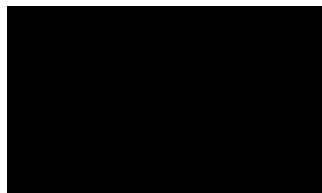




**Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze
środków publicznych produktu leczniczego
Kesimpta® (ofatumumab) w leczeniu rzutowo-
remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego**

ANALIZA EKONOMICZNA



Wersja 2.0

Kraków, grudzień 2021

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

Analizę ekonomiczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792	
Autorzy analizy ekonomicznej	Imię i nazwisko	Wkład pracy
Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Novartis Poland Sp. z o.o. ul. Marynarska 15 02-674 Warszawa, Polska	
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA	

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU.....	4
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY.....	5
STRESZCZENIE.....	6
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	12
2. PROBLEM DECYZYJNY.....	12
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA.....	13
2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE.....	14
2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ.....	20
2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH.....	21
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	24
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA.....	24
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA.....	25
3.3. HORYZONT CZASOWY.....	25
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	26
3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH.....	28
3.6. OCENA KOSZTÓW.....	46
3.7. DYSKONTOWANIE.....	69
3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	69
3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	72
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	75
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ.....	75
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	82
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY.....	108
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA.....	108
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA.....	108
6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ.....	109
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA.....	110
7. Dyskusja.....	110
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE.....	112
9. BIBLIOGRAFIA.....	114
10. SPIS TABEL.....	121
11. SPIS RYSUNKÓW.....	123
12. ANEKS.....	124
12.1. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY JAKOŚCI ŻYCIA.....	124
12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH.....	138
12.3. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	145
12.4. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY.....	146

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
EDSS	ang. <i>Kurtzke Expanded Disability Status Scale</i> Rozszerzona skala oceny niepełnosprawności Kurtzke'ego
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica dataBASE</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
HR	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Względny hazard
ICUR	ang. <i>Incremental cost-utility ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności
IRR	ang. <i>Incidence Rate Ratio</i> ; Względny współczynnik wystąpienia danego zdarzenia w grupie
LCI	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
LY	ang. <i>Life Years</i> ; Lata życia
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia)
Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne)
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
QALY	ang. <i>Quality-adjusted life years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość
RR	ang. <i>Relative Rate</i> ; Iloraz wskaźników występowania, względny rate
RSS	ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> ; Porozumienie podziału ryzyka
SA	ang. <i>Sensitivity Analysis</i> ; Analiza wrażliwości
SE	ang. <i>Standard error</i> ; Błąd standardowy
SD	ang. <i>Standard deviation</i> ; Odchylenie standardowe
UCI	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

- ❖ Oceniono zasadność ekonomiczną podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kesimpta® (ofatumumab) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego, w ramach istniejącego programu wielolekowego B.29. Wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem opcjonalnych technologii refundowanych (wszystkie leki z programu B.29.): *Dimethylis fumaras* (Tecfidera®), *Teriflunomidum* (Aubagio®), *Glatirameri acetat* (Copaxone®, Remurel®; 20 lub 40 mg/l), *Interferonum beta-1a* (Avonex®), *Interferonum beta-1a* (Rebif 44®), *Interferonum beta-1b* (Betaferon®), *Peginterferonum beta-1a* (Plegridy®).
- ❖ Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności w horyzoncie trwania życia pacjenta. Modelowano sekwencje leczenia rozpoczynające się od stosowania wnioskowanej technologii lub komparatora. W kolejnych liniach terapii uwzględniono pozostałe leki z programu B.29. oraz leki z programu B.46. W analizie uwzględniono sugerowany sposób finansowania wnioskowanej technologii, ceny oficjalne porównywanych leków [REDACTED]
- ❖ W ramach analizy wykazano, że stosowanie ofatumumabu w miejsce komparatorów będzie związane [REDACTED]
- ❖ Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej. Ustalono, że rozszerzenie grona dostępnych opcji terapeutycznych w programie B.29. o wnioskowaną technologię będzie skutkowało poprawą wyników zdrowotnych pacjentów leczonych w tym programie.

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

W Polsce realizowane są dwa programy lekowego uwzględniające pacjentów ze stwardnieniem rozsianym:

- „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” opisany w załączniku B.29. [37] (zwany dalej „program B.29.”);
- „Leczenie stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” opisany w załączniku B.46. [37] (zwany dalej „program B.46.”).

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ), perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) i perspektywy społecznej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kesimpta® (ofatumumab) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach istniejącego programu wielolekowego B.29. [37].

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili chorzy z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, opisanego w załączniku B.29. do obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] (P),
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie ofatumumabu (Kesimpta®) (I),
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem wszystkich opcjonalnych, refundowanych technologii lekowych, które mogą być zastąpione przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji – uwzględniono wszystkie leki z programu „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” (B.29.), tj.: *Dimethylis fumaras* (Tecfidera®), *Teriflunomidum* (Aubagio®), *Glatirameri acetat* (Copaxone®, Remurel®; 20 lub 40 mg/l), *Interferonum beta-1a* (Avonex®), *Interferonum beta-1a* (Rebif 44®), *Interferonum beta-1b* (Betaferon®), *Peginterferonum beta-1a* (Plegridy®). Grono komparatorów podzielono na 3 grupy: najważniejsze komparatory (fumarat dimetylu i teryflunomid ze względu na najwyższe wykorzystanie wśród pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie w programie B.29. w ostatnich latach oraz obecność bezpośrednich dowodów naukowych potwierdzających przewagę kliniczną ofatumumabu nad teryflunomidem [41]), komparatory dla których dowody naukowe potwierdzające skuteczność kliniczną cechują się największymi ograniczeniami (peginterferon beta-1a) oraz wszystkie pozostałe komparatory (C),
- mając na uwadze wyniki przeglądu systematycznego badań klinicznych [41] w opracowaniu uwzględniono efekty zdrowotne zastosowania porównywanych interwencji (wykorzystano efektywność eksperymentalną, określoną w ramach randomizowanych badań klinicznych); uwzględniono następujące punkty końcowe badań klinicznych: zmiana tempa progresji choroby w skali EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale*), zmiana częstotliwości występowania rzutów choroby, częstotliwość dyskontynuacji leczenia z powodu działań niepożądanych i częstotliwość występowania poszczególnych działań niepożądanych (O),
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano przede wszystkim pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*; QALY), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR; ang. *incremental cost-utility ratio*) oraz ceny zbytu netto, o której mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3]. Nie przedstawiono

kalkulacji, o których mowa w § 5 ust. 6 rozporządzenia [3], gdyż w Analizie klinicznej [41] zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne o wysokiej jakości pozwalające wykazać przewagę wnioskowanej technologii nad lekami z programu B.29. i uznano, że nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13. ust. 3 ustawy o refundacji [30] (por. rozdział 3.4.).

W analizie uwzględniono sugerowany sposób finansowania wnioskowanej technologii oraz sugerowaną

[REDACTED]

[REDACTED]

W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w nowej grupie limitowej, ponieważ stanowi ona nowatorską, wysoce efektywną opcję terapeutyczną, niemającą refundowanego odpowiednika w Wykazie i cechującą się wyższą skutecznością względem leków obecnie stosowanych w analizowanym wskazaniu (zgodnie z art. 15 ustawy o refundacji [30]).

Na podstawie art. 14 ustawy o refundacji [30] określono, że wnioskowana technologia będzie podawana pacjentowi bezpłatnie (jako lek stosowany w programie lekowym).

Sugerowany sposób refundacji wnioskowanej technologii obejmuje leczenie pacjentów, którzy w chwili obecnej spełniają kryteria realizacji programu wielolekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G35)”, opisanego w załączniku B.29. do obwieszczenia Ministra Zdrowia [37]. W praktyce oznacza to, że wnioskowana technologia w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej zostanie wpisana do programu B.29. jako kolejna opcja terapeutyczna. Tym samym, w opracowaniu jako komparatory dla wnioskowanej technologii uwzględniono wszystkie opcjonalne, refundowane technologie lekowe z programu B.29., tj.: *Dimethylis fumaras* (Tecfidera®), *Teriflunomidum* (Aubagio®), *Glatirameri acetat* (Copaxone®, Remurel®; 20 lub 40 mg/l), *Interferonum beta-1a* (Avonex®), *Interferonum beta-1a* (Rebif 44®), *Interferonum beta-1b* (Betaferon®), *Peginterferonum beta-1a* (Plegridy®).

Do grona najważniejszych komparatorów zakwalifikowano: fumaran dimetylu (Tecfidera®), stanowiący główny lek stosowany wśród pacjentów pierwszorazowych oraz pacjentów zmieniających leczenie w programie B.29. w ostatnich latach oraz teryflunomid, będący jedynym lekiem poza fumaranem dimetylu, którego udział w rynku leków refundowanych w ramach programu B.29. konsekwentnie wzrasta w ostatnich latach i który występował jako komparator w randomizowanych badaniach klinicznych potwierdzających skuteczność wnioskowanej technologii [175].

Z kolei w odniesieniu do komparatora jakim jest peginterferon beta-1a (Plegridy®) dostępne porównanie cechuje się dużą niepewnością w zakresie efektów zdrowotnych z uwagi na brak wiarygodnych i długookresowych badań klinicznych potwierdzających tę skuteczność [41].

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy: płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

W opracowaniu uwzględniono także perspektywę społeczną, gdyż ewentualne kategorie kosztów pośrednich mogą mieć znaczenie przy ocenie zasadności ekonomicznej zastosowania ofatumumabu w analizowanym wskazaniu – rozważany problem zdrowotny dotyczy również pacjentów w wieku produkcyjnym i wiąże się z istotnymi kosztami pośrednimi [77]-[79].

Zidentyfikowano koszty różniące należące do kosztów bezpośrednich medycznych, bezpośrednich niemedywnych i pośrednich istotnych z perspektyw: płatnika publicznego, świadczeniobiorcy i/albo społecznej.

Kalkulacji rocznego kosztu stosowania leków dokonano na podstawie ilorazu liczby dni w roku oraz okresu terapii jednym opakowaniem zgodnie z zalecanym dawkowaniem, przy założeniu 100% adherencji pacjenta. W przypadku wnioskowanej technologii uwzględniono zużycie 15 opakowań leku w pierwszym roku oraz 12 opakowań każdego kolejnego roku.

Oceny zużycia świadczeń towarzyszących realizacji analizowanego programu lekowego dokonano przy uwzględnieniu informacji dotyczących sposobu podawania i schematu dawkowania porównywanych leków.

W analizie podstawowej koszt standardowej opieki nad pacjentem oraz dodatkowy koszt rzutu choroby określono na podstawie wyników badania Selmaj 2017 [81] dotyczącego oceny kosztów 411 pacjentów z Polski w 2015 roku – uwzględniono zaktualizowane do bieżących cen dane kosztowe raportowane w publikacji [81] oraz dane z tego badania raportowane w materiałach do zlecenia [69]. Pozostałe źródła danych (zasoby medyczne raportowane przez Orlewska 2005 [77] i aktualne koszty jednostkowe; zaktualizowane koszty raportowane w badaniu Szmurło 2014 [78]) uwzględniono w analizie wrażliwości.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa [41]. Z uwagi na brak wystarczających danych umożliwiających przeprowadzenie porównania skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wszystkich uwzględnionych w opracowaniu technologii medycznych w ramach poszczególnych populacji oraz ograniczony charakter takiego porównania (wyniki w populacjach stanowiące często analizę *post hoc*; różnice w przyjętych definicjach dla populacji) [41], niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona z uwzględnieniem wyników zdrowotnych w pełnych populacjach badań klinicznych (populacje ITT). Wykorzystano wyniki meta-analizy sieciowej opisanej w [41].

Przy ocenie naturalnego przebiegu choroby przy braku podawania porównywanych leków wykorzystano publikacje indeksowane w bazach danych oraz wyniki opublikowanych badań.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowanie pozwalające określić długoterminowe efekty zdrowotne i koszty porównywanych interwencji z wybranej perspektywy ekonomicznej w warunkach praktyki klinicznej, w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji (por. rozdział 3.3.).

W opracowaniu wykorzystano model ekonomiczny dostarczony przez Zamawiającego (model opracowany przez firmę Novartis) i będący podstawą wniosków o refundację produktów firmy Novartis w innych krajach (w tym Wielkiej Brytanii [142]). Model został przystosowany do warunków polskich poprzez uwzględnienie polskich danych kosztowych oraz wprowadzenie charakterystycznych dla warunków polskich punktów końcowych analizy ekonomicznej (np. progowe ceny wnioskowanej technologii).

Zestawiono koszty i konsekwencje oraz przeprowadzono analizę inkrementalną – analizę kosztów-użyteczności. Próg opłacalności (koszt uzyskania jednostki dodatkowego efektu zdrowotnego określający skłonność do zapłaty za uzyskane efekty kliniczne) został w ramach niniejszej analizy ustalony na poziomie 166 758 PLN.

W ramach analizy ekonomicznej nie przeprowadzono kalkulacji, o których mowa w § 5 ust. 6 rozporządzenia [3], gdyż w Analizie klinicznej [41] zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne o wysokiej jakości pozwalające wykazać przewagę wnioskowanej technologii nad lekami z programu B.29. (bezpośrednio nad teryflunomidem oraz pośrednio nad pozostałymi opcjami terapeutycznymi dostępnymi w programie B.29.). Na tej podstawie uznano, że nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13. ust. 3 ustawy o refundacji [30].

Horyzont czasowy został ustalony na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji (śmiertelność pacjentów z analizowanej populacji z rozpatrywanym horyzoncie czasowym na poziomie >98%).

W opracowaniu porównano leczenie stwardnienia rozsianego z uwzględnieniem możliwości stosowania sekwencyjnego leków z programów B.29. i B.46. Obserwację pacjentów z porównywanych grup rozpoczęto od stosowania wnioskowanej technologii lub jednego z komparatorów. W kolejnej linii leczenia pacjenci mieli możliwość rozpoczęcia leczenia innym lekiem z programu B.29. (uwzględniono średni ważony udziałem w rynku sprzedaży w 2020 roku efekt i koszt pozostałych leków z programu B.29.) i następnie lekiem z programu B.46. (uwzględniono średni ważony udziałem w rynku sprzedaży w 2020 roku efekt i koszt leków z programu B.46.). W analizie wrażliwości rozpatrywano inne sekwencje leczenia (brak kolejnych linii leczenia zgodnie z założeniami większości dotychczasowych analiz przedkładanych AOTMiT [64], [65], [66], [67], [68], [69]; tylko leki z programu B.46. w kolejnej linii leczenia).

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy. Przeprowadzono analizę wrażliwości jednokierunkową, wielokierunkową oraz wartości skrajnych. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania. Zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum – maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI.

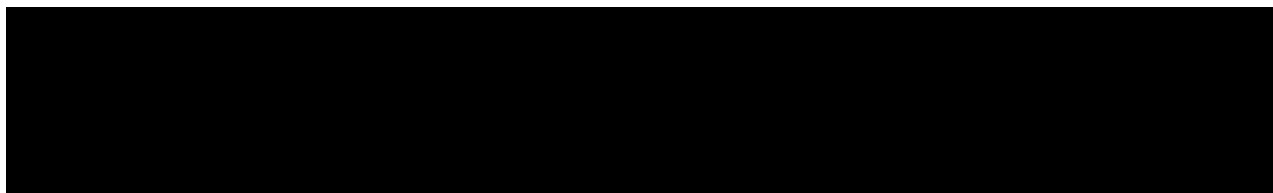
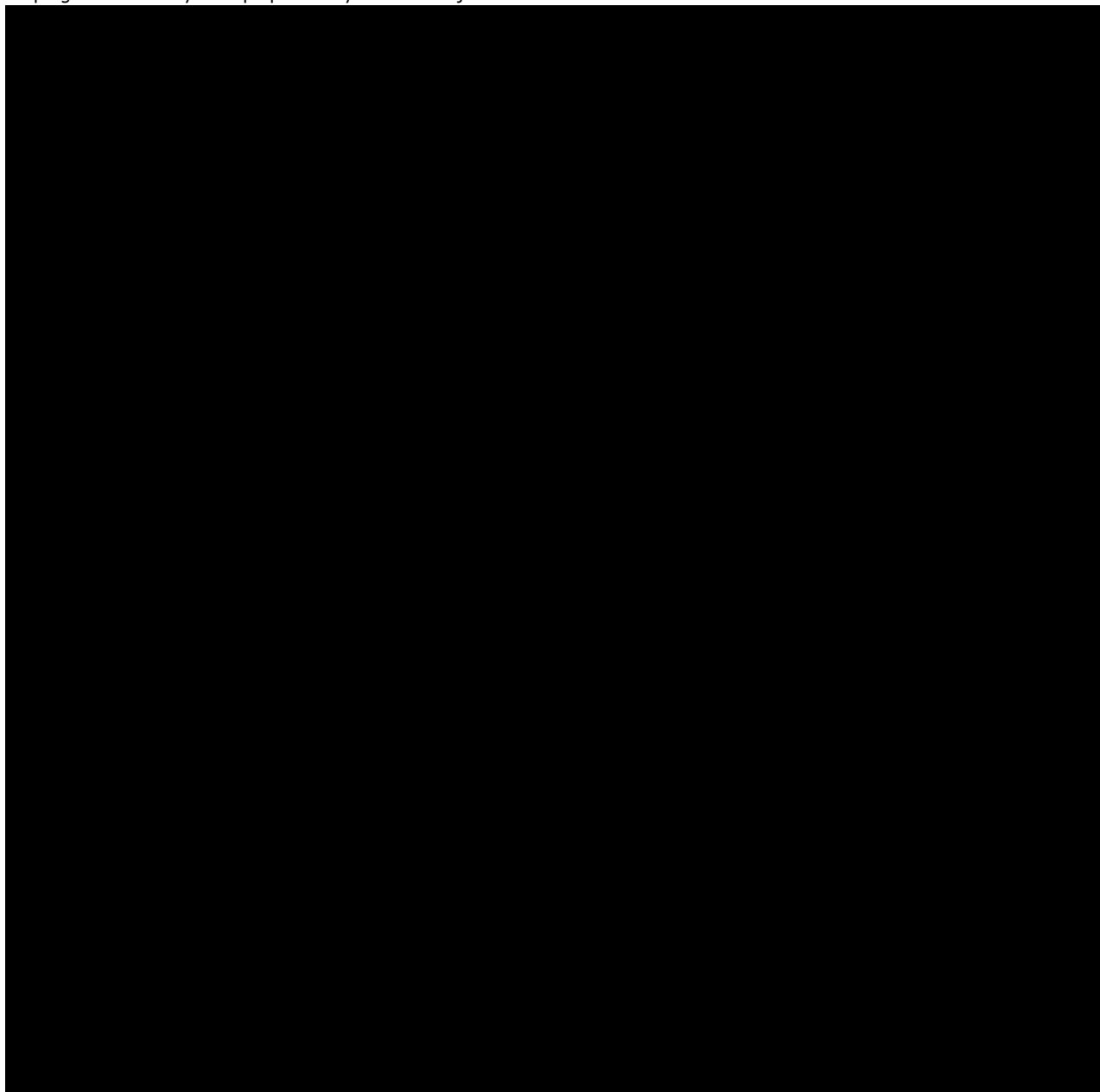
Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [3].

WYNIKI i WNIOSKI

W ramach analizy ekonomicznej ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Kesimpta® wiąże się z przedłużeniem życia skorygowanym o jakość wśród pacjentów z analizowanej populacji, [REDACTED]

Ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce opcjonalnych technologii refundowanych wiąże się ze wzrostem liczby lat życia skorygowanych o jakość w zakresie od 0,36 (vs. Plegridy®) do 1,09 (vs. Aubagio®) w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji (średnio o 0,96 względem wszystkich komparatorów ważonych udziałem w rynku w 2020 roku).

Wykazano, że w horyzoncie czasowym ustalonym na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji stosowanie produktu leczniczego Kesimpta®, przy wpisaniu ocenianego produktu do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych na proponowanych zasadach jest:



Na uwagę zasługuje fakt, iż spośród wszystkich ww. komparatorów wnioskowana technologia w przypadku jej refundacji zastępować będzie przede wszystkim stosowanie fumaranu dimetylu i teryflunomidu (ich łączne wykorzystanie dotyczyło 94%-96% pacjentów rozpoczynających lub zmieniających terapię w obrębie programu B.29. w latach 2019 - 2020; por. informacje przedstawione w Analizie wpływu na budżet [175]).

[REDACTED]

Co więcej wyniki porównania z peginterferonem beta-1a obarczone są znaczną niepewnością wynikającą z ograniczeń dowodów naukowych potwierdzających skuteczność tej opcji terapeutycznej o czym świadczą opinie ekspertów współpracujących z NICE [159]. Tym samym wyniki analizy dla porównania wnioskowanej technologii z peginterferonem beta-1a należy traktować z ostrożnością (w praktyce klinicznej nie należy się spodziewać, że stosowanie peginterferonu beta-1a jest bardziej skuteczne od innych opcji terapeutycznych dostępnych w programie B.29., a dostępne dane kliniczne mogą taką zależność wskazywać [159], [160]). Niemniej jednak, aspekt ten nie ma istotnego wpływu na wnioski z niniejszej analizy, gdyż peginterferon beta-1a ma niski udział w rynku leków z programu B.29. – w 2020 roku tylko 2,4% pacjentów stosowało ten lek w programie [175].

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała stabilność wnioskowania z analizy podstawowej. Nie zaobserwowano nieoczekiwanych zmian wniosków w przypadku realizacji wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości. Częściową zmianę wniosków w zakresie analizy inkrementalnej zaobserwowano przede wszystkim w ramach skrajnych scenariuszy zakładających np. dolną granicę 95% przedziału ufności względnego hazardu progresji względem placebo dla wnioskowanej technologii, przy jednoczesnym uwzględnieniu górnej granicy 95% przedziału ufności względnego hazardu progresji względem placebo dla komparatorów.

[REDACTED]

Rozszerzenie grona dostępnych opcji terapeutycznych w programie B.29. o wnioskowaną technologię będzie skutkowało poprawą wyników zdrowotnych pacjentów leczonych w tym programie.

Za pozytywną decyzją refundacyjną dla wnioskowanej technologii przemawiają dodatkowo: wyższa skuteczność kliniczna, dobry profil bezpieczeństwa [41] oraz [REDACTED]

[REDACTED]

1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ), perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) i perspektywy społecznej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kesimpta® (ofatumumab) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach istniejącego programu wielolekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” [37].

2. PROBLEM DECYZYJNY

W Polsce realizowane są dwa programy lekowego uwzględniające pacjentów ze stwardnieniem rozsianym:

- „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” opisany w załączniku B.29. [37] (zwany dalej „program B.29.”);
- „Leczenie stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” opisany w załączniku B.46. [37] (zwany dalej „program B.46.”).

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych.

Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili chorzy z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.29. (P);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie ofatumumabu (Kesimpta®) (I);
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem wszystkich opcjonalnych, refundowanych technologii lekowych, które mogą być zastąpione przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji – uwzględniono wszystkie leki z programu B.29., tj.: *Dimethylis fumaras* (Tecfidera®), *Teriflunomidum* (Aubagio®), *Glatirameri acetat* (Copaxone®, Remurel®; 20 lub 40 mg/l), *Interferonum beta-1a* (Avonex®), *Interferonum beta-1a* (Rebif 44®), *Interferonum beta-1b* (Betaferon®), *Peginterferonum beta-1a* (Plegridy®). Do grona najważniejszych komparatorów zakwalifikowano fumaran dimetylu, stanowiący główny lek stosowany wśród pacjentów

pierwszorazowych oraz pacjentów zmieniających leczenie w programie B.29. w ostatnich latach oraz teryflunomid, będący jedynym lekiem poza fumaranem dimetylu, którego udział w rynku leków refundowanych w ramach programu B.29. konsekwentnie wzrasta w ostatnich latach i który występował jako komparator w randomizowanych badaniach klinicznych potwierdzających skuteczność wnioskowanej technologii (C);

- mając na uwadze wyniki przeglądu systematycznego badań klinicznych [41] w opracowaniu uwzględniono efekty zdrowotne zastosowania porównywanych interwencji (wykorzystano efektywność eksperymentalną, określoną w ramach randomizowanych badań klinicznych); uwzględniono następujące punkty końcowe badań klinicznych: zmiana tempa progresji choroby w skali EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale*), zmiana częstotliwości występowania rzutów choroby, częstotliwość dyskontynuacji leczenia z powodu działań niepożądanych i częstotliwość występowania poszczególnych działań niepożądanych (O);
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano przede wszystkim pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*, QALY), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR; ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) oraz cen zbytu netto, o której mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3]. Nie przedstawiono kalkulacji, o których mowa w § 5 ust. 6 rozporządzenia [3], gdyż w Analizie kliniczne [41] zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne o wysokiej jakości pozwalające wykazać przewagę wnioskowanej technologii nad lekami z programu B.29. i uznano, że nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13. ust. 3 ustawy o refundacji [30] (por. rozdział 3.4.).

2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA

Firma Novartis Poland Sp. z o.o. wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Kesimpta® w ramach części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych („Leki dostępne w ramach programu lekowego”) umożliwiające stosowanie wnioskowanej technologii w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego B.29. [40].

Sugerowany sposób refundacji zakłada takie same kryteria stosowania wnioskowanej technologii jak w przypadku pozostałych leków dostępnych w Polsce w ramach programu lekowego B.29.

W opracowaniu uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w nowej grupie limitowej.

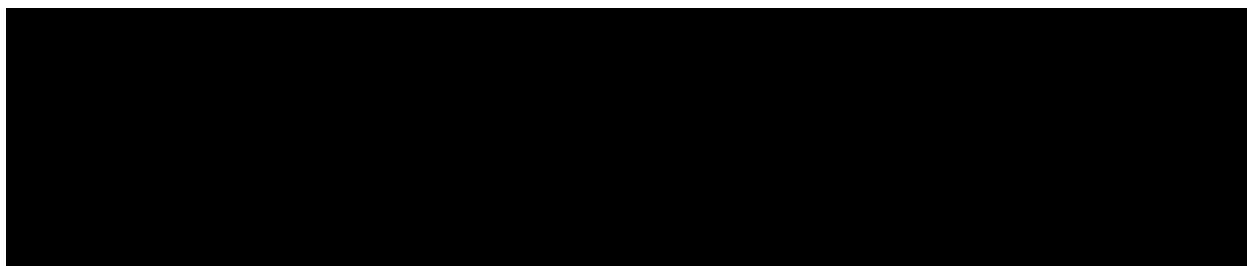
Za włączeniem wnioskowanej technologii do nowej grupy limitowej przemawiają przede wszystkim następujące aspekty:

- wnioskowana technologia w Wykazie nie ma refundowanych odpowiedników;

- wnioskowana technologia cechuje się wyższą skutecznością kliniczną od stosowania pozostałych leków dostępnych we wnioskowanym wskazaniu (dostępne bezpośrednie dowody naukowe potwierdzające przewagę nad teryflunomidem oraz pośrednie sugerujące przewagę nad pozostałymi lekami z programu B.29. [41]);
- wnioskowana technologia różni się od innych opcji terapeutycznych refundowanych we wnioskowanym wskazaniu: nazwą międzynarodową i mechanizmem działania, a także względem niektórych leków: drogą podawania i/lub postacią farmaceutyczną.

Na podstawie ww. aspektów należy stwierdzić, że refundacja w nowej grupie limitowej zgodna jest z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30].

Na podstawie art. 14 ust 1 pkt 1 ustawy o refundacji [30] określono, że wnioskowana technologia będzie podawana pacjentowi bezpłatnie, jako lek z programu lekowego.



Podsumowanie uwzględnionego sposobu refundacji wnioskowanej technologii przedstawiono poniżej.

Tabela 1. Uwzględnione informacje na temat wnioskowanej technologii.



Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów refundacyjnych zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [175].

2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE

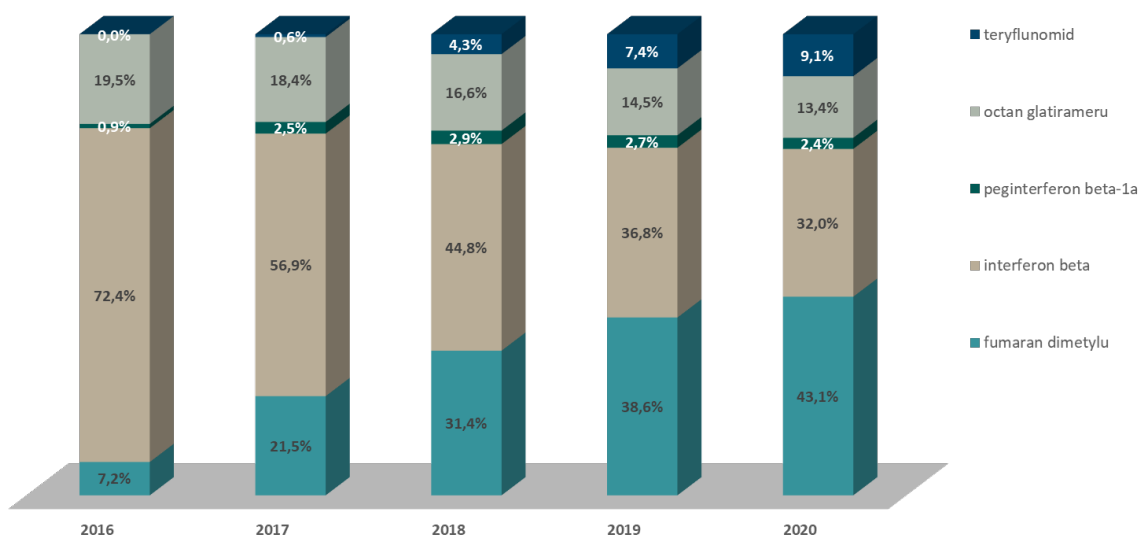
Wybór komparatorów tj. alternatyw dla stosowania ocenianej interwencji został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi dla przeprowadzania ocen technologii medycznych [1].

Wnioskowaną technologię stanowił produkt leczniczy Kesimpta® (ofatumumab) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.

Uwzględniono technologie medyczne, które obecnie są stosowane w analizowanym wskazaniu i które będą przejmowane przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji, tj. *Dimethylis fumaras* (Tecfidera®), *Teriflunomidum* (Aubagio®), *Glatirameri acetat* (Copaxone®, Remurel®; 20 lub 40 mg/l), *Interferonum beta-1a* (Avonex®), *Interferonum beta-1a* (Rebif 44®), *Interferonum beta-1b* (Betaferon®), *Peginterferonum beta-1a* (Plegridy®).

Analiza danych z Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT), przeprowadzona z uwzględnieniem 11 632 pacjentów z RRMS leczonych w programie w latach 2014 – 2017 [52] wykazała, że lekami najczęściej stosowanymi wśród pacjentów przyjmujących leki I linii po raz pierwszy w życiu są: fumaran dimetylu (lek najczęściej wybierany w województwie małopolskim i opolskim) oraz interferony beta (leki najczęściej wybierane w województwie podkarpackim i dolnośląskim).

Niemniej jednak, od 2018 zaobserwowano wyraźny wzrost liczby pacjentów leczonych teryflunomidem i fumaranem dimetylu (wykres poniżej).



Rysunek 1. Udział pacjentów stosujących poszczególne leki w programie B.29. Dane z portalu „Statystyka NFZ” (2017 – 2019) oraz uchwał Rady NFZ za rok 2016 [56] i 2020 [72].

Zgodnie z obliczeniami przedstawionymi w Analizie wpływu na budżet [175] 94%-96% pacjentów rozpoczynających lub zmieniających terapię w obrębie programu B.29. skorzystało z leczenia fumaranem dimetylu lub teryflunomidem w latach 2019 – 2020.

Co więcej, na etapie Analizy klinicznej [41] zidentyfikowano poważne ograniczenia i nieodzwierciedlające praktyki klinicznej wyniki oceny skuteczności klinicznej jednego z komparatorów – peginterferonu beta-1a. Ograniczenia te, które przełożyły się na uzyskanie zbyt korzystnych efektów klinicznych tego leczenia

na podstawie wyników uzyskanych w dostępnych badaniach klinicznych sprawiły, że wyniki porównania wnioskowanej technologii z peginterferonem beta-1a cechowały się najwyższą niepewnością. Z drugiej strony, zaobserwowana niepewność nie miała istotnego wpływu na wnioski z analiz z przyczyny niskiego wykorzystania peginterferonu beta-1a w praktyce klinicznej (około 2,4% w 2020 roku).

Mając powyższe na uwadze, grono komparatorów podzielono na 3 grupy:

- najważniejsze komparatory (fumaran dimetylu i teryflunomid ze względu na najwyższe wykorzystanie wśród pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie w programie B.29. w ostatnich latach oraz obecność bezpośrednich dowodów naukowych potwierdzających przewagę kliniczną ofatumumabu nad teryflunomidem [41]);
- komparatory, dla których dowody naukowe potwierdzające skuteczność kliniczną cechują się największymi ograniczeniami (peginterferon beta-1a);
- wszystkie pozostałe komparatory.

Wnioskowanie z niniejszej analizy przeprowadzono przy uwzględnieniu ww. klasyfikacji komparatorów, nadając najwyższą wagę wynikom porównań wnioskowanej technologii względem najważniejszych komparatorów, a najniższą – względem peginterferonu beta-1a.

Szczegóły dotyczące wnioskowanej technologii i wyboru komparatorów przedstawiono w przeprowadzonej przez Centrum HTA Analizie problemu decyzyjnego [40].

Mając na uwadze, że w praktyce klinicznej pacjent z analizowanej populacji korzysta z kilku leków modyfikujących przebieg choroby w trakcie swojego życia, w niniejszej analizie odzwierciedlono ten aspekt. Przeprowadzono sekwencyjne modelowanie uwzględniające kilka kolejnych linii leczenia lekami modyfikującymi przebieg choroby. W analizie podstawowej uwzględniono 3 aktywne linie leczenia z wykorzystaniem leków z programu B.29. i/lub programu B.46. oraz ostatnią linię leczenia zakładającą stosowanie najlepszej opieki wspomagającej.

Obserwację pacjentów z porównywanych grup rozpoczęto od stosowania wnioskowanej technologii lub jednego z komparatorów w pierwszej linii leczenia w modelu (ta linia mogła być pierwszą lub kolejną w życiu danego pacjenta, zgodnie z charakterystykami pacjentów włączonych do badań klinicznych dla wnioskowanej technologii [41]). W kolejnej linii leczenia pacjenci mieli możliwość rozpoczęcia leczenia innym lekiem z programu B.29. (uwzględniono średni ważony udziałem rynku sprzedaży w 2020 roku efekt i koszt pozostałych leków z programu B.29.), a następnie lekiem z programu B.46. (uwzględniono średni ważony udziałem w rynku sprzedaży w 2020 roku efekt i koszt leków z programu B.46.).

W analizie wrażliwości rozpatrywano inne sekwencje leczenia:

- brak kolejnych linii leczenia zgodnie z założeniami większości dotychczasowych analiz przedkładanych AOTMiT [64], [65], [66], [67], [68], [69] (tylko jedna aktywna linia leczenia w życiu pacjenta od momentu stosowania wnioskowanej technologii lub komparatorów);
- tylko leki z programu B.46. w kolejnej linii leczenia (tylko dwie aktywne linie leczenia w życiu pacjenta od momentu stosowania wnioskowanej technologii lub komparatorów).

Tym samym w analizie uwzględniono nie tylko leki z programu B.29. stanowiące komparatory dla wnioskowanej technologii, ale również leki z programu B.46., które zostały uwzględnione we wszystkich porównywanych grupach pacjentów jako leki kolejnych linii leczenia.

W opracowaniu uwzględniono zalecane dawkowanie wnioskowanej technologii i opcjonalnych technologii refundowanych. Oceny zużycia leków dokonano na podstawie ilorazu liczby dni w roku oraz okresu terapii jednym opakowaniem zgodnie z zalecanym dawkowaniem, przy założeniu 100% adherencji pacjenta.

Wnioskowana technologia podawana jest w dawce 20 mg w tygodniach: 0, 1, 2, 4; kolejne dawki przyjmowane są co miesiąc. Przyjęto zużycie jednego opakowania leku na każde podanie tj. 15 opakowań leku Kesimpta® w 1. roku oraz 12 opakowań rocznie, w kolejnych latach.

Analogiczne obliczenia przeprowadzono dla opcjonalnych technologii refundowanych (tabela poniżej).

Tabela 2. Dawkowanie i zużycie opakowań technologii lekowych stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Program	Substancja czynna	Nazwa	Podawanie	Dawkowanie	Zużycie
B.29.	Fumaran dimetylu	Tecfidera®	Doustnie	120 mg x2/d przez 7 dni; później 240 mg x2/d	1. tydzień leczenia: opakowanie 120 Tecfidera 120; w kolejnych tygodniach: opakowanie Tecfidera 240 co 28 dni
	Interferon beta	Betaferon® (IFN beta-1b)	Podskórnice	250 µg (1 ml) co 2. dzień	Opakowanie co 30 dni
		Avonex® (IFN beta-1a)	Domięśniowo	30 µg raz na tydzień	Opakowanie co 28 dni
		Rebif® 44 µg (IFN beta-1a)	Podskórnice	12 amp.-strz.a 0,5 ml: 3x w tygodniu 4 wkł.a 1,5 ml: 1 wkł. na tydzień	Opakowanie co 28 dni
	Peginterferon beta-1a	Plegridy®	Podskórnice	Dzień 0: 63 µg; dzień 14: 94 µg; kolejne 125 µg co 2 tygodnie	Opakowanie co 28 dni; 1. Opakowanie: Plegridy 63 µg; 94 µg
	Octan glatirameru	Copaxone®	Podskórnice	20 mg/d 40 mg 3x w tygodniu	Opakowanie co 28 dni
		Remurel	Podskórnice		
	Teryflunomid	Aubagio®	Doustnie	14 mg (1 tabl.)/d	Opakowanie co 28 dni
Ofatumumab	Kesimpta®	Podskórnice	20 mg w tygodniach: 0, 1, 2, 4 i kolejne dawki co miesiąc	15 opakowań w 1. roku oraz 12 opakowań w kolejnych latach	

Program	Substancja czynna	Nazwa	Podawanie	Dawkowanie	Zużycie
B.46.	Alemtuzumab	Lemtrada®	Dożylnie	12 mg/d przez 5 kolejnych dni Po roku: 12 mg/d przez 3 kolejne dni	5 fiolek w roku 1; 3 fiołki w roku 2
	Natalizumab	Tysabri®	Dożylnie	1x na 4 tyg.	Opakowanie co 28 dni
	Fingolimod	Gilenya®	Doustnie	0,5 mg (1 kaps.)/d	Opakowanie co 28 dni
	Okrelizumab	Ocrevus®	Dożylnie	300 mg w dniu 0. i 14.; następnie 600 mg co 6 mies.	3 opakowania w 1. roku; po 2 opakowania na każdy kolejny rok
	Kladrybina	Mavenclad®	Doustnie	1,75 mg/kg na rok x2	12,68 tabletek 10 mg na rok przez 2 lata [66]

W analizie uwzględniono także schematy podawania niektórych komparatorów (Rebif 44® co tydzień, octan glatirameru 3 razy w tygodniu) odmienne od tych wykorzystywanych w badaniach klinicznych, które zostały uwzględnione przy ocenie skuteczności klinicznej porównywanych technologii. Niemniej jednak, założono, że częstotliwość podawania ww. komparatorów nie wpływa na skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo ich stosowania.

Dodatkowo w przypadku kladrybiny uwzględniono zalecane dawkowanie oraz odsetek pacjentów z masą ciała w danym przedziale w badaniach klinicznych dla tego leku [66]. Dane wykorzystane przy kalkulacji średniego zużycia kladrybiny przedstawiono poniżej.

Tabela 3. Kalkulacja zużycia kladrybiny, w zależności od masy ciała pacjenta.

Masa ciała	Liczba tabletek: 1. tydzień	Liczba tabletek: 2. tydzień	Odsetek pacjentów [66]
40 - 50 kg	4	4	6,8%
50 - 60 kg	5	5	21,8%
60 - 70 kg	6	6	27,4%
70 - 80 kg	7	7	23,1%
80 - 90 kg	8	7	11,3%
90 - 100 kg	9	8	5,3%
100 - 110 kg	10	9	2,9%
110+ kg	10	10	1,5%

Na podstawie przedstawionych informacji ustalono, że roczne zużycie tabletek 10 mg kladrybiny mieści się w zakresie od 8 (4 na tydzień) do 20 (po 10 na tydzień). Średnia liczba tabletek zgodnie z udziałem pacjentów przedstawionym w [66] wyniosła 12,68 rocznie. Wartość ta została uwzględniona w analizie podstawowej; w analizie wrażliwości uwzględniono minimalną i maksymalną liczbę tabletek na rok.

Szczegóły na temat szacowanego zużycia poszczególnych leków zamieszczono w arkuszu „Koszt leczenia w programach” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

W analizie przyjęto stosowanie porównywanych leków do momentu zgonu, rezygnacji z leczenia ze wszystkich przyczyn (zgodnie z wynikami badań klinicznych; w tym: nieakceptowanych zdarzeń niepożądanych, niewystarczającej skuteczności leczenia, konwersji do postaci wtórnie postępującej) oraz osiągnięcia niepełnosprawności w stopniu 6 lub wyższym.

Uwzględnione kryteria dyskontynuacji odzwierciedlają te kryteria w praktyce klinicznej. Niemniej jednak w analizie nie modelowano osobno konwersji choroby pacjentów z analizowanej populacji do postaci wtórnie postępującej. Zgodnie z opinią ekspertów oceniających model globalny [142], aspekt ten może nieznacznie zaniżyć dodatkowy efekt kliniczny interwencji o najwyższej skuteczności (wśród analizowanych leków ofatumumab ma najwyższą skuteczność), ale w większym stopniu może odzwierciedlać praktykę kliniczną, ze względu na częsty brak diagnozy tej postaci lub znaczne jej opóźnienie w praktyce klinicznej. Dodatkowo problematycznym aspektem jest obecność wielu definicji postaci wtórnie postępującej, co utrudnia jednoznaczną implementację tej postaci choroby do modelu.

Poprzednie doświadczenia z modelami uwzględniającymi konwersję postaci rzutowo-remisyjnej do postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego oparte o definicję stałego wzrostu EDSS z dużym prawdopodobieństwem zawiązały stopień dyskontynuacji danego leczenia modyfikującego przebieg choroby. W ramach modelowania uwzględniającego ten aspekt osiągnano średnie roczne ryzyko dyskontynuacji ze wszystkich przyczyn na poziomie kilkudziesięciu procent, podczas gdy w praktyce to ryzyko wynosi około 10% rocznie [52]. Pominięcie dodatkowego modułu modelu ekonomicznego uwzględniającego konwersję choroby do postaci wtórnie postępującej zapewnia ryzyko dyskontynuacji na poziomie kilkunastu procent pacjentów rocznie, co jest wartością bliższą wartościom obserwowanym w praktyce klinicznej.

Przyjęte założenie należy traktować jako konserwatywne dla wnioskowanej technologii (wśród analizowanych leków ofatumumab ma najwyższą skuteczność), gdyż wyklucza z dalszego leczenia pacjenta, który w praktyce mógłby teoretycznie stosować w kolejnych liniach terapii kosztowne leki z programu B.46. Oznacza to, że przyjęte założenie o braku stosowania wszystkich leków w EDSS równym 6 i więcej faworyzuje leki o niższej skuteczności klinicznej od wnioskowanej technologii (w grupie pacjentów stosujących te leki pominięto koszt i efekt leków z programu B.46. w przypadku EDSS powyżej 5 pkt). Aspekt ten był analizowany w analizie wrażliwości, gdzie rozpatrywano brak progów EDSS dla wszystkich leków oraz próg w zakresie od 6 do 9 pkt (pominięcie progów lub jego wzrost względem analizy podstawowej poprawiał wyniki dla wnioskowanej technologii).

2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ

Zarejestrowane wskazanie do stosowania ocenianego produktu leczniczego obejmuje leczenie dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego z aktywną chorobą potwierdzoną w badaniu klinicznym lub obrazowym [40].

Zarejestrowane wskazania do stosowania ofatumumabu obejmują więc nie tylko pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, ale również z progresywnymi postaciami choroby z aktywnością rzutową.

Wnioskowane wskazanie obejmuje wyłącznie rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozsianego i jest zgodne ze wskazaniem objętym refundacją w ramach programu B.29. [37].

Tym samym, w ramach niniejszego opracowania przyjęto, że populacja docelowa dla wnioskowanej technologii pokrywa się z populacją pacjentów mogących korzystać z leków refundowanych w ramach programu lekowego B.29.

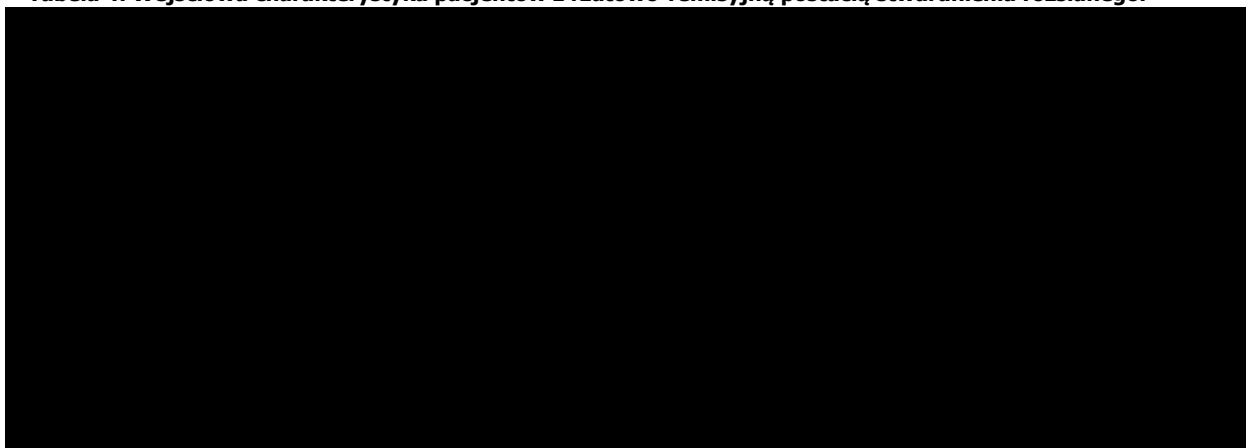
W opracowaniu uwzględniono wyniki badań klinicznych zidentyfikowanych w ramach Analizy klinicznej [41]. Pełne zestawienie charakterystyk pacjentów włączonych do wszystkich badań klinicznych wykorzystanych w niniejszym opracowaniu przedstawiono w Analizie klinicznej [41].

