London Ontario)	165
Tabela 69. Macierz przejścia w modelu naturalnego przebiegu choroby – analiza scenariuszy (rejestr British Columbia database, wiek diagnozy MS >28 lat)	165
Tabela 70. Macierz przejścia w modelu naturalnego przebiegu choroby – analiza scenariuszy (rejestr MSBase).....	166
Tabela 71. Roczna częstość rzutów choroby ze względu na stan EDSS pacjenta w modelu.	167
Tabela 72. Podsumowanie tempa utraty skuteczności leków w analizach składanych do NICE	168
Tabela 73. Utrzymywanie się efektu siponimodu w czasie – analiza scenariuszy.	168
Tabela 74. Bezpośrednie koszty medyczne dla kategorii niesprawności wyróżnionych w badaniu <i>Selmaj 2017</i>	169
Tabela 75. Koszty społeczne dla kategorii niesprawności wyróżnionych w badaniu <i>Selmaj 2017</i>	169
Tabela 76. Koszty niesprawności z badania <i>Selmaj 2017</i> w szczegółowym podziale wg EDSS (opracowanie autorów analizy <i>AE Ocrevus 2018</i>).	170
Tabela 77. Bezpośrednie koszty medyczne dla kategorii niesprawności wyróżnionych w badaniu <i>Szurto 2014</i>	171
Tabela 78. Koszty niesprawności przyjęte w analizie wrażliwości (na podst. <i>Szurto 2014</i>).	171
Tabela 79. Koszty rzutu z badania <i>Selmaj 2017</i> w szczegółowym podziale wg kategorii kosztów (opracowanie autorów analizy <i>AE Ocrevus 2018</i>).	172
Tabela 80. Wskaźniki korygujące koszty niesprawności i koszty rzutu z badania <i>Selmaj 2017</i>	172

Tabela 81. Wskaźniki korygujące koszty niesprawności z badania <i>Szmarło 2014</i>	173
Tabela 82. Wartości zmiennych testowanych w ramach jednokierunkowej AW.	173

Spis wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania siponimodu u dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane.	23
Wykres 2. Struktura modelu przebiegu stwardnienia rozsianego z 11 stanami zdrowotnymi z uwzględnieniem okresów przebywania na aktywnym leczeniu oraz na leczeniu objawowym.	31
Wykres 3. Zależność rocznej częstości rzutów od czasu w oparciu o wyjściowe ARR z badania EXPAND i 5,07% roczny spadek ARR (<i>Tremlett 2010</i>).	39
Wykres 4. Zależność standaryzowanego wskaźnika umieralności od stanu EDSS pacjenta	43
Wykres 5. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności w wyróżnionych w modelu stanach związanych z przebiegiem stwardnienia rozsianego.....	54
Wykres 6. Struktura kosztów leczenia; siponimod vs BSC, wariant z uwzględnieniem RSS; perspektywa płatnika publicznego (PPP).	106
Wykres 7. Struktura kosztów leczenia; siponimod vs BSC, wariant z uwzględnieniem RSS; perspektywa społeczna.	106
Wykres 8. Zmiana rozkładu kategorii niesprawności w czasie, siponimod.	108
Wykres 9. Zmiana rozkładu kategorii niesprawności w czasie, BSC.	109
Wykres 10. Zmiana średniego EDSS w czasie (u osób dożywających, tj. bez EDSS=10), siponimod vs BSC.	110
Wykres 11. Zmiana średniego EDSS w czasie (z uwzględnieniem zgonów tj. EDSS=10), siponimod vs BSC.	110
Wykres 12. Wyniki analizy scenariuszy; siponimod vs BSC, wariant z uwzględnieniem RSS; perspektywa płatnika publicznego (PPP).	119
Wykres 13. Wyniki analizy scenariuszy; siponimod vs BSC, wariant z uwzględnieniem RSS; perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P).	123
Wykres 14. Wyniki analizy scenariuszy; siponimod vs BSC, wariant z uwzględnieniem RSS; perspektywa społeczna.	127
Wykres 15. Wyniki analizy scenariuszy; siponimod vs BSC, wariant bez uwzględnienia RSS; perspektywa płatnika publicznego (PPP).	132
Wykres 16. Wyniki analizy scenariuszy; siponimod vs BSC, wariant bez uwzględnienia RSS; perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P).	136
Wykres 17. Wyniki analizy scenariuszy; siponimod vs BSC, wariant bez uwzględnienia RSS; perspektywa społeczna.	140
Wykres 18. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników PSA; siponimod vs BSC, wariant z uwzględnieniem RSS; perspektywa płatnika publicznego (PPP).	143
Wykres 19. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników PSA; siponimod vs BSC, wariant z uwzględnieniem RSS; perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P).	143
Wykres 20. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników PSA; siponimod vs BSC, wariant z uwzględnieniem RSS; perspektywa społeczna.	144

Wykres 21. Krzywa opłacalności (CEAC); siponimod vs BSC, wariant z uwzględnieniem RSS; perspektywa płatnika publicznego (PPP).....	145
Wykres 22. Krzywa opłacalności (CEAC); siponimod vs BSC, wariant z uwzględnieniem RSS; perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P).....	145
Wykres 23. Krzywa opłacalności (CEAC); siponimod vs BSC, wariant z uwzględnieniem RSS; perspektywa społeczna.	146
Wykres 24. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników PSA; siponimod vs BSC, wariant bez uwzględnienia RSS; perspektywa płatnika publicznego (PPP).....	148
Wykres 25. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników PSA; siponimod vs BSC, wariant bez uwzględnienia RSS; perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P).....	148
Wykres 26. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników PSA; siponimod vs BSC, wariant bez uwzględnienia RSS; perspektywa społeczna.....	149
Wykres 27. Krzywa opłacalności (CEAC); siponimod vs BSC, wariant bez uwzględnienia RSS; perspektywa płatnika publicznego (PPP).....	150
Wykres 28. Krzywa opłacalności (CEAC); siponimod vs BSC, wariant bez uwzględnienia RSS; perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P).....	150
Wykres 29. Krzywa opłacalności (CEAC); siponimod vs BSC, wariant bez uwzględnienia RSS; perspektywa społeczna.	151
Wykres 30. Struktura bezpośrednich kosztów medycznych (na podst. <i>Selmaj 2017</i>).....	170

Piśmiennictwo

- Acaster 2013** Acaster S, Perard R, Chauhan D, Lloyd AJ; A forgotten aspect of the NICE reference case: an observational study of the health related quality of life impact on caregivers of people with multiple sclerosis. *BMC Health Serv Res.* 2013 Sep 9;13:346.
- AE Ocrevus 2018** Ocrevus w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Analiza ekonomiczna, wersja 2.0. HTA Consulting sp. z o.o. sp.k. Kraków, sierpień 2018.
- Ahmad 2017** Ahmad H, Taylor BV, van der Mei I, Colman S, O'Leary BA, Breslin M, Palmer AJ; The impact of multiple sclerosis severity on health state utility values: Evidence from Australia. *Mult Scler.* 2017 Jul;23(8):1157-1166.
- Ahrweiller 2019** Ahrweiller K, Rousseau C, Le Page E, Bajoux E, Leray E, Michel L, Edan G, Kerbrat A. Decreasing impact of late relapses on disability worsening in secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2019 May 16:1352458519848090. doi: 10.1177/1352458519848090. [Epub ahead of print]
- AKL Mayzent 2020** ██████████ i wsp. Mayzent (siponimod) w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza kliniczna. Kraków, 2020 r.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
- APD Mayzent 2020** ██████████ i wsp. Mayzent (siponimod) w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza problemu decyzyjnego. Kraków, 2020 r.
- AWA-OT-4351-30/2014** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie rządowej ceny zbytu leku Tecfidera (fumaran dimeptylu) we wskazaniu: Leczenie stwardnienia rozsianego u dorosłych pacjentów w ramach programu lekowego. Analiza weryfikacyjna nr AOTM-OT-4351-30/2014
- AWA-OT-4351-6/2015** Wniosek o objęcie refundacją leku Aubagio (teryflunomid) w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego teryflunomidem (ICD-10: G35)”. Analiza weryfikacyjna nr AOTMiT-OT-4351-6/2015
- AWA-OT-4351-9/2015** Wniosek o objęcie refundacją leku Lemtrada (alemtuzumab) we wskazaniu: I-sza linia leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym. Analiza weryfikacyjna nr AOTMiT-OT-4351-9/2015
- AWA-OT-4351-31/2015** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie rządowej ceny zbytu leku Gilenya (fingolimod) we wskazaniu: Pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, definiowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gandolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI. Analiza weryfikacyjna AOTMiT-OT-4351-31/2015
- AWA-OT-4351-10/2016** Wniosek o objęcie refundacją leku Tysabri (natalizumab) we wskazaniu: Lek stosowany w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”. Analiza weryfikacyjna nr OT.4351.10.2016
- AWA-OT-4331-17/2018** Wniosek o objęcie refundacją leku Mavenclad (kladrybina) we wskazaniu: „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”. Analiza weryfikacyjna nr OT.4331.17.2018
- AWA-OT-4331-31/2018** Wniosek o objęcie refundacją leku Ocrevus (okrelizumab) w programie lekowym: „Leczenie stwardnienia rozsianego okrelizumabem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G35)”. Analiza weryfikacyjna nr OT.4331.31.2018

- Battaglia 2017** Battaglia M, Kobelt G, Ponzio M, Berg J, Capsa D, Dalén J; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Italy. *Mult Scler.* 2017 Aug; 23(2_suppl):104-116.
- Berger 2017** Berger T, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Gannedahl M; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Austria. *Mult Scler.* 2017 Aug; 23(2_suppl):17-28.
- Boyko 2017** Boyko A, Kobelt G, Berg J, Boyko O, Popova E, Capsa D, Eriksson J; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Russia. *Mult Scler.* 2017 Aug; 23(2_suppl):155-165.
- Brola 2016** Brola W, Sobolewski P, Fudala M, Flaga S, Jantarski K, Ryglewicz D, Potemkowski A; Self-reported quality of life in multiple sclerosis patients: preliminary results based on the Polish MS Registry. *Patient Prefer Adherence.* 2016 Aug 26; 10:1647-56.
- Brundin 2017** Brundin L, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Eriksson J; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Sweden. *Mult Scler.* 2017 Aug; 23(2_suppl):179-191.
- Calabrese 2017** Calabrese P, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Eriksson J; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Switzerland. *Mult Scler.* 2017 Aug; 23(2_suppl):192-203.
- Carney 2018** Carney P, O'Boyle D, Larkin A, McGuigan C, O'Rourke K; Societal costs of multiple sclerosis in Ireland. *J Med Econ.* 2018 Feb 7:1-13.
- ChPL Mayzent** Charakterystyka Produktu leczniczego Mayzent z dnia 15 stycznia 2020 roku. Union Register of medicinal products for human use.
Dostępne pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1414.htm>.
Data ostatniego dostępu: 21 stycznia 2020 r.
- ChPL Mitoxantron Accord** Charakterystyka produktu leczniczego Mitoxantron Accord, 2 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
- ChPL Mitoxantron Ebewe** Charakterystyka produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe, 2 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
- ChPL Mitoxantron Sandoz** Charakterystyka produktu leczniczego Mitoxantron Sandoz, 2 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
- CSR EXPAND** Novartis. EXPAND Clinical study report (CSR) - A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled variable treatment duration study evaluating the efficacy and safety of Siponimod (BAF312) in patients with secondary progressive multiple sclerosis followed by extended treatment with open-label BAF312. Materiały niepublikowane wnioskodawcy.
- Członkowska 2017** Członkowska A, Mirowska-Guzel D. Stwardnienie rozsiane. W: Gajewski P. *Interna Szczeklika* 2017. Medycyna Praktyczna, Kraków 2017
- Degenhardt 2009** Degenhardt A, Ramagopalan SV, Scalfari A, Ebers GC. Clinical prognostic factors in multiple sclerosis: a natural history review. *Nat Rev Neurol.* 2009 Dec;5(12):672-82.
- Dubois 2017** Dubois B, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Gannedahl M; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Belgium. *Mult Scler.* 2017 Aug; 23(2_suppl):29-40.
- Ebers 2001** Ebers GC; Natural history of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71 Suppl 2:ii16-ii19.

- EMA 2012** Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/03/WC500185161.pdf,
- EUnetHTA 2020** EUnetHTA Joint Action 3 WP4. Siponimod for the treatment of adult patients with secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) with active disease evidenced by relapses or imaging features of inflammatory activity. Version 2.0, 03/03/2020. Dostępne online pod adresem: <https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2020/03/PTJA08-siponimod-final-assessment-report-v2.0.pdf>
Data ostatniego dostępu: 20.03.2020 r.
- Flachenecker 2017** Flachenecker P, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Gannedahl M; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Germany. *Mult Scler.* 2017 Aug; 23(2_suppl):78-90.
- Fogarty 2013** Fogarty E, Walsh C, Adams R, McGuigan C, Barry M, Tubridy N; 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.
- Gold 2019** Gold R, Kappos L, Bar-Or A, Vermersch P, Giovannoni G, Fox R, Rouyrre N, Karlsson G, Cree B. Efficacy of Siponimod in secondary progressive multiple sclerosis patients with active disease: the EXPAND study subgroup analysis. *ECTRIMS Online Library.* Sep 12, 2019; 279110; P750
- GUS 2020** Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2019 r. GUS, 15.01.2020 r. Dostęp online: https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5464/2/98/1/wskazniki_cen_towarow_i_uslug_konsumpcyjnych_w_grudniu_2019_r.pdf
- GUS 2019** Główny Urząd Statystyczny. Tablice trwania życia w 2018 r. Dostęp online: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2018-r-,2,13.html>
- GUS 2019a** Informacje statystyczne. Zatrudnienie i wynagrodzenia w gospodarce narodowej w I-III kwartale 2019 r. Główny Urząd Statystyczny, Urząd Statystyczny w Bydgoszczy. Warszawa, Bydgoszcz 2019. Dostęp online: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/rynek-pracy/pracujacy-zatrudnieni-wynagrodzenia-koszty-pracy/zatrudnienie-i-wynagrodzenia-w-gospodarce-narodowej-w-i-iii-kwartale-2019-roku,1,36.html>
- GUS 29/10/2019** Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 29 października 2019 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2015–2017. Dostęp online: https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5463/281/6/1/obwieszczenie_pkb_nuts_2015-2017.pdf
- Gyllensten 2018** Gyllensten H, Kavaliunas A, Alexanderson K, Hillert J, Tinghög P, Friberg E. Costs and quality of life by disability among people with multiple sclerosis: a register-based study in Sweden. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2018;4(3):2055217318783352.
- Harding 2013** Harding KE, Liang K, Cossburn MD, Ingram G, Hirst CL, Pickersgill TP, et al. Long-term outcome of paediatric-onset multiple sclerosis: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(2):141-7.
- Havrdova 2017** Havrdova E, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Gannedahl M, Doležal T; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results of the Czech Republic. *Mult Scler.* 2017 Aug; 23(2_suppl):41-52.
- Hawton 2016** Hawton A, Green C; Health Utilities for Multiple Sclerosis. *Value Health.* 2016 Jun;19(4):460-8.

- ICER 2019** Sharaf RN, Synnott P, Chapman R, Samur S, Adair E, Rind D, Pearson S, Bloudek L, Carlson JJ. Siponimod for the Treatment of Secondary Progressive Multiple Sclerosis: Effectiveness and Value. Evidence Report. Institute for Clinical and Economic Review; date of publication: May 2, 2019. Dostęp online: https://icer-review.org/wp-content/uploads/2018/10/ICER_MS_Evidence_Report_050219.pdf
- Kappos 2018** Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, Vermersch P, Arnold DL, Arnould S, Scherz T, Wolf C, Wallström E, Dahlke F; EXPAND Clinical Investigators. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018 Mar 31;391(10127):1263-1273.
- Karabudak 2015** Karabudak R, Karampampa K, Çalışkan Z; Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from Turkey. *J Med Econ*. 2015 Jan; 18(1):69-75.
- Kobelt 2006** Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Fredrikson S, Jönsson B. Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Aug; 77(8):918-26.
- Kuhle 2015** Kuhle J, Hardmeier M, Disanto G, Gugleta K, Ecsedi M, Lienert C, Amato MP, Baum K, Buttmann M, Bayas A, Brassat D, Brochet B, Confavreux C, Edan G, Färkkilä M, Fredrikson S, Frontoni M, D'Hooghe M, Hutchinson M, De Keyser J, Kieseier BC, Kümpfel T, Rio J, Polman C, Roulet E, Stolz C, Vass K, Wandinger KP, Kappos L; European Long-term Follow-up Study Group in Interferon β -1b in Secondary-progressive Multiple Sclerosis. A 10-year follow-up of the European multicenter trial of interferon β -1b in secondary-progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016 Apr;22(4):533-43.
- Kuspinar 2014** Kuspinar A, Finch L, Pickard S, Mayo NE; Using existing data to identify candidate items for a health state classification system in multiple sclerosis. *Qual Life Res*. 2014 Jun; 23(5):1445-57.
- Lebrun-Frenay 2017** Lebrun-Frenay C, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Gannedahl M; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for France. *Mult Scler*. 2017 Aug; 23(2_suppl):65-77.
- Manouchehrina 2016** Manouchehrina A, Tanasescu R, Tench CR, Constantinescu CS; Mortality in multiple sclerosis: meta-analysis of standardised mortality ratios. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87:324-331.
- Mavenclad AE 2018** Mavenclad (kladrybina w tabletkach) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego o dużej aktywności choroby. Analiza ekonomiczna, wersja 1.0. Aestimo s.c. Kraków, 2018.
- EUnetHTA 2020** EUnetHTA Joint Action 3 WP4. PTJA08 – Siponimod for the treatment of adult patients with secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) with active disease evidenced by relapses or imaging features of inflammatory activity. Project ID: PTJA08. Version 1.0, 13/02/2020
Dostęp online: <https://eunetha.eu/ptja08/>
Core Submission Dossier PTJA08. Siponimod (Mayzent®) for the treatment of adult patients with secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) with active disease. Submitted by: Novartis.
Dostęp online: <https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2020/02/PTJA08-Core-Submission-Dossier-Novartis.pdf>
- Moore 2004** 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.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

- MZ 18/02/2020** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r.
- MZ B.29** Załącznik B.29. „LECZENIE STWARDNIENIA ROZSIANEGO (ICD-10 G 35)” do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- MZ B.46** Załącznik B.46. „LECZENIE STWARDNIENIA ROZSIANEGO PO NIEPOWODZENIU TERAPII LEKAMI PIERWSZEGO RZUTU LUB SZYBKO ROZWIJAJĄCEJ SIĘ CIĘŻKIEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO (ICD-10 G 35)” do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- NFZ 16/2020/DGL** Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 16/2020/DGL z dnia 5 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
- NFZ 182/2019/DSOZ** Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 182/2019/DSOZ z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- NFZ 183/2019/DSOZ** Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 183/2019/DSOZ z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzajach rehabilitacja lecznicza oraz programy zdrowotne w zakresie świadczeń - leczenie dzieci i dorosłych ze śpiączką.
- Oreja-Guevara 2017** Oreja-Guevara C, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Eriksson J; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Spain. *Mult Scler.* 2017 Aug;23(2_suppl):166-178.
- Orme 2007** Orme M, Kerrigan J, Tyas D, Russell N, Nixon R; 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.
- Palace 2014** Palace J, Bregenzer T, Tremlett H; UK multiple sclerosis risk-sharing scheme: a new natural history dataset and an improved Markov model. *BMJ Open* 2014; 4:e004073.
- Patzold 1982** Patzold U, Pocklington PR. Course of multiple sclerosis. First results of a prospective study carried out of 102 MS patients from 1976-1980. *Acta Neurol Scand.* 1982;65(4):248-66.
- PBAC 2019** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public summary document Siponimod. November 2019.
Dostęp online: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-11/files/siponimod-psd-november-2019.pdf>
- Pentek 2017** Péntek M, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Dalén J, Bíró Z, Mátyás K, Komoly S; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Hungary. *Mult Scler.* 2017 Aug; 23(2_suppl):91-103.
- PL Siponimod 2020** Wnioskowany program lekowy: „Leczenie postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)”. Materiały udostępnione przez firmę Novartis Poland Sp. z o.o.
- Pokorski 1997** Pokorski RJ; Long-term survival experience of patients with multiple sclerosis. *J Insur Med* 1997; 29:101-106.
- PTN 2016** Losy J, Bartosik-Psujek H, Członkowska A, Kurowska K, Maciejek Z, Mirowska-Guzel D, Potemkowski A, Ryglewicz D, Stępień A. Leczenie stwardnienia rozlanego. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2016; 12 (2): 80–95.
- Purmonen 2020** Purmonen T, Hakkarainen T, Tervomaa M, Ruutiainen J. Impact of multiple sclerosis phenotypes on burden of disease in Finland. *J Med Econ.* 2020;23(2):156-165.

- Putzki 2009** Putzki N, Fischer J, Gottwald K, Reifschneider G, Ries S, Siever A, Hoffmann F, Käfferlein W, Kausch U, Liedtke M, Kirchmeier J, Gmünd S, Richter A, Schicklmaier P, Niemczyk G, Wernsdörfer C, Hartung HP; Quality of life in 1000 patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2009 Jun; 16(6):713-20.
- Rasmussen 2017** Rasmussen PV, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Gannedahl M; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Denmark. *Mult Scler.* 2017 Aug; 23(2_suppl):53-64.
- Ruutainen 2016** Ruutainen J, Viita AM, Hahl J, Sundell J, Nissinen H; Burden of illness in multiple sclerosis (DEFENSE) study: the costs and quality-of-life of Finnish patients with multiple sclerosis. *J Med Econ* 2016; 19:21-33.
- Sa 2017** Sá MJ, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Dalén J; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Portugal. *Mult Scler.* 2017 Aug; 23(2_suppl):143-154.
- Sadovnick 1992** Sadovnick AD, Ebers GC, Wilson RW, Paty DW; Life expectancy in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology* 1992; 42:991-994.
- Scalfari 2013** Scalfari A, Knappertz V, Cutter G, Goodin DS, Ashton R, Ebers GC. Mortality in patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 2013 Jul 9;81(2):184-92.
- Selmaj 2017** Selmaj K, Kobelt G, Berg J, Orlewska E, Capsa D, Dalén J; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Poland. *Mult Scler.* 2017 Aug;23(2_suppl):130-142.
- Synnott 2020** Synnott PG, Bloudek LM, Sharaf R, Carlson JJ, Pearson SD. The Effectiveness and Value of Siponimod for Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *J Manag Care Spec Pharm.* 2020 Mar;26(3):236-239.
- Szmurlo 2014** Szmurlo D, Fundament T, Ziobro M, Kruntorádová K, Doležal T, Głogowski C. Costs of multiple sclerosis - extrapolation of Czech data to Polish patients. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2014 Jun;14(3):451-8.
- TA111 (NICE)** Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. Technology appraisal guidance [TA111]. National Institute for Health and Care Excellence. Published date: 22 November 2006. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta111>
- TA127 (NICE)** Natalizumab for the treatment of adults with highly active relapsing–remitting multiple sclerosis. Technology appraisal guidance [TA127]. National Institute for Health and Care Excellence. Published date: 22 August 2007. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta127>
- TA254 (NICE)** Fingolimod for the treatment of highly active relapsing–remitting multiple sclerosis. Technology appraisal guidance [TA254]. National Institute for Health and Care Excellence. Published date: 25 April 2012. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta254>
- TA303 (NICE)** Teriflunomide for treating relapsing–remitting multiple sclerosis. Technology appraisal guidance [TA303]. National Institute for Health and Care Excellence. Published date: 01 June 2014. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta303>
- TA312 (NICE)** Alemtuzumab for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. Technology appraisal guidance [TA312]. National Institute for Health and Care Excellence. Published date: 28 May 2014. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta312>
- TA320 (NICE)** Dimethyl fumarate for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. Technology appraisal guidance [TA320]. National Institute for Health and Care Excellence. Published date: 27 August 2014. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta320>
- TA441 (NICE)** Daclizumab for treating relapsing–remitting multiple sclerosis. Technology appraisal guidance [TA441]. National Institute for Health and Care Excellence. Published date: 26 April 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta441>

- TA493 (NICE)** Cladribine tablets for treating relapsing–remitting multiple sclerosis. Technology appraisal guidance [TA493]. National Institute for Health and Care Excellence. Published date: 06 December 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta493>
- TA533 (NICE)** Ocrelizumab for treating relapsing–remitting multiple sclerosis. Technology appraisal guidance [TA533]. National Institute for Health and Care Excellence. Published date: 25 July 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta533>
- Takemoto 2015** Takemoto ML, Lopes da Silva N, Ribeiro-Pereira AC, Schilithz AO, Suzuki 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.
- Tecfidera AE 2014** Dworakowska I, Golicki D, Niewada M. Fumaran dimetylu (Tecfidera®) w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego. Analiza ekonomiczna. Health Quest Sp. z o.o. sp.k., Warszawa 2014.
- Thompson 2017** Thompson A, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Eriksson J, Miller D; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for the United Kingdom. *Mult Scler*. 2017 Aug; 23(2_suppl):204-216.
- Tremlett 2010** Tremlett H, Zhao Y, Rieckmann P, Hutchinson M; New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 74:2004-2015.
- Uitdehaag 2017** Uitdehaag B, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Dalén J; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for the Netherlands. *Mult Scler*. 2017 Aug;23(2_suppl):117-129.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z późn. zm. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.