

ANALIZA EKONOMICZNA



OKRELIZUMAB (OCREVUS®) W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RZUTOWO REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO

Wersja 2.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: 16 grudnia 2020 r.

W dniu 17 maja 2021 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4231.20.2021.MPK.10 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

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

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Roche sp. z o.o.

ul. Domaniewska 39 B
02-672 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

Spis treści

STRESZCZENIE	9
1. WPROWADZENIE	12
1.1. Cel	12
1.2. Uzasadnienie metodyki analizy	13
2. METODYKA	15
2.1. Technika analityczna	15
2.2. Struktura modelu	16
2.3. Populacja docelowa	19
2.4. Porównywane interwencje	20
2.5. Perspektywa analizy	20
2.6. Horyzont czasowy analizy	21
2.7. Efekty zdrowotne	21
2.8. Koszty	21
2.9. ██████████	22
2.10. Dyskontowanie	22
2.11. Korekta połowy cyklu	22
2.12. Próg opłacalności	23
2.13. Analiza wrażliwości	23
3. DANE ŹRÓDŁOWE	26
3.1. Charakterystyka populacji	26
3.2. Naturalny przebieg choroby	27
3.2.1. Progresja choroby	27
3.2.2. Rzuty choroby	34
3.2.3. Śmiertelność	37
3.3. Skuteczność interwencji	40
3.3.1. Progresja choroby	40
3.3.2. Rzuty choroby	42
3.3.3. Śmiertelność	43
3.4. Przerywanie terapii	44
3.5. Zdarzenia niepożądane	47

3.6.	Użyteczności stanów zdrowia	48
3.6.1.	Użyteczność stanów zdrowia w zależności od EDSS	50
3.6.2.	Spadek użyteczności podczas rzutu	59
3.6.3.	Spadek użyteczności stanu zdrowia opiekunów pacjentów z MS	61
3.6.4.	Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi	62
3.7.	Koszty	63
3.7.1.	Dawkowanie leków	63
3.7.2.	Koszty leków	64
3.7.3.	Koszty podania leków	69
3.7.4.	Koszty monitorowania terapii	70
3.7.5.	Koszty stanów zdrowia	71
3.7.6.	Koszt rzutów choroby	78
3.7.7.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	81
4.	WYNIKI	82
4.1.	Wyniki zdrowotne	82
4.1.1.	Perspektywa NFZ i NFZ + pacjent	82
4.1.2.	Perspektywa społeczna	82
4.2.	Wyniki ekonomiczne	83
4.2.1.	Perspektywa NFZ	83
4.2.2.	Perspektywa NFZ + pacjent	87
4.2.3.	Perspektywa społeczna	90
4.3.	Probabilistyczna analiza wrażliwości	93
4.3.1.	Perspektywa NFZ	93
4.3.2.	Perspektywa NFZ + pacjent	101
4.3.3.	Perspektywa społeczna	110
5.	ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	120
5.1.	Scenariusze analizy wrażliwości	120
5.2.	Wyniki	122
5.2.1.	Perspektywa NFZ	122
5.2.2.	Perspektywa NFZ + pacjent	141
5.2.3.	Perspektywa społeczna	159
5.3.	Podsumowanie wyników analizy wrażliwości	179
6.	WALIDACJA	182
6.1.	Walidacja wewnętrzna	182
6.2.	Walidacja konwergencji	182
6.3.	Walidacja zewnętrzna	186

7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	189
8. OGRANICZENIA.....	191
9. DYSKUSJA	193
10. BIBLIOGRAFIA	196
11. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	205
12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	211
ANEKS A.....	214
A.1. Strategie wyszukiwania.....	214
A.1.1. Analizy ekonomiczne	214
A.1.2. Użyteczności.....	215
A.1.3. Badania kosztowe.....	217
A.2. Dane do analizy wpływu na budżet.....	218
A.3. Odnalezione analizy ekonomiczne	220

Indeks skrótów

AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARR	Roczny wskaźnik rzutów (<i>Annualized Relapse Rate</i>)
BID	Dwa razy dziennie (<i>Twice a day</i>)
CADTH	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CDP	Utrwalona progresja niesprawności (<i>Confirmed Disability Progression</i>)
CDP12	Progresja niesprawności utrwalona przez 12 tyg.
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Ratio</i>)
DMF	Fumaran dimetylu (<i>Dimethyl fumarate</i>)
DMT	Leki modyfikujące przebieg choroby (<i>Disease-Modifying Therapies</i>)
EDSS	Rozszerzona skala niewydolności ruchowej (<i>Expanded Disability Status Scale</i>)
EOD	Co drugi dzień (<i>Every other day</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
GA	Octan glatirameru (<i>Glatiramer acetate</i>)
Gd	Gadolin

GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
HUI	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>Health Utilities Index</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
IFN	Interferon
IFNB	Interferon-beta
IFNB-1a-IM	Interferon beta 1a podawany domięśniowo (<i>Intramuscular interferon beta 1a</i>)
IFNB-1a-SC	Interferon beta 1a podawany podskórnio (<i>Subcutaneous interferon beta 1a</i>)
IFNB-1b-SC	Interferon beta 1b podawany podskórnio (<i>Subcutaneous interferon beta 1b</i>)
IM	Podanie domięśniowe (<i>Intramuscular</i>)
IV	Podanie dożylnie (<i>Intravenous</i>)
LY	Lata życia (<i>Life years</i>)
MRI	Rezonans magnetyczny (<i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MS	Stwardnienie rozsiane (<i>Multiple sclerosis</i>)
MTC	Mieszane porównanie pośrednie (<i>Mixed treatment comparison</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
OKR	Okrelizumab
OR	Iloraz szans (<i>Odds Ratio</i>)

peg-IFNB-1a	Pegylowany interferon beta 1a
PLC	Placebo
PPMS	Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (<i>Primary Progressive Multiple Sclerosis</i>)
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (<i>Probabilistic sensitivity analysis</i>)
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
QD	Raz dziennie (<i>Once daily</i>)
QW	Raz w tygodniu (<i>Once weekly</i>)
Q2W	Co dwa tygodnie (<i>Once every two weeks</i>)
RR	Iloraz częstości (<i>Rate Ratio</i>)
RRMS	Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego (<i>Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis</i>)
RSS	Instrument podziału ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)
SC	Podanie podskórne (<i>Subcutaneous</i>)
SPMS	Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (<i>Secondary Progressive Multiple Sclerosis</i>)
TERI	Teryflunomid (<i>Teriflunomide</i>)
TIW	Trzy razy w tygodniu (<i>Three Times a week</i>)

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii okrelizumabem (OKR) stosowanego jako leczenie I rzutu u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS).

■ Metodyka

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

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z RRMS zgodnie z kryteriami rozpoczęcia leczenia lub zamiany leczenia w ramach proponowanej zmiany programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”.

Terapia okrelizumabem została porównana z terapią interferonem beta-1a podawanym domięśniowo (IFNB-1a-IM), interferonem beta-1a podawanym podskórnie (IFNB-1a-SC), interferonem beta-1b podawanym podskórnie (IFNB-1b-SC), octanem glatirameru (GA), fumaranem dimetylu (DMF), pegylowanym interferonem beta-1a (peg-IFNB-1a) oraz teryflunomidem (TERI), które zasadniczo wyczerpują listę interwencji stosowanych w tym wskazaniu.

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

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

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

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy płatnika publicznego i pacjentów oraz z perspektywy społecznej. Wyniki analizy kosztów-użyteczności wyznaczono w dożywotnim horyzoncie czasowym. Zakres prezentowanych rezultatów obliczeń obejmuje: oczekiwane przeżycie skorygowane jakością (QALY), koszty leczenia pacjenta (z podziałem na kategorie), inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) oraz ceny progowe dla OKR. Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności za QALY przyjęto na poziomie 155 514 zł, zgodnie z obowiązującymi wymaganiami w tym zakresie. Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości.

Analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach – z uwzględnieniem i bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, *Risk Sharing Scheme*).

■ Wyniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

■ Wnioski końcowe

Wyniki analizy wskazują na [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii okrelizumabem (OKR) stosowanym jako leczenie I rzutu u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS).

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

Populacja

Dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia lub zamiany leczenia w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, tj.:

- chorzy z postacią rzutową stwardnienia rozsianego rozpoznaną w oparciu o aktualne kryteria diagnostyczne McDonalda, będący w stanie neurologicznym w skali EDSS od 0 do 4,5, u których w okresie ostatnich 12 miesięcy wystąpił minimum 1 rzut kliniczny albo co najmniej 1 nowe ognisko gadolino-zależne (Gd+) lub
- chorzy leczeni interferonem beta, peginterferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu lub teryflunomidem w ramach programu lekowego B.29, w przypadku:
 - wystąpienia objawów niepożądanych, albo
 - jeżeli w opinii lekarza prowadzącego terapię zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta, albo
 - w przypadku częściowej nieskuteczności terapii definiowanej jako wystąpienie:
 - 2 lub więcej rzutów umiarkowanych, lub
 - 1 ciężkiego rzutu po pierwszych 6 miesiącach terapii, lub
 - więcej niż jednej nowej zmiany Gd+, lub
 - więcej niż dwóch nowych zmian w sekwencji T2.

Interwencja

Okrelizumab (OKR, Ocrevus®) zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem.

Komparatory

- interferon beta 1a podawany domięśniowo 30 mcg QW (IFNB-1a-IM),
- interferon beta 1a podawany podskórnie 44 mcg TIW (IFNB-1a-SC),

- interferon beta 1b podawany podskórnie 250 mcg EOD (IFNB-1b-SC),
- octan glatirameru 20 mg QD lub 40mg TIW (GA),
- fumaran dimetylu 240 mg BID (DMF),
- pegylowany interferon beta 1a 125 mg Q2W (peg-IFNB-1a),
- teryflunomid 14 mg QD (TERI).

Punkty końcowe

- lata życia (LY),
- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER/LY),
- współczynniki kosztów-użyteczności (CUR),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

1.2. Uzasadnienie metodyki analizy

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą efektywności klinicznej [2], w ramach której odnaleziono badania randomizowane OPERA I i OPERA II [3]. W badaniu tym wykazano wyższą skuteczność OKR w porównaniu z wybranym do analizy komparatorem, jakim był IFNB-1a-SC m.in. w zakresie utrwalonej progresji niesprawności przez 12 tyg. (CDP12, *confirmed disability progression*) i częstości rzutów (ARR, *annual relapse rate*).

Nie zidentyfikowano badań porównujących bezpośrednio OKR z pozostałymi komparatorami. W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie pośrednie z zastosowaniem metody MTC (*mixed treatment comparison*), w ramach którego wykazano istotną statystycznie wyższość terapii OKR nad niemal wszystkimi uwzględnionymi komparatorami w zakresie CDP12 (oprócz porównania z peg-IFNB-1a):

- OKR vs IFNB-1a-IM: HR = 0,52 [0,33; 0,80],
- OKR vs IFNB-1a-SC: HR = 0,60 [0,45; 0,81],
- OKR vs IFNB-1b-SC: HR = 0,49 [0,29; 0,82],
- OKR vs peg-IFNB-1a: 0,61 [0,33; 1,13],
- OKR vs GA: HR = 0,49 [0,30; 0,81],
- OKR vs DMF: HR = 0,57 [0,35; 0,95],
- OKR vs TERI: HR = 0,55 [0,34; 0,90],

gdzie HR oznacza hazard względny (*hazard ratio*).

Istotną statystycznie wyższość wykazano również w zakresie ARR (dla wszystkich porównań):

- OKR vs IFNB-1a-IM: RR = 0,44 [0,36; 0,54],

- OKR vs IFNB-1a-SC: RR = 0,53 [0,46; 0,62],
- OKR vs IFNB-1b-SC: RR = 0,53 [0,42; 0,65],
- OKR vs peg-IFNB-1a: RR = 0,57 [0,42; 0,77],
- OKR vs GA: RR = 0,55 [0,45; 0,67],
- OKR vs DMF: RR = 0,73 [0,57; 0,92],
- OKR vs TERI: RR = 0,55 [0,44; 0,68],

gdzie RR oznacza iloraz częstości (*rate ratio*).

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [4] analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. Rekomenduje się wykonywanie analizy użyteczności kosztów oraz analizy efektywności kosztów jednocześnie. W świetle powyższych spostrzeżeń, analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności oraz analizy kosztów-efektywności względem zyskanych lat życia (LY). Podejście to jest także zgodne z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [5].

W ramach opracowanej analizy klinicznej zidentyfikowano badania randomizowane OPERA I i OPERA II porównujące OKR z wybranym komparatorem – IFNB-1a-SC. Wykazano wyższą skuteczność OKR zarówno w porównaniu bezpośrednim z IFNB-1a-SC jak i porównaniu pośrednim z pozostałymi komparatorami. W konsekwencji, w świetle rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [5] nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [6].

2. Metodyka

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model zbudowany na potrzeby niniejszej analizy, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0,1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż śmierć.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, *Incremental Cost-Utility Ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

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

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje wyższą liczbę QALY oraz jest droższa względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje niższą liczbę QALY oraz jest tańsza względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość wyższą od progu opłacalności. Im wyższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym więcej oszczędności będzie generować utrata jednostki efektu zdrowotnego.

Ponadto interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [5], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności (patrz rozdz. 2.12).

2.2. Struktura modelu

Analizę przeprowadzono w oparciu o kohortowy model Markowa, w ramach którego uwzględniono stany zdrowia odzwierciedlające postać choroby i stopień zaawansowania niesprawności. Głównym celem terapii jest zapobieganie rzutom i spowolnienie progresji choroby. W konsekwencji struktura modelu uwzględnia zarówno rzuty, jak i progresję choroby.

Uwzględnione typy choroby obejmują RRMS i SPMS (wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego), w ramach których wyróżniono stany zdrowia zgodnie ze skalą EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) odzwierciedlającą niesprawność. Ponadto uwzględniono występowanie epizodów nasilenia objawów (określanych jako rzut).

W modelu uwzględniono następujące zdarzenia:

- rzut choroby,
- progresja choroby,
- przejście z postaci RRMS do SPMS,
- zgon,
- przerwanie terapii,
- zdarzenia niepożądane.

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

Pacjenci wchodzi do modelu w jednym ze stanów EDSS, zależnie od stopnia zaawansowania niesprawności, w postaci RRMS. W każdym rocznym cyklu modelu pacjenci mogą:

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

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

Prawdopodobieństwo zmiany stanu EDSS (progresja niesprawności) oraz prawdopodobieństwo rzutu określone zostały w oparciu o dane dot. naturalnego przebiegu choroby (tempo progresji choroby u pacjentów niestosujących terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby). Uwzględniono, że stosowanie terapii spowalnia progresję choroby i zmniejsza częstość rzutów poprzez zaadoptowanie danych o efektywności terapii zaczerpniętych z badań klinicznych do danych o naturalnym przebiegu choroby. W przypadku progresji do postaci SPMS pacjenci przerywają terapię. Podobnie, przerwanie terapii następuje w przypadku progresji choroby powyżej określonego progu w skali EDSS (próg określono na poziomie EDSS ≥ 6 zgodnie z kryteriami programu lekowego B.29). Dodatkowo uwzględniono przerywanie terapii z innych przyczyn (np. z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych) na podstawie danych z badań klinicznych. W modelu uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych i ich wpływ na koszty i użyteczności. Podobnie jak w innych analizach dla MS założono, że stosowanie leczenia wpływa na zmniejszenie prawdopodobieństwa progresji z postaci RRMS do postaci SPMS. Śmiertelność modelowano uwzględniając ryzyko zgonu zależne od stanu EDSS, przy czym założono brak bezpośredniego wpływu stosowanej terapii na redukcję śmiertelności. Jednak, ze względu na wpływ terapii na zmniejszenie tempa progresji, występuje pośredni wpływ stosowanej interwencji na śmiertelność, jako że śmiertelność jest zależna od stanu EDSS.

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

Szczegółowy opis możliwych przejść między stanami

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

- zmienić stan EDSS w ramach leczonego RRMS – prawdopodobieństwa przejść określone są na podstawie danych dla naturalnej progresji choroby (rozdz. 3.2.1.1) zmodyfikowanego zgodnie z danymi dot. efektywności poszczególnych terapii (rozdz. 3.3.1),
- przerwać leczenie i przejść do nieleczonego RRMS – przerwanie terapii w przypadku progresji choroby powyżej określonego poziomu EDSS lub z innych powodów (m.in. wystąpienia zdarzeń niepożądanych) zgodnie z wynikami raportowanymi w badaniach klinicznych (rozdz. 3.4),
- przejść do postaci SPMS (z jednoczesnym pogorszeniem stanu EDSS o 1 stopień) – prawdopodobieństwa przejść określone są na podstawie danych dla naturalnej progresji choroby (rozdz. 3.2.1.2) zmodyfikowanego zgodnie z danymi dot. efektywności poszczególnych terapii (rozdz. 3.3.1),
- przejść do stanu „zgon” – prawdopodobieństwa przejść określone na podstawie danych dot. śmiertelności naturalnej i mnożników odzwierciedlających wyższe ryzyko zgonu w zależności od stanu EDSS (rozdz. 3.2.3).

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

- zmienić stan EDSS w ramach nieleczonego RRMS – prawdopodobieństwa przejść określone są na podstawie danych dla naturalnej progresji choroby (rozdz. 3.2.1.1) bez uwzględnienia efektu leczenia,
- przejść do postaci SPMS – prawdopodobieństwa przejść określone są na podstawie danych dla naturalnej progresji choroby (rozdz. 3.2.1.2) bez uwzględnienia efektu leczenia,
- przejść do stanu „zgon” – prawdopodobieństwa przejść określone na podstawie danych dot. śmiertelności naturalnej i mnożników odzwierciedlających wyższe ryzyko zgonu w zależności od stanu EDSS (rozdz. 3.2.3).

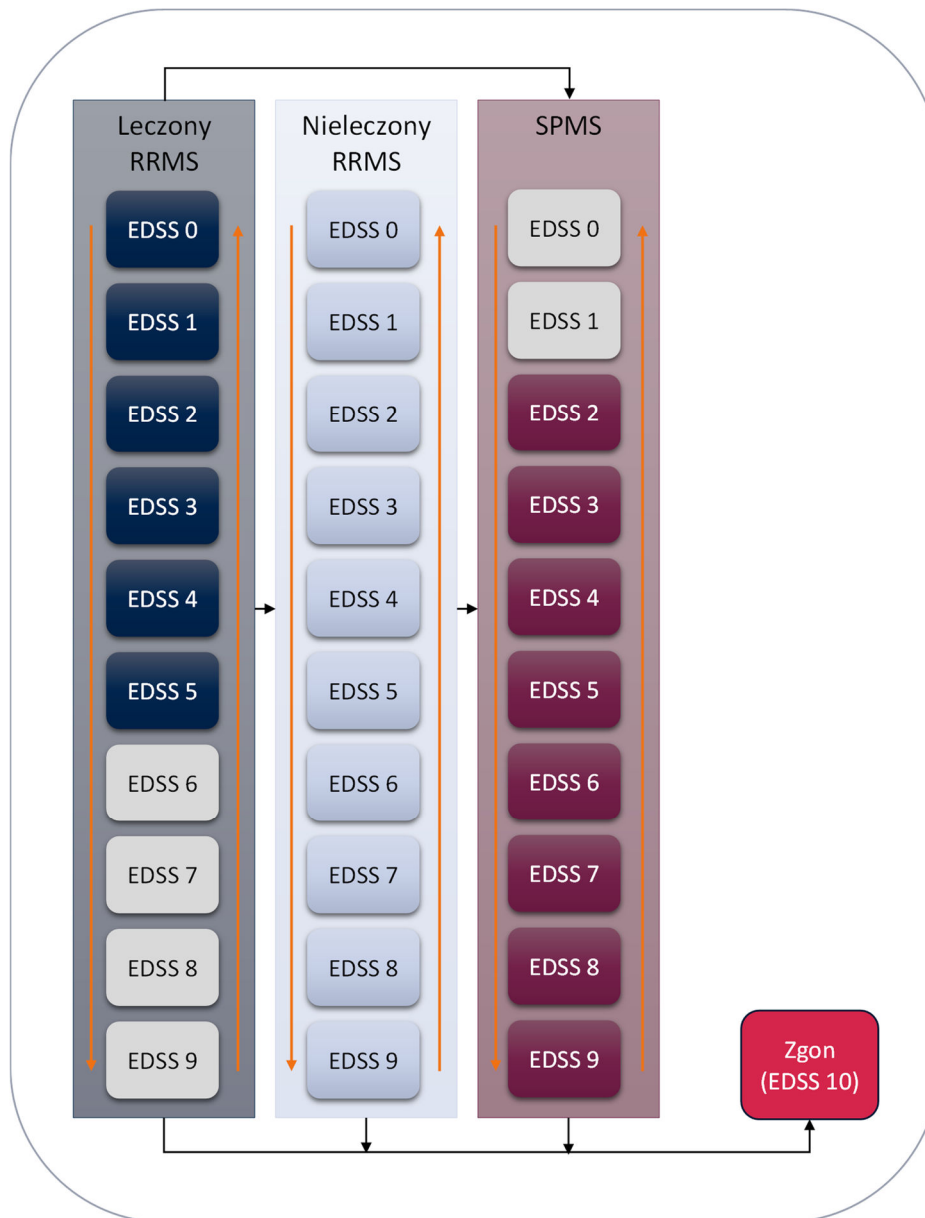
Pacjenci znajdujący się w stanach SPMS (pacjenci nieleczeni) w kolejnych cyklach mogą:

- zmienić stan EDSS w ramach SPMS – prawdopodobieństwa przejść określone są na podstawie danych dla naturalnej progresji choroby (rozdz. 3.2.1.3),
- przejść do stanu „zgon” – prawdopodobieństwa przejść określone na podstawie danych dot. śmiertelności naturalnej i mnożników odzwierciedlających wyższe ryzyko zgonu w zależności od stanu EDSS (rozdz. 3.2.3).

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

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

Rysunek 1.
Struktura modelu



W modelu uwzględniono przerywanie leczenia w przypadku gdy EDSS ≥ 6 oraz minimalną wartość EDSS dla SPMS równą 2

2.3. Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z RRMS spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia lub zmiany leczenia w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, tj.:

- chorzy z postacią rzutową stwardnienia rozsianego rozpoznaną w oparciu aktualne kryteria diagnostyczne McDonald, będący w stanie neurologicznym w skali EDSS od 0 do 4,5, u których w okresie ostatnich 12 miesięcy wystąpił minimum 1 rzut kliniczny albo co najmniej 1 nowe ognisko gadolino-zależne (Gd+) lub
- chorzy leczeni interferonem beta, peginterferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu lub teryflunomidem w ramach programu lekowego B.29, w przypadku:

- wystąpienia objawów niepożądanych, albo
- jeżeli w opinii lekarza prowadzącego terapię zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta, albo
- w przypadku częściowej nieskuteczności terapii definiowanej jako wystąpienie:
 - 2 lub więcej rzutów umiarkowanych, lub
 - 1 ciężkiego rzutu po pierwszych 6 miesiącach terapii, lub
 - więcej niż jednej nowej zmiany Gd+, lub
 - więcej niż dwóch nowych zmian w sekwencji T2.

Populacja docelowa została zdefiniowana zgodnie z odpowiednio zmienionymi zapisami programu lekowego B.29 umożliwiającymi zastosowanie OKR we wnioskowanym wskazaniu.

2.4. Porównywane interwencje

W ramach analizy dokonano porównania terapii z zastosowaniem OKR z terapią następującymi komparatorami:

- IFNB-1a-IM,
- IFNB-1a-SC,
- IFNB-1b-SC,
- GA,
- DMF,
- peg-IFNB-1a,
- TERI.

Schemat dawkowania i czas trwania terapii dla poszczególnych leków przyjęto na podstawie charakterystyk produktów leczniczych oraz zapisów programu lekowego B.29. Szczegóły przedstawiono w rozdziałach 3.7.1 i 3.4.

Szczegółowy opis porównywanych interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [7].

2.5. Perspektywa analizy

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

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

Wszystkie koszty związane bezpośrednio z procesem leczenia choroby (koszty leków i ich podania, koszty monitorowania terapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty związane ze stanem

niesprawności lub rzutami choroby) w perspektywie społecznej rozumiane są jako koszt alternatywny [4]. W związku z tym w obliczeniach dla perspektywy społecznej prezentowano wyłącznie sumaryczne wydatki (bez podziału na koszty alternatywne szacowane w poszczególnych kategoriach i utraconą produktywność chorego).

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Założony horyzont czasowy jest zgodny z charakterem analizowanej jednostki chorobowej i pozwoli na ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania porównywanych technologii. Podejście to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych [4].

W celu zachowania zgodności z wytycznymi AOTMiT przeprowadzono analizę wrażliwości przy uwzględnieniu krótszego horyzontu czasowego równego medianie przeżycia całkowitego określonej dla interwencji ocenianej, tj. [REDACTED].

2.7. Efekty zdrowotne

W modelu uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

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

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

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

2.8. Koszty

W analizie uwzględniono koszty ponoszone przez płatnika publicznego oraz pacjentów (przy uwzględnieniu współpłacenia za leki) związane z farmakoterapią stwardnienia rozsianego (leki immunomodulujące), monitorowaniem skuteczności terapii, podaniem leków, leczeniem rzutów choroby, a także koszty związane z niesprawnością i koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Uwzględniono zarówno bezpośrednie koszty medyczne, jak i koszty bezpośrednie niemedyczne (koszt opieki formalnej, koszt transportu, koszt zakupu wyposażenia medycznego) oraz koszty pośrednie (koszt krótkoterminowych zwolnień lekarskich, koszt wcześniejszych emerytur, koszt opieki nieformalnej).

Wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków i monitorowania terapii,
- koszty leczenia rzutów choroby,
- koszty związane z niesprawnością (koszty stanów zdrowia), z uwzględnieniem kosztów bezpośrednich niemedycznych i pośrednich,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.7.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.10. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów.

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [5].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym stopy dyskontowe określono na poziomie 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych.

2.11. Korekta połowy cyklu

Korekta połowy cyklu w modelu Markowa polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentów pomiędzy stanami modelu odbywa się w połowie cyklu – bez tej modyfikacji obliczenia prowadzone są tak jakby pacjenci przechodzili na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie tej korekty ma

znaczenie szczególnie w przypadku modeli z długimi cyklami, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami dla początku/końca cyklu.

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie 1 cykl odpowiada 1 rokowi, a zatem cykle są względnie długie, wobec czego uwzględniono korektę połowy cyklu.

2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 155 514 zł. [8]

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 500 000 zł.

2.13. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA, *Probabilistic Sensitivity Analysis*) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej

zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (155 514 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dodatkowo na płaszczyźnie opłacalności przedstawiono proste obrazujące graniczne wartości ICUR.

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

- dla parametrów określających strukturę (np. dla początkowego rozkładu między stanami EDSS, macierze przejść między stanami EDSS w ramach RRMS i SPMS), z których każdy mieści się w przedziale od 0 do 1 i wszystkie sumują się do 1, przyjęto rozkład Dirichleta na odcinku [0; 1]; rozkład Dirichleta jest wielowymiarowym uogólnieniem rozkładu beta i posiada tę własność, że liczby z wektora wylosowanego z tego rozkładu sumują się do 1;
- dla parametrów ilorazu częstości, ilorazu szans, hazardu względnego oraz mnożników dla śmiertelności przyjęto rozkład lognormalny; przy obliczaniu przedziałów ufności dla tych parametrów w badaniach klinicznych korzysta się z transformacji logarytmicznej, wobec czego analogiczne założenie przyjmuje się do modelowania niepewności w analizach ekonomicznych, tj. że logarytm naturalny z wymienionych parametrów ma rozkład normalny;
- dla odsetków, proporcji, prawdopodobieństw przejść (np. prawdopodobieństwa przejść z RRMS do SPMS) przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty;
- dla parametrów wyznaczających użyteczności przyjęto:
 - dla stanów EDSS 0-6 w RRMS: rozkład normalny z uwzględnieniem dekompozycji Cholesky'ego w celu uwzględnienia korelacji między parametrami regresji z uwzględnionego źródła danych;
 - dla stanów EDSS 7-9 w RRMS, SPMS, rzutów: rozkład gamma dla wartości różnic między wartością bazową o określonym stanem zdrowia.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

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

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

3. Dane źródłowe

3.1. Charakterystyka populacji

W modelu uwzględniono następujące charakterystyki początkowe pacjentów:

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

Charakterystyki przyjęto zgodnie z danymi z badań RCT (*Randomized Control Trial*) dla OKR (OPERA I i OPERA II [3]). Takie podejście pozwala na uwzględnienie danych odpowiadających danym dot. efektywności OKR jest zgodne ze specyfiką populacji docelowej. Dane dot. początkowej struktury EDSS przyjęto zgodnie z danymi zaimplementowanymi w oryginalnym modelu na podstawie niepublikowanych wyników badań OPERA I i OPERA II.

Zgodnie z kryteriami włączenia, terapię w programie B.29 rozpocząć mogą pacjenci ze stopniem niesprawności w skali EDSS w zakresie od 0 do 4,5 punktu włącznie. W badaniu OPERA I i OPERA II 9,4% pacjentów znajdowało się w momencie włączenia do badania w stanach EDSS 5–6. W konsekwencji, na potrzeby analizy podstawowej przeskalowano udziały pacjentów w poszczególnych stanach w badaniu tak, aby 100% pacjentów znajdowało się w stanach EDSS 0–4. W analizie wrażliwości uwzględniono strukturę stanów EDSS zgodną z badaniem OPERA I i OPERA II.

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

Tabela 1.
Charakterystyki początkowe

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

Parametr	Wartość	
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
EDSS 9	■	■

3.2. Naturalny przebieg choroby

3.2.1. Progresja choroby

Pacjenci wchodzą do modelu zgodnie z rozkładem początkowym stanów EDSS, a następnie mogą przejść do innego stanu (wyższego lub niższego stopnia niesprawności w skali EDSS) lub pozostać w tym samym. Przebieg nieleczonej choroby modelowany jest w oparciu o macierze przejść wymiaru 10x10. W niniejszym rozdziale przedstawiono dane dla naturalnego przebiegu choroby, które wykorzystano do modelowania braku leczenia w RRMS oraz SPMS, a także po zastosowaniu parametrów efektywności opisany w rozdz. 3.3 do modelowania leczonego RRMS.

3.2.1.1. Progresja w ramach nieleczonego RRMS

W wyniku przeszukania systematycznego przeprowadzonego przez autorów oryginalnego modelu zidentyfikowano następujące źródła danych dotyczących naturalnej progresji choroby:

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

Rejestr London Ontario

W większości dotychczasowych przeprowadzonych analiz dla MS (m.in. ocenianych przez NICE i AOTMiT [9–13]) uwzględniono dane z rejestru London Ontario.

Dane dot. tego rejestru dostępne są w publikacji Scalfari 2010 [14]. Dane pochodzą z kliniki leczącej MS, London Health Sciences Centre-University Campus, London, Ontario (Kanada) założonej w 1972 roku w celu zapewnienia długoterminowej opieki pacjentom z MS. Pacjenci byli monitorowani co najmniej raz w roku przez maksymalnie długi czas (najkrótszy okres obserwacji wyniósł 16 lat).

Na podstawie zebranych danych opisano, z jakim prawdopodobieństwem pacjenci przechodzą między poszczególnymi stanami EDSS w kolejnych latach trwania choroby (Tabela 2).

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

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

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

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

British Columbia Multiple Sclerosis

W ramach utworzonej w 1980 roku bazy British Columbia MS zbierano dane dotyczące stopnia niesprawności mierzonego w skali EDSS u pacjentów z MS. Dane z rejestru zostały opracowane i przedstawione w publikacji Palace 2014 [15].

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

W bazie British Columbia zidentyfikowano 898 pacjentów spełniających następujące kryteria:

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

Dla zidentyfikowanych pacjentów stwierdzono 6357 przejść między stanami EDSS. Do odnalezionych danych dopasowano model przejść z zastosowaniem pakietu msm w R. W poniższej tabeli (Tabela 3) zestawiono charakterystyki pacjentów z aktywną postacią MS w bazie British Columbia MS (aktywna choroba rozumiana była jako wystąpienie co najmniej 2 rzutów choroby w ostatnich 2 latach).

