



IGNORANTIA NOCET

Zeposia[®] (ozanimod) w leczeniu chorych na stwardnienie rozsiane

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 10.05.2021 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

10 maja 2021 r. *Analiza ekonomiczna* została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.14.2021.KDe.7 z dnia 29 kwietnia 2021 r. Pierwotnie analiza została zakończona 12 grudnia 2020 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Modelowanie; ⊗ Wnioski i dyskusja; ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Analiza wrażliwości; ⊗ Opracowanie wyników; ⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	9
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	12
2. Strategia analityczna.....	12
3. Perspektywa	13
4. Horyzont czasowy i długość cyklu w modelu.....	13
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	14
5.1. Skuteczność kliniczna	14
6. Technika analityczna.....	17
7. Modelowanie.....	17
7.1. Struktura modelu.....	18
7.2. Zasady dyskontynuacji leczenia	20
7.3. Naturalny przebieg choroby.....	21
7.3.1. Przejście z RRMS do SPMS	21
7.3.2. Progresa niepełnosprawności (EDSS).....	23
7.3.3. Liczba rzutów	29
7.3.4. Ryzyko zgonu.....	30
7.4. Parametryzacja modelu.....	31
7.4.1. Dane demograficzne	31
7.4.2. Początkowy rozkład stanu niepełnosprawności w skali EDSS.....	31

7.5. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	32
7.5.1. Progresa niepełnosprawności (EDSS).....	32
7.5.2. Zanikanie efektu zdrowotnego.....	35
7.5.3. Liczba rzutów choroby.....	35
7.5.4. Prawdopodobieństwo dyskontynuacji ze względu na rzuty choroby	37
7.5.5. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych.....	38
7.6. Jakość życia w modelu Markowa	42
7.6.1. Jakość życia związana ze stopniem niepełnosprawności	42
7.6.2. Obniżka użyteczności związana z rzutem choroby	44
7.6.3. Obniżka użyteczności związana z działaniami niepożądanymi.....	44
7.7. Dyskontowanie.....	46
8. Analiza kosztów.....	46
8.1. Koszt leków.....	47
8.1.1. Ozanimod.....	47
8.1.2. Ceny komparatorów	51
8.1.3. Dawkowanie leków.....	51
8.1.4. Koszty na cykl	52
8.2. Koszty leczenia rzutu choroby.....	52
8.1. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia	52
8.2. Koszty przepisania i podania leków.....	53
8.3. Koszty drugiej i kolejnych linii leczenia	54
8.4. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	56

8.5. Koszty niepełnosprawności	57
8.6. Koszt SPMS	58
8.7. Podsumowanie kosztów	59
9. Założenia i dane wejściowe	61
10. Wyniki analizy	64
10.1. Analiza kosztów-użyteczności	64
10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	65
11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości	67
11.1. Analiza wartości skrajnych	67
11.1.1. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS	68
11.1.1. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS	80
12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości	92
12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej	93
12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)	94
13. Walidacja modelu	96
13.1. Walidacja wewnętrzna	96
13.2. Walidacja konwergencji	98
13.3. Walidacja zewnętrzna	100
14. Ograniczenia i założenia	102
15. Podsumowanie i wnioski końcowe	103
16. Dyskusja	104
17. Załączniki	106

17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	106
17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	106
17.1.2. Strategia wyszukiwania	106
17.1.3. Selekcja badań.....	107
17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeгляdu systematycznego i włączone do analizy	109
17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	109
17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	118
17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	118
17.2.2. Strategia wyszukiwania	119
17.2.3. Selekcja badań.....	119
17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	121
17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	121
17.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.	122
17.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	123
18. Spis tabel	126
19. Spis rysunków	131
20. Bibliografia.....	132

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AE	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
AKL	analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCT	ang. <i>autologous stem cell transplant</i> – autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
AWA	analiza weryfikacyjna AOTMiT
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
b.d.	brak danych
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – dobowy dawka leku
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków, dawniej używanym skrótem jest EMEA
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
EUR	euro
FD	Fumaran dimetylu
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – współczynnik hazardu
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IFN	Interferon beta-1a
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LYG	ang. <i>life years gained</i> – zyskane lata życia
MAIC	ang. <i>Matched-Adjusted Indirect Comparison</i>
MS	ang. <i>Multiple sclerosis</i> - Stwardnienie rozsiane
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
OZA	ozanimod
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PKB	produkt krajowy brutto
PLN	polski złoty

Skrót	Rozwinięcie
PPMS	Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
RRMS	Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
SMR	ang. <i>standardized mortality ratio</i> – standaryzowany współczynnik umieralności
SPMS	Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego
TER	Teryflunomid

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Ozanimod jest silnym doustnym agonistą receptora 1-fosforanu sfingozyny (S1P), który wybiórczo łączy się z podtypami 1 i 5 receptora fosforanu sfingozyny 1. W maju 2020 roku Europejska Agencja Leków wydała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ozanimodu we wskazaniu leczenie dorosłych chorych na rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozsianego w okresie aktywności choroby, określonej na podstawie cech klinicznych lub stwierdzonej w badaniach obrazowych. Ozanimod charakteryzuje się wysoką skutecznością i bezpieczeństwem. W dwóch randomizowanych badaniach klinicznych III fazy (RADIANCE część B oraz SUNBEAM) wykazano wyższą skuteczność ozanimodu względem interferonu beta-1a zarówno w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia rzutu choroby, jak i redukcji liczby nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w T2-zależnych obrazach rezonansu magnetycznego. Ponadto wykazano dobry profil bezpieczeństwa badanej interwencji.

Celem analizy ekonomicznej było określenie opłacalności stosowania w Polsce ozanimodu (Zeposia®) w leczeniu dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane w ramach projektowego programu lekowego. [REDACTED]

[REDACTED]

⊕ [REDACTED]

⊕ [REDACTED]

⊕ [REDACTED]

METODYKA

W analizie ozanimod porównano z komparatorami wskazanymi w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. interferonem beta-1a w dawce 30 µg, fumaranem dimetylu oraz teryflunomidem.

W celu oceny opłacalności stosowania ozanimodu względem powyższych komparatorów wykonano analizę użyteczności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik

kosztów-użyteczności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. W oparciu o wyniki badań klinicznych *RADIANCE* i *SUNBEAM* bezpośrednio porównano wnioskowaną technologię z interferonem beta-1a 30 µg. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących ozanimod z fumaranem dimetylu oraz teryflunomidem wykonano analizę MAIC (ang. *Matched-Adjusted Indirect Comparison*), w oparciu o badania *RADIANCE* i *SUNBEAM*, *CONFIRM*, *DEFINE*, *ASCLEPIOS I*, *ASCLEPIOS II*, *OPTIMUM*, *TEMPO*, *TENERE* oraz *TOWER*.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa opracowany przez globalnego dostawcę Parexel oraz dostarczony przez Wnioskodawcę, który dostosowano do polskiej praktyki klinicznej. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących porównywane technologie): koszty leków podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia, koszty przepisania i podania leku, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia oraz koszty niepełnosprawności (tj. koszty leczenia objawowego, koszty rehabilitacji, koszty wyrobów medycznych). Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka. W związku z tym wyniki zaprezentowano w wariacie uwzględniającym i nieuwzględniającym proponowaną umowę podziału ryzyka.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) tożsamej z perspektywą wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnym horyzoncie czasowym. Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej.

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

WYNIKI

W analizie wykazano, że zastosowanie OZA wiąże się z uzyskaniem wyższej liczby lat życia skorygowanych o jakość w stosunku do komparatorów. W wyniku zastosowania OZA zamiast

IFN, TER i FD chorzy zyskują odpowiednio 0,14, 0,10 i 0,07 lat życia w pełnym zdrowiu.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tym samym OZA jest terapią dominującą w przypadku porównania z IFN oraz kosztowo-opłacalną w przypadku porównania z TER i FD.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[Redacted text block]

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce ozanimodu (Zeposia®) w leczeniu dorosłych chorych na postać rzutowo-remisyjną stwardnienia rozlanego w ramach programu lekowego.

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

Populacja:

- ⊗ chorzy na postać rzutowo-remisyjną stwardnienia rozlanego spełniający kryteria kwalifikacji do leczenia opisane w projekcie programu lekowego.

Interwencja:

- ⊗ ozanimod (OZA).

Komparatory:

- ⊗ interferon beta-1a w dawce 30 µg (IFN beta-1a);
- ⊗ fumaran dimetylu (FD);
- ⊗ teryflunomid (TER).

Wyniki:

- ⊗ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- ⊗ efekty zdrowotne mierzono za pomocą lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu stwardnienia rozlanego [*Analiza kliniczna*].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej*.

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na dostosowanym do warunków polskich modelu opracowanym przez globalnego dostawcę Parexel otrzymanym od Wnioskodawcy, w którym uwzględniono wyniki porównania bezpośredniego dla ozanimodu względem IFN beta-1a oraz wyniki porównania wykonanego techniką MAIC, która polega na wykorzystaniu wybranych

danych jednostkowych z badań RCT dla technologii ocenianej i zestawieniu ich z danymi zagregowanymi z badań dla komparatorów (TER i FD). Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

W ramach analizy ekonomicznej wykonano analizę podstawową, w ramach której zaprezentowano wyniki opłacalności, a następnie wykonano analizę wrażliwości (jednokierunkową analizę wrażliwości oraz wielokierunkową probabilistyczną analizę wrażliwości). Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

3. Perspektywa

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

- ⊕ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia);
- ⊕ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

Z uwagi na fakt, że w analizie uwzględniono koszty świadczeń, które są finansowane w całości przez płatnika publicznego (koszty leków dostępnych w programach lekowych, koszty ryczałtu za diagnostykę i monitorowanie, koszty hospitalizacji) przyjęto, że wyniki z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej są tożsame. Dodatkowo należy zwrócić uwagę na fakt, że we wcześniejszych analizach dotyczących leków stosowanych w MS różnica kosztów inkrementalnych dla obu perspektyw były znikome (poniżej 1%) [*HTA Ocrevus*, *HTA Mavenclad*]. Jako, że większość kategorii kosztowych dla tych analiz jest wspólna można przyjąć, że założenie tożsamości perspektyw nie ma wpływu na wnioskowanie.

4. Horyzont czasowy i długość cyklu w modelu

Zgodnie w *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii

medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta.

Przyjęto, że przeciętny wiek chorych w momencie rozpoczęcia modelowania wynosi 36 lat. Tym samym w analizie uwzględniono 50-letni horyzont czasowy, który obejmuje 50 rocznych cykli modelowania i odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej.

5. Ocena wyników zdrowotnych

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ozanimodem względem interferonu beta-1a, fumaranu dimetylu oraz teryflunomidu w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (RRMS). W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono dane, które pozwoliły na porównanie bezpośrednio na podstawie badania RCT opiniowanej technologii medycznej wyłącznie z interferonem beta-1a. Porównanie z fumaranem dimetylu i teryflunomidem zostało ocenione na podstawie dwóch analiz MAIC dostarczonych przez Wnioskodawcę.

5.1. Skuteczność kliniczna

OZA vs IFN beta-1a

Ocena skuteczności

W analizie skuteczności OZA względem IFN beta-1a **wykazano istotną statystycznie przewagę ozanimodu** w ocenie rocznej częstości rzutów (ARR). Skorygowany współczynnik ARR odpowiednio w badaniach *SUNBEAM* i *RADIANCE B* w grupie badanej wynosił 0,181 i 0,172, a w grupie kontrolnej – 0,350 i 0,276.

W obu badaniach różnica między OZA a IFN beta-1a w ocenie nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych **była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej**. Wartość ta odpowiednio w badaniach *SUNBEAM* i *RADIANCE B* w grupie badanej wynosiła 1,465 i 1,835, a w grupie kontrolnej – 2,836 i 3,183.

Również w obu badaniach różnica między OZA a IFN beta-1a w ocenie nowych ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu gadolinem **była istotna statystycznie na**

korzyść grupy badanej. Wartość ta odpowiednio w badaniach *SUNBEAM* i *RADIANCE B* w grupie badanej wynosiła 0,160 i 0,176, a w grupie kontrolnej – 0,433 i 0,373.

Ocena bezpieczeństwa

W ocenie ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE) nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami, a ich występowanie raportowano u niewielkiego odsetka w obu grupach (ok. 6,5%). W ocenie ciężkich zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia wykazano **istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy badanej** w obrębie zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (objawy grypopodobne). Ocena zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia ogółem wykazała **istotną statystycznie różnicę na korzyść ozanimodu**. Zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej w czasie ≥ 12 i 24 miesięcy obserwacji nie odnotowano żadnych zgonów.

OZA vs FD

Ocena skuteczności

[Redacted text block]

Ocena bezpieczeństwa

[Redacted text block]

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

OZA vs TER

Ocena skuteczności

[Redacted text block]

Ocena bezpieczeństwa

[Redacted text block]

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

Wnioski

Analiza skuteczności ozanimodu względem interferonu beta-1a, fumaranu dimetylu i teryflunomidu wykazała znamienne przewagę ozanimodu dla kluczowych efektów zdrowotnych. Analiza profilu bezpieczeństwa ozanimodu wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z komparatorami jest niższa. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania ozanimodu i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że **profil bezpieczeństwa jest akceptowalny**.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż **zasadnym jest stosowanie ozanimodu w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną metodę terapii RRMS, o bardzo korzystnym profilu bezpieczeństwa, która będzie mogła stanowić niezwykle cenną opcję terapeutyczną w przypadku objęcia jej finansowaniem ze środków publicznych**.

6. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorami oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Ponadto zgodnie z *Wytocznymi AOTMiT* opracowano analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA).

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji*. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto*). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa GUS* PKB per capita wyniosło w Polsce 51 838 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **155 514 PLN**.

7. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania OZA vs komparatory: IFN beta -1a, FD, TER w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano dostosowany do warunków polskich model Markowa opracowany przez globalnego dostawcę Parexel otrzymany od Wnioskodawcy. Model bazuje na strukturze modelu stworzonej przez School of Health and Related Research (SchARR) w Sheffield. Format ten był wcześniej wykorzystywany w analizach HTA ocenianych przez

AOTMiT (*HTA Plegridy, HTA Tecfidera*) a także w analizach ocenianych przez NICE¹ [*NICE TA127*]. Oryginalny model SchARR zawiera tylko jedną linię leczenia modyfikującego przebieg choroby (DMT – ang. *disease modifying treatment*). W niniejszej analizie format modelu ShARR dostosowano do warunków polskich, m.in. poprzez dodanie drugiej linii leczenia, co odzwierciedla funkcjonujący w polskiej praktyce klinicznej podział na program lekowy B.29 *Leczenie stwardnienia rozsianego* oraz program lekowy B.46 *Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego*.

7.1. Struktura modelu

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

Model ekonomiczny jest kohortowym modelem Markowa, w którym chorzy przechodzą pomiędzy stanami zdefiniowanymi w oparciu o skalę EDSS. Ta skala przyjmuje wartości od 0 (prawidłowy stan neurologiczny) do 10 (zgon związany z MS)². Wykorzystanie EDSS jest uzasadnione tym, że wzrost wartości EDSS jest skorelowany ze wzrostem obciążenia zdrowotnego i społeczno-ekonomicznego (np. produktywności) oraz spadkiem jakości życia u chorych na stwardnienie rozsiane [*Gold 2010*]. Ponadto, EDSS jest rekomendowanym przez EMA narzędziem do pomiaru progresji i preferowaną miarą niepełnosprawności w większości badań klinicznych w analizowanym problemie zdrowotnym [*EMA 2015*].

Ponadto w modelu uwzględniono następujące kluczowe dla problemu zdrowotnego zdarzenia związane z przebiegiem MS: rzuty choroby oraz zdarzenia niepożądane. Rzuty choroby mogą wystąpić w każdym ze stanów w modelu. Przyjęto, że ryzyko rzutu jest uzależnione od EDSS. Należy jednak zwrócić uwagę, że rzuty w modelu nie mają wpływu na długookresowe tempo progresji niepełnosprawności (krótkookresowy wzrost niepełnosprawności w związku z wystąpieniem rzutu jest odzwierciedlony za pomocą obniżki użyteczności). Założenie to zostało oparte na rozwiązaniach przyjętych we wcześniejszych modelach z tej samej klasy

¹ Ang. National Institute for Health and Care Excellence

² Szczegółowo skalę EDSS opisano w *Analizie problemu decyzyjnego*

modeli [*NICE TA127, NICE TA312, NICE TA320, NICE TA254, NICE TA303*]. W modelu ekonomiczny przebieg leczenia odwzorowano za pomocą następujących stanów:

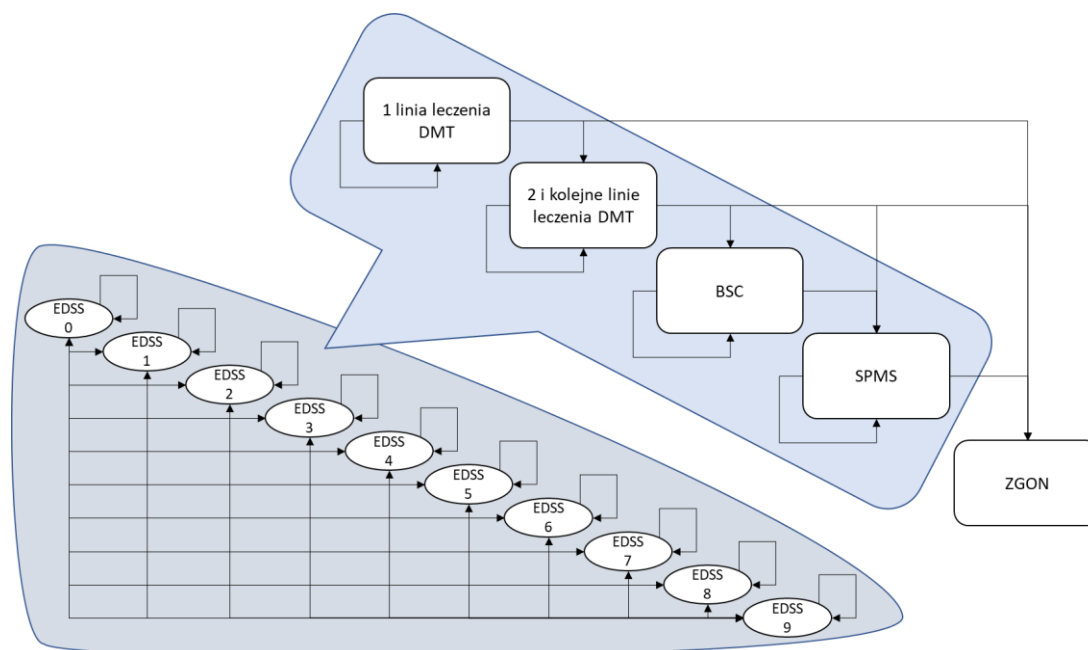
1. Pierwsza linia leczenia DMT (odpowiadająca leczeniu w programie lekowym B.29)
2. Druga i kolejne linie leczenia DMT (odpowiadająca leczeniu w programie lekowym B.46)
3. BSC
4. SPMS
5. ZGON

Chorzy znajdujący się w 1 linii leczenia DMT otrzymują technologię wnioskowaną lub komparator. Leczenie może zostać przerwane w wyniku spełnienia kryteriów dyskontynuacji określonych zgodnie z programem lekowym. Po przerwaniu leczenia w ramach pierwszej linii chorzy przechodzą na drugą linię leczenia. Po stwierdzeniu nieskuteczności drugiej linii leczenia chorzy stosują tylko BSC. Pierwsze 3 stany stanowią łącznie RRMS. W każdym z powyższych stanów może wystąpić progresja do SPMS.

W RRMS oraz SPMS rejestrowany jest stan zdrowia chorego za pomocą 10 podstanów reprezentujących poziom niepełnosprawności mierzony za pomocą skali EDSS. Każdy stan EDSS x , gdzie x jest numerem przedziału zawiera wszystkie możliwe wartości z przedziału $(x, x + 1)$. Przykładowo stan EDSS 4 zawiera wartości EDSS z przedziału od $(4, 5)$

Macierz przejścia pomiędzy podstanami EDSS zależy od stosowanego leczenia w każdym z czterech stanów podstawowych. Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

Rysunek 1.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



Konstrukcja modelu zakłada, że stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby opóźnia progresję EDSS w stosunku do naturalnego przebiegu choroby. W związku z tym efekty zdrowotne wszystkich terapii wyrażono za pomocą wartości względnych określonych w stosunku do BSC. Dane dotyczące naturalnego przebiegu choroby zaczerpnięto z długookresowych rejestrów MS.

7.2. Zasady dyskontynuacji leczenia

Chorzy leczeni w ramach pierwszej linii leczenia przerywają leczenie zgodnie z zasadami określonymi w tabeli poniżej:

Tabela 1.
Zasady dyskontynuacji leczenia

Przyczyna dyskontynuacji	Uzasadnienie
Przejście do SPMS	Zgodnie z kryteriami wykluczenia z programu lekowego B.29
Stwierdzenie EDSS>5	Zgodnie z kryteriami wykluczenia z programu lekowego B.29
Wystąpienie 2 umiarkowanych lub 1 ciężkiego rzutu choroby	Zgodnie z kryteriami przedłużenia leczenia na kolejne 12 miesięcy z programu lekowego B.29

7.3. Naturalny przebieg choroby

Model wykorzystuje referencyjne ramię naturalnego przebiegu choroby (tożsame ze stosowaniem BSC), które służy do modelowania niepełnosprawności w długim okresie i przeżycia całkowitego chorych na RRMS, co nie byłoby możliwe w oparciu o dane z badań klinicznych ze względu na okres obserwacji (np. 2 lata). Podejście to również umożliwia porównanie pośrednie technologii medycznych poprzez wspólną referencję BSC.

Dane do modelowania naturalnego przebiegu choroby zaczerpnięte z opublikowanej literatury były powszechnie wykorzystywane we wcześniejszych ocenach stwardnienia rozlanego. W analizie dla naturalnego przebiegu choroby uwzględniono następujące aspekty MS:

- ⊗ przejście z RRMS do SPMS;
- ⊗ progresję niepełnosprawności;
- ⊗ nawroty choroby;
- ⊗ śmiertelności.

7.3.1. Przejście z RRMS do SPMS

Prawdopodobieństwo konwersji RRMS do SPMS zależy od stopnia EDSS chorego. Rozpatrzono 3 alternatywne metody oszacowania prawdopodobieństw opisane w kolejnych podrozdziałach. Cechą wspólną wszystkich metod jest brak prawdopodobieństw przejścia dla EDSS = 9, dlatego w modelu założono, że wszyscy chorzy z EDSS = 9 przechodzą do SPMS. W analizie podstawowej wykorzystano 2-gą metodę, opracowaną przez analityków NICE natomiast pozostałe metody testowano w ramach analizy wrażliwości.

7.3.1.1. Ryzyko SPMS: metoda 1

Ryzyko przejścia do SPMS jest modelowane za pomocą rozkładu wykładniczego na podstawie danych z rejestru LOK (Londyn, Ontario, Kanada). Parametr λ dla rozkładu wykładniczego oszacowano na podstawie mediany czasu do przejścia do SPMS w rejestrze LOK, która wynosi 15 lat od rozpoczęcia choroby [Scalfari 2014].

$$\lambda = \frac{\ln(2)}{15} = 0.0462$$

Stopa hazardu dla poszczególnych EDSS może być wyznaczona przy pomocy modelu proporcjonalnego hazardu Coxa, w którym EDSS stanowi pojedynczą zmienną objaśniającą.

Oszacowanie parametru opisującego zależność pomiędzy EDSS a hazardem konwersji do SPMS wynosi 0,2527. Następnie dla każdego stopnia EDSS wyznaczono stopę hazardu ze wzoru:

$$H(EDSS) = \lambda * e^{0.2527 * EDSS}$$

Stopę hazardu przeliczono następnie na roczne prawdopodobieństwo konwersji do SPMS:

$$TP(EDSS) = 1 - e^{-H(EDSS)}$$

Oszacowania prawdopodobieństw konwersji do SPMS zawiera Tabela 2.