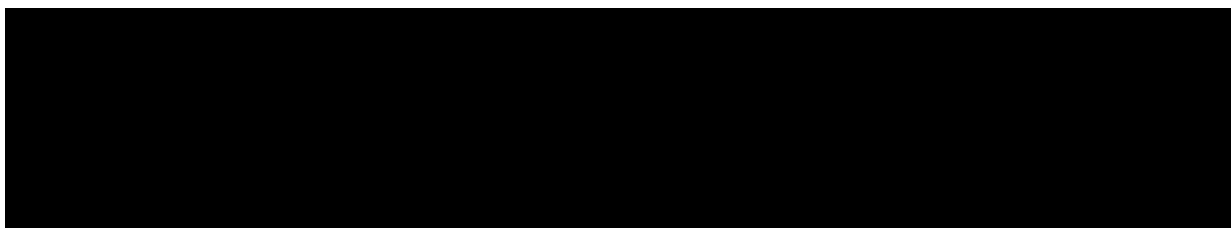
Charakterystyki wejściowe populacji pacjentów określono na podstawie charakterystyk pacjentów włączonych do badań klinicznych dla wnioskowanej technologii (badania ACLEPIOS I i II opisane w Analizie klinicznej [41]; dane dostarczone wraz z modelem oryginalnym).

W analizie uwzględniono charakterystyki grupy pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego z pominięciem pacjentów z niepełnosprawnością równą 6 pkt w skali EDSS lub wyższą (tylko 16 pacjentów, tj. 0,9% pacjentów z rzutowo-remisyjną chorobą miało EDSS=6).

Uwzględnione charakterystyki pacjentów z analizowanej populacji przedstawiono poniżej.

Tabela 4. Wejściowa charakterystyka pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.





Oznacza to, że uwzględnione charakterystyki pacjentów włączonych do badań międzynarodowych odpowiadają charakterystykom pacjentów leczonych w Polsce.

Szczegóły dotyczące liczebności analizowanej populacji w Polsce przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [175].

2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH

Stwardnienie rozsiane jest związane z istotnym obciążeniem chorego. Narastanie niepełnosprawności fizycznej i psychicznej związanej ze stwardnieniem rozsianym ma bardzo znaczny wpływ na pacjentów, ograniczając ich funkcje fizyczne i poznawcze, a w konsekwencji, mając istotny wpływ na jakość życia [107].

Nie istnieje lek pozwalający pacjentowi ze stwardnieniem rozsianym w pełni odzyskać zdrowie. Dostępne opcje terapeutyczne spowalniają jedynie progresję choroby i zmniejszają częstotliwość rzutów doświadczanych przez pacjenta, przez co wpływają na poprawę jakości życia [40].

W ramach analizy wykorzystano model ekonomiczny zaprojektowany z zamiarem uchwycenia wszystkich możliwych efektów klinicznych zastosowania porównywanych opcji terapeutycznych.

Uwzględniono następujące kryteria doboru punktów końcowych badań klinicznych:

- dostępność dla wszystkich porównywanych opcji terapeutycznych (punkt końcowy musiał być raportowany w badaniach klinicznych dla wszystkich uwzględnionych interwencji);
- przełożenie na warunki praktyki klinicznej (punkt końcowy musiał być uwzględniony pośrednio lub bezpośrednio w ramach istniejących programów lekowych w Polsce);
- korelacja z istotnymi punktami końcowymi analizy ekonomicznej (punkt końcowy musiał być skorelowany z kosztem i/albo QALY, tj. korelacja danego pacjenta z istotnym kosztem z

analizowanej perspektywy ekonomicznej, jakością życia lub śmiertelnością musiała zostać udowodniona).

Zidentyfikowane badania kliniczne (porównania bezpośrednie), a także przeprowadzona meta-analiza sieciowa wykazała obecność istotnych statystycznie różnic w skuteczności klinicznej w zakresie porównania ryzyka trwałej progresji niesprawności ruchowej w okresie 3 lub 6 miesięcy lub rocznego wskaźnika występowania rzutów [41].

Na podstawie przytoczonych argumentów w ramach niniejszej analizy ekonomicznej uwzględniono następujące punkty końcowe badań klinicznych:

- zmianę tempa progresji choroby w skali EDSS (uwzględniono kilka definicji progresji choroby wprowadzając 3- i 6-miesięczne okresy potwierdzenia obecności zmian EDSS oraz kryteria ilościowe zmiany skali EDSS) oraz
- zmianę częstotliwości występowania rzutów choroby.

Dodatkowo uwzględniono zdarzenia niepożądane oraz ryzyko rezygnacji z leczenia ze wszystkich przyczyn. Mając na uwadze znaczące różnice w raportowaniu zdarzeń niepożądanych w modelu uwzględniono ryzyko występowania poważnych lub łagodnych zdarzeń niepożądanych łącznie.

Badania ASCLEPIOS wprowadzały definicję progresji/ pogorszenia choroby opartą na zmianie EDSS o 1 punkt (wśród pacjentów z $EDSS < 5,5$) lub 0,5 pkt ($EDSS \geq 5,5$) – definicje określone jako „CDW”. Autorzy meta-analizy sieciowej dodatkowo wprowadzili definicję zgodną z innymi badaniami („CDP”), która wprowadzała dodatkowo zmianę o 1,5 pkt wśród pacjentów z $EDSS = 0$. W analizie podstawowej uwzględniono definicję progresji utrzymującą się 6 miesięcy i zgodną z innymi badaniami włączonymi do meta-analizy sieciowej (scenariusz „CDP-6M”). Pozostałe definicje uwzględniono w analizie wrażliwości.

Efekty zdrowotne uwzględnione w niniejszej analizie ekonomicznej:

- wiążą się z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem, odzwierciedlają wszystkie medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami;
- mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji dotyczącej strategii dalszego postępowania terapeutycznego (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego);
- uwzględnione efekty związane są z kosztem z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych (por. rozdział 3.6.) i/albo mają potencjalny wpływ na jakość życia lub przeżycie pacjenta z analizowanej populacji.

Z uwagi na brak wystarczających danych umożliwiających przeprowadzenie porównania skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wszystkich uwzględnionych w opracowaniu technologii medycznych w ramach poszczególnych populacji oraz ograniczony charakter dostępnych porównań pośrednich (wyniki w populacjach stanowiące często analizę *post hoc*, różnice w przyjętych definicjach dla populacji) [41] niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona z uwzględnieniem wyników zdrowotnych w pełnych populacjach badań klinicznych (populacje ITT). Wykorzystano wyniki meta-analizy sieciowej opisaną w [41]. Dla porównania z większością komparatorów uwzględniono wyniki głównej meta-analizy sieciowej, podczas gdy dane skuteczności klinicznej peginterferonu beta-1a określono na podstawie wyników analizy wrażliwości dla meta-analizy sieciowej. Tym samym uwzględniono najbardziej wiarygodne dane dla pozostałych komparatorów, jednocześnie przeprowadzając porównanie z peginterferonem beta-1a, dla którego dane kliniczne z badania o akronimie ADVANCE cechują się istotnymi ograniczeniami.

W Analizie klinicznej [41] wykazano, że badanie o akronimie ADVANCE (peginterferon beta-1a vs placebo) zostało wykluczone z analizy podstawowej porównania sieciowego, ponieważ komisja NICE w raporcie oceniającym dla okrelizumabu uznała jego wyniki za odstające i pomijała jego wpływ na ocenę technologii medycznej dla tego leku [159] – w przytoczonym dokumencie NICE, wyniki uwzględnione w MTC dla potwierdzonej 24-tygodniowej progresji niepełnosprawności dla peginterferonu sugerowały, że jest on bardziej skuteczny niż inne interferony beta lub octan glatirameru, a ponadto cechuje się porównywalną skutecznością do terapii o wysokiej aktywności, takich jak natalizumab; wynik ten został uznany za niewiarygodny i pozostający w sprzeczności z doświadczeniami klinicznymi dotyczącymi peginterferonu oraz klinicznym konsensusem, co do równoważności między interferonami beta i octanem glatirameru. Również w raporcie EPAR dla peginterferonu beta-1a [160] skomentowana została niekonwencjonalna definicja potwierdzonej progresji niepełnosprawności w badaniu ADVANCE – jak zaznaczyła EMA, analiza *post-hoc* z wykorzystaniem typowej definicji potwierdzonej 24-tygodniowej progresji niepełnosprawności skutkowałą mniejszymi rozmiarami efektu w porównaniu z komparatorem (placebo).

Niemniej jednak, uwzględnienie badania ADVANCE w meta-analizie sieciowej nie miało istotnego wpływu na wyniki dla innych leków [41], o czym również informują eksperci NICE [142].

Przy ocenie bazowych macierzy przejść między stanami wśród pacjentów niepoddawanych leczeniu z wykorzystaniem porównywanych opcji terapeutycznych (macierz modyfikowana w celu uwzględnienia efektów porównywanych leków) oraz przy ocenie wag użyteczności stanów klinicznych wykorzystano wyniki opublikowanych analiz indywidualnych danych pacjentów z innych krajów – wykorzystano najnowsze z dostępnych dane kliniczne, które w miarę możliwości uwzględniały korektę względem czynników zakłócających (np. różny wiek dla poszczególnych grup pacjentów różniących się stopniem

niepełnosprawności). Starsze dane oraz dane bez korekty względem czynników zakłócających zostały wykorzystane w ramach analizy wrażliwości.

3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ

3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA

Strategia analityczna niniejszego opracowania uwzględnia wykonanie analizy ekonomicznej w oparciu o przeprowadzony *de novo* przegląd systematyczny medycznych baz danych w celu określenia efektywności analizowanej technologii lekowej.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa [41]. W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego medycznych baz danych, zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych procedur medycznych [41].

Ocena wiarygodności danych klinicznych została przeprowadzona zgodnie z zasadami Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (ang. *Evidence-Based Medicine*) [4].

W opracowaniu wykorzystano model ekonomiczny dostarczony przez Zamawiającego (model opracowany przez firmę Novartis) i będący podstawą wniosków o refundację produktów firmy Novartis w innych krajach (w tym Wielkiej Brytanii [142]). Model został przystosowany do warunków polskich poprzez uwzględnienie polskich danych oraz wprowadzenie charakterystycznych dla warunków polskich punktów końcowych analizy ekonomicznej (np. progowe ceny wnioskowanej technologii).

Raport techniczny uwzględnionego modelu został dołączony do opracowania [168].

Wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[29], [34], [35].

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [3].

3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz
- płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

W opracowaniu uwzględniono także perspektywę społeczną, gdyż ewentualne kategorie kosztów pośrednich mogą mieć znaczenie przy ocenie zasadności ekonomicznej zastosowania ofatumumabu w analizowanym wskazaniu – rozważany problem zdrowotny dotyczy również pacjentów w wieku produkcyjnym i wiąże się z istotnymi kosztami pośrednimi [77]-[79].

Koszt porównywanych leków ponoszony jest wyłącznie przez płatnika publicznego (leki bezpłatne dla pacjentów); kategorie kosztowe z perspektywy wspólnej i perspektywy społecznej dotyczą przede wszystkim kosztów standardowej opieki pacjentów z analizowanej populacji oraz kosztów leczenia rzutu choroby. Niemniej jednak, wnioskowana technologia:

- spowalniając progresję choroby do wyższych punktacji EDSS może zmniejszyć wysokość zależnego od EDSS kosztu opieki standardowej;
- redukując ryzyko występowania rzutu choroby może zmniejszyć sumaryczne koszty leczenia rzutów choroby u pacjentów.

Tym samym, wnioskowana technologia poprzez wyższą skuteczność kliniczną względem komparatorów może powodować zmniejszenie kosztów opieki nie tylko z perspektywy płatnika publicznego, ale również kosztów z perspektywy pacjentów lub ich opiekunów i kosztów pośrednich.

3.3. HORYZONT CZASOWY

Oceniana interwencja jest stosowana wśród pacjentów z analizowanej populacji do wystąpienia braku odpowiedzi na leczenie, zgonu lub do momentu zaprzestania leczenia z innych powodów (braku tolerancji, rezygnacji pacjenta, ciąży; por. rozdział 2.2.).

Dostępne informacje kliniczne dotyczą okresu stosowania leku wśród pacjentów z analizowanej populacji do kilku lat [41].

Niemniej jednak, dostępne są dowody świadczące o możliwości przełożenia dodatkowego efektu klinicznego ofatumumabu (zmniejszone tempo progresji choroby) na wydłużenie życia pacjenta z

analizowanej populacji (zmniejszenie tempa progresji choroby ocenianej w skali EDSS może wiązać się z dłuższym okresem do wystąpienia stanu klinicznego związanego z wyższą śmiertelnością – por. m.in. wyniki badania [161]).

Na tej podstawie, a także przy uwzględnieniu zapisów rozporządzenia [3], horyzont czasowy analizy ekonomicznej ustalono na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji.

Techniczny horyzont czasowy analizy ekonomicznej ustalono na 65 lat (maksymalny horyzont czasowy dostępny w modelu ekonomicznym, w ramach którego umiera co najmniej 98% pacjentów).

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany długości horyzontu czasowego analizy w zakresie od 20 do 80 lat. Tak zdefiniowany zakres niepewności dla horyzontu czasowego uznano za wystarczający mając na uwadze, że zmiany w postępie choroby cechują się często kilkunastomiesięcznymi interwałami, a krótszy horyzont czasowy nie pozwoliłby na uchwycenie wszystkich potencjalnych konsekwencji stosowania porównywanych interwencji. Krótszy horyzont czasowy uniemożliwiłby dodatkowo uwzględnienie pełnych konsekwencji kolejnych linii leczenia w modelu.

Horyzont analizy został ustalony na takim samym poziomie zarówno dla kosztów, jak i dla efektów zdrowotnych.

3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono efekty zdrowotne zastosowania porównywanych interwencji. Dostępne źródła wskazują, że stosowanie porównywanych interwencji może przełożyć się na różnice w długości trwania życia, ale przede wszystkim różnice w długości trwania życia skorygowanego o jakość – uwzględnione w opracowaniu stany kliniczne (rzut choroby, zmiana stanu zdrowia ocenianego w skali EDSS) mają istotny wpływ na jakość życia pacjentów z analizowanej populacji.

Na tej podstawie w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono analizę kosztów-efektywności uwzględniającą, jako wyniki zdrowotne lata życia skorygowane o jakość (QALY; analiza kosztów-użyteczności).

Zestawiono koszty i konsekwencje oraz przeprowadzono analizę inkrementalną – analizę kosztów-użyteczności. Próg opłacalności (koszt uzyskania jednostki dodatkowego efektu zdrowotnego

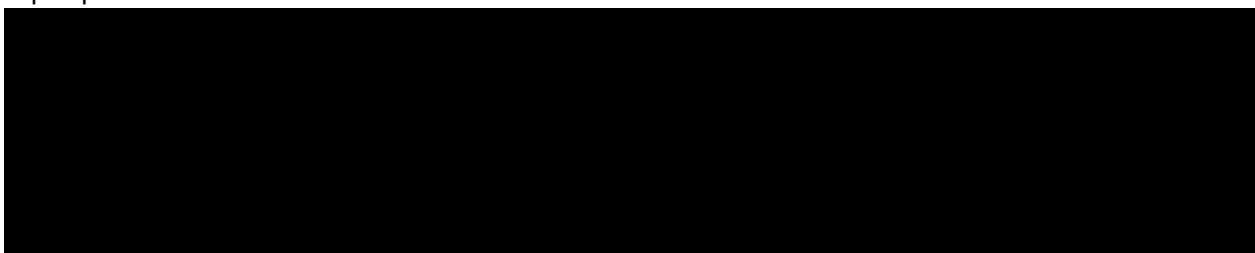
określający skłonność do zapłaty za uzyskane efekty kliniczne) został w ramach niniejszej analizy ustalony na poziomie 166 758 PLN.

W ramach analizy ekonomicznej nie przeprowadzono kalkulacji, o których mowa w § 5 ust. 6 rozporządzenia [3], gdyż w Analizie klinicznej [41] zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne o wysokiej jakości pozwalające wykazać przewagę wnioskowanej technologii nad lekami z programu B.29. (bezpośrednio nad teryflunomidem oraz pośrednio nad pozostałymi opcjami terapeutycznymi dostępnymi w programie B.29.). Na tej podstawie uznano, że nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13. ust. 3 ustawy o refundacji [30].

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono przede wszystkim pod postacią:

- zestawienia kosztów-konsekwencji (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 1 rozporządzenia [3]);
- różnicy w koszcie całkowitym i efektach zdrowotnych pomiędzy porównywanymi interwencjami;
- kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (ICUR; zgodnie z § 5 ust 2 pkt 2 rozporządzenia [3]);
- ceny zbytu netto, przy której inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego (QALY) w odniesieniu do komparatora jest równy 166 758 PLN (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia [3]).

Mając na uwadze, że wszystkie leki dostępne w programach B.29. i B.46. sprzedawane są w praktyce po cenach innych niż oficjalne ceny prezentowane w obwieszczeniu Ministra Zdrowia [37], analizę przeprowadzono w dwóch wariantach:



Przy kalkulacji progowych cen w ramach ww. wariantów odzwierciedlono charakter tych cen. 



W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie ww. punkty końcowe analizy (wszystkie ww. punkty końcowe zostały przedstawione w modelu dołączonym do niniejszego opracowania, w arkuszach „PSA”, „SA_CUA” i „SA_CUA_plot”).

Dodatkowo wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 symulacji) przedstawiono z uwzględnieniem:

- estymacji punktowej punktu końcowego analizy i estymacji przedziałowej (95% obustronny przedział ufności);
- prawdopodobieństwa zdarzenia, że dana technologia cechuje się najniższym lub niższym od komparatora współczynnikiem kosztów-użyteczności z wybranej perspektywy ekonomicznej;
- prawdopodobieństwa zdarzenia, że wnioskowana technologia jest kosztowo-użyteczna w odniesieniu do komparatora i z wybranej perspektywy ekonomicznej;
- krzywych akceptowalności kosztów-użyteczności dla każdej z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych.

Przy obliczeniach, o których mowa w § 5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia [3], uwzględniono współczynnik inkrementalnej korzyści monetarnej netto (ang. *incremental net monetary benefit*; INMB), którego wartość obliczana jest ze wzoru:

$$INMB = \Delta E \cdot \lambda - \Delta C$$

gdzie:

INMB – inkrementalny współczynnik monetarnej korzyści netto;

ΔE – różnica w efektach zdrowotnych porównywanych technologii medycznych (QALY);

ΔC – różnica w kosztach porównywanych technologii medycznych;

λ - próg opłacalności.

Wartość INMB wyższa od 0 sugeruje opłacalność ocenianej interwencji w porównaniu do komparatora ze wskazanej perspektywy ekonomicznej, co jest tożsame z wartością ICUR niższą od progu opłacalności przy wyższej skuteczności ocenianej technologii oraz wartością ICUR wyższą od progu opłacalności przy niższej skuteczności ocenianej technologii [22].

3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowanie pozwalające określić długoterminowe efekty zdrowotne i koszty porównywanych interwencji z wybranej perspektywy ekonomicznej w warunkach praktyki klinicznej, w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji (por. rozdział 3.3.).

Powody przeprowadzenia modelowania [1]:

- konieczność określenia lat życia lub lat życia skorygowanych o jakość [3] na podstawie wyników badań klinicznych – potrzeba konwersji wyników badań klinicznych na wyniki użyteczności (por. rozdziały: 2.4. i 3.4.);
- konieczność ekstrapolacji wyników badań klinicznych poza horyzont ich obserwacji;
- precyzyjna ocena zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji;
- przypisanie rozpatrywanym stanom klinicznym zasobów medycznych rozliczanych w warunkach polskich;
- odzwierciedlenie przebiegu leczenia pacjentów z analizowanej populacji w Polsce przy braku dostępnych danych klinicznych dotyczących warunków polskich;
- pośrednie porównanie skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii w odniesieniu do opcjonalnych technologii refundowanych przy uwzględnieniu wyników użyteczności (konieczna ocena wartości QALY dla porównywanych interwencji w celu określenia ICUR – spełnienia minimalnych wymagań określonych w ramach rozporządzenia [3]).

Przeprowadzone modelowanie pozwoliło określić wysokość zużycia zasobów medycznych po zastosowaniu porównywanych interwencji oraz długość życia pacjenta z analizowanej populacji wyrażonego jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

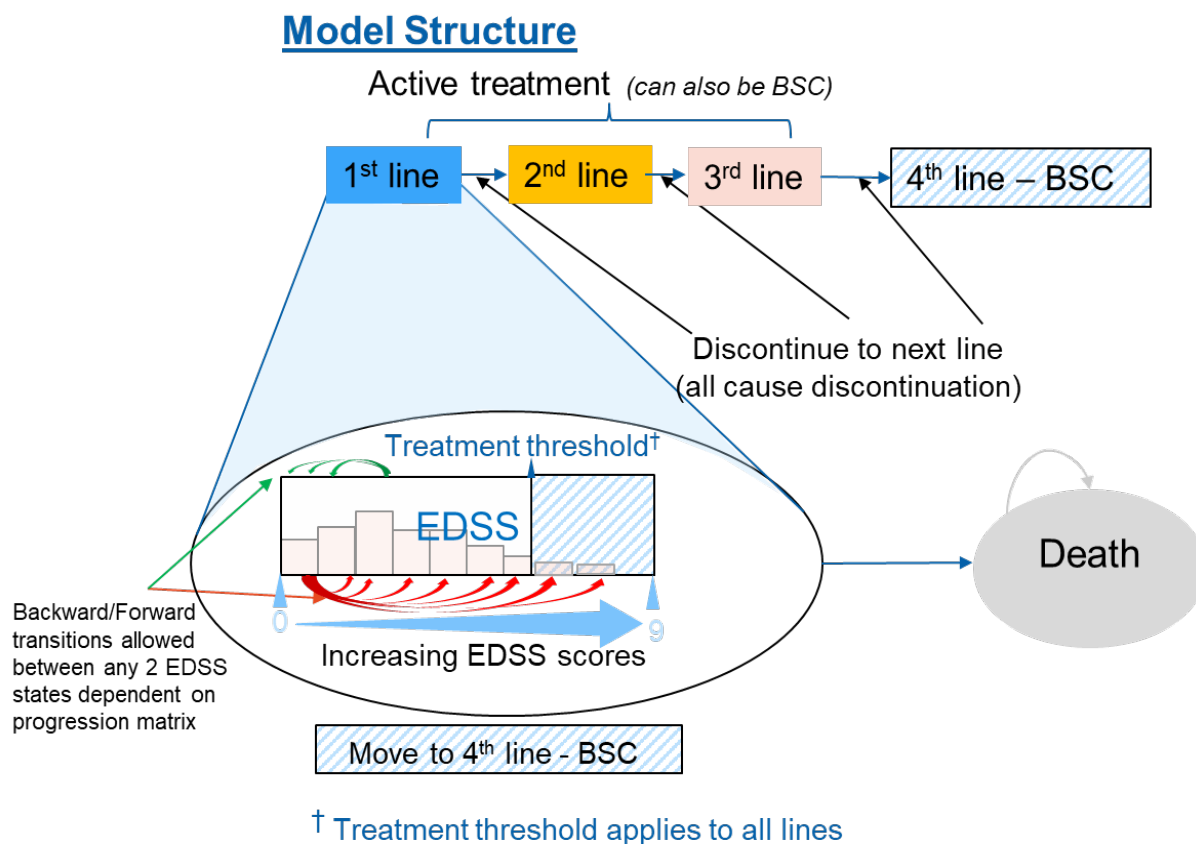
W opracowaniu wykorzystano model ekonomiczny dostarczony przez Zamawiającego.

W opracowaniu uwzględniono źródła danych dotyczące warunków polskich, a w przypadku ich braku – dane pochodzące z badań klinicznych (z pierwszeństwem wykorzystania danych z badań klinicznych, do których danych bezpośrednio wgląd mieli autorzy modelu ekonomicznego) lub dane dotyczące innych warunków (zazwyczaj dane kanadyjskie lub brytyjskie ze względu na ich dostępność i raportowanie umożliwiające przeprowadzenie wiarygodnego modelowania).

W przypadku wykorzystania danych dotyczących warunków innych niż polskie, przeprowadzono ocenę konwergencji z dostępnymi, niepełnymi informacjami dotyczącymi pacjentów leczonych w warunkach polskich.