Tabela 3.
Charakterystyki pacjentów z aktywnym MS w bazie British Columbia MS

Parametr	Wartość ^a
Liczba pacjentów	898
Odsetek kobiet	74,2%

Parametr	Wartość ^a
Wiek (w momencie włączenia do rejestru)	37,2
Wiek w momencie diagnozy MS	29,3
Czas trwania choroby (w momencie włączenia do rejestru)	7,9
SPMS (w momencie włączenia do rejestru)	15,7%
Liczba rzutów w ostatnich dwóch latach przed włączeniem do rejestru (mediana)	2
EDSS w momencie włączenia do rejestru (mediana)	2

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

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

W publikacji Palace 2014 raportowano macierze przejść zależne od wieku w momencie diagnozy MS (podział na pacjentów w wieku < 28 lat i ≥ 28 lat). W poniższej tabeli (Tabela 4) zaprezentowano prawdopodobieństwa przejść między stanami dla pacjentów zdiagnozowanych w wieku ≥ 28 lat, tj. grupie odpowiadającej populacji z badań OPERA I i OPERA II dla OKR.

Tabela 4.

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

EDSS - Z	EDSS – Do									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	0,6954	0,2029	0,0725	0,0217	0,0042	0,0014	0,0018	0,0001	0,0000	0,0000
1	0,0583	0,6950	0,1578	0,0609	0,0164	0,0046	0,0064	0,0005	0,0001	0,0000
2	0,0159	0,1213	0,6079	0,1680	0,0446	0,0185	0,0216	0,0017	0,0005	0,0000
3	0,0059	0,0496	0,1201	0,5442	0,0911	0,0585	0,1165	0,0103	0,0036	0,0003
4	0,0017	0,0221	0,0666	0,1152	0,4894	0,1039	0,1681	0,0258	0,0067	0,0006
5	0,0005	0,0053	0,0294	0,0587	0,0874	0,4870	0,2731	0,0388	0,0188	0,0010
6	0,0001	0,0013	0,0044	0,0250	0,0307	0,0408	0,7407	0,1090	0,0438	0,0042
7	0,0000	0,0002	0,0005	0,0025	0,0073	0,0039	0,1168	0,6927	0,1606	0,0156
8	0,0000	0,0000	0,0000	0,0003	0,0006	0,0005	0,0188	0,0557	0,9034	0,0207
9	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0018	0,0057	0,1741	0,8183

3.2.1.2. Progresja z nieleczzonego RRMS do SPMS

Pacjenci z RRMS mogą przejść do postaci SPMS, w ramach której mogą osiągać inne wyniki niż pacjenci z postacią RRMS. Przejście do postaci SPMS wiąże się z zaprzestaniem terapii z zastosowaniem leków modyfikujących przebieg choroby jako, że nie są one zarejestrowane w tym wskazaniu i nie wykazano ich skuteczności w terapii SPMS. Pacjenci, u których nastąpiła progresja do postaci SPMS, nie mają możliwości powrotu do postaci RRMS. W analizie założono, podobnie jak w

innych analizach dla MS [9, 10, 13], że przejście pacjenta z postaci RRMS do SPMS wiąże się ze wzrostem poziomu niesprawności o 1 w skali EDSS. Wyjątkiem jest sytuacja progresji z RRMS w stanie EDSS 0 – wówczas następuje progresja do EDSS 2 w SPMS oraz progresji z RRMS w stanie EDSS 9 – wówczas następuje progresja do EDSS 9 w SPMS. Wyjątki te wynikają ze wstruktury oryginalnego modelu, w którym dla SPMS przyjęto stany EDSS od 2 do 9.

Rejestr London Ontario

Dane z rejestru London Ontario pozwalają na określenie prawdopodobieństw przejść z postaci RRMS do postaci SPMS zależne od stopnia EDSS. Dane te wykorzystano w większości dotychczasowych przeprowadzonych analiz dla MS (m.in. ocenianych przez NICE i AOTMiT [9, 10, 13]).

Prawdopodobieństwo przejścia z RRMS do SPMS zostało obliczone zgodnie z podejściem przyjętym w analizie dla alemtuzumabu ocenianej przez NICE [9].

Obliczone prawdopodobieństwa przejść zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 5). W rejestrze London Ontario nie uwzględniono danych dla pacjentów z EDSS 0. W konsekwencji w niniejszej analizie założono, że w przypadku uwzględnienia danych z rejestru London Ontario, pacjenci z EDSS 0 nie mają możliwości przejścia do SPMS.

Tabela 5.
Naturalny przebieg choroby – dane z rejestru London Ontario – progresja z RRMS do SPMS

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

British Columbia Multiple Sclerosis

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

3.2.1.3. Progresja w ramach SPMS

Rejestr London Ontario

W ramach rejestru London Ontario dostępne są dane dot. przejść pacjentów między stanami EDSS w SPMS. Dane te wykorzystano we wcześniejszych analizach ekonomicznych dla MS [9, 10, 13]. Macierz przejść dla SPMS przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 6).

Tabela 6.
Naturalna progresja choroby – dane z rejestru London Ontario – progresja w ramach SPMS

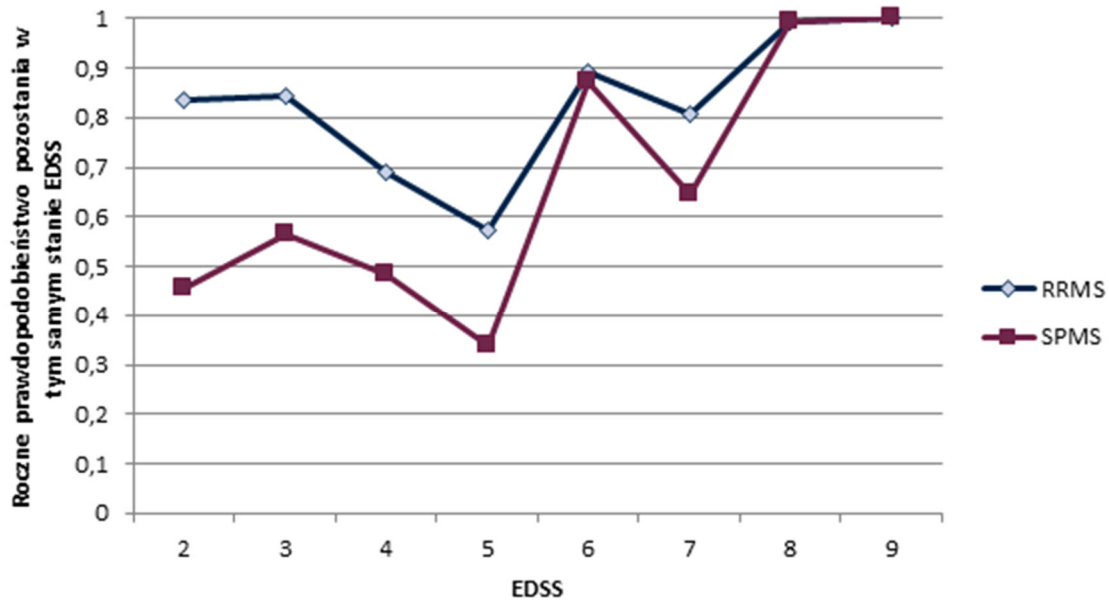
EDSS – Z	EDSS – Do									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
1	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
2	█	█	███	███	███	███	███	███	███	███
3	█	█	█	███	███	███	███	███	███	███
4	█	█	█	█	███	███	███	███	███	███
5	█	█	█	█	█	███	███	███	███	███
6	█	█	█	█	█	█	███	███	███	███
7	█	█	█	█	█	█	█	███	███	███
8	█	█	█	█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

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

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

Wykres 1.

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



British Columbia Multiple Sclerosis

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

3.2.1.4. Dane przyjęte w analizie

W analizach dla MS przeprowadzonych do 2014 roku (zatem przed publikacją wyników z bazy British Columbia MS) naturalna progresja choroby modelowana była w oparciu o dane z rejestru London Ontario [14]. Wykorzystanie tych danych wiąże się jednak z istotnymi ograniczeniami, które były przedstawione w ocenach analiz przedkładanych NICE, m.in.

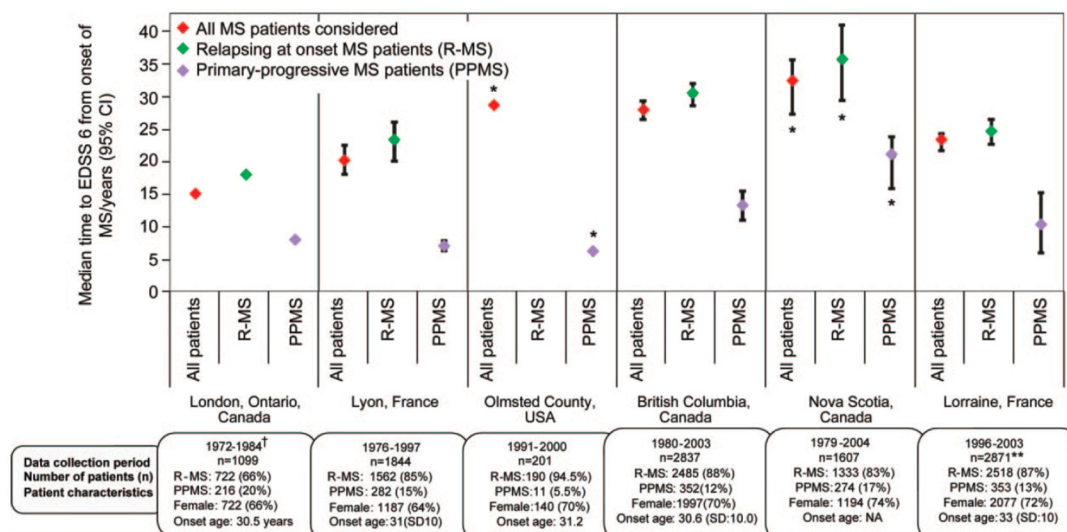
- dane z rejestru London Ontario zostały retrospektywnie zmodyfikowane w celu wykluczenia możliwości poprawy stanu zdrowia,
- dane zbierane były od lat 70. XX w, co oznacza, że mogą nie odzwierciedlać obecnego przebiegu choroby,
- rzeczywista progresja EDSS może być wolniejsza niż progresja z rejestru London Ontario [16–18].

Dane dla naturalnego przebiegu choroby dotyczą pacjentów, którzy nie stosowali leków modyfikujących przebieg choroby. W tym kontekście trudno uzasadnić, dlaczego dane zbierane w latach 70. XX wieku miałyby być przestarzałe w porównaniu do danych zbieranych do połowy lat 90. (przed pojawieniem się pierwszych leków modyfikujących przebieg choroby). Dane zebrane od połowy

lat 90. mogą być obciążone, jako że mogą istnieć czynniki, które są przyczyną braku terapii u pacjentów włączonych do baz (np. odmowa leczenia, nadwrażliwość na lek itp.). Czynniki te mogą wpływać na przebieg choroby i nie odzwierciedlać naturalnej progresji u pacjentów z MS. Z tego względu w niniejszej analizie nie rozważano zastosowania danych dla przebiegu choroby zebranych od połowy lat 90.

Na poniższym rysunku (Rysunek 2) przedstawiono mediany czasu od diagnozy MS do osiągnięcia EDSS 6 uzyskane z 6 różnych źródeł danych dla naturalnej progresji choroby dla RRMS, SPMS i PPMS (pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego). Dane zaczerpnięto z publikacji Tremlett 2010 [19]. Mediana ta różni się znacząco między badaniami (rozrzut od 15 do 32 lat). Dane z rejestru London Ontario dla pacjentów z RRMS wskazują na najkrótszą medianę (poniżej 20 lat dla wszystkich postaci choroby), natomiast dane dla pacjentów z RRMS z bazy British Columbia wskazują na jedną z najdłuższych median (ok. 30 lat dla RRMS i SPMS). Jednak dane dot. naturalnej progresji są trudne do porównania między badaniami ze względu na znaczną heterogeniczność w zakresie metodyki, okresu obserwacji, sposobu zbierania danych, charakterystyk pacjentów, definicji uwzględnionych punktów końcowych i metodyki analizy statystycznej.

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



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

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

W analizie podstawowej wykorzystano dane z bazy British Columbia, zgodnie z podejściem zastosowanym w oryginalnym modelu. W bazie tej dostępne są dane dla wszystkich EDSS 0–9

zebrane w sposób prospektywny. Ponadto uwzględniają one możliwość poprawy stanu EDSS w przeciwieństwie do danych z rejestru London Ontario.

Od momentu opublikowania badania Palace 2014, w analizach dla MS preferowane są dane dot. naturalnej progresji z bazy British Columbia [20–24]. Wybór danych z bazy British Columbia zamiast rejestru London Ontario został wprost określony jako jedna z głównych mocnych stron modelu dla daklizumabu ocenianego przez NICE [21].

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

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

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dane z rejestru London Ontario dla przejść między stanami EDSS w RRMS i SPMS, przy czym ze względu na brak danych odnośnie przejść pacjentów w stanie EDSS 0 w bazie London Ontario, dane w tym zakresie zostały uwzględnione na podstawie bazy British Columbia MS.

3.2.2. Rzuty choroby

Rzutowo-remisyjna natura MS została odzwierciedlona w modelu poprzez uwzględnianie możliwości wystąpienia rzutów choroby, z częstością zależną od stanu EDSS.

W rejestrze London Ontario nie raportowano danych dot. częstości rzutów w okresie dłuższym niż 2 lata. W modelach wcześniej ocenianych przez AOTMiT i NICE [13, 25] najczęściej wykorzystywano dane z publikacji Patzold 1982 [26] w kombinacji z danymi z UK MS Survey (Orme 2007 [27], Tyas 2007 [28]).

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

Dane dot. częstości rzutów zaprezentowano na poniższym wykresie (Wykres 2) i w tabeli (Tabela 7).

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

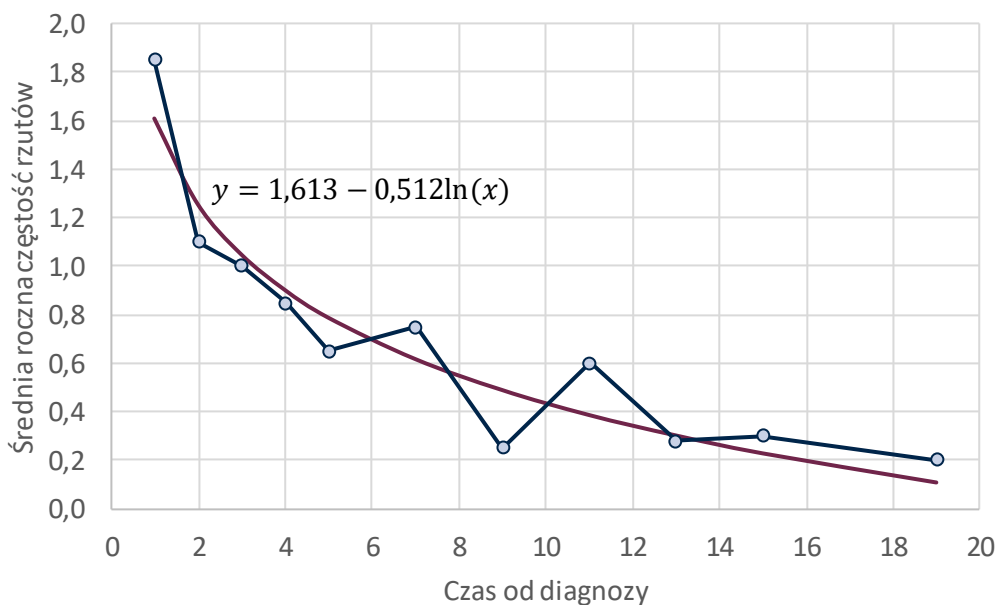


Tabela 7.
Zależność częstości rzutów od czasu od diagnozy – Patzold 1982

Czas od diagnozy [lata]	Roczna częstość rzutów – dane surowe	Roczna częstość rzutów – regresja
1	1,85	1,613
2	1,1	1,258
3	1	1,051
4	0,85	0,903
5	0,65	0,789
6-7	0,75	0,656
8-9	0,25	0,518
10-11	0,6	0,410
12-13	0,28	0,320
14-15	0,3	0,244
16+	0,2	0,136

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

Uwzględnione dane z badania UK MS Survey dotyczyły rozkładu liczby pacjentów włączonych do badania w zależności od czasu od diagnozy i stanu EDSS. W poniższej tabeli (Tabela 8) zaprezentowano wyniki badania UK MS Survey, zgodnie z analizą dla alemtuzumabu ocenianą przez NICE [9].

Tabela 8.
Liczba pacjentów w zależności od czasu od diagnozy i stanu EDSS – UK MS Survey

Postać	Skala PDSS	EDSS	Czas od diagnozy [lata]										
			1	2	3	4	5	6–7	8–9	10–11	12–13	14–15	16+
RRMS	0	0	2	2	1	2	6	6	3	2	0	1	3
	1	1	11	16	18	11	16	22	15	10	3	10	18
	2	2	11	16	7	17	14	13	19	19	9	5	22
	3	3	6	4	4	5	7	9	4	1	5	6	6
	4	4	6	15	7	12	13	24	8	13	6	2	17
	5	5	2	5	12	9	13	18	11	10	4	7	23
	6	6	2	3	3	5	2	6	11	2	2	6	20
	7	6,5	1	0	2	0	3	3	4	1	2	2	9
	8	7	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	3
	9	8	0	0	0	0	1	2	1	0	0	0	1
SPMS	10	9	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	2	2	0	0	0	1	2	2	0	0	0	0	5
	3	3	2	0	1	1	0	4	0	1	1	0	1
	4	4	1	2	3	3	0	6	6	2	6	1	7
	5	5	6	6	5	6	7	14	17	15	10	11	35
	6	6	3	5	8	14	11	20	23	21	17	14	74
	7	6,5	2	1	3	4	5	18	16	11	19	12	78
	8	7	0	1	0	0	3	8	10	9	7	8	63
	9	8	0	0	0	0	3	5	4	7	4	5	46
	10	9	0	0	0	0	0	1	2	1	2	0	2

PDSS – Patient Determined Disease Steps

Dane z badania Patzold 1982 skompilowano z danymi z UK MS Survey i uzyskano częstości rzutów w zależności od stanu EDSS i postaci MS. Ze względu na małą liczbę pacjentów w stanach EDSS wyższych niż 6,5 w badaniu UK MS Survey, częstość rzutów dla tych stanów została uśredniona, zarówno w RRMS, jak i SPMS. Ogólnie w RRMS wzrost EDSS wiąże się ze spadkiem częstości rzutów (jak wykazano w Patzold 1982), natomiast w SPMS częstość rzutów jest niższa niż w RRMS. Dane przyjęte w analizie zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 9).

Tabela 9.
Częstość rzutów – dane przyjęte w analizie

EDSS	Częstość rzutów	
	RRMS	SPMS
0	0,709	0
1	0,729	0
2	0,676	0,465

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

W analizie przyjęto czas trwania rzutu wynoszący 46 dni, zgodnie z analizą SchARR dla IFNB i GA [29] oraz innymi analizami ekonomicznymi dla MS [9, 10, 13].

3.2.3. Śmiertelność

Prawdopodobieństwo zgonu wyznaczono na podstawie danych o śmiertelności ogólnej w populacji polskiej (dane Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) [30]) i zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 10).

Tabela 10
Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
19	0,000700	0,000240	60	0,016130	0,006720
20	0,000770	0,000230	61	0,017540	0,007390
21	0,000820	0,000230	62	0,019070	0,008080
22	0,000860	0,000230	63	0,020750	0,008800
23	0,000900	0,000230	64	0,022550	0,009580
24	0,000950	0,000240	65	0,024410	0,010440
25	0,001000	0,000250	66	0,026250	0,011370
26	0,001040	0,000250	67	0,028040	0,012390
27	0,001090	0,000260	68	0,029780	0,013490
28	0,001150	0,000280	69	0,031550	0,014690
29	0,001230	0,000300	70	0,033420	0,016030
30	0,001320	0,000320	71	0,035480	0,017520
31	0,001420	0,000350	72	0,037780	0,019210
32	0,001520	0,000380	73	0,040290	0,021050
33	0,001610	0,000410	74	0,043130	0,023120
34	0,001700	0,000450	75	0,046290	0,025370

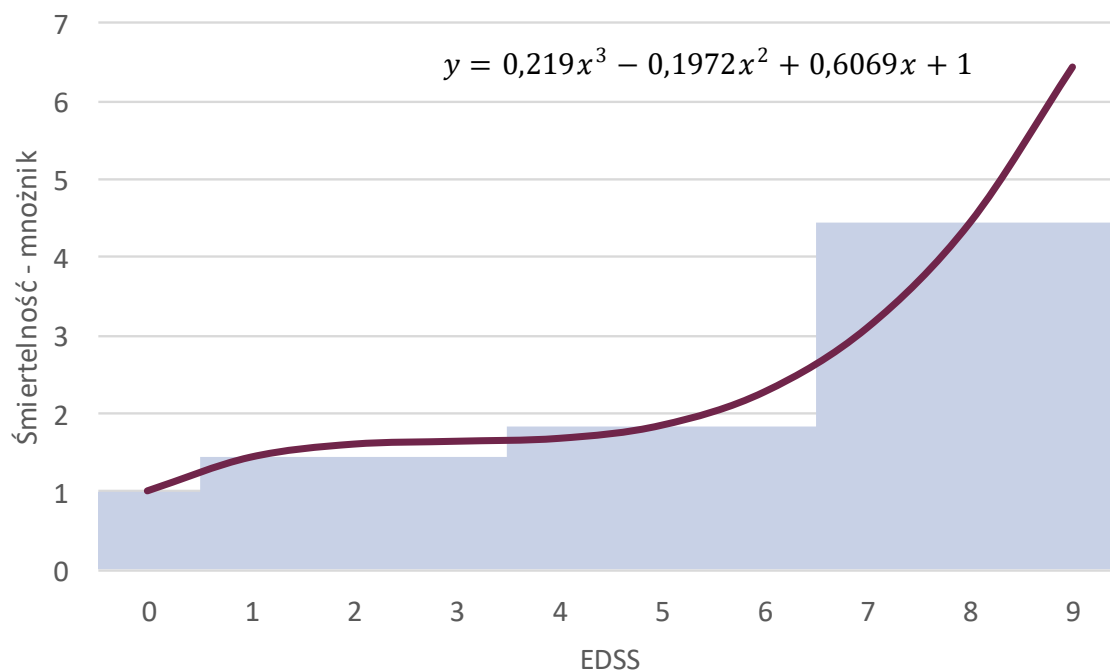
Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
35	0,001790	0,000500	76	0,049800	0,027760
36	0,001890	0,000550	77	0,053710	0,030370
37	0,002010	0,000600	78	0,058130	0,033380
38	0,002140	0,000660	79	0,063310	0,037100
39	0,002290	0,000730	80	0,069460	0,041860
40	0,002470	0,000800	81	0,076740	0,047940
41	0,002680	0,000890	82	0,085410	0,055640
42	0,002930	0,001000	83	0,095060	0,064630
43	0,003210	0,001130	84	0,105150	0,074410
44	0,003530	0,001270	85	0,115280	0,084530
45	0,003890	0,001440	86	0,125170	0,094710
46	0,004300	0,001610	87	0,135010	0,104970
47	0,004750	0,001800	88	0,145210	0,115630
48	0,005260	0,002000	89	0,156240	0,127110
49	0,005810	0,002200	90	0,168380	0,139620
50	0,006390	0,002410	91	0,182170	0,153860
51	0,007010	0,002640	92	0,196810	0,169070
52	0,007680	0,002880	93	0,212300	0,185280
53	0,008400	0,003170	94	0,228640	0,202470
54	0,009210	0,003500	95	0,245820	0,220650
55	0,010130	0,003890	96	0,263840	0,239790
56	0,011170	0,004340	97	0,282670	0,259880
57	0,012310	0,004850	98	0,302290	0,280880
58	0,013530	0,005430	99	0,322670	0,302760
59	0,014800	0,006060	100	0,343770	0,325460

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

Mnożniki te zostały uwzględnione w analizie dla natalizumabu ocenianej przez NICE [11], przy czym przyjęto, że łagodne MS oznacza EDSS 0–3, umiarkowane MS – EDSS 4–6 i ciężkie MS – EDSS 7–9. W analizie dla fingolimodu ocenianej przez NICE [12] na podstawie danych z badania Pokorski

1997 wyznaczono funkcję ilustrującą zależność między stanem EDSS i śmiertelnością, zgodnie z podejściem zastosowanym w publikacji Sadovnick 1992 [32] (Rysunek 3).

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



Uzyskane w ramach wskazanego dopasowania mnożniki zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 11). W przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy obliczeniach wykorzystano te wartości i założono, że śmiertelność jest taka sama niezależnie od postaci choroby (RRMS i SPMS). W celu przetestowania wpływu przyjętych założeń dot. śmiertelności na wyniki w ramach analizy wrażliwości uwzględniono mnożniki z publikacji Kingwell 2012 [33]. W publikacji tej przeanalizowano dane dla pacjentów z bazy British Columbia MS. Dane zebrano w latach 1980–2007 dla 6 917 chorych, z czego u 6 172 pacjentów w momencie diagnozy choroby wystąpiła postać RRMS. W badaniu tym nie wyróżniono wpływu stanu EDSS na śmiertelność.

Tabela 11.
Zależność śmiertelności od stanu EDSS – mnożniki – dane przyjęte w analizie

Wariant	EDSS									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Analiza podstawowa	1,00	1,43	1,60	1,64	1,67	1,84	2,27	3,10	4,45	6,45
Analiza wrażliwości	2,87	2,87	2,87	2,87	2,87	2,87	2,87	2,87	2,87	2,87

3.3. Skuteczność interwencji

Dane dotyczące wpływu stosowanych interwencji na przebieg choroby określono na podstawie analizy klinicznej [2]. W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie pośrednie metodą MTC, na podstawie którego określono współczynniki hazardu względnego (*hazard ratio*, HR) dla progresji choroby oraz ilorazu częstości (*rate ratio*, RR) dla częstości rzutów dla uwzględnionych interwencji względem placebo (odpowiadającemu naturalnemu przebiegowi choroby). Ze względu na brak danych wskazujących na zmniejszanie się efektów terapeutycznych w czasie (zarówno dla OKR, jak i komparatorów) założono, że skuteczność terapii jest stała w czasie. Podobne założenie przyjęto w ramach innych analiz dla MS ocenianych przez NICE i AOTMiT [9–11, 13, 21].

3.3.1. Progresja choroby

Utrwaloną progresję niesprawności zdefiniowano jako utrzymujący się przez 12 tygodni (CDP12) lub 24 tygodnie (CDP24) wzrost wyniku w skali EDSS. W analizie wykorzystano wyniki dla CDP12 ze względu na wyższą precyzję wyników MTC dla tego punktu końcowego związaną z większą ilością danych dla komparatorów i krótszymi przejściami dla porównań z OKR w ramach sieci. Ponadto analiza wyników badań dla komparatorów wskazuje, że dla większości z nich uzyskano przewagę względem placebo (PLC) jedynie w odniesieniu do CDP12, a dla CDP24 różnice nie były istotne statystycznie, podczas gdy wyniki dla OKR były spójne w przypadku obu parametrów i świadczyły o jego przewadze nad aktywnym komparatorem tj. IFNB-1a-SC.

Wyniki analizy MTC dla CDP12 zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 12).

Tabela 12.
Wyniki MTC w zakresie CDP12

Porównanie	HR [CI _{95%}]
OKR vs IFNB-1a-IM	0,52 [0,33; 0,80]
OKR vs IFNB-1a-SC	0,60 [0,45; 0,81]
OKR vs IFNB-1b-SC	0,49 [0,29; 0,82]
OKR vs GA	0,49 [0,30; 0,81]
OKR vs DMF	0,57 [0,35; 0,95]
OKR vs peg-IFNB-1a	0,61 [0,33; 1,13]
OKR vs TERI	0,55 [0,34; 0,90]

PLC – placebo

Wyniki analizy MTC wskazują, że terapia OKR jest istotnie statystycznie bardziej skuteczna w zakresie redukcji tempa progresji niesprawności w porównaniu z wszystkimi komparatorami poza peg-IFNB-1a. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w związku z brakiem różnic między OKR i peg-IFNB-1a w tym zakresie powinna zostać przeprowadzona analiza wrażliwości zakładająca brak różnic między tymi interwencjami. Niemniej jednak brak istotnej statystycznie różnicy dla porównania z peg-IFNB-1a

jest najpewniej spowodowany ograniczeniami metodycznymi tego porównania lub badań dla peg-IFNB-1a włączonych do MTC. Takie przypuszczenie jest zasadne w świetle wyników MTC, gdzie stwierdzono brak różnic w zakresie CDP12 między wszystkimi komparatorami, w szczególności między peg-IFNB-1a i pozostałymi interwencjami. W konsekwencji odstąpiono od przeprowadzenia analizy wrażliwości w tym zakresie.

Ze względu na strukturę modelu w obliczeniach uwzględniono współczynniki HR wyznaczone względem placebo (PLC) – por. Tabela 13.

Tabela 13.
Wyniki MTC w zakresie CDP12 – HR względem PLC

Porównanie	HR [CI _{95%}]
OKR vs PLC	0,38 [0,25; 0,59]
IFNB-1a-IM vs PLC	0,74 [0,54; 1,01]
IFNB-1a-SC vs PLC	0,63 [0,46; 0,87]
INFB-1b-SC vs PLC	0,78 [0,58; 1,04]
GA vs PLC	0,78 [0,60; 1,00]
DMF vs PLC	0,67 [0,51; 0,86]
peg-IFNB-1a vs PLC	0,62 [0,40; 0,97]
TERI vs PLC	0,70 [0,54; 0,89]

CI – przedział ufności (*confidence interval*)

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono krańcowe wartości z wyznaczonych przedziałów ufności (wariant minimalny i maksymalny), przy czym w przypadku gdy górny kraniec przedziału ufności był większy niż 1, w wariacie maksymalnym przyjęto wartość 1 (interwencja nie jest gorsza niż PLC). W poniższej tabeli (Tabela 14) zestawiono wartości uwzględnione w analizie.

Tabela 14.
Efektywność terapii – CDP12 – dane przyjęte w analizie

Porównanie	HR		
	Scenariusz podstawowy	Analiza wrażliwości – wariant minimalny	Analiza wrażliwości – wariant maksymalny
OKR vs PLC	0,38	0,25	0,59
IFNB-1a-IM vs PLC	0,74	0,54	1,00
IFNB-1a-SC vs PLC	0,63	0,46	0,87
INFB-1b-SC vs PLC	0,78	0,58	1,00
GA vs PLC	0,78	0,60	1,00
DMF vs PLC	0,67	0,51	0,86
peg-IFNB-1a vs PLC	0,62	0,40	0,97
TERI vs PLC	0,70	0,54	0,89

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

- progresja w ramach RRMS – uwzględniono oszacowane w ramach analizy klinicznej współczynniki hazardu względnego dla utrwalonej progresji niesprawności (CDP) dla porównania danej interwencji względem placebo i skompilowano je z macierzami przejść dla naturalnej progresji,
- progresja z RRMS do SPMS – przyjęto, że korzyść ze stosowania interwencji jest o połowę mniejsza niż korzyść w zakresie zmniejszenia tempa progresji w ramach RRMS (podejście zgodne z innymi analizami dla RRMS ocenianymi przez AOTMiT i NICE),
- progresja w ramach SPMS – założono, że terapia nie wpływa na tempo progresji.

3.3.2. Rzuty choroby

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

Wyniki analizy MTC dla ARR zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 15).

Tabela 15.
Wyniki MTC w zakresie ARR

Porównanie	RR [CI _{95%}]
OKR vs IFNB-1a-IM	0,44 [0,36; 0,54]
OKR vs IFNB-1a-SC	0,53 [0,46; 0,62]
OKR vs IFNB-1b	0,53 [0,42; 0,65]
OKR vs GA	0,56 [0,43; 0,73]
OKR vs DMF	0,73 [0,57; 0,92]
OKR vs peg-IFNB-1a	0,57 [0,42; 0,77]
OKR vs TERI	0,55 [0,44; 0,68]

Wyniki analizy MTC wskazują na istotną statystycznie różnicę między OKR i wszystkimi komparatorami w zakresie redukcji częstości rzutów. Ze względu na strukturę modelu w obliczeniach uwzględniono współczynniki RR wyznaczone względem placebo (PLC) – por. Tabela 16.

Tabela 16.
Wyniki MTC w zakresie ARR – RR względem PLC

Porównanie	HR [CI _{95%}]
OKR vs PLC	0,37 [0,30; 0,45]
IFNB-1a-IM vs PLC	0,82 [0,75; 0,91]

Porównanie	HR [CI _{95%}]
IFNB-1a-SC vs PLC	0,69 [0,59; 0,79]
INFB-1b-SC vs PLC	0,69 [0,63; 0,76]
GA vs PLC	0,66 [0,55; 0,78]
DMF vs PLC	0,50 [0,44; 0,58]
peg-IFNB-1a vs PLC	0,64 [0,52; 0,80]
TERI vs PLC	0,67 [0,60; 0,73]

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono krańcowe wartości z wyznaczonych przedziałów ufności (wariant minimalny i maksymalny). W poniższej tabeli (Tabela 17) zestawiono wartości uwzględnione w analizie.

Tabela 17.
Efektywność terapii – ARR – dane przyjęte w analizie

Porównanie	RR		
	Scenariusz podstawowy	Analiza wrażliwości – wariant minimalny	Analiza wrażliwości – wariant maksymalny
OKR vs PLC	0,37	0,30	0,45
IFNB-1a-IM vs PLC	0,82	0,75	0,91
IFNB-1a-SC vs PLC	0,69	0,59	0,79
INFB-1b-SC vs PLC	0,69	0,63	0,76
GA vs PLC	0,66	0,55	0,78
DMF vs PLC	0,50	0,44	0,58
peg-IFNB-1a vs PLC	0,64	0,52	0,80
TERI vs PLC	0,67	0,60	0,73

3.3.3. Śmiertelność

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

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

3.4. Przerwanie terapii

Zgodnie z zapisami programu B.29 oraz proponowanymi zapisami dla OKR w ramach tego programu, po każdym 12 miesiącach leczenia w programie stosowana terapia może być przedłużona na kolejne 12 miesięcy u pacjentów niespełniających określonych kryteriów wyłączenia i określonych kryteriów nieskuteczności. Leczenie powinno być stosowane u pacjenta tak długo, jak długo osiągnana jest skuteczność kliniczna oraz nie wystąpią kryteria wyłączenia.

Kryteria wyłączenia obejmują:

1. przejście w postać wtórnie postępującą (SPMS) – pogorszenie w skali EDSS o 1 pkt w ciągu 12 miesięcy nie związane z aktywnością rzutową;
2. stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej 5,0 (w trakcie remisji);
3. pojawienie się przeciwwskazań do leczenia wymienionych w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL).

Kryteria nieskuteczności obejmują:

1. stwierdzenie liczby i ciężkości rzutów:
 - a. 2 lub więcej rzutów umiarkowanych, lub
 - b. 1 ciężki rzut po pierwszych 6 miesiącach;
2. obecność zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego, gdy stwierdza się jedno z poniższych:
 - a. więcej niż jedna nowa zmiana Gd+,
 - b. więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2.

Ponadto w programie możliwa jest zamiana leku w przypadku:

- wystąpienia objawów niepożądanych, albo
- jeżeli w opinii lekarza prowadzącego terapię zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta, albo
- w przypadku częściowej nieskuteczności terapii definiowanej jako wystąpienie jednego z kryteriów wymienionych wyżej.

Przerwanie terapii w modelu określono na podstawie 3 parametrów:

- progresja z RRMS do SPMS,
- progresja w ramach RRMS do stanu EDSS powyżej określonego progu,
- przerwanie z innych przyczyn (w tym z powodu zdarzeń niepożądanych).

W celu maksymalnego odzwierciedlenia kryteriów przerywania leczenia w programie B.29 w analizie uwzględniono przerywanie leczenia:

- w przypadku progresji do SPMS (zgodnie z uwzględnionymi macierzami przejść dla naturalnego przebiegu choroby skorygowanymi parametrami efektywności),

- w przypadku progresji do stanu EDSS ≥ 6 (zgodnie z uwzględnionymi macierzami przejść dla naturalnego przebiegu choroby skorygowanymi parametrami efektywności),
- zgodnie z odsetkami przerywania terapii z dowolnej przyczyny (na podstawie wyników MTC przeprowadzonej w ramach analizy klinicznej).

Przyjęte kryteria dotyczące przerywania w przypadku progresji do SPMS lub do EDSS ≥ 6 odzwierciedlają dokładnie kryteria zapisane w programie B.29, natomiast brak jest szczegółowych danych w badaniach klinicznych pozwalających na określenie odsetków pacjentów, u których występuje nieskuteczność lub częściowa nieskuteczność terapii zgodnie z definicją określoną w programie B.29. W konsekwencji założono, że przerywanie z powodu nieskuteczności terapii, jak również w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych lub decyzją lekarza odzwierciedlać będą dane z badań odnośnie całkowitego zaprzestania leczenia. Podobne podejście stosowano w innych analizach ocenianych przez AOTMiT [13, 34, 35].

Dane odnośnie przerywania leczenia z dowolnej przyczyny zaczerpnięto z analizy klinicznej. Wyniki porównania pośredniego metodą MTC w zakresie analizowanego punktu końcowego zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 18).

Tabela 18.
Wyniki MTC w zakresie zaprzestania terapii z jakiegokolwiek przyczyny

Porównanie	OR [CI _{95%}]
IFNB-1a-IM vs OKR	1,65 [0,97; 2,81]
IFNB-1a-SC vs OKR	1,85 [1,42; 2,43]
IFNB-1b-SC vs OKR	0,84 [0,52; 1,36]
GA vs OKR	1,05 [0,70; 1,58]
DMF vs OKR	1,15 [0,73; 1,79]
peg-IFNB-1a vs OKR	2,40 [1,35; 4,29]
TERI vs OKR	1,33 [0,85; 2,08]

OR – iloraz szans (*Odds Ratio*)

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono krańcowe wartości z wyznaczonych przedziałów ufności (wariant minimalny i maksymalny). W związku z brakiem istotnych statystycznie różnic między OKR a komparatorami w zakresie przerywania terapii, zgodnie z wytycznymi AOTMiT powinna zostać przeprowadzona analiza wrażliwości uwzględniająca brak różnic między interwencjami. Niemniej jednak uwzględnione warianty minimalny i maksymalny analizy wrażliwości obejmują szeroki zakres zmienności analizowanego parametru, zawierający również wartość OR = 1 odzwierciedlającą brak różnic. W konsekwencji odstąpiono od przeprowadzania dodatkowego wariantu analizy wrażliwości. W poniższej tabeli (Tabela 19) zestawiono wartości uwzględnione w analizie.

Tabela 19.
Przerywanie terapii – warianty analizy

Porównanie	OR		
	Scenariusz podstawowy	Analiza wrażliwości – wariant minimalny	Analiza wrażliwości – wariant maksymalny
IFNB-1a-IM vs OKR	1,65	0,97	2,81
IFNB-1a-SC vs OKR	1,85	1,42	2,43
IFNB-1b-SC vs OKR	0,84	0,52	1,36
GA vs OKR	1,05	0,70	1,58
DMF vs OKR	1,15	0,73	1,79
peg-IFNB-1a vs OKR	2,40	1,35	4,29
TERI vs OKR	1,33	0,85	2,08

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

1. Na podstawie badań OPERA I i OPERA II określono prawdopodobieństwo przerywania terapii z dowolnego powodu dla OKR – 88% pacjentów ukończyło 96-tygodniową terapię w badaniu, co przekłada się na roczne ryzyko przerywania leczenia na poziomie 6,19%.
2. Skompilowano uzyskane w wyniku analizy MTC ilorazy szans dla porównania z poszczególnymi komparatorami z prawdopodobieństwem przerywania terapii dla OKR.
3. Obliczono roczne prawdopodobieństwa przerywania terapii z zastosowaniem poszczególnych komparatorów.

Dane uwzględnione w modelu zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 20).

Tabela 20.
Roczne prawdopodobieństwo przerywania terapii – dane uwzględnione w analizie

Lek	Roczne prawdopodobieństwo przerywania terapii		
	Scenariusz podstawowy	Analiza wrażliwości – wariant minimalny	Analiza wrażliwości – wariant maksymalny
OKR	6,19%	6,19%	6,19%
IFNB-1a-IM	9,65%	6,02%	14,97%
IFNB-1a-SC	10,64%	8,47%	13,33%
IFNB-1b-SC	5,28%	3,37%	8,15%
GA	6,47%	4,46%	9,30%
DMF	7,02%	4,63%	10,35%
peg-IFNB-1a	13,20%	8,10%	20,57%
TERI	8,00%	5,34%	11,74%

Założono, że pacjenci po przerwaniu terapii OKR lub komparatorami nie będą stosować kolejnej linii leczenia lekami modyfikującymi przebieg choroby, podobnie jak w oryginalnym modelu. Takie podejście pozwala na oszacowanie kosztów i efektów zdrowotnych wynikających bezpośrednio z porównywanych interwencji. Ponadto, ze względu na mnogość dostępnych terapii, różnice w kryteriach rozpoczęcia leczenia poszczególnymi lekami (tj. kryteria umożliwiające zmianę leczenia w programie B.29 lub przejście do programu B.46) i możliwość stosowania sekwencji składających się z kilku kolejnych substancji, precyzyjne oszacowanie kosztów i efektów zdrowotnych związanych z leczeniem sekwencyjnym jest niemożliwe.

Podobne podejście (brak uwzględnienia sekwencyjnego leczenia) zastosowano w szeregu innych analiz dla MS ocenianych przez AOTMiT [35–38] i NICE [21–23, 25]. Ponadto, w ramach rekomendacji dot. stosowania TERI [10], NICE wskazał, że podstawowym wariantem w przypadku oceny efektywności kosztowej terapii stosowanych w MS powinno być porównanie pojedynczych leków (zamiast sekwencji terapii) ze względu na:

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

3.5. Zdarzenia niepożądane

W ramach analizy klinicznej stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych (AE, *adverse events*) ogółem dla porównania bezpośredniego OKR i IFNB-1a-SC oraz brak istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych dla porównania OKR ze wszystkimi uwzględnionymi komparatorami (porównanie przeprowadzone metodą MTC). W konsekwencji w analizie podstawowej nie uwzględniono występowania AE.

W ramach analizy wrażliwości testowano skrajny, konserwatywny wariant, w którym uwzględniono występowanie AE jedynie dla terapii OKR. Uwzględniono przy tym te zdarzenia, dla których prawdopodobieństwo wystąpienia w ciągu roku określone na podstawie badań klinicznych dla OKR jest większe niż 5%. W tabeli poniżej zamieszczono przyjęte prawdopodobieństwa wystąpienia poszczególnych AE w ciągu 2 lat (na podstawie badań OPERA I i OPERA II) oraz obliczone wartości rocznego prawdopodobieństwa (Tabela 21).

Tabela 21.
AE związane z leczeniem OKR uwzględnione w analizie wrażliwości

Zdarzenie	Prawdopodobieństwo wystąpienia w ciągu 2 lat	Prawdopodobieństwo wystąpienia w ciągu roku
Odsetek pacjentów z min. 1 reakcją związaną z infuzją	34,3%	18,9%
Zapalenie nosogardzieli	14,8%	7,7%

Zdarzenie	Prawdopodobieństwo wystąpienia w ciągu 2 lat	Prawdopodobieństwo wystąpienia w ciągu roku
Infekcja górnych dróg oddechowych	15,2%	7,9%
Ból głowy	11,3%	5,8%
Infekcja dróg moczowych	11,6%	6,0%

3.6. Użyteczności stanów zdrowia

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

- użyteczność związana z zaawansowaniem choroby mierzonym według skali EDSS wśród pacjentów z RRMS oraz SPMS,
- spadek użyteczności podczas rzutu choroby,
- spadek użyteczności stanu zdrowia opiekunów (tylko z perspektywy społecznej),
- spadek użyteczności związany z AE.

W ramach badań OPERA I i OPERA II analizowano jakość życia pacjentów z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D-3L [39]. Przeprowadzono 5 118 pomiarów u 1 612 pacjentów. Analizę użyteczności przeprowadzono z wykorzystaniem regresyjnego modelu (*repeated measures linear model*), w ramach którego określono zależność między użytecznością stanu zdrowia, a wiekiem, płcią, stanem EDSS, wystąpieniem rzutu w ciągu poprzedzających 30 dni i regionu. W poniższej tabeli zestawiono oszacowany wpływ poszczególnych zmiennych na wartość użyteczności (Tabela 22). Do badań OPERA I i OPERA II nie włączono pacjentów z EDSS wyższym niż 7, zatem brak jest danych z tych badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia dla takich pacjentów.

Tabela 22.
Wpływ uwzględnionych zmiennych na użyteczności stanów zdrowia – wyniki badania OPERA I i OPERA II

Stan	Wielkość efektu ^a	SE	p-wartość
EDSS 0-0,5	0,884	0,016	< 0,0001
EDSS 1-1,5	0,847	0,008	< 0,0001
EDSS 2-2,5	0,774	0,007	< 0,0001
EDSS 3-3,5	0,708	0,008	< 0,0001
EDSS 4-4,5	0,647	0,010	< 0,0001
EDSS 5-5,5	0,604	0,013	< 0,0001
EDSS 6-6,5	0,494	0,021	< 0,0001
EDSS 7-7,5	0,442	0,099	0,0018
Płeć [mężczyzna]	-0,029	0,009	0,0007
Wiek [zmiana na każde 10 lat]	-0,010	0,005	0,0298
Region – USA	-0,054	0,009	< 0,0001

Stan	Wielkość efektu ^a	SE	p-wartość
Rzut	-0,101	0,020	< 0,0001

a) wartości referencyjne względem 37-letniej kobiety, spoza USA, bez rzutów w okresie poprzedzających 30 dni
SE – błąd standardowy

Na podstawie wpływu poszczególnych zmiennych na użyteczności stanów zdrowia określonego na podstawie wyników badań OPERA I i OPERA II oszacowano średnie wartości użyteczności dla stanów EDSS odpowiadające charakterystykom populacji włączonej do tych badań (wiek 37 lat, 66% kobiet, 75% pacjentów spoza USA, brak rzutów w okresie 30 dni poprzedzających włączenie do badania). Uzyskane wartości użyteczności przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 23).

Tabela 23.
Użyteczności stanów zdrowia – wyniki badania OPERA I i OPERA II

Stan	Liczba pomiarów / liczba pacjentów	Użyteczność	SE
EDSS 0-0,5	197 / 102	0,881	0,015
EDSS 1-1,5	1 143 / 481	0,844	0,007
EDSS 2-2,5	1 518 / 673	0,770	0,006
EDSS 3-3,5	1 135 / 540	0,705	0,007
EDSS 4-4,5	714 / 333	0,644	0,009
EDSS 5-5,5	307 / 157	0,600	0,013
EDSS 6-6,5	100 / 54	0,491	0,021
EDSS 7-7,5	4 / 2	0,438	0,099

W celu określenia użyteczności stanów zdrowia w niniejszej analizie wykorzystano wyniki przeglądu systematycznego przeprowadzonego na potrzeby analizy ekonomicznej dla OKR w populacji pacjentów RRMS po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu ocenianej przez AOTMiT w 2018 roku [35]. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [4], jeżeli odnaleziony przegląd systematyczny użyteczności nie budzi wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania), jest aktualny (do 5 lat od momentu publikacji) i zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu, można zaniechać dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań dotyczących użyteczności. Przegląd systematyczny bazy PubMed [40] na potrzeby wspomnianej analizy dla OKR przeprowadzono 27 września 2017 roku.

Przeprowadzone przeszukanie pozwoliło na zidentyfikowanie badań, w których bezpośrednio wyznaczono użyteczności stanów zdrowia za pomocą metody handlowania czasem (TTO, ang. *time trade off*) lub metodą loterii (SG, ang. *standard gamble*). Uwzględniono również badania, w których jakość życia oceniono za pomocą kwestionariusza EQ-5D (EuroQol 5D), SF-6D (*Short Form 6D*) lub kwestionariusza HUI (*Health Utilities Index*). Kwestionariusze te pozwalają na bezpośrednie wyznaczenie wartości użyteczności i są jednymi z najczęściej stosowanych w badaniach dotyczących jakości życia. Na etapie selekcji abstraktów nie odrzucano również badań, w których wykorzystano

kwestionariusz SF-36 (*Short Form 36*), ponieważ dane z tego kwestionariusza umożliwiają wyznaczenie wartości użyteczności z zakresu 0–1 przy użyciu odpowiednich algorytmów (np. Brazier 2002 [41]). Jednakże ze względu na wystarczającą ilość danych uzyskanych innymi metodami, finalnie w analizie nie uwzględniono badań, w których zastosowano tę metodę oceny jakości życia.

W kolejnych rozdziałach opisano dane odnalezione w ramach przeprowadzonego przeszukania.

3.6.1. Użyteczność stanów zdrowia w zależności od EDSS

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

W ramach przeszukania odnaleziono 11 publikacji z 2006 roku (Kobelt 2006 [42]) składających się na jedno, kompleksowe opracowanie dotyczące kosztów stwardnienia rozsianego oraz jakości życia pacjentów zamieszkujących kraje europejskie. W ramach tego badania przeanalizowano dane z 10 państw (Austria [43], Belgia [44], Szwecja [45], Niemcy [46], Włochy [47], Holandia [48], Hiszpania [49], Szwajcaria [50], Wielka Brytania [51] i Francja [52]), zebrane dla łącznej liczby ponad 14,5 tys. pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. W każdym z analizowanych państw zastosowano metodę pośrednią badania jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D.

Ponadto zidentyfikowano cykl 17 publikacji z 2017 roku dotyczących kosztów stwardnienia rozsianego oraz jakości życia pacjentów z 16 krajów europejskich dla łącznej liczby ponad 16,8 tys. pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (Kobelt 2017 [53]). Badaniem zostały objęte następujące państwa: Włochy [54], Austria [55], Rosja [56], Szwecja [57], Szwajcaria [58], Belgia [59], Niemcy [60], Czechy [61], Francja [62], Hiszpania [63], Węgry [64], Dania [65], Portugalia [66], Wielka Brytania [67], Holandia [68] oraz Polska [69]). W każdym z tych państw zastosowano metodę pośrednią badania jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D z wykorzystaniem norm brytyjskich [70].

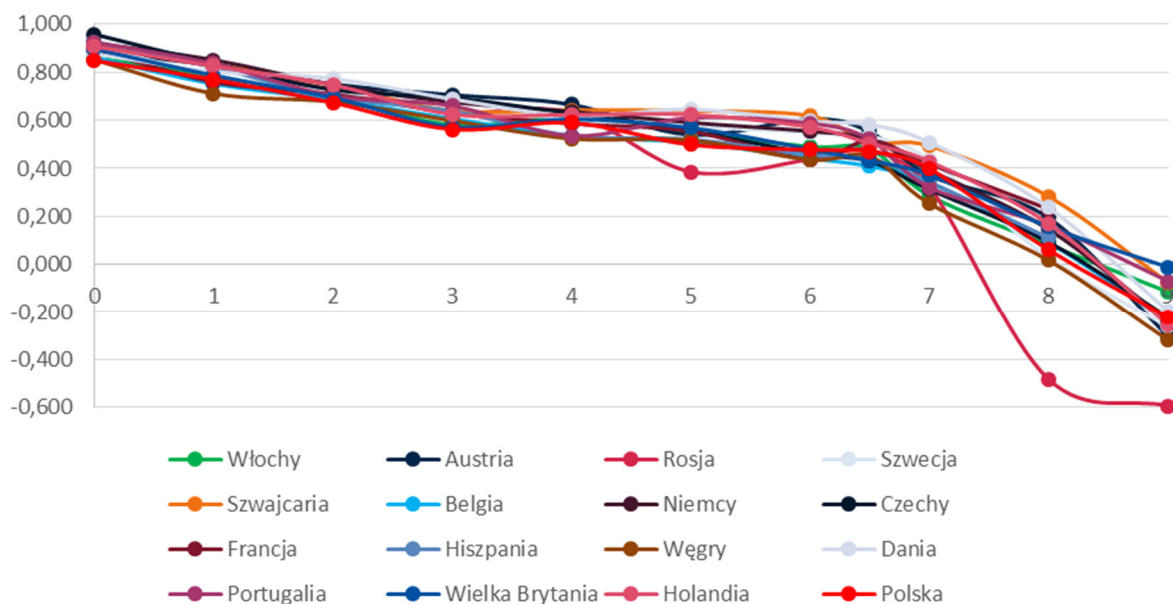
Zestaw danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym opracowanych w cyklu publikacji Kobelt 2017 [53] stanowi aktualizację danych z cyklu Kobelt 2006 [42], dlatego w dalszej części rozdziału przedstawiono szczegółowe dane dla poszczególnych państw jedynie z nowszego opracowania. Dane źródłowe wraz z wynikami uśrednionymi dla użyteczności zgodnych z normami brytyjskimi przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 24) oraz na poniższym wykresie (Wykres 3). Wyniki uzyskane w poszczególnych krajach są względnie spójne.

Tabela 24.
Użyteczności EQ-5D stanów zdrowia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Europie (Kobelt 2017)

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

a) Selmaj 2017

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



Dane dotyczące użyteczności w zależności od EDSS dla polskich pacjentów ze stwardnieniem rozsianym zostały zawarte w publikacji Selmaj 2017. W ramach badania prezentowano użyteczności dla całej grupy pacjentów, bez wyszczególnienia RRMS oraz SPMS. Odsetek pacjentów z RRMS w badanej grupie 411 polskich pacjentów wynosił 64%. Przedstawiono tam wartości zarówno z uwzględnieniem brytyjskich norm użyteczności (Dolan 1996 [70]), jak i polskich (Golicki 2010 [71, 72]) (Tabela 25).

Tabela 25.
Użyteczności EQ-5D dla wyróżnionych stanów zdrowia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Polsce (Selmaj 2017)

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

a) wyznaczono jako średnią wartość użyteczności dla EDSS 6 (0,667) i EDSS 6,5 (0,666); b) wyznaczono jako średnią wartość użyteczności dla EDSS 6 (0,478) i EDSS 6,5 (0,471)

W ramach przeprowadzonego przeszukania odnaleziono także badanie Orme 2007 [27] przeprowadzone w Wielkiej Brytanii, w ramach którego stworzono model zależności użyteczności od EDSS, typu MS, płci, czasu od diagnozy oraz wykształcenia na podstawie danych uzyskanych z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D oraz norm brytyjskich. Badanie to stanowiło źródło danych dla użyteczności stanów zdrowia w szeregu analiz ekonomicznych dla RRMS, w tym również ocenianych przez AOTMI i NICE [9–11, 13, 23, 25]. Wartości współczynników regresji z badania Orme 2007 przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 26).

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

Parametr	Współczynnik	95% przedział ufności
Wartość bazowa (RRMS)	0,870	[0,782; 0,958]
EDSS 1	-0,071	[-0,165; 0,023]
EDSS 2	-0,165	[-0,259; -0,072]
EDSS 3	-0,296	[-0,398; -0,195]
EDSS 4	-0,260	[-0,354; -0,167]
EDSS 5	-0,352	[-0,444; -0,260]
EDSS 6	-0,412	[-0,505; -0,319]
EDSS 6,5	-0,408	[-0,502; -0,314]
EDSS 7–7,5	-0,573	[-0,670; -0,477]
EDSS 8–8,5	-0,919	[-1,017; -0,820]
EDSS 9–9,5	-1,065	[-1,210; -0,919]
Rzut	-0,071	[-0,096; -0,046]
SPMS	-0,045	[-0,076; -0,014]

Poza wymienionymi w tabeli uwzględniono wpływ takich czynników jak płeć męska, czas od diagnozy, pierwotnie postępującej postaci choroby oraz poziom wykształcenia

Ponadto odnaleziono 22 innych publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym z podziałem na kategorie skali EDSS. Wartości użyteczności stanów zdrowia raportowane w wymienionych badaniach przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 27).

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

Publikacja	Metoda pomiaru	Punktacja w skali EDSS																			
		0	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6	6,5	7	7,5	8	8,5	9		
EQ-5D																					
Ahmad 2017 [73]	EQ-5D-3L	0,69 (EDSS 0–3,5)						0,50 (EDSS 4–6)						0,35 (EDSS 6,5–9,5)							
Brola 2016 [74]	EQ-5D	0,78 (EDSS 0–3,5)						0,58 (EDSS 4–9)													
Fisk 2005 [75]	EQ-5D ^a	–	0,80	0,77	0,73	0,71	0,68	0,71	0,73	0,70	0,67	0,66	0,64	0,62	0,59	0,31	0,02	0,06	0,09		
Fogarty 2013 [76]	EQ-5D-5L	0,88	0,80	–	0,75	–	0,67	–	0,61	–	0,54	–	0,46	–	0,31	–	-0,09	–	-0,22		
Hawton 2016 [77]	RRMS ^f	0,897	0,763	–	0,719	–	0,523	–	0,596	–	0,438	–	0,502	–	–	–	–	–	–		
	SPMS ^f	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0,481	–	0,397	–	0,021	–	–		
	Wszyscy pacjenci ^g	0,846	0,762	–	0,711	–	0,608	–	0,609	–	0,531	–	0,496	–	0,392	–	0,025	–	–		
Kobelt 2006 [42]	EQ-5D ^h	0,85 (EDSS 0–1)		–	0,71	–	0,61	–	0,60	–	0,55	–	0,50	–	0,35	–	0,08 (EDSS 8–9)				
Kobelt 2017 [53]	EQ-5D ⁱ	0,903	0,811	–	0,724	–	0,650	–	0,606	–	0,570	–	0,525	0,497	0,384	–	0,122	–	-0,213		
Orme 2007 [27]	RRMS	0,870	0,799	–	0,705	–	0,574	–	0,610	–	0,518	–	0,458	0,462	0,297	–	-0,049	–	-0,195		
	SPMS	0,825	0,754	–	0,660	–	0,529	–	0,565	–	0,473	–	0,413	0,417	0,252	–	-0,094	–	-0,240		
Karampampa 2012 [78]	EQ-5D	0,767 (EDSS 0–3)						–	0,569 (EDSS 4–6,5)						0,275 (EDSS 7–9)						
Kobelt 2000 [79]	EQ-5D	0,677 (EDSS ≤3)						0,534 (EDSS 3,5-4)			0,544 (EDSS 4,5-5)			0,496 (EDSS 5,5-6)			0,333	0,210	-0,027 (EDSS ≥7)		
Moore 2004 [80]	EQ-5D	–	–	–	–	–	0,74 (EDSS 3–6)						0,59 (EDSS >6)								

Publikacja	Metoda pomiaru	Punktacja w skali EDSS																	
		0	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6	6,5	7	7,5	8	8,5	9
Pentek 2012 [81]	EQ-5D ^a	0,82	0,71(EDSS 0,5–1,5)			0,60(EDSS 2–3,5)			0,50(EDSS 4–6,5)			–	–	–	–	–	–	–	–
Parkin 2000 [82]	EQ-5D	–	–	–	–	–	0,71	–	0,66	–	0,52	–	0,49	–	–	0,35	–	–	–
Putzki 2009 [83]	EQ-5D	0,87	0,84	–	0,77	–	0,68	–	0,65	–	0,59	–	0,51	–	0,35 (EDSS ≥7)				
Reese 2013 [84]	EQ-5D ^a	0,82	0,92	0,88	0,85	0,86	0,84	0,83	0,77	0,74	0,66	0,70	0,56	0,50	–	–	–	–	–
Ruutiainen 2016 [85]	EQ-5D	0,951	0,878	–	0,751	–	0,700	–	0,686	–	0,587	–	0,596	0,483	0,431	–	0,143	–	0,143
Svendsen 2012 [86]	EQ-5D	–	0,80	–	0,76	–	0,70	–	0,62	–	0,54	–	0,44	–	0,21	–	0,14	–	0,06
Takemoto 2015 [87]	EQ-5D-3L	0,731 (EDSS 0–3)					0,492 (EDSS 4–6,5)					0,299 (EDSS 7–9)							
Versteegh 2016 [88]	EQ-5D-3L	0,71 (EDSS 0–2,5)					0,58 (EDSS 3–5,5)					0,44 (EDSS 6–7,5)			0,19 (EDSS 8–9,5)				
HUI-2 / HUI-3																			
Fisk 2005 [75]	HUI-3 ^a	–	0,81	0,77	0,73	0,65	0,57	0,58	0,60	0,54	0,48	0,42	0,37	0,34	0,30	0,19	0,07	0,06	0,04
Tappenden 2009 [89]	HUI-3 ^a	0,78	0,76	0,80	0,69	0,58	0,51	0,50	0,41	0,42	0,43	0,28	0,31	0,31	0,17	0,18	0,12	-0,05	–
Grima 2000 [90]	HUI-2 (REM ^b)	–	0,83	–	0,84	–	0,71	–	0,71	–	0,62	–	0,59	–	–	–	–	–	–
	HUI-2 (REL ^{ac})	–	0,74 (EDSS 1–2)			–	0,65 (EDSS 3–4)			–	0,54 (EDSS 5–6)			–	–	–	–	–	–
Pozostałe metody																			
Brola 2016 [74]	VAS	0,724 (EDSS 0–3,5)					0,571 (EDSS 4–9)												
Fisk 2005 [75]	SF-6D ^a	–	0,69	0,67	0,64	0,59	0,53	0,54	0,53	0,49	0,44	0,47	0,50	0,50	0,49	0,48	0,46	0,52	0,58

Publikacja	Metoda pomiaru	Punktacja w skali EDSS																	
		0	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6	6,5	7	7,5	8	8,5	9
Hawton 2016 [77]	RRMS ^f	0,701	0,716	–	0,677	–	0,602	–	–	–	0,692	–	0,591	–	–	–	–	–	–
	SPMS ^f	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0,569	–	0,517	–	–	–	–
	Wszyscy pacjenci ^g	0,702	0,691	–	0,669	–	0,646	–	0,635	–	0,610	–	0,581	–	0,554	–	0,529	–	–
Henriksson 2001 [91]	VAS	0,68 (EDSS ≤3)			0,52 (EDSS 3,5–6)						0,17 (EDSS >6)								
Kohlmann 2013 [92]	VAS	0,90	0,83	–	0,76	–	0,64	–	0,68	–	0,51	–	0,51	–	0,52	–	0,47	–	0,72
Reese 2013 [84]	VAS ^a	0,70	0,79	0,76	0,65	0,74	0,63	0,61	0,59	0,54	0,53	0,45	0,42	0,45	–	–	–	–	–
Ruutiainen 2016 [85]	VAS	0,901	0,834	–	0,733	–	0,697	–	0,701	–	0,567	–	0,557	0,561	0,573	–	0,472	–	0,472
Svendsen 2012 [86]	VAS	–	0,78	–	0,75	–	0,67	–	0,61	–	0,57	–	0,51	–	0,53	–	0,38	–	–
Prosser 2003 [93]	SG	–	–	–	–	0,954 ^d 0,983 ^e	–	0,946	–	–	0,966	–	0,860	–	–	–	0,698	–	–

a) wartości średnie szcztane z wykresu; b) REM – pacjenci w okresie remisji choroby; c) REL – pacjenci w okresie rzutu choroby; d) pacjenci z objawami sensorycznymi (odrętwienie i ból); e) pacjenci z zaburzeniami wzroku (niewyraźne widzenie i łagodny ból oka); f) dane raportowane w przypadku ≥ 10 obserwacji; g) pacjenci z RRMS, SPMS i PPMS; h) wartość średnia dla 10 państw; i) wartość średnia dla 16 państw
VAS – Visual Analogue Scale

Odnalezione opracowania prezentowały zróżnicowane poziomy szczegółowości – część publikacji przedstawiała użyteczności stanów zdrowia w stosunkowo szerokich zakresach punktów skali EDSS lub bez uwzględnienia pełnego zakresu skali. Z tego względu w dalszych obliczeniach uwzględniono wyłącznie dane z badań o możliwie pełnym zestawie danych. Ponadto zgodnie z wytycznymi AOTMiT [4], preferowanym instrumentem pomiaru jakości życia u dorosłych jest kwestionariusz EQ-5D (wersja EQ-5D-3L lub EQ-5D-5L), którego powszechność wykorzystania zapewnia największą porównywalność wyników analiz ekonomicznych. Ostatecznie w analizie uwzględniono badania prezentujące użyteczności wyznaczone na podstawie kwestionariusza EQ-5D, tj. Orme 2007 [27], Fisk 2005 [75], Fogarty 2015 [76], Svendsen 2012 [86], Hawton 2016 [77], Ruutinen 2016 [85] oraz Selmaj 2017 [69] (jedyne badanie przeprowadzone w warunkach polskich). Warto zauważyć, że niemal wszystkie zidentyfikowane w ramach przeszukania badania wskazują na ogólny trend wskazujący na spadek użyteczności stanu zdrowia wraz z postępującym stopniem niesprawności mierzonym według skali EDSS.

W dwóch spośród siedmiu finalnie uwzględnionych badań (Orme 2007, Hawton 2016) znajdują się dane różnicujące użyteczności stanów zdrowia dla postaci choroby RRMS oraz SPMS. W pozostałych badaniach uwzględniono chorych zarówno z RRMS, jak i SPMS. Badanie Hawton 2016, oprócz kompletnych danych o jakości życia dla stopni 0–8 EDSS wśród całej próby włączonych pacjentów, dodatkowo wyróżnia dane dla pacjentów z postacią RRMS i SPMS. Dane te są jednak niekompletne i obejmują jedynie 6 stanów EDSS dla postaci RRMS oraz 3 stany dla postaci SPMS. W badaniu Orme 2007 stworzono model zależności użyteczności m.in. od EDSS oraz typu MS. Możliwe było zatem wyznaczenie wartości użyteczności we wszystkich stanach EDSS z podziałem na RRMS i SPMS. Zgodnie z zaprezentowanym algorytmem, przejście do SPMS u pacjenta z danym stopniem niesprawności według skali EDSS skutkuje spadkiem użyteczności stanu zdrowia o 0,045.

W analizie podstawowej uwzględniono wyniki badań OPERA I i OPERA II. Uwzględnienie wyników z badania klinicznego pozwala na zastosowanie spójnego zestawu danych odnośnie charakterystyk populacji, efektywności i jakości życia. Dane z badań OPERA I i OPERA II obejmowały stany 0–6 w skali EDSS wśród pacjentów z RRMS (wyniki dla stanu EDSS 7 uzyskano jedynie dla 2 pacjentów, więc obarczone są one znaczną niepewnością). W celu rozszerzenia użyteczności na stany EDSS 7-9 oraz postać SPMS wykorzystano współczynniki regresji z badania Orme 2007 w odniesieniu do wartości użyteczności dla EDSS 0 z badań OPERA I i OPERA II (por. Tabela 26). Ostateczne wartości użyteczności uzyskane na podstawie badań OPERA I i OPERA II uzupełnione z zastosowaniem danych z badania Orme 2007 przedstawiono poniżej (Tabela 28).

Tabela 28.
Użyteczności EQ-5D stanów zdrowia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym – analiza podstawowa – badania OPERA I i OPERA II

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

a) wyznaczone na podstawie danych dla EDSS 0 z badań OPERA I i OPERA II oraz współczynników z modelu Orme 2007

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

W celu przetestowania wpływu zmiany wartości użyteczności stanów zdrowia określonych według skali EDSS na wyniki analizy przeprowadzono alternatywne obliczenia z wykorzystaniem danych z badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego. W przypadku danych dostępnych dla większej liczby stanów EDSS uwzględniających połowy punktów, wartości z badań uśredniono, biorąc pod uwagę wynik dla pełnego punktu EDSS oraz dla wartości następnej. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono następujące publikacje:

- Orme 2007 – jako jedyną publikację, w której raportowano wyniki dla wszystkich stanów EDSS oraz wpływ przejścia do postaci SPMS na użyteczności;
- Selmaj 2017 – jako jedyną publikację, w której przedstawiono wyniki dla polskiej populacji pacjentów; w badaniu tym użyteczności prezentowane są bez wyróżnienia wartości dla poszczególnych postaci choroby (łączne wyniki dla RRMS, SPMS i PPMS), w konsekwencji w analizie przyjęto jednakowe wartości dla RRMS i SPMS;
- Fisk 2005, przy założeniu takich samych wartości dla postaci RRMS i SPMS – maksymalne wartości użyteczności spośród odnalezionych badań przeprowadzonych z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D;
- Fogarty 2013, przy założeniu takich samych wartości dla postaci RRMS i SPMS – minimalne wartości użyteczności spośród odnalezionych badań przeprowadzonych z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D.

W poniższej tabeli zestawiono dane przyjęte w analizie (Tabela 29).

Tabela 29.
Użyteczności EQ-5D stanów zdrowia w zależności od zaawansowania choroby – dane przyjęte w analizie

Postać choroby	Punktacja w skali EDSS									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Analiza podstawowa – OPERA I i OPERA II / Orme 2007										
RRMS	0,881	0,844	0,770	0,705	0,644	0,600	0,491	0,308 ^a	-0,038	-0,184
SPMS	0,836	0,799	0,725	0,660	0,599	0,555	0,446	0,263	-0,083	-0,229
Analiza wrażliwości – Orme 2007										
RRMS	0,870	0,799	0,705	0,574	0,610	0,518	0,460 ^a	0,297	-0,049	-0,195
SPMS	0,825	0,754	0,660	0,529	0,565	0,473	0,415	0,252	-0,094	-0,240

Postać choroby	Punktacja w skali EDSS									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Analiza wrażliwości – Selmaj 2017										
RRMS	0,927	0,880	0,819	0,738	0,758	0,670	0,667	0,616	0,327	0,030
SPMS	0,927	0,880	0,819	0,738	0,758	0,670	0,667	0,616	0,327	0,030
Analiza wrażliwości – Fisk 2005										
RRMS	0,79 ^a	0,79	0,72	0,69	0,71	0,66	0,63	0,45	0,04	0,09
SPMS	0,79 ^a	0,79	0,72	0,69	0,71	0,66	0,63	0,45	0,04	0,09
Analiza wrażliwości – Fogarty 2013										
RRMS	0,88	0,80	0,75	0,67	0,61	0,54	0,46	0,31	-0,09	-0,22
SPMS	0,88	0,80	0,75	0,67	0,61	0,54	0,46	0,31	-0,09	-0,22

a) wyznaczono jako średnią wartość użyteczności dla punktacji 6 i 6,5 EDSS; b) założono, że użyteczność EDSS 0 jest równa użyteczności EDSS 1

3.6.2. Spadek użyteczności podczas rzutu

Wystąpienie rzutu u pacjenta ze stwardnieniem rozsiałym jest związane z tymczasowym wzrostem stopnia niesprawności pacjenta, co przekłada się na obniżoną jakość życia.

W celu określenia wartości spadku użyteczności u pacjentów z rzutem w analizie uwzględniono wyniki badań OPERA I i OPERA II włączone do opracowanej analizy klinicznej oraz dane z badań odnalezionych w wyniku przeprowadzonego przeszukania (rozdz. A.1.2), w których jakość życia pacjentów z rzutem była mierzona za pomocą kwestionariusza EQ-5D. Nie uwzględniono wartości użyteczności, dla których metoda oszacowania nie została opisana w publikacji. Do analizy włączono 16 publikacji spełniających te kryteria.

W badaniach OPERA I i OPERA II spadek użyteczności określono z zastosowaniem modelu regresyjnego (por. Tabela 22). Sposób szacowania spadku użyteczności w trakcie rzutu w badaniach był następujący:

- porównano użyteczności w grupie pacjentów z rzutami w ostatnich 3 miesiącach / ostatnim roku / dwóch latach z użytecznościami w grupie pacjentów, u której rzuty nie wystąpiły (Pentek 2012 [81], Kita 2014 [94], Kappos 2014 [95], Kobelt 2004 [96], Afolabi 2017 [97], Goodwin 2015 [98], Hawton 2016 [77], Ruutiainen 2016 [85]),
- porównano użyteczności w grupie pacjentów, u których wystąpiły co najmniej 2 rzuty z użytecznościami z grupą pacjentów, u której rzuty nie wystąpiły (Phillips 2016 [99]),
- od użyteczności pacjentów będących w stanie stabilnej choroby odjęto użyteczność pacjentów będących w stanie rzutu (Oleen-Burkey 2012 [100], Versteegh 2016 [88], Parkin 2000 [82], Kobelt 2000 [79], Orme 2007 [27], Henriksson 2001 [91], Hemmett 2004 [101]).

Zestawienie wszystkich danych dotyczących spadków użyteczności związanych z wystąpieniem rzutu przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 30).

Tabela 30.
Spadki użyteczności w trakcie rzutu według odnalezionych badań

Publikacja	N	Spadek użyteczności w trakcie rzutu
Afolabi 2017 [97]	1184	0,100
Goodwin 2015 [98]	1403	0,105
Hawton 2016 [77]	1441	0,076
Hemmett 2004 [101]	704	0,080
Henriksson 2001 [91]	413	0,064
Kappos 2014 [95]	1189	0,040
Kita 2014 [94]	1307	0,040
Kobelt 2000 [79]	413	0,021
Kobelt 2004 [96]	1631	0,094
Oleen-Burkey 2012 [100]	711	0,090
Orme 2007 [27]	727	0,071
Parkin 2000 [82]	96	0,468
Pentek 2012 [81]	66	0,040
Phillips 2016 [99]	600	0,100
Ruutiainen 2016 [85]	553	0,134
Versteegh 2016 [88]	1295	0,090
OPERA I i OPERA II [39] ^a	1612	0,101

a) por. Tabela 22

Najniższą wartość spadku użyteczności odnotowano wśród pacjentów z publikacji Kobelt 2000 [79] (0,021). Najwyższą wartość (i wyraźnie odstającą od pozostałych) raportowano w badaniu Parkin 2000 [82] (0,468), które charakteryzowało się jednak stosunkowo niewielką liczbą pacjentów. Spadek użyteczności w pozostałych badaniach wynosi od 0,040 do 0,134.

W analizie podstawowej uwzględniono spadek użyteczności z badania OPERA I i OPERA II, w celu zachowania spójności z wartościami przyjętymi dla stanów EDSS (por. rozdz. 3.6.1). W analizie wrażliwości uwzględniono spadek użyteczności raportowany w badaniu Orme 2007, wartość ta była uwzględniona w szeregu innych analiz ekonomicznych, również ocenianych przez AOTMiT i NICE [9–11, 13, 23, 25, 37]. Wartość z badania Orme 2007 została uwzględniona w ramach tego samego scenariusza, w którym testowano wartości użyteczności z tego badania dla stanów zdrowia.

Dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki dla minimalnego i maksymalnego spadku użyteczności spowodowanego rzutem choroby, odpowiednio 0,021 oraz 0,134 (pominięto znacznie odstająca wartość z badania Parkin 2000). Pozwala to na pokazanie możliwie szerokiego wpływu zmiany wartości tego parametru na wyniki analizy.

Zestawienie wartości parametrów w analizie podstawowej i analizach wrażliwości przedstawiono poniżej (Tabela 31). Przyjęto, że czas trwania rzutu wynosi 46 dni. [102, 103]

Tabela 31.
Spadki użyteczności w trakcie rzutu uwzględnione w analizie

Scenariusz	Spadek użyteczności w trakcie rzutu (SE)
Analiza podstawowa	0,101 (0,020)
Analiza wrażliwości – Orme 2007	0,071
Analiza wrażliwości – minimalna wartość	0,021
Analiza wrażliwości – maksymalna wartość	0,134

3.6.3. Spadek użyteczności stanu zdrowia opiekunów pacjentów z MS

W niniejszej analizie w obliczeniach wykonanych z perspektywy społecznej uwzględniono wpływ niesprawności pacjentów z MS na jakość życia ich opiekunów. W konsekwencji, inkrementalne wyniki zdrowotne z perspektywy społecznej w modelu odzwierciedlają sumaryczną różnicę w QALY między interwencjami przypadającą na pacjenta i jego opiekuna.

W celu wyznaczenia spadku użyteczności stanu zdrowia opiekunów chorych z MS w zależności od stopnia niesprawności założono, że maksymalna wartość tego spadku wynosi -0,14. Wartość tę przyjęto na podstawie analizy NICE, w której określono spadek jakości życia opiekunów pacjentów z chorobą Alzheimera z ciężką demencją [104]. Przyjęto, że stopień opieki nad pacjentami z tym schorzeniem jest porównywalny z opieką nad pacjentami z MS w stanie EDSS 9. Następnie uwzględniono dane z badania UK MS Survey [11, 27], w ramach którego określono liczbę godzin w ciągu doby, w których chory z MS wymaga pomocy opiekuna w zależności od stopnia zaawansowania choroby wyrażonego w skali EDSS. Na podstawie tych danych wyznaczono część doby, jaką zajmuje opieka nad pacjentem z MS w zależności od stanu EDSS, a następnie została ona przeskalowana w odniesieniu do stanu EDSS 9 (Tabela 32).

Tabela 32.
Liczba godzin w ciągu doby, gdy wymagana jest pomoc opiekuna

Punktacja w skali EDSS	Średnia liczba godzin / dobę, gdy wymagana jest pomoc opiekuna	% czasu w ciągu doby, gdy wymagana jest pomoc opiekuna	% czasu w ciągu doby względem stanu EDSS 9
0	0,0	0,0%	0,0%
1	0,1	0,4%	0,7%
2	0,3	1,3%	2,0%
3	1,0	4,2%	6,8%
4	1,0	4,2%	6,8%
5	2,1	8,8%	14,2%
6 ^a	4,0	16,5%	26,7%

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

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

Przemnażając powyższe odsetki określające część doby, w której chory wymaga pomocy opiekuna w odniesieniu do stanu EDSS 9 przez maksymalny spadek użyteczności (-0,14) otrzymano wartość spadku użyteczności opiekunów pacjentów z MS w poszczególnych stanach EDSS. Analogiczna metodyka została wykorzystana w oryginalnym modelu. Ponadto metodykę taką zastosowano w analizie ekonomicznej Gani 2008 [103] oraz analizie ekonomicznej dla natalizumabu ocenionej przez agencję NICE [11]. W przeprowadzonym przeszukaniu (rozdz. A.1.2) nie odnaleziono alternatywnych danych dotyczących wpływu stopnia niesprawności chorych z MS na jakość życia ich opiekunów.

Przyjęto, że spadki użyteczności opiekunów pacjentów z MS związane ze stopniem niesprawności są takie same dla postaci RRMS i SPMS. Wyznaczone spadki użyteczności zastosowano w analizie podstawowej z perspektywy społecznej (Tabela 33).

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

Postać choroby	Punktacja w skali EDSS									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
RRMS	0,000	-0,001	-0,003	-0,009	-0,009	-0,020	-0,027	-0,053	-0,107	-0,140
SPMS	0,000	-0,001	-0,003	-0,009	-0,009	-0,020	-0,027	-0,053	-0,107	-0,140

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

3.6.4. Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi

Wraz z ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych uwzględniono również w modelu wiążący się z nimi spadek użyteczności. Wykorzystano w tym celu dane zaimplementowane w oryginalnym modelu, których źródłem jest analiza ekonomiczna dla daklizumabu przedłożona NICE [21]. Dane te zawierały spadki użyteczności dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz czas ich trwania w zależności od stopnia nasilenia – łagodnego lub ciężkiego. W oparciu o te informacje obliczono spadek użyteczności w ciągu roku, następnie wykorzystując odsetek ciężkich zdarzeń niepożądanych uzyskany z badania OPERA I i OPERA II (6,9%) obliczono średni spadek użyteczności dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych. W tabeli poniżej zamieszczono dane uwzględnione w analizie (Tabela 34).

Tabela 34.
Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi

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

Średnia zmiana użyteczności na cykl związana z występowaniem zdarzeń niepożądanych w trakcie terapii OKR wynosi -0,0008. Spadek ten – podobnie jak koszty leczenia analizowanych zdarzeń - uwzględniony został jedynie w analizie wrażliwości.

3.7. Koszty

3.7.1. Dawkowanie leków

Dawkowanie leków określono na podstawie ChPL. W poniższej tabeli podsumowano przyjęte założenia (Tabela 35).

Tabela 35.
Dawkowanie leków zastosowane w analizie

Substancja	Postać	Wielkość opakowania		Schemat dawkowania
		Dawka	Zawartość opakowania	
OKR	IV	30 mg/ml	10 ml	600 mg co 6 miesięcy (pierwsza dawka podawana w dwóch podaniach po 300 mg w odstępie 14 dni)
IFNB-1a-IM	IM	30 µg/0,5 ml	4 amp.-strz. + 4 igły	30 µg raz na tydzień
		30 µg/0,5 ml	4 wstrz.	
IFNB-1a-SC	SC	44 µg/0,5 ml	12 amp.-strz.a 0,5 ml	44 µg – 3 razy w tygodniu
		44 µg/0,5 ml	4 wkł.a 1,5 ml	
IFNB-1b-SC	SC	300 µg ^a	15 zestawów	250 µg co drugi dzień
GA	SC	40 mg/ml	12 amp.-strz. po 1 ml	40 mg – 3 razy w tygodniu
	SC	20 mg/ml	28 amp.-strz. po 1 ml	20 mg raz na dobę
DMF	PO	120 mg	14 kaps.	Pierwsze 7 dni: 120 mg 2 razy na dobę

Substancja	Postać	Wielkość opakowania		Schemat dawkowania
		Dawka	Zawartość opakowania	
		240 mg	56 kaps.	Następnie: 240 mg 2 razy na dobę
peg-IFNB-1a	SC	125 µg	2 amp.-strz.po 0,5 ml	Dzień 0: 63 µg Dzień 14: 94 µg Dzień 28: 125 µg Następnie 125 µg co 2 tygodnie
		125 µg	2 wstrz.po 0,5 ml	
		63 µg; 94 µg	2 amp.-strz.po 0,5 ml	
		63 µg; 94 µg	2 wstrz.po 0,5 ml	
TERI	PO	14 mg	28 tabl.	14 mg raz na dobę

a) po sporządzeniu roztworu 1 ml zawiera 250 mikrogramów IFNB-1b-SC
IM – domięśniowo.; SC – podskórnie; IV – dożylnie, PO – doustnie

Dostępne wielkości opakowań uwzględnionych substancji wystarczają na terapię w wymiarze 30 dni (IFNB-1b-SC) lub 28 dni (pozostałe komparatory). Roczna terapia OKR wymaga zastosowania czterech opakowań.

3.7.2. Koszty leków

3.7.2.1. Cena OKR

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

3.7.2.2. Cena komparatorów

W analizie uwzględniono realne koszty jednostkowe komparatorów, wyznaczone na podstawie przetargów, danych DGL lub z obwieszczenia Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 21 października 2020 roku [106] (wybrano najniższe wartości).

W poniższej tabeli zestawiono ceny leków na podstawie obwieszczenia MZ (Tabela 37).

Tabela 37.
Ceny leków uwzględnionych w analizie – obwieszczenie MZ

Substancja czynna	Preparat	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit finansowania [zł]
IFNB-1a-IM	Avonex, 30 µg/0,5 ml, 4 amp.-strz. + 4 igły	3075,11	3075,11
	Avonex, 30 µg/0,5 ml, 4 wstrz.	3075,11	3075,11
IFNB-1a-SC	Rebif, 44 µg/0,5 ml, 12 amp.-strz.a 0,5 ml	4048,38	4048,38
	Rebif, 44 µg/0,5ml, 4 wkł.a 1,5 ml	4048,38	4048,38
IFNB-1b-SC	Betaferon, 300 µg	2807,78	2807,78
GA	Copaxone, 20 mg/ml	3402,00	2447,17
	Copaxone, 40 mg/ml	3685,50	2097,57
	Remurel, 20 mg/ml	2447,17	2447,17
	Remurel, 40 mg/ml	2097,90	2097,57
TERI	Aubagio, 14 mg	3276,13	3276,13
DMF	Tecfidera, 14 x 120 mg	1072,76	1072,76
	Tecfidera, 56 x 240 mg	4291,06	4291,06
peg-IFNB-1a	Plegridy, 125 µg, 2 amp.-strz.po 0,5 ml	3228,88	3228,88
	Plegridy, 125 µg, 2 wstrz.po 0,5 ml	3228,88	3228,88
	Plegridy, 63 µg;94 µg, 2 amp.-strz.po 0,5 ml	3228,88	3228,88
	Plegridy, 63 µg;94 µg, 2 wstrz.po 0,5 ml	3228,88	3228,88

Ceny uwzględniające RSS określono w oparciu o dane DGL dla GA za wrzesień 2020 roku [107] oraz przetargi rozstrzygnięte po 1 września 2020 roku (ze względu na przedłużenie decyzji refundacyjnych dla części leków stosowanych w programie B.29, które miało wówczas miejsce i przewidywaną w związku z tym obniżkę cen tych leków).

W poniższej tabeli przedstawiono koszt GA przyjęty w niniejszej analizie (Tabela 38).

Tabela 38.
Koszt jednostkowy GA

Substancja	Średni koszt NFZ za mg wg DGL 09.2020 [zł]
GA	1,20 zł

GA jest stosowany w ramach dwóch schematów dawkowania:

- 3 razy w tygodniu dawka 40 mg (pacjent stosuje wówczas opakowanie 12 x 40 mg),
- codziennie dawka 20 mg (pacjent stosuje wówczas opakowanie 28 x 20 mg).

Sposób raportowania danych uniemożliwia określenie cen jednostkowych (1 mg) GA w podziale na rodzaj opakowania. W konsekwencji założono, że raportowany koszt jednostkowy jest jednakowy dla obydwu opakowań. W celu określenia rocznego kosztu terapii GA konieczne jest oszacowanie udziałów poszczególnych opakowań. W poniższej tabeli (Tabela 39) zestawiono udziały wynikające z danych NFZ za okres od stycznia do marca 2019 roku (brak jest bardziej aktualnych danych w zakresie wielkości sprzedaży).

Tabela 39.
Struktura sprzedaży opakowań GA

Opakowanie	Liczba sprzedanych opakowań	Udział w sprzedaży GA
Copaxone 12 x 40 mg	4 179	97,7%
Remurel 12 x 40 mg	1 130	
Copaxone 28 x 20 mg	38	2,3%
Remurel 28 x 20 mg	89	

W kolejnej tabeli przedstawiono oszacowanie rocznego kosztu terapii GA (Tabela 40).

Tabela 40.
Koszt terapii GA

Opakowanie	Udział	Cena za 1 mg	Koszt roczny
GA 12 x 40 mg	97,7%	1,20 zł	7 493,23 zł
GA 28 x 20 mg	2,3%		8 742,10 zł
Średnia			7 519,36 zł

Koszty pozostałych leków określono na podstawie danych z odnalezionych przetargów. Biorąc pod uwagę, że 1 września 2020 roku miało miejsce przedłużenie decyzji refundacyjnych dla większości komparatorów (oprócz TERI) skutkujących m.in. obniżeniem cen oficjalnych tych leków, można się spodziewać, że nastąpiły wówczas również obniżki cen realnych. W konsekwencji w analizie uwzględniono jedynie koszty z przetargów rozstrzygniętych po 1 września 2020 roku. W poniższej tabeli zestawiono dane z odnalezionych przetargów (Tabela 41).

Tabela 41.
Ceny komparatorów – przetargi

Szpital	Termin składania ofert	Substancja	Jednostka	Wielkość zamówienia	Koszt całkowity [zł]	Koszt za opak. [zł]
Uniwersytecki	22.09.2020	INFB-1a IM	opak.	100	186 199,56	1 862,00

Szpital	Termin składania ofert	Substancja	Jednostka	Wielkość zamówienia	Koszt całkowity [zł]	Koszt za opak. [zł]
Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza- Radeckiego we Wrocławiu [108]		peg-IFNB-1a	opak.	5	9 506,00	2 031,20
		DMF	opak. 14x120 mg	38	334 719,73	485,10
Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” [109]	8.10.2020	DMF	opak. 56x240 mg	163		1 940,40
		INFB-1a SC	opak.	22	49 607,79	2 254,90
		INFB-1b	opak.	16	33 091,20	2 068,20
Wojewódzki Szpital Zespolony w Koninie [110]	18.09.2020	DMF	kaps. 240 mg	672	23 284,70	1 940,39
Specjalistyczny Szpital Wojewódzki w Ciechanowie [111]	8.09.2020	peg-IFNB-1a	opak.	16	30 419,19	1 901,20
Zespół Szpitali Miejskich w Chorzowie [112]	1.10.2020	DMF	opak. 56x240 mg	50	99 930,80	1 940,40
			opak. 14x120 mg	6		485,10
Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej – Centralny Szpital Weteranów [113]	9.10.2020	INFB-1b	Opak.	130	269 848,80	2 075,76
Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera w Krakowie sp. z o.o. [114]	9.10.2020	INFB-1b	amp.-strz. + zestaw do sporządzania aplikacji	16 200	2 192 831,42	2 030,40
		DMF	kaps. 120 mg	2 218	5 611 130,03	485,26
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie [115]	18.09.2020	DMF	kaps. 240 mg	159 667		1 941,03
			INFB-1a IM	amp-strz/ wstrz.	2 724	1 267 996,94
		INFB-1a SC	opak.	271	593 555,04	2 190,24
		INFB-1b	pojedynczy zestaw	30 888	4 273 840,80	2 075,49
		peg-IFNB-1a	zestaw	32	1 116 004,17	1 956,19
			wstrzykiwacz	1 109		1 956,19
		TERI	szt.	19 958	1 282 932,17	1 799,88

Szpital	Termin składania ofert	Substancja	Jednostka	Wielkość zamówienia	Koszt całkowity [zł]	Koszt za opak. [zł]
Wojewódzki Szpital Podkarpacki im. Jana Pawła II w Krośnie [116]	28.09.2020	INFB-1a IM	opak.	300	558 598,68	1 862,00
		INFB-1b	opak.	340	703 188,00	2 068,20
		TERI	opak.	250	450 000,90	1 800,00
		DMF	opak. 14x120 mg	40	1 377 686,66	485,10
			opak. 56x240 mg	700		1 940,40
		INFB-1a SC	opak.	96	210 409,23	2 191,76

Na podstawie odnalezionych przetargów oszacowano średnie ceny opakowań dla poszczególnych komparatorów ważone wielkością zamówienia oraz wynikające z nich roczne koszty terapii (Tabela 42).

Tabela 42.
Ceny komparatorów – dane z przetargów – średnie wartości

Substancja	Wielkość opakowania		Cena za opakowanie [zł]	Koszt roczny [zł]
	Dawka	Zawartość opakowania		
IFNB-1a-IM	30 µg/0,5 ml	4 amp.-strz. + 4 igły	1 861,98	24 288,80
	30 µg/0,5 ml	4 wstrz.	1 861,98	
IFNB-1a-SC	44 µg/0,5 ml	12 amp.-strz. a 0,5 ml	2 194,27	28 623,50
	44 µg/0,5 ml	4 wkł. a 1,5 ml	2 194,27	
IFNB-1b-SC	300 µg ^a	15 zestawów	2 061,46	25 097,49
DMF	120 mg	14 kaps.	485,20	25 317,09
	240 mg	56 kaps.	1 940,80	
peg-IFNB-1a	125 µg	2 amp.-strz. po 0,5 ml	1 955,29	25 506,08
	125 µg	2 wstrz. po 0,5 ml	1 955,29	
	63 µg; 94 µg	2 amp.-strz. po 0,5 ml	1 955,29	
	63 µg; 94 µg	2 wstrz. po 0,5 ml	1 955,29	
TERI	14 mg	28 tabl.	1 799,92	23 479,26

a) opakowanie zawiera 300 µg substancji, przy czym na podanie wykorzystywane jest 250 µg substancji, pozostała część poddawana jest utylizacji

Podsumowanie kosztów leków przyjętych w analizie zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 43).

Tabela 43.
Koszty leków – dane przyjęte w analizie

Substancja	Koszt roczny [zł]
██████████	██████████
██████████	██████████

Substancja	Koszt roczny [zł]
IFNB-1a-IM	24 288,80
IFNB-1a-SC	28 623,50
IFNB-1b-SC	25 097,49
GA	7 519,36
DMF	25 317,09
peg-IFNB-1a	25 506,08
TERI	23 479,26

3.7.3. Koszty podania leków

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

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

- 100 mg metyloprednizolonu (lub jego odpowiednika) dożylnie, około 30 minut przed każdą infuzją produktu leczniczego Ocrevus®,
- lek antyhistaminowy na około 30–60 minut przed każdą infuzją produktu leczniczego Ocrevus® [117].

Dodatkowo można również rozważyć premedykację lekiem przeciwgorączkowym (np. paracetamolem) na około 30–60 minut przed każdą infuzją produktu leczniczego Ocrevus® [117].

Założono, że podanie OKR będzie odbywać się w ramach hospitalizacji jednodniowej. Przyjęto przy tym, że koszt premedykacji związanej z podaniem OKR będzie rozliczany w ramach tej hospitalizacji. Zgodnie z zapisami programu lekowego B.46 dopuszczalne jest również podanie OKR w poradni przyszpitalnej, co oznacza, że przyjęte założenie jest podejściem konserwatywnym.

Pozostałe leki stosowane w programie B.29 podawane są doustnie, podskórnym lub domięśniowo, co oznacza, że pacjent stosuje je samodzielnie. W konsekwencji jedyny koszt w ramach podania tych leków związany jest z koniecznością odbycia wizyt ambulatoryjnych, podczas których pacjentowi zostaje wydany zapas leku.

Koszty podania leków określono na podstawie zarządzenia Nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ [118]. Zestawienie kosztów jednostkowych uwzględnionych świadczeń zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 44).

Tabela 44.
Świadczenia związane z podaniem leków

Kod procedury	Nazwa procedury	Punkty NFZ	Cena punktu [zł]	Koszt jednorazowy [zł]
5.08.07.0000003	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72		486,72
5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	1	108,16
5.08.07.0000026	Przyjęcie pacjenta raz na 3 miesiące w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	324,48		324,48

Od 1 września 2019 roku możliwe jest rozliczanie świadczeń ambulatoryjnych w programie B.29 w ramach nowego typu wizyty rozliczanej raz na 3 miesiące, której koszt stanowi 3-krotność kosztu pojedynczej wizyty. Przyjęto, że taki sposób rozliczania wizyt jest aktualnie powszechnie stosowany i w konsekwencji pacjent stosujący aktualnie dostępne leki w programie B.29 odbywa 4 takie wizyty rocznie.

Zgodnie z zarządzeniem Nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ w przypadku terapii GA możliwe jest zastosowanie współczynnika korygującego w odniesieniu do wyżej wymienionych świadczeń uwzględnionych w analizie. Wartość współczynnika wynosi 1,8 i może zostać uwzględniona w przypadku, gdy koszt każdej rozliczonej jednostki GA nie jest większy niż koszt wskazany w katalogu współczynników korygujących (1,1412 zł / mg). Aktualnie średni koszt za jednostkę GA wynosi 1,20 zł (por. rozdz. 3.7.2.2), a zatem jest wyższy niż koszt określony w zarządzeniu NFZ. W konsekwencji, w obliczeniach nie uwzględniono współczynnika korygującego dla kosztu podania GA.

Szczegóły przyjętych założeń przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 45).

Tabela 45.
Koszty podania leków uwzględnione w analizie

Terapia	Pierwszy rok			Kolejne lata		
	Liczba świadczeń na rok	Koszt jednorazowy [zł]	Roczny koszt podania leków [zł]	Liczba świadczeń na rok	Koszt jednorazowy [zł]	Roczny koszt podania leków [zł]
OKR	3 hospitalizacje	486,72	1460,16	2 hospitalizacje	486,72	973,44
Komparatory	4 wizyty ambulatoryjne	324,48	1297,92	4 wizyty ambulatoryjne	324,48	1297,92

3.7.4. Koszty monitorowania terapii

Koszty monitorowania terapii w programie B.29 określono na podstawie zarządzenia Nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ [119]. Ponadto założono, że koszty monitorowania terapii OKR będą na tym samym poziomie co koszty monitorowania terapii innymi lekami uwzględnionymi w analizie

(analogicznie jak to ma miejsce w programie B.46). Dane przyjęte w analizie zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 46).

Tabela 46.
Koszty monitorowania terapii

Kod	Nazwa procedury	Punkty NFZ	Cena punktu [zł]	Koszt [zł]
5.08.08.0000036	Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego.	1 671,00	1	1 671,00

Zgodnie z zarządzeniem Nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ w przypadku terapii GA możliwe jest zastosowanie współczynnika korygującego w odniesieniu do rocznego ryczału za diagnostykę pacjentów leczonych tym lekiem. Wartość współczynnika wynosi 1,39 i może zostać uwzględniona w przypadku, gdy koszt każdej rozliczonej jednostki GA nie jest większy niż koszt wskazany w katalogu współczynników korygujących (1,1412 zł / mg). Aktualnie średni koszt za jednostkę GA wynosi 1,20 zł (por. rozdz. 3.7.2.2), a zatem jest wyższy niż koszt określony w zarządzeniu NFZ. W konsekwencji, w obliczeniach nie uwzględniono współczynnika korygującego dla kosztu monitorowania leczenia GA.

3.7.5. Koszty stanów zdrowia

W ramach przeprowadzonego przeszukania (rozdz. A.1.3) odnaleziono 4 polskie badania kosztowe, na podstawie których możliwe było określenie kosztów związanych z niesprawnością dla chorych z MS: Orlewska 2005 [120], opracowanie AOTMiT z roku 2007 [121], Szmurło 2014 [122] oraz Selmaj 2017 [53, 69]. Finalnie w analizie uwzględniono dane z dwóch najnowszych spośród odnalezionych prac, odrzucono natomiast dwa pozostałe opracowania.

Badanie Orlewska 2005 [120] zostało opracowane w okresie, gdy system rozliczeń świadczeń medycznych w Polsce znacząco różnił się od obecnie obowiązującego. Ponadto zmieniły się uwarunkowania ekonomiczne, mające wpływ na oszacowane koszty z perspektywy społecznej. Wykorzystanie danych z tej pracy wiązałoby się z koniecznością przyjęcia wielu założeń, co mogłoby skutkować znacznym niedoszacowaniem bądź przeszacowaniem wartości kosztowych związanych z niesprawnością. Opracowanie AOTM z roku 2007 [121] zgodnie z opisem metodyki w znacznym stopniu bazuje na wynikach badania Orlewska 2005, a więc jego wykorzystanie w obliczeniach również wiązałoby się ze znacznym stopniem niepewności.

W dalszej części rozdziału opisano metodykę badań Selmaj 2017 [53, 69] oraz Szmurło 2014 [122] wraz z zestawieniem ich wyników. Ze względu na fakt, iż koszty w tych badaniach zostały wyznaczone odpowiednio w roku 2015 i 2012, w dalszej części dokonano ich aktualizacji uwzględniając:

- dla kosztów płatnika i pacjenta wartości wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem na rok 2019 [123–129],

- dla kosztów społecznych dane dotyczące przeciętnych wynagrodzeń na rok 2019 oraz kosztów transportu [130–135].

Ze względu na brak danych pozwalających na rozróżnienie kosztów dla postaci RRMS i SPMS, przyjęto takie same koszty niesprawności dla obu tych postaci, co w kontekście danych o efektywności porównanych interwencji jest założeniem konserwatywnym.

W poniższych tabelach (Tabela 47, Tabela 48) zestawiono dane, na podstawie których dostosowano ceny wyznaczone na podstawie prac Selmaj 2017 i Szmurło 2014 do cen w roku 2019 (najbardziej aktualne dane GUS). Dane publikowane przez GUS dotyczące wynagrodzeń określają wynagrodzenia brutto. Na potrzeby obliczeń konieczne było obliczenie wynagrodzeń netto oraz kosztów pracodawcy. Odpowiednich przeliczeń dokonano z wykorzystaniem ogólnodostępnych kalkulatorów wynagrodzeń [136–138]. W analizie przyjęto, że koszt transportu regulowany jest rozporządzeniem Ministra Transportu. Ponieważ ostatnie rozporządzenie w tej sprawie opublikowano w roku 2007 [139], zaś dane w analizowanych pracach kosztowych dotyczą lat 2015 i 2012, uznano, że koszt związany z transportem w tych badaniach jest aktualny.

Tabela 47.
Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 2012–2019 na podstawie danych GUS

Lata	Wartość wskaźnika (poprzedni / bazowy rok = 100)	
	Ogółem	Zdrowie
2012 → 2013	100,9	101,8
2013 → 2014	100,0	100,2
2014 → 2015	99,1	101,9
2015 → 2016	99,4	99,2
2016 → 2017	102,0	101,2
2017 → 2018	101,6	102,0
2018 → 2019	102,3	103,2
2015 → 2019 ^a	105,4	105,7
2012 → 2019 ^a	105,4	109,8

a) obliczenia własne

Tabela 48.
Wartość przeciętnych wynagrodzeń w roku 2012, 2015 i 2019 oraz obliczone na tej podstawie wskaźniki zmiany

Rok	Wynagrodzenie średnie			Wynagrodzenie w sektorze opieki zdrowotnej i pomocy społecznej		
	brutto	netto	koszt pracodawcy	brutto	netto	koszt pracodawcy
2012	3 521,67 zł	2 520,35 zł	4 243,90 zł	3 361,28 zł	2 408,41 zł	4 050,61 zł
2015	3 899,78 zł	2 783,26 zł	4 704,80 zł	3 641,54 zł	2 603,48 zł	4 393,24 zł
2019	4 918,17 zł	3 492,94 zł	5 925,41 zł	4 947,76 zł	3 514,17 zł	5 961,06 zł
zmiana 2012 → 2019 ^a	139,65	138,59	139,62	147,20	145,91	147,16

Rok	Wynagrodzenie średnie			Wynagrodzenie w sektorze opieki zdrowotnej i pomocy społecznej		
	brutto	netto	koszt pracodawcy	brutto	netto	koszt pracodawcy
zmiana 2015 → 2019^b	126,11	125,50	125,94	135,87	134,98	135,69

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

Selmaj 2017 [53, 69]

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

W ramach analizy kosztów związanych z niesprawnością uwzględniono następujące kategorie:

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

Zgodnie z przedstawioną metodyką badania w celu obliczenia kosztów stanów zdrowia związanych z niesprawnością do danych o zużyciu zasobów przypisano odpowiednie koszty jednostkowe określone na podstawie danych z katalogów NFZ, wykazu leków refundowanych oraz danych o wynagrodzeniach prezentowanych przez GUS. Wyznaczone w badaniu koszty są aktualne na rok 2015. W poniższych tabelach zestawiono wyniki oszacowań przeprowadzonych przez autorów badania. W pracy Selmaj 2017 określono koszt dla 11 stanów zdrowia w skali EDSS: od 0 do 9 oraz dodatkowo dla stanu EDSS = 6,5. Na potrzeby niniejszej analizy przyjęto, że koszt stanu EDSS = 6 jest równy średniemu kosztowi stanów EDSS = 6 oraz EDSS = 6,5 z pracy Selmaj 2017. Wartości przedstawiono osobno dla kategorii kosztowych determinujących koszty stanów zdrowia z perspektywy NFZ + pacjent (Tabela 49) oraz z perspektywy społecznej (Tabela 50).

Tabela 49.
Roczne koszty związane z niesprawnością ponoszone przez płatnika i pacjentów – dane z badania Selmaj 2017 [zł]

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

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

Tabela 50.
Spółeczne koszty niesprawności (roczne) – dane z badania Selmaj 2017 [zł]

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

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

W celu dostosowania powyższych wartości do aktualnych cen wykorzystano dane GUS przedstawione poprzednio (Tabela 47, Tabela 48). Dla kosztów ponoszonych przez płatnika i pacjentów (Tabela 49) przypisano wskaźnik zmiany cen dla towarów i usług związanych ze zdrowiem równy 105,7.

Na potrzeby analizy ekonomicznej konieczne jest wyznaczenie osobno kosztu przypadającego na płatnika publicznego oraz pacjentów. Na podstawie opisu metodyki, jak i przedstawionych w badaniu Selmaj 2017 danych nie udało się wyróżnić tych kosztów. Dane takie znajdują się w drugim z uwzględnionych badań kosztowych, tj. Szmurło 2014 [122]. Na tej podstawie przyjęto, że w zależności od stanu zdrowia chorego koszt płatnika publicznego stanowi od 100% do 76% wszystkich kosztów niesprawności ponoszonych z perspektywy wspólnej płatnika i pacjenta. Dokładne wartości, na podstawie których przyjęto odpowiednie odsetki, są przedstawione w dalszej części rozdziału, gdzie przedstawione są wyniki badania Szmurło 2014 (Tabela 54).

W poniższej tabeli (Tabela 51) zestawiono zaktualizowane wartości parametrów kosztowych związanych z leczeniem niesprawności ponoszonych przez płatnika publicznego i pacjentów.

Tabela 51.

Koszty niesprawności ponoszone przez płatnika i pacjentów – dane w analizie ekonomicznej na podstawie Selmaj 2017 [zł]

Kategoria / EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Koszt roczny, w tym	4 938	7 525	6 819	10 111	12 228	13 638	12 110	7 995	9 406	15 755
Koszt płatnika	100%	100%	100%	84%	96%	91%	94%	95%	76%	81%
	4 938	7 525	6 819	8 482	11 797	12 345	11 350	7 588	7 175	12 768

Aktualizacja wartości dla społecznych kosztów związanych z niesprawnością (Tabela 50) do cen obecnych została przeprowadzona z wykorzystaniem następujących wartości wskaźników i indeksów cen:

- dla kosztu opieki formalnej obliczono średnią ważoną wartości wskaźnika zmiany cen, biorąc pod uwagę, że na koszt ten składają się koszty opieki, którym przypisany jest koszt pracodawcy w sektorze opieki zdrowotnej i pomocy społecznej (135,69% zmiana) oraz koszt transportu (brak zmiany); odpowiednie wagi przypisano na podstawie szczegółowych danych z publikacji Selmaj 2017, dotyczących liczby osób korzystających z poszczególnych form opieki i transportu i uzyskano wartość,
- dla kosztu opieki nieformalnej – koszt netto przy uwzględnieniu średnich wynagrodzeń (125,50% zmiana),
- dla wyposażenia medycznego – wskaźnik średniej zmiany cen (105,4% zmiana),
- dla zwolnień lekarskich i wcześniejszych emerytur – koszt pracodawcy przy uwzględnieniu średnich wynagrodzeń (125,94% zmiana).

Wybór wskaźników zmian cen, na podstawie których dokonano aktualizacji parametrów kosztowych, przeprowadzono w oparciu o szczegółowy opis metodyki badania Selmaj 2017 [53, 69].

W poniższej tabeli (Tabela 52) zestawiono zaktualizowane wartości parametrów kosztowych związanych z leczeniem niesprawności z perspektywy społecznej (tylko wydatki społeczne).

Tabela 52.

Społeczne koszty związane z niesprawnością – dane w analizie ekonomicznej na podstawie Selmaj 2017 [zł]

Kategoria / EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Koszt roczny	840	5 834	8 914	22 981	28 843	33 152	56 742	68 006	89 641	155 951

Szurło 2014 [122]

W pracy Szurło 2014 autorzy opracowania oszacowali m.in. koszt związany z niesprawnością u chorych z MS w Polsce poprzez przypisanie kosztów jednostkowych dla szczegółowych danych o zużyciu zasobów przez chorych z MS z rejestru czeskiego (rejestr COMS, Blahova Dusankova 2012

[140]). Do wyceny świadczeń wykorzystano dane o kosztach jednostkowych poszczególnych świadczeń w Polsce w roku 2012.

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

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

W ramach badania obliczono koszty z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy społecznej (płatnik publiczny + pacjent + koszt społeczny). Zestawienie danych z badania Szmurło 2014 znajduje się w poniższej tabeli (Tabela 53).

Tabela 53.
Koszty związane z niesprawnością w badaniu Szmurło 2014 [zł]

Kategoria / EDSS ^a	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Bezpośrednie medyczne (NFZ)	1 968	2 399	2 681	3 182	4 153	3 366	5 937	16 708	21 640	30 385
Bezpośrednie medyczne (społeczna)	1 968	2 390	2 608	3 793	4 305	3 719	6 335	17 605	28 368	37 495
Bezpośrednie niemedyce	451	513	955	972	1 472	2 017	3 112	9 348	10 316	17 417
Pośrednie	3 756	6 950	13 440	27 609	37 499	40 947	43 505	49 823	49 631	54 932

a) w nawiasie podano, jakiej perspektywy dotyczy, jeżeli nie podano – koszt z perspektywy społecznej

W ramach badania Szmurło 2014 nie określono kosztów z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów. W niniejszej analizie przyjęto, że bezpośrednie koszty medyczne w tym badaniu określone jako koszty z perspektywy społecznej są równoznaczne z kosztami stanów zdrowia z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów (Tabela 54).

Tabela 54.
Koszty niesprawności z perspektywy NFZ oraz NFZ + pacjent z badania Szmurło 2014 [zł]

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

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

Wybór wskaźników zmian cen, na podstawie których dokonano aktualizacji parametrów kosztowych, przeprowadzono arbitralnie w taki sposób, aby zachować zgodność z obliczeniami na podstawie badania Selmaj 2017. Opis metodyki w badaniu Szmurło 2014 nie pozwolił na dokładne określenie źródła, na podstawie którego autorzy przypisali koszty jednostkowe.

W celu dostosowania powyższych wartości do aktualnych cen wykorzystano dane GUS przedstawione poprzednio (Tabela 47, Tabela 48). Dla kosztów ponoszonych przez płatnika lub płatnika i pacjentów (Tabela 54) przypisano wskaźnik zmiany cen dla towarów i usług związanych ze zdrowiem między rokiem 2012 a 2019 równy 109,8. W poniższej tabeli (Tabela 55) zestawiono zaktualizowane wartości parametrów kosztowych związanych z leczeniem niesprawności ponoszonych przez płatnika publicznego i pacjentów.

Tabela 55.
Koszty niesprawności z perspektywy NFZ oraz NFZ + pacjent – dane w analizie ekonomicznej na podstawie Szmurło 2014 [zł]

Perspektywa / EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
NFZ	2 162	2 635	2 945	3 495	4 562	3 697	6 521	18 352	23 769	33 375
NFZ + pacjent	2 162	2 635	2 945	4 166	4 729	4 085	6 958	19 338	31 159	41 184

W celu aktualizacji kosztów związanych z niesprawnością wyłącznie z perspektywy społecznej, tj. kosztów bezpośrednich niemedyceńskich oraz kosztów pośrednich, zostały przeprowadzone obliczenia z wykorzystaniem następujących wartości wskaźników i indeksów cen:

- dla kosztów bezpośrednich niemedyceńskich obliczono średnią ważoną wartość wskaźnika zmiany cen biorąc pod uwagę, że na koszt ten składają się koszty opieki społecznej, którym przypisany jest koszt pracodawcy w sektorze opieki zdrowotnej i pomocy społecznej (147,16% zmiany) oraz koszt transportu (brak zmiany); odpowiednie wagi przypisano na podstawie szczegółowych danych dotyczących zużycia zasobów z publikacji Szmurło 2014 osobno dla stanów zdrowia według skali EDSS w przedziale 0–3, 4–6 i 7–9,
- dla kosztów pośrednich koszt pracodawcy przy uwzględnieniu średnich wynagrodzeń (139,62% zmiany).

W poniższej tabeli (Tabela 56) zestawiono zaktualizowane wartości parametrów kosztowych związanych z leczeniem niesprawności z perspektywy społecznej (tylko wydatki społeczne).

Tabela 56.
Spółeczne koszty niesprawności – dane z badania Szmurło 2014 [zł]

Kategoria / EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Razem, w tym:	4 777	8 513	16 428	32 742	44 661	49 194	53 275	67 248	68 055	81 705
Bezpośrednie niemedyczne	458	520	969	986	1 530	2 097	3 235	9 941	10 970	18 522
Pośrednie	4 320	7 993	15 459	31 756	43 131	47 097	50 040	57 307	57 085	63 183

Podsumowanie

W poniższej tabeli (Tabela 57) zestawiono podsumowanie przeprowadzonych obliczeń. Roczne koszty związane z niesprawnością obliczone na podstawie Selmaj 2017 wykorzystano w wariacie podstawowym analizy, zaś w analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia z wykorzystaniem wartości oszacowanych na podstawie pracy Szmurło 2014.

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

Tabela 57.
Koszty związane z niesprawnością – podsumowanie danych wykorzystanych w analizie ekonomicznej [zł]

EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Analiza podstawowa										
NFZ	4 938	7 525	6 819	8 482	11 797	12 345	11 350	7 588	7 175	12 768
NFZ + pacjent	4 938	7 525	6 819	10 111	12 228	13 638	12 110	7 995	9 406	15 755
Spółeczna^a	5 778	13 359	15 733	33 092	41 070	46 790	68 852	76 062	99 047	171 707
Analiza wrażliwości										
NFZ	2 162	2 635	2 945	3 495	4 562	3 697	6 521	18 352	23 769	33 375
NFZ + pacjent	2 162	2 635	2 945	4 166	4 729	4 085	6 958	19 338	31 159	41 184
Spółeczna^a	6 939	11 148	19 373	36 908	49 390	53 279	60 232	86 586	99 215	122 889

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

3.7.6. Koszt rzutów choroby

W ramach przeprowadzonego przeszukania (rozd. A.1.3) odnaleziono jedno badanie, na podstawie którego możliwe było oszacowanie kosztów związanych z leczeniem rzutu choroby: Selmaj 2017 [53, 69]. Metodyka badania została przedstawiona w poprzednim rozdziale (zob. rozdz. 3.7.5).

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

Zgodnie z metodyką badania Selmaj 2017 w celu możliwe dokładnego oszacowania kosztu związanych z rzutem w obliczeniach nie uwzględniono kategorii kosztowych, które nie są związane bezpośrednio z rzutami choroby (np. wcześniejsze emerytury, leki DMT). Ponadto nie uwzględniono danych od pacjentów, dla których nie udało się określić, czy w analizowanym okresie miało miejsce wystąpienie rzutu choroby.

Wyniki badania wskazują, że w przypadku uwzględnienia kosztów płatnika, pacjenta oraz społecznych, średni koszt związany z rzutem choroby wynosi 3 934 zł. Szczegółowe wyniki wraz ze wskazaniem poszczególnych kategorii kosztowych związanych z leczeniem rzutu choroby zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 58).

Tabela 58.
Koszty związane z leczeniem rzutu choroby na podstawie danych z badania Selmaj 2017

	Kategoria	Pacjent z rzutem	Pacjent bez rzutu	Różnica – koszt leczenia rzutu MS
	Razem, w tym:	6 395 zł	2 461 zł	3 934 zł
Koszt płatnika i pacjenta	Hospitalizacje ≥2 dni	1 400 zł	266 zł	1 134 zł
	Hospitalizacje jednego dnia	674 zł	415 zł	259 zł
	Wizyty lekarskie	380 zł	155 zł	225 zł
	Badania specjalistyczne	415 zł	242 zł	173 zł
	Leki (inne niż DMT)	777 zł	553 zł	224 zł
Koszt społeczny	Opieka formalna	191 zł	87 zł	104 zł
	Wyposażenie medyczne	103 zł	103 zł	0 zł
	Opieka nieformalna	1 694 zł	502 zł	1 192 zł
	Zwolnienia lekarskie krótkoterminowe	622 zł	86 zł	536 zł
	Długotrwałe zwolnienia chorobowe	139 zł	52 zł	87 zł

W celu dokonania aktualizacji oszacowanego powyżej kosztu rzutu na podstawie pracy Selmaj 2017 przeprowadzono analogiczne obliczenia jak w rozdziale 3.7.5 z uwzględnieniem:

- wartości wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem dla kategorii kosztowych płatnika oraz pacjenta [123–129],
- danych o przeciętnym wynagrodzeniu dla kategorii kosztowych społecznych [130–135].

Ponadto na podstawie danych z publikacji Selmaj 2017, podobnie jak w przypadku danych o kosztach związanych z niesprawnością, nie było możliwe wyszczególnienie, jaka część ponoszonych kosztów przypada na pacjenta oraz na płatnika publicznego. W tym celu wykorzystano wyniki oszacowań uzyskane na podstawie Szmurlo 2014 (rozdz. 3.7.5, Tabela 54). Ponieważ prawdopodobieństwo rzutu zmniejsza się wraz z postępującą niesprawnością dla wyznaczonych odsetków wskazujących, jaka część kosztu leczenia przypada na płatnika publicznego, przypisano wagi, które przyjęto na podstawie danych o progresji choroby (rozdz. 3.2.2, Tabela 9). Obliczono w ten sposób, że koszt leczenia rzutu przypadający na płatnika publicznego wynosi 92,35% całkowitego kosztu leczenia rzutu z perspektywy wspólnej płatnika i pacjenta.

W tabeli poniżej (Tabela 59) zestawiono wyniki końcowych oszacowań dla kosztu rzutu MS na podstawie badania Selmaj 2017.

Tabela 59.
Koszty związane z leczeniem rzutu choroby – dane w analizie ekonomicznej; wariant podstawowy

Kategoria	Koszt leczenia (Selmaj 2017)	Zmiana cen	Koszt leczenia (aktualny)	
Koszt płatnika i pacjenta	2 015 zł	105,7	2 129 zł ^a	
Opieka formalna	104 zł	118,64	123 zł	
Koszt społeczny	Opieka nieformalna	1 192 zł	125,50	1 496 zł
	Zwolnienia lekarskie	623 zł	125,50	785 zł

a) w tym koszt płatnika 1 861 zł (87,41%) oraz koszt pacjenta 268 zł

Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Neurologicznego [141] leczenie rzutu może przebiegać z dożylnym podaniem glikokortykosteroidów, bądź w przypadku łagodniejszych rzutów możliwe jest podanie doustne leków (prednizon lub metyloprednizolon). Oznacza to, że w zależności od poziomu nasilenia rzutu MS leczenie będzie odbywać się w warunkach szpitalnych, bądź nie będzie wymagać hospitalizacji. Koszt związany z leczeniem rzutu MS obliczony na podstawie danych z pracy Selmaj 2017 zawiera prawdopodobnie dane od obu grup pacjentów – zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji u 49 z 76 chorych z epizodem rzutu choroby podano dożylnie glikokortykosteroidy.

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu wyższego kosztu leczenia rzutu MS przy założeniu, że wszyscy chorzy, u których wystąpi rzut choroby, będą wymagać hospitalizacji. W scenariuszu tym przyjęto, że hospitalizacja pacjenta rozliczana jest w ramach grupy JGP A36 „Choroby demielinizacyjne” (poniżej 17 dni). Zgodnie z danymi raportowanymi w ramach statystyk NFZ [142] koszt tej hospitalizacji jest równy 3 803 zł. Należy zauważyć, że w wariantcie tym koszt rzutu z perspektywy płatnika oraz perspektywy płatnika i pacjenta jest taki sam (pacjent nie ponosi kosztów leczenia). Ponadto koszt społeczny został przyjęty taki jak w wariantcie podstawowym analizy.

W poniższej tabeli (Tabela 60) zestawiono wartości parametrów kosztowych związanych z leczeniem rzutu MS przyjęte w obliczeniach analizy ekonomicznej.

Tabela 60.
Koszty związane z leczeniem rzutu choroby – dane w analizie ekonomicznej

Wariant analizy	Perspektywa		
	NFZ	NFZ + pacjent	Społeczna
Analiza podstawowa	1 966 zł	2 129 zł	4 533 zł
Analiza wrażliwości	3 803 zł	3 803 zł	6 207 zł ^a

a) obliczone jako 3 803 zł plus różnica w koszcie z perspektywy społecznej i NFZ + pacjent w analizie podstawowej (4 533 zł – 2 129 zł = 2 404 zł)

3.7.7. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

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

W celu określenia kosztów leczenia przyjęto, że wszystkie zdarzenia niepożądane z wyjątkiem reakcji związanej z infuzją wiążą się z hospitalizacją pacjenta. Hospitalizacje wyceniono zgodnie z Zarządzeniem Nr 97/2020/DSOZ Prezesa NFZ [143] (Tabela 61). W przypadku reakcji związanej z infuzją założono leczenie ambulatoryjne ze względu na łagodniejszy charakter zdarzenia (93% przypadków w stopniu 1. lub 2.). Koszt wizyty ambulatoryjnej określono na podstawie Zarządzenia Nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ [144] (Tabela 62).

Tabela 61.
Koszty hospitalizacji związane ze zdarzeniami niepożądanymi dla OKR

Zdarzenie niepożądane	Grupa JGP	Koszt NFZ
Zapalenie nosogardzieli	C57 – Inne choroby gardła, uszu i nosa	1 299 zł
Infekcja górnych dróg oddechowych	C57 – Inne choroby gardła, uszu i nosa	1 299 zł
Ból głowy	A59 – Bóle głowy	1 712 zł
Infekcja dróg moczowych	L07 – Zakażenia nerek lub dróg moczowych	1 417 zł

JGP – Jednородne Grupy Pacjentów

Tabela 62.
Koszt wizyty specjalistycznej

Kod zakresu świadczeń	Nazwa świadczenia	Wycena	Cena punktu	Koszt NFZ
5.30.00.0000011	Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44 pkt	1 zł	44 zł

Wyznaczony na podstawie powyższych danych średni koszt leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem OKR w każdym cyklu wynosi 395,44 zł.

4. Wyniki

4.1. Wyniki zdrowotne

4.1.1. Perspektywa NFZ i NFZ + pacjent

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

4.1.2. Perspektywa społeczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

4.2. Wyniki ekonomiczne

4.2.1. Perspektywa NFZ

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

4.2.2. Perspektywa NFZ + pacjent

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

4.2.3. Perspektywa społeczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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



4.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości

4.3.1. Perspektywa NFZ

Wyniki PSA i krzywe opłacalności przedstawiono w postaci graficznej (Wykres 4, Wykres 5, Wykres 6, Wykres 7, Wykres 8, Wykres 9, Wykres 10, Wykres 11, Wykres 12, Wykres 13, Wykres 14, Wykres 15, Wykres 16, Wykres 17).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

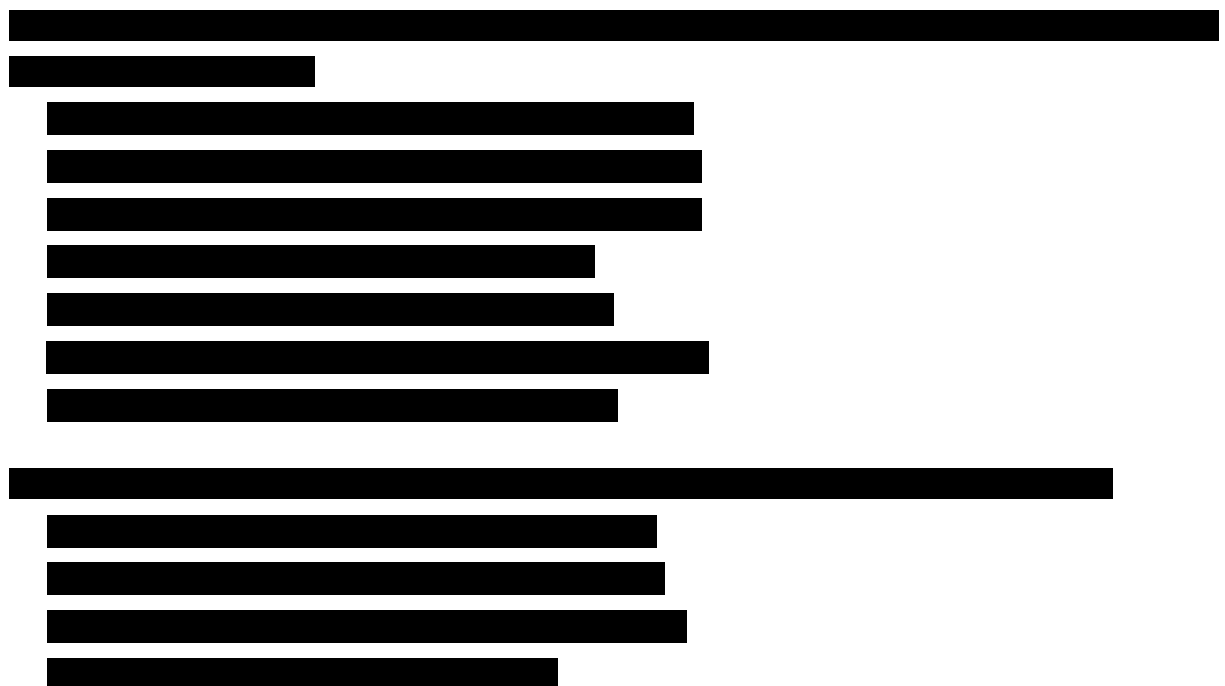
[Redacted text]

W poniższej tabeli (Tabela 83) zestawiono prawdopodobieństwa, że oszacowany ICUR dla porównania OKR odpowiednio z IFNB-1a-IM, IFNB-1a-SC, IFNB-1b-SC, GA, DMF, peg-IFNB-1a i TERI znajdzie się w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności.

[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
II	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
III	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
IV	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
II	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
III	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
IV	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

4.3.2. Perspektywa NFZ + pacjent

Wyniki PSA i krzywe opłacalności przedstawiono w postaci graficznej (Wykres 18, Wykres 19, Wykres 20, Wykres 21, Wykres 22, Wykres 23, Wykres 24, Wykres 25, Wykres 26, Wykres 27, Wykres 28, Wykres 29, Wykres 30, Wykres 31).



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

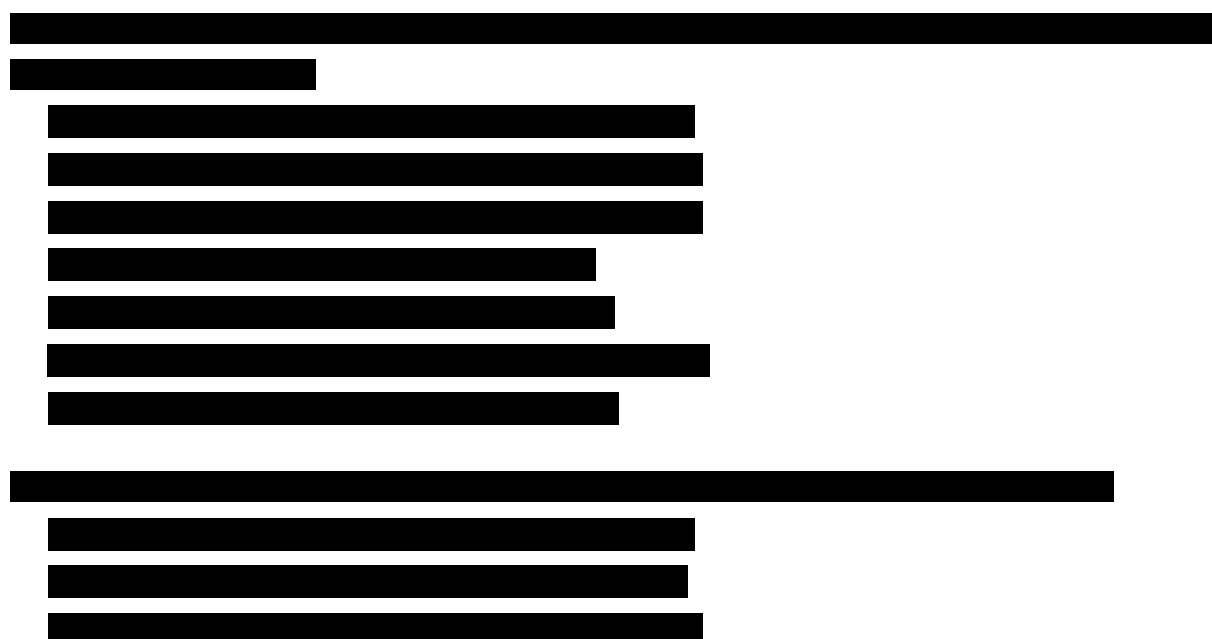
[Redacted text]

W poniższej tabeli (Tabela 84) zestawiono prawdopodobieństwa, że oszacowany ICUR dla porównania OKR odpowiednio z IFNB-1a-IM, IFNB-1a-SC, IFNB-1b-SC, GA, DMF, peg-IFNB-1a i TERI znajdzie się w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności.

[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
II	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
III	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
IV	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
II	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
III	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
IV	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

4.3.3. Perspektywa społeczna

Wyniki PSA i krzywe opłacalności przedstawiono w postaci graficznej (Wykres 32, Wykres 33, Wykres 34, Wykres 35, Wykres 36, Wykres 37, Wykres 38, Wykres 39, Wykres 40, Wykres 41, Wykres 42, Wykres 43, Wykres 44, Wykres 45).



[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

W poniższej tabeli (Tabela 83) zestawiono prawdopodobieństwa, że oszacowany ICUR dla porównania OKR odpowiednio z IFNB-1a-IM, IFNB-1a-SC, IFNB-1b-SC, GA, DMF, peg-IFNB-1a i TER1 znajdzie się w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności.

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

5. Analiza wrażliwości

5.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Tabela 86.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
1	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej (rozdz. 2.10).
2	Horyzont czasowy (dożywotni, rozdz. 2.6)	██████████ (rozdz. 2.6)	W celu spełnienia wytycznych AOTMiT w ramach analizy wrażliwości uwzględniono alternatywny horyzont czasowy, będący medianą przeżycia w ramieniu interwencji ocenianej (rozdz. 2.6).
3a		EDSS: Orme 2007 (Tabela 29) Rzuty: Orme 2007 (Tabela 31)	
3b		EDSS: Selmaj 2017 (Tabela 29) Rzuty: OPERA I i OPERA II (Tabela 31)	
3c	Użyteczności: dla stanów EDSS (na podstawie OPERA I i OPERA II / Orme 2007) (Tabela 29); spadek użyteczności związany z rzutem (na podstawie OPERA I i OPERA II) (Tabela 31)	EDSS: Wariant minimalny (Tabela 29) Rzuty: OPERA I i OPERA II (Tabela 31)	Zidentyfikowano wiele źródeł danych dla użyteczności stanów zdrowia w MS. W ramach analizy wrażliwości testowano warianty: Orme 2007 (dane z rozróżnieniem RRMS i SPMS), Selmaj 2017 (polskie dane) oraz minimalny i maksymalny wariant z pozostałych źródeł danych (w rozumieniu przedstawionym w rozdz. 3.6.1 i 3.6.2).
3d		EDSS: Wariant maksymalny (Tabela 29) Rzuty: OPERA I i OPERA II (Tabela 31)	
3e		EDSS: OPERA I i OPERA II / Orme 2007 (Tabela 29) Rzuty: Wariant minimalny (Tabela 31)	
3f		EDSS: OPERA I i OPERA II / Orme 2007 (Tabela 29) Rzuty: Wariant maksymalny (Tabela 31)	
4	Spadek użyteczności stanu zdrowia opiekunów (uwzględnione, rozdz. 3.6.3)	Nieuwzględnione (rozdz. 3.6.3)	Analiza wpływu uwzględnienia spadku użyteczności opiekunów pacjentów na wyniki analizy (rozdz. 3.6.3).
5	Koszty stanów zdrowia (na podstawie Selmaj 2017, Tabela 57)	Na podstawie Szmurło 2014 (Tabela 57)	Ze względu na zidentyfikowanie dwóch wiarygodnych badań kosztowych dla MS w ramach analizy wrażliwości testowano wpływ przyjęcia alternatywnych danych na wyniki analizy (rozdz. 3.7.5).
6	Koszty leczenia rzutów (na podstawie Selmaj 2017, Tabela 60)	Na podstawie Zarządzenie Prezesa NFZ (Tabela 60)	W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wariant, w którym wszyscy chorzy, u których wystąpił rzut choroby, będą wymagać hospitalizacji (rozdz. 3.7.6).

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
7	AE (nieuwzględnione, rozdz. 3.7.7)	Uwzględnione koszty i spadki użyteczności związane z AE dla OKR (rozdz. 3.7.7)	W badaniach klinicznych większość AE miała charakter łagodny. W konsekwencji koszty i spadki użyteczności związane z AE są znikome w stosunku do innych kategorii kosztowych. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wariant konserwatywny, w którym uwzględniono AE dla OKR (rozdz. 3.7.7).
8a	Efektywność terapii – CDP24 (wariant średni, Tabela 14)	Wariant minimalny (Tabela 14)	W celu zbadania wpływu efektywności terapii na wyniki analizy w ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant minimalny i maksymalny (dolny i górny kraniec przedziału ufności z MTC, rozdz. 3.3.1).
8b		Wariant maksymalny (Tabela 14)	
9a	Efektywność terapii – ARR (wariant średni, Tabela 17)	Wariant minimalny (Tabela 17)	W celu zbadania wpływu efektywności terapii na wyniki analizy w ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant minimalny i maksymalny (dolny i górny kraniec przedziału ufności z MTC, rozdz. 3.3.2).
9b		Wariant maksymalny (Tabela 17)	
10a	Roczne prawdopodobieństwo przerwania terapii (wariant średni, Tabela 20)	Wariant minimalny (Tabela 20)	W celu zbadania wpływu częstości przerywania terapii na wyniki analizy w ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant minimalny i maksymalny (dolny i górny kraniec przedziału ufności z MTC, rozdz. 3.4).
10b		Wariant maksymalny (Tabela 20)	
11	Naturalna progresja choroby w RRMS i SPMS (dane na podstawie bazy British Columbia MS, rozdz.)	Dane na podstawie rejestru London Ontario (rozdz. 3.2.1)	W celu zbadania wpływu przyjętych założeń dot. naturalnej progresji choroby w ramach analizy wrażliwości uwzględniono alternatywne źródło danych (rozdz. 3.2.1).
12	Początkowa struktura stanów EDSS (100% pacjentów w stanach 0-4)	Zgodna z badaniami OPERA I i OPERA II	Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego B.29 włączeni mogą być jedynie pacjenci w stanie 0-4,5. Dane wprost z badań OPERA I i OPERA II testowano w celu uwzględnienia wariantu spójnego z założeniami dotyczącymi efektywności (rozdz. 3.1).
13	Śmiertelność (Tabela 11)	Tabela 11	W celu zbadania wpływu przyjętych założeń dot. śmiertelności w ramach analizy wrażliwości uwzględniono alternatywne źródło danych (rozdz. 3.2.3).

№	Kryteria włączenia				Kryteria wyłączenia				Inne dane				
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	5
1													
2													
3													
4													
5													
6													
7													
8													
9													
10													
11													
12													
13													
14													
15													
16													
17													
18													
19													
20													
21													
22													
23													
24													
25													
26													
27													
28													
29													
30													
31													
32													
33													
34													
35													
36													
37													
38													
39													
40													
41													
42													
43													
44													
45													
46													
47													
48													
49													
50													

№	Imię i nazwisko	Wiek	Sex	Diagnoza	Stadium	Opis choroby	Opis leczenia	Opis efektów	Opis działań niepożądanych	Opis innych	Opis leczenia	Opis efektów	Opis działań niepożądanych	Opis innych
1														
2														

№	Imię i nazwisko	Wiek	Sex	Diagnoza	Stadium	Opis choroby	Opis leczenia	Opis efektów	Opis działań niepożądanych	Opis innych	Opis leczenia	Opis efektów	Opis działań niepożądanych	Opis innych
1														
2														
3														
4														
5														
6														
7														
8														
9														
10														
11														
12														
13														
14														
15														

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■													
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		■

№	T	T											

[Redacted header text]

№	T	T											

Określenie choroby				Określenie choroby			Określenie choroby						
Identyfikator	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby

Określenie choroby

Określenie choroby				Określenie choroby			Określenie choroby						
Identyfikator	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby

№	Imię i nazwisko	Data	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby
1													
2													
3													
4													
5													
6													
7													
8													
9													
10													
11													
12													
13													
14													
15													
16													
17													
18													
19													
20													
21													
22													
23													
24													
25													
26													
27													
28													
29													
30													
31													
32													
33													
34													
35													
36													
37													
38													
39													
40													
41													
42													
43													
44													
45													
46													
47													
48													
49													
50													
51													
52													
53													
54													
55													
56													
57													
58													
59													
60													
61													
62													
63													
64													
65													
66													
67													
68													
69													
70													
71													
72													
73													
74													
75													
76													
77													
78													
79													
80													
81													
82													
83													
84													
85													
86													
87													
88													
89													
90													
91													
92													
93													
94													
95													
96													
97													
98													
99													
100													

[Redacted Section Header]

[Redacted]

1													
1													
1													
1													
1													
1													
1													
1													
1													
1													
1													
1													
1													
1													

[Redacted text]

1													
1													
1													

Grupa	Wiek	Płeć	Wzrost	Waga	Wzrost	Waga	Wzrost	Waga	Wzrost	Waga	Wzrost	Waga	Wzrost	Waga
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■														
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		■

№	Imię i nazwisko	Wiek	Płeć	Adres	Diagnoza	Stadium choroby	Dotychczasowe leczenie	Okres obserwacji	Wzrost	Ciężar ciała	Temperatura ciała	Ciepłota	Skóra
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

№	Imię i nazwisko	Wiek	Płeć	Adres	Diagnoza	Stadium choroby	Dotychczasowe leczenie	Okres obserwacji	Wzrost	Ciężar ciała	Temperatura ciała	Ciepłota	Skóra
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
11	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
12	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
13	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
14	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
15	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
16	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
17	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
18	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
19	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
20	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

№	Imię	Nazwisko	Wiek	Płeć	Wzrost	Waga	CIŚNIECIE KRWNE	CIŚNIECIE KRWNE	CIŚNIECIE KRWNE	CIŚNIECIE KRWNE	CIŚNIECIE KRWNE	CIŚNIECIE KRWNE	CIŚNIECIE KRWNE
1													
2													
3													
4													
5													
6													
7													
8													
9													
10													
11													
12													
13													
14													
15													
16													
17													
18													
19													
20													
21													
22													
23													
24													
25													
26													
27													
28													
29													
30													
31													
32													
33													
34													
35													
36													
37													
38													
39													
40													
41													
42													
43													
44													
45													
46													
47													
48													
49													
50													
51													
52													
53													
54													
55													
56													
57													
58													
59													
60													
61													
62													
63													
64													
65													
66													
67													
68													
69													
70													
71													
72													
73													
74													
75													
76													
77													
78													
79													
80													
81													
82													
83													
84													
85													
86													
87													
88													
89													
90													
91													
92													
93													
94													
95													
96													
97													
98													
99													
100													

	T	T											

5.2.3. Perspektywa społeczna

[Redacted text]

[Redacted text]

	T	T											

№	Imię i nazwisko	Adres	Wzrost	Waga	Wiek	Sex	Grupa krwi	Stwierdzenie	Typ choroby	Stadium	Charakterystyka	Wykazanie	Uwagi
1													
2													
3													
4													
5													
6													
7													
8													
9													
10													
11													
12													
13													
14													
15													
16													
17													
18													
19													
20													
21													
22													
23													
24													
25													
26													
27													
28													
29													
30													
31													
32													
33													
34													
35													
36													
37													
38													
39													
40													
41													
42													
43													
44													
45													
46													
47													
48													
49													
50													
51													
52													
53													
54													
55													
56													
57													
58													
59													
60													
61													
62													
63													
64													
65													
66													
67													
68													
69													
70													
71													
72													
73													
74													
75													
76													
77													
78													
79													
80													
81													
82													
83													
84													
85													
86													
87													
88													
89													
90													
91													
92													
93													
94													
95													
96													
97													
98													
99													
100													
101													
102													
103													
104													
105													
106													
107													
108													
109													
110													
111													
112													
113													
114													
115													
116													
117													
118													
119													
120													
121													
122													
123													
124													
125													
126													
127													
128													
129													
130													
131													
132													
133													
134													
135													
136													
137													
138													
139													
140													
141													
142													
143													
144													
145													
146													
147													
148													
149													
150													
151													
152													
153													
154													
155													
156													
157													
158													
159													
160													

		Określenie			Opis			Leczenie				Inne	
Identyfikator	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby

Opis choroby

		Opis choroby			Opis choroby			Leczenie				Inne	
Identyfikator	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby

...
...
...
...
...
...
...
...
...
...
...
...
...
...
...
...
...
...
...
...

	Uwagi	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby
1														
2														

	Uwagi	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby
1														
2														
3														
4														
5														
6														
7														
8														
9														
10														
11														
12														

№	Imię i nazwisko	PEW	Wiek	Płeć	Adres	Adres e-mail	Telefon	Stanowisko	Stopień	Wydział	Wydział	Wydział	Wydział
1													
2													
3													
4													
5													
6													
7													
8													
9													
10													
11													
12													
13													
14													
15													
16													
17													
18													
19													
20													
21													
22													
23													
24													
25													
26													
27													
28													
29													
30													
31													
32													
33													
34													
35													
36													
37													
38													
39													
40													
41													
42													
43													
44													
45													
46													
47													
48													
49													
50													
51													
52													
53													
54													
55													
56													
57													
58													
59													
60													
61													
62													
63													
64													
65													
66													
67													
68													
69													
70													
71													
72													
73													
74													
75													
76													
77													
78													
79													
80													
81													
82													
83													
84													
85													
86													
87													
88													
89													
90													
91													
92													
93													
94													
95													
96													
97													
98													
99													
100													

№	Imię i nazwisko	Adres	Adres e-mail	Adres telefonu	Adres faxu	Adres pocztowy	Adres pocztowy	Adres pocztowy	Adres pocztowy	Adres pocztowy	Adres pocztowy	Adres pocztowy	Adres pocztowy
1													
2													
3													
4													
5													
6													
7													
8													
9													
10													
11													
12													
13													
14													
15													
16													
17													
18													
19													
20													

Wszystkie dane zostały zamaskowane.

№	Imię i nazwisko	Adres	Adres e-mail	Adres telefonu	Adres faxu	Adres pocztowy	Adres pocztowy	Adres pocztowy	Adres pocztowy	Adres pocztowy	Adres pocztowy	Adres pocztowy	Adres pocztowy
21													
22													
23													
24													
25													
26													
27													
28													
29													
30													

5.3. Podsumowanie wyników analizy wrażliwości

Podsumowanie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawiono w formie zestawienia scenariuszy optymistycznych i pesymistycznych. Scenariuszami optymistycznymi nazywano te scenariusze, w przypadku których zmiana współczynnika ICUR kształtowała się na korzyść ocenianej interwencji. Analogicznie, scenariuszami pesymistycznymi nazywano te scenariusze, dla których zmiana w ICUR kształtowała się na niekorzyść ocenianej interwencji. Wybrano po 2 scenariusze optymistyczne i 2 scenariusze pesymistyczne, dla których wartości zmian współczynników ICUR były największe. Zestawienie wybranych scenariuszy wraz z odpowiadającymi im współczynnikami ICUR przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 129, Tabela 130).

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

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

[REDACTED]

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

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

6. Walidacja

6.1. Walidacja wewnętrzna

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

6.2. Walidacja konwergencji

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

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

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 8 analiz ekonomiczne dla OKR stosowanego u pacjentów z RRMS. W ramach walidacji konwergencji uwzględniono 5 spośród odnalezionych analiz (Yang 2017 [102], Frasco 2017 [145], CADTH 2017 [146], Zimmermann 2018 [147], NICE 2018 [22]). Nie uwzględniono analizy Chirikov 2017 [148] ze względu na brak danych o uzyskanych QALY dla OKR (zamieszczono wyłącznie wyniki inkrementalne dla porównania alemtuzumabu z OKR), a także analiz Gourzoulidis 2018 [149] i Dolezel 2019 [150], gdyż zostały one przedstawione jedynie w formie abstraktów konferencyjnych – brak jest zatem możliwości weryfikacji szczegółowych założeń przyjętych w tych analizach.

Struktura modelu oraz większość danych wejściowych w analizach CADTH 2017 oraz NICE 2018 jest taka sama jak w niniejszej analizie. W celu przeprowadzenia porównania z analizą CADTH 2017 dostosowano model w następującym zakresie:

- przyjęto stopę dyskontową 1,5% dla efektów zdrowotnych,
- uwzględniono przerywanie terapii gdy EDSS ≥ 7 .

W poniższej w tabeli zestawiono wyniki niniejszej analizy (przy powyższych założeniach) oraz CADTH 2017 (Tabela 131).

Tabela 131.
Porównanie wyników analizy CADTH 2017 z niniejszą analizą

Substancja	Niniejsza analiza		CADTH 2017	
	QALY	LY	QALY	LY
OKR	████	████	13,757	27,927
IFNB-1a-SC	████	████	12,073	27,571
GA	████	████	11,799	27,522
peg-IFNB-1a	████	████	12,050	27,558
TERI	████	████	12,052	27,564
DMF	████	████	12,230	27,600

Wyniki otrzymane w modelu wykorzystanym w niniejszej analizie są zbliżone do wartości raportowanych w analizie CADTH 2017. Uzyskane różnice mogą wynikać m.in. z różnic w zakresie śmiertelności naturalnej między Polską i Kanadą, jednak brak jest możliwości szczegółowego porównania przyjętych założeń, gdyż w analizie CADTH 2017 nie raportowano szczegółowych danych.

W celu przeprowadzenia porównania z analizą NICE 2018 dostosowano model w następującym zakresie:

- przyjęto horyzont równy 50 lat,
- uwzględniono przerywanie terapii gdy EDSS \geq 7,
- przyjęto spadek użyteczności związany z rzutem na podstawie Orme 2007,
- uwzględniono spadek użyteczności stanów zdrowia opiekunów.

W poniższej w tabeli zestawiono wyniki niniejszej analizy (przy powyższych założeniach) oraz NICE 2018 (Tabela 132).

Tabela 132.
Porównanie wyników analizy NICE 2018 z niniejszą analizą

Substancja	Niniejsza analiza		NICE 2018	
	QALY	LY	QALY	LY
OKR	████	████	9,75	bd
IFNB-1a-SC	████	████	8,47	20,10
IFNB-1a-IM	████	████	8,15	20,06
IFNB-1b-SC	████	████	8,20	20,07
peg-IFNB-1a	████	████	8,45	20,09
GA	████	████	8,21	20,07

Wyniki otrzymane w modelu wykorzystanym w niniejszej analizie są zbliżone do wartości raportowanych w analizie NICE 2018. Podobnie jak w przypadku porównania z CADTH2017,

uzyskane różnice mogą wynikać m.in. z różnic w zakresie śmiertelności naturalnej między Polską i Wielką Brytanią.

W ramach analizy Zimmermann 2018 przedstawiono szczegółowo uwzględnione założenia i przyjęte parametry. W celu przeprowadzenia walidacji dostosowano model w następującym zakresie:

- charakterystyki początkowe,
- efektywność interwencji,
- dyskontowanie: 3%,
- przerwanie leczenia: stan EDSS 7 i wyżej,
- użyteczności stanów zdrowia i spadek użyteczności z powodu rzutu,
- odsetki przerywania leczenia.

Istotnym założeniem w badaniu Zimmermann 2018, niemożliwym do uwzględnienia w niniejszej analizie, jest możliwość kontynuowania leczenia po progresji do SPMS. Należy mieć jednak na uwadze, że założenie takie jest niezgodne z kryteriami programu lekowego B.29, a w przypadku części interwencji również z ChPL. W poniższej w tabeli zestawiono wyniki niniejszej analizy (przy powyższych założeniach) oraz Zimmermann 2018 (Tabela 132).

Tabela 133.
Porównanie wyników analizy Zimmermann 2018 z niniejszą analizą

Substancja	Niniejsza analiza		Zimmermann 2018	
	QALY	LY	QALY	LY
OKR	████	████	10,94	22,98
IFNB-1a-SC	████	████	8,43	22,40
IFNB-1a-IM	████	████	7,92	22,32
IFNB-1b-SC	████	████	9,07	22,58
peg-IFNB-1a	████	████	9,30	22,63
GA	████	████	8,43	22,41
DMF	████	████	8,97	22,50
TERI	████	████	8,41	22,39

Pomimo uwzględnienia w niniejszym modelu szeregu opublikowanych parametrów uwzględnionych w badaniu Zimmermann 2018 zaobserwowano różnice w wynikach, zwłaszcza w zakresie QALY. Prawdopodobną przyczyną różnic są inne założenia odnośnie naturalnego przebiegu choroby (brak szczegółowych danych w badaniu Zimmermann 2018), różnice w śmiertelności naturalnej oraz uwzględnienie możliwości kontynuacji leczenia w stanie SPMS w badaniu Zimmermann 2018.

W pozostałych dwóch odnalezionych analizach ekonomicznych (Yang 2017 [102] oraz Frasco 2017 [145]) porównywano OKR z IFNB-1a. Na potrzeby porównania z analizą Yang 2017 przyjęto następujące założenia:

- horyzont: 20 lat,
- dyskontowanie: 3%,
- przerwanie leczenia: stan EDSS 7 i wyżej.

Na potrzeby porównania z analizą Frasco 2017 przyjęto następujące założenia:

- horyzont: 30 lat,
- dyskontowanie: 3%,
- wiek: 42 lat,
- odsetek mężczyzn: 24%,
- EDSS 0: 17,6%, EDSS 1: 6,3%, EDSS 2: 6,3%, EDSS 3: 10,2%, EDSS 4: 18,9%, EDSS 5: 16,8%, EDSS 6: 23,8%.

W poniższej tabeli zestawiono wyniki niniejszej analizy oraz analiz ekonomicznych Yang 2017 i Frasco 2017 (Tabela 134).

Tabela 134.
Porównanie wyników odnalezionych analiz ekonomicznych z niniejszą analizą

Substancja	Niniejsza analiza		Yang 2017 / Frasco 2017	
	QALY	LY	QALY	LY
Porównanie z Yang 2017				
OKR	■	■	6,826	14,557
IFNB-1a-SC	■	■	6,270	14,511
Porównanie z Frasco 2017				
OKR	■	■	11,29	–
IFNB-1a-SC	■	■	10,46	–

W wyniku przeprowadzonych porównań otrzymano znaczne różnice w QALY. Uzyskane różnice są najprawdopodobniej wynikiem różnic w zakresie następujących założeń:

- w przypadku badania Yang 2017:
 - wykluczono możliwość poprawy stopnia niesprawności u pacjentów z SPMS;
 - dane o prawdopodobieństwie przejść z RRMS do SPMS oparto na innym źródle, dodatkowo założono brak bezpośredniego wpływu terapii OKR na te dane;
 - częstość rzutów choroby u pacjentów leczonych OKR określono w oparciu w wyniki badania klinicznego i przyjęto jednakową w każdym stanie EDSS;
 - odsetek przerywania leczenia u pacjentów z RRMS w stanach EDSS 0–6 określono w oparciu o dane z badań klinicznych o przerywaniu terapii z powodu zdarzeń niepożądanych.
- w przypadku badania Frasco 2017:
 - w strukturze modelu nie uwzględniono możliwości przejścia do stanów związanych z SPMS;
 - pacjenci mogli przechodzić tylko do wyższych stanów EDSS;
 - pacjenci nie przerywali leczenia;

- o użyteczności oraz spadki użyteczności związane z rzutami zaczerpnięto z innych źródeł (Kobelt 2006, Lee 2012).

Zaimplementowanie powyższych założeń w niniejszej analizie wymagałoby głębszej ingerencji w strukturę modelu. Ponadto założenia przyjęte w niniejszej analizie w powyższym zakresie bardziej wiarygodnie odzwierciedlają przebieg choroby jak również kryteria refundacji w programie B.29, są również spójne z założeniami przyjętymi w innych analizach ocenianych przez AOTMiT i NICE.

6.3. Walidacja zewnętrzna

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

Na potrzeby walidacji przeprowadzenie niesystematyczne przeszukanie badań obserwacyjnych dla interwencji uwzględnionych w niniejszej analizie. Zidentyfikowano badania raportujące długoterminowe wyniki w zakresie progresji MS, jednak poziom szczegółowości raportowania wyników odnalezionych badań nie pozwala na precyzyjne przeprowadzenie porównania z wynikami niniejszego modelu, co zilustrowano poniżej na podstawie dwóch wybranych badań: Einarson 2017 [151] i Defer 2018 [152]. W konsekwencji odstąpiono od przeprowadzenia walidacji zewnętrznej.

Badanie Einarson 2017 stanowiło przegląd systematyczny i metaanalizę, w ramach której oceniono efektywność IFNB-1a-IM, IFNB-1a-SC i IFNB-1b-SC. Przedmiotem oceny były m.in. ARR oraz progresja niesprawności.

W poniższej tabeli zestawiono wyniki niniejszej analizy oraz wyniki metaanalizy przeprowadzonej w ramach badania Einarson 2017 (Tabela 135).

Tabela 135.
Porównanie wyników modelu i badania Einarson 2017

Substancja	ARR		Zmiana EDSS - po 1. roku		Zmiana EDSS - po 2 latach	
	Niniejsza analiza ^a	Einarson 2017	Niniejsza analiza	Einarson 2017	Niniejsza analiza	Einarson 2017
IFNB-1a-IM	0,58	0,52	0,25	0,02-0,03	0,49	0,17-0,18
IFNB-1a-SC	0,50	0,51	0,19	0,06	0,40	0,24
IFNB-1b-SC	0,50	0,55	0,26	0,04-0,08	0,52	0,27-0,34

a) pierwszy rok

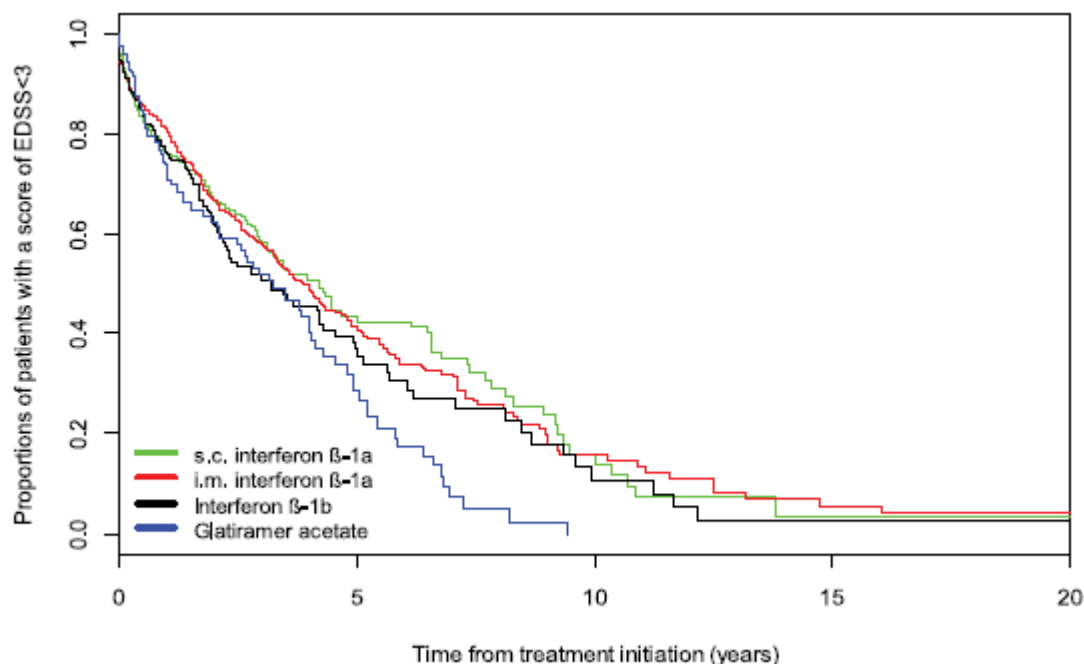
Wyniki badań wskazują na zbieżność w zakresie ARR między wynikami niniejszej analizy i wynikami badania Einarson 2017. Jednocześnie w niniejszej analizie uzyskano wyższe przyrosty w zakresie średniego poziomu EDSS w pierwszych dwóch latach stosowania interferonów. Niemniej jednak wyniki te należy traktować z ostrożnością ze względu na brak danych o wyjściowym stanie EDSS w

badaniu Einarson 2017, zwłaszcza w kontekście rosnącego ryzyka progresji wraz z wyższymi wartościami EDSS (por. Tabela 4).

Badanie Defer 2018 było retrospektywnym badaniem przeprowadzonym we Francji, w którym uwzględniono w nim 15 039 pacjentów z MS, w tym 2 269 leczonych z zastosowaniem IFNB-1a-IM, IFNB-1a-SC, IFNB-1b-SC lub GA. Poniżej zaprezentowano wyniki odnośnie odsetka pacjentów z EDSS < 3 w czasie (Wykres 46).

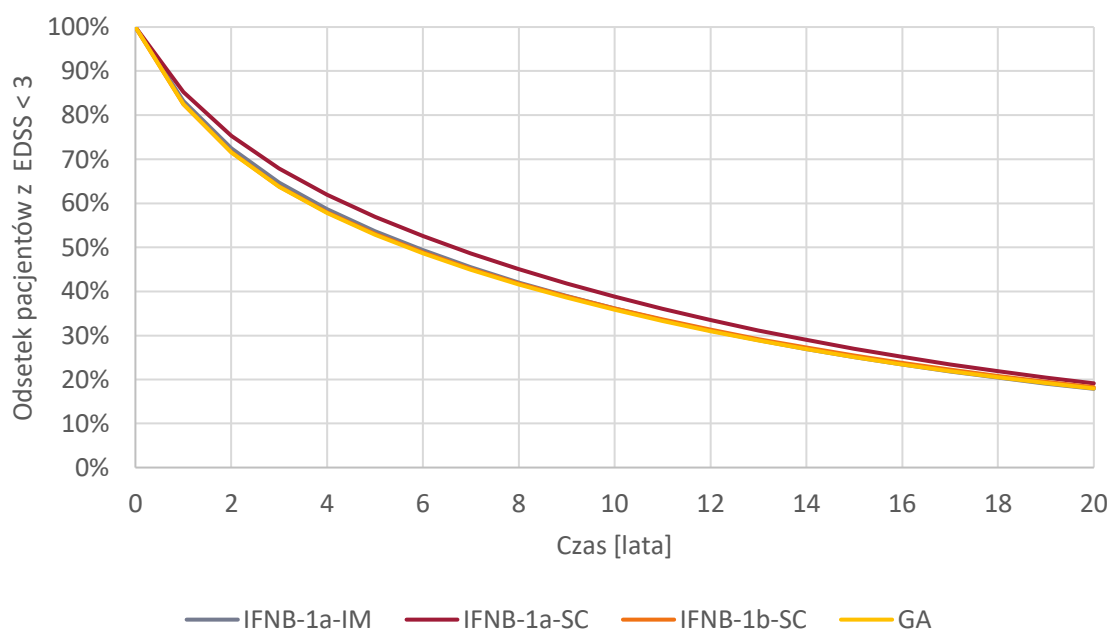
Wykres 46.

Odsetek pacjentów z EDSS < 3 w zależności od stosowanego leczenia – badanie Defer 2018



Na kolejnym wykresie zestawiono analogiczne odsetki wynikające z zastosowanego modelu ekonomicznego przy założeniu, że wszyscy pacjenci początkowo znajdują się w stanie EDSS < 3. Wyznaczone krzywe sugerują, że progresja w modelu postępuje wolniej, niż zaobserwowano w badaniu Defer 2018, niemniej jednak ze względu na brak danych odnośnie poziomu EDSS u pacjentów rozpoczynających leczenie poszczególnymi lekami w badaniu Defer 2018 brak jest możliwości precyzyjnego porównania uzyskanych wyników.

Wykres 47.
Odsetek pacjentów z EDSS < 3 w modelu



Odnalezione badania nie pozwalają na precyzyjną weryfikację długoterminowych wyników modelu, ewentualne rozbieżności mają charakter dwukierunkowy (tempo progresji w modelu wydaje się szybsze niż w badaniu Einarson 2017, ale wolniejsze niż w badaniu Defer 2018).

Zastosowana w niniejszej analizie metodyka jest spójna z innymi analizami ekonomicznymi dla MS zarówno w zakresie struktury modelu, jak i danych uwzględnionych do określenia naturalnego przebiegu choroby. Podobnie efektywność interwencji określono na podstawie analizy MTC, co również jest powszechnie stosowanym podejściem w innych analizach dla uwzględnionego problemu zdrowotnego. W tym kontekście należy przyjąć, że wykorzystano najlepsze dostępne dane do modelowania przebiegu choroby, a uzyskane wyniki cechują się wysokim poziomem wiarygodności.

7. Podsumowanie i wnioski

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski

Wyniki analizy wskazują na [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

8. Ograniczenia

- Analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wyników analizy efektywności klinicznej, w związku z czym wszystkie ograniczenia analizy klinicznej mają zastosowanie także w niniejszej analizie. W szczególności ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących OKR z komparatorem (oprócz IFNB-1a-SC), modelowanie oparto na przeprowadzonym w ramach analizy klinicznej porównaniu pośrednim metodą MTC.
- Założono, że w przypadku zakończenia rozważanych terapii pacjenci nie są poddawani dalszemu leczeniu lekami immunomodulującymi, aby umożliwić porównanie efektów zdrowotnych i kosztów wynikających bezpośrednio z porównywanych interwencji oraz ograniczyć niepewność związaną z modelowaniem kolejnych linii leczenia.
- Założono, że odsetek pacjentów przerywających terapię z powodu zdarzeń niepożądanych lub braku skuteczności jest stały w czasie i nie zależy od stanów zdrowia, w których znajdują się pacjenci. Założono, że odsetek pacjentów przerywających terapię z tych powodów z badań klinicznych dostatecznie dobrze przybliży odsetek przerywających terapię w warunkach programu lekowego (w tym – precyzyjnych kryteriów nieskuteczności, potencjalnie innych niż kryteria stosowane w poszczególnych badaniach). W badaniach klinicznych nie raportuje się danych o przerywaniu terapii w stopniu dostatecznie szczegółowym, by było możliwe odniesienie się w obliczeniach do poszczególnych kryteriów wyłączenia z programów lekowych.
- Nie uwzględniono kosztów leczenia AE. W ramach analizy testowano konserwatywny wariant z uwzględnieniem kosztów AE dla OKR. Wpływ kosztów leczenia AE na całkowite wyniki jest niewielki.
- W analizie podstawowej nie uwzględniono polskich danych dot. użyteczności jako, że najlepszym źródłem danych w kontekście zachowania spójności między charakterystykami pacjentów, efektywnością oraz jakością życia były badania OPERA I i OPERA II. Ponadto, w jedynej dostępnej publikacji dot. jakości życia polskich pacjentów z MS nie wyróżniono wartości użyteczności z podziałem na RRMS i SPMS. Dane opublikowane w innych badaniach wskazują na istotną statystycznie różnicę w użytecznościach dla RRMS i SPMS, zatem uwzględnienie takich samych wartości dla obydwu typów byłoby nieuzasadnione i prowadziłoby do niewiarygodnych wyników modelowania. W celu zbadania wpływu przyjęcia polskich danych dot. użyteczności przeprowadzono stosowną analizę wrażliwości.
- W publikacji stanowiącej źródło danych dla kosztów stanów zdrowia i kosztów leczenia rzutów choroby w analizie podstawowej (Selmaj 2017) nie wyróżniono kosztów z podziałem na perspektywę NFZ i pacjentów. W konsekwencji przyjęto, że podział kosztów będzie na takim samym poziomie jak w innym odnalezionym źródle danych kosztowych (Szmurło 2014).

- Charakterystyki pacjentów z badania OPERA I i OPERA II nie odzwierciedlają w pełni kryteriów włączenia do programu lekowego B.29 jako, że uwzględniają pacjentów z EDSS ≥ 5 . W konsekwencji w celu zachowania spójności populacji z polskimi uwarunkowaniami przeskalowano początkową strukturę EDSS tak, aby uwzględniała wartości z przedziału EDSS 0-4.
- Od września 2020 roku nastąpiła najprawdopodobniej obniżka kosztów komparatorów w związku z przedłużeniem ich decyzji refundacyjnych. Koszty określono na podstawie aktualnych przetargów rozstrzygniętych po 1 września 2020 roku (oprócz GA). Koszty te wydają się spójne w odnalezionych przetargach, niemniej jednak ze względu na krótki okres od potencjalnej zmiany cen liczba odnalezionych przetargów jest niewielka.
- Koszt GA określono na podstawie jednostkowych cen raportowanych comiesięcznie przez NFZ. Koszt GA stanowi średni koszt opakowań 28 x 20 mg jak i 12 x 40 mg, brak jest szczegółowych danych pozwalających na określenie kosztu poszczególnych opakowań. Niemniej jednak dane sprzedażowe sprzed marca 2019 roku wskazują na znaczącą dominację opakowań 12 x 40 mg (98% udział w sprzedaży GA), zatem niepewność odnośnie kosztu poszczególnych opakowań ma znikomy wpływ na wyniki analizy.

9. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii okrelizumabem (OKR) stosowanego jako leczenie I rzutu u dorosłych pacjentów z RRMS.

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

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

W analizie starano się maksymalnie odzwierciedlić kryteria przerywania leczenia w programie B.29. Dostosowywany model pozwala na uwzględnienie przerywania terapii związanego z progresją do stanu SPMS oraz progresją niesprawności do stanu EDSS ≥ 6 . Kryteria przerywania leczenia związane z nieskutecznością lub wystąpieniem AE zaimplementowano poprzez przyjęcie stałego rocznego odsetka przerywania leczenia w oparciu o wyniki MTC dla punktu końcowego zaprzestanie terapii z jakiegokolwiek przyczyny. Kryteria przerywania leczenia w badaniach klinicznych odbiegały od kryteriów przerywania w programie B.29, brak jest jednak stosownych danych w badaniach pozwalających na precyzyjne odzwierciedlenie polskiej specyfiki refundacyjnej. Należy przy tym zaznaczyć, że podobne podejście stosowano w innych analizach ocenianych przez AOTMiT.

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

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

Użyteczności stanów zdrowia określono na podstawie danych z badania OPERA I i OPERA II. Podejście takie pozwala na zachowanie spójności w zakresie charakterystyk populacji, efektywności i jakości życia. W badaniach tych dostępne były jedynie dane dla pacjentów z RRMS (tylko dla EDSS 0–7). W konsekwencji konieczne było uzupełnienie wartości dla pozostałych stanów zdrowia w oparciu o badanie Orme 2007 stosowane szeroko w innych analizach ekonomicznych dla MS. W szczególności w badaniu tym wykazano różnicę w zakresie użyteczności stanów zdrowia między RRMS i SPMS. Pomimo zidentyfikowania danych dla polskiej populacji określonych w oparciu o polskie normy dla pacjentów z MS, wartości te uwzględniono jedynie w ramach analizy wrażliwości. Takie podejście jest uzasadnione, jako że polskie dane dotyczą ogólnej populacji z MS, i nie umożliwiają uwzględnienia podziału na RRMS i SPMS. Pomimo przyjęcia najbardziej wiarygodnego źródła danych dla użyteczności, przeprowadzono szeroką analizę wrażliwości testując wpływ przyjęcia kilku alternatywnych zestawów danych na wyniki analizy.

W analizie uwzględniono koszty leków, podania i monitorowania oraz koszty związane z niesprawnością i koszty leczenia rzutów choroby. Koszty leków stosowanych jako komparatory (oprócz GA) określono na podstawie danych z przetargów rozstrzygniętych po 1 września 2020 roku w celu uwzględnienia prawdopodobnych obniżek cen większości leków z programu B.29, jakie miały miejsce we wrześniu w związku z przedłużeniem ich decyzji refundacyjnych. Koszt GA określono na podstawie danych raportowanych comiesięcznie w komunikatach DGL – GA jest jedynym lekiem spośród komparatorów, dla którego NFZ raportuje średnie ceny jednostkowe. W zakresie kosztów związanych z niesprawnością i kosztów leczenia rzutów zidentyfikowano kilka opublikowanych opracowań kosztów związanych z MS, przy czym w analizie podstawowej uwzględniono najnowsze opracowanie opublikowane w 2017 roku. W kontekście wyników analizy największy udział w kosztach całkowitych mają koszty leku oraz koszty stanów zdrowia, przy czym w ujęciu inkrementalnym różnica w kosztach leków determinuje różnicę w kosztach całkowitych. Inkrementalne koszty determinowane są jednak przede wszystkim przez różnicę w średnim czasie trwania terapii między OKR (7,5 lat) i komparatorami (4,1-5,7 lat), co wynika z wyższej skuteczności terapii OKR i wolniejszej progresji choroby, w szczególności wolniejszej progresji do postaci SPMS u pacjentów stosujących OKR.

Uzyskane wyniki wskazują na [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

10. Bibliografia

1. Uchwała Nr 11/2020/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2020 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-112020iv,6543.html> (4.11.2020).
2. ██████████. Analiza kliniczna. Okrelizumab (Ocrevus®) w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. HTA Consulting 2020.
3. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung H-P, Hemmer B, Lublin F, Montalban X, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Wolinsky JS, Arnold DL, Klingelschmitt G, Masterman D, i in. (2017) Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 376(3):221–234.
4. Wytyczne oceny technologii medycznych 2016. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (8.11.2017).
5. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625> (18.8.2017).
6. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20111220696> (8.11.2017).
7. ██████████. Analiza problemu decyzyjnego. Okrelizumab (Ocrevus®) w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. HTA Consulting 2020.
8. 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. Dostęp: <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2016-2018-na-pozomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,7.html>.
9. (2013) NICE. Alemtuzumab for the treatment of relapsing- remitting multiple sclerosis in adults. Single Technology Appraisal. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta312/documents/multiple-sclerosis-relapsingremitting-alemtuzumab-evaluation-report4>.
10. (2013) NICE. Teriflunomide for the treatment of relapsing- remitting multiple sclerosis in adults. Single Technology Appraisal. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta303/documents/multiple-sclerosis-relapsing-teriflunomide-evaluation-report4>.
11. (2007) NICE. Natalizumab (Tysabri®) for the Treatment of Adults with Highly Active Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. Single Technology Appraisal. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta127/documents/multiple-sclerosis-natalizumab-manufacturer-submissions-biogen-idec-uk-and-elan-pharma-international-ltd-joint-development-agreement-confidential-information-removed2>.
12. (2011) NICE. Fingolimod for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Adults. Single technology appraisal. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta254/documents/manufacture-submission-from-novartis2>.
13. Natalizumab (Tysabri®) w długoterminowej terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego oraz u pacjentów z obecnością przeciwciał anti-JCV. Analiza ekonomiczna do zlecenia 087/2016. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/087/AW/087_AW_4_OT_4351_10_AE_%20Tysabri_SM_20160520.pdf.
14. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, Ebers GC. (2010) The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain* 133(Pt 7):1914–1929.
15. Palace J, Bregenzer T, Tremlett H, Oger J, Zhu F, Zhu F, Boggild M, Duddy M, Dobson C. (2014) UK multiple sclerosis risk-sharing scheme: a new natural history dataset and an improved Markov model. *BMJ Open* 4(1):e004073.

16. NICE. Evidence Review Group's Report Template. Fingolimod for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta254/documents/multiple-sclerosis-relapsingremitting-fingolimod-appraisal-consultation-evidence-review-group-report2>.
17. Evidence Review Group Report commissioned by the NIHR HTA Programme on behalf of NICE. Alemtuzumab for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta312/documents/multiple-sclerosis-relapsingremitting-alemtuzumab-evaluation-report4>.
18. NICE. Evidence Review Group's Report. Dimethyl fumarate for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta320/documents/multiple-sclerosis-relapsingremitting-dimethyl-fumarate-evaluation-report2>.
19. Tremlett H, Zhao Y, Rieckmann P, Hutchinson M. (2010) New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. *Neurology* 74(24):2004–2015.
20. NICE. Cladribine tablets for treating relapsing-remitting multiple sclerosis [ID64]. Single Technology Appraisal. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag392/documents/committee-papers>.
21. NICE. Daclizumab for treating relapsing-remitting multiple sclerosis [ID827]. Single Technology Appraisal. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta441/documents/committee-papers>.
22. NICE. Ocrelizumab for treating relapsing multiple sclerosis [ID937]. Single technology appraisal. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta533/documents/committee-papers>.
23. NICE. Peginterferon beta-1a for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. Single Technology Appraisal. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta624/documents/committee-papers>.
24. NICE. Beta interferon and glatiramer acetate for treating multiple sclerosis (review of TA32). Multiple technology appraisal. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta527/documents/committee-papers>.
25. (2013) NICE. Dimethyl fumarate for the treatment of adult patients with relapsing remitting multiple sclerosis. Single technology appraisal. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta320/documents/multiple-sclerosis-relapsingremitting-dimethyl-fumarate-evaluation-report2>.
26. Patzold U, Pocklington PR. (1982) Course of multiple sclerosis. First results of a prospective study carried out of 102 MS patients from 1976–1980. *Acta Neurol. Scand.* 65(4):248–266.
27. Orme M, Kerrigan J, Tyas D, Russell N, Nixon R. (2007) The Effect of Disease, Functional Status, and Relapses on the Utility of People with Multiple Sclerosis in the UK. *Value in Health* 10(1):54–60.
28. Tyas D, Kerrigan J, Russell N, Nixon R. (2007) The distribution of the cost of multiple sclerosis in the UK: how do costs vary by illness severity? *Value Health* 10(5):386–389.
29. (2001) Cost effectiveness of beta interferons and glatiramer acetate in the management of multiple sclerosis. Final Report to the National Institute for Clinical Excellence. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta32/resources/assessment-report-on-the-use-of-beta-interferon-and-glatiramer-acetate-for-multiple-sclerosis-scharr-report2>.
30. Trwanie życia - tablice. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html> (2.11.2020).
31. Pokorski RJ. (1997) Long-term survival experience of patients with multiple sclerosis. *J Insur Med* 29(2):101–106.
32. Sadovnick AD, Ebers GC, Wilson RW, Paty DW. (1992) Life expectancy in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology* 42(5):991–994.
33. Kingwell E, Kop M van der, Zhao Y, Shirani A, Zhu F, Oger J, Tremlett H. (2012) Relative mortality and survival in multiple sclerosis: findings from British Columbia, Canada. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 83(1):61–66.
34. Fumaran dimetylu (Tecfidera®) w leczeniu postaci rzutowo - remisyjnej stwardnienia rozsianego - analiza ekonomiczna do zlecenia AOTMiT nr 228/2014. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/228/AW/228_AW_OT_4351_30_Tecfidera_AE_2014.pdf.
35. Ocrevus w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Analiza ekonomiczna do zlecenia AOTMiT nr 157/2018. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/157/AW/157_AW_3_OT.4331.22_Ocrevus_RRMS_AE_2018.10.04.pdf.
36. Lemtrada® (alemtuzumab) w I linii leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym. Analiza ekonomiczna do zlecenia 044/2015. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/044/AW/44_AW_2_OT_4351_9_AE_Lemtrada_SM_2015.05.20.pdf.
37. Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, z perspektywy wspólnej i z perspektywy społecznej stosowania produktu Plegridy® (peginterferon beta-1a) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego w warunkach polskich - analiza ekonomiczna do zlecenia AOTMiT nr 49/2015. Dostęp:

- http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/049/AW/49_AW_OT_4351_12_Plegridy_AE_2015.05.22.pdf.
38. Aubagio (teryflunomid) w I linii leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym (RRMS) - analiza ekonomiczna do zlecenia AOTMiT nr 14/2015. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/014/AW/14_AW_OT_4351_6_Aubagio_AE_2015.04.03.pdf.
 39. Daigl M, Singh Jhuti G, McDougall F, Bennett I. EDSS State and Health Utility Measured by EQ-5D in Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. *19th Annual European Congress of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)*; 2016; Vienna, Austria. .
 40. Home - PubMed - NCBI. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (8.11.2017).
 41. Brazier J, Roberts J, Deverill M. (2002) The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. *J Health Econ* 21(2):271–292.
 42. Kobelt G. (2006) Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 77(8):918–926.
 43. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Plesnilla C, Baumhackl U, Berger T, Kolleger H, Vass K. (2006) Costs and quality of life of multiple sclerosis in Austria. *The European Journal of Health Economics* 7(S02):14–23.
 44. Kobelt G. (2006) Costs and quality of life for patients with multiple sclerosis in Belgium. *Eur J Health Econ* 7 Suppl 2:S24–33.
 45. Berg J, Lindgren P, Fredrikson S, Kobelt G. (2006) Costs and quality of life of multiple sclerosis in Sweden. *The European Journal of Health Economics* 7(S02):75–85.
 46. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Elias WG, Flachenecker P, Freidel M, König N, Limmroth V, Straube E. (2006) Costs and quality of life of multiple sclerosis in Germany. *The European Journal of Health Economics* 7(S02):34–44.
 47. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Battaglia M, Lucioni C, Uccelli A. (2006) Costs and quality of life of multiple sclerosis in Italy. *The European Journal of Health Economics* 7(S02):45–54.
 48. Kobelt G, Berg J, Lindgren P. (2006) Costs and quality of life in multiple sclerosis in The Netherlands. *The European Journal of Health Economics* 7(S02):55–64.
 49. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Izquierdo G, Sánchez-Solifó O, Pérez-Miranda J, Casado MA, Asociación Española de Esclerosis Múltiple. (2006) Costs and quality of life of multiple sclerosis in Spain. *The European Journal of Health Economics* 7(S02):65–74.
 50. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Gerfin A, Lutz J. (2006) Costs and quality of life of multiple sclerosis in Switzerland. *The European Journal of Health Economics* 7(S02):86–95.
 51. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Kerrigan J, Russell N, Nixon R. (2006) Costs and quality of life of multiple sclerosis in the United Kingdom. *The European Journal of Health Economics* 7(S02):96–104.
 52. Kobelt G, Texier-Richard B, Lindgren P. (2009) The long-term cost of multiple sclerosis in France and potential changes with disease-modifying interventions. *Multiple Sclerosis* 15(6):741–751.
 53. Kobelt G, Eriksson J, Phillips G, Berg J. (2017) The burden of multiple sclerosis 2015: Methods of data collection, assessment and analysis of costs, quality of life and symptoms. *Mult. Scler.* 23(2_suppl):4–16.
 54. Battaglia M, Kobelt G, Ponzio M, Berg J, Capsa D, Dalén J, European Multiple Sclerosis Platform. (2017) New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Italy. *Mult. Scler.* 23(2_suppl):104–116.
 55. Berger T, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Gannedahl M, European Multiple Sclerosis Platform. (2017) New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Austria. *Mult. Scler.* 23(2_suppl):17–28.
 56. Boyko A, Kobelt G, Berg J, Boyko O, Popova E, Capsa D, Eriksson J, European Multiple Sclerosis Platform. (2017) New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Russia. *Mult. Scler.* 23(2_suppl):155–165.
 57. Brundin L, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Eriksson J, European Multiple Sclerosis Platform. (2017) New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Sweden. *Mult. Scler.* 23(2_suppl):179–191.
 58. Calabrese P, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Eriksson J, European Multiple Sclerosis Platform. (2017) New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Switzerland. *Mult. Scler.* 23(2_suppl):192–203.
 59. Dubois B, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Gannedahl M, European Multiple Sclerosis Platform. (2017) New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Belgium. *Mult. Scler.* 23(2_suppl):29–40.
 60. Flachenecker P, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Gannedahl M, European Multiple Sclerosis Platform. (2017) New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Germany. *Mult. Scler.* 23(2_suppl):78–90.

61. Havrdova E, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Gannedahl M, Doležal T, European Multiple Sclerosis Platform. (2017) New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results of the Czech Republic. *Mult. Scler.* 23(2_suppl):41–52.
62. Lebrun-Frenay C, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Gannedahl M, European Multiple Sclerosis Platform. (2017) New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for France. *Mult. Scler.* 23(2_suppl):65–77.
63. Oreja-Guevara C, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Eriksson J, European Multiple Sclerosis Platform. (2017) New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Spain. *Mult. Scler.* 23(2_suppl):166–178.
64. Péntek M, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Dalén J, Bíró Z, Mátyás K, Komoly S, European Multiple Sclerosis Platform. (2017) New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Hungary. *Mult. Scler.* 23(2_suppl):91–103.
65. Rasmussen PV, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Gannedahl M, European Multiple Sclerosis Platform. (2017) New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Denmark. *Mult. Scler.* 23(2_suppl):53–64.
66. Sá MJ, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Dalén J, European Multiple Sclerosis Platform. (2017) New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Portugal. *Mult. Scler.* 23(2_suppl):143–154.
67. Thompson A, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Eriksson J, Miller D, European Multiple Sclerosis Platform. (2017) New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for the United Kingdom. *Mult. Scler.* 23(2_suppl):204–216.
68. Uitdehaag B, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Dalén J, European Multiple Sclerosis Platform. (2017) New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for the Netherlands. *Mult. Scler.* 23(2_suppl):117–129.
69. Selmaj K, Kobelt G, Berg J, Orlewska E, Capsa D, Dalén J, European Multiple Sclerosis Platform. (2017) New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Poland. *Mult. Scler.* 23(2_suppl):130–142.
70. Dolan P, Gudex N, Kind P, Williams A. (1996) The time trade-off method: results from a general population study. *Health Econ* 5(2):141–154.
71. Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wrona W, Busschbach JJV. (2010) Valuation of EQ-5D health states in Poland: first TTO-based social value set in Central and Eastern Europe. *Value Health* 13(2):289–297.
72. Golicki D, Niewada M, Jakubczyk M, Wrona W, Hermanowski T. (2010) Self-assessed health status in Poland: EQ-5D findings from the Polish valuation study. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 120(7–8):276–281.
73. Ahmad H, Taylor BV, Mei I van der, Colman S, O’Leary BA, Breslin M, Palmer AJ. (2017) The impact of multiple sclerosis severity on health state utility values: Evidence from Australia. *Mult. Scler.* 23(8):1157–1166.
74. Broła W, Sobolewski P, Fudala M, Flaga S, Jantarski K, Ryglewicz D, Potemkowski A. (2016) Self-reported quality of life in multiple sclerosis patients: preliminary results based on the Polish MS Registry. *Patient Prefer Adherence* 10:1647–1656.
75. Fisk JD. (2005) A comparison of health utility measures for the evaluation of multiple sclerosis treatments. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 76(1):58–63.
76. Fogarty E, Walsh C, Adams R, McGuigan C, Barry M, Tubridy N. (2013) Relating health-related Quality of Life to disability progression in multiple sclerosis, using the 5-level EQ-5D. *Mult. Scler.* 19(9):1190–1196.
77. Hawton A, Green C. (2016) Health Utilities for Multiple Sclerosis. *Value Health* 19(4):460–468.
78. Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, Kindundu CM, Selchen DH. (2012) Treatment experience, burden, and unmet needs (TRIBUNE) in multiple sclerosis: the costs and utilities of MS patients in Canada. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 19(1):e11-25.
79. Kobelt G, Jönsson L, Henriksson F, Fredrikson S, Jönsson B. (2000) Cost-utility analysis of interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis. *Int J Technol Assess Health Care* 16(3):768–780.
80. Moore F, Wolfson C, Alexandrov L, Lapierre Y. (2004) Do general and multiple sclerosis-specific quality of life instruments differ? *Can J Neurol Sci* 31(1):64–71.
81. Péntek M, Gulácsi L, Rózsa C, Simó M, Iljicsov A, Komoly S, Brodszky V. (2012) Health status and costs of ambulatory patients with multiple sclerosis in Hungary. *Ideggyogy Sz* 65(9–10):316–324.
82. Parkin D, Jacoby A, McNamee P, Miller P, Thomas S, Bates D. (2000) Treatment of multiple sclerosis with interferon beta: an appraisal of cost-effectiveness and quality of life. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 68(2):144–149.
83. Putzki N, Fischer J, Gottwald K, Reifschneider G, Ries S, Siever A, Hoffmann F, Käfferlein W, Kausch U, Liedtke M, Kirchmeier J, Gmünd S, Richter A, Schickmaier P, Niemczyk G, i in. (2009) Quality of life in 1000 patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis. *European Journal of Neurology* 16(6):713–720.

wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywcznych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2020-r.

107. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do września 2020 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7861.html> (3.11.2020).
108. Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu. DZP.242.277.2020 - Dostawa leków z programów lekowych . Dostęp: https://usk-wroc.logintrade.net/zapytania_email,26546,327f7a07efe1dae93cc6313e8cdfbbdc.html.
109. Dostawa produktów leczniczych w ramach programów lekowych - 12 pakietów. Numer postępowania ZP/CZD/0139/20. Dostęp: <https://ipczd.ezamawiajacy.pl/pn/ipczd/demand/notice/public/17916/details>.
110. WSZ-EP-39/2020 PN powyżej 214 000 euro na dostawę leków biorących udział w programach lekowych. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/374951>.
111. Dostawa leku- Peginterferon beta 1 a. Postępowanie ZP/2505/81/20. Dostęp: <https://zamowienia.szpitalciechanow.com.pl/procurement/227>.
112. Dostawa substancji czynnych w programach lekowych na rok 2021. Dostęp: <http://www.zsm.com.pl/dostawa-substancji-czynnych-w-programach-lekowych-na-rok-2021,22,400>.
113. 157/PN/ZP/D/2020 157/PN/ZP/D/2020 - Dostawy produktów leczniczych z programów lekowych. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/375563>.
114. SZPITAL SPECJALISTYCZNY im. Ludwika Rydygiera w Krakowie. Dział zamówień publicznych i zaopatrzenia. Dostęp: http://31.172.190.2:8080/dzp/dzpb.php?orderBy=&dir=&ac=szukaj&a=&iDRe=01&id_dzp=3271&datka=&szu=&typ=&zak=&skd=.
115. Postępowanie EDZ.242-57/20 - Dostawa leków terapeutycznych i do chemioterapii i leków różnych – 118 zadań. Dostęp: <https://spsk4lublin.eb2b.com.pl/open-preview-auction.html/200236/dostawa-lekow-terapeutycznych-i-do-chemioterapii-i-lekow-roznych-118-zadan>.
116. Zakup wraz z dostawą produktów leczniczych stosowanych w programach terapeutycznych. Numer postępowania EZ/215/55/2020. Dostęp: <https://krosnomed.ezamawiajacy.pl/pn/krosnomed/demand/notice/public/16901/details>.
117. Ocrevus. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004043/WC500241124.pdf.
118. Zarządzenie nr 125/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1252017dgl,6704.html>.
119. Zarządzenie Nr 162/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 października 2020r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1622020dgl,7246.html>.
120. Orlewska E, Mierzejewski P, Zaborski J, Kruszewska J, Wicha W, Fryze W, Drozdowski W, Skibicka I, Mirowska-Guzel D, Czlonkowski A, Czlonkowska A. (2005) A prospective study of the financial costs of multiple sclerosis at different stages of the disease. *Eur. J. Neurol.* 12(1):31–39.
121. Agencja Oceny Technologii Medycznych. (2007) Analiza kosztów-użyteczności terapii immunomodulujących w stwardnieniu rozsianym w Polsce. Raport Oceny Technologii Medycznej na zlecenie Ministra Zdrowia. Dostęp: http://www.archiwum.aotm.gov.pl/pliki/bad/hta/Raport_CUA_%20SM_v1.01_fin.pdf.
122. Szmurło D, Fundament T, Ziobro M, Kruntorádová K, Doležal T, Głogowski C. (2014) Costs of multiple sclerosis – extrapolation of Czech data to Polish patients. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research* 14(3):451–458.
123. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2013 roku. Dostęp: http://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5464/2/20/4/chu_inflacja_cpi_01-12_2013.zip (21.11.2017).
124. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2014 roku. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2014-r-2,33.html> (21.11.2017).
125. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2015 roku. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2015-roku,2,49.html> (21.11.2017).
126. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2016 roku. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2016-roku,2,62.html> (21.11.2017).

127. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2017 roku. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2017-roku,2,74.html> (15.1.2018).
128. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2018 roku. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2018-roku,2,86.html>.
129. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2019 roku. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2019-roku,2,98.html>.
130. Zatrudnienie i wynagrodzenia w gospodarce narodowej w 2012 roku. Dostęp: http://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5474/1/9/4/pw_zatrudnienie_wynagrodzenia_i-ivkw_2012.zip (21.11.2017).
131. Zatrudnienie i wynagrodzenia w gospodarce narodowej w 2013 roku. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/rynek-pracy/pracujacy-zatrudnieni-wynagrodzenia-koszty-pracy/zatrudnienie-i-wynagrodzenia-w-gospodarce-narodowej-w-2013-r-,1,13.html> (21.11.2017).
132. Zatrudnienie i wynagrodzenia w gospodarce narodowej w 2014 roku. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/rynek-pracy/pracujacy-zatrudnieni-wynagrodzenia-koszty-pracy/zatrudnienie-i-wynagrodzenia-w-gospodarce-narodowej-w-2014-r-,1,17.html> (21.11.2017).
133. Zatrudnienie i wynagrodzenia w gospodarce narodowej w 2015 roku. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/rynek-pracy/pracujacy-zatrudnieni-wynagrodzenia-koszty-pracy/zatrudnienie-i-wynagrodzenia-w-gospodarce-narodowej-w-2015-roku,1,21.html> (21.11.2017).
134. Zatrudnienie i wynagrodzenia w gospodarce narodowej w 2016 roku. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/rynek-pracy/pracujacy-zatrudnieni-wynagrodzenia-koszty-pracy/zatrudnienie-i-wynagrodzenia-w-gospodarce-narodowej-w-2016-r-,1,25.html> (21.11.2017).
135. Zatrudnienie i wynagrodzenia w gospodarce narodowej w 2019 roku. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/rynek-pracy/pracujacy-zatrudnieni-wynagrodzenia-koszty-pracy/zatrudnienie-i-wynagrodzenia-w-gospodarce-narodowej-w-2019-roku,1,37.html>.
136. Kalkulator płac (brutto-netto) Money.pl. Dostęp: <https://www.money.pl/podatki/kalkulatory/plac/> (21.11.2017).
137. Kalkulator wynagrodzeń (płac) brutto-netto – Bankier.pl. Dostęp: <https://www.bankier.pl/narzedzia/kalkulator-placowy> (21.11.2017).
138. Kalkulator wynagrodzeń. Dostęp: <https://wynagrodzenia.pl/kalkulator-wynagrodzen/wyniki>.
139. Rozporządzenie Ministra Transportu z dnia 23 października 2007 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie warunków ustalania oraz sposobu dokonywania zwrotu kosztów używania do celów służbowych samochodów osobowych, motocykli i motorowerów niebędących własnością pracodawcy. Dostęp: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20072011462> (21.11.2017).
140. Bláhova Dusankova J, Kalincik T, Dolezal T, Kobelt G, Havrdova E. (2012) Cost of multiple sclerosis in the Czech Republic: the COMS study. *Mult. Scler.* 18(5):662–668.
141. Losy J, Bartosik-Psujek H, Członkowska A, Kurowska K, Maciejek Z, Mirowska-Guzel D, Potemkowski A, Ryglewicz D, Stępień A. (2016) Leczenie stwardnienia rozsianego. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 12(2):80–95.
142. Statystyka NFZ - Statystyki Świadczenia. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> (4.11.2020).
143. Zarządzenie Nr 97/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 lipca 2020r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-972020dsoz,7200.html>.
144. Zarządzenie Nr 25/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-252020dsoz,7136.html>.
145. Frasco MA, Shih T, Incerti D, Diaz Espinosa O, Vania DK, Thomas N. (2017) Incremental net monetary benefit of ocrelizumab relative to subcutaneous interferon β -1a. *J Med Econ* 20(10):1074–1082.
146. (2017) Pharmacoeconomic Review Report. Ocrelizumab (Ocrevus). CADTH Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0519_Ocrevus_RMS%20_PE_Report.pdf (4.1.2018).
147. Zimmermann M, Brouwer E, Tice JA, Seidner M, Loos AM, Liu S, Chapman RH, Kumar V, Carlson JJ. (2018) Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting and Primary Progressive Multiple Sclerosis: A Cost-Utility Analysis. *CNS Drugs* 32(12):1145–1157.
148. Chirikov V, Ma I, Joshi N, Patel D, Smith A, Giambrone C, Cornelio N, Hashemi L. (2017) Cost-effectiveness of alemtuzumab in the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis in the United States and societal spillover effects. Dostęp: <https://www.ispor.org/ScientificPresentationsDatabase/Presentation/76348?pdfid=52798> (4.1.2018).

149. Gourzoulidis G, Kourlaba G, Papageorgiou L, Skroumpelos A, Caporis X, Maniadakis N. Cost-effectiveness of ocrelizumab for the treatment of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in Greece. *ISPOR Europe 2018*; Barcelona, Hiszpania. .
150. Dolezel J, Havrdova E, Skalicky D, Pour M. Cost-effectiveness of ocrelizumab compared to fingolimod or DMF in relapsing-remitting multiple sclerosis in Czech Republic. *ISPOR 2019*; Nowy Orlean, USA. .
151. Einarson TR, Bereza BG, Machado M. (2017) Comparative effectiveness of interferons in relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis of real-world studies. *Curr Med Res Opin* 33(3):579–593.
152. Defer G, Seze J de, Bouee S, Courouve L, Longin J, Payet M, Deleglise ASJ, study group. (2018) Outcomes and treatment management of a French cohort suffering from multiple sclerosis: A retrospective epidemiological study. *Mult Scler Relat Disord* 25:276–281.
153. ISPOR Scientific Presentations Database. Dostęp: https://www.ispor.org/RESEARCH_STUDY_DIGEST/research_index.asp (9.1.2018).
154. CADTH.ca. Dostęp: <https://cadth.ca/> (9.1.2018).
155. NICE | The National Institute for Health and Care Excellence. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/> (9.1.2018).
156. Scottish Medicine Consortium. Dostęp: <http://www.scottishmedicines.org.uk/> (8.11.2017).
157. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) | Home. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/pbs/home> (9.1.2018).
158. Alemtuzumab (Lemtrada) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu. Analiza ekonomiczna do zlecenia AOTMiT nr 135/2018. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/135/AW/135_AW_3_OT.4331.22_Lemtrada_RRMS_AE_2018.09.20.pdf.
159. Mavenclad (kladrybina w tabletkach) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby. Analiza ekonomiczna do zlecenia AOTMiT nr 121/2018. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/121/AW/121_AW_OT.4331.17.2018_Mavenclad_AE.pdf.
160. Gilenya® (fingolimod) w leczeniu chorych na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego o wysokiej aktywności (w tym szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby)- analiza ekonomiczna do zlecenia AOTMiT nr 114/2017. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/114/AW/114_AW_3_OT_4351_37_2017_GILENYA.2017.11.06.pdf.
161. Gilenya®(fingolimod) w leczeniu chorych naustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego o wysokiej aktywności(w tym szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby). Analiza ekonomiczna do zlecenia nr 086/2019. Dostęp: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/086/AW/Gilenya%20\(fingolimod\)_AE_1.2_na%20czarno.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/086/AW/Gilenya%20(fingolimod)_AE_1.2_na%20czarno.pdf).
162. Rebif (interferon beta-1a) w długookresowym leczeniu postaci stwardnienia rozsianego przebiegającej z rzutami - analiza ekonomiczna do zlecenia AOTMiT nr 119/2014. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/119/AW/119_AW_1_OT_4351_17_Rebif_SM_AE_BIA_AR_2014.06.27.pdf.
163. Natalizumab (Tysabri®) w terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego - analiza ekonomiczna do zlecenia AOTMiT nr 104/2012. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/104/AW/104_AW_OT_4351_24_TYSABRI_AE_KOMPLET_2012.12.20.pdf.
164. Mitoxantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe) - analiza ekonomiczna do zlecenia AOTMiT nr 85/2015. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/085/AW/085_AW_OT_4352_1_Mitoxantron-Ebewe_AE_2015.08.21.pdf.
165. Interferon beta-1b (Betaferon) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej - analiza ekonomiczna do zlecenia AOTMiT nr 112/2015. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/112/AW/112_AW_OT_4351_38_Betaferon_SPMS_AE_2015.10.16.pdf.
166. Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu długoterminowym postaci ustępująco-nawracającej stwardnienia rozsianego - analiza ekonomiczna do zlecenia AOTMiT nr 82/2014. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/082/AW/82_AW_OT_4351_15_BETAFERON_SM_powyzej_60_mies_AE.pdf.
167. Interferon beta-1a i.m. (Avonex®) w terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego - analiza ekonomiczna do zlecenia AOTMiT nr 45/2014. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/045/AW/45_AW_OT_4351_4_AVONEX_SM_powyzej_60_mies_CUA_2014.04.24.pdf.
168. Gilenya®(fingolimod) w leczeniu chorych naszybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego. Analiza ekonomiczna do zlecenia 098/2015. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/098/AW/098_AW_4351_31_OT_Gilenya_\[fingolimod\]_SM_AE_2015.09.18.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/098/AW/098_AW_4351_31_OT_Gilenya_[fingolimod]_SM_AE_2015.09.18.pdf).

169. Fingolimod w leczeniu II linii postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego u dorosłych - analiza ekonomiczna do zlecenia AOTMiT nr 70/2012. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/070/AW/070_AW_OT_4351_15_FINGOLIMOD_AE_2012.09.27.pdf.
170. Extavia® (interferon beta-1b) w leczeniu chorych na postać rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego (RRMS) przez okres dłuższy niż 5 lat - analiza ekonomiczna do zlecenia AOTMiT nr 122/2014. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/122/AW/122_AW_OT_4351_18_Extavia_AE_2014.07.11.pdf.
171. Analiza ekonomiczna octanu glatirameru (Copaxone) stosowanego w leczeniu chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej - analiza ekonomiczna do zlecenia AOTMiT nr 46/2014. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/046/AW/046_AW_OT_4351_5_2014_Copaxone_SM_powyzej_60_mies_AE_20140424.pdf.
172. Octan glatirameru w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego - analiza minimalizacji kosztów do zlecenia AOTMiT nr 45/2012. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/045/AW/045_AW_OT_4351_1_COPAXONE_STWARNDNIENIE_ROZSIANE_2012.08.01_CMA.pdf.
173. Mayzent (siponimod) w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego z aktywnością choroby. Analiza ekonomiczna do zlecenia AOTMiT nr 206/2020. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/206/AW/Mayzent%20AE%20v_1.0.pdf.
174. Interferon beta-1b (Betaferon) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej. Analiza ekonomiczna do zlecenia nr 082/2020. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/083/AW/83_aw_ot.4331.16.2020_betaferon_ae.pdf.

11. Spis tabel, wykresów i rysunków

Spis tabel

Tabela 1.	Charakterystyki początkowe.....	26
Tabela 2.	Naturalna progresja choroby – dane z rejestru London Ontario – progresja w ramach nieleczzonego RRMS	27
Tabela 3.	Charakterystyki pacjentów z aktywnym MS w bazie British Columbia MS	28
Tabela 4.	Naturalna progresja choroby – dane z bazy British Columbia, dane dla pacjentów zdiagnozowanych w wieku ≥ 28 lat – progresja w ramach nieleczzonego RRMS	29
Tabela 5.	Naturalny przebieg choroby – dane z rejestru London Ontario – progresja z RRMS do SPMS	30
Tabela 6.	Naturalna progresja choroby – dane z rejestru London Ontario – progresja w ramach SPMS	31
Tabela 7.	Zależność częstości rzutów od czasu od diagnozy – Patzold 1982	35
Tabela 8.	Liczba pacjentów w zależności od czasu od diagnozy i stanu EDSS – UK MS Survey	36
Tabela 9.	Częstość rzutów – dane przyjęte w analizie	36
Tabela 10.	Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej	37
Tabela 11.	Zależność śmiertelności od stanu EDSS – mnożniki – dane przyjęte w analizie.....	39
Tabela 12.	Wyniki MTC w zakresie CDP12.....	40
Tabela 13.	Wyniki MTC w zakresie CDP12 – HR względem PLC.....	41
Tabela 14.	Efektywność terapii – CDP12 – dane przyjęte w analizie.....	41
Tabela 15.	Wyniki MTC w zakresie ARR.....	42
Tabela 16.	Wyniki MTC w zakresie ARR – RR względem PLC	42
Tabela 17.	Efektywność terapii – ARR – dane przyjęte w analizie.....	43
Tabela 18.	Wyniki MTC w zakresie zaprzestania terapii z jakiegokolwiek przyczyny.....	45
Tabela 19.	Przerywanie terapii – warianty analizy	46
Tabela 20.	Roczne prawdopodobieństwo przerywania terapii – dane uwzględnione w analizie	46
Tabela 21.	AE związane z leczeniem OKR uwzględnione w analizie wrażliwości	47
Tabela 22.	Wpływ uwzględnionych zmiennych na użyteczności stanów zdrowia – wyniki badania OPERA I i OPERA II	48
Tabela 23.	Użyteczności stanów zdrowia – wyniki badania OPERA I i OPERA II	49
Tabela 24.	Użyteczności EQ-5D stanów zdrowia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Europie (Kobelt 2017).....	51
Tabela 25.	Użyteczności EQ-5D dla wyróżnionych stanów zdrowia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Polsce (Selmaj 2017)	52
Tabela 26.	Wartości współczynników regresji dla użyteczności z badania Orme 2017.....	52
Tabela 27.	Użyteczności stanów zdrowia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, w zależności od punktacji w skali EDSS w odnalezionych badaniach.....	54
Tabela 28.	Użyteczności EQ-5D stanów zdrowia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym – analiza podstawowa – badania OPERA I i OPERA II.....	58
Tabela 29.	Użyteczności EQ-5D stanów zdrowia w zależności od zaawansowania choroby – dane przyjęte w analizie.....	58
Tabela 30.	Spadki użyteczności w trakcie rzutu według odnalezionych badań.....	60
Tabela 31.	Spadki użyteczności w trakcie rzutu uwzględnione w analizie	61
Tabela 32.	Liczba godzin w ciągu doby, gdy wymagana jest pomoc opiekuna.....	61
Tabela 33.	Spadki użyteczności opiekunów pacjentów z MS związane ze stopniem niesprawności.....	62
Tabela 34.	Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi.....	63
Tabela 35.	Dawkowanie leków zastosowane w analizie	63
	64

[REDACTED]	[REDACTED]	101
[REDACTED]	[REDACTED]	110
[REDACTED]	[REDACTED]	119
Tabela 86.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	120
[REDACTED]	[REDACTED]	122
[REDACTED]	[REDACTED]	123
[REDACTED]	[REDACTED]	125
[REDACTED]	[REDACTED]	126
[REDACTED]	[REDACTED]	127
[REDACTED]	[REDACTED]	129
[REDACTED]	[REDACTED]	130
[REDACTED]	[REDACTED]	131
[REDACTED]	[REDACTED]	133
[REDACTED]	[REDACTED]	134
[REDACTED]	[REDACTED]	135
[REDACTED]	[REDACTED]	137
[REDACTED]	[REDACTED]	138
[REDACTED]	[REDACTED]	139
[REDACTED]	[REDACTED]	141
[REDACTED]	[REDACTED]	142
[REDACTED]	[REDACTED]	143
[REDACTED]	[REDACTED]	145
[REDACTED]	[REDACTED]	146
[REDACTED]	[REDACTED]	147
[REDACTED]	[REDACTED]	149
[REDACTED]	[REDACTED]	150
[REDACTED]	[REDACTED]	151
[REDACTED]	[REDACTED]	153
[REDACTED]	[REDACTED]	154
[REDACTED]	[REDACTED]	155

[REDACTED]	157
[REDACTED]	158
[REDACTED]	159
[REDACTED]	161
[REDACTED]	162
[REDACTED]	163
[REDACTED]	165
[REDACTED]	166
[REDACTED]	167
[REDACTED]	169
[REDACTED]	170
[REDACTED]	171
[REDACTED]	173
[REDACTED]	174
[REDACTED]	175
[REDACTED]	177
[REDACTED]	179
[REDACTED]	180
Tabela 131. Porównanie wyników analizy CADTH 2017 z niniejszą analizą.....	183
Tabela 132. Porównanie wyników analizy NICE 2018 z niniejszą analizą	183
Tabela 133. Porównanie wyników analizy Zimmermann 2018 z niniejszą analizą.....	184
Tabela 134. Porównanie wyników odnalezionych analiz ekonomicznych z niniejszą analizą	185
Tabela 135. Porównanie wyników modelu i badania Einarson 2017.....	186
Tabela 136. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	211
Tabela 137. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed (w tym MEDLINE)	214
Tabela 138. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej	215
Tabela 139. Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w bazie PubMed (w tym MEDLINE).....	216
Tabela 140. Strategia wyszukiwania polskich badań kosztowych w bazie PubMed	218
Tabela 141. Dane do analizy wpływu na budżet – OKR.....	218
Tabela 142. Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego	220

Spis wykresów

Wykres 1. Prawdopodobieństwa pozostania w tym samym stanie EDSS zależnie od postaci MS – dane z rejestru London Ontario.....	32
Wykres 2. Zależność częstości rzutów od czasu od diagnozy – Patzold 1982	35
Wykres 3. Użyteczności EQ-5D zgodnie z normami brytyjskimi pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w państwach europejskich (Kobelt 2017).....	51
.....	94
.....	94
.....	95
.....	95
.....	96
.....	96
.....	97
.....	97
.....	98
.....	98
.....	99
.....	99
.....	100
.....	100
.....	103
.....	103
.....	104
.....	104
.....	105
.....	105
.....	106
.....	106
.....	107
.....	107
.....	108
.....	108
.....	109
.....	109

[REDACTED]	112
[REDACTED]	112
[REDACTED]	113
[REDACTED]	113
[REDACTED]	114
[REDACTED]	114
[REDACTED]	115
[REDACTED]	115
[REDACTED]	116
[REDACTED]	116
[REDACTED]	117
[REDACTED]	117
[REDACTED]	118
[REDACTED]	118
Wykres 46. Odsetek pacjentów z EDSS < 3 w zależności od stosowanego leczenia – badanie Defer 2018.....		187
Wykres 47. Odsetek pacjentów z EDSS < 3 w modelu.....		188

Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu.....	19
Rysunek 2. Mediana czasu od diagnozy MS do osiągnięcia stanu EDSS 6 (Tremlett 2010).....	33
Rysunek 3. Zależność śmiertelności i EDSS – dane z analizy dla fingolimodu.....	39
Rysunek 4. Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania bazy PubMed (w tym MEDLINE).....	215
Rysunek 5. Schemat selekcji publikacji o jakości życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w ramach przeszukania bazy PubMed (w tym MEDLINE).....	217

12. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 136.

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

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku.
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 4
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 5 i 4.3
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.1.1, A.3
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
4. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	
5. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
6. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdz. 4
7. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	
8. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 2 i 3
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich ka kulacji i oszacowań (...)	Dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich ka kulacji i oszacowań stanowi załącznik do niniejszej analizy.
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	–
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	–

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	
11. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. 4 i 5
12. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	
§ 5.6	
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	
13. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	Nie dotyczy
14. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)	
15. 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.	
§ 5.7	
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdz. 2.10
§ 5.8	
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdz. 3.6 i A.1.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Rozdz. 5
2. uzasadnienie zakresów zmienności	
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdz. 2.5
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	
§ 5.11	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.6
§ 5.12	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdz. A.1.1 i A.1.2.

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

Aneks A.

A.1. Strategie wyszukiwania

A.1.1. Analizy ekonomiczne

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

- PubMed (w tym MEDLINE) [40],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [153],
- CADTH (*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [154],
- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) [155],
- SMC (*Scottish Medicine Consortium*) [156],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [157].

Przeszukania przeprowadzono w dniu 20 października 2020 roku. Szczegółowy opis zaimplementowanych strategii oraz wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 137, Tabela 138).

Tabela 137.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed (w tym MEDLINE)

No.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#4	#1 AND #2 AND #3	22
#3	OCREVUS OR ocrelizumab	421
#2	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	1 594 671
#1	ADEM OR "Multiple Sclerosis"[Mesh] OR MS OR demyelinating disease* OR myelo optic neuropathy OR neuromyelitis optica OR optic neuritis OR Acute Disseminated OR Encephalomyelitis OR "Acute Disseminated Encephalomyelitis" OR transverse myelitis OR SPMS OR RRMS OR PPMS OR multiple sclerosis OR disseminated sclerosis OR sclerosis multiple	553 379

Data ostatniego przeszukania: 20 października 2020

Tabela 138.

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

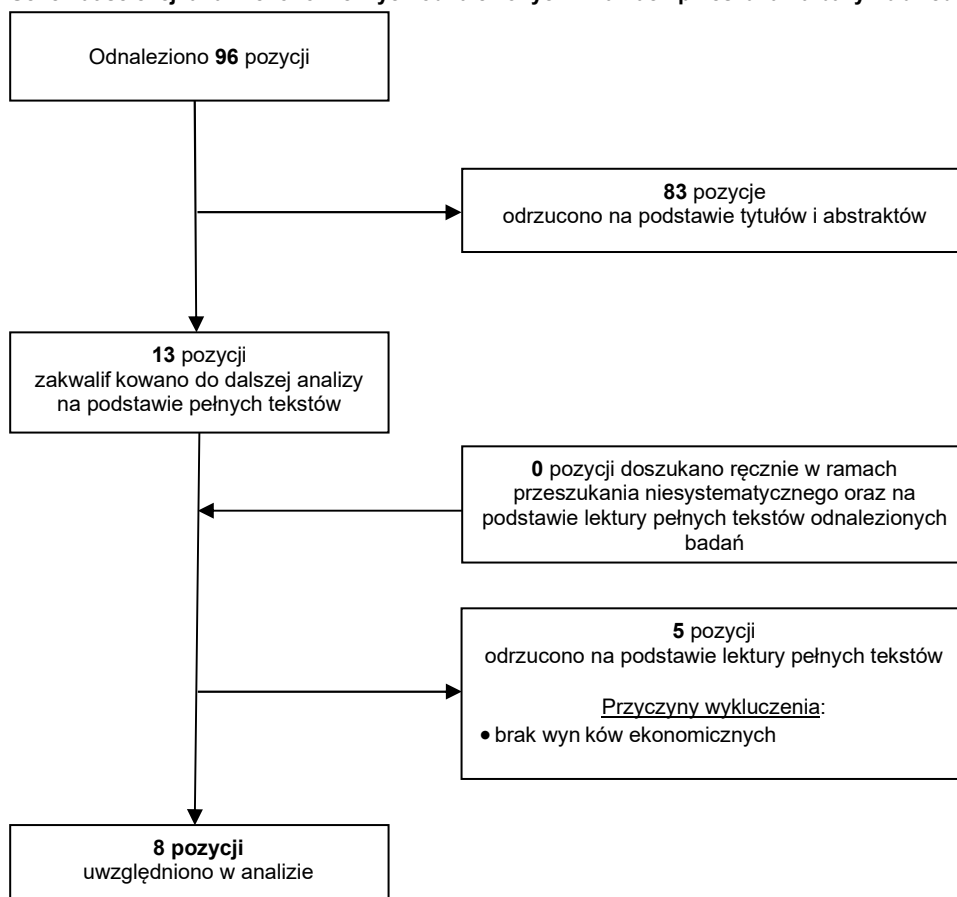
L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników				
		NICE	PBAC	SMC	ISPOR	CADTH
#1	Ocrelizumab	9	17	5	31	12

Data ostatniego przeszukania: 20 października 2020

W wyniku przeprowadzonego przeszukania wspomnianych baz danych odnaleziono łącznie 96 pozycji (razem z powtarzającymi się tytułami). Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów i abstraktów, do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 13 pozycji, w wyniku której 8 publikacji zakwalifikowano do dalszych analiz. Schemat selekcji publikacji przedstawiono na poniższym rysunku (Rysunek 4).

Rysunek 4.

Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania bazy PubMed (w tym MEDLINE)



A.1.2. Użyteczności

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia chorych ze stwardnieniem rozsianym przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy PubMed (w tym MEDLINE) [40].

Przeszukanie przeprowadzono w dniu 12 maja 2021 roku. Biorąc pod uwagę zapisy wytycznych AOTMiT [4], jeżeli odnaleziony przegląd systematyczny użyteczności nie budzi wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania), jest aktualny (do 5 lat od momentu publikacji) i zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu, można zaniechać dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań dotyczących użyteczności. W konsekwencji strategię przeszukania dla użyteczności zawężono do przeglądów systematycznych. Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 139). Dodatkowo przeprowadzono uzupełniające przeszukanie analiz ekonomicznych dla RRMS ocenianych przez AOTMiT w okresie ostatnich 5 lat.

Tabela 139.
Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w bazie PubMed (w tym MEDLINE)

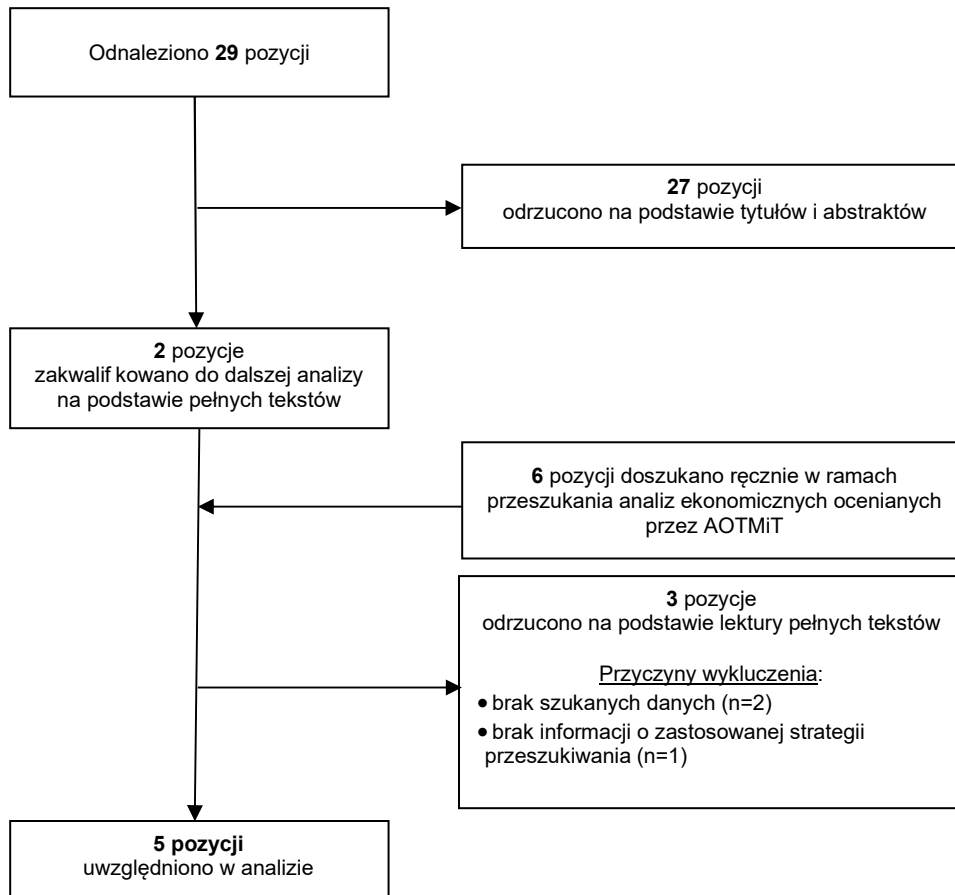
Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#4	#1 AND #2 AND #3	29
#3	„systematic review”	214 341
#2	eq-5d OR "eq 5d" OR euroqol OR "short form survey" OR "short form 36" OR "short-form 36" OR sf-36 OR "sf 36" OR sf-6d OR "sf 6d" OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble" OR "health utility index" OR HUI	62 087
#1	ADEM OR "Multiple Sclerosis"[Mesh] OR MS OR demyelinating disease* OR myelooptic neuropathy OR neuromyelitis optica OR optic neuritis OR Acute Disseminated OR Encephalomyelitis OR "Acute Disseminated Encephalomyelitis" OR transverse myelitis OR SPMS OR RRMS OR multiple sclerosis OR disseminated sclerosis OR sclerosis multiplex	579 260
Data przeszukania: 12 maja 2021 r.		

W wyniku przeszukania bazy PubMed odnaleziono 29 publikacji. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Do analizy na poziomie pełnych tekstów dopuszczono 2 prace. Na tym etapie przeprowadzono również przeszukanie analiz ekonomicznych dla RRMS ocenianych przez AOTMiT. Łącznie do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 6 publikacji odnalezionych w ramach opisywanego przeszukania (analizy oceniane przez AOTMiT dla OKR [35], alemtuzumabu [158], kladrybiny [159], 2 analizy dla fingolimodu [160, 161] i natalizumabu [13]). Nie uwzględniono analizy dla FIN ocenianej w 2019 roku [161] ze względu na zacierzenie strategii wyszukiwania użyteczności. Ostatecznie uwzględniono 5 publikacji raportujących wyniki przeglądów systematycznych dla użyteczności. Schemat selekcji publikacji przedstawiono na poniższym rysunku (Rysunek 5).

Finalnie w analizie wykorzystano wyniki przeglądu systematycznego przeprowadzonego na potrzeby analizy ekonomicznej dla OKR w populacji pacjentów z RRMS po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu ocenianej przez AOTMiT w 2018 roku [35]. Analiza ta stanowi najnowszą spośród analiz dla RRMS ocenianych przez AOTMiT, w których opublikowana jest metodyka przeszukania, w szczególności strategia wyszukiwania wraz z liczbą wyników. Pomimo, że wnioskowane wskazanie w analizie z 2018 roku dla OKR obejmowało pacjentów po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego

rzutu, zastosowana strategia wyszukiwania nie uwzględniała zawężeń do 2. linii leczenia, a zatem jest ona właściwa również dla populacji docelowej niniejszej analizy. Przegląd systematyczny bazy PubMed na potrzeby wspomnianej analizy dla OKR przeprowadzono 27 września 2017 roku. W konsekwencji analiza ta spełnia zapisy wytycznych w zakresie wiarygodności metodologii przeszukania, aktualności i uwzględnienia stanów zdrowia zawartych w modelu.

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



A.1.3. Badania kosztowe

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

W celu określenia wartości tych parametrów dokonano przeszukania bazy PubMed [40] zgodnie ze strategią przedstawioną w tabeli poniżej (Tabela 140). Dodatkowo przeanalizowano dane w badaniach odnalezionych w ramach przeszukań przeprowadzonych na potrzeby analizy wpływu na budżet [105] oraz źródła danych w innych polskich analizach ekonomicznych dotyczących stwardnienia rozsianego ocenionych przez AOTMiT w ostatnich latach [13, 34, 36–38, 160–174].

Tabela 140.
Strategia wyszukiwania polskich badań kosztowych w bazie PubMed

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#4	#1 AND #2 AND #3	46
#3	poland OR polish	369 733
#2	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	1 592 758
#1	multiple sclerosis OR sclerosis multiplex	91 541

Data ostatniego przeszukania: 12 października 2020

A.2. Dane do analizy wpływu na budżet

W niniejszym rozdziale przedstawiono założenia i wyniki modelowania przeprowadzonego na potrzeby uzyskania danych do analizy wpływu na budżet [105]. W analizie tej, poza prognozą zmian kwoty refundacji leków, uwzględniono także oszczędności w świadczeniach innych niż leki. Oszacowania tych oszczędności dokonano w analizie ekonomicznej za pomocą zbudowanego modelu symulacyjnego.

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

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

Wyniki modelowania i dane wykorzystane w analizie wpływu na budżet przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 141).

Tabela 141.
Dane do analizy wpływu na budżet – OKR

Wariant	Lek	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent	Perspektywa społeczna
Koszty stanów zdrowia				
Analiza podstawowa	OKR	██████	██████	██████
	IFNB-1a-IM	██████	██████	██████
	IFNB-1a-SC	██████	██████	██████
	IFNB-1b-SC	██████	██████	██████
	GA	██████	██████	██████
	DMF	██████	██████	██████

Wariant	Lek	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent	Perspektywa społeczna	
Analiza wrażliwości	peg-IFNB-1a	██████	██████	██████	
	TERI	██████	██████	██████	
	OKR	██████	██████	██████	
	IFNB-1a-IM	██████	██████	██████	
	IFNB-1a-SC	██████	██████	██████	
	IFNB-1b-SC	██████	██████	██████	
	GA	██████	██████	██████	
	DMF	██████	██████	██████	
	peg-IFNB-1a	██████	██████	██████	
	TERI	██████	██████	██████	
Koszty leczenia rzutów					
Analiza podstawowa	OKR	██████	██████	██████	
	IFNB-1a-IM	██████	██████	██████	
	IFNB-1a-SC	██████	██████	██████	
	IFNB-1b-SC	██████	██████	██████	
	GA	██████	██████	██████	
	DMF	██████	██████	██████	
	peg-IFNB-1a	██████	██████	██████	
	TERI	██████	██████	██████	
	Analiza wrażliwości	OKR	██████	██████	██████
		IFNB-1a-IM	██████	██████	██████
IFNB-1a-SC		██████	██████	██████	
IFNB-1b-SC		██████	██████	██████	
GA		██████	██████	██████	
DMF		██████	██████	██████	
peg-IFNB-1a		██████	██████	██████	
TERI		██████	██████	██████	

A.3. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 142.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Publikacja	Kraj	Rodzaj modelowania, typ analizy	Perspektywa / Dyskontowanie	Horyzont czasowy	Populacja w analizie podstawowej	Interwencje oceniane / komparator	Wyniki (QALY, ICER), inne
Yang 2017 [102]	USA	model Markowa (uwzględnia przejście do SPMS), CUA	Perspektywa płatnika publicznego koszty: 3%, efekty zdrowotne: 3%	20 lat	Dorośli pacjenci z RRMS	OKR IFNB-1a-SC	LY: OKR: 14,557 IFNB-1a-SC: 14,511 QALY: OKR: 6,826 IFNB-1a-SC: 6,270 OKR vs IFNB-1a-SC dominacja
Frasco 2017 [145]	USA	model Markowa, CUA	Spółeczna koszty: 3%, efekty zdrowotne: 3%	30 lat	Pacjenci z RRMS, (EDSS 0–6)	OKR IFNB-1a-SC	QALY: OKR: 11,29 IFNB-1a-SC: 10.46 ΔQALY: 0.84
Chirikov 2017 [148]	USA	model Markowa, CUA	Perspektywa płatnika publicznego i społeczna koszty: 3%, efekty zdrowotne: 3%	20 lat	Pacjenci z RRMS	OKR, alemtuzumab	Perspektywa płatnika publicznego: ΔQALY: 0,499 Alemtuzumab dominuje Perspektywa społeczna: ΔQALY: 0,556 Alemtuzumab dominuje

Publikacja	Kraj	Rodzaj modelowania, typ analizy	Perspektywa / Dyskontowanie	Horyzont czasowy	Populacja w analizie podstawowej	Interwencje oceniane / komparator	Wyniki (QALY, ICER), inne
CADTH 2017 [146]	Kanada	Model Markowa, CUA	Perspektywa płatnika publicznego koszty: 1,5%, efekty zdrowotne: 1,5%	Dożywnotni (63 lata)	Dorośli pacjenci z RRMS	OKR, IFNB-1a-SC, DMF, GA, TERI peg-IFNB-1a, alemtuzumab, daklizumab, fingolimod, natalizumab	OKR vs IFNB-1a-SC ΔQALY: 1,684 ΔLY: 0,357 ICUR (\$/QALY): 27 104 ICER (\$/LY): 127 970
							OKR vs GA ΔQALY: 1,957 ΔLY: 0,406 ICUR (\$/QALY): 32 126 ICER (\$/LY): 155 049
							OKR vs TERI ΔQALY: 1,704 ΔLY: 0,364 ICUR (\$/QALY): 30 984 ICER (\$/LY): 145 160
							OKR vs DMF ΔQALY: 1,527 ΔLY: 0,327 ICUR (\$/QALY): 20 328 ICER (\$/LY): 94 785
							OKR vs peg-IFNB-1a ΔQALY: 1,707 ΔLY: 0,369 ICUR (\$/QALY): 39 626 ICER (\$/LY): 183 324
NICE 2018 [22]	Wielka Brytania	model Markowa, CUA	Perspektywa płatnika publicznego	50 lat	Dorośli pacjenci z RRMS	OKR, IFNB-1a-IM, IFNB-1a-SC, IFNB-1b-SC, peg-IFNB-1a, GA, TERI, DMF, fingolimod, alemtuzumab, natalizumab, daklizumab,	QALY: OKR: 9,75 IFNB-1a-IM: 8,15 IFNB-1a-SC: 8,47 IFNB-1b-SC: 8,20 GA: 8,21 peg-IFNB-1a: 8,45 LY: IFNB-1a-IM: 20,06 IFNB-1a-SC: 20,10 IFNB-1b-SC: 20,07 GA: 20,07 peg-IFNB-1a: 20,09

Publikacja	Kraj	Rodzaj modelowania, typ analizy	Perspektywa / Dyskontowanie	Horyzont czasowy	Populacja w analizie podstawowej	Interwencje oceniane / komparator	Wyniki (QALY, ICER), inne
Zimmermann 2018 [147]	USA	Model Markowa, CUA	Perspektywa płatnika publicznego	Dożywotni	Wcześniej nieleczeni dorośli z RRMS	OKR, DMF, GA, IFNB-1a-IM, IFNB-1a-SC, IFNB-1b-SC, peg-IFNB-1a, TERI, natalizumab, fingolimod, alemtuzumab	LY: OKR: 22,98 IFNB-1a-IM: 22,32 IFNB-1a-SC: 22,40 IFNB-1b-SC: 22,58 GA: 22,41 DMF: 22,50 TERI: 22,39 peg-IFNB-1a: 22,63 QALY: OKR: 10,94 IFNB-1a-IM: 7,92 IFNB-1a-SC: 8,43 IFNB-1b-SC: 9,07 GA: 8,43 DMF: 8,97 TERI: 8,41 peg-IFNB-1a: 9,30
Gourzoulidis 2018 [149]	Grecja	Model Markowa, CUA	Perspektywa płatnika publicznego koszty: 3,5%, efekty zdrowotne: 3,5%	Dożywotni (63 lata)	Dorośli pacjenci z RRMS	OKR, DMF, fingolimod, natalizumab	OKR vs DMF ΔQALY: 1,14 ICUR (€/QALY): 57 521
Dolezel 2019 [150]	Czechy	Model Markowa, CUA	Perspektywa płatnika publicznego koszty: 3%, efekty zdrowotne: 3%	30 lat	Pacjenci z RRMS	OKR, DMF, fingolimod	OKR vs DMF ΔQALY: 2,60 ICUR (\$/QALY): 10 742