7.3.1.2. Ryzyko SPMS: metoda 2

W drugim wariacie wykorzystano prawdopodobieństwa przejścia opracowane na użytek oceny teryflunomidu przez NICE [NICE TA303]. Metodę tą opracowano jako rozwinięcie metody 1, ponieważ analitycy NICE byli zdania, że otrzymane przy założeniu proporcjonalnego hazardu prawdopodobieństwa konwersji są zbyt wysokie. Analitycy NICE oszacowali te prawdopodobieństwa przy pomocy modelu ekonomicznego dla teryflunomidu, w którym zmniejszono prawdopodobieństwa konwersji do momentu aż uzyskano medianę czasu do SPMS wynoszącą 15 lat. Tak uzyskane prawdopodobieństwa konwersji są o ok. połowę niższe od uzyskanych za pomocą metody 1.

7.3.1.3. Ryzyko SPMS: metoda 3

W tym wariacie wykorzystano prawdopodobieństwa przejścia wykorzystane w ocenie natalizumabu [TA127] a także fumaranu dimetylu przez NICE [NICE TA320], opublikowane w publikacji *Mauskopf 2016*. Należy zwrócić uwagę, że w materiałach źródłowych nie są dostępne opisy metodyki, którą posłużono się do oszacowania tych prawdopodobieństw. Jedynie dostępna jest informacja, że w metodzie tej wykorzystano dane z rejestru LOK (Londyn, Ontario, Kanada).

Tabela 2.
Podsumowanie prawdopodobieństw przejścia z RRMS do SPMS

EDSS	Metoda 1	Metoda 2	Metoda 3
0	0,00%	0,00%	0,0%
1	4,52%	2,60%	0,3%
2	7,37%	4,27%	3,2%
3	9,39%	5,46%	11,7%

EDSS	Metoda 1	Metoda 2	Metoda 3
4	11,92%	6,97%	21,0%
5	15,08%	8,88%	29,9%
6	18,98%	11,29%	23,7%
7	23,74%	14,29%	25,4%
8	29,45%	18,01%	15,3%
9	100%	100,00%	100,0%

7.3.2. Progresa niepełnosprawności (EDSS)

Progresa niepełnosprawności mierzonej za pomocą EDSS modelowano za pomocą macierzy przejścia pomiędzy stanami EDSS (od 0 do 9). Macierze przejścia oszacowano niezależnie bazując na pięciu dostępnych źródłach:

- ⊗ rejestru BCMS (British Columbia MS);
- ⊗ rejestru LOK (Londyn, Ontario, Kanada);
- ⊗ danych z badań DEFINE i CONFIRM;
- ⊗ danych z badania AFFIRM.

W analizie podstawowej wykorzystano dane z rejestru BCMS ponieważ jest to jedyny kompletny zbiór danych, na podstawie którego można oszacować prawdopodobieństwa przejścia dla RRMS i SPMS. Pozostałe źródła wymagają uzupełnienia aby otrzymać kompletne macierze. Przykładowo rejestr LOK nie zawiera danych dla chorych z EDSS 0, w związku z tym przejścia te są zaczerpnięte z rejestru BCMS. W tabeli poniżej przedstawiono źródła, które wykorzystano w poszczególnych wariantach:

Tabela 3.
Macierze przejścia pomiędzy stanami niepełnosprawności

EDSS	RRSM	SPMS
Analiza podstawowa	Rejestr BCMS (co najmniej 28 r.ż.)	Rejestr BCMS (co najmniej 28 lat)
Alternatywne źródła:	<ul style="list-style-type: none"> • LOK (RRMS ogółem) • LOK (aktywna postać RRMS) • Rejestr BCMS (<28 r.ż.) • DEFINE i CONFIRM + LOK (RRMS ogółem) 	<ul style="list-style-type: none"> • LOK (SPMS) • LOK (Scalfari 2010) • Rejestr BCMS (<28 r.ż.)

W rozdziałach poniżej przedstawiono charakterystykę poszczególnych źródeł:

Tabela 8.
Macierz przejścia na podstawie LOK (Aktywna postać SPMS)

SPMS		To EDSS (year x + 1)										n	
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9		10
From EDSS (year x)	0												
	1												
	2			0,455	0,375	0,099	0,041	0,027	0,002	0,001	0,000		8
	3			0,000	0,563	0,280	0,088	0,061	0,005	0,002	0,000		85
	4			0,000	0,000	0,482	0,281	0,218	0,013	0,006	0,000		94
	5			0,000	0,000	0,000	0,340	0,597	0,041	0,023	0,000		91
	6			0,000	0,000	0,000	0,000	0,870	0,081	0,048	0,000		331
	7			0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,645	0,349	0,006		125
	8			0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,992	0,008		271
	9			0,455	0,375	0,099	0,041	0,027	0,002	0,001	0,000		15
	10												

Alternatywne oszacowania macierzy przejścia, również na podstawie LOK z publikacji *Scalfari 2014* przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 9.
Macierz przejścia na podstawie LOK, publikacja Scalfari 2014 (Aktywna postać SPMS)

SPMS		To EDSS (year x + 1)										n ¹	
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9		10
From EDSS (year x)	0	1,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000		
	1	0,000	0,769	0,154	0,077	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000		8
	2	0,000	0,000	0,636	0,271	0,062	0,023	0,008	0,000	0,000	0,000		8
	3	0,000	0,000	0,000	0,629	0,253	0,077	0,033	0,003	0,005	0,000		85
	4	0,000	0,000	0,000	0,000	0,486	0,350	0,139	0,007	0,018	0,000		94
	5	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,633	0,317	0,022	0,026	0,002		91
	6	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,763	0,190	0,045	0,002		331
	7	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,805	0,189	0,006		125
	8	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,926	0,074		271
	9	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	1,000		15
	10												

Należy zwrócić uwagę na następujące ograniczenia związane z wykorzystaniem danych z LOK:

- ⊗ zbiór danych nie zawiera informacji o chorych z EDSS 0;
- ⊗ zawiera dane retrospektywnie wygładzone, a nie dane zbierane w czasie rzeczywistym

- ⊗ cenzuruje wszystkie poprawy EDSS, w związku z czym ruch chorych pomiędzy stanami odbywa się w tylko jednym kierunku;
- ⊗ dane mogą być nieaktualne.

7.3.2.3. Dane z badań DEFINE i CONFIRM

Z publikacji *Mauskopf 2016* zaczerpnięto macierze przejścia oszacowane na podstawie danych z badań DEFINE i CONFIRM oraz rejestru LOK. Dane z badań DEFINE i CONFIRM posłużyły do oszacowania prawdopodobieństw przejścia pomiędzy stanami EDSS 0-7. Ze względu na ograniczoną liczbę chorych z wysokim EDSS w badaniach dane z rejestru LOK wykorzystano do uzupełnienia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy stanami EDSS 8-9.

Tabela 10.
Macierz przejścia na podstawie DEFINE, CONFIRM i LOK

All RRMS		To EDSS (year x + 1)											n ¹	
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
From EDSS (year x)	0	0,312	0,289	0,312	0,070	0,016	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000		326
	1	0,178	0,232	0,419	0,127	0,039	0,004	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000		629
	2	0,060	0,130	0,494	0,215	0,088	0,011	0,002	0,000	0,000	0,000	0,000		258
	3	0,019	0,055	0,299	0,322	0,241	0,044	0,013	0,003	0,004	0,000	0,000		199
	4	0,005	0,017	0,127	0,251	0,41	0,121	0,048	0,014	0,007	0,000	0,000		37
	5	0,001	0,004	0,033	0,096	0,252	0,295	0,211	0,085	0,023	0,000	0,000		28
	6	0,000	0,001	0,009	0,034	0,123	0,257	0,329	0,190	0,056	0,001	0,000		46
	7	0,000	0,000	0,003	0,013	0,057	0,169	0,309	0,256	0,189	0,004	0,000		5
	8	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,995	0,005		10
	9	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	1,000		326
	10													

7.3.2.4. Dane z badania AFFIRM

W modelu globalnym znajdują się macierze przejścia dla podgrupy chorych z badania AFFIRM z szybko postępującą (RES – ang. *Rapidly-Evolving Severe*) RRMS. Ze względu na fakt, że analizowane wskazanie nie dotyczy wskazania RES RRMS, macierze te przedstawiono jedynie w celu informacyjnym i nie stosowano ich w analizie.

Tabela 11.
Macierz przejścia na podstawie AFFIRM dla chorych z RES RRMS

All RRMS		To EDSS (year x + 1)											n
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
From EDSS (year x)	0	0.230	0.167	0.425	0.104	0.060	0.012	0.002	0.000	0.000	0.000	0.000	45.9
	1	0.070	0.109	0.511	0.156	0.119	0.028	0.006	0.001	0.000	0.000	0.000	92.2
	2	0.030	0.086	0.502	0.173	0.156	0.042	0.010	0.001	0.000	0.000	0.000	275.6
	3	0.007	0.064	0.393	0.178	0.238	0.081	0.031	0.005	0.004	0.000	0.000	138.7
	4	0.007	0.032	0.253	0.171	0.322	0.132	0.066	0.010	0.007	0.000	0.000	115.0
	5	0.003	0.012	0.171	0.148	0.346	0.138	0.128	0.030	0.023	0.000	0.000	12.1
	6	0.001	0.007	0.076	0.093	0.283	0.221	0.207	0.056	0.055	0.001	0.000	13.9
	7	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.792	0.204	0.004	0.000	3.0
	8	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.995	0.005	0.000	6.0
	9	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	1.000	0.000	0.0
	10	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	1.000	0.0

7.3.3. Liczba rzutów

Przyjęto, że w każdym stanie zdrowia EDSS występuje inna roczna częstość rzutów (ARR – ang. *annualized relapse rate*). ARR właściwy dla naturalnego przebiegu choroby został zaczerpnięty z publikacji *Patzold 1982*. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości dla liczby rzutów w stanie RRMS. W pierwszym wariantcie wykorzystano dane z *HTA Tecfidera*, w którym bazowano na danych z badań DEFINE i CONFIRM a w drugim wariantcie dane z *HTA Mavenclad*, pochodzące z modelu brytyjskiego dla tego leku.

Oczekiwana liczbę rzutów w każdym cyklu modelu wyznaczono jako sumę iloczynów liczby pacjentów w stanach zdrowia EDSS oraz odpowiadających im wartościom ARR.

W tabeli poniżej przedstawiono dane wykorzystane w analizie:

Tabela 12.
ARR w zależności od EDSS

EDSS	Analiza podstawowa (<i>Patzold 1982</i>)		Analiza wrażliwości (<i>HTA Tecfidera</i>)		Analiza wrażliwości (<i>HTA Mavenclad</i>)	
	RRMS	SPMS	RRMS	SPMS	RRMS	SPMS
0	0,71	0,00	1,26	0,00	0,890	0,00
1	0,73	0,00	1,32	0,00	0,679	0,00
2	0,68	0,47	1,32	0,47	0,642	0,47
3	0,72	0,88	1,35	0,88	0,596	0,88
4	0,71	0,55	1,36	0,55	0,523	0,55

EDSS	Analiza podstawowa (Patzold 1982)		Analiza wrażliwości (HTA Tecfidera)		Analiza wrażliwości (HTA Mavenclad)	
	RRMS	SPMS	RRMS	SPMS	RRMS	SPMS
5	0,59	0,52	1,43	0,52	0,458	0,52
6	0,49	0,45	1,18	0,45	0,401	0,45
7	0,51	0,34	1,23	0,34	0,310	0,34
8	0,51	0,34	1,23	0,34	0,251	0,34
9	0,51	0,34	1,23	0,34	0,217	0,34

7.3.4. Ryzyko zgonu

Ryzyko zgonu w modelu oszacowano w oparciu o dane z *Bazy demografia* Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) dotyczące ryzyka zgonu w populacji generalnej oraz dane z badań nad śmiertelnością chorych na MS.

Standaryzowany współczynnik śmiertelności (SMR – ang. *standardized mortality rate*) związany z MS, wyznaczono na podstawie równania z publikacji *Sadovnick 1992*:

$$SMR = 0.0219x^3 - 0.1972x^2 + 0.6069x + 1$$

Gdzie: x oznacza stopień EDSS.

Powyzsze równanie wykorzystano również w publikacji *ICER 2017*. W analizie wrażliwości uwzględniono dwa alternatywne warianty: w pierwszym wykorzystano dane z publikacji *Harding 2018*, natomiast w drugim testowano założenie, że ryzyko zgonu jest takie samo jak w populacji generalnej.

W tabeli poniżej przedstawiono SMR w zależności od EDSS przyjęte w analizie:

Tabela 13.
SMR w zależności od EDSS

EDSS	Analiza podstawowa (Sadovnick 1992)		Analiza wrażliwości (Harding 2018)		Analiza wrażliwości (Brak nadwyżki śmiertelności)	
	RRMS	SPMS	RRMS	SPMS	RRMS	SPMS
0	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
1	1,432	1,432	1,000	1,000	1,000	1,000
2	1,600	1,600	1,000	1,000	1,000	1,000
3	1,637	1,637	1,000	1,000	1,000	1,000
4	1,674	1,674	2,020	2,020	1,000	1,000

EDSS	Analiza podstawowa (Sadovnick 1992)		Analiza wrażliwości (Harding 2018)		Analiza wrażliwości (Brak nadwyżki śmiertelności)	
	RRMS	SPMS	RRMS	SPMS	RRMS	SPMS
5	1,842	1,842	2,020	2,020	1,000	1,000
6	2,273	2,273	3,860	3,860	1,000	1,000
7	3,097	3,097	4,780	4,780	1,000	1,000
8	4,447	4,447	22,170	22,170	1,000	1,000
9	6,454	6,454	60,740	60,740	1,000	1,000

Ryzyko zgonu chorych na MS wyznaczono jako iloczyn ryzyka zgonu w populacji generalnej oraz SMR właściwego dla danego stopnia niepełnosprawności.

7.4. Parametryzacja modelu

7.4.1. Dane demograficzne

Charakterystyki demograficzne chorych przyjęto na podstawie danych z badań klinicznych. Przeciętny wiek oraz odsetek kobiet zostały zaczerpnięte z badania *SUNBEAM* [Comi 2019]. W analizie wrażliwości testowano zakres zmienności dla wieku pacjentów powiększony i pomniejszony o jedno odchylenie standardowe. W przypadku wieku pacjentów testowano dwa arbitralne scenariusze, w których jest przewaga mężczyzn w stosunku do kobiet (proporcjonalna do wariantu podstawowego) oraz scenariusz, w którym proporcja kobiet i mężczyzn jest taka sama.

Tabela 14.
Wiek i płeć chorych

Parametr	Odsetek pacjentów (N)	SD	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
Przeciętny wiek	36	9,2	27	45
Odsetek kobiet	66,8%	n.d.	33,2%	50%

7.4.2. Początkowy rozkład stanu niepełnosprawności w skali EDSS

Początkowy rozkład stanów niepełnosprawności w skali EDSS zaczerpnięto z analizy *ICER 2017*, natomiast w ramach analizy wrażliwości zastosowano rozkłady niepełnosprawności z wcześniej ocenianych w AOTMiT analiz: *HTA Tecfidera* i *HTA Mavenclad*. W tabeli poniżej przedstawiono wartości z wyżej wymienionych analiz:

Tabela 15.
Początkowy rozkład stanu niepełnosprawności w skali EDSS

EDSS	ICER 2017	HTA Tecfidera	HTA Mavencład
0	4,41%	5,50%	2,80%
1	21,79%	8,52%	2,80%
2	28,40%	34,08%	32,00%
3	24,23%	22,94%	21,50%
4	14,79%	20,64%	23,50%
5	6,23%	8,65%	11,10%
6	0,16%	0,12%	5,90%
7	0,00%	0,00%	0,00%
8	0,00%	0,00%	0,00%
9	0,00%	0,00%	0,00%

W ramach programu lekowego B.29 obowiązuje kryterium wykluczenia chorych z EDSS większym od 5 dlatego też przyjęto, że rozkład początkowy obejmuje jedynie chorych z EDSS od 0 do 4 (każdy stan obejmuje przedział od x do x+1, patrz rozdział 7.1). Odsetki pacjentów znormalizowano tak aby sumowały się do 1.

7.5. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

7.5.1. Progresa niepełnosprawności (EDSS)

Tempo progresji choroby w modelu zależy od naturalnego przebiegu choroby oraz stosowanego leczenia modyfikującego przebieg choroby. Macierz przejścia dla naturalnego przebiegu choroby opisano w rozdziale 7.3.2.

Efekt terapii jest wyrażony za pomocą współczynnika hazardu (HR – ang. *hazard ratio*) w stosunku do BSC, który zdefiniowano jako:

$$HR = \frac{\text{Stopa hazardu terapii}}{\text{Stopa hazardu placebo}}$$

Stopy hazardu technologii wnioskowanej, komparatorów oraz leków stosowanych w drugiej linii leczenia zostały wprowadzone do modelu, tak aby dostosować macierz przejścia naturalnego przebiegu choroby do przebiegu choroby zmodyfikowanego pod wpływem

stosowanej terapii. Proces dostosowania macierzy przejścia jest opisany następującymi krokami:

1. Dla każdego stopnia EDSS obliczane jest skumulowane ryzyko progresji niepełnosprawności (CDP – ang. *cumulative disease progression*), tj. suma prawdopodobieństw przejścia ze stanu początkowego do stanów o wyższym stopniu EDSS.
2. Ryzyko progresji niepełnosprawności jest przeliczane na roczną stopę progresji za pomocą formuły: $-\ln(1 - CDP)$.
3. Roczna stopa niepełnosprawności jest następnie mnożona przez HR dla rozpatrywanej technologii medycznej.
4. Wyznaczane jest zmodyfikowane skumulowane ryzyko progresji przy pomocy wzoru: $1 - \exp(-\text{zmodyfikowana stopa progresji})$.
5. Ryzyko progresji jest proporcjonalne rozdzielone pomiędzy stany o wyższym stopniu EDSS przy pomocy prawdopodobieństw z oryginalnej macierzy przejścia.
6. Wprowadzana jest normalizacja tak aby wartości w wierszach sumowały się do jedności.

Struktura modelu wymaga aby skuteczność każdej terapii określić w stosunku do BSC. W badaniu *RADIANCE* część A, w którym oceniano skuteczność OZA vs PLC nie analizowano wyników pod kątem czasu do osiągnięcia progresji niepełnosprawności. W związku z tym skuteczność względem BSC oparto na danych z badania MSCRG, w którym oceniano skuteczność IFN vs PLC [Jacobs 1996]. Jest to uzasadnione tym, że OZA jest bezpośrednio porównany z IFN w zakresie CDP. Skuteczność TER i FD określono w stosunku do OZA na podstawie danych z porównania MAIC. Skuteczność drugiej linii oszacowano na podstawie TRANSFORMS, w którym oceniano skuteczność FIN vs IFN. Jest to uzasadnione tym, że fingolimod jest najczęściej stosowanym lekiem w drugiej linii leczenia dlatego też jego skuteczność przyjęto w analizie jako przybliżenie skuteczności drugiej linii leczenia.

W badaniu MSCRG w rocznym okresie obserwacji w ramieniu zaobserwowano progresję niepełnosprawności u 21,8% w ramieniu PLC oraz u 12,9% w ramieniu IFN. Czas do progresji choroby oceniony za pomocą techniki Kaplana-Meiera w ramieniu IFN był statystycznie istotnie dłuższy niż w ramieniu PLC. Współczynnik hazardu opisujący redukcję ryzyka progresji związaną z zastosowaniem IFN wyznaczono ze wzoru:

$$\frac{\ln(21,8\%)}{\ln(12,9\%)} = 0,74$$

W porównaniu OZA vs IFN nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy technologiami w zakresie czasu do progresji niepełnosprawności. W związku z tym w ramieniu OZA przyjęto ten sam HR co w ramieniu IFN.

W porównaniach OZA vs TER w zakresie czasu do progresji niepełnosprawności również nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie czasu do progresji niepełnosprawności. W porównaniach OZA vs FD w zakresie czasu do progresji niepełnosprawności stwierdzono statystycznie istotne różnice w zakresie CDP 3m ale nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie CDP 6m.

W związku z tym w ramieniu TER i w ramieniu FD przyjęto ten sam HR co w ramieniu OZA. Jest to podejście konserwatywne.

Dodatkowo, w związku z uwzględnieniem w modelu drugiej linii leczenia nastąpiła konieczność przyjęcia założeń dla leków stosowanych w drugiej linii leczenia. W badaniu TRANSFORMS w porównaniu FIN vs IFN nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w zakresie czasu do progresji niepełnosprawności. W związku z tym dla leków stosowanych w drugiej linii leczenia przyjęto ten sam HR co w ramieniu IFN.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie współczynników hazardu dla poszczególnych technologii medycznych:

Tabela 16.
Współczynniki hazardu dla technologii medycznych uwzględnionych w analizie

Technologia medyczna	HR	Uzasadnienie
BSC	1	Założenie wynikające z definicji BSC
IFN	0,74	Obliczenia na podstawie <i>Jacobs 1996</i>
OZA	0,74	Brak różnic statystycznych pomiędzy OZA vs IFN w zakresie CDP [AKL]
TER	0,74	Brak różnic statystycznych pomiędzy OZA vs TER w zakresie CDP [AKL]
FD	0,74	Brak różnic statystycznych pomiędzy OZA vs FD w zakresie CDP [AKL]
2 linia leczenia	0,74	Brak różnic statystycznych pomiędzy FIN vs IFN w zakresie CDP [<i>Cohen 2010</i>]

7.5.2. Zanikanie efektu zdrowotnego

W modelu uwzględniono konserwatywne założenie, że efekt zdrowotny terapii wyrażony w HR zanika w długim okresie. Przyjęcie tego założenia wiąże się z faktem, że skuteczność technologii medycznych była oceniana w badaniach o horyzoncie 1-2 lat i dostosowanie efektów zdrowotnych prowadzi do bardziej realistycznych wyników w horyzoncie wykraczającym poza horyzont badania. Należy zwrócić uwagę, że nie istnieją żadne dane numeryczne pozwalające uzasadnić stopień i tempo zanikania efektu zdrowotnego w czasie, ale rozwiązanie to jest uznawane przez NICE i dopuszczone we wcześniejszych ocenach [NICE TA493, NICE TA533]. Zanikanie efektu zdrowotnego odzwierciedlono poprzez proporcjonalną redukcję HR w czasie, zgodnie z równaniem:

$$HR_w = (1 - (1 - HR_{NW}) \times W),$$

Gdzie: HR_w jest to zanikający efekt zdrowotny terapii, HR_{NW} jest to efekt zdrowotny bez dostosowania ze względu na zanikanie, W jest to procent efektu zdrowotnego

Z powyższego równania wynika, że gdy $W=1$ stosowany jest cały HR_{NW} , tj. $HR_w = HR_{NW}$, natomiast gdy $W=0$ wówczas $HR_w = 1$, czyli przyjęta jest skuteczność terapii na poziomie BSC. W tabeli poniżej przedstawiono wartość W uwzględnioną w analizie (W jest jednakowe dla wszystkich technologii medycznych):

Tabela 17.
Procent utrzymania efektu zdrowotnego w czasie

Technologia medyczna	Rok 0-2	Rok 3	Rok 4	Rok 5	Rok 6-9	Rok 10+
Ozanimod	100%	75%	75%	75%	50%	50%
Interferon beta-1a 30µg	100%	75%	75%	75%	50%	50%
Teriflunomid	100%	75%	75%	75%	50%	50%
Fumaran dimetylu	100%	75%	75%	75%	50%	50%
Druga linia leczenia	100%	75%	75%	75%	50%	50%

7.5.3. Liczba rzutów choroby

Liczbę rzutów choroby u chorych stosujących leczenie modyfikujące przebieg choroby modelowano za pomocą względnej częstości rzutów (RR – ang. *rate ratio*), parametru, który wyraża zmianę ARR w wyniku stosowanej technologii medycznej w stosunku do BSC. ARR w trakcie stosowania terapii jest zatem iloczynem RR dla danej terapii oraz ARR dla naturalnego przebiegu choroby (patrz Tabela 12). Ze względu na konieczność wyrażenia

efektów zdrowotnych technologii medycznych względem BSC oraz zachowania spójności z założeniami dotyczącymi progresji niepełnosprawności (patrz 7.5.1) oszacowanie RR względem BSC przeprowadzono w następujących krokach:

1. Przyjęto RR dla IFN vs BSC z badania *Jacobs 1996*.
2. Przyjęto RR dla porównania OZA vs IFN z porównania bezpośredniego na podstawie badań *RADIANCE* i *SUNBEAN* i w ten sposób wyznaczono efekt względem BSC.
3. Przyjęto RR dla TER vs OZA i FD vs OZA z analiz *MAIC* i przyłożono go do efektu OZA względem BSC.
4. W drugiej linii leczenia przyjęto RR dla FIN vs IFN z badania *TRANSFORMS* i w ten sposób wyznaczono efekt drugiej linii względem BSC.

W tabeli poniżej przedstawiono wartości obliczenia i wyniki RR uwzględnione w analizie:

Tabela 18.
Wpływ terapii na liczbę rzutów choroby

Technologia medyczna	Bazowy RR vs BSC	RR vs IFN	RR vs OZA	Uwzględniony w analizie RR vs BSC
Ozanimod	0,68	0,62	n.d.	0,42
Interferon beta-1a 30µg	0,68	n.d.	n.d.	0,68
██████████	████	████	██████████	████
██████████	████	████	██████████	████
██████████	0,68	0,39	n.d.	0,33

W analizie wrażliwości testowano alternatywne wartości współczynników RR, które odpowiadają dolnej i górnej granicy przedziałów ufności dla tych parametrów. Jedynie dla RR IFN vs BSC nie odnaleziono przedziału ufności, dlatego testowano wyłącznie alternatywną wartość oszacowaną przy założeniu najwyższego ARR dla BSC i najniższego ARR dla IFN.

Tabela 19.
Wartości RR testowane w ramach analizy wrażliwości

Parametr	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło
RR OZA vs IFN	0,51	0,77	AKL
██████████	████	████	████
██████████	████	████	████
RR IFN vs BSC	0,68	n.d.	<i>Jacobs 1996</i>
RR FIN vs BSC	0,46	0,50	<i>Cohen 2010</i>

7.5.3.1. Prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkiego rzutu

W publikacji *Hirst 2008* przedstawiono informacje na temat wzrostu EDSS w trakcie rzutu w stosunku do poziomu przed rzutem. W tabeli poniżej przedstawiono dane z publikacji:

Tabela 20.
Zmiana EDSS w trakcie rzutu w stosunku do okresu przed rzutem

Zmiana EDSS w trakcie rzutu	Liczba rzutów
0 lub mniej*	40
0,5 do 1	96
1,5 do 2	83
2,5 do 3	39
3,5 lub więcej	21

*ujemna zmiana EDSS oznacza poprawę stopnia niepełnosprawności

Zgodnie z opisem programu lekowego B.46 za rzut umiarkowany uznaje się rzuty powodujące wzrost EDSS o od 1 do 2 punktów. W związku z tym przyjęto, że wszystkie rzuty powodujące wzrost EDSS o 2,5 punktu lub więcej są to rzuty ciężkie. Prawdopodobieństwo ciężkiego rzutu wyznaczono jako stosunek liczby ciężkich rzutów do rzutów powodujących wzrost EDSS o co najmniej 0,5 punktu, ze wzoru:

$$\frac{39 + 21}{96 + 83 + 39 + 21} = 0,25$$

7.5.4. Prawdopodobieństwo dyskontynuacji ze względu na rzuty choroby

Zgodnie z opisem programu lekowego B.29 po 12 miesiącach trwania leczenia dokonuje się oceny skuteczności leczenia. Terapia może być przedłużona o każde kolejne 12 miesięcy u pacjentów niespełniających kryteriów wyłączenia (kryteriów nieskuteczności), wśród których znajduje się m.in. wystąpienie obu poniższych sytuacji:

- ⊕ Liczba i ciężkość rzutów:
 - ⊕ 2 lub więcej rzutów umiarkowanych; lub
 - ⊕ 1 ciężki rzut po pierwszych 6 miesiącach;
- ⊕ Zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego, gdy stwierdza się jedno z poniższych:
 - ⊕ więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+);

- ⊕ więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2.

Odsetek pacjentów przerywających leczenie w związku z niespełnieniem powyższych kryteriów estymowano w oparciu o oczekiwaną liczbę rzutów choroby właściwą dla danego stopnia EDSS i stosowanej terapii, tj: $ARR_{EDSS,DMT}$ przy założeniu rozkładu Poissona, którego właściwości umożliwiają modelowanie liczby zdarzeń w czasie. Zgodnie z rozkładem Poissona prawdopodobieństwo wystąpienia k zdarzeń dla procesu o oczekiwanej liczbie zdarzeń λ w jednostce czasu wynosi:

$$P(k|\lambda) = \frac{\lambda^k e^{-\lambda}}{k!}$$

Przy założeniu, rocznej stopy rzutów $ARR_{EDSS,DMT}$ oraz odsetka ciężkich rzutów równego α prawdopodobieństwo wystąpienia co najmniej 1 rzutu ciężkiego w trakcie roku wyznaczono jako:

$$P_{sev} = 1 - P(0|\alpha ARR_{EDSS,DMT})$$

Prawdopodobieństwo wystąpienia co najmniej dwóch rzutów umiarkowanych wyznaczono jako:

$$P_{modl} = 1 - P(0|(1 - \alpha)ARR_{EDSS,DMT}) - P(1|(1 - \alpha)ARR_{EDSS,DMT})$$

Prawdopodobieństwo przerwania leczenia oszacowano jako:

$$P_{EDSS,DMT} = P_{sev} + P_{modl} \cdot (1 - P_{sev})$$

7.5.5. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Selekcję zdarzeń niepożądanych, wykonano w oparciu o badania, w których oceniano ozanimod. W analizie uwzględniono tylko zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w przynajmniej jednym z badań: RADIANCE A, RADIANCE B i SUNBEAM w ramieniu OZA lub IFN. W ten sposób wybrano 19 zdarzeń niepożądanych.

Następnie uzupełniono częstość występowania zdarzeń niepożądanych z badań wykorzystywanych w analizie: MSCRG (publikacja Jacobs 1996) dla IFN, TRANSFORMS (publikacja Cohen 2010) dla IFN i dla drugiej linii leczenia, DEFINE (publikacja Gold 2012) i CONFIRM (publikacja Fox 2012) dla FD oraz TOWER (publikacja Confavreaux 2014a) dla

TER. Z dodatkowych źródeł wybrano, tylko te zdarzenia niepożądane, które pokrywały się z badaniami ozanimodu.

Jest to podejście, które wynika z konieczności uproszczenia analizy, ale również faworyzuje komparatory, gdyż w efekcie w analizie nie uwzględniono wielu zdarzeń niepożądanych w ramieniu komparatorów. W związku z powyższym częstość zdarzeń niepożądanych w ramieniu komparatorów skorygowano przy użyciu danych z analizy MAIC, w taki sposób, że obliczono łączne ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z analizy MAIC a następnie rozdzielono je pomiędzy poszczególne zdarzenia niepożądane proporcjonalnie do częstości z jaką występowały w badaniach dla komparatorów. Korekty nie wykonano dla interferonu, ponieważ dane do porównania pochodzą z badań w których bezpośrednio porównywano OZA i IFN. Ponadto, korekty nie wykonano dla drugiej linii leczenia, co stanowi uproszczenie obliczeń, które jest dopuszczalne ponieważ stan druga linia leczenia występuje w każdym ramieniu modelu, przez co wpływ tych zdarzeń na wynik analizy jest zmniejszony.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla ocenianych technologii medycznych zaczerpnięto z badań, w których były one oceniane. W tym celu zsumowano liczbę zdarzeń niepożądanych w badaniach i podzielono ją przez łączną liczbę pacjentów. W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie badań na podstawie których dokonano oceny.

Tabela 21.
Badanie wykorzystane do oceny zdarzeń niepożądanych

Technologia medyczna	Badanie	Liczebność próby	Uwzględniony okres obserwacji
OZANIMOD	RADIANCE A (Cohen 2016)	83	0,5 roku (24 tyg.)
	SUNBEAM (Comi 2019)	448	1 rok
	RADIANCE B (Cohen 2019)	434	2 lata
INTERFERON	SUNBEAM (Comi 2019)	445	1 rok
	RADIANCE B (Cohen 2019)	440	2 lata
	MSCRG (Jacobs 1996)	83	1 rok
	TRANSFORMS (Cohen 2010)	431	1 rok
TERYFLUNOMID	TOWER (Confavreaux 2014a)	371	2,5 roku (132 tyg.)
FUMARAN DIMETYLU	CONFIRM (Fox 2012)	359	2 lata
	DEFINE (Gold 2012)	416	2 lata

Technologia medyczna	Badanie	Liczebność próby	Uwzględniony okres obserwacji
Druga linia leczenia	TRANSFORMS (Cohen 2010)	369	1 rok

W pierwszym etapie dla każdego z badań wyznaczono odsetek chorych ze zdarzeniem niepożądanym jako iloraz chorych, u których stwierdzono zdarzenie niepożądane i liczby chorych w badaniu. Ze względu na fakt, że badania miały różną długość, wyznaczono średnią roczną częstość zdarzeń niepożądanych jako:

$$1 - \exp\left(\frac{\ln(1 - x\%)}{t}\right)$$

Gdzie: x% jest odsetkiem chorych u których wystąpiło zdarzenie niepożądane a t jest długością okresu obserwacji. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie rocznej częstości wybranych zdarzeń niepożądanych:

Tabela 22.
Odsetek pacjentów z wybranymi zdarzeniami niepożądanymi

Zdarzenie niepożądane	IFN	OZA	TER	FD	FIN
Podwyższone ALT	2%	4%	6%	0%	8%
ból stawów	3%	2%	0%	0%	3%
Ból pleców	3%	3%	4%	5%	0%
zawroty głowy	1%	1%	0%	0%	7%
Zmęczenie	6%	2%	4%	5%	12%
Ból głowy	19%	8%	5%	4%	27%
zapalenie błony śluzowej nosa	11%	8%	5%	8%	24%
zapalenie gardła	1%	2%	0%	0%	0%
Zapalenie górnych dróg oddechowych	6%	7%	4%	5%	8%
Zapalenie dróg moczowych	3%	3%	2%	0%	7%
niedociśnienie	0%	10%	0%	0%	0%
nadciśnienie	1%	2%	0%	0%	4%
kołatanie serca	0%	5%	0%	0%	0%
nieprawidłowe EKG	0%	3%	0%	0%	0%
podwyższone GGTP	1%	3%	0%	0%	0%
hipercholesterolemia	1%	2%	0%	0%	0%
katar	1%	2%	0%	0%	0%
Ból w nadbrzuszu	1%	1%	0%	5%	0%
biegunka	6%	1%	5%	5%	9%

Jak widać w tabeli powyżej w ramionach, dla których nie odnaleziono wspólnych badań z ozanimodem częstość występowania wielu zdarzeń niepożądanych wynosi 0. Tym samym łączne ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla tych terapii jest znacznie zaniżone. ■

■ W związku z powyższym wykonano następującą korektę, której celem jest zapewnienie zgodności założeń z wynikami:

1. Oszacowano łączne ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w ramieniu OZA oraz TER i FD

$$R_j = 1 - \prod_{i=1}^N (1 - r_{ji})$$

Gdzie: r_{ji} – ryzyko wystąpienia i-tego zdarzenia niepożądanego w j-tym ramieniu

2. Obliczono szansę wystąpienia zdarzeń niepożądanych w ramionach TER i FD wykorzystując iloraz szans (OR- ang. *odds ratio*) z analizy MAIC dla tych ramion, ze wzoru:

$$S_{komp} = \frac{R_{Oza}}{1 - R_{Oza}} / R_{Oza vs komp}$$

3. Obliczono teoretyczne łączne ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w ramionach TER i FD:

$$\widetilde{R}_{komp} = \frac{S_{komp}}{1 + S_{komp}}$$

4. Wyznaczono o ile trzeba przeciętnie podnieść ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych jako:

$$\sqrt[19]{\frac{1 - \widetilde{R}_{komp}}{1 - R_{komp}}}$$

■ W tabeli poniżej przedstawiono skorygowane prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych:

Tabela 23.
Skorygowany odsetek pacjentów z wybranymi zdarzeniami niepożądanymi

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

7.6. Jakość życia w modelu Markowa

Liczba lat życia skorygowana o jakość w modelu zależy od trzech czynników:

- stopnia niepełnosprawności;
- rzutów choroby;
- zdarzeń niepożądanych.

Tym czynnikom przypisane zostały użyteczności lub obniżki użyteczności, które służą do zważenia przeżycia chorych w każdym ze stanów w modelu.

7.6.1. Jakość życia związana ze stopniem niepełnosprawności

Każdemu ze stanów EDSS przypisano roczną użyteczność. Użyteczności w modelu zaczerpnięto z analizy dla okrelizumabu ocenianej w NICE [NICE TA533], w której to

wykorzystywano użyteczności zaczerpnięte z literatury (tj. publikacji *Orme 2007*) oraz danych z badania OPERA. W tabeli poniżej przedstawiono użyteczności wykorzystane w analizie:

Tabela 24.
Użyteczności związane z EDSS (analiza podstawowa)

EDSS	RRMS	SPMS
0	0,88	0,84
1	0,84	0,80
2	0,77	0,73
3	0,71	0,66
4	0,64	0,60
5	0,60	0,56
6	0,49	0,45
7	0,31	0,26
8	-0,04	-0,08
9	-0,18	-0,23

W ramach analizy wrażliwości testowano jakość życia z badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego. W pierwszym wariacie testowanym w ramach analizy wrażliwości dla każdego stanu EDSS wyznaczono średnią użyteczność z wartości podawanych we wszystkich odnalezionych badaniach (patrz Tabela 68).

W niektórych badaniach użyteczności podawano za pomocą przedziałów obejmujących kilka stopni EDSS. Takie podejście jest mniej precyzyjne i może prowadzić do zawyżenia oszacowań jakości życia, zwłaszcza w stanach o wysokim stopniu niepełnosprawności. W drugim wariacie do wyznaczenia średniej użyto tylko tych publikacji, w których podano wartości dla poszczególnych stopni EDSS. W tabelach poniżej przedstawiono użyteczności testowane w analizie wrażliwości:

Tabela 25.
Wariant I użyteczności do analizy wrażliwości (średnia ze wszystkich badań)

EDSS	RRMS	SPMS
0	0,809	0,764
1	0,788	0,743
2	0,720	0,675
3	0,641	0,596
4	0,600	0,555
5	0,554	0,509

EDSS	RRMS	SPMS
6	0,478	0,433
7	0,350	0,305
8	0,137	0,092
9	0,078	0,033

Tabela 26.

Wariant II użyteczności do analizy wrażliwości (średnia z wartości dla poszczególnych stanów)

EDSS	RRMS	SPMS
0	0,783	0,738
1	0,793	0,748
2	0,695	0,650
3	0,644	0,599
4	0,629	0,584
5	0,561	0,516
6	0,512	0,467
7	0,362	0,317
8	0,070	0,025
9	-0,007	-0,052

7.6.2. Obniżka użyteczności związana z rzutem choroby

W tabeli poniżej przedstawiono obniżki użyteczności związane z rzutami przyjęte w analizie:

Tabela 27.

Obniżka użyteczności związana z rzutem

Rodzaj rzutu choroby	Obniżka użyteczności	Źródło
Umiarkowany rzut	-0,091	ICER 2017
Ciężki rzut	-0,302	ICER 2017

7.6.3. Obniżka użyteczności związana z działaniami niepożądanymi

Obniżki użyteczności oraz długość trwania użyteczności zaczerpnięto z ocenianych w AOTMiT analiz dla leków Tecfidera, Ocrevus [HTA Tecfidera, HTA Ocrevus] oraz publikacji Soini 2017.

Z podanych źródeł wybrano obniżki użyteczności odpowiadające zdarzeniom niepożądanym uwzględnionym w analizie ekonomicznej. W przypadku, gdy wartości występowały w kilku źródłach przyjęto średnią z odnalezionych wartości. W przypadku braku wartości przyjmowano, że zdarzenie niepożądane nie powoduje obniżenia użyteczności. Jest to standardowa praktyka w analizach dla stwardnienia rozsianego. W przypadku długości zdarzeń niepożądanych przyjęto, że trwają one standardowo 7 dni (gdyż był to czas często spotykany w analizach dla MS), chyba że odnaleziono w publikacjach inną wartość. W takiej sytuacji zawsze przyjmowano odnalezioną wartość.

W tabeli poniżej przedstawiono wartości wykorzystane w analizie:

Tabela 28.
Obniżka użyteczności związana ze zdarzeniami niepożądanymi

Zdarzenie niepożądane	Obniżka użyteczności			Długość trwania (dni)	Obniżka użyteczności uwzględniająca liczbę dni trwania
	HTA Ocrevus	HTA Tecfidera	Soini 2017		
Podwyższone ALT	b.d.	b.d.	b.d.	n.d.	0
Ból stawów	b.d.	-0,25	b.d.	14	-0,00958
Ból pleców	b.d.	-0,25	b.d.	14	-0,00958
Zawroty głowy	b.d.	b.d.	b.d.	n.d.	0
Zmęczenie	b.d.	b.d.	b.d.	n.d.	0
Ból głowy	-0,14	-0,14	-0,0827	7	-0,00232
Zapalenie błony śluzowej nosa	b.d.	b.d.	b.d.	n.d.	0
Zapalenie gardła	b.d.	b.d.	b.d.	n.d.	0
Zapalenie górnych dróg oddechowych	-0,2	b.d.	b.d.	7	-0,00383
Zapalenie dróg moczowych	-0,1	-0,1	b.d.	7	-0,00192
Niedociśnienie	b.d.	b.d.	b.d.	n.d.	0
Nadciśnienie	b.d.	b.d.	b.d.	n.d.	0
Kołatanie serca	b.d.	b.d.	-0,1244	1	-0,00034
Nieprawidłowe EKG	b.d.	b.d.	b.d.	n.d.	0
Podwyższone GGTP	b.d.	b.d.	b.d.	n.d.	0
Hipercholesterolemia	b.d.	b.d.	b.d.	n.d.	0
Katar	b.d.	b.d.	b.d.	n.d.	0
Ból w nadbrzuszu	b.d.	b.d.	-0,0001	7	-1,9E-06
Biegunka	b.d.	b.d.	-0,1034	2,5	-0,00071

7.7. Dyskontowanie

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

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

8. Analiza kosztów

W analizie uwzględniono koszty w perspektywie płatnika publicznego (tożsamej z perspektywą wspólną) odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

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

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia (zwłaszcza *programów lekowych*) w analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- ⊗ koszty leków (podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia);
- ⊗ koszty przepisania i podania leków;
- ⊗ koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- ⊗ koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- ⊗ koszty niepełnosprawności.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich: koszty leczenia wspomagającego oraz koszty kwalifikacji do programu lekowego uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów

wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli (Tabela 29.) wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 29.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt kwalifikacji chorych do leczenia w Programie lekowym	Dotyczy wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą i komparatorami w tej samej wysokości
Koszt leczenia wspomagającego (BSC)	W analizie nie uwzględniono kategorii kosztowej „koszt BSC” ze względu na fakt, uwzględnienia kosztów niepełnosprawności związanych ze stopniem EDSS. Koszty niepełnosprawności zawierają w sobie kategorie związane z monitorowaniem postępu choroby, zabiegami rehabilitacyjnymi, konsultacjami u specjalistów, urazami powstałymi w wyniku niepełnosprawności i kosztami leków. Uznano zatem, że koszty niepełnosprawności zastępują kategorię kosztową „koszt BSC”.

Zużycie leków przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z charakterystyk produktów leczniczych.

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Zamawiającego [*dane dostarczone przez Zamawiającego*]. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *danych refundacyjnych NFZ* oraz *Wykazu leków refundowanych*. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych w ramach umów w rodzaju leczenie szpitalne i ambulatoryjna opieka specjalistyczna przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ [*Zarządzenie programy lekowe, Zarządzenie leczenie szpitalne, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna*].

8.1. Koszt leków

8.1.1. Ozanimod

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 17.3.

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym ozanimod dostępny będzie w dwóch prezentacjach:

- ⊗ Zeposia® 0,23 mg / 0,46 mg kapsułki twarde, w którym znajdują się 4 kapsułki o zawartości 0,23 mg i 3 kapsułki o zawartości 0,43 mg ozanimodu;
- ⊗ Zeposia® 0,92 mg kapsułki twarde, w którym znajduje się 28 kapsułek o zawartości 0,92 mg.

Cenę zbytu netto ozanimodu otrzymano od Zamawiającego [Dane dostarczone przez Zamawiającego]. Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu, cenę hurtową oraz cenę detaliczną leku. [REDACTED]

[REDACTED] Podstawę limitu w grupie będzie wyznaczał lek Zeposia® 0,23 mg / 0,46 mg kapsułki twarde zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym w dalszej części tego rozdziału.

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela.

Tabela 30.
Charakterystyka cenowa leku Zeposia®

Prezentacja	Zawartość	CZN	UCZ	CH	Wysokość limitu finansowania	CHB z RSS
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W celu obliczenia wysokości limitu finansowania przyjęto, że limit finansowania jest proporcjonalny do najczęściej stosowanej dawki dobowej (PDD, ang. *prescribed daily dose*), która jest równa liczbie kapsułek w opakowaniu.

Zgodnie z dawkowaniem opisanym w ChPL Zeposia®, konieczne jest zastosowanie schematu wstępnego zwiększania dawki ozanimodu od dnia 1. do dnia 7: przez pierwsze 4 dni stosowana jest dawka 0,23 mg na dobę. Następnie w dniach 5-7 stosowana jest dawka 0,43 mg na dobę. Dopiero począwszy od dnia 8 stosowana jest dawka podtrzymująca to 0,92 mg raz na dobę.

Należy zauważyć, że WHO nie zdefiniowało wielkości DDD dla ozanimodu. Przyjęcie wielkości PDD równej dawce podtrzymującej oznaczałoby, że opakowanie Zeposia® 0,23/0,46, 7 kapsułek (4 × 0,23 mg; 3 × 0,46 mg), wystarczałoby na 2,5 dnia terapii, a faktycznie jest ono stosowane przez 7 dni. Z kolei przyjęcie mniejszej wielkości PDD, oznaczałoby, że opakowanie Zeposia 0,92 mg, 28 kapsułek twardych, wystarcza na dłuższy czas, niż ma to miejsce w praktyce. Tym samym uwzględnienie w obliczeniach PDD równego jednej kapsułce preparatu, gwarantuje że koszt płatnika publicznego będzie proporcjonalny do długości terapii.

W tabeli poniżej przedstawiono koszt opakowań ozanimodu w przeliczeniu na tabletkę (tożsamą z kosztem dobowej terapii):

Tabela 31.
Dobowy koszt ozanimodu

Prezentacja	Wersja bez RSS	Wersja z RSS
██████████	██████	██████
██████████	██████	██████

Jak wskazano wcześniej obliczenie dobowego kosztu ozanimodu wymaga przyjęcia założeń na temat liczby PDD w opakowaniu leków oraz podstawy limitu. W celu uzasadnienia tych założeń przeprowadzono analizę praktyki refundacyjnej Ministra Zdrowia w zakresie leków refundowanych w ramach programów lekowych dotyczących zarówno stwardnienia rozsianego jak i innych chorób, w wyniku której odnaleziono dwa leki, których przykłady potwierdzają przyjęte założenia: Tecfidera® (refundowany w programie lekowym B.29) oraz Adempas® (refundowanych w programach lekowych B.31 i B.74).

Lek Tecfidera® finansowany w ramach grupy limitowej 1145.0 Fumaran dimetylu jest dostępny w dwóch prezentacjach: 14 kaps. 120 mg oraz 56 kaps. 240 mg. Zgodnie z dawkowaniem opisanym w ChPL Tecfidera® dawka początkowa wynosi 120 mg dwa razy dziennie. Po 7 dniach dawkę należy zwiększyć do dawki zalecanej, czyli 240 mg dwa razy dziennie. W przypadku tego leku PDD wynosi zatem 2 kapsułki dziennie.

Tabela 32.
Charakterystyka cenowa leku Tecfidera®

Prezentacja	Zawartość opakowania	UCZ	CH	Wysokość limitu finansowania	Wysokość limitu w przeliczeniu na miligram	Wysokość limitu w przeliczeniu na PDD
Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 120 mg	14 kaps.	1021,68	1072,76	1072,76	0,64	72,98

Prezentacja	Zawartość opakowania	UCZ	CH	Wysokość limitu finansowania	Wysokość limitu w przeliczeniu na miligram	Wysokość limitu w przeliczeniu na PDD
Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 240 mg	56 kaps.	4086,72	4291,06	4291,06	0,32	72,98

Z powyższej tabeli wynika, że wysokość limitu finansowania w przeliczeniu na tabletkę jest stała, co oznacza że limit finansowania jest proporcjonalny do PDD. Należy także zwrócić uwagę, że podstawę limitu finansowania dla grupy limitowej 1145.0 stanowi opakowanie 14 kaps. 120 mg, czyli opakowanie o niższej zawartości substancji.

Lek Adempas® finansowany w ramach grupy limitowej 1138.0, Riocyguat jest dostępny w pięciu prezentacjach Adempas, tabl. powl., 0,5 mg, Adempas, tabl. powl., 1 mg, Adempas, tabl. powl., 1,5 mg, Adempas, tabl. powl., 2 mg oraz Adempas, tabl. powl., 2,5 mg

Zgodnie z ChPL Adempas® zwykle zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 1 mg trzy razy na dobę przez 2 tygodnie, co odpowiada 3 tabletkom dziennie. Dopuszczane są modyfikacje jednorazowej dawki o 0,5 mg raz na dwa tygodnie. Po dwutygodniowym okresie początkowym zaleca się ustalenie indywidualnej dawki podtrzymującej. Każde opakowanie leku zawiera 42 tabletki wystarczające na dwa tygodnie terapii.

Tabela 33.
Charakterystyka cenowa leku Adempas®

Prezentacja	Zawartość opakowania	UCZ	CH	Wysokość limitu finansowania	Wysokość limitu w przeliczeniu na miligram	Wysokość limitu w przeliczeniu na PDD
Adempas, tabl. powl., 0,5 mg	42 szt.	5431,32	5702,89	5702,89	271,57	407,35
Adempas, tabl. powl., 1 mg	42 szt.	5431,32	5702,89	5702,89	135,78	407,35
Adempas, tabl. powl., 1,5 mg	42 szt.	5431,32	5702,89	5702,89	90,52	407,35
Adempas, tabl. powl., 2 mg	42 szt.	5431,32	5702,89	5702,89	67,89	407,35
Adempas, tabl. powl., 2,5 mg	42 szt.	5431,32	5702,89	5702,89	54,31	407,35

Podstawę limitu dla grupy limitowej stanowi lek Adempas, tabl. powl., 0,5 mg.

W powyższych przykładach należy zwrócić uwagę na analogię pomiędzy opisanymi powyżej schematami dawkowania fumaranu dimetylu i riocyguatu a ozanimodem oraz fakt, że w obu przypadkach podstawę limitu wyznacza opakowanie zawierające dawkę inicjującą terapię. Bazując na powyższych wnioskach należy uznać, że założenia przyjęte w celu wyznaczenia limitu finansowania są prawidłowe i reprezentują realny scenariusz refundacyjny dla leku Zeposia®.

8.1.2. Ceny komparatorów

Koszt INF Beta-1a w dawce 30 mg, TER i FD wyceniono na podstawie danych NFZ pochodzących ze sprawozdań finansowych oraz komunikatów DGL za II kwartał 2020 roku. Koszt za miligram substancji komparatorów przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 34.
Koszt komparatorów w przeliczeniu na miligram

Substancja	Liczba rozliczonych mg	Wartość refundacji	Koszt za miligram
Fumaran dimetylu	385 446 196	56 376 766	0,15
Teryflunomid	2 259 775	10 376 391	4,59
Interferon Beta-1a 30 mcg	764 281	12 009 829	15,71

8.1.3. Dawkowanie leków

W poniższej tabeli przedstawiono założenia dotyczące dawkowania leków uwzględnionych w analizie.

Tabela 35.
Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej

Substancja	Jednorazowa dawka leku (mg)	Źródło
OZA	Dni 1-4: 0,23 mg raz na dobę Dni 5-7: 0,46 mg raz na dobę Dni 8 i później: 0,92 mg raz na dobę	ChPL Zeposia
IFN Beta-1a	30 mcg raz na tydzień	ChPL Avonex
FD	Dni 1-7: 120 mg dwa razy na dobę Dni 8 i później: 240 mg dwa razy na dobę	ChPL Tecfidera
TER	14 mg raz na dobę	ChPL Aubagio

8.1.4. Koszty na cykl

W oparciu o dawkowanie, ceny leków oraz proponowane warunki RSS wyznaczono koszt jednostkowy leków w przeliczeniu na opakowanie oraz w cyklu leczenia. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 36.
Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN)

Substancja	Koszt w cyklu	
	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
██████████	██████	██████
██████████	██████	██████
IFN beta-1a	24 598	24 598
TER	23 480	23 480
FD	25 397	25 397

8.2. Koszty leczenia rzutu choroby

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

W analizie przyjęto, że leczenie rzutów jest rozliczane w ramach JGP A36 *Choroby demielinizacyjne*. Koszt tej grupy wyceniono na podstawie *Zarządzenia leczenie szpitalne*. Tabela poniżej prezentuje koszty leczenia rzutu choroby uwzględnione w niniejszej analizie.

Tabela 37.
Koszt leczenia rzutu choroby

Grupa JGP	Nazwa grupy	Wartość hospitalizacji - ryczałt za grupę (PLN)
A36	Choroby demielinizacyjne	3 900

8.1. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia

Koszty monitorowania leczenia przyjęto w oparciu o katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych [*Zarządzenie programy lekowe*].

Tabela 38.
Wartość ryczałtu za diagnostykę w programie lekowym

Program lekowy	Nazwa świadczenia	Wartość ryczałtu (PLN)
B.29	Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego	1 671,00
B.36	Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego	1 671,00

8.2. Koszty przepisania i podania leków

OZA, FD i TER dostępne w postaci tabletek w związku z czym mogą być podawane przez chorego samodzielnie bez nadzoru lekarza. IFN Beta-1a jest dostępny w ampułko-strzykawce i zgodnie z ChPL Avonex® chory po odpowiednim przeszkoleniu również jest w stanie podawać sobie lek samodzielnie. W związku z powyższym przyjęto, że wydanie leku choremu odbywać się będzie w ramach świadczenia przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu, którego koszt wyceniono zgodnie z *Zarządzeniem Programy lekowe*.

W związku z pandemią COVID-19 Narodowy Fundusz Zdrowia dopuścił wydawanie leków pacjentom na okres 6-miesięcznej terapii, na podstawie indywidualnej oceny lekarza prowadzącego leczenie [*Komunikat NFZ 04.2020*]. W związku z powyższym w analizie przyjęto, że leki będą wydawane pacjentom dwa razy do roku.

W analizie wrażliwości uwzględniono historyczną częstość wydawania leków wyznaczoną na podstawie sprawozdania NFZ z działalności za IV kwartał 2019. Ustalono, że na 13,6 tys. chorych objętych programem zrealizowano 81,4 tys. przyjęć w trybie ambulatoryjnym. Tym samym na jednego pacjenta przypadło w ciągu roku 6 wizyt, co odpowiada przeciętnej częstotliwości wizyt raz na dwa miesiące. W związku z tym przyjęto, że wydanie leku odbywa się raz na dwa miesiące. W tabeli poniżej przedstawiono koszt podania leków (porównywanych w analizie) w ramach programu lekowego B.29:

Tabela 39.
Koszt podania leków w ramach programu lekowego B.29

Świadczenie	Świadczenie	Koszt (PLN)	Liczba świadczeń na rok	Koszt na rok (PLN)
Analiza podstawowa	Przyjęcie pacjenta w trybie	108,16	2	216,32

Świadczenie	Świadczenie	Koszt (PLN)	Liczba świadczeń na rok	Koszt na rok (PLN)
Analiza wrażliwości	ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu		6	648,96

8.3. Koszty drugiej i kolejnych linii leczenia

Koszt drugiej linii leczenia wyceniono przy założeniu, że chory jest leczony w ramach programu lekowego B.46 zakwalifikowani do niego po stwierdzeniu nieskuteczności leczenia w pierwszej linii (tzw. SOT³ RRMS). W ramach kosztu drugiej linii leczenia uwzględniono koszt leków stosowanych w programie lekowym B.46, koszt podania oraz koszt diagnostyki i monitorowania.

Obecnie w wskazania SOT RRMS w programie B.46 dostępne są 4 technologie lekowe: fingolimod, natalizumab, kladrybina oraz okrelizumab. Na podstawie sprawozdania NFZ za rok 2019 określono, że kladrybinę otrzymało jedynie 9 chorych spośród 1463, którzy otrzymali leki dlatego w dalszych obliczeniach nie brano pod uwagę tej technologii. Należy zwrócić uwagę, że przyjęcie tego założenia jest podyktowane ograniczeniami technicznymi modelu, gdyż konstrukcja modelu zakłada ciągłe stosowanie leków w drugiej linii a sposób dawkowania kladrybiny odbiega od tego schematu (terapia kladrybiną jest stosowana przez 2 lata). Biorąc pod uwagę, że rozliczenie kosztu kladrybiny wiązałoby się z koniecznością skomplikowania struktury modelu poprzez wprowadzenie stanów tunelowych, niewielką liczbę chorych stosujących tą terapię uznano, że koszt drugiej linii leczenia może być wyznaczony w oparciu o fingolimod, natalizumab oraz okrelizumab.

Koszt fingolimodu, natalizumabu oraz okrelizumabu wyceniono na podstawie danych NFZ pochodzących ze sprawozdań finansowych oraz komunikatów DGL za rok 2019. Koszt za miligram substancji komparatorów przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 40.
Koszt leków stosowanych w drugiej linii leczenia

Substancja	Liczba zrefundowanych jednostek (mg)	Kwota refundacji (PLN)	Koszt za jednostkę (PLN/mg)
Fingolimod	130 599	54 657 703	418,51

³ ang. suboptimal therapy

Substancja	Liczba zrefundowanych jednostek (mg)	Kwota refundacji (PLN)	Koszt za jednostkę (PLN/mg)
Natalizumab	1 683 600	27 363 532	16,25
Okrelizumab	3 150	525 163	166,72

Roczne zapotrzebowanie na lek na pacjenta oszacowano na podstawie dawkowania zgodnego z charakterystykami produktów leczniczych [ChPL *Gilenya*, ChPL *Tysabri*, ChPL *Ocrevus*]. Udziały leków oszacowano na podstawie sprawozdania NFZ za II kwartał 2020 roku. W tabeli poniżej przedstawiono koszt roczny terapii poszczególnymi lekami:

Tabela 41.
Koszt leków stosowanych w drugiej linii leczenia

Substancja	Zapotrzebowanie na rok	Koszt roczny	Liczba pacjentów	Udział
Fingolimod	182	65 583,60	790	52%
Natalizumab	3900	61 441,57	575	38%
Okrelizumab	1200	60 888,48	158	10%

Koszt leków stosowanych w drugiej linii leczenia wyznaczono jako średni koszt roczny fingolimodu, natalizumabu oraz okrelizumabu ważony ich udziałami. Koszt monitorowania w ramach programu lekowego przedstawiono w rozdziale 8.1. Koszt jednorazowego podania leku przedstawiono w rozdziale 8.2. Fingolimod jest dostępny w tabletkach dlatego zgodnie z założeniami opisanymi w rozdziale 8.2 będzie wydawany pacjentowi dwa razy do roku. Okrelizumab zgodnie z charakterystyką programu lekowego jest podawany co 6 miesięcy. Natalizumab jest podawany we wlewie dożylnym raz na 4 tygodnie. Ze względu na fakt, że chory nie może samodzielnie podać natalizumabu założono, że chory będzie odbywać 13 wizyt ambulatoryjnych związanych z wykonaniem programu w celu otrzymania natalizumabu. Ponadto w ramach kosztu drugiej linii leczenia wliczono koszt zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie drugiej linii leczenia. Koszt zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie drugiej linii leczenia wyznaczono jako sumę iloczynów częstości występowania zdarzeń niepożądanych oraz kosztów zdarzeń niepożądanych dla drugiej linii leczenia (patrz Tabela 23, Tabela 43). W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne warianty oszacowane przy założeniu najtańszego i najdroższego leku.

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie kosztu rocznego drugiej linii leczenia:

Tabela 42.
Całkowity koszt drugiej linii leczenia

Kategoria	Koszt roczny (PLN)
Koszt leków	63 532,72
Koszt monitorowania PL	1 671,00
Koszty podania leków	643,07
Koszt zdarzeń niepożądanych	231,97
Razem	66 078,75
Koszt minimalny (do AW)	63 435
Koszt maksymalny (do AW)	68 130

8.4. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Przyjęto, że koszt zdarzeń niepożądanych jest równy co najmniej kosztowi jednego świadczenia specjalistycznego 1-typu W11 wycenionego zgodnie z *Zarządzeniem AOS*. We wcześniejszych analizach dwa zdarzenia niepożądane najczęściej wymagające hospitalizacji były to zapalenie górnych dróg oddechowych oraz zapalenie dróg moczowych. Zapalenie dróg moczowych wyceniono na podstawie kosztu JGP L07 Zakażenia nerek lub dróg moczowych zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne*.

W tabeli poniżej przedstawiono uwzględnione w analizie koszty zdarzeń analogicznie zdarzenia niepożądane wyceniono w raportach dla leków Ocrevus i Tecfidera. Zapalenie górnych dróg oddechowych wyceniono na podstawie kosztu JGP C57 Inne choroby gardła, uszu i nosa. Analogiczne założenie przyjęto wcześniej w raporcie dla leku Ocrevus.

Tabela 43.
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Koszt (PLN)
Podwyższone ALT	33,00
ból stawów	33,00
Ból pleców	33,00
zawroty głowy	33,00
Zmęczenie	33,00
Ból głowy	33,00
zapalenie błony śluzowej nosa	33,00
zapalenie gardła	33,00
Zapalenie górnych dróg oddechowych	1299,00

Zdarzenie niepożądane	Koszt (PLN)
Zapalenie dróg moczowych	1417,00
niedociśnienie	33,00
nadciśnienie	33,00
kołatanie serca	33,00
nieprawidłowe EKG	33,00
podwyższone GGTP	33,00
hipercholesterolemia	33,00
katar	33,00
Ból w nadbrzuszu	33,00
biegunka	33,00

8.5. Koszty niepełnosprawności

W przebiegu choroby występują liczne koszty związane z naturalnym przebiegiem choroby i narastającą niepełnosprawnością chorego jak na przykład, **koszty leczenia objawowego** (leki, hospitalizacje, konsultacje, badania diagnostyczne), **koszty rehabilitacji**, **koszty wyrobów medycznych** a także inne pozamedyczne koszty jak **koszty opieki nieformalnej i utraconej produktywności** [Selmaj 2017].

W analizach dotyczących MS, m.in.: *HTA Mavenclad*, *HTA Ocrevus*, *HTA Tecfidera* najczęściej ujmuje się te koszty w postaci wspólnie wycenionego koszyka świadczeń dla każdego stopnia EDSS. Na podstawie odniesień literaturowych znajdujących się w materiałach załączonych do wyżej wymienionych ocen technologii medycznych zidentyfikowano 3 publikacje stosowane w polskiej praktyce HTA do oceny kosztów niepełnosprawności: *Orlewska 2005*, *Szmurło 2014* oraz *Selmaj 2017*. Pierwszą publikację zastosowano jedynie w *HTA Tecfidera* w 2014 roku (dwie pozostałe publikacje jeszcze nie istniały) natomiast w pozostałych analizach już z niej nie korzystano. Jak wskazano w *HTA Ocrevus* (2018) badanie to zostało opracowane w okresie, gdy system rozliczeń świadczeń medycznych w Polsce znacząco odbiegał od obecnie obowiązującego i nie wykorzystano go w analizie. Zgodnie z tym w niniejszym raporcie nie stosowano danych z publikacji *Orlewska 2005*. Koszty niepełnosprawności wyceniono w oparciu o dane z publikacji *Selmaj 2017* (najnowsze źródło), które dodatkowo zaktualizowano przy wykorzystaniu wskaźnika wzrostu cen (inflacji w kategorii zdrowie) w okresie od 2016 roku (rok na który wykonano wyceny w publikacji źródłowej) do sierpnia 2020 roku. W tabeli poniżej przedstawiono koszty niepełnosprawności:

Tabela 44.
Koszt niepełnosprawności w zależności od stopnia EDSS

Koszt	EDSS 0-3	EDSS 4-6	EDSS 7-9
Hospitalizacja	1 817,00	4 494,00	4 335,00
Jednodniowe przyjęcia	1 716,00	1 689,00	683,00
Konsultacje	867,00	1 018,00	996,00
Diagnostyka	1 267,00	710,00	361,00
Leki (inne niż DMT)	1 652,00	4 046,00	2 447,00
Razem	7 319,00	11 957,00	8 822,00
Skumulowane CPI	1,11		
Zaktualizowany na 2020 rok	8 143,69	13 304,29	9 816,05

W analizie wrażliwości wykorzystano koszt niepełnosprawności stosowany również w *HTA Mavenclad* zaczerpnięty z publikacji *Szurto 2014*. W tabeli poniżej przedstawiono wartości wykorzystane w analizie wrażliwości:

Tabela 45.
Koszt niepełnosprawności w analizie wrażliwości

EDSS	Koszt
0	2 054
1	2 503
2	2 807
3	3 341
4	4 415
5	3 547
6	6 460
7	17 776
8	25 092
9	33 178

8.6. Koszt SPMS

Koszt leczenia SPMS oszacowano na podstawie metodyki i danych opisanych w opublikowanej analizie ekonomicznej dla leku Gilenya® [*HTA Gilenya*]. W obliczeniach uwzględniono zaktualizowane dane kosztowe oparciu o aktualne zarządzenia Prezesa NFZ dotyczące leczenia szpitalnego oraz opieki ambulatoryjnej. W tabeli poniżej przedstawiono koszt SPMS.

Tabela 46.
Koszt SPMS

Kategoria	Koszt roczny (PLN)
Koszt mitoksantronu	15600
Odsetek chorych stosujących mitoksantron	40%
Koszt stosowania mitoksantronu	6240
Koszt monitorowania	108,16
Koszt SPMS	6348,16

Należy zwrócić uwagę, że czas do wystąpienia SPMS jest jednakowy w każdym ramieniu, w związku z czym koszt SPMS nie stanowi kosztu różniącego. Niniejszy koszt uwzględniono jedynie w celach informacyjnych.

8.7. Podsumowanie kosztów

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie wartości kosztów uwzględnionych w analizie podstawowej.

Tabela 47.

Roczny koszt stosowania porównywanych technologii w przeliczeniu na cykl modelu (PLN)

Kategoria kosztu	OZA bez RSS	OZA z RSS	IFN beta-1a	TER	FD
Koszt leków			24 598	23 480	25 397
Koszt podania	1 671,00	1 671,00	1 671,00	1 671,00	1 671,00
Koszt monitorowania	1 671,00	1 671,00	1 671,00	1 671,00	1 671,00
Koszt leczenia rzutu choroby	3 900,00	3 900,00	3 900,00	3 900,00	3 900,00
Koszt zdarzeń niepożądanych*	160,59	160,59	142,49	262,02	270,66
Koszt niepełnosprawności (EDSS 0-3)	8 143,69	8 143,69	8 143,69	8 143,69	8 143,69
Koszt niepełnosprawności (EDSS 4-6)	13 304,29	13 304,29	13 304,29	13 304,29	13 304,29
Koszt niepełnosprawności (EDSS 7-9)	9 816,05	9 816,05	9 816,05	9 816,05	9 816,05
Koszt drugiej linii leczenia	66 078,75	66 078,75	66 078,75	66 078,75	66 078,75
Koszt SPMS	6348,16	6 348,16	6 348,16	6 348,16	6 348,16

*uwzględnia częstość występowania poszczególnych zdarzeń (patrz Tabela 23)

9. Założenia i dane wejściowe

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

Tabela 48.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności do AW	Źródła danych dla wartości parametru
Horyzont czasowy	50 lat	n.d.	Założenie
Stopa dyskonta kosztów	5%	0%	Wytyczne AOTMiT
Stopa dyskonta efektów zdrowotnych	3,5%	0%	Wytyczne AOTMiT
Prawdopodobieństwo progresji do SPMS	Metoda 2	Tabela 2	Scalfari 2014, <i>Mauskopf</i> 2016, NICE TA303
Macierz przejścia dla stanów niepełnosprawności EDSS	Tabela 3	Tabela 6, Tabela 7, Tabela 8, Tabela 9, Tabela 4, Tabela 5, Tabela 10	<i>Palace</i> 2014, <i>Scalfari</i> 2014, <i>Mauskopf</i> 2016
Zasady dyskontynuacji leczenia	Tabela 1	n.d.	Program lekowy B.29
Liczba rzutów choroby w zależności od EDSS	Patzold 1982	Tabela 12	Patzold 1982 HTA Techfidera, HTA Mavenclad
Ryzyko zgonu w zależności od EDSS	Sadovnick 1992	Tabela 13	Sadovnick 1992 Harding 2018 Założenie
Dane demograficzne	Tabela 14	Tabela 14	Comi 2019
Początkowy rozkład stopnia niepełnosprawności w skali EDSS	ICER 2017	Tabela 15	ICER 2017
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności do AW	Źródła danych dla wartości parametru
Zanikanie efektu zdrowotnego	Tabela 17	n.d.	Założenie
Odsetek ciężkich rzutów	0,25	n.d.	Hirst 2008
Częstość zdarzeń niepożądanych	Tabela 22	Nie testowano ze względu na brak alternatywnych źródeł i niski wpływ na wyniki analizy (koszt zdarzeń niepożądanych jest niewielki w stosunku do pozostałych kosztów)	Cohen 2016, Comi 2019, Jacobs 1996, Cohen 2010, Confavreaux 2014a, Fox 2012, Gold 2012
Użyteczności	Tabela 25	Tabela 25, Tabela 26	ICER 2017, dla AW patrz rozdział 17.1.5
Cena zbytu netto ozanimodu	Tabela 30	Nie dotyczy	Dane od Wnioskodawcy
Ceny komparatorów	Tabela 34	Nie dotyczy	Sprawozdanie NFZ za II kwartał 2020, Komunikat DGL
Dawkowanie leków	Tabela 35	Nie dotyczy	ChPL Zeposia, ChPL Tecfidera, ChPL Aubagio, ChPL Avonex
Koszt rzutu choroby	Tabela 37	Nie dotyczy	Zarządzenie leczenie szpitalne
Koszt diagnostyki w programie lekowym	Tabela 38	Nie dotyczy	Zarządzenie programy lekowe
Koszty podania leków	Tabela 39	Tabela 39	Zarządzenie programy lekowe
Koszt stosowania drugiej linii leczenia	Tabela 42	Tabela 42	Sprawozdanie NFZ za II kwartał 2020, Komunikat DGL
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	Tabela 43	Nie dotyczy	Zarządzenie AOS, Zarządzenie SZP
Koszt niepełnosprawności	Tabela 44	Tabela 45	Selmaj 2017, HTA Mavenclad
Koszt SPMS	Tabela 46	Nie dotyczy	HTA Gilenya Zarządzenie AOS, Zarządzenie SZP

[Redacted text block]

Tabela 51.
Zestawienie cen progowych ozanimodu

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

10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności dla wyniku zdrowotnego: QALY został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów klinicznych oraz poprzez testowanie alternatywnych scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych, z wyłączeniem stóp dyskonta⁴.

Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów kosztowych oraz poprzez testowanie alternatywnych scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów, z wyłączeniem stóp dyskonta. Parametry te określono w rozdziale 9.

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu w wariancie bez oraz z uwzględnieniem RSS.

⁴ Zmiana tego parametru sprawia, że wyniki w scenariusza stają się nieporównywalne w stosunku do scenariuszy w których nie zmieniono stóp dyskontowych

Tabela 52.
Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną

11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

W analizie wrażliwości uwzględniono ponadto alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów (analiza scenariuszy).

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w rozdziale 1.

11.1. Analiza wartości skrajnych

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-konsekwencji, w przypadku wersji bez RSS i z uwzględnieniem RSS, zebrano w poniższych tabelach.

11.1.1. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS

Tabela 53.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania OZA vs IFN w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS

Wariant	Zmiana parametru	Wzrost parametru		Spadek parametru		Wzrost parametru			Spadek parametru			
		Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek	
Wariant 1	Wzrost parametru	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
Wariant 2	Wzrost parametru	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
Wariant 3	Wzrost parametru	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
Wariant 4	Wzrost parametru	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
Wariant 5	Wzrost parametru	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
Wariant 6	Wzrost parametru	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
Wariant 7	Wzrost parametru	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
Wariant 8	Wzrost parametru	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+

Kod	Nazwa	Kategoria		Cena		Koszt		Wartość			Składowe	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
01	Zeposia	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
02	Zeposia	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
03	Zeposia	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
04	Zeposia	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
05	Zeposia	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
06	Zeposia	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
07	Zeposia	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
08	Zeposia	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
09	Zeposia	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
10	Zeposia	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
11	Zeposia	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
12	Zeposia	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
13	Zeposia	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
14	Zeposia	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
15	Zeposia	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
16	Zeposia	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
17	Zeposia	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
18	Zeposia	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
19	Zeposia	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
20	Zeposia	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11

Lp.	Nazwa choroby	Kod choroby	Kod choroby	Leczenie standardowe		Leczenie badane		Wzrost			Ciężar choroby	
				Wzrost	CI	Wzrost	CI	Wzrost	CI	Wzrost	CI	
1	Stwardnienie rozsiane	E03	E03	Wzrost	CI	Wzrost	CI	Wzrost	CI	Wzrost	CI	Wzrost
2	Stwardnienie rozsiane	E03	E03	Wzrost	CI	Wzrost	CI	Wzrost	CI	Wzrost	CI	Wzrost
3	Stwardnienie rozsiane	E03	E03	Wzrost	CI	Wzrost	CI	Wzrost	CI	Wzrost	CI	Wzrost
4	Stwardnienie rozsiane	E03	E03	Wzrost	CI	Wzrost	CI	Wzrost	CI	Wzrost	CI	Wzrost
5	Stwardnienie rozsiane	E03	E03	Wzrost	CI	Wzrost	CI	Wzrost	CI	Wzrost	CI	Wzrost
6	Stwardnienie rozsiane	E03	E03	Wzrost	CI	Wzrost	CI	Wzrost	CI	Wzrost	CI	Wzrost
7	Stwardnienie rozsiane	E03	E03	Wzrost	CI	Wzrost	CI	Wzrost	CI	Wzrost	CI	Wzrost
8	Stwardnienie rozsiane	E03	E03	Wzrost	CI	Wzrost	CI	Wzrost	CI	Wzrost	CI	Wzrost
9	Stwardnienie rozsiane	E03	E03	Wzrost	CI	Wzrost	CI	Wzrost	CI	Wzrost	CI	Wzrost

12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy przeprowadzono również wielokierunkową analizę wrażliwości. Uwzględniono w niej parametry, związane ze efektami zdrowotnymi technologii medycznych: liczbą rzutów choroby oraz czasem do progresji choroby. Stanowią one najważniejsze parametry z punktu widzenia problemu zdrowotnego, gdyż mają decydujący wpływ na jakość życia i koszty terapii.

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

Tabela 59.
Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości

Zmienna	Rozkład	Parametry rozkładu		Źródło danych
		średnia	SE	
RR OZA vs IFN	gamma	0,620	0,066	Cohen 2019
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
RR 2 linia	gamma	0,485	0,010	TRANSFORMS [Cohen 2010]
ARR IFN	gamma	0,670	0,078	Jacobs 1996
ARR BSC	gamma	0,820	0,078	Jacobs 1996
CDP	trójkątny	0,744	Min:0,707 Max:0,815	Jacobs 1996

Wartości przyjmowane przez większość wymienionych parametrów modelowano przy wykorzystaniu rozkładu gamma, ponieważ wszystkie parametry uwzględnione w analizie probabilistycznej przyjmują wartości dodatnie. W przypadku parametr CDP wykorzystano rozkład trójkątny, ponieważ nie było możliwe określenie na podstawie publikacji źródłowej SE dla tego parametru.

Dla tak określonych rozkładów parametrów przeprowadzono tysiąc symulacji metodą Monte Carlo (przy użyciu programu MS Excel). Obliczenia przeprowadzono dla wariantu z uwzględnieniem RSS.

12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

Średnie wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości (AWW) wykazały możliwość wystąpienia lepszych efektów zdrowotnych, przy niższych kosztach, w porównaniu z analizą podstawową. Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatorów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 60.
Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości (OZA vs IFN)

Kategoria	ICUR (PLN/QALY)	Inkrementalne QALY	Inkrementalny koszt (PLN)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 61.
Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości (OZA vs TER)

Kategoria	ICUR (PLN/QALY)	Inkrementalne QALY	Inkrementalny koszt (PLN)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 62.
Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości (OZA vs FD)

Kategoria	ICUR (PLN/QALY)	Inkrementalne QALY	Inkrementalny koszt (PLN)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

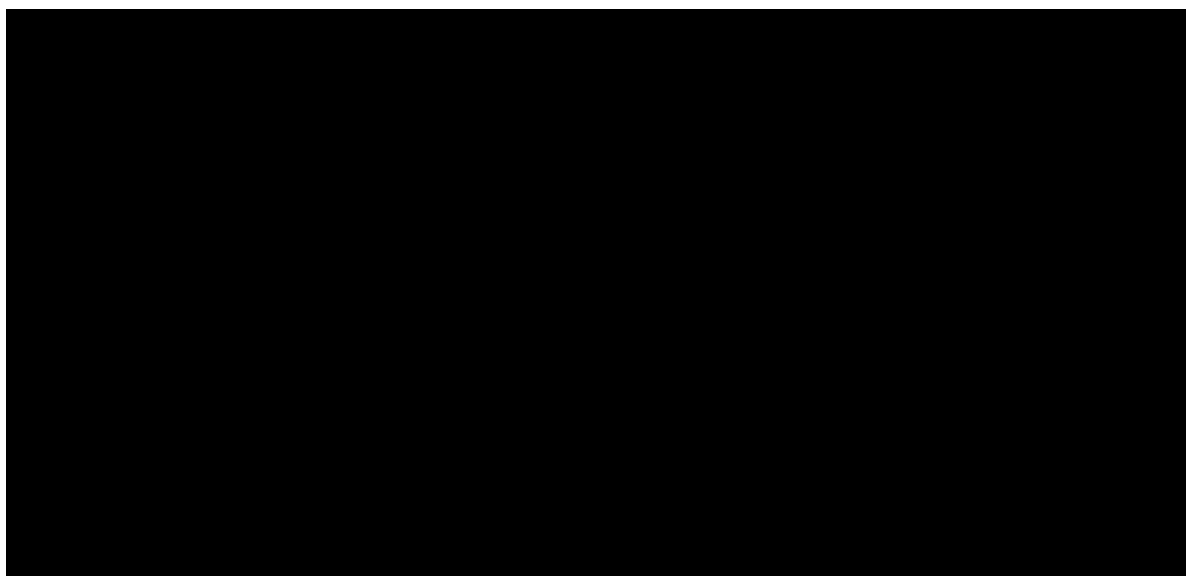
Kategoria	ICUR (PLN/QALY)	Inkrementalne QALY	Inkrementalny koszt (PLN)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

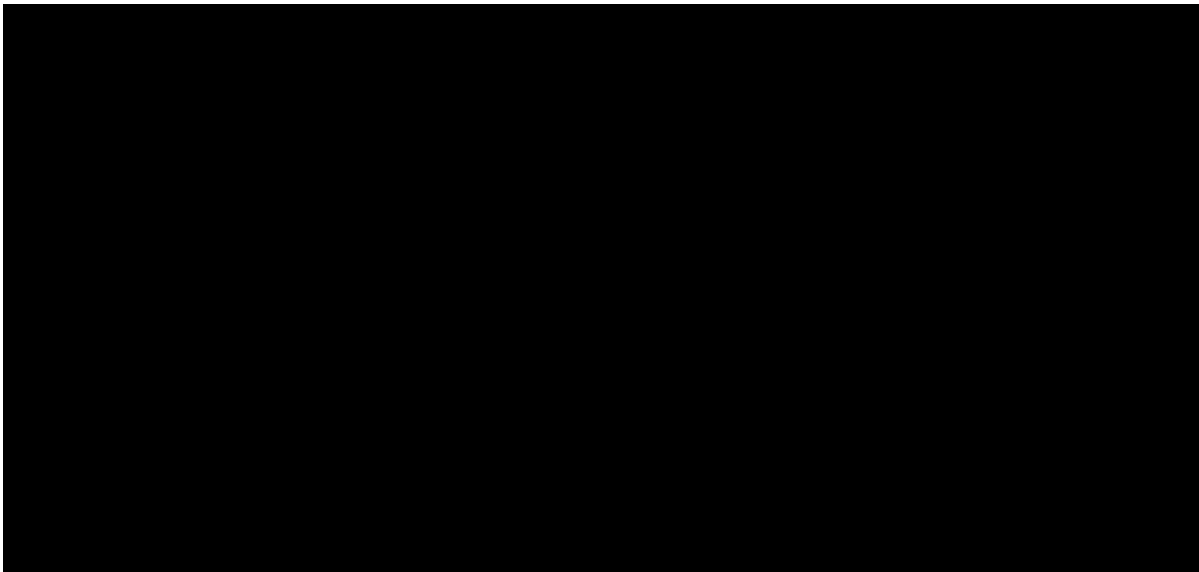
Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatorów.

Na powyższym wykresie przedstawiono rozkład możliwych wyników dla parametru ICUR, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji. Na wykresie zaznaczono również krzywą określającą próg opłacalności.

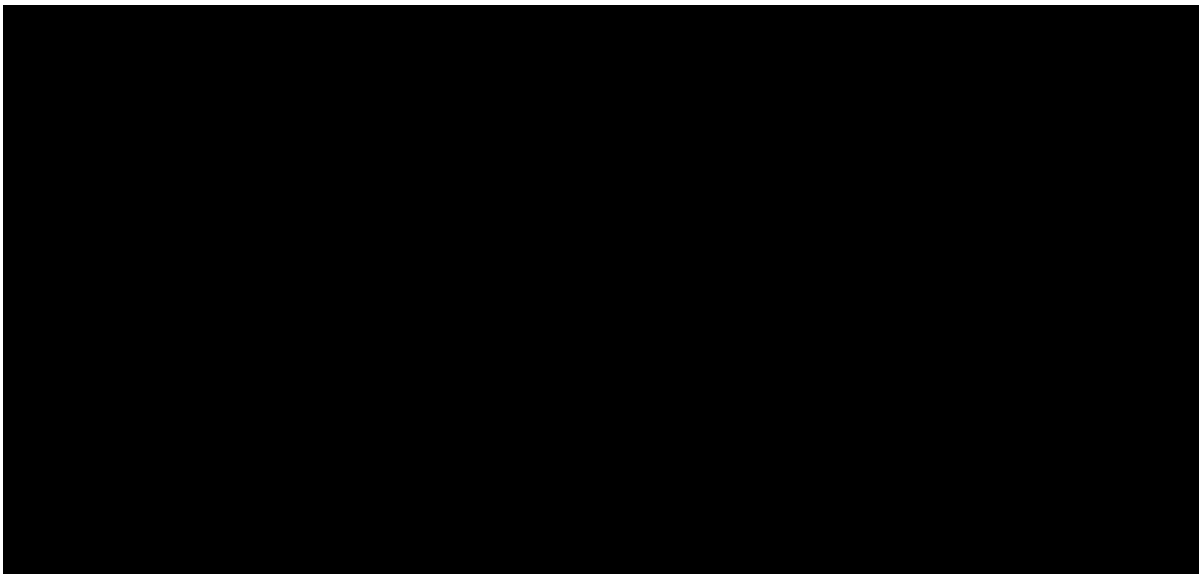
Rysunek 2.
Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości (OZA vs IFN)



Rysunek 3.
Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości (OZA vs TER)

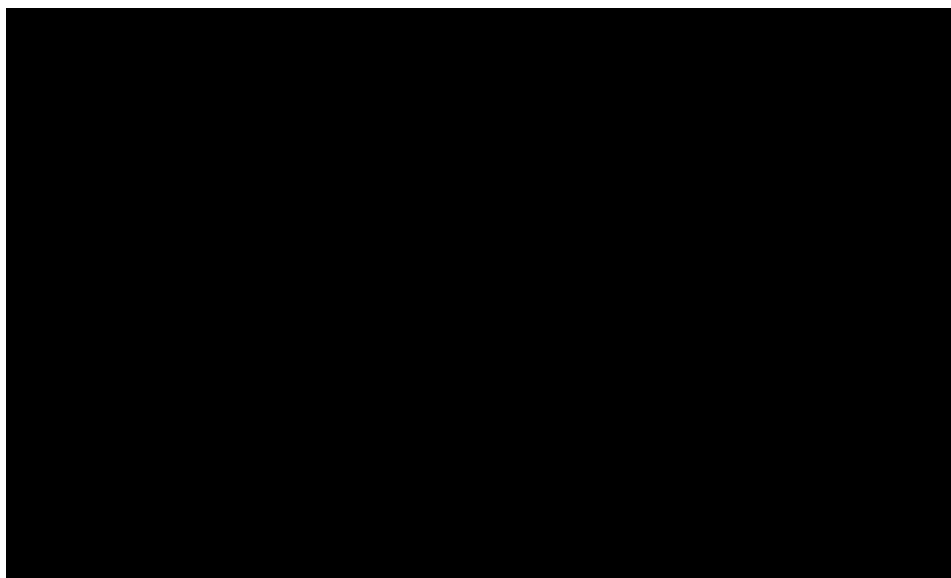


Rysunek 4.
Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości (OZA vs FD)



Na poniższych rysunkach przedstawiono krzywe opłacalności (CEAC), określające z jakim prawdopodobieństwem technologia będzie technologią efektywną kosztowo w perspektywie płatnika publicznego w wariancie z RSS oraz w wariancie bez RSS. Prawdopodobieństwo tego, że technologia wnioskowana z uwzględnieniem RSS będzie kosztowo efektywna (poniżej progu opłacalności, patrz rozdział 6) dla technologii wnioskowanej wynosi ok. 99% względem IFN, 67% względem TER oraz 52% względem FD.

Rysunek 5.
Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatorów



13. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza scenariuszy oraz analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 11.

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

13.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzone, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (zwłaszcza w całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli.

W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach (patrz rozdział 7.1) sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu. Rozważono następujące równania:

- ⊗ Suma chorych we wszystkich stanach na początku każdego cyklu = 1
- ⊗ Suma chorych we wszystkich stanach na końcu każdego cyklu = 1
- ⊗ Suma chorych we wszystkich stanach w środku każdego cyklu (tj. z uwzględnieniem korekty połowy cyklu) = 1

W ramach walidacji wszystkie powyższe równania zostały spełnione.

Dodatkowo model ekonomiczny został poddany walidacji pod kątem poprawności przez zewnętrzną firmę Parexel.

13.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego.

Po pierwsze należy zwrócić uwagę, że powyższy model bazuje na strukturze modelu ScHARR i tym samym jest spójny w zakresie modelowania przebiegu choroby, w szczególności progresji niepełnosprawności w skali EDSS z licznymi modelami wykorzystywanymi w analizach HTA, m.in.: *HTA Plegridy*, *HTA Tecfidera* a także w analizach ocenianych przez NICE⁵ [NICE TA127].

Należy jednak zwrócić uwagę, że oryginalny model ScHARR zawiera tylko jedną linię leczenia modyfikującego przebieg choroby, po której następuje przejście do ramienia BSC. W trakcie dostosowania modelu do warunków polskich uznano, że takie założenie stanowi nadmierne uproszczenie praktyki klinicznej, w której chory ma możliwość stosowania innych leków w drugiej linii leczenia. W związku z powyższym do modelu dodano dodatkowy zestaw stanów reprezentujących chorych w trakcie drugiej linii leczenia co odzwierciedla funkcjonujący w polskiej praktyce klinicznej program lekowy B.46. Po drugie, zgodnie z opisem programu lekowego B.29 leczenie może zostać przerwane jeżeli u chorego wystąpi określona liczba rzutów choroby (patrz rozdział 7.5.4). W ramach dostosowania modelu do warunków polskich

⁵ Ang. National Institute for Health and Care Excellence

wyznaczono ryzyko dyskontynuacji ze względu na liczbę rzutów choroby i wprowadzono je do modelu. W świetle obu powyżej przedstawionych zmian należy uznać, że model ekonomiczny lepiej odzwierciedla polską praktykę kliniczną niż model SchARR a jednocześnie zachowuje jego metodykę w zakresie progresji niepełnosprawności w skali EDSS.

W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych w których oceniano ozanimod, dlatego też nie jest możliwe porównanie wyników opłacalności dla technologii wnioskowanej. W związku z powyższym, w celu walidacji konwergencji wykonano zestawienie wyników QALY osiągniętych przez komparatory ozanimodu w analizach ekonomicznych ocenianych w AOTMiT. Aby zachować porównywalność analiz ekonomicznych do zestawienia wybrano analizy ekonomiczne wykonane w oparciu o format modelu SchARR, w których oceniano chorych na RRMS. Długość horyzontu czasowego we włączonych analizach wynosiła 40 lub 50 lat w związku z czym wyniki QALY z niniejszej analizy przeliczono dla obu wariantów horyzontu czasowego.

Tabela 64.
Zestawienie wyników QALY dla komparatorów

Analiza ekonomiczna	Fumaran Dimetylu	Interferon Beta-1a	TER	Horyzont
HTA Tecfidera	6,947	6,698	n.d.	40 lat
HTA Plegridy	b.d.	7,836	b.d.	50 lat
HTA Mavenclad*	11,349	11,316	11,326	50 lat
Zeposia®	8,63	8,56	8,61	40 lat
	8,75	8,69	8,73	50 lat

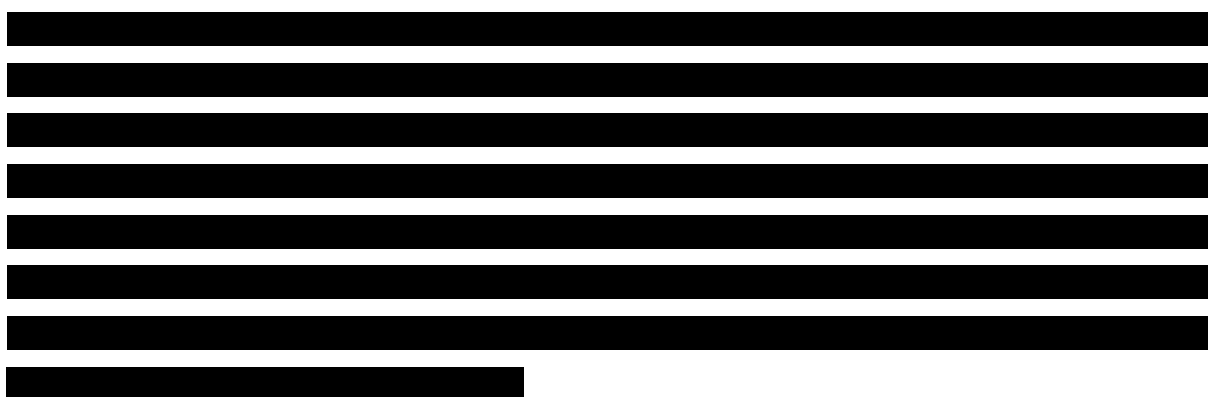
*wniosek dotyczył objęcia refundacją w ramach programu lekowego B.46

Powyższe zestawienie pokazuje, że wszystkie analizy różnią się między sobą w zakresie osiągniętych wyników QALY, co jest najprawdopodobniej spowodowane różnicami w zestawach użyteczności i macierzach przejścia. Należy też zwrócić uwagę, że najwyższe QALY osiągnięto w analizach do wniosku dotyczącego leczenia w programie B.46 do którego kwalifikowani są chorzy z szybko postępującą postacią choroby lub po niepowodzeniu I linii leczenia. Jest to wynik nietypowy, gdyż należałoby oczekiwać, że chorzy w takim stanie klinicznym będą charakteryzować się gorszymi prognozami. W świetle powyższych uwag należy uznać, że wyniki zdrowotne osiągnięte w niniejszej analizie znajdują się na poziomie zbliżonym do innych analiz ekonomicznych i są wiarygodne. Na podstawie powyższego zestawienia nie wykazano, żadnych nietypowych odchyień dla wyników zdrowotnych w niniejszej analizie.

Dodatkowo w tabeli poniżej przedstawiono zestawienie niezaczernionych wyników ICUR w perspektywie NFZ z analizy weryfikacyjnej dla leku Tecfidera[®] [HTA Tecfidera[®]]

Tabela 65.
Zestawienie minimalnych i maksymalnych wyników ICUR dla leku Tecfidera[®]

Zakres	Wariant bez RSS	Wariant z RSS
Minimalny	198 tys. (FD vs Copaxone [®])	40 tys. (FD vs Rebif [®])
Maksymalny	364 tys. (FD vs Avonex [®])	167 tys. (FD vs Extavia [®])



13.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonano oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań. W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie oszacowanych na podstawie modelu czasów do osiągnięcia kolejnych stopni niepełnosprawności w skali EDSS we wszystkich ramionach modelu:

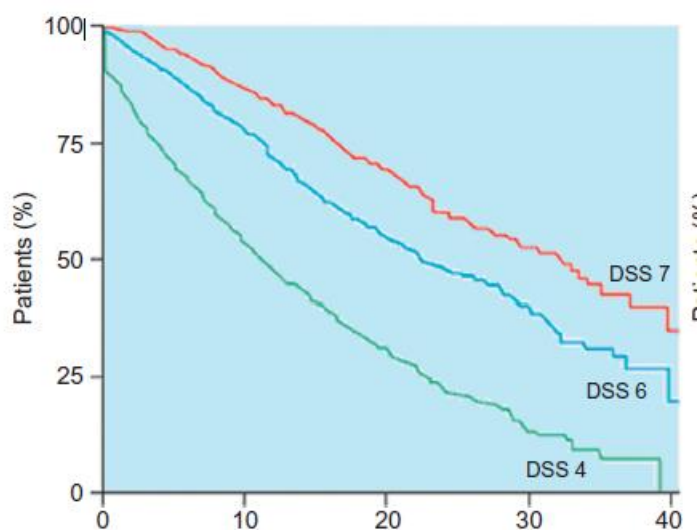
Tabela 66.
Czas do osiągnięcia stopnia niepełnosprawności w modelu

Technologia medyczna	Czas do EDSS ≥ 4		Czas do EDSS ≥ 6		Czas do EDSS ≥ 7	
	mediana	Średnia	mediana	Średnia	mediana	Średnia
OZA	12,00	14,19	14,00	17,85	23,00	24,07
IFN	12,00	14,22	14,00	17,89	23,00	24,13
TER	12,00	14,21	14,00	17,88	23,00	24,11
FD	12,00	14,20	14,00	17,87	23,00	24,10

W modelu mediany czasu do osiągnięcia EDSS równego co najmniej 4, 6 i 7 wynoszą odpowiednio 12, 14 i 23 lata od rozpoczęcia leczenia w programie. W badaniu epidemiologicznym *Confavreaux 2014b* przedstawiono analizę wykonaną techniką Kaplana-Meiera, w której oceniono czas od rozpoczęcia choroby do osiągnięcia powyższych stopni

niepełnosprawności. W próbie obejmującej 1562 chorych z RRMS z rejestru Lyon we Francji mediany czasu do osiągnięcia EDSS wynoszącego 4, 6 i 7 wynosiły odpowiednio 11,4, 23,1 oraz 33,1 lat. Zgodnie z opisem badania pacjenci uwzględnieni w rejestrze mogli stosować leczenie takie jak: interferon beta, octan glatirametru, mitoksantron i natalizumab a także prawdopodobnie inne niewymienione leki dostępne na dzień odcięcia danych. Na wykresie poniżej przedstawiono krzywe przeżycia z badania:

Rysunek 6.
Czas do osiągnięcia stopnia niepełnosprawności od rozpoczęcia choroby RRMS



Źródło: Confavreaux 2014

Biorąc pod uwagę powyższe dane, należy zauważyć, że mediana czasu do osiągnięcia EDSS ≥ 4 w modelu jest podobna do mediany w badaniu *Confavreaux 2014*. Jest to szczególnie istotne, gdyż zgodnie z opisem programu lekowego B.29 wraz z osiągnięciem przez chorego kolejnego stopnia EDSS tj. 5 następuje wykluczenie z programu lekowego (patrz rozdział 7.2). Tym osiągnięciem EDSS równego 4 można uznać za wskaźnik skuteczności leczenia i zbieżność wyników modelu z danymi epidemiologicznymi świadczy o wiarygodności modelowania. W przypadku pozostałych poziomów EDSS czyli 6 i 7 zaobserwowano natomiast, że w modelu są one osiągnięte szybciej niż w badaniu rejestrowym. Biorąc pod uwagę, że zdarzenia te występują w długim od kilkunasto- do kilkudziesięcioletnim horyzoncie czasowym oraz niepewność związaną z ekstrapolacją danych klinicznych długim okresie należy uznać, że wystąpienie rozbieżności jest mało istotne z punktu widzenia analizy. Po pierwsze chory z EDSS równym 6 lub 7 w modelu nie będzie już stosować technologii wnioskowanych, przez co jest to okres o mniejszym znaczeniu dla analizy. Po drugie działanie

stóp dyskonta spowoduje, że wpływ na wyniki analizy zdarzeń oddalonych o kilkanaście lat będzie ograniczony.

14. Ograniczenia i założenia

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości. W modelu uwzględniono konserwatywne założenie, że efekt zdrowotny terapii wyrażony HR zanika w długim okresie. Przyjęcie tego założenia wiąże się z faktem, że skuteczność technologii medycznych była oceniana w badaniach o horyzoncie 1-2 lat i dostosowanie efektów zdrowotnych prowadzi do bardziej realistycznych wyników w horyzoncie wykraczającym poza horyzont badania. Należy zwrócić uwagę, że nie istnieją żadne dane numeryczne pozwalające uzasadnić stopień i tempo zanikania efektu zdrowotnego w czasie, ale rozwiązanie to jest uznawane przez NICE i dopuszczone we wcześniejszych ocenach [*NICE TA493*, *NICE TA533*].

Przyjęcie parametrów demograficznych (wiek, płeć) dla chorych na podstawie badania *SUNBEAM* związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce.

W związku z brakiem wykazania istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka progresji niepełnosprawności pomiędzy stosowanymi technologiami przyjęto, że HR czasu do progresji niepełnosprawności względem BSC jest jednakowy dla wszystkich technologii.

Porównanie częstości występowania zdarzeń niepożądanych jest ograniczone tym, że w różnych badaniach raportowano różne, niepokrywające się zdarzenia niepożądane. Należy jednak zwrócić uwagę, że wpływ większości zdarzeń niepożądanych na wyniki analizy jest ograniczony.

W związku z pandemią COVID-19 Narodowy Fundusz Zdrowia dopuścił wydawanie leków pacjentom na okres 6-miesięcznej terapii, na podstawie indywidualnej oceny lekarza prowadzącego leczenie [*Komunikat NFZ 04.2020*]. W związku z powyższym w analizie przyjęto, że leki będą wydawane pacjentom dwa razy do roku.

Ograniczenie wiąże się z oparciem analizy dla porównania wnioskowanej technologii medycznej z fumaranem dimetylu oraz z teryflunomidem na wynikach porównań pośrednich.

Należy jednak mieć na uwadze fakt, że porównanie bezpośrednio technologii medycznych nie było możliwe. Ocenę względem fumaranu dimetylu i teryflunomidu wykonano za pomocą analizy MAIC. Należy mieć na uwadze, że analiza MAIC polega na korygowaniu wyników badań o zidentyfikowane różnice. Analizy MAIC, charakteryzują się wyższą wiarygodnością wewnętrzną w porównaniu z metaanalizami sieciowymi. Wyniki MAIC mogą dostarczyć aktualnych i wiarygodnych dowodów porównawczych, nawet jeśli dostępnych jest bardzo niewiele badań dotyczących leczenia będącego przedmiotem zainteresowania [*Analiza kliniczna*].

15. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalności stosowania OZA względem IFN, TER i FD w leczeniu chorych na rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozsianego. Wykorzystano technikę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa opracowany przez globalnego dostawcę Parexel dostarczony przez Wnioskodawcę. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie *danych refundacyjnych NFZ, Wykazu leków refundowanych* oraz odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Zamawiającego. Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka.

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

W przeprowadzonej analizie wykazano, że ozanimod jest opłacalny kosztowo w porównaniu z każdym z komparatorów, to znaczy, że koszt dodatkowego roku życia skorygowanego jakością uzyskany przy zastosowaniu ozanimodu zamiast komparatora jest niższy od obowiązującego obecnie prognozy opłacalności. W szczególności ozanimod zademonstrował przewagę w porównaniu z interferonem beta-1a od którego okazał się technologią przynoszącą wyższe korzyści zdrowotne oraz niższe koszty (terapia dominująca).

16. Dyskusja

Celem niniejszej analizy była ocena zasadności objęcia refundacją ozanimodu stosowanego w leczeniu chorych na stwardnienie rozsiane w ramach programu lekowego B.29. Wykorzystując technikę kosztów-efektywności porównano ozanimod z trzema lekami stosowanymi obecnie w ramach programu lekowego: fumaranem dimetylu, teryflunomidem i interferonem beta-1a. W wyniku analizy wykazano, że stosowanie ozanimodu zamiast wszystkich powyższych komparatorów jest opłacalne.

Zgodnie z danymi ze sprawozdania NFZ za II kwartał 2020 roku komparatory otrzymało łącznie 59% chorych leczonych w ramach programu, przy czym sam fumaran dimetylu ponad 6 tys. chorych co stanowi największą liczbę chorych na jednym leku w tym programie. Tym samym można przyjąć, że zaprezentowane porównania są reprezentatywne dla polskiej praktyki klinicznej.

Analizę wykonano przy pomocy modelu Markowa bazującego na formacie modelu SchARR, stanowiącego podstawę licznych analiz ekonomicznych ocenianych zarówno przez AOTMiT jak i przez NICE. Tym samym trzon analizy opiera się na wiarygodnej i wielokrotnie zwalidowanej strukturze i założeniach dotyczących przechodzenia pomiędzy stanami. Mocną stroną analizy jest dostosowanie modelu do polskiej praktyki klinicznej poprzez wprowadzenie drugiej linii leczenia. Jest to rozwinięcie modelu, które pozwala na pełniejszą ocenę skutków objęcia refundacją w kontekście polskiego systemu opieki nad pacjentem z MS, w którym funkcjonują dwa programy lekowe B.29 oraz B.46. Należy jednak zwrócić uwagę, że konsekwencją tego dostosowania była utrata jednej z funkcjonalności modelu SchARR: możliwości testowania liczby stanów w modelu. W oryginalnym modelu była bowiem możliwość zmiany liczby stanów w modelu z 21 na 11 i testowania wpływu tego założenia. Po dodaniu drugiej linii leczenia zmiana liczby stanów w modelu na 11 nie jest już możliwa, niemniej jednak nie stanowi to ograniczenia analizy ponieważ model 11-stanowy był uproszczony (nie zawierał SPMS) i tym samym nie odzwierciedlał przebiegu choroby.

W ramach analizy uwzględniono szeroki zakres kosztów istotnych z punktu widzenia problemu zdrowotnego: koszty leków, koszty podania, koszty monitorowania, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty niepełnosprawności. Koszty te wyceniono w perspektywie płatnika publicznego. Bazując na wynikach wcześniejszych analiz ekonomicznych, w których wyniki różniły się pomiędzy perspektywami nieistotnie przyjęto, że koszty ponoszone w perspektywie płatnika publicznego są tożsame z kosztami w perspektywie wspólnej. Należy zwrócić uwagę,

że jedyna kategoria kosztowa, która potencjalnie zawiera koszty ponoszone przez świadczeniobiorcę, tj. koszt niepełnosprawności charakteryzuje się wysokim poziomem niepewności co do rodzaju i poziomu zużycia zasobów medycznych. Po pierwsze w badaniu *Sejmaj 2017* nie podano informacji umożliwiających oszacowanie udziału płatnika publicznego w ponoszonych wydatkach. Z kolei w badaniu *Szmurło 2014* udział płatnika publicznego w bezpośrednich wydatkach medycznych osiągnął 98% (5607 EUR z 5714 EUR). Tym samym założenie o tożsamości perspektyw wydają się uzasadnione.

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 17.2. W przeglądzie nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych dotyczących stosowania ozanimodu. W związku z powyższym w ramach walidacji konwergencji omówiono metodykę i wyniki wybranych analiz ekonomicznych dotyczących leków MS ocenianych w AOTMiT (patrz rozdział 13.2). Porównując wyniki QALY w ramionach komparatorów w niniejszym modelu z wynikami w wybranych analizach stwierdzono, że znajdowały się one pośrodku przedziału zawierającego wyniki wcześniejszych analiz. Należy przy tym zwrócić, że zakres wartości QALY osiągniętych w ramionach komparatorów we wcześniejszych modelach obejmował wartości od 6 do 12.

17. Załączniki

17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

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

17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

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

Kryteria włączenia badań:

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

Kryteria wykluczenia badań:

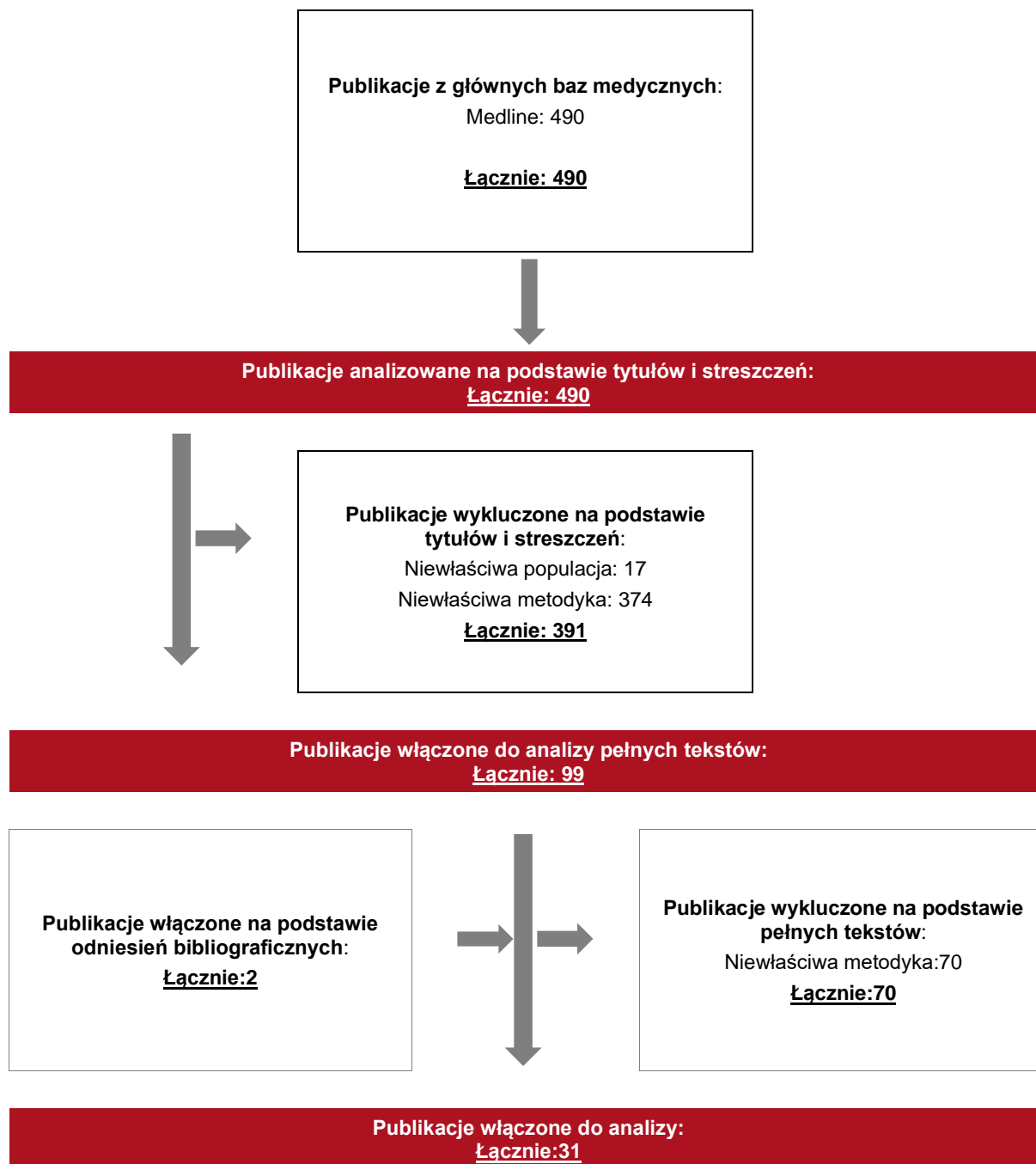
- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- ⊗ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

17.1.2. Strategia wyszukiwania

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

Rysunek 7.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 490 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊗ w bazie Medline odnaleziono 490 publikacji;
- ⊗ na podstawie odniesień bibliograficznych odnaleziono 2 publikacji.

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 99 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 31 publikacje do oceny jakości życia chorych.

17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 31 publikacji do oceny jakości życia chorych: *Ahmad 2016, Berg 2006, Fisk 2005, Fogarty 2013, Hawton 2016, Henriksson 2001, Karabudak 2015, Kobelt 2006a, Kobelt 2006b, Kobelt 2006c, Kobelt 2006d, Kobelt 2006e, Kobelt 2006f, Kobelt 2006g, Kobelt 2006h, Kobelt 2009, Kobelt 2017, Moore 2004, Orme 2007, Parkin 2000, Putzki 2009, Reese 2013, Rutiainen 2016, Takemoto 2015, Verseeght 2016, Chanatittarat 2018, Hashemi-Meshkini 2018, Kobelt 2019, Lasalvia 2020, Watler 2019, Zimmerman 2018.*

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

Tabela 68.

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

Publikacja	Opis	Jakość życia w skali EQ-5D
<i>Ahmad 2016</i>	W przeprowadzonym w Australii badaniu oceniono jakość życia chorych na stwardnienie rozsiane w zależności od stopnia zaawansowania choroby. Wydzielono trzy stopnie zaawansowania odpowiadające skali EDSS w następujący sposób: stan łagodny (EDSS 0-3,5), umiarkowany (EDSS 4-6) i ciężki (EDSS 6,5-9,5). W badaniu wzięli udział chorzy z obywatelstwem australijskim, z potwierdzoną diagnozą stwardnienia rozsianego oraz osoby mające powyżej 18 lat. Zebrano pełne dane od 2022 chorych. Autorzy przeprowadzili także analizę statystyczną zebranych wyników w celu wykazania negatywnej zależności pomiędzy stanami zdrowia a jakością życia chorych. Jest to pierwsze tego typu badanie wykonane na populacji australijskiej.	Ogółem: 0,53 Stan łagodny (EDSS 0-3,5): 0,61 Stan umiarkowany (EDSS 4-6): 0,51 Stan ciężki (EDSS 6,5-9,5): 0,40
<i>Berg 2006</i>	Badanie jakości życia przeprowadzono w Szwecji. Stanowi ono część dużego międzynarodowego badania do jakości życia obejmującego 9 państw europejskich. Kwestionariusze otrzymało 2100 chorych. Wyniki opracowano na podstawie 1339 odesłanych i wypełnionych kwestionariuszy. W publikacji przedstawiono wykres zawierający zestawienie jakości życia i stanów niesprawności mierzonych za pomocą skali EDSS. Przedstawione w dokumencie wartości jakości życia odczytano ze wspomnianego wykresu za pomocą programu Engauge Digitizer.	Ogółem: 0,546 EDSS 0-1: 0,826 EDSS 2: 0,700 EDSS 3: 0,647 EDSS 4: 0,611 EDSS 5: 0,585 EDSS 6: 0,568 EDSS 6,5: 0,468 EDSS 7: 0,379 EDSS 8-9: 0,042
<i>Fisk 2005</i>	Celem badania była ocena zastosowania trzech metod pomiaru jakości życia wśród chorych na stwardnienie rozsiane oraz zbadanie właściwości psychometrycznych formularzy EQ-5D, HUI Mark III i SF-6D. W badaniu przeprowadzonym w Kanadzie udział wzięło 187 chorych, chorzy zostali wyłonieni w sposób losowy z rejestrów dwóch klinik w Nowej Szkocji. Wartość jakości życia została dostosowana na podstawie wartości referencyjnych uzyskanych w badaniu na populacji Wielkiej Brytanii. Wartości jakości życia w skali EQ-5D zostały odczytane z wykresu zamieszczonego w publikacji przy pomocy programu Engauge Digitizer.	EDSS 1: 0,806 EDSS 2: 0,733 EDSS 3: 0,683 EDSS 4: 0,731 EDSS 5: 0,673 EDSS 6: 0,642 EDSS 7: 0,593 EDSS 8: 0,020 EDSS 9: 0,092
<i>Fogarty 2013</i>	Do badania włączono 214 chorych na stwardnienie rozsiane w jednym ze szpitali w Dublinie w celu oceny jakości ich życia w zależności od stopnia niesprawności określonego za pomocą skali EDSS. Kryteria włączenia obejmowały wiek ponad 18 lat oraz potwierdzoną diagnozę stwardnienia rozsianego. Wartości jakości życia w poszczególnych stanach okazały się być skorelowane ze stopniem niesprawności chorego, autorzy publikacji zaobserwowali niemal liniową negatywną zależność. Kwestionariusz EQ-5D wykazał satysfakcjonującą zdolność dyskryminacji pomiędzy poszczególnymi domenami.	EDSS 0: 0,88 EDSS 1: 0,80 EDSS 2: 0,75 EDSS 3: 0,67 EDSS 4: 0,61 EDSS 5: 0,54 EDSS 6: 0,46 EDSS 7: 0,31 EDSS 8: -0,09 EDSS 9: -0,22

Publikacja	Opis	Jakość życia w skali EQ-5D
<i>Hawton 2016</i>	Celem badania było określenie wartości jakości życia chorych na stwardnienie rozsiane ze względu na cechy demograficzne i charakterystykę kliniczną, w szczególności ze względu na stopień niesprawności chorego. Badanie zostało przeprowadzone w Wielkiej Brytanii na próbie liczącej 1408 chorych. Wyszczególniono wartości EQ-5D oraz SF-6D ze względu na typ stwardnienia rozsianego, czasu, który upłynął od momentu diagnozy, stopnia niesprawności oraz od ewentualnych kolejnych rzutów (nawrotów) choroby. Stopień niesprawności miał istotny wpływ na różnice pomiędzy wartościami jakości życia pomiędzy stanami niesprawności, wyniki porównano z wartościami otrzymanymi w dotychczas opublikowanych badaniach.	EDSS 0: 0,846 EDSS 1: 0,762 EDSS 2: 0,711 EDSS 3: 0,608 EDSS 4: 0,609 EDSS 5: 0,531 EDSS 6: 0,496 EDSS 7: 0,392 EDSS 8: 0,025
<i>Henriksson 2001</i>	Celem publikacji było określenie kosztów leczenia, jakości życia oraz stopnia nasilenia choroby u chorych na stwardnienie rozsiane w Szwecji. Autorzy dokonali podziału chorych ze względu na stopień niesprawności EDSS. Na podstawie opublikowanych danych można zaobserwować dramatyczny spadek jakości życia wraz ze wzrostem stopnia niesprawności, w szczególności w grupie z EDSS \geq 6,5.	EDSS \leq 3: 0,68 EDSS 3,5-6: 0,52 EDSS \geq 6,5: 0,17
<i>Karabudak 2015</i>	Celem publikacji było określenie ekonomicznego obciążenia związanego ze stwardnieniem rozsianym (także określenie obciążenia związanego z nawrotami) w Turcji oraz określenie jakości życia chorych. W badaniu użyto danych z międzynarodowego retrospektywnego badania obciążenia chorobą TRIBUNE (w artykule zaprezentowano wyniki dla Turcji). Włączono 295 chorych, których średni stopień niesprawności w skali EDSS wyniósł 2,2. 73% chorych miało chorobę o postaci nawracającej. Wykazano znaczne różnice w jakości życia chorych ze stwardnieniem rozsianym w zależności od stopnia zaawansowania choroby.	Ogółem: 0,66 EDSS \leq 3: 0,73 EDSS 4-6,5: 0,52 EDSS 7-9: 0,05
<i>Kobelt 2006a</i>	Publikacja jest częścią europejskiego badania, którego celem było określenie kosztów leczenia chorych na stwardnienie rozsiane oraz jakości ich życia ze szczególnym uwzględnieniem statusu niesprawności wyrażonego w skali EDSS. W badaniu belgijskim uczestniczyły 4 ośrodki, dostarczono informacji związanych z typem choroby, faktem nawrotów, stopniem niesprawności). Ogółem pozyskano dane od 799 chorych. Średni stopień niesprawności wśród chorych wyniósł 4,2 w skali EDSS (mediana 4). Zarówno koszty jak i użyteczność przypisana poszczególnym stanom określonym na podstawie skali EDSS okazały się być wysoko skorelowane ze stopniem zaawansowania choroby. Wartości jakości życia według stanów skali EDSS odczytano z wykresu przedstawionego w publikacji za pomocą programu Engauge Digitizer.	Ogółem: 0,510 EDSS 0-1: 0,839 EDSS 2: 0,652 EDSS 3: 0,490 EDSS 4: 0,559 EDSS 5: 0,525 EDSS 6: 0,387 EDSS 6,5: 0,395 EDSS 7: 0,277 EDSS 8-9: 0,059

Publikacja	Opis	Jakość życia w skali EQ-5D
<i>Kobelt 2006b</i>	Publikacja jest częścią europejskiego badania, którego celem było określenie kosztów leczenia chorych na stwardnienie rozsiane oraz jakości ich życia ze szczególnym uwzględnieniem statusu niesprawności wyrażonego w skali EDSS. W badaniu w Wielkiej Brytanii uczestniczyli chorzy obecni w bazie fundacji MS Trust, dostarczono informacji związanych z typem choroby, faktem nawrotów, stopniem niesprawności). Ogółem pozyskano dane od 2 048 chorych. Większość chorych charakteryzowała się umiarkowaną niesprawnością (EDSS 4-6,5). Zarówno koszty jak i użyteczność przypisana poszczególnym stanom określonym na podstawie skali EDSS okazały się być wysoko skorelowane ze stopniem zaawansowania choroby. Wartości jakości życia według stanów skali EDSS odczytano z wykresu przedstawionego w publikacji za pomocą programu Engauge Digitizer.	Ogółem: 0,510 EDSS 0: 0,923 EDSS 1: 0,839 EDSS 2: 0,727 EDSS 3: 0,577 EDSS 4: 0,628 EDSS 5: 0,520 EDSS 6: 0,469 EDSS 6,5: 0,478 EDSS 7: 0,323 EDSS 8: -0,025 EDSS 9: -0,181
<i>Kobelt 2006c</i>	Publikacja jest częścią europejskiego badania, którego celem było określenie kosztów leczenia chorych na stwardnienie rozsiane oraz jakości ich życia ze szczególnym uwzględnieniem statusu niesprawności wyrażonego w skali EDSS. Dostarczono informacji związanych z typem choroby, faktem nawrotów, stopniem niesprawności. Ogółem pozyskano dane od 1 848 chorych, chorzy zostali wyłonieni z bazy Hiszpańskiego Stowarzyszenia Stwardnienia Rozsianego. Średni stopień niesprawności wśród chorych wyniósł 4,5 w skali EDSS (mediana 5). Zarówno koszty jak i użyteczność przypisana poszczególnym stanom określonym na podstawie skali EDSS okazały się być wysoko skorelowane ze stopniem zaawansowania choroby. Wartości jakości życia według stanów skali EDSS odczytano z wykresu przedstawionego w publikacji za pomocą programu Engauge Digitizer.	Ogółem: 0,550 EDSS 0-1: 0,871 EDSS 2: 0,723 EDSS 3: 0,599 EDSS 4: 0,604 EDSS 5: 0,547 EDSS 6: 0,491 EDSS 6,5: 0,437 EDSS 7: 0,442 EDSS 8-9: 0,088
<i>Kobelt 2006d</i>	Publikacja jest częścią europejskiego badania, którego celem było określenie kosztów leczenia chorych na stwardnienie rozsiane oraz jakości ich życia ze szczególnym uwzględnieniem statusu niesprawności wyrażonego w skali EDSS. Dostarczono informacje związane z typem choroby, faktem nawrotów, stopniem niesprawności wśród chorych w Austrii. Ogółem pozyskano dane od 2 995 chorych, chorzy zostali wyłonieni z bazy austriackiego stowarzyszenia chorych. Średni stopień niesprawności wśród chorych wyniósł 4,4 w skali EDSS. Zarówno koszty jak i użyteczność przypisana poszczególnym stanom określonym na podstawie skali EDSS okazały się być wysoko skorelowane ze stopniem zaawansowania choroby. Wartości jakości życia według stanów skali EDSS odczytano z wykresu przedstawionego w publikacji za pomocą programu Engauge Digitizer.	Ogółem: 0,550 EDSS 0-1: 0,887 EDSS 2: 0,728 EDSS 3: 0,585 EDSS 4: 0,580 EDSS 5: 0,531 EDSS 6: 0,527 EDSS 6,5: 0,463 EDSS 7: 0,371 EDSS 8-9: 0,074

Publikacja	Opis	Jakość życia w skali EQ-5D
<i>Kobelt 2006e</i>	Publikacja jest częścią europejskiego badania, którego celem było określenie kosztów leczenia chorych na stwardnienie rozsiane oraz jakości ich życia ze szczególnym uwzględnieniem statusu niesprawności wyrażonego w skali EDSS. Dostarczono informacje związane z typem choroby, faktem nawrotów, stopniem niesprawności wśród chorych w Szwajcarii. Ogółem pozyskano dane od 1 101 chorych, chorzy zostali wyłonieni z bazy szwajcarskiego stowarzyszenia chorych. Średni stopień niesprawności wśród chorych wyniósł 4,5 w skali EDSS (mediana 5). Zarówno koszty jak i użyteczność przypisana poszczególnym stanom określonym na podstawie skali EDSS okazały się być wysoko skorelowane ze stopniem zaawansowania choroby. Wartości jakości życia według stanów skali EDSS odczytano z wykresu przedstawionego w publikacji za pomocą programu Engauge Digitizer.	<p>Ogółem: 0,530 EDSS 0-1: 0,889 EDSS 2: 0,779 EDSS 3: 0,622 EDSS 4: 0,607 EDSS 5: 0,569 EDSS 6: 0,574 EDSS 6,5: 0,537 EDSS 7: 0,423 EDSS 8-9: 0,100</p>
<i>Kobelt 2006f</i>	Publikacja jest częścią europejskiego badania, którego celem było określenie kosztów leczenia chorych na stwardnienie rozsiane oraz jakości ich życia ze szczególnym uwzględnieniem statusu niesprawności wyrażonego w skali EDSS. Dostarczono informacje związane z typem choroby, faktem nawrotów, stopniem niesprawności wśród chorych w Niemczech. Ogółem pozyskano dane od 2 973 chorych, chorzy zostali wyłonieni z bazy niemieckiego stowarzyszenia chorych oraz z 6 ośrodków. Średni stopień niesprawności wśród chorych wyniósł 3,8 w skali EDSS (mediana 4). Zarówno koszty jak i użyteczność przypisana poszczególnym stanom określonym na podstawie skali EDSS okazały się być wysoko skorelowane ze stopniem zaawansowania choroby. Wartości jakości życia według stanów skali EDSS odczytano z wykresu przedstawionego w publikacji za pomocą programu Engauge Digitizer.	<p>Ogółem: 0,620 EDSS 0-1: 0,868 EDSS 2: 0,721 EDSS 3: 0,641 EDSS 4: 0,630 EDSS 5: 0,571 EDSS 6: 0,510 EDSS 6,5: 0,435 EDSS 7: 0,364 EDSS 8-9: 0,100</p>
<i>Kobelt 2006g</i>	Publikacja jest częścią europejskiego badania, którego celem było określenie kosztów leczenia chorych na stwardnienie rozsiane oraz jakości ich życia ze szczególnym uwzględnieniem statusu niesprawności wyrażonego w skali EDSS. Dostarczono informacje związane z typem choroby, faktem nawrotów, stopniem niesprawności wśród chorych we Włoszech. Ogółem pozyskano dane od 921 chorych, chorzy zostali wyłonieni z bazy włoskiego stowarzyszenia chorych. Średni stopień niesprawności wśród chorych wyniósł 4,6 w skali EDSS (mediana 5). Zarówno koszty jak i użyteczność przypisana poszczególnym stanom określonym na podstawie skali EDSS okazały się być wysoko skorelowane ze stopniem zaawansowania choroby.	<p>Ogółem: 0,53 EDSS 0-1: 0,80 EDSS 2: 0,68 EDSS 3: 0,62 EDSS 4: 0,62 EDSS 5: 0,52 EDSS 6: 0,45 EDSS 6,5: 0,44 EDSS 7: 0,37 EDSS 8-9: 0,06</p>
<i>Kobelt 2006h</i>	Publikacja jest częścią europejskiego badania, którego celem było określenie kosztów leczenia chorych na stwardnienie rozsiane oraz jakości ich życia ze szczególnym uwzględnieniem statusu niesprawności wyrażonego w skali EDSS. Dostarczono informacje związane z typem choroby, faktem nawrotów, stopniem niesprawności wśród chorych w Holandii. Ogółem pozyskano dane od 1 549 chorych, chorzy zostali wyłonieni z bazy holenderskiego stowarzyszenia chorych. Średni stopień niesprawności wśród chorych wyniósł 3,9 w skali EDSS (mediana 4). Zarówno koszty jak i użyteczność przypisana poszczególnym stanom określonym na podstawie skali EDSS okazały się być wysoko skorelowane ze stopniem zaawansowania choroby.	<p>Ogółem: 0,610 EDSS 0-1: 0,850 EDSS 2: 0,697 EDSS 3: 0,626 EDSS 4: 0,635 EDSS 5: 0,594 EDSS 6: 0,500 EDSS 6,5: 0,476 EDSS 7: 0,283 EDSS 8-9: 0,053</p>

Publikacja	Opis	Jakość życia w skali EQ-5D
<i>Kobelt 2009</i>	Publikacja jest częścią europejskiego badania, którego celem było określenie kosztów leczenia chorych na stwardnienie rozsiane oraz jakości ich życia ze szczególnym uwzględnieniem statusu niesprawności wyrażonego w skali EDSS. Dostarczono informacje związane z typem choroby, faktem nawrotów, stopniem niesprawności wśród chorych we Francji. Ogółem pozyskano dane od 1 355 chorych, chorzy zostali wyłonieni z bazy francuskiego stowarzyszenia chorych. Średni stopień niesprawności wśród chorych wyniósł 3,4 w skali EDSS. Zarówno koszty jak i użyteczność przypisana poszczególnym stanom określonym na podstawie skali EDSS okazały się być wysoko skorelowane ze stopniem zaawansowania choroby.	Ogółem: 0,520 EDSS 0-3: 0,686 EDSS 4-5: 0,520 EDSS 6-8: 0,333
<i>Kobelt 2017</i>	W publikacji jest przedstawiono wyniki europejskiego badania obejmującego 16 państw w tym Polskę, którego celem było określenie kosztów leczenia chorych na stwardnienie rozsiane oraz jakości ich życia ze szczególnym uwzględnieniem statusu niesprawności wyrażonego w skali EDSS. Dostarczono informacje związane z typem choroby, faktem nawrotów, stopniem niesprawności wśród chorych we Francji. Ogółem pozyskano dane od 1 355 chorych, chorzy zostali wyłonieni z bazy francuskiego stowarzyszenia chorych. Średni stopień niesprawności wśród chorych wyniósł 3,4 w skali EDSS. Zarówno koszty jak i użyteczność przypisana poszczególnym stanom określonym na podstawie skali EDSS okazały się być wysoko skorelowane ze stopniem zaawansowania choroby.	EDSS 0: 0,907 EDSS 1: 0,815 EDSS 2: 0,726 EDSS 3: 0,652 EDSS 4: 0,607 EDSS 5: 0,572 EDSS 6: 0,524 EDSS 6,5: 0,498 EDSS 7: 0,385 EDSS 8: 0,128 EDSS 9: -0,211
<i>Moore 2004</i>	W badaniu wykorzystano 3 różne metody pomiaru jakości życia chorych na stwardnienie rozsiane – EQ-5D, SF-36, MSQL-54. Badanie przeprowadzono na próbie 114 chorych z bazy danych kliniki stwardnienia rozsianego szpitala w Montrealu w Kanadzie. Wykluczono chorych niepełnoletnich oraz osoby powyżej 65. roku życia a także osoby z chorobami towarzyszącymi i z zaburzeniami poznawczymi. Ustalono, że trzy różne metody pomiaru jakości życia u chorych ze stwardnieniem rozsianym nie wykazują statystycznie istotnych różnic między sobą i charakteryzują się dostateczną korelacją. Należy podkreślić, że nie zaobserwowano różnic pomiędzy wynikami uzyskanymi na podstawie formularzy ogólnych i charakterystycznych dla stwardnienia rozsianego.	Ogółem: 0,61 EDSS<3: 0,74 EDSS 3-6: 0,59 EDSS>6: 0,42
<i>Orme 2007</i>	Do badania włączono 2 048 osób, które poprawnie wypełniły wysłany pocztą formularz. Celem badania było określenie jakości życia chorych na stwardnienie rozsiane w zależności od stanów zdrowia zdefiniowanych poprzez skalę APDDS. Autorzy podają jednak także wartości EQ-5D dla części stosowanej skali niesprawności EDSS. Wykazano, że jakość życia charakteryzuje się odwrotną zależnością do stopnia niesprawności. Czas od diagnozy i liczba ostatnich nawrotów choroby wpływają także na jakość życia chorych. Wartości jakości życia w skali EQ-5D odczytano z zamieszczonego w publikacji wykresu za pomocą programu Engauge Digitizer.	Ogółem: 0,491 EDSS 0: 0,870 EDSS 1: 0,800 EDSS 2: 0,703 EDSS 3: 0,579 EDSS 4: 0,610 EDSS 5: 0,515 EDSS 6: 0,461 EDSS 6,5: 0,470 EDSS 7: 0,300 EDSS 8: -0,043 EDSS 9: -0,195

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

Publikacja	Opis	Jakość życia w skali EQ-5D
<i>Ruutinen 2016</i>	Publikacja stanowi opracowanie wyników uzyskanych w badaniu DEFENSE, którego celem było oszacowanie kosztów choroby i jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia pacjentów chorych na stwardnienie rozlane w Finlandii, a także zmierzenie tego, jak na te zmienne wpływa stopień zaawansowania choroby i występowanie rzutów. W badaniu wzięło udział 553 pacjentów zarejestrowanych w zrzeszeniu pacjentów Finnish Neuro Society. Zostali oni poproszeni o wypełnienie ankiety dotyczącej swoich charakterystyk społeczno-demograficznych, charakterystyki i stopnia zaawansowania choroby, liczby rzutów, zużycia zasobów i jakości życia. W analizie uwzględniono pacjentów z różnymi typami choroby. 44,1% osób biorących udział w ankiecie chorowało na stwardnienie rozlane o postaci nawracająco-remitującej. Stopień zaawansowania choroby wynosił średnio 4,0 punktu w skali EDSS, zaś osiągnięta średnia użyteczność była równa 0,644. W badaniu dowiedziono, że wraz z postępowaniem stopnia zaawansowania choroby następuje spadek jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia.	<p>EDSS 0: 0,951 EDSS 1: 0,878 EDSS 2: 0,751 EDSS 3: 0,700 EDSS 4: 0,686 EDSS 5: 0,587 EDSS 6: 0,596 EDSS 6,5: 0,483 EDSS 7: 0,431 EDSS 8-9: 0,143</p>
<i>Takemoto 2015</i>	Celem badania było określenie różnic pomiędzy wartościami jakości życia chorych na stwardnienie rozlane, które zostały otrzymane na podstawie różnych algorytmów. Porównano ze sobą algorytm brazylijski oraz algorytm stosowany w Wielkiej Brytanii. Autorzy publikacji podali wartości dla trzech podgrup podzielonych ze względu na poziom niesprawności chorego według skali EDSS. Wykazani statystycznie istotne różnice pomiędzy algorytmami dla dwóch z trzech analizowanych podgrup. Wyniki podane dla algorytmu brazylijskiego okazały się wyższe co do wartości jakości życia, szczególnie dla podgrup charakteryzujących się jakością życia poniżej 0,5.	<p>Wartości QoL podane odpowiednio dla algorytmu brazylijskiego/brytyjskiego: EDSS 0-3: 0,738/0,731* EDSS 4-6,5: 0,533/0,492 EDSS 7-9: 0,387/0,299* *różnice w algorytmach istotne statystycznie</p>
<i>Versteegh 2016</i>	Celem publikacji była odpowiedź na prośbę NICE odnoszącą się do porównania danych dotyczących jakości życia chorych na stwardnienie rozlane pochodzących z różnych źródeł. Autorzy wykorzystali badania przeprowadzone w Holandii oraz w wielkiej Brytanii oraz zmapowane dane, które pochodziły z badań wykorzystujących formularze używane w określaniu jakości życia chorych na stwardnienie rozlane. Autorzy podkreślają, że użycie różnych danych może doprowadzić do znacznego zmiany wyników w analizach kosztów użyteczności.	<p>Dane z Wielkiej Brytanii: EDSS 0-2,5: 0,71 EDSS 3-5,5: 0,58 EDSS 6-7,5: 0,44 EDSS 8-9,5: 0,19 Pierwszy nawrót: 0,62 Drugi nawrót: 0,49</p> <p>Dane z Holandii: EDSS 0-2,5: 0,74 EDSS 3-5,5: 0,63 EDSS 6-7,5: 0,52 EDSS 8-9,5: 0,33 Pierwszy nawrót: 0,65 Drugi nawrót: 0,55</p>

Publikacja	Opis	Jakość życia w skali EQ-5D
<i>Chanatittarat 2018</i>	Celem analizy przedstawionej w publikacji jest ocena kosztowej-efektywności fingolimodu, interferonu beta-1a i interferonu beta-1b w leczeniu stwardnienia rozsianego w Tajlandii. Użyteczności wykorzystane w analizie zostały pozyskane w wielośrodowym przekrojowym badaniu przeprowadzonym w latach 2011-2014 w którym uczestniczyło 104 pacjentów leczonych w trzech szpitalach w Tajlandii. W badaniu wykorzystano kwestionariusz EQ-5D.	EDSS 0-2,5: 0,6 EDSS 3-5,5: 0,49 EDSS 6-7,5: 0,17 EDSS 8-9,5:0,0
<i>Hashemi-Meshkini 2018</i>	Celem analizy jest porównanie pegylowanego interferonu beta-1a z interferonem beta-1 w leczeniu stwardnienia rozsianego w Iranie. Użyteczności pochodzą z badania przeprowadzonego w populacji irańskiej.	EDSS 0-2,5: 0,76 EDSS 3-5,5: 0,56 EDSS 6-7,5: 0,21 EDSS 8-9,5:-0,01
<i>Kobelt 2019</i>	W publikacji przedstawiono oszacowania jakości życia chorych w zależności od EDSS dla chorych na stwardnienie rozsiane w Brazylii. W badaniu wzięto udział 694 chorych na stwardnienie rozsiane. Oszacowanie użyteczności przeprowadzono za pomocą kwestionariusza EQ-5D.	EDSS 0: 0,772 EDSS 1: 0,715 EDSS 2: 0,641 EDSS 3: 0,568 EDSS 4: 0,494 EDSS 5: 0,493 EDSS 6: 0,459 EDSS 6,5: 0,433 EDSS 7: 0,444 EDSS 8: 0,203 EDSS 9: -0,038
<i>Lasalvia 2020</i>	Celem analizy kosztów-efektywności było porównanie natalizumabu z fingolimodem w leczeniu RRMS w Kolumbii. Użyteczności w analizie zostały zaczerpnięte z literatury.	EDSS 0: 0,91 EDSS 1: 0,84 EDSS 1,5-2: 0,74 EDS 2,5-3: 0,61 EDSS 3,5-4: 0,65 EDSS 4,5-5: 0,56 EDSS >5,5: 0,195
<i>Walter 2018</i>	W publikacji przedstawiono wyniki porównania opłacalności stosowania alemtzymabu, interferonu beta, fingolimodu oraz natalizumabu w leczeniu RRMS w Austrii. Użyteczności w analizie zostały zaczerpnięte z literatury.	EDSS 0: 0,887 EDSS 1-1,5: 0,810 EDSS 2: 0,751 EDSS 2,5-3: 0,717 EDSS 3,5-4: 0,676 EDSS 4,5-5: 0,572 EDSS 5,5-6: 0,590 EDSS: 6,5-7: 0,462 EDSS 7,5-8: 0,238 EDSS 8,5-9:-0,179 EDSS 9,5: -0,303

Publikacja	Opis	Jakość życia w skali EQ-5D
Zimmerman 2018	Celem badania była analiza kosztów-użyteczności leków modyfikujących przebieg choroby stosowanych w leczeniu RRMS i PPMS. Użyteczności wykorzystane w analizie mierzone za pomocą EQ-5D.	EDSS 0: 0,8752 EDSS 1: 0,8342 EDSS 2: 0,7802 EDSS 3: 0,6946 EDSS 4: 0,6253 EDSS 5: 0,5442 EDSS 6: 0,4555 EDSS 7: 0,3437 EDSS 8: 0,0023 EDSS 9: -0,1701

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

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

17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

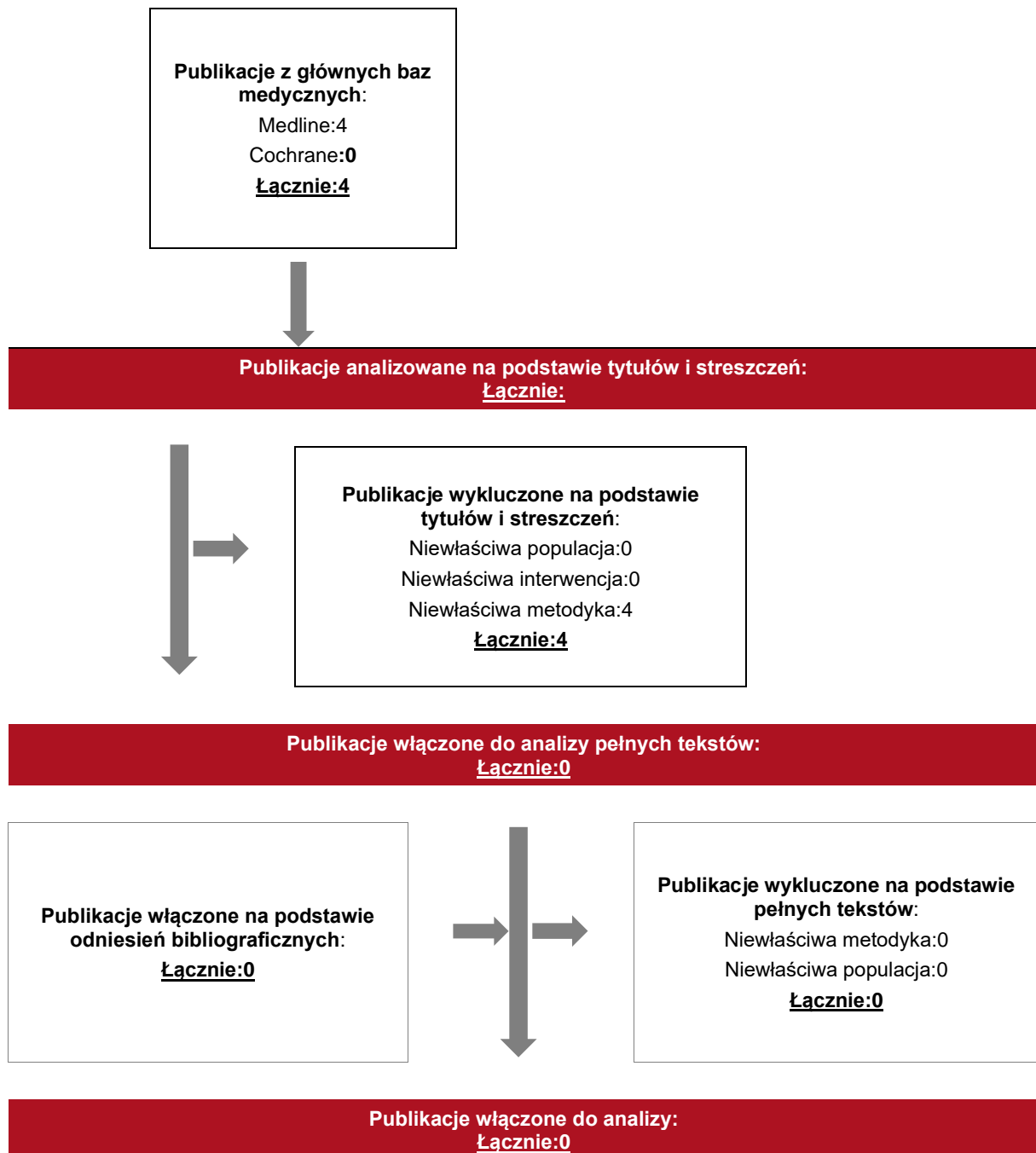
Kryteria włączenia badań:

- ⊗ **populacja:** chorzy na RRMS;
- ⊗ **interwencja:** ozanimod;
- ⊗ **komparatory:** interferon beta-1a, teryflunomid, fumaran dimetylu;
- ⊗ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

Rysunek 8.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 4 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 4 publikacji;

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy nie włączono żadnych publikacji, prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania ozanimodu w porównaniu z komparatorami w analizowanym wskazaniu.

17.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

W przypadku leku Zeposia® nie są spełnione wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 Ustawy o refundacji. Nie ma to jednak żadnego wpływu na decyzję w zakresie kwalifikacji do wspólnej albo odrębnej grupy limitowej. Zapis punktu 1 („... w przypadku, gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny”) dotyczy tylko sytuacji, w której lek zawierający daną substancję czynną jest już refundowany (ale jest to lek o innej drodze podania lub innej postaci farmaceutycznej niż lek wnioskowany). Zapisy punktu 3 dotyczą wyłącznie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia. Lek Zeposia® nie jest środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia.

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że leku Zeposia® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

Różnice w mechanizmie działania substancja względem leków obecnie refundowanych w ramach programu lekowego zaprezentowano poniżej:

Tabela 70.

Zestawienie informacji na temat mechanizmów działania ozanimodu oraz leków stosowanych w leczeniu MS w ramach programu lekowego B.29

Substancja	Mechanizm działania
Ozanimod	Ozanimod jest modulatorem receptora fosforanu sfingozyny 1 (ang. sphingosine 1-phosphate, S1P), który wybiórczo łączy się z podtypami 1 i 5 receptora fosforanu sfingozyny 1. Ozanimod powoduje zatrzymanie limfocytów w tkankach limfatycznych. Mechanizm, poprzez który ozanimod wywiera działanie lecznicze u pacjentów ze stwardnieniem rozlanym, nie jest znany, ale może wiązać się z hamowaniem migracji limfocytów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Ozanimod jest 10-krotnie bardziej wybiórczy w stosunku do S1P1 niż do S1P5 i wykazuje niewielką aktywność w stosunku do innych receptorów S1P (S1P2, S1P3 oraz S1P4) [ChPI Zeposia®]
Interferon Beta-1a	Produkt Avonex® wywiera działanie biologiczne poprzez wiązanie się ze specyficznymi receptorami na powierzchni komórek ludzkich. Wiązanie to zapoczątkowuje złożoną kaskadę reakcji wewnątrzkomórkowych, które prowadzą do ekspresji licznych indukowanych interferonem produktów i markerów genowych. Są to m.in.: MHC Klasy I, białko Mx, syntetaza 2' / 5'-oligoadenylowana, β2-mikroglobulina i neopteryna. [ChPL Avonex®]

Substancja	Mechanizm działania
Peginterferon Beta-1a	Mechanizm działania peginterferonu beta-1a w leczeniu stwardnienia rozsianego nie został do końca poznany. Produkt Plegridy® wiąże się z receptorem interferonu typu I na powierzchni komórek, co zapoczątkowuje kaskadę reakcji wewnątrzkomórkowych, które prowadzą do regulacji ekspresji genów odpowiadających na interferon. [ChPL Plegridy®]
Fumaran Dimetylu	Mechanizm terapeutycznego działania fumaranu dimetylu w stwardnieniu rozsianym nie jest w pełni poznany. Wyniki badań przedklinicznych wskazują, że farmakodynamiczny efekt fumaranu dimetylu wynika głównie z aktywacji ścieżki transkrypcyjnej czynnika jądrowego Nrf2 [ChPL Tecfidera®].
Teryflunomid	Teryflunomid jest środkiem immunomodulującym o właściwościach przeciwzapalnych, który w sposób wybiórczy i odwracalny hamuje aktywność mitochondrialnego enzymu - dehydrogenazy dihydroorotanowej (ang. Dihydroorotate dehydrogenase, DHO-DH), wymaganego do syntezy pirymidyny de novo. W rezultacie teryflunomid zmniejsza proliferację podzielonych komórek, które do ekspansji potrzebują syntezy pirymidyny de novo. Dokładny mechanizm terapeutycznego działania teryflunomidu w leczeniu MS nie jest do końca wyjaśniony, ale może on obejmować redukcję liczby limfocytów. [ChPL Aubagio®]
Octan Glatirameru	Badania na zwierzętach i pacjentach ze stwardnieniem rozsianym wskazują na to, że octan glatirameru oddziałuje na komórki wrodzonego układu immunologicznego, w tym na monocyty, komórki dendrytyczne i komórki B, które z kolei modulują funkcje adaptacyjne komórek B i T, pobudzając wydzielanie cytokin przeciwzapalnych i regulacyjnych. Nie wiadomo czy działanie lecznicze spowodowane jest przez opisane powyżej efekty komórkowe, ponieważ patofizjologia stwardnienia rozsianego nie została jeszcze w pełni poznana. [ChPL Copaxone®]

Objęcie refundacją ozanimodu może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Zeposia® do jednej z już istniejących grup limitowych gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*.

17.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 71.

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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 10.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 11- 12.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 17.2.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 10.1, 10.2.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 10.1
5.2.	dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 10.1
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	n/d
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 9

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 14.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 17.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK, rozdział 1.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 1.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5. i 8, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 11.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

18. Spis tabel

Tabela 1. Zasady dyskontynuacji leczenia.....	20
Tabela 2. Podsumowanie prawdopodobieństw przejścia z RRMS do SPMS	22
Tabela 3. Macierze przejścia pomiędzy stanami niepełnosprawności.....	23
Tabela 4. Macierz przejścia na podstawie BCMS (wiek rozpoczęcia choroby <28 lat).....	24
Tabela 5. Macierz przejścia na podstawie BCMS (wiek rozpoczęcia choroby ≥28 lat).....	25
Tabela 6. Macierz przejścia na podstawie LOK (RRMS ogółem).....	25
Tabela 7. Macierz przejścia na podstawie LOK (Aktywna postać RRMS).....	26
Tabela 8. Macierz przejścia na podstawie LOK (Aktywna postać SPMS)	27
Tabela 9. Macierz przejścia na podstawie LOK, publikacja Scalfari 2014 (Aktywna postać SPMS)	27
Tabela 10. Macierz przejścia na podstawie DEFINE, CONFIRM i LOK	28
Tabela 11. Macierz przejścia na podstawie AFFIRM dla chorych z RES RRMS.....	29
Tabela 12. ARR w zależności od EDSS	29
Tabela 13. SMR w zależności od EDSS	30
Tabela 14. Wiek i płeć chorych.....	31
Tabela 15. Początkowy rozkład stanu niepełnosprawności w skali EDSS	32
Tabela 16. Współczynniki hazardu dla technologii medycznych uwzględnionych w analizie	34
Tabela 17. Procent utrzymania efektu zdrowotnego w czasie.....	35
Tabela 18. Wpływ terapii na liczbę rzutów choroby	36
Tabela 19. Wartości RR testowane w ramach analizy wrażliwości	36

Tabela 20. Zmiana EDSS w trakcie rzutu w stosunku do okresu przed rzutem.....	37
Tabela 21. Badanie wykorzystane do oceny zdarzeń niepożądanych	39
Tabela 22. Odsetek pacjentów z wybranymi zdarzeniami niepożądanymi	40
Tabela 23. Skorygowany odsetek pacjentów z wybranymi zdarzeniami niepożądanymi.....	42
Tabela 24. Użyteczności związane z EDSS (analiza podstawowa)	43
Tabela 25. Wariant I użyteczności do analizy wrażliwości (średnia ze wszystkich badań)	43
Tabela 26. Wariant II użyteczności do analizy wrażliwości (średnia z wartości dla poszczególnych stanów).....	44
Tabela 27. Obniżka użyteczności związana z rzutem	44
Tabela 28. Obniżka użyteczności związana ze zdarzeniami niepożądanymi	45
Tabela 29. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	47
Tabela 30. Charakterystyka cenowa leku Zeposia®	48
Tabela 31. Dobowy koszt ozanimodu	49
Tabela 32. Charakterystyka cenowa leku Tecfidera®	49
Tabela 33. Charakterystyka cenowa leku Adempas®	50
Tabela 34. Koszt komparatorów w przeliczeniu na miligram.....	51
Tabela 35. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej.....	51
Tabela 36. Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN).....	52
Tabela 37. Koszt leczenia rzutu choroby	52
Tabela 38. Wartość ryczałtu za diagnostykę w programie lekowym.....	53
Tabela 39. Koszt podania leków w ramach programu lekowego B.29	53
Tabela 40. Koszt leków stosowanych w drugiej linii leczenia	54

Tabela 41. Koszt leków stosowanych w drugiej linii leczenia	55
Tabela 42. Całkowity koszt drugiej linii leczenia	56
Tabela 43. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	56
Tabela 44. Koszt niepełnosprawności w zależności od stopnia EDSS.....	58
Tabela 45. Koszt niepełnosprawności w analizie wrażliwości	58
Tabela 46. Koszt SPMS	59
Tabela 47. Roczny koszt stosowania porównywanych technologii w przeliczeniu na cykl modelu (PLN)	60
Tabela 48. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	62
Tabela 49. Wyniki analizy ekonomicznej w wariancie z uwzględnieniem RSS.....	64
Tabela 50. Wyniki analizy ekonomicznej w wariancie bez uwzględnienia RSS.....	64
Tabela 51. Zestawienie cen progowych ozanimodu	65
Tabela 52. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną	66
Tabela 53. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania OZA vs IFN w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS	68
Tabela 54. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania OZA vs TER w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS.....	72
Tabela 55. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania OZA vs FD w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS	76
Tabela 56. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania OZA vs IFN w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS	80
Tabela 57. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania OZA vs TER w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS.....	84

Tabela 58. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania OZA vs FD w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS	88
Tabela 59. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości	92
Tabela 60. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości (OZA vs IFN)	93
Tabela 61. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości (OZA vs TER).....	93
Tabela 62. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości (OZA vs FD)	93
Tabela 63. Wyniki walidacji wewnętrznej.....	97
Tabela 64. Zestawienie wyników QALY dla komparatorów.....	99
Tabela 65. Zestawienie minimalnych i maksymalnych wyników ICUR dla leku Tecfidera® .	100
Tabela 66. Czas do osiągnięcia stopnia niepełnosprawności w modelu	100
Tabela 67. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	107
Tabela 68. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych	110
Tabela 69. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	119
Tabela 70. Zestawienie informacji na temat mechanizmów działania ozanimodu oraz leków stosowanych w leczeniu MS w ramach programu lekowego B.29.....	122
Tabela 71. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	123

19. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	20
Rysunek 2. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości (OZA vs IFN).....	94
Rysunek 3. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości (OZA vs TER).....	94
Rysunek 4. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości (OZA vs FD).....	95
Rysunek 5. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatorów.....	95
Rysunek 6. Czas do osiągnięcia stopnia niepełnosprawności od rozpoczęcia choroby RRMS.....	101
Rysunek 7. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	108
Rysunek 8. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą.....	120

20. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Ahmad 2016	Ahmad H., Taylor B.V., van der Mei I. i in., The impact of multiple sclerosis severity on health state utility values: Evidence from Australia, <i>Mult Scler.</i> 2016 Sep 1;1352458516672014. doi:10.1177/1352458516672014.
Analiza kliniczna	[redacted], Zeposia® (ozanimod) w leczeniu chorych na stwardnienie roziane. <i>Analiza kliniczna</i> , MAHTA 2020
Analiza problemu decyzyjnego	[redacted], Zeposia® (ozanimod) w leczeniu chorych na stwardnienie roziane. <i>Analiza problemu decyzyjnego</i> , MAHTA 2020
Baza Demografia	Główny Urząd Statystyczny, Baza Demografia, http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx (dostęp 12.12.2020)
Berg 2006	Berg J., Lindgren P., Fredrikson S., Kobelt G., Costs and quality of life of multiple sclerosis in Sweden, <i>Eur J Health Econ.</i> 2006 Sep;7 Suppl 2:S75-85
Chanatittarat 2018	Chanatittarat C., Chaikledkaew U., Prayoonwiwat N. I in., <i>Cost-utility analysis of multiple sclerosis treatment in Thailand</i> , <i>Int J Technol Assess Health Care.</i> 2018; 18;1-9. d,
ChPL Aubagio	Charakterystyka Produktu Leczniczego Aubagio®
ChPL Avonex	Charakterystyka Produktu Leczniczego Avonex®
ChPL Copaxone	Charakterystyka Produktu Leczniczego Copaxone®
ChPL Plegridy	Charakterystyka Produktu Leczniczego Plegridy®
ChPL Tecfidera	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecfidera®
ChPL Zeposia	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zeposia®
Cohen 2010	Cohen J., Barkhof F., Comi G. i in., Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis, <i>N Engl J Med</i> 2010, 362: 402-415
Confavreaux 2014a (TOWER)	Confavreaux C., O'Connor P., Comi G. i in., <i>Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebocontrolled, phase 3 trial</i> , <i>Lancet Neurol</i> 2014, 13: 247-256
Confavreaux 2014b	Confavreaux C, Vukusic S. <i>The clinical course of multiple sclerosis</i> , <i>Handb Clin Neurol.</i> 2014;122:343-69.
Dane dostarczone przez Zamawiającego	Dane otrzymane przez Zamawiającego w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej, instrumentu podziału ryzyka
Dane refundacyjne NFZ	NFZ, Komunikaty DGL – Wartość refundacji cen leków według kodów EAN
Diagram PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , <i>PLoS Med</i> 2009, 6 (7)
EMA 2015	European Medicines Agency, <i>Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple Sclerosis</i> , 2015, CPMP/EWP/561/98, Rev.1
Fisk 2005	Fisk J.D., Brown M.G., Sketris I.S. i in., A comparison of health utility measures for the evaluation of multiple sclerosis treatments, <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry.</i> 2005 Jan;76(1):58-63
Fogarty 2013	Fogarty E., Walsh C., Adams R. i in., Relating health-related Quality of Life to disability progression in multiple sclerosis, using the 5-level EQ-5D, <i>Mult Scler.</i> 2013 Aug;19(9):1190-6.
Fox 2012 (CONFIRM)	Fox R., Miller D., Phillips T., i in., <i>Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis</i> , <i>N Engl J Med</i> 2012, 367: 1087-1097
Gold 2010	Gold R, Wolinsky JS, Amato MP, Comi G. <i>Evolving expectations around early management of multiple sclerosis</i> . <i>Therapeutic Advances in Neurological Disorders.</i> 2010;3(6):351-67
Gold 2012 (DEFINE)	Gold R., Kappos L., Arnold D. i in., <i>Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Multiple Sclerosis</i> , <i>N Engl J Med</i> 2012, 367: 1098-1107

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Harding 2018	Harding K, Anderson V, Williams O, Willis M, Butterworth S, Tallantyre E, et al. A contemporary study of mortality in the multiple sclerosis population of south east Wales. <i>Mult Scler Relat Disord.</i> 2018;25:186-91.
Hashemi-Meshkini 2018	Hashemi-Meshkini A., Zekri H., Karimi-Yazdi H., <i>Pegylated versus non-pegylated interferon beta 1a in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a cost-effectiveness analysis</i> , <i>Iran J Neurol</i> 2018; 17(3): 123-8
Hawton 2016	Hawton A, Green C., Health Utilities for Multiple Sclerosis, <i>Value Health.</i> 2016 Jun;19(4):460-8.
Henriksson 2001	Henriksson F., Fredrikson S., Masterman T., Jönsson B., Costs, quality of life and disease severity in multiple sclerosis: a cross-sectional study in Sweden, <i>Eur J Neurol.</i> 2001 Jan;8(1):27-35.
Hirst 2008	Hirst C., Ingram G., Pearson O., <i>Contribution of relapses to disability in multiple sclerosis</i> , <i>J Neurol.</i> 2008;255(2):280-7
HTA Mavenclad	Mavenclad, cladribinum, tabletki, 10 mg, 6 tabl., kod EAN: 4054839365355; Mavenclad, cladribinum, tabletki, 10 mg, 4 tabl., kod EAN: 4054839365348; Mavenclad, cladribinum, tabletki, 10 mg, 1 tabl., kod EAN: 4054839365331, we wskazaniu: w ramach programu lekowego: "Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)", materiały do zlecenia, https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5597-121-2018-zlc (data dostępu 08.10.2020)
HTA Ocrevus	Wniosek o objęcie refundacją leku Ocrevus(okrelizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10: G.35)” Analiza weryfikacyjna https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/171/AWA/171_OT.4331.36.2018_Ocrevus_[ocrelizumabub]_PPMS_G35_BIP.pdf (data dostępu 9.12.2020)
HTA Plegridy	Plegridy, peginterferonum beta-1a, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg, 2 amp.-strz.a 0,5 ml, EAN 0646520441970; Plegridy, peginterferonum beta-1a, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg, 2 wstrz.a 0,5 ml, EAN 0646520437201; Plegridy, peginterferonum beta-1a, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg; 2 amp.-strz.a 0,5 ml, EAN 0646520442274; Plegridy, peginterferonum beta-1a, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg; 2 wstrz. a 0,5 ml, EAN 0646520442113; w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego: Leczenie stwardnienia rozsianego Peginterferonem beta-1a (ICD-10 G35), materiały do zlecenia https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4000-049-2015-zlc (data dostępu 08.10.2020)
HTA Tecfidera	Tecfidera, Fumaran dimetylu, kaps. Dojel. Twarde, 240 mg, 56 kaps., EAN 0646520415452; Tecfidera, Fumaran dimetylu, kaps. Dojel. Twarde, 120 mg, 14 kaps., EAN 0646520415445; w ramach programu lekowego: " Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)", materiały do zlecenia, https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=3418 (data dostępu 08.10.2020)
ICER 2017	Institute for Clinical and Economic Review. <i>Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting and Primary-Progressive Multiple Sclerosis: Effectiveness and Value.</i> 2017 3/6/2017.
Jacobs 1996	Jacobs L., Cookfair D., Rudick R., i in., <i>Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG)</i> , <i>Ann Neurol.</i> 1996;39(3):285-94
Karabudak 2015	Karabudak R., Karampampa K., Calişkan Z., TRIBUNE Study Group, Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from Turkey, <i>J Med Econ.</i> 2015 Jan;18(1):69-75.
Kobelt 2006a	Kobelt G, Berg J, Lindgren P. i in., Costs and quality of life in multiple sclerosis in The Netherlands, <i>Eur J Health Econ.</i> 2006 Sep;7 Suppl 2:S55-64.
Kobelt 2006b	Kobelt G., Berg J., Lindgren P. i in., Costs and quality of life of multiple sclerosis in the United Kingdom, <i>Eur J Health Econ.</i> 2006 Sep;7 Suppl 2:S96-104.
Kobelt 2006c	Kobelt G., Berg J., Lindgren P. i in., Costs and quality of life of multiple sclerosis in Spain, <i>Eur J Health Econ.</i> 2006 Sep;7 Suppl2:S65-74.

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Kobelt 2006d	Kobelt G., Berg J., Lindgren P. i in., Costs and quality of life of multiple sclerosis in Austria, <i>Eur J Health Econ.</i> 2006 Sep;7 Suppl 2:S14-23.
Kobelt 2006e	Kobelt G., Berg J., Lindgren P. i in., Costs and quality of life of multiple sclerosis in Switzerland, <i>Eur J Health Econ.</i> 2006 Sep;7 Suppl 2:S86-95.
Kobelt 2006f	Kobelt G., Berg J., Lindgren P. i in., Costs and quality of life of multiple sclerosis in Germany, <i>Eur J Health Econ.</i> 2006 Sep;7 Suppl 2:S34-44.
Kobelt 2006g	Kobelt G., Berg J., Lindgren P. i in., Costs and quality of life of multiple sclerosis in Italy, <i>Eur J Health Econ.</i> 2006 Sep;7 Suppl 2:S45-54.
Kobelt 2006h	Kobelt G., Berg J., Lindgren P. i in., Costs and quality of life in multiple sclerosis in The Netherlands, <i>Eur J Health Econ.</i> 2006 Sep;7 Suppl 2:S55-64.
Kobelt 2009	Kobelt G., Texier-Richard B, Lindgren P., The long-term cost of multiple sclerosis in France and potential changes with disease-modifying interventions, <i>Mult Scler.</i> 2009 Jun;15(6):741-51.
Kobelt 2017	Kobelt G., Thompson I., Berg J., I in., <i>New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe</i> , <i>Mult Scler.</i> 2017;23(8):1123-1136
Kobelt 2019	Kobelt G., Teich V., Cavalcanti M., I in., <i>Burden and cost of multiple sclerosis in Brazil</i> , <i>PLoS ONE</i> 2019, 14(1): e0208837
Komunikat NFZ 04.2020	Narodowy Fundusz Zdrowia, Komunikat dotyczący realizacji i rozliczania świadczeń w rodzaju Leczenie szpitalne – programy lekowe oraz Leczenie szpitalne – chemioterapia w związku z zapobieganiem, przeciwdziałaniem i zwalczaniem COVID-19. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/programy-lekowe-a-covid-19,7684.html (data dostępu 12.12.2020)
Lasalvia 2020	Lavalvia P., Hernandez F., Castaneda-Cardona C., <i>Cost-effectiveness of natalizumab compared with fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis treatment in Colombia.</i> , <i>Value Health Reg Issues.</i> 2020 27;23:13-18
Mauskopf 2016	Mauskopf J, Fay M, Iyer R, Sarda S, Livingston T. <i>Cost-effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis in the United States.</i> <i>J Med Econ.</i> 2016;19(4):432-42.
Moore 2004	Moore F., Wolfson C., Alexandrov L., Lapierre Y., Do general and multiple sclerosis-specific quality of life instruments differ?, <i>Can J Neurol Sci.</i> 2004 Feb;31(1):64-71
NICE TA127	National Institute for Health and Clinical Excellence. <i>Natalizumab for the treatment of adults with highly active relapsing–remitting multiple sclerosis</i> , Technology appraisal guidance [TA127] Published date: 22 August 2007 https://www.nice.org.uk/guidance/ta127 (data dostępu 11.12.2020)
NICE TA254	National Institute for Health and Clinical Excellence. <i>Fingolimod for the treatment of highly active relapsing-remitting multiple sclerosis</i> [TA254] 2012 [updated 4/25/2012]. https://www.nice.org.uk/guidance/ta254 . (data dostępu 11.12.2020)
NICE TA303	National Institute for Health and Clinical Excellence. <i>Teriflunomide for treating relapsing–remitting multiple sclerosis</i> [TA303] 2014 [updated 1/22/2014]. https://www.nice.org.uk/guidance/ta303 . (data dostępu 11.12.2020)
NICE TA312	National Institute for Health and Clinical Excellence. <i>Alemtuzumab for treating relapsing-remitting multiple sclerosis</i> [TA312] 2014 [updated 5/28/2014]. https://www.nice.org.uk/guidance/ta312 . (data dostępu 11.12.2020)
NICE TA320	National Institute for Health and Clinical Excellence. <i>Dimethyl fumarate for treating relapsing-remitting multiple sclerosis</i> [TA320] 2014 [updated 8/27/2014]. https://www.nice.org.uk/guidance/ta320 . (data dostępu 11.12.2020)
NICE TA493	National Institute for Health and Clinical Excellence. <i>Cladribine tablets for treating relapsing-remitting multiple sclerosis</i> [TA493] 2017 [updated 2017]. https://www.nice.org.uk/guidance/ta493
NICE TA533	National Institute for Health and Clinical Excellence. <i>Ocrelizumab for treating relapsing–remitting multiple sclerosis</i> [TA533] 2018 [updated 2018]. https://www.nice.org.uk/guidance/ta533 .
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. <i>Guide to the Methods of Technology Appraisals.</i> 2008

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016–2018
Orlewska 2005	Orlewska E, Mierzejewski P, Zaborski J, Kruszewska J, Wicha W, Fryze W, Drozdowski W, Skibicka I, Mirowska-Guzel D, Czlonkowski A, Czlonkowska A. (2005) A prospective study of the financial costs of multiple sclerosis at different stages of the disease. <i>Eur. J. Neurol.</i> 12(1):31–39.
Orme 2007	Orme M, Kerrigan J, Tyas D, Russell N, Nixon R. <i>The effect of disease, functional status, and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK.</i> <i>Value Health.</i> 2007;10(1):54-60.
Orme 2007	Orme M., Kerrigan J., Tyas D. i in., The effect of disease, functional status, and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK, <i>Value Health.</i> 2007 Jan-Feb;10(1):54-60.
Parkin 2000	Parkin D., Jacoby A., McNamee P. i in., Treatment of multiple sclerosis with interferon beta: an appraisal of cost-effectiveness and quality of life, <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry.</i> 2000 Feb;68(2):144-9.
Patzold 1982	Patzold U, Pocklington PR. <i>Course of multiple sclerosis. First results of a prospective study carried out of 102 MS patients from 1976-1980.</i> <i>Acta Neurol Scand.</i> 1982;65(4):248-66.
Putzki 2009	Putzki N., Fischer J., Gottwald K. i in., Quality of life in 1000 patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis, <i>Eur J Neurol.</i> 2009 Jun;16(6):713-20
Reese 2013	Reese J.P., Wienemann G., John A., Preference-based Health status in a German outpatient cohort with multiple sclerosis, <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2013 Oct 3;11:162.
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rutiainen 2016	Rutiainen J., Viita A.M., Hahl J., Burden of illness in multiple sclerosis (DEFENSE) study: the costs and quality-of-life of Finnish patients with multiple sclerosis, <i>J Med Econ.</i> 2016;19(1):21-33.
Sadovnick 1992	Sadovnick AD, Ebers GC, Wilson RW, Paty DW. <i>Life expectancy in patients attending multiple sclerosis clinics.</i> <i>Neurology.</i> 1992;42(5):991-4.
Scalfari 2014	Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, Muraro PA, Ebers GC. <i>Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis.</i> <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry.</i> 2014;85(1):67-75.
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. <i>Mult Scler.</i> 2017 Aug;23(2_suppl):130-142.
Soini 2017	Soini E., Joutseno J., Sumelahti M, <i>Cost-utility of first-line disease modifying treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis,</i> <i>Clinical therapeutics</i> 2017, 39(3), 537-557
SUNBEAM (Comi 2019)	Comi G., Kappos L., Selmaj K.W. i in., <i>Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial.,</i> <i>Lancet Neurol,</i> 18: 1009–20, 2019
Szmurło 2014	Szmurło D, Fundament T, Ziobro M, Kruntorádová K, Doležal T, Głogowski C. Costs of multiple sclerosis -extrapolation of Czech data to Polish patients. <i>Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.</i> 2014 Jun;14(3):451-8.
Takemoto 2015	Takemoto M.L., Lopes da Silva N., Ribeiro-Pereira A.C., Differences in utility scores obtained through Brazilian and UK value sets: a cross-sectional study, <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2015 Aug 6;13:119.
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto	Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Verseegeht 2016	Versteegh M., Impact on the Incremental Cost-Effectiveness Ratio of Using Alternatives to EQ-5D in a Markov Model for Multiple Sclerosis, <i>Pharmacoeconomics</i> . 2016 Nov;34(11):1133-1144.
Watler 2019	Walter E, Berger T, Bajer-Kornek B, Deisenhammer F. <i>Cost-utility analysis of alemtuzumab in comparison with interferon beta, fingolimod, and natalizumab treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis in Austria</i> . <i>J Med Econ</i> . 2019;22(3):226-237.
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2021 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie nr 97/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 2 lipca 2020 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 14 sierpnia 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe (tekst ujednolicony z dnia 20 maja 2020 r.)
Zimmerman 2018	Zimmermann M, Brouwer E, Tice JA, i in., <i>Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting and Primary Progressive Multiple Sclerosis: A Cost-Utility Analysis</i> . <i>CNS Drugs</i> . 2018 Dec;32(12):1145-1157.