Skonstruowano dyskretny model kohortowy Markowa oparty na 10 punktach EDSS dających 11 stanów (10 stanów EDSS 0 – 9 i stan „Zgon”). W modelu symulowane były bezpośrednio dwie kohorty pacjentów, jedna kohorta dla sekwencji leczenia rozpoczynającego się od wnioskowanej technologii i druga rozpoczynająca się od komparatora. Wykorzystano strukturę modelu podobną do wielu poprzednich modeli, przedkładanych AOTMiT.

Struktura modelu została przedstawiona poniżej.



Rysunek 2. Schemat modelu Markowa.

Punkt początkowy modelowania obejmuje rozpoczęcie terapii z wykorzystaniem porównywanych interwencji wśród pacjentów o scharakteryzowanej strukturze EDSS. W kolejnych cyklach pacjent może zmienić stan niepełnosprawności (zmniejszyć lub zwiększyć stan EDSS), pozostać lub przejść do kolejnej linii leczenia lub przejść do stanu nieuwzględniającego aktywnego leczenia (tylko najlepsza opieka wspomagająca) lub przejść do stanu absorbującego („Zgon”).

W ramach każdej linii leczenia pacjenci są przenoszeni do nowych stanów EDSS zgodnie z prawdopodobieństwami przejścia wyprowadzonymi na podstawie wyników skuteczności z badań klinicznych odpowiednich leków. W celu uwzględnienia częściowej pamięci charakterystyk pacjentów w modelu, do każdej linii leczenia dodano 6 stanów tunelowych, które pozwalają modelowi rozróżniać pacjentów leczonych danym lekiem przez różne okresy.

Model zakłada możliwość wystąpienia rzutów choroby niezależnie od stopnia niepełnosprawności ocenianego w skali EDSS. Modelowano wystąpienie rzutów choroby niezależnie od zmian stopnia niepełnosprawności, mając jednocześnie na uwadze różnice w częstotliwości występowania rzutów

wśród pacjentów z różnym stopniem niepełnosprawności i różną postacią choroby – nie zakładano bezpośredniego wpływu rzutu choroby na stan kliniczny chorego w fazie remisji.

Prawdopodobieństwo przejścia pomiędzy stanami określone zostało na podstawie bazowej macierzy prawdopodobieństw przejść (naturalny przebieg choroby) skorygowanej z uwzględnieniem dodatkowego efektu klinicznego wynikającego ze stosowania leku u danego pacjenta. W miarę progresji przez model Markowa, u pacjenta naliczane są specyficzne dla danego stanu klinicznego koszty i efekty zdrowotne (lata życia w danym stanie skorygowane przez odpowiednie wagi użyteczności umożliwiające kalkulację QALY).

Kluczowe założenia modelu obejmują:

- obecność pacjenta w stanie zdrowia wg EDSS jest głównym wyznacznikiem kosztów stanu zdrowia i oceny skutków zdrowotnych (wag użyteczności);
- w analizie podstawowej stan EDSS wpływa na ryzyko zgonu; pacjent może umrzeć, niezależnie od stanu EDSS;
- pacjenci mogą przejść do kolejnej linii leczenia (aktywne leczenie lub najlepsza opieka wspomagająca) zgodnie z ryzykiem dyskontynuacji leczenia ze wszystkich przyczyn określonych w badaniach klinicznych;
- pacjenci, którzy osiągnęli próg leczenia EDSS 6 lub wyższy automatycznie przechodzą na stosowanie najlepszej opieki wspomagającej bez możliwości korzystania z leków modyfikujących przebieg choroby (por. rozdział 2.2.);
- podobnie jak w innych analizach przedkładanych AOTMiT osłabienie skuteczności w miarę upływu czasu leczenia nie było brane pod uwagę ze względu na brak danych. Niemniej jednak, na uwagę zasługuje fakt, że aspekt ten może być odpowiedni w przypadku terapii stosowanych przez ograniczony czas (alemtuzumab lub kładrybina).

Długość cyklu modelu Markowa ustalono na poziomie 1 roku statystycznego (365,25 dni) przy uwzględnieniu następujących aspektów:

- zmiennej długości trwania rzutu choroby (przy uwzględnieniu cyklu rocznego wszystkie modelowane zdarzenia zostaną zakończone);
- częstotliwości dokonywania oceny skuteczności klinicznej porównywanych interwencji w ramach praktyki klinicznej w Polsce (por. załączniki B.29. i B.46. do obwieszczenia [37]),

Mając na uwadze cykl o długości 1 roku, w modelu zastosowano korektę połowy cyklu. W celu oszacowania średniej liczby pacjentów w danym stanie Markowa zastosowano metodę tablic trwania życia, która uśrednia liczbę pacjentów na początku cyklu i na końcu cyklu.

Model w czasie rzeczywistym pozwala porównać między sobą dwie wybrane interwencje (np. sekwencję rozpoczynającą się od Kesimpta® vs. Betaferon®). Niemniej jednak w modelu dostępne są procedury umożliwiające automatyczne uzyskanie wyników dla wszystkich uwzględnionych interwencji jednocześnie.

3.5.1. NATURALNY PRZEBIEG CHOROBY

3.5.1.1. MACIERZ PRZEJŚĆ MIĘDZY STANAMI

Idealnym źródłem danych do oceny naturalnego przebiegu choroby są podłużne, prospektywne badania kohortowe pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Opcjonalnie (lub jako uzupełnienie innych danych), dane naturalnego przebiegu choroby można uzyskać z ramienia placebo randomizowanych badań klinicznych. Jednak wykorzystanie danych z randomizowanych badań klinicznych może nie być reprezentatywne dla pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w praktyce klinicznej, ze względu na krótki okres obserwacji i brak możliwości dłuższej obserwacji takich pacjentów z przyczyn etycznych.

Dwa dostępne badania kohortowe, które zostały wykorzystane w ocenach ekonomicznych, to zbiór danych *London Ontario* [162] i *British Columbia* [163]. Oba zestawy danych mają ograniczenia, jednak zbiór danych z Kolumbii Brytyjskiej jest nowszy i zwykle uważany za bardziej wiarygodny, ponieważ zakłada możliwość poprawy stanu EDSS.

Dane *London Ontario* [162] oparte są o zmianę skali stanu niepełnosprawności DSS (ang. *Disability Status Scale*) nie EDSS i zawierają retrospektywnie wygładzone dane DSS z odcięciem poprawy niepełnosprawności pacjentów, a nie faktyczne wyniki zebrane w czasie rzeczywistym.

Wykorzystana macierz naturalnego przebiegu choroby według danych z [163] (pacjenci powyżej 27 roku życia) przedstawiono poniżej.

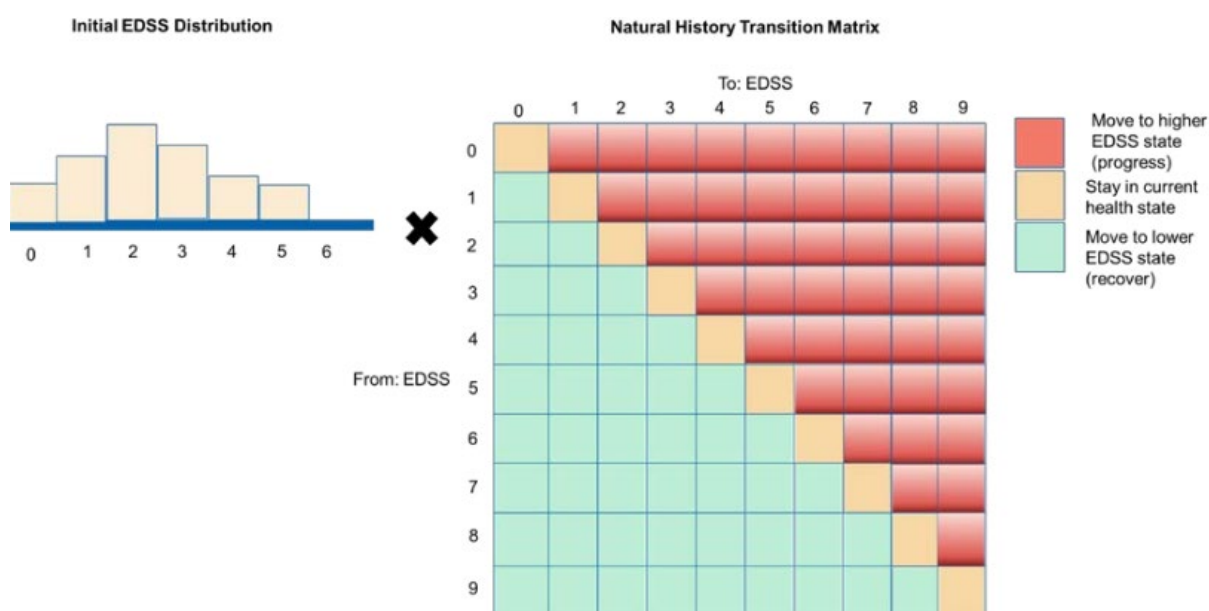
Tabela 5. Macierz przejść między stanami naturalnego przebiegu choroby (przypisana placebo) [163].

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	0,6954	0,2029	0,0725	0,0217	0,0042	0,0014	0,0018	0,0001	0,0000	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	0,0000
2	0,0159	0,1213	0,6079	0,1680	0,0446	0,0185	0,0216	0,0017	0,0005	0,0000	0,0000
3	0,0059	0,0496	0,1201	0,5442	0,0911	0,0585	0,1165	0,0103	0,0036	0,0003	0,0000
4	0,0017	0,0221	0,0666	0,1152	0,4894	0,1039	0,1681	0,0258	0,0067	0,0006	0,0000
5	0,0005	0,0053	0,0294	0,0587	0,0874	0,4870	0,2731	0,0388	0,0188	0,0010	0,0000
6	0,0001	0,0013	0,0044	0,0250	0,0307	0,0408	0,7407	0,1090	0,0438	0,0042	0,0000
7	0,0000	0,0002	0,0005	0,0025	0,0073	0,0039	0,1168	0,6927	0,1606	0,0156	0,0000
8	0,0000	0,0000	0,0000	0,0003	0,0006	0,0005	0,0188	0,0557	0,9034	0,0207	0,0000

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
9	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0018	0,0057	0,1741	0,8183	0,0000
10	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000

Model naturalnego przebiegu choroby śledził rozkład EDSS danej kohorty w czasie poprzez iloczyn tego rozkładu i macierzy prawdopodobieństw przejść między stanami.

Model naturalnego przebiegu choroby przedstawiono schematycznie na rysunku poniżej. Kolumny po prawej stronie przekątnej wskazują progresję do wyższych stanów zdrowia EDSS, a kolumny po prawej stronie wskazują poprawę stanu zdrowia (niższe stany zdrowia EDSS). Należy zauważyć, że macierz przejścia historii naturalnej nie ma prawdopodobieństwa przejścia do stanu zdrowia EDSS równego 10 (śmierć). Przejście do stanu „Zgon” było określane oddzielnie.



Rysunek 3. Schematyczna prezentacja obliczeń dystrybucji EDSS w kolejnych cyklach na podstawie macierzy prawdopodobieństw przejść między stanami.

3.5.1.2. RZUTY CHOROBY

W ramach naturalnego przebiegu choroby uwzględniono również ryzyko występowania rzutów choroby (pierwszorzędowego punktu końcowego większości badań klinicznych). Rozpatrywano dwa warianty występowania rzutów choroby: zależnego i niezależnego od stanu EDSS.

W analizie podstawowej uwzględniono, że wskaźniki rzutów są niezależne od stanów EDSS, ale przyjęto, że bazowy wskaźnik rzutów przypisany na początku modelu maleje wraz z upływem czasu. To założenie przyjęto na podstawie wyników analizy prawie 2,5 tysiąca pacjentów opublikowanej przez Tremlett i

wsp. [164], który stwierdził, że pacjenci z dłuższym czasem trwania choroby cechują się zmniejszonymi wskaźnikami nawrotów (około 17% co pięć lat, SE=2,6%).

W celu włączenia ww. informacji do modelu, wyjściowy wskaźnik rzutów został wybrany na podstawie średniej liczby lat od diagnozy stwardnienia rozsianego wśród pacjentów biorących udział w badaniach ASCLEPIOS na początku badania. W ASCLEPIOS średni czas od diagnozy wynosił 5,28 lat (tj. między 5 a 10 lat) i w związku z tym roczny wskaźnik rzutów wynosił odpowiednio 0,22 i 0,27 dla mężczyzn i kobiet [164]. W modelu uwzględniono średnią na poziomie 0,23 zgodnie z udziałem kobiet i mężczyzn w analizowanej kohorcie pacjentów.

Na podstawie 17% redukcji wskaźników rzutów w ciągu 5 lat obliczono roczne zmniejszenie wskaźników rzutów na poziomie 3,7% (0,963 wskaźnika rzutów roku poprzedniego).

Uwzględnienie wskaźników rzutu choroby niezależnych od EDSS pozwala dodatkowo na łatwiejszą implementację wpływu analizowanych leków na ten wskaźnik. W przypadku zależnego od EDSS wskaźnika rzutów, analizowane leki wpływałyby na liczbę rzutów choroby w dwojaki sposób: pośrednio poprzez zmniejszenie tempa progresji choroby do wyższych stanów EDSS oraz bezpośrednio poprzez globalny parametr określający redukcję ryzyka wystąpienia rzutów w badaniach klinicznych.

Z tego powodu, w analizie wrażliwości uwzględniono zależne od EDSS wskaźniki występowania rzutu określone na podstawie danych z badań Orme 2007 [127] oraz Patzold i Pocklington 1982 [165].

Model oryginalny umożliwia również ocenę stopnia nasilenia rzutu choroby na podstawie nieopublikowanych danych. Niemniej jednak żaden z parametrów kosztowych i użyteczności nie uwzględnia tego podziału. Tym samym w niniejszym opracowaniu uwzględniono wszystkie rzuty choroby łącznie, niezależnie od stopnia ich nasilenia.

3.5.2. MODYFIKACJA NATURALNEGO PRZEBIEGU CHOROBY PO ZASTOSOWANIU LEKÓW

3.5.2.1. MACIERZ PRZEJŚĆ MIĘDZY STANAMI

Model dostosowany do danego aktywnego leczenia zachowuje podstawową strukturę modelu naturalnego przebiegu choroby, jednak macierz prawdopodobieństwa przejścia między stanami jest modyfikowana w celu uwzględnienia zmniejszenia tempa progresji wynikającego ze stosowania danego leku modyfikującego przebieg choroby. Taki model zawiera dodatkowo możliwość zmiany pomiędzy kolejnymi liniami leczenia lub przejścia do najlepszej opieki wspomagającej, jeżeli próg leczenia zostaje osiągnięty.

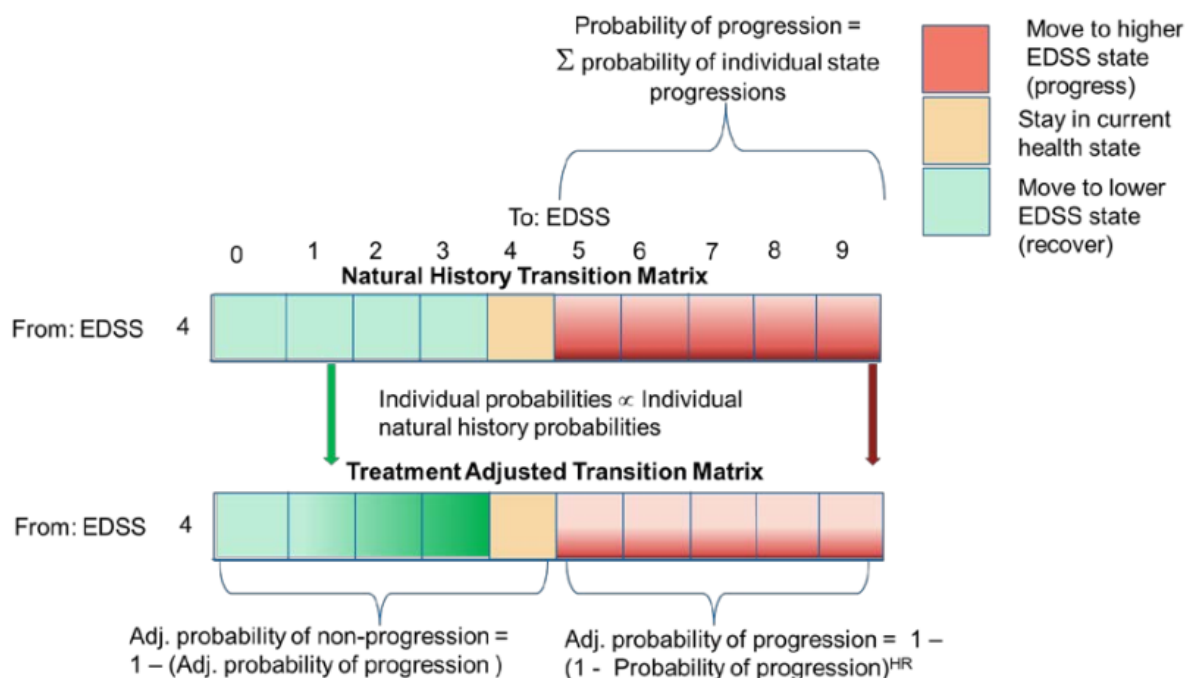
W modelowaniu ekonomicznym kluczowym aspektem związanym ze skutecznością danego leku jest jego wpływ na progresję choroby, wyrażony jako względny hazard (ang. *Hazard Ratio*, HR).

Dla każdego wiersza macierzy prawdopodobieństwa przejść naturalnego przebiegu choroby obliczane jest prawdopodobieństwo progresji, tj. suma prawdopodobieństw zdarzeń znajdujących się na prawo od przekątnej (tj. zdarzeń związanych ze wzrostem EDSS). Skorygowane prawdopodobieństwo progresji obliczane było poprzez: przeliczenie prawdopodobieństwa na współczynnik częstości występowania (ang. *rate*), pomnożenie go przez HR dla danego leku vs placebo i ponowną konwersję na prawdopodobieństwo. Uproszczony algorytm konwersji wyglądał następująco:

$$\text{Skorygowane.prawdopodobieństwo} = 1 - (1 - \text{naturalne.prawdopodobieństwo})^{\text{HR}}$$

Tak określone skorygowane prawdopodobieństwo progresji jest redystrybuowane pomiędzy stanami w takich samych proporcjach jak w przypadku naturalnego przebiegu choroby.

Stany zdrowia na przekątnej lub po lewej stronie przekątnej to stany odpowiadające za brak zmiany lub zmniejszenie stanu EDSS (brak progresji). Skorygowane prawdopodobieństwo braku progresji wynosiło $1 - \text{Skorygowane.prawdopodobieństwo}$. Tak określone skorygowane prawdopodobieństwo braku progresji jest redystrybuowane pomiędzy stanami w takich samych proporcjach jak w przypadku naturalnego przebiegu choroby. Opisany powyżej sposób kalkulacji przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 4. Schemat korekty macierzy przejść między stanami na podstawie wpływu danego leku na tempo progresji. Na przykładzie stanu EDSS=4.

W modelu uwzględniono wyniki meta-analizy sieciowej opisaną w Analizie klinicznej [41] (por. rozdział 2.4.). Uwzględnione dane przedstawiono poniżej.

Tabela 6. Wpływ leków na tempo progresji choroby. Analiza podstawowa (CDP-6M).

Lek	HR vs placebo	SE
<i>Ofatumumab</i>	0,43	0,12
<i>Ocrelizumab</i>	0,47	0,16
<i>Alemtuzumab</i>	0,42	0,14
<i>Cladribine</i>	0,54	0,13
<i>Natalizumab</i>	0,46	0,10
<i>Fingolimod</i>	0,67	0,11
<i>Teriflunomide</i>	0,80	0,15
<i>Dimethyl fumarate</i>	0,68	0,12
<i>Glatiramer acetate</i>	0,78	0,15
Avonex®	0,71	0,12
Rebif 22®	0,71	0,14
Rebif 44®	0,77	0,21
Betaferon®	0,79	0,14
Extavia®	0,79	0,14
Peginterferon®	0,46	0,16

W celu określenia wypadkowych, ważonych efektów i kosztów leków w kolejnych liniach (w 2. i 3. linii w modelu) uwzględniono udział poszczególnych leków w programach lekowych w Polsce w 2020 roku [72]. Wykorzystane dane przedstawiono poniżej.

Tabela 7. Odsetek wykorzystania poszczególnych leków w programach B.29. i B.46. [72] stanowiący podstawę kalkulacji efektów i kosztów kolejnych linii leczenia po zakończeniu stosowania wnioskowanej technologii lub komparatorów.

Lek	Udział w programie B.29.	Udział programie B.46. (tylko kolejna linia leczenia)
<i>Ofatumumab</i>	0,0%	0,0%
<i>Ocrelizumab</i>	0,0%	8,7%
<i>Alemtuzumab</i>	0,0%	1,1%
<i>Cladribine</i>	0,0%	5,4%
<i>Natalizumab</i>	0,0%	36,9%
<i>Fingolimod</i>	0,0%	48,0%
<i>Teriflunomide</i>	9,1%	0,0%
<i>Dimethyl fumarate</i>	43,1%	0,0%
<i>Glatiramer acetate</i>	13,4%	0,0%
Avonex®	8,6%	0,0%
Rebif 22®	0,0%	0,0%
Rebif 44®	6,6%	0,0%
Betaferon®	16,8%	0,0%
Extavia®	0,0%	0,0%

Lek	Udział w programie B.29.	Udział programie B.46. (tylko kolejna linia leczenia)
Peginterferon®	2,4%	0,0%

3.5.2.2. RZUTY CHOROBY

Wskaźnik rzutów choroby dla każdego leku obliczano poprzez pomnożenie wskaźnika rzutów w naturalnym przebiegu choroby przez skuteczność leku, przedstawioną jako redukcja rocznego wskaźnika rzutów (ang. *Annualized Relapse Rate*, ARR) – względny parametr określany jako iloraz wskaźników występowania względem placebo (ang. *Relative Rate*, RR).

W modelu uwzględniono wyniki meta-analizy sieciowej opisanej w Analizie klinicznej [41] (por. rozdział 2.4.). Uwzględnione dane przedstawiono poniżej.

Tabela 8. Wpływ leków na wskaźniki występowania rzutów choroby.

Lek	RR vs placebo	SE
<i>Ofatumumab</i>	0,30	0,05
<i>Ocrelizumab</i>	0,33	0,05
<i>Alemtuzumab</i>	0,27	0,04
<i>Cladribine</i>	0,42	0,07
<i>Natalizumab</i>	0,31	0,05
<i>Fingolimod</i>	0,46	0,05
<i>Teriflunomide</i>	0,66	0,06
<i>Dimethyl fumarate</i>	0,50	0,06
<i>Glatiramer acetate</i>	0,65	0,10
Avonex®	0,79	0,06
Rebif 22®	0,69	0,09
Rebif 44®	0,62	0,05
Betaferon®	0,68	0,07
Extavia®	0,68	0,07
Peginterferon®	0,64	0,11

3.5.3. PODSTAWOWE ASPEKTY MODELOWANIA

Model wykorzystywał algorytm stopniowego przejścia między stanami w każdym cyklu.

Dla każdego cyklu w modelu wykonywane były następujące kroki w odpowiedniej kolejności:

- kalkulacja rozmieszczenia pacjentów w stanach na początku cyklu;
- obliczenia dotyczące dyskontynuacji leczenia;
- obliczenia śmiertelności pacjentów z poszczególnych stanów;
- zmiana obsadzenia stanów EDSS;

- relokacja pacjentów z powodu osiągnięcia progu EDSS dla stosowania leków modyfikujących przebieg choroby;
- korekta połowy cyklu oparta na metodach przybliżonych tablic trwania życia.

3.5.3.1. WEJŚCIOWA DYSTRYBUCJA PACJENTÓW W MODELU

Rozkład pacjentów na początku pierwszego cyklu odzwierciedla stan zdrowia pacjentów na początku badań ACLEPIOS I i II (por. rozdział 2.3.). Rozmieszczenie pacjentów w kolejnych cyklach zależy od ich rozmieszczenia z poprzedniego cyklu, macierzy przejść między stanami oraz ryzyka zgonu z każdego stanu modelu.

3.5.3.2. DYSKONTYNUACJA LECZENIA ZE WSZYSTKICH PRZYCZYŃ POZA ZGONEM I OSIĄGNIĘCIEM MAKSYMALNEGO EDSS

Z rozkładu początkowego pacjentów w stanach EDSS w danym cyklu obliczano odsetek pacjentów, którzy zaprzestali leczenia, na podstawie prawdopodobieństwa dyskontynuacji leczenia. W przypadku zaprzestania leczenia pacjent jest usuwany z danej linii leczenia i przenoszony na kolejną.

W modelu uwzględniono wyniki meta-analizy sieciowej dotyczącej dyskontynuacji leczenia ze wszystkich przyczyn. W tym celu zastosowano model dwumianowy z funkcją łącznikową cloglog. Dane wejściowe obejmowały liczbę pacjentów zagrożonych zdarzeniem dyskontynuacji, liczbę pacjentów, którzy doświadczyli dyskontynuacji oraz czas trwania badania (w latach).

W celu obliczenia prawdopodobieństwa dyskontynuacji leczenia (efektów bezwzględnych) dla każdego leczenia przy użyciu wyników meta-analizy sieciowej uwzględniono dane dla ofatumumabu jako grupy referencyjnej. Wyniki obliczeń przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Ryzyko dyskontynuacji leczenia ze wszystkich przyczyn w badaniach klinicznych.

Lek	Ryzyko dyskontynuacji	SE
<i>Ofatumumab (referencja)</i>	10,64%	0,80%
<i>Ocrelizumab</i>	10,95%	3,26%
<i>Alemtuzumab</i>	6,11%	1,84%
<i>Cladribine</i>	9,24%	3,13%
<i>Natalizumab</i>	11,28%	3,44%
<i>Fingolimod</i>	11,51%	2,78%
<i>Teriflunomide</i>	13,93%	2,19%
<i>Dimethyl fumarate</i>	12,54%	3,00%
<i>Glatiramer acetate</i>	11,63%	6,27%
Avonex®	14,11%	3,43%

Lek	Ryzyko dyskontynuacji	SE
Rebif 22®	18,50%	4,23%
Rebif 44®	10,54%	3,01%
Betaferon®	15,71%	5,11%
Extavia®	10,64%	0,80%
Peginterferon®	10,95%	3,26%

W analizie założono, że ryzyko dyskontynuacji leczenia jest stałe w czasie i nie zależy od długości stosowania danego leku.

Pomimo tego, że w ramionach placebo w badaniach klinicznych zgłaszano dyskontynuację leczenia, struktura modelu zakłada, że przerwanie najlepszej opieki wspomagającej nie może nastąpić. W przypadku terapii ograniczonej czasowo do dwóch cykli (alemtuzumab i kladrybina), prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia należy interpretować jako roczne prawdopodobieństwo niepowodzenia leczenia, które jest obserwowane i wymagana podjęcia aktywnego leczenia kolejnej linii.

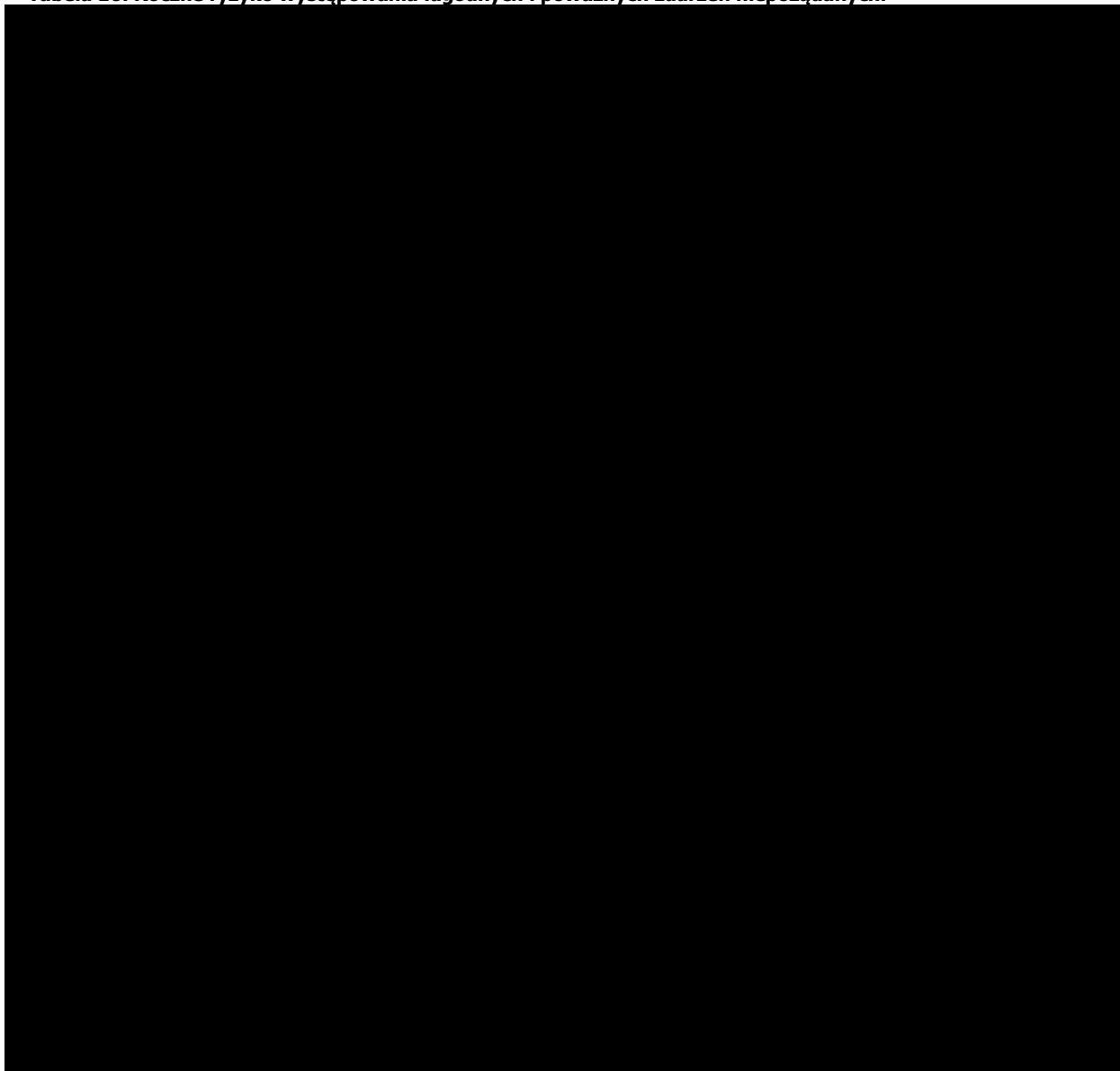
3.5.3.3. ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Duża liczba uwzględnionych leków i potencjalnych zdarzeń niepożądanych utrudnia uwzględnienie tych parametrów w modelu ekonomicznym. Brakuje również zgodności w raportowaniu zdarzeń niepożądanych. Jeżeli w badaniu dane zdarzenie występuje z niską częstotliwością jest ono zazwyczaj pomijane z raportowania. W takiej sytuacji konieczne byłoby założenie, że wśród pacjentów z tego badania występowanie zdarzenia niepożądanego jest równe 0. Ponadto brakuje szczegółowych informacji na temat wpływu poszczególnych zdarzeń niepożądanych na jakość życia pacjenta czy koszt leczenia. W praktyce klinicznej u danego pacjenta występuje kilka zdarzeń niepożądanych jednocześnie, co ma istotny wpływ na jego jakość życia oraz koszt leczenia. Modelowanie poszczególnych zdarzeń niepożądanych może zawyżać ich wpływ na wynik analizy.

Z powodów przedstawionych powyżej w analizie dokonano pragmatycznego wyboru, zgodnie z którym liczba pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane oraz liczba pacjentów, u których wystąpiło poważne zdarzenie niepożądane, była rejestrowana w każdym z kluczowych badań dotyczących leczenia. Informacje te wykorzystano do obliczenia rocznego prawdopodobieństwa wystąpienia niekorzystnych, łagodnych i poważnych zdarzeń niepożądanych. Jeżeli nie przedstawiono informacji na temat częstości zdarzeń niepożądanych innych niż poważne, obliczano je, odejmując odsetek osób, u których wystąpiło poważne zdarzenie niepożądane, od odsetka osób, u których wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane. W sytuacjach, gdy w badaniu głównym nie podano całkowitej liczby pacjentów, u których wystąpiły takie zdarzenia, informacje zaczerpnięto z innego badania, w którym analizowane leczenie było komparatorem.

Uwzględnione dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Roczne ryzyko występowania łagodnych i poważnych zdarzeń niepożądanych.



Przyjęto, że prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych było stałe w czasie i niezależne od długości stosowania danego leku.

3.5.3.4. ŚMIERTELNOŚĆ

Po obliczeniu pacjentów dyskontujących leczenie, obliczany był odsetek chorych, którzy umierają w danym cyklu.

Śmiertelność pacjentów z analizowanej populacji modelowana była na podstawie zależnych od wieku i płci prawdopodobieństw zgonu osób z populacji ogólnej w 2020 roku [141], skorygowanych o specyficzne dla pacjentów ze stwardnieniem rozsianym współczynniki wzrostu ryzyka zgonu określone w ramach dwóch wariantów: ogólnego względnego ryzyka zgonu dla wszystkich pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (analiza wrażliwości) lub względnego ryzyka zgonu zależnego od poziomu niepełnosprawności ocenianego w EDSS (analiza podstawowa).

Dane dotyczące osób z populacji generalnej przedstawiono poniżej.

Tabela 11. Bazowe prawdopodobieństwo zgonu [141].

Wiek w latach	Prawdopodobieństwo - mężczyźni	Prawdopodobieństwo - kobiety
20	0,0007	0,0003
21	0,0008	0,0003
22	0,0009	0,0003
23	0,0009	0,0003
24	0,0010	0,0003
25	0,0010	0,0003
26	0,0011	0,0003
27	0,0011	0,0003
28	0,0012	0,0003
29	0,0013	0,0003
30	0,0013	0,0004
31	0,0014	0,0004
32	0,0015	0,0004
33	0,0017	0,0005
34	0,0018	0,0005
35	0,0019	0,0006
36	0,0021	0,0006
37	0,0022	0,0007
38	0,0024	0,0008
39	0,0026	0,0008
40	0,0028	0,0009
41	0,0030	0,0010
42	0,0033	0,0011
43	0,0036	0,0012
44	0,0039	0,0013
45	0,0043	0,0015
46	0,0047	0,0016
47	0,0052	0,0018
48	0,0058	0,0021
49	0,0064	0,0023
50	0,0070	0,0026
51	0,0077	0,0029
52	0,0085	0,0032
53	0,0093	0,0035

Wiek w latach	Prawdopodobieństwo - mężczyźni	Prawdopodobieństwo - kobiety
54	0,0102	0,0039
55	0,0111	0,0043
56	0,0122	0,0047
57	0,0134	0,0052
58	0,0147	0,0058
59	0,0161	0,0064
60	0,0176	0,0071
61	0,0193	0,0078
62	0,0211	0,0086
63	0,0230	0,0095
64	0,0250	0,0104
65	0,0271	0,0114
66	0,0294	0,0125
67	0,0318	0,0137
68	0,0342	0,0151
69	0,0366	0,0166
70	0,0392	0,0183
71	0,0420	0,0201
72	0,0450	0,0222
73	0,0483	0,0244
74	0,0520	0,0269
75	0,0561	0,0297
76	0,0606	0,0328
77	0,0657	0,0362
78	0,0714	0,0401
79	0,0777	0,0446
80	0,0848	0,0499
81	0,0927	0,0560
82	0,1014	0,0632
83	0,1111	0,0715
84	0,1215	0,0809
85	0,1328	0,0914
86	0,1448	0,1030
87	0,1573	0,1154
88	0,1702	0,1286
89	0,1836	0,1426
90	0,1972	0,1573
91	0,2112	0,1727
92	0,2256	0,1889
93	0,2403	0,2058
94	0,2552	0,2233
95	0,2705	0,2413
96	0,2858	0,2597
97	0,3012	0,2783
98	0,3166	0,2970

Wiek w latach	Prawdopodobieństwo - mężczyźni	Prawdopodobieństwo - kobiety
99	0,3319	0,3155
100	1 (założenie)	1 (założenie)

Prawdopodobieństwo zgonu określono na podstawie ogólnego prawdopodobieństwa zgonu osób z populacji ogólnej Polski [141] i względnego ryzyka zgonu z powodu stwardnienia rozsianego.

Ogólne prawdopodobieństwo zgonu było obliczane jako średnia ważona ryzyka zgonu mężczyzn i kobiet z populacji generalnej w określonej grupie wiekowej. Założono, że proporcja kobiet do mężczyzn w kohortach była stała w całym horyzoncie analizy.

Rozpatrywano 2 warianty określenia specyficznego dla pacjenta ze stwardnieniem rozsianym ryzyka zgonu:

- wariant uwzględniający względne ryzyko zgonu wśród wszystkich pacjentów ze stwardnieniem rozsianym określone na podstawie wyników badania Jick, 2014 (1,7; 95 % CI: 1,4–2,1) [166];
- wariant uwzględniający zależne od EDSS względne ryzyko zgonu określone na podstawie wyników badania Pokorski 1997 (uwzględniono interpolowane na wszystkie poziomy EDSS względne ryzyko zgonu określone na podstawie wartości raportowanych w badaniu dla grup z łagodną, umiarkowaną i poważną niepełnosprawnością) [161].

Mając na uwadze, iż pierwszy wariant zakłada taki sam wzrost śmiertelności również wśród pacjentów z EDSS równym 0, co wydaje się nieuzasadnione klinicznie, w analizie podstawowej uwzględniono wariant zakładający zależne od EDSS ryzyko zgonu określone na podstawie wyników badania [161]. Dane te pozwalają dodatkowo na uchwycenie wszystkich możliwych aspektów związanych ze skutecznością porównywanych interwencji (por. rozdział 2.4.).

Wyniki badania Pokorski 1997 [161] zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 12. Zależne od stopnia niepełnosprawności względne ryzyko zgonu [161].

Postać choroby	Obserwowana liczba zgonów	Oczekiwana liczba zgonów	SMR	95%CI*	
Łagodna (EDSS 1-3,5)	33	20,67	1,60	1,05	2,14
Umiarkowana (EDSS 4-6,5)	58	31,51	1,84	1,37	2,31
Poważna (EDSS 7+)	24	5,41	4,44	2,66	6,21

* określono przy uwzględnieniu wariancji SMR: obserwowana liczba zgonów / (oczekiwana liczba zgonów)² [6]; SMR standaryzowany współczynnik śmiertelności (ang. *Standardized Mortality Ratio*) zaimplementowany do obliczeń jak HR.

Ww. dane zostały interpolowane na wszystkie rozpatrywane w analizie poziomy niepełnosprawności. Przeprowadzono regresję wielomianową stopnia 3 na podstawie której ustalono, że względne ryzyko

zgonu pacjenta ze stwardnieniem rozsianym cechują się zależnością od stopnia niepełnosprawności pod postacią: $RR_{EDSS} = 0,0219 \cdot EDSS^3 - 0,1972 \cdot EDSS^2 + 0,6069 \cdot EDSS + 1$.

Tabela 13. Zależny od EDSS względny hazard wystąpienia zgonu. Na podstawie [161]. SE=0,1.

EDSS=	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
SMR/HR=	1,000	1,432	1,600	1,637	1,674	1,842	2,273	3,097	4,447	6,454

Ostateczna liczba osób, które zmarły w danym cyklu, była obliczana poprzez pomnożenie liczby pacjentów po odliczeniu dyskontynuacji leczenia przez efektywne prawdopodobieństwo zgonu. Należy zauważyć, że EDSS równe 10 jest równoważna ze stanem „Zgon”.

3.5.3.5. DYSKONTYNUACJI Z PRZYCZYŃ OSIĄGNIĘCIA PROGU EDSS DLA LECZENIA

Po przejściu do nowych stanów Markowa pacjenci, którzy osiągnęli próg EDSS umożliwiającą przerwanie leczenia przechodzą do modułu obliczeniowego uwzględniającego stosowanie u nich wyłącznie najlepszej opieki wspomagającej. Jak wspomniano w rozdziale 2.2. w niniejszym opracowaniu uwzględniono próg EDSS dla leczenia wynoszący 6, zgodnie z zapisami programu B.29. W analizie wrażliwości rozpatrywano pominięcie tego progu lub jego wzrost do EDSS z zakresu od 6 do 9.

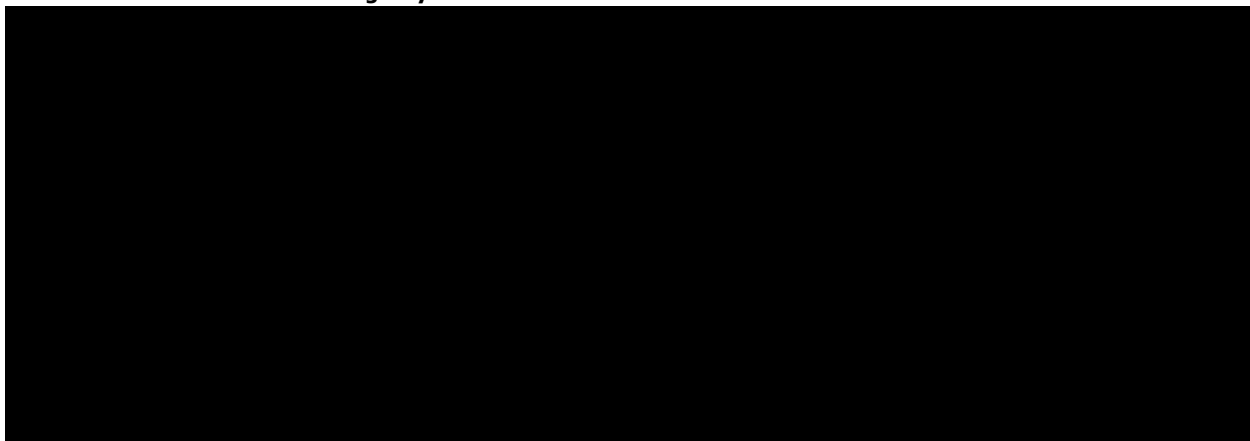
3.5.4. WAGI UŻYTECZNOŚCI

W modelu uwzględniono standardowe wagi użyteczności przypisane poszczególnym stanom EDSS oraz utraty użyteczności wynikające z wystąpienia rzutów choroby.

Standardowe wagi użyteczności przypisane poszczególnym stanom EDSS uwzględniały wpływ szeregu czynników, nie tylko stanu EDSS, ale również zmniejszenia jakości życia wynikającego z wystąpienia zdarzeń niepożądanych, czy wpływu płci pacjenta i czasu jaki upłynął od diagnozy choroby.

Dodatkowo, wagi te uwzględniać mogą utratę jakości życia wśród opiekunów (wariant testowany tylko w analizie wrażliwości wg danych z badania [125]).

W analizie podstawowej uwzględniono wyniki badania Orme, 2007 [127] przeprowadzonego wśród pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią choroby. Uwzględniono zależną od EDSS wagę użyteczności (tabela poniżej) oraz korektę wynikającą z płci pacjenta (+0,017 wśród mężczyzn, SE=0,012) i czasu jaki upłynął od diagnozy (+0,002 na rok; SE=0,001)

Tabela 14. Zależne od EDSS wagi użyteczności.

W modelu zamieszczono dodatkowo zestawy danych wag użyteczności pochodzące z badania [134] oraz nieopublikowane dane z badań ASCLEPIOS (dane uzupełnione wynikami badania Orme 2007 [127] wśród chorych w stanach z EDSS = 7 lub wyższym).

Dane dotyczące jakości życia związanej ze stanem zdrowia zebrano w badaniach ASCLEPIOS przy użyciu kwestionariusza EQ-5D-5L. Dane analizowano bez rozdzielenia fenotypu choroby, ponieważ tylko 5,7% pacjentów włączonych do badań ASCLEPIOS miało postać wtórnie postępującą.

Wpływ rzutu choroby określono na podstawie danych z badania Orme 2007 [127]. Dane raportowane w publikacji dla jednorocznego okresu podzielono przez 4 otrzymując 3-miesięczną utratę użyteczności włączoną do modelu (-0,0178; SE=0,0032).

Model zakładał, że inne niż poważne zdarzenie niepożądane powodują utratę użyteczności na poziomie 0,25 przez 7 dni. Powoduje to roczną utratę QALY w wysokości około 0,005. W przypadku poważnego zdarzenia niepożądanego przyjęto utratę wagi użyteczności na poziomie 0,5 przez jeden miesiąc, co skutkowało utratą QALY w wysokości około 0,041 [142].

Przeprowadzony przegląd systematyczny danych jakości życia (por. rozdział 12.1.) potwierdził założenia i wartości parametrów uwzględnionych w modelowaniu.

Zaobserwowano, że źródło danych uwzględnione w analizie podstawowej cechuje się najwyższą wiarygodnością mając na uwadze, iż dane z badania Orme 2007 [127] zostały skorygowane o większość czynników zakłócających (wykorzystano wyniki modelu regresji) i odzwierciedlają wagi użyteczności obserwowane w innych badaniach.

Z tego również powodu w analizie podstawowej nie uwzględniono jedynych pełnych danych dotyczących wag użyteczności z populacji polskiej – badania Selmaj 2017 [81]. Dane te dotyczą wag użyteczności poszczególnych grup pacjentów różniących się stanem EDSS, bez korekty względem znanych czynników

zakłócających (np. wiek, płeć, czas od diagnozy). Dane te zostały uwzględnione wyłącznie w analizie wrażliwości.

3.5.5. DODATKOWE INFORMACJE

Na uwagę zasługuje fakt, że estymację niektórych kategorii kosztu ponoszonego wśród pacjentów z analizowanej populacji przeprowadzono na podstawie wyników modelowania średniego, zdyskontowanego (przy uwzględnieniu stopy dyskontowej dla kosztów) zużycia jednostek zasobów medycznych (np. liczby jednostek danego leku) i ich kosztu jednostkowego.

Mając na uwadze przemienność operacji mnożenia i dzielenia, iloczyn zdyskontowanej liczby jednostek świadczenia oraz kosztu jednostkowego jest równoznaczny ze zdyskontowanym kosztem danego świadczenia, wg zasady:

$$\frac{A \cdot B \cdot C}{D} = \frac{A}{D} \cdot B \cdot C$$

Wartości kluczowych parametrów modelowania dotyczących m.in. efektywności ocenianych technologii medycznych, epidemiologii, a także przeprowadzania i kosztów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji, określono w oparciu o opublikowane dane.

Przyjęte w ramach analizy wartości wszystkich parametrów zostały zestawione z dostępnymi szacunkowymi danymi odnalezionymi w wyniku przeglądu medycznych baz danych. Wykorzystano i przedstawiono tylko te informacje, które w zadowalający sposób odzwierciedlały warunki postępowania w Polsce, odpowiadały charakterystyce pacjentów włączonych do niniejszej analizy oraz mieściły się w normach europejskich.

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model został opracowany w skoroszytcie MS Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA; model dołączono do raportu; model zawiera elementy stworzone w *Visual Basic for Applications, VBA*).

3.6. OCENA KOSZTÓW

Porównano koszty stosowania rozpatrywanych opcji terapeutycznych rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania było porównanie kosztów stosowania leku Kesimpta® oraz leków aktualnie refundowanych w programie B.29. (por. rozdział 2.2.).

Analiza kosztów została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych), perspektywy wspólnej (perspektywy płatnika za świadczenia medyczne: płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) oraz perspektywy społecznej (por. rozdział 3.2.).

W ramach analizy kosztów brano pod uwagę przede wszystkim te dane kosztowe, które były istotne ze wskazanej perspektywy oraz które można zaliczyć do tzw. mierzalnych kosztów różniących, tj. kategorie kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależała od wyboru określonej opcji terapeutycznej (w pierwszej kolejności brano pod uwagę mierzalne koszty, których źródło bezpośrednio wpływało na wysokość kosztu inkrementalnego).

Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów:

- bezpośrednich medycznych, istotnych z perspektyw: płatnika publicznego i/albo świadczeniobiorcy oraz
- pośrednich istotnych z perspektywy społecznej.

Uwzględniono wszystkie kategorie kosztu związane z leczeniem pacjentów z analizowanej populacji, zidentyfikowane na podstawie dostępnej literatury [77], [78], [79], [80], [82], [167].

Dane kosztowe zebrano w okresie do 23 sierpnia 2021 roku z aktualizacją kosztowych danych wejściowych przeprowadzoną w grudniu 2021 roku.

Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ i ich załącznikach [83]-[89].

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.) [30] oraz koszt leków zgodny z obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wchodzącym w życie z dniem 1 listopada 2021 roku [37].

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach:



W opracowaniu uwzględniono dwa algorytmy oceny kosztów:

- identyfikacja częstotliwości rozliczania poszczególnych świadczeń medycznych lub innych zasobów → identyfikacja kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej → ocena sumarycznego kosztu stanowiącego bezpośrednie dane wejściowe modelowania;
- identyfikacja źródeł informacji raportujących sumaryczne koszty mogące zostać wykorzystane jako bezpośrednie dane wejściowe modelowania → identyfikacja roku analizy kosztów zidentyfikowanego źródła → korekta raportowanych kosztów z uwzględnieniem wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych, CPI (ang. *consumer price index*).

Pierwszy algorytm wykorzystano przy ocenie: kosztów jednostkowych związanych z realizacją programu lekowego B.29. i programu B.46. oraz kosztu opieki standardowej z perspektywy płatnika publicznego na podstawie wyników badania Orlewska 2005 [77] (analiza wrażliwości), zależnego od stopnia niepełnosprawności kosztu pośredniego stwardnienia rozsianego na podstawie wyników badania Orlewska 2005 [77] (analiza wrażliwości), kosztu leczenia działań niepożądanych, kosztu leczenia rzutu choroby (analiza wrażliwości).

Drugi algorytm wykorzystano przy ocenie: kosztu opieki wspomagającej z perspektywy świadczeniobiorcy na podstawie wyników badania Orlewska 2005 [77], [80], kosztu opieki standardowej z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy społecznej na podstawie wyników badania Szmurło 2014 uwzględniającego zużycie zasobów określone na podstawie wyników badania przeprowadzonego w Republice Czeskiej [79] i kosztów jednostkowych charakterystycznych dla warunków polskich [78] oraz kosztu opieki standardowej ze wszystkich perspektyw i kosztu leczenia rzutu choroby na podstawie badania Selmaj 2017 [81].

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

3.6.1. ZASOBY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarza prowadzącego terapię pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Polsce.

Zasoby uwzględnione w analizie związane są z kosztami z perspektywy świadczeniobiorcy, płatnika publicznego i/albo społecznej.

W ramach oceny kosztów z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne.

Kategorie kosztów pośrednich uwzględniono wyłącznie w ramach analizy z perspektywy społecznej.

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych:

- koszt stosowania porównywanych leków;
- koszt podania/wydania pacjentowi leku w ramach programów lekowych B.29. i B.46.;
- koszt świadczeń diagnostycznych związanych z realizacją analizowanych programów lekowych;
- koszt opieki wspomagającej;
- koszt leczenia rzutu choroby;
- koszt leczenia działań niepożądanych.

3.6.1.1. OCENA KOSZTU NA PODSTAWIE ZUŻYCIA ZASOBÓW

Wycenę punktową uwzględnionych świadczeń medycznych zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Świadczenia medyczne uwzględnione w niniejszym opracowaniu (wariant analizy podstawowej lub wariant analizy wrażliwości).

Kod produktu (grupa)	Nazwa świadczenia	Koszt uwzględniony (NFZ)	Źródło
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00 PLN	[83]
5.30.00.0000031	W31 Porada udzielana w miejscu pobytu świadczeniobiorcy	82,00 PLN	
5.11.02.9000020	Rehabilitacja ogólnoustrojowa w ośrodku/oddziale dziennym – osobodzień w rehabilitacji ogólnoustrojowej w ośrodku/oddziale dziennym	77,00 PLN	[84]
5.11.02.9100034 (RNPS01)	Rehabilitacja neurologiczna przewlekła w szpitalu	110,00 PLN	[85]
14.2142.026.04	Świadczenia w pielęgniarstwie opieki długoterminowej domowej – osobodzień	25,55 PLN	[86] i informator o umowach NFZ
-	Świadczenie transportu sanitarnego „dalekiego” w POZ – przewóz na odległość (tam i z powrotem) 121 - 400 km	236,00 PLN	[87]
5.08.07.0000001/ 5.08.07.0000003	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu/hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72 PLN	[70]
5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16 PLN	

Kod produktu (grupa)	Nazwa świadczenia	Koszt uwzględniony (NFZ)	Źródło
5.08.08.0000036 / 5.08.08.0000053	Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego / Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego	1 671,00 PLN	[71]
5.51.01.0001036 (A36)	Choroby demielinizacyjne	3 900,00 PLN	[89]

Średnie koszty jednostkowe leków innych niż leki stosowane w programie B.29. lub programie B.46. (szczegółowo omówione w rozdziale 3.6.2.) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Koszty jednostkowe związane z podawaniem leków uwzględnionych w opracowaniu [37], [38], [42].

Produkt / substancja	Jednostka	Koszt jednostkowy (PLN)	
		Płatnik publiczny	Świadczeniobiorca
<i>Methylprednisolonum 1g</i>	1 opakowanie	61,92 PLN	27,08 PLN
<i>Ranitidinum</i>	1 opakowanie	0 PLN*	8,77 PLN
<i>Oxybutyninum</i>	1 DDD [33]	0,7909 PLN	Nie dotyczy**

* założono brak uprawnień pacjentów z analizowanej populacji do stosowania refundowanego produktu (refundowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach);

** uwzględniono wyłącznie przy ocenie kosztu opieki wspomagającej z perspektywy płatnika publicznego.

Uwzględnione w opracowaniu ceny, limity finansowania oraz kwoty refundacji NFZ i odpłatności świadczeniobiorców za leki stosowane w terapii rozpatrywanych stanów klinicznych (leków, których ceny wykorzystano do kalkulacji kosztu przedstawionego w tabeli powyżej), przedstawiono w arkuszu „Tabela leków” modelu dołączonego do opracowania. W obliczeniach kosztów jednostkowych leków uwzględniono informacje dotyczące sprzedaży poszczególnych produktów w okresie styczeń-grudzień 2020 roku [72].

Przy ocenie kosztu jednostkowego utraty produktywności (wariant analizy wrażliwości uwzględniający informacje na temat kosztów pośrednich z badania Orlewska 2005 [77]) uwzględniono: współczynnik wartości krańcowej oraz Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego pracującego [1].

Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez Ministerstwo Finansów PKB w 2020 roku wyniósł 2234,6 mld PLN i przeciętna liczba osób zatrudnionych w tym okresie wyniosła 10 511 tys. osób [90].

PKB na jednego pracującego wyniosło więc 212 596 PLN.

Uwzględniając dodatkowo korektę produkcji krańcowej (0,65) określono koszt jednostkowy utraty produktywności w płatnej pracy wynoszący 138 188 PLN na jednego pracującego na rok, co przekłada się na utratę 68,27 PLN za godzinę pracy (przy uwzględnieniu 250 dni pracujących w roku po 8 godzin dziennie) lub 546,20 PLN za dzień pracy [90].

W opracowaniu nie uwzględniono dynamiki zmian ww. wartości w horyzoncie analizy, co należy traktować jako podejście konserwatywne, gdyż opierając się na prognozach przedstawionych w [90] można ocenić, że koszt utraconej produktywności będzie wzrastać w kolejnych latach.

Przy ocenie kosztu jednostkowego opieki nieformalnej (wariant analizy wrażliwości uwzględniający informacje na temat kosztów pośrednich z badania Orlewska 2005 [77]), ze względu na brak dokładnych informacji na temat zakresu tej działalności opiekunów założono, że dotyczyć ona będzie wyłącznie opieki nad chorym (m.in. pominięto wyłączenie chorego w obowiązkach domowych).

Założono, że koszt jednej godziny opieki nieformalnej wynosić będzie 12,78 PLN (koszt osobodnia świadczenia pielęgniarskiej opieki długoterminowej zakładający dwugodzinną opiekę pielęgniarki nad pacjentem w danym dniu). Przede wszystkim ze względu na ww. założenie (opieka pielęgniarska była raportowana oddzielnie w [77]) wariant oceny kosztów opieki wspomagającej z perspektywy społecznej oparty na wynikach badania Orlewska 2005 [77] został uwzględniony w ramach analizy wrażliwości.

3.6.1.2. UWZGLĘDNIENIE OPUBLIKOWANYCH DANYCH KOSZTOWYCH

W przypadku oceny kosztów uwzględniającej opublikowane informacje przeprowadzono aktualizację raportowanych danych z uwzględnieniem wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) – raportowane dane zaktualizowano do cen obserwowanych w 2021 roku.

Uwzględnione CPI przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Uwzględnione w opracowaniu wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) wg GUS.

Okres	CPI dla usług/produktów z zakresu „Zdrowia”	Ogólny CPI
2020	105,1%	102,4%
2019	103,2%	102,3%
2018	102,0%	101,6%
2017	101,2%	102,0%
2016	99,2%	99,4%
2015	101,9%	99,1%
2014	100,2%	100,0%
2013	101,8%	100,9%
2012	103,2%	103,7%
2011	104,5%	104,3%
2010	102,9%	102,6%

Okres	CPI dla usług/produktów z zakresu „Zdrowia”	Ogólny CPI
2009	103,2%	103,5%
2008	103,4%	104,2%
2007	102,1%	102,5%
2006	101,3%	101,0%

Źródło: GUS. Biuletyn Statystyczny nr: 12/2020, 12/2019, 12/2017, 12/2016, 12/2014, 12/2012, 12/2010, 12/2008 i 12/2007. Dostępne na: stat.gov.pl

W opracowaniu wykorzystano wskaźnik dotyczących wszystkich produktów i usług. Na podstawie przedstawionych informacji możliwa była aktualizacja danych kosztowych raportowanych przy uwzględnieniu cen obowiązujących nawet w 2005 roku.

3.6.2. KOSZT ANALIZOWANYCH TECHNOLOGII LEKOWYCH

W analizie uwzględniono sugerowany sposób finansowania wnioskowanej technologii.

W opracowaniu uwzględniono sugerowaną cenę wnioskowanej technologii (tabela poniżej).

Tabela 18. Kalkulacja cen i limitu produktu Kesimpta®. Wartości zaokrąglone, w PLN. Nowa grupa limitowa.

Koszt opcjonalnych technologii refundowanych oraz leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia stwardnienia rozsianego (model uwzględnia możliwość stosowania kolejnych linii terapii po zakończeniu leczenia wnioskowaną technologią lub komparatorami) przedstawiono poniżej.

Tabela 19. Koszt leków refundowanych z perspektywy płatnika publicznego.

Program	Lek	Wariant bez RSS	Wariant z RSS
B.29.	Dimethylis fumaras 120 (Tecfidera®), opakowanie	1 072,76 PLN	487,84 PLN
B.29.	Dimethylis fumaras 240 (Tecfidera®), opakowanie	4 291,06 PLN	1 951,37 PLN
B.46.*	Alemtuzumabum (Lemtrada®), opakowanie	31 539,94 PLN	17 708,33 PLN
B.29.	Teriflunomidum (Aubagio®), opakowanie	3 141,18 PLN	1 794,17 PLN
B.46.*	Fingolimodum (Gilenya®), opakowanie	7 128,89 PLN	4 615,38 PLN
B.29.	Glatirameri acetat (Copaxone®, Remurel®; 20 lub 40 mg/l) – średnia ważona sprzedażą opakowań w I kwartale 2019 roku [47]	2 105,72 PLN	859,00 PLN
B.29.	Interferonum beta-1a (Avonex®), opakowanie	3 075,11 PLN	1 770,48 PLN
B.29.	Interferonum beta-1a (Rebif 44®), opakowanie	4 048,38 PLN	2 188,47 PLN
B.29.	Interferonum beta-1b (Betaferon®), opakowanie	2 807,78 PLN	2 072,37 PLN
B.46.*	Ocrelizumabum (Ocrevus®), opakowanie	23 624,62 PLN	15 222,14 PLN
B.46.*	Cladribinum (Mavenclad®) – 1 tabletki 10 mg	10 010,82 PLN	7 652,31 PLN
B.46.*	Natalizumabum (Tysabri®), opakowanie	6 463,80 PLN	4 688,27 PLN
B.29.	Peginterferonum beta-1a (Plegridy®) 63 µg; 94 µg, opakowanie	2 027,74 PLN	1 760,38 PLN
B.29.	Peginterferonum beta-1a (Plegridy®) 125 µg, opakowanie	3 228,88 PLN	1 760,38 PLN

* tylko w kolejnych liniach leczenia po zakończeniu stosowania wnioskowanej technologii lub komparatorów

Powyżej uwzględniono limity finansowania poszczególnych komparatorów (wariant bez RSS) lub średnie ceny w praktyce klinicznej (wariant z RSS).

Kalkulacji rocznego kosztu stosowania leków dokonano na podstawie ilorazu liczby dni w roku oraz okresu terapii jednym opakowaniem zgodnie z zalecanym dawkowaniem, przy założeniu 100% adherencji pacjenta (por. informacje w rozdziale 2.2.). W przypadku wnioskowanej technologii uwzględniono zużycie 15 opakowań leku w pierwszym roku oraz 12 opakowań każdego kolejnego roku.

Określone na podstawie ww. danych roczne koszty wnioskowanej technologii i leków stosowanych w programach B.29. i B.46. przedstawiono poniżej.

Tabela 20. Roczne koszty leków stosowanych w programach B.29. i B.46. w wariantach z RSS.

Lek	Rok 1	Rok 2	Rok 3+
██████████	██████████	██████████	██████████
Dimethylis fumaras (Tecfidera)	25 454,90 PLN	25 454,90 PLN	25 454,90 PLN
Alemtuzumabum (Lemtrada)	88 541,65 PLN	53 124,99 PLN	0,00 PLN
Teriflunomidum (Aubagio)	23 404,29 PLN	23 404,29 PLN	23 404,29 PLN
Fingolimodum (Gilenya)	60 205,98 PLN	60 205,98 PLN	60 205,98 PLN

Lek	Rok 1	Rok 2	Rok 3+
Glatirameri acetat (Copaxone, Remurel; 20 lub 40 mg/l)	11 205,36 PLN	11 205,36 PLN	11 205,36 PLN
Interferonum beta-1a (Avonex)	23 095,31 PLN	23 095,31 PLN	23 095,31 PLN
Interferonum beta-1a (Rebif 44)	28 547,78 PLN	28 547,78 PLN	28 547,78 PLN
Interferonum beta-1b (Betaferon)	25 231,13 PLN	25 231,13 PLN	25 231,13 PLN
Ocrelizumabum (Ocrevus)	60 888,54 PLN	60 888,54 PLN	60 888,54 PLN
Cladribinum (Mavenclad)	97 061,84 PLN	97 061,84 PLN	0,00 PLN
Natalizumabum (Tysabri)	61 156,86 PLN	61 156,86 PLN	61 156,86 PLN
Peginterferonum beta-1a (Plegridy)	22 963,53 PLN	22 963,53 PLN	22 963,53 PLN

Tabela 21. Roczne koszty leków stosowanych w programach B.29. i B.46. w wariantach bez RSS.

Lek	Rok 1	Rok 2	Rok 3+
██████████	██████████	██████████	██████████
Dimethylis fumaras (Tecfidera)	55 975,34 PLN	55 975,35 PLN	55 975,35 PLN
Alemtuzumabum (Lemtrada)	157 699,70 PLN	94 619,82 PLN	0,00 PLN
Teriflunomidum (Aubagio)	40 975,57 PLN	40 975,57 PLN	40 975,57 PLN
Fingolimodum (Gilenya)	92 993,82 PLN	92 993,82 PLN	92 993,82 PLN
Glatirameri acetat (Copaxone, Remurel; 20 lub 40 mg/l)	27 468,42 PLN	27 468,42 PLN	27 468,42 PLN
Interferonum beta-1a (Avonex)	40 113,71 PLN	40 113,71 PLN	40 113,71 PLN
Interferonum beta-1a (Rebif 44)	52 809,67 PLN	52 809,67 PLN	52 809,67 PLN
Interferonum beta-1b (Betaferon)	34 184,72 PLN	34 184,72 PLN	34 184,72 PLN
Ocrelizumabum (Ocrevus)	94 498,48 PLN	94 498,48 PLN	94 498,48 PLN
Cladribinum (Mavenclad)	126 977,20 PLN	126 977,20 PLN	0,00 PLN
Natalizumabum (Tysabri)	84 317,96 PLN	84 317,96 PLN	84 317,96 PLN
Peginterferonum beta-1a (Plegridy)	40 918,45 PLN	42 119,59 PLN	42 119,59 PLN

Szczegóły obliczeń w arkuszach: „Tabela leków” i „Koszt leczenia w programach” modelu dołączonego do opracowania.

3.6.3. KOSZT PODAWANIA LEKÓW, MONITOROWANIA CHOROBY I LECZENIA ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH

Koszt podania analizowanych leków określono na podstawie założeń analiz ekonomicznych dotyczących leków stosowanych u chorych na stwardnienie rozsiane, które były uprzednio sprawdzane i zaakceptowane przez analityków AOTMiT.

Przeprowadzono przeszukanie portalu <https://bipold.aotm.gov.pl/> w celu identyfikacji analiz ekonomicznych dla leków stosowanych u chorych na stwardnienie rozsiane. Kryteria włączenia obejmowały: wskazanie do stosowania (stwardnienie rozsiane) oraz uwzględnione leki (co najmniej jeden z leków stosowanych w programach B.29. lub B.46.; w analizie uwzględniono leki różniące się drogą podawania, np. IV vs SC lub IV vs doustne).

Zidentyfikowano 6 analiz ekonomicznych [64], [65], [66], [67], [68], [69].

Wszystkie ww. analizy ekonomiczne zakładały koszt podawania leków podawanych drogą doustną, domięśniową lub podskórną na poziomie kosztu świadczenia 5.08.07.0000004 „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (108,16 PLN [70]).

Ustalono, że w przypadku kosztu administracji leków podawanych drogą dożylną:

- większość analiz (tj. [65], [66], [67], [69]) uwzględniała koszt podawania leków dożylnych na poziomie kosztu świadczenia 5.08.07.0000001 „hospitalizacja związana z wykonaniem programu” (486,72 PLN [70]);
- jedna analiza [64] zakładała koszt podawania ofatumumabu IV na poziomie kosztu świadczenia 5.08.07.0000004 „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (108,16 PLN [70]), testując jednocześnie wariant z wyższym kosztem (na poziomie kosztu świadczenia 5.08.07.0000001 „hospitalizacja związana z wykonaniem programu”) w analizie wrażliwości;
- jedna analiza [68] uwzględniała koszt podawania ofatumumabu IV na poziomie kosztu świadczeń 5.08.07.0000001 „hospitalizacja związana z wykonaniem programu” (486,72 PLN [70]) oraz 5.08.07.0000004 „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (z równymi udziałami – po 50%).

Tym samym przyjęto, że podanie leku dożylnego będzie związane z hospitalizacją pacjenta i kosztem na poziomie kosztu świadczenia 5.08.07.0000001 „hospitalizacja związana z wykonaniem programu” (486,72 PLN [70]).

Koszt administracji leków podawanych drogą doustną, domięśniową lub podskórną ustalono na poziomie kosztu świadczenia 5.08.07.0000004 „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (108,16 PLN [70]) z częstotliwością uwzględniającą okres trwania leczenia z wykorzystaniem jednego opakowania danego leku.

Liczba świadczeń oraz ich koszt jednostkowy zostały przedstawiona poniżej.

Tabela 22. Zużycie świadczeń towarzyszących realizacji programu lekowego B.29. i B.46..

	1. rok	2. rok	3+ rok	droga podania*	Koszt jednostkowy
██████████	████	████	████	█	████████
Tecfidera®	13,79	13,04	13,04	po	108,16 PLN
Lemtrada®	5,00	3,00	0,00	iv	486,72 PLN
Aubagio®	13,04	13,04	13,04	po	108,16 PLN
Gilenya®	13,04	13,04	13,04	po	108,16 PLN
Octan glatirameru	13,04	13,04	13,04	sc	108,16 PLN
Avonex®	13,04	13,04	13,04	im	108,16 PLN
Rebif 44®	13,04	13,04	13,04	sc	108,16 PLN
Betaferon®	12,18	12,18	12,18	sc	108,16 PLN
Ocrevus®	3,00	2,00	2,00	iv	486,72 PLN
Mavenclad®	14,00	14,00	0,00	po	108,16 PLN
Tysabri®	13,04	13,04	13,04	iv	486,72 PLN
Plegridy®	13,04	13,04	13,04	sc	108,16 PLN

* iv dożylnie, po doustnie, sc podskórnie, im domięśniowo

W przypadku leków Cladribinum (Mavenclad®), Ocrelizumabum (Ocrevus®) i Alemtuzumabum (Lemtrada®) stosowanych tylko przez krótki okres lub z niską częstotliwością uwzględniono dodatkowo wizyty w szpitalu związane z monitorowaniem i diagnostyką podczas leczenia (świadczenie 5.08.07.0000004 co miesiąc z pominięciem miesięcy, w których lek jest podawany).

Koszt monitorowania leczenia określono na podstawie kosztu świadczeń 5.08.08.0000036 i 5.08.08.0000053 [71].

Koszt wydania/podania leku oraz koszt monitorowania został przedstawiony w tabeli poniżej.

Tabela 23. Sumaryczne koszty realizacji programów lekowych B.29. i B.46. w Polsce

Lek	Koszt podawania / wizyt związanych z monitorowaniem			Roczny koszt monitorowania
	1. rok	2. rok	3+ rok	
██████████	████████	████████	████████	████████
Dimethylis fumaras (Tecfidera®)	1 492,03 PLN	1 410,91 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN
Alemtuzumabum (Lemtrada®)	3 623,36 PLN	2 649,92 PLN	1 297,92 PLN	1 671,00 PLN
Teriflunomidum (Aubagio®)	1 410,91 PLN	1 410,91 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN
Fingolimodum (Gilenya®)	1 410,91 PLN	1 410,91 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN
Glatirameri acetat (Copaxone®, Remurel®, 20 lub 40 mg/l)	1 410,91 PLN	1 410,91 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN
Interferonum beta-1a (Avonex®)	1 410,91 PLN	1 410,91 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN
Interferonum beta-1a (Rebif 44®)	1 410,91 PLN	1 410,91 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN

Lek	Koszt podawania / wizyt związanych z monitorowaniem			Roczny koszt monitorowania
	1. rok	2. rok	3+ rok	
Interferonum beta-1b (Betaferon®)	1 316,85 PLN	1 316,85 PLN	1 316,85 PLN	1 671,00 PLN
Ocrelizumabum (Ocrevus®)	2 433,60 PLN	2 055,04 PLN	2 055,04 PLN	1 671,00 PLN
Cladribinum (Mavenclad®)	2 704,00 PLN	2 704,00 PLN	1 297,92 PLN	1 671,00 PLN
Natalizumabum (Tysabri®)	6 349,09 PLN	6 349,09 PLN	6 349,09 PLN	1 671,00 PLN
Peginterferonum beta-1a (Plegridy®)	1 410,91 PLN	1 410,91 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN

Szczegóły obliczeń przedstawiono w arkuszu „Koszt leczenia w programach” modelu dołączonego do opracowania.

Mając na uwadze różnorodność uwzględnionych zdarzeń niepożądanych, w opracowaniu przyjęto, że łagodne zdarzenia niepożądane nie będą generować dodatkowych kosztów z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych, a wystąpienie poważnego zdarzenia niepożądanego będzie związane z hospitalizacją 3-dniową rozliczaną z NFZ w ramach świadczenia 5.08.07.0000001 „Hospitalizacja związana z wykonaniem programu” (1 460,16 PLN za 3 dni pobytu) [70].

3.6.4. KOSZT OPIEKI STANDARDOWEJ

W opracowaniu uwzględniono koszt opieki standardowej wśród pacjentów poddawanych terapii z wykorzystaniem porównywanych interwencji oraz pacjentów, u których stosowanie analizowanych leków zostało przerwane.

Do oceny kosztu opieki wspomagającej wykorzystano opublikowane dane dotyczące warunków polskich:

- badanie Orlewska 2005 – badanie oceniające zużycie zasobów wśród pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Polsce (wykorzystano informacje z publikacji pierwotnej [77] oraz wtórnych opracowań [80], [82], [167]);
- badanie Selmaj 2017 – badanie oceniające zużycie zasobów wśród pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Polsce (wykorzystano informacje z publikacji pierwotnej [81] oraz opracowania [66]);
- badanie Szmurło 2014 [78] będące oceną kosztów leczenia stwardnienia rozsianego w Polsce przy uwzględnieniu zużycia zasobów wśród pacjentów z Republiki Czeskiej [79] i kosztów jednostkowych charakterystycznych dla warunków polskich.

Wszystkie uwzględnione w opracowaniu źródła informacji stanowiły podstawę oceny kosztów leczenia wspomagającego we wszystkich analizach ekonomicznych przedłożonych AOTMiT (por. m.in. [80], [82], [167]).

Wybrane informacje z ww. źródeł przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Wybrane wyniki uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji na temat kosztu leczenia wspomagającego pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Polsce.

Badanie	Rok kosztów	Perspektywa	EDSS	Koszt w okresie obserwacji (PLN)*	Roczny koszt (2018 PLN)**
Orlewska 2005 [77]; prospektywne badanie 148 pacjentów z Polski	2005	NFZ i świadczeniobiorca	<3,5	4 069,00	13 055,19 PLN
			4,0–6,0	5 399,00	17 322,44 PLN
			>6,5	6 010,00	19 282,80 PLN
		Społeczna	<3,5	10 954,00	35 145,39 PLN
			4,0–6,0	15 603,00	50 061,49 PLN
			>6,5	18 464,00	59 240,87 PLN
Szmurło 2014 [78]; ocena kosztów przy uwzględnieniu zużycia zasobów obserwowanego w Czechach [79]	2012	NFZ***	0–0,5	1 968,00	2 123,47 PLN
			1–1,5	2 398,50	2 587,98 PLN
			2–2,5	2 689,60	2 902,07 PLN
			3–3,5	3 202,10	3 455,06 PLN
			4–4,5	4 231,20	4 565,46 PLN
			5–5,5	3 398,90	3 667,41 PLN
			6–6,5	6 191,00	6 680,08 PLN
			7–7,5	17 035,50	18 381,27 PLN
			8–8,5	24 046,50	25 946,13 PLN
		9–9,5	31 795,50	34 307,28 PLN	
		Społeczna***	0–0,5	6 174,60	4 538,91 PLN
			1–1,5	9 852,30	8 042,64 PLN
			2–2,5	17 002,70	15 443,81 PLN
			3–3,5	32 369,50	31 471,57 PLN
			4–4,5	43 275,50	42 128,73 PLN
			5–5,5	46 682,60	46 703,03 PLN
			6–6,5	52 955,60	50 458,91 PLN
			7–7,5	76 776,60	64 460,53 PLN
8–8,5	88 314,00		69 344,51 PLN		
9–9,5	109 843,10	84 213,21 PLN			
AOTMiT & Scharr 2007 [80]; wtórna analiza danych z badania Orlewska 2005 (regresja liniowa)	2006	NFZ	-	2717,94 + 524,37 x EDSS	3597,52 + 694,07 x EDSS
		NFZ i świadczeniobiorca	-	8023,24 + 1123,41 x EDSS	10619,71 + 1486,97 x EDSS
		Świadczeniobiorca	-	5305,3 + 599,04 x EDSS	7022,2 + 792,9 x EDSS
AOTMiT 2012 [82]; wtórna analiza danych z badania Orlewska 2005 (regresja liniowa)	2012	Społeczna	-	19265,91 + 2163,33 x EDSS	20787,88 + 2334,23 x EDSS
Selmaj [81]; badanie 411 pacjentów z Polski	2015	Koszty bezpośrednie: NFZ i/lub pacjent	0-3	7 895,00 PLN	8 519,38 PLN

Badanie	Rok kosztów	Perspektywa	EDSS	Koszt w okresie obserwacji (PLN)*	Roczny koszt (2018 PLN)**
			4 - 6,5	13 915,00 PLN	15 015,47 PLN
			> 6,5	15 250,00 PLN	16 456,05 PLN
		Koszty pośrednie	0 -3	8 067,00 PLN	8 704,98 PLN
			4 - 6,5	29 498,00 PLN	31 830,86 PLN
			> 6,5	60 541,00 PLN	65 328,91 PLN
Selmaj 81] prezentowane w [69]	2015	NFZ	0-0.5	4 673,00 PLN	5 042,57 PLN
			1-1.5	7 121,00 PLN	7 684,17 PLN
			2-2.5	6 453,00 PLN	6 963,34 PLN
			3-3.5	8 037,12 PLN	8 672,74 PLN
			4-4.5	11 108,16 PLN	11 986,65 PLN
			5-5.5	11 744,46 PLN	12 673,28 PLN
			6-6.5	10 772,40 PLN	11 624,34 PLN
			7-7.5	7 187,70 PLN	7 756,14 PLN
			8-8.5	6 764,76 PLN	7 299,75 PLN
		9-9.5	12 076,29 PLN	13 031,35 PLN	
		Pacjenci	0-0.5	0,00 PLN	0,00 PLN
			1-1.5	0,00 PLN	0,00 PLN
			2-2.5	0,00 PLN	0,00 PLN
			3-3.5	1 530,88 PLN	1 651,95 PLN
			4-4.5	462,84 PLN	499,44 PLN
			5-5.5	1 161,54 PLN	1 253,40 PLN
			6-6.5	687,60 PLN	741,98 PLN
			7-7.5	378,30 PLN	408,22 PLN
			8-8.5	2 136,24 PLN	2 305,19 PLN
9-9.5	2 832,71 PLN		3 056,74 PLN		

Badanie	Rok kosztów	Perspektywa	EDSS	Koszt w okresie obserwacji (PLN)*	Roczny koszt (2018 PLN)**
		Dodatkowe koszty z perspektywy społecznej	0–0.5	668,00 PLN	720,83 PLN
			1–1.5	4 673,00 PLN	5 042,57 PLN
			2–2.5	7 121,00 PLN	7 684,17 PLN
			3–3.5	18 470,00 PLN	19 930,71 PLN
			4–4.5	23 144,00 PLN	24 974,35 PLN
			5–5.5	26 481,00 PLN	28 575,26 PLN
			6–6.5	45 508,00 PLN	49 107,02 PLN
			7–7.5	54 520,00 PLN	58 831,74 PLN
			8–8.5	72 100,00 PLN	77 802,06 PLN
			9–9.5	125 953,00 PLN	135 914,06 PLN

* 5 miesięcy w przypadku Orlewska 2005 oraz rok w pozostałych przypadkach;

** skonwertowany przy uwzględnieniu CPI;

*** podane wartości nie uwzględniają kosztów związanych ze stosowaniem leków modyfikujących przebieg stwardnienia rozsianego (tylko koszty opieki wspomagającej) i zostały przekonwertowane do PLN przy kursie 4,1 PLN/EUR [78].

3.6.4.1. PERSPEKTYWA PŁATNIKA PUBLICZNEGO

Oceny kosztów leczenia wspomagającego stwardnienia rozsianego z perspektywy płatnika publicznego dokonano w ramach:

- wariantu uwzględniającego zużycie zasobów raportowane przez Orlewską i wsp. 2005 [77] przy uwzględnieniu aktualnych kosztów jednostkowych;
- wariantu uwzględniającego raportowane w [69] koszty z badania Selmaj 2017 [81] (koszty zaktualizowano do cen obowiązujących w 2021 roku; por. Tabela 24.);
- wariantu uwzględniającego raportowane przez Szmurło i wsp., 2014 [78] koszty określone na podstawie zużycia zasobów medycznych w warunkach czeskich (koszty z perspektywy NFZ po wyodrębnieniu kosztu stosowania leków zaktualizowano do cen obowiązujących w 2021 roku; por. Tabela 24.).

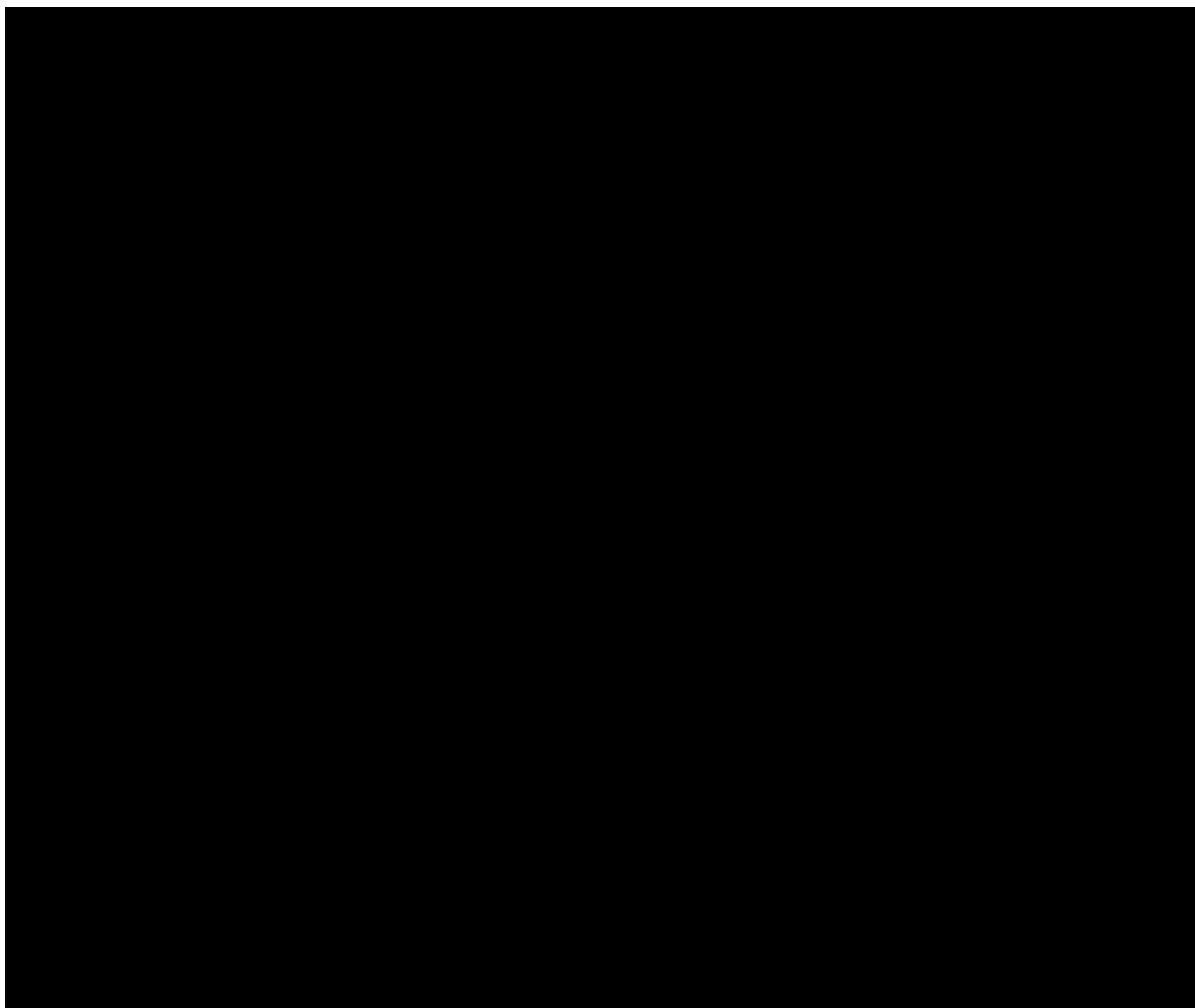
Przy ocenie zależnego od stopnia niepełnosprawności kosztu leczenia wspomagającego z perspektywy płatnika publicznego z wykorzystaniem zużycia zasobów raportowanych w [77], ze względu na zmiany rozliczeń świadczeń medycznych oraz brak szczegółowych informacji na temat rozliczanych zasobów poczyniono następujące założenia:

- koszt godziny rehabilitacji został określony na podstawie kosztu świadczenia 5.11.02.9000020 (osobodzień w rehabilitacji ogólnoustrojowej w ośrodku/oddziale dziennym) przy założeniu przeprowadzania średnio 5 godzin rehabilitacji dziennie (minimum 3 godziny) [84];

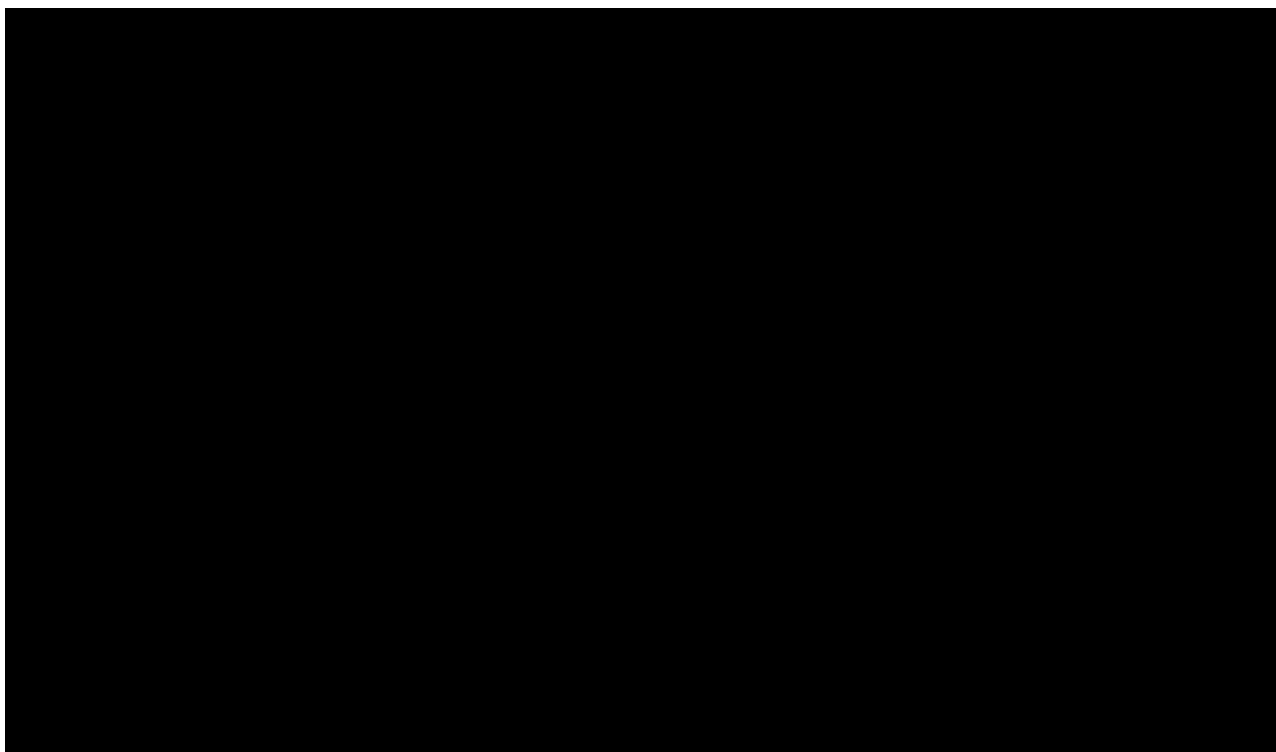
- hospitalizacja w oddziale neurologicznym została wykluczona ze względu na fakt, iż z wysokim prawdopodobieństwem dotyczy leczenia rzutu choroby, którego koszt został oceniony oddzielnie;
- przy braku szczegółowych informacji na temat powodów hospitalizacji i w jakim oddziale przebywa pacjent, założono, że wszystkie hospitalizacje w oddziale innym niż neurologiczny rozliczane będą jak hospitalizacja w oddziale rehabilitacyjnym (5.11.02.9100034, RNPS01 [86]);
- wszystkie porady opieki ambulatoryjnej odbywają się w ramach grupy W11 [83];
- wykluczono domowe wizyty lekarza POZ i prywatne wizyty (50%), zakładając, że 50% wizyt domowych lekarza (neurologa) rozlicza się w ramach grupy W31 [83];
- uwzględniono wyłącznie koszt stosowania *oxybutyninum* (roczny koszt w dawce na poziomie DDD [33]) pomijając baklofen (niskie wykorzystanie w chwili obecnej, brak refundacji postaci doustnych) i steroidy stosowane zazwyczaj w leczeniu rzutów choroby;
- nie uwzględniono kosztu badań diagnostycznych i testów laboratoryjnych, gdyż prawdopodobnie są one rozliczane w ramach porad ambulatoryjnych (świadczenia W11 uwzględnionego powyżej);
- koszt opieki pielęgniarki ustalono na poziomie kosztu świadczenia w pielęgniarskiej opiece długoterminowej domowej przy uwzględnieniu średniego czasu pielęgniarki przeznaczonego na opiekę nad chorym wynoszącego 2 godziny dziennie [86];
- koszt transportu pacjenta do ośrodka medycznego określono w oparciu o roczny ryczałt za przewóz w ramach świadczenia transportu sanitarnego „dalekiego” w POZ – przewóz na odległość (tam i z powrotem) 121 - 400 km [87].

Tabela 25. Ocena kosztu leczenia wspomagającego stwardnienia rozsianego z perspektywy płatnika publicznego przy uwzględnieniu zasobów raportowanych w [77].

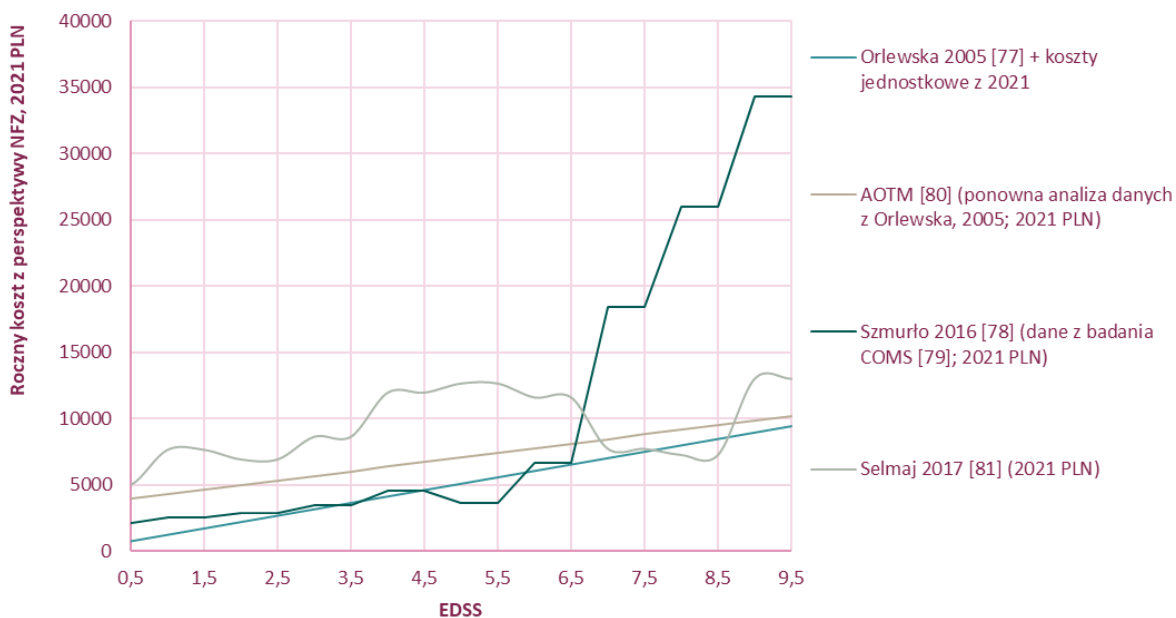




Wyniki interpolacji otrzymanych kosztów leczenia wspomagającego z perspektywy płatnika publicznego przedstawiono na wykresie poniżej. Szczegóły przedstawiono w arkuszu „Koszt opieki” modelu dołączonego do opracowania.



Zestawienie dostępnych danych dotyczących zależnego od EDSS kosztu opieki standardowej z perspektywy NFZ przedstawiono poniżej.



Rysunek 6. Zestawienie wyników oceny kosztu leczenia wspomagającego z perspektywy płatnika publicznego.

W analizie podstawowej uwzględniono najbardziej aktualne źródło danych dotyczące pacjentów z populacji polskiej – badanie Selmaj 2017 [81] (koszty zaktualizowano do cen obowiązujących w 2021 roku; por. Tabela 24.).

Pozostałe źródła danych uwzględnione w analizie wrażliwości.

3.6.4.2. PERSPEKTYWA ŚWIADCZENIOBIORCY

Przeprowadzono dwa warianty oceny kosztu opieki standardowej z perspektywy pacjentów: wariantu uwzględniającego raportowane w [69] koszty z badania Selmaj 2017 [81] (koszty zaktualizowano do cen obowiązujących w 2021 roku; por. Tabela 24.) oraz wariantu opartego na danych z badania Orlewska i wsp. 2005 [77] (analiza wrażliwości).

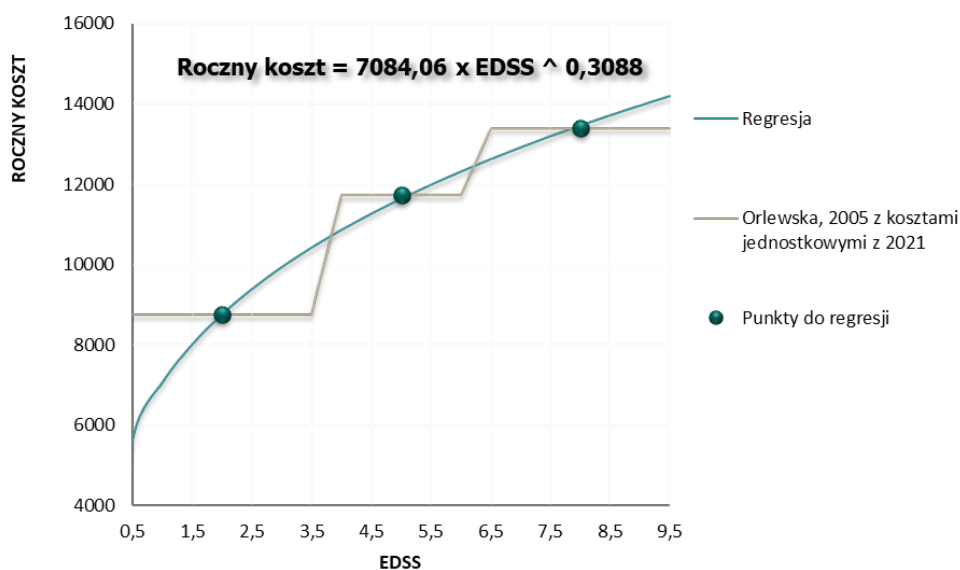
W ramach wariantu opartego na danych z badania Orlewska i wsp. 2005 [77] różnicę w kosztach z perspektywy wspólnej i kosztach z perspektywy płatnika publicznego raportowaną w [80] dla poszczególnych grup pacjentów różniących się stopniem niepełnosprawności, po zaktualizowaniu do cen obowiązujących w 2021 roku, poddano interpolacji z wykorzystaniem regresji wykładniczej.

Dane wejściowe regresji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Ocena średniego kosztu leczenia wspomagającego z perspektywy świadczeniobiorcy.

	EDSS <3,5	EDSS 4-6	EDSS >6,5
Średni koszt z perspektywy wspólnej (2006 PLN) [80]	10 588,00	14 049,00	15 639,00
Średni koszt z perspektywy NFZ (2006 PLN) [80]	3 977,09	5 179,06	5 522,80
Średni koszt z perspektywy świadczeniobiorcy (2006 PLN)	6 610,91	8 869,94	10 116,20
Średni koszt z perspektywy świadczeniobiorcy (2021 PLN)	8750,33	11740,42	13390,00

Wyniki regresji wykładniczej przedstawiono na wykresie poniżej i w arkuszu „Koszt opieki” modelu dołączonego do opracowania



Rysunek 7. Regresja wykładnicza wyników oceny kosztu leczenia wspomagającego z perspektywy świadczeniobiorcy.

Na uwagę zasługuje, że w opracowaniu uwzględniono regresje wykładniczą, gdyż przy uwzględnieniu regresji liniowej dla niskich poziomów niepełnosprawności według EDSS możliwe jest osiągnięcie nieracjonalnych wyników, w tym wyższych kosztów z perspektywy wspólnej niż kosztów z perspektywy społecznej opisanych w kolejnym rozdziale.

Tylko w przypadku pierwszego poziomu niepełnosprawności otrzymano istotną różnicę w wysokości kosztu leczenia wspomagającego określonego z wykorzystaniem porównywanych metod regresji (-36%). W przypadku pozostałych stanów nie obserwowano różnicy wyższej niż kilka procent. Wyniki otrzymane metodą regresji wykładniczej są bardziej prawdopodobne – uważa się, że pacjent, u którego praktycznie nie manifestuje się niepełnosprawność (EDSS ≤0,5) nie powinien generować wysokich kosztów.

3.6.4.3. PERSPEKTYWA SPOŁECZNA

W ramach opracowania przy ocenie kosztów z perspektywy społecznej uwzględniono koszty pośrednie stwardnienia rozsianego oraz bezpośrednie medyczne i niemedyczne koszty istotne z perspektywy społecznej.

Przeprowadzono 3 warianty oceny kosztu leczenia wspomagającego z perspektywy społecznej:

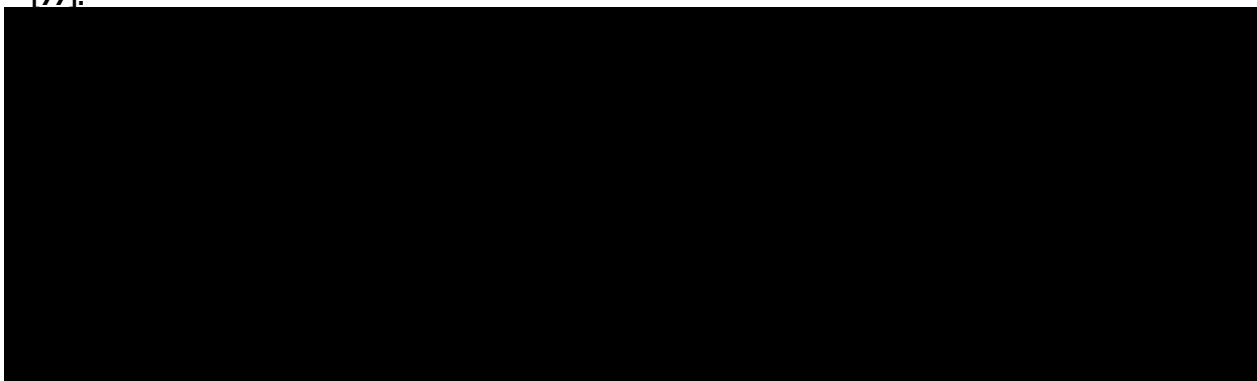
- wariant uwzględniający zużycie zasobów raportowane przez Orlewską i wsp. 2005 w [77] i aktualne koszty jednostkowe (w ramach tego wariantu określono wysokość kosztów pośrednich, które przy zsumowaniu z kosztem z perspektywy płatnika publicznego oraz z kosztem z perspektywy świadczeniodawcy będą obrazowały całkowity koszt leczenia wspomagającego z perspektywy społecznej);

- wariant uwzględniający koszty raportowane Selmaj 2017 [81] (koszty zaktualizowano do cen aktualnych; por. Tabela 24.);
- wariant uwzględniający raportowane przez Szmurło 2014 [78] koszty z perspektywy społecznej określone na podstawie zużycia zasobów medycznych w warunkach czeskich (dodatkowe koszty z perspektywy społecznej zaktualizowano do cen aktualnych; por. Tabela 24.).

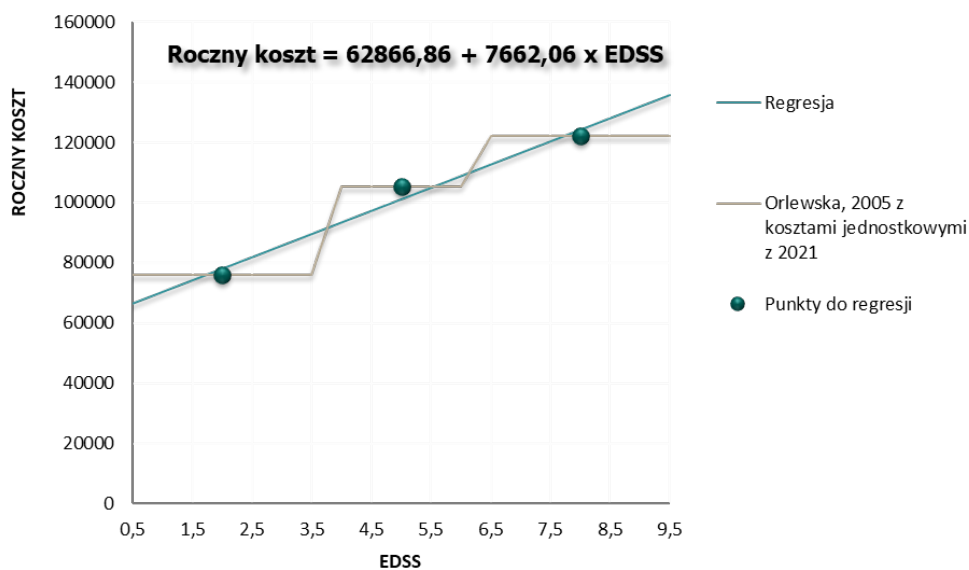
Wszystkie ww. warianty określają dodatkowe koszty z perspektywy społecznej, które po dodaniu do kosztów z perspektywy NFZ i kosztów z perspektywy pacjentów będą informować o całkowitych kosztach z perspektywy społecznej.

Dane wejściowe obliczeń wariantu pierwszego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Ocena kosztu pośredniego stwardnienia rozsianego przy uwzględnieniu zasobów raportowanych w [77].

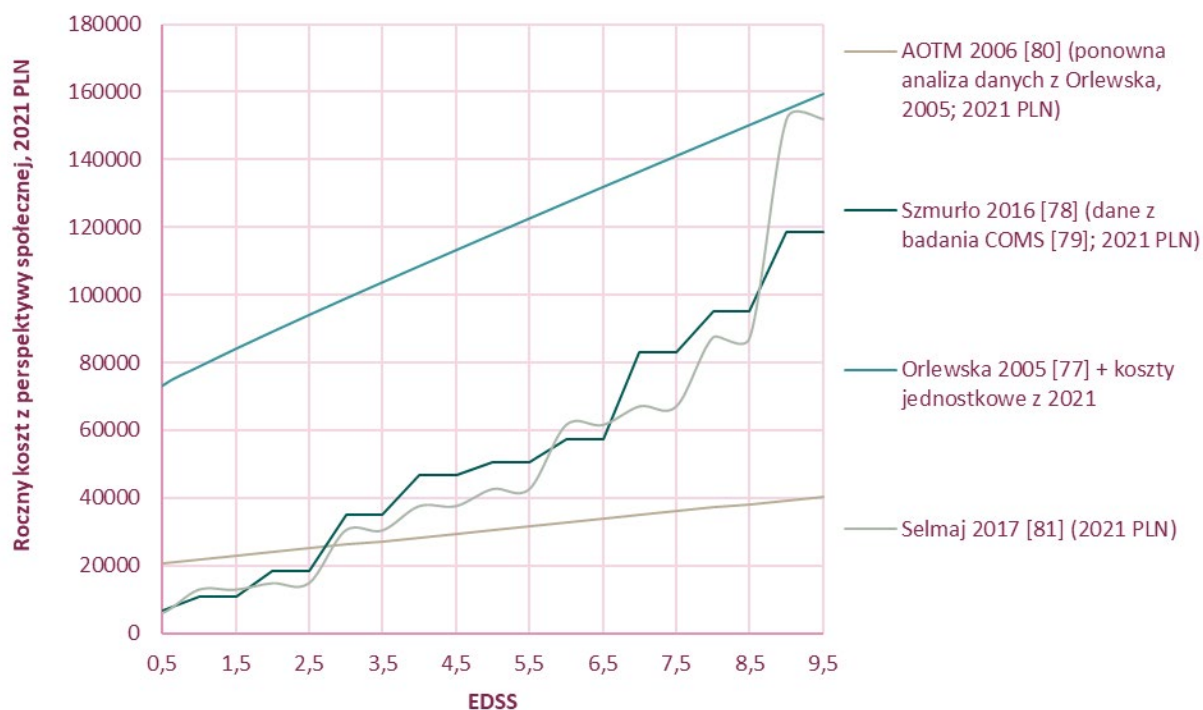


Wyniki regresji przedstawiono na wykresie poniżej i w arkuszu „Koszt opieki” modelu dołączonego do opracowania.



Rysunek 8. Regresja liniowa wyników oceny kosztu pośredniego.

Zestawienie kosztów całkowitych z perspektywy społecznej określonych przy uwzględnieniu wszystkich źródeł danych przedstawiono poniżej.



Rysunek 9. Koszty całkowite opieki standardowej z perspektywy społecznej.

Na podstawie przedstawionych danych w analizie oceny kosztu zależnej od EDSS opieki standardowej uwzględniono raportowane w [69] koszty z badania Selmaj 2017 [81] (koszty zaktualizowano do cen obowiązujących w 2021 roku; por. Tabela 24.).

3.6.5. KOSZT RZUTU CHOROBY

Koszt leczenia rzutu choroby określono w ramach dwóch wariantów: na podstawie zaktualizowanych do obecnych cen kosztu rzutu choroby prezentowanych w badaniu Selmaj 2017 [81] (2 419,72 PLN z perspektywy NFZ i dodatkowo 1 825,40 PLN z perspektywy społecznej) oraz na podstawie założeń innych analiz przedkładanych AOTMiT.

Opierając się na założeniach analiz ekonomicznych składanych AOTMiT [80], [82], [167] należy stwierdzić, iż w przeważającej liczbie analiz koszt leczenia rzutu jest określany na podstawie kosztu pobytu pacjenta w szpitalu rozliczanego w ramach grupy A36.

W ramach analizy podstawowej, opierając się na informacjach przedstawionych w referencyjnych dokumentach i publikacjach [74], [76] założono, że:

- związany z leczeniem rzutu choroby pobyt pacjenta w szpitalu rozliczany będzie w ramach świadczenia A36 (koszt świadczenia na podstawie [89]);
- każdy rzut choroby będzie wymagał hospitalizacji pacjenta średnio przez 4 dni (mediana i moda okresu hospitalizacji w grupie A36) wg portalu Statystyki NFZ*;
- w trakcie hospitalizacji oraz po jej zakończeniu pacjent stosować będzie metyloprednizolon w dawce 1g/d dożylnie przez 5 dni (w tym jeden dzień w warunkach ambulatoryjnych) [74], [76];
- w warunkach ambulatoryjnych pacjent będzie przyjmował dodatkowo ranitydynę jako suplement (uwzględniono tylko 1 opakowanie produktu zawierającego 60 dawek po 150 mg ze względu na przyjmowanie dożylne metyloprednizolonu; w przypadku dłuższej terapii steroidami przyjmowanymi doustnie należałoby uwzględnić większą liczbę opakowań ranitydyny);
- nie uwzględniono kosztów pośrednich wystąpienia rzutu choroby, gdyż nie było możliwe wyodrębnienie kosztów pośrednich związanych z rzutem z kategorii kosztu opieki wspomagającej – uniemożliwiono tym samym potencjalne zdublowanie wpływu rzutu choroby na koszty pośrednie.

Uwzględniony w tym wariantcie koszt rzutu wyniósł: 3 961,92 PLN z perspektywy NFZ i 35,85 PLN z perspektywy pacjentów.

* <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a?S.Section=A+-+Choroby+uk%C5%82adu+nerwowego&S.Name=A36+CHOROBY+DEMIELINIZACYJNE&S.Catalog=1a&S.Year=0&S.SelectedTab=BasicData&search=true>

W analizie podstawowej uwzględniono koszty określone na podstawie wyników badania Selmaj 2017 [81].

3.7. DYSKONTOWANIE

Ze względu na horyzont czasowy przekraczający 1 rok (por. rozdział 3.3.) w ramach analizy uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych (lat życia, lat życia skorygowanych o jakość) przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0% [1], [3].

W ramach dwukierunkowej analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie 0% dla wyników zdrowotnych i 0% dla kosztów [1].

3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioski z analizy.

Przeprowadzono jedno- i wielokierunkową (w tym wartości skrajnych) analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania (przeprowadzono analizę scenariuszową).

W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum - maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI.

Scenariusze analizy wrażliwości zdefiniowano w tabeli poniżej.

Tabela 28. Scenariusze analizy wrażliwości.

Nr	Parametry / scenariusze (oznaczono tylko zmiany względem analizy podstawowej)	
DSA 00	Analiza podstawowa	
DSA 01	Horyzont czasowy w latach	20
DSA 02		80
DSA 03	Brak dyskontowania (stopy = 0%)	
DSA 04	Próg EDSS dla braku kontynuacji stosowania leków: brak do 6	brak
DSA 05		6
DSA 06		7
DSA 07		8
DSA 08		9
DSA 09	Brak kolejnych linii leczenia	
DSA 10	Leki B.46. w kolejnej linii	

Nr	Parametry / scenariusze (oznaczono tylko zmiany względem analizy podstawowej)	
DSA 11	Leki b.29. w kolejnej linii i po niej leki B.46.	
DSA 12	Charakterystyki wejściowe pacjentów (wiek, odsetek mężczyzn, czas od diagnozy): 95% CI	95% LCI
DSA 13		95% UCI
DSA 14	Opcjonalne źródła danych skuteczności w redukcji progresji choroby	<i>Internal Novartis NMA - CDW-6</i>
DSA 15		<i>Internal Novartis NMA - CDP-6 matched to OPERA</i>
DSA 16		<i>Internal Novartis NMA - CDW-3</i>
DSA 17		<i>Internal Novartis NMA - CDP-3 matched to OPERA</i>
DSA 18	HR dla progresji: 95% CI	Kesimpta®: 95% LCI; komparatory: 95% UCI
DSA 19		Kesimpta®: 95% UCI; komparatory: 95% LCI
DSA 20	RR dla rzutów: 95% CI	Kesimpta®: 95% LCI; komparatory: 95% UCI
DSA 21		Kesimpta®: 95% UCI; komparatory: 95% LCI
DSA 22	Odsetek umiarkowanych i odsetek poważnych rzutów: 95% CI	95% LCI
DSA 23		95% UCI
DSA 24	Opcjonalne źródło danych dla naturalnego przebiegu choroby	<i>British Columbia Dataset (> 28 years of age)</i>
DSA 25		<i>London Ontario dataset</i>
DSA 26	5-letnia redukcja w ryzyku rzutu: 95% CI	95% LCI
DSA 27		95% UCI
DSA 28	Opcjonalny wariant oceny liczby rzutów	<i>Relapses based on EDSS</i>
DSA 29		<i>Relapses independent of EDSS</i>
DSA 30	Zużycie Movenclad®: zakres	Minimalne zużycie Movenclad® wg ChPL
DSA 31		Maksymalne zużycie Movenclad® wg ChPL
DSA 32	Koszt EDSS i rzutów z perspektywy NFZ: opcjonalne dane	Orlewska 2005
DSA 33		Szmurło 2014
DSA 34		Selmaj 2017
DSA 35	Koszt EDSS i rzutów z perspektywy wspólnej: opcjonalne dane (tylko perspektywa wspólna i perspektywa społeczna)	Orlewska 2005
DSA 36		Szmurło 2014
DSA 37		Selmaj 2017
DSA 38	Koszt EDSS i rzutów z perspektywy społecznej: opcjonalne dane (tylko perspektywa społeczna)	Orlewska 2005
DSA 39		Szmurło 2014
DSA 40		Selmaj 2017
DSA 41	Koszt EDSS: 95% CI	95% LCI
DSA 42		95% UCI
DSA 43	Koszt rzutu: 95% CI	95% LCI
DSA 44		95% UCI
DSA 45	Roczne prawdopodobieństwo dyskontynuacji: 95% CI	Kesimpta: 95% LCI; komparatory: 95% UCI
DSA 46		Kesimpta: 95% UCI; komparatory: 95% LCI
DSA 47	Waga użyteczności EDSS: opcjonalne źródła	Orme et al 2007
DSA 48		Hawton et al 2016 (RRMS subgroup)
DSA 49		Hawton et al 2016 (all diagnosis)
DSA 50		Selmaj 2017 (PL)
DSA 51		ASCLEPIOS trial data (All populations)
DSA 52	Waga użyteczności EDSS: opiekunowie	brak
DSA 53		<i>Acaster et al 2013</i>
DSA 54		<i>Biogen Submission</i>
DSA 55	Rzut - utrata użyteczności: opcjonalne źródło	<i>Orme et al 2007</i>

Nr	Parametry / scenariusze (oznaczone tylko zmiany względem analizy podstawowej)	
DSA 56	<i>ASCLEPIOS Pooled analysis</i>	
DSA 57	Waga użyteczności EDSS: 95% CI	95% LCI
DSA 58		95% UCI
DSA 59	Rok diagnozy - zmiana użyteczności: 95% CI	95% LCI
DSA 60		95% UCI
DSA 61	Mężczyzna - zmiana użyteczności: 95% CI	95% LCI
DSA 62		95% UCI
DSA 63	Rzut - utrata użyteczności: 95% CI	95% LCI
DSA 64		95% UCI
DSA 65	Zdarzenia niepożądane - utrata użyteczności: 95% CI	95% LCI
DSA 66		95% UCI
DSA 67	Ryzyko zdarzeń niepożądanych: 95% CI	Kesimpta®: 95% LCI; komparatory: 95% UCI
DSA 68		Kesimpta®: 95% UCI; komparatory: 95% LCI
DSA 69	Zdarzenia niepożądane - koszt: 95% CI	95% LCI
DSA 70		95% UCI
DSA 71	Wariant oceny śmiertelności	<i>EDSS-dependent mortality multiplier (Pokorski 1997)</i>
DSA 72		<i>EDSS-independent mortality multiplier (Jick et al 2014)</i>
DSA 73		<i>No mortality multiplier</i>
DSA 74	HR zgonu dla EDSS: 95% CI	95% LCI
DSA 75		95% UCI

Szczegółowe informacje na temat przeprowadzonych scenariuszy analizy wrażliwości znajdują się w arkuszach „SA_CUA”, „Data store” i „Input Store” modelu dołączonego do opracowania.

Przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA) w celu zbadania wpływu zmienności podstawowych parametrów modelowania na wyniki analizy ekonomicznej.

PSA przeprowadzono przy uwzględnieniu założeń odnoszących się do zakresu zmienności analizowanych parametrów określonych powyżej (uwzględniono 95% CI na podstawie, którego określono błąd standardowy wykorzystany przy parametryzacji rozkładów prawdopodobieństwa). Uwzględniono niepewność następujących parametrów:

- determinantów skuteczności klinicznej (RR dla częstotliwości występowania rzutów i HR dla progresji choroby przy uwzględnieniu 95% CI), częstotliwości występowania działań niepożądanych (SE=25%), parametrów wzrostu śmiertelności w populacji chorych ze stwardnieniem rozsianym (zależnych od EDSS HR) – przy uwzględnieniu rozkładu log-normalnego;
- rocznego ryzyka dyskontynuacji leczenia (SE=25%), udziału poważnych działań niepożądanych, wag użyteczności, spadku użyteczności opiekunów i parametrów utraty użyteczności wynikającej z wystąpienia działań niepożądanych – przy uwzględnieniu rozkładu beta;
- parametrów dotyczących kosztu opieki wspomagającej, kosztu leczenia działań niepożądanych i kosztu leczenia rzutu choroby – przy uwzględnieniu rozkładu gamma;
- macierzy prawdopodobieństw przejść przy uwzględnieniu rozkładu Dirichlet’a.

Założenia probabilistycznej analizy wrażliwości dostępne są z poziomu modelu w arkuszach „Data store” i „Input Store”. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości znajdują się w arkuszu „PSA” (dla wszystkich leków uwzględnionych w analizie).

3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ

W tabeli poniżej przedstawiono wszystkie parametry i założenia uwzględnione w analizie podstawowej.

Tabela 29. Parametry i założenia analizy podstawowej.

Parametr	Opis
Horyzont czasowy	Dożywni, 65 lat [142]
Stopa dyskontowa	5% dla kosztów i 3,5% dla efektów
Próg opłacalności	166 758 PLN za dodatkowy QALY
Charakterystyki wejściowe pacjentów	Dane pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią choroby włączonych do badań ACLEPIOS I i II, por. rozdział 2.3. Dane z badań ACLEPIOS odzwierciedlające dane z Polski [52]
Sekwencja leczenia	Wnioskowana technologia lub komparator → inne leki z programu B.29. lub BSC → leki z programu B.46. lub BSC → BSC BSC: najlepsza opieka wspomagająca Na podstawie sposobu realizacji programów lekowych w Polsce oraz informacji z praktyki klinicznej w Polsce [52]
Próg EDSS dla leczenia	EDSS=6 dla wszystkich linii leczenia, por. rozdział 2.2.
Założenia dotyczące skuteczności porównywanych leków i kolejnych linii leczenia	Na poziomie skuteczności raportowanej w badania klinicznych [41]
Determinanty skuteczności klinicznej analizowanych leków: RR wystąpienia rzutu, HR progresji choroby i ryzyko dyskontynuacji leczenia	Wyniki meta-analiz sieciowych (analiza podstawowa dla większości leków, dane z analizy wrażliwości dla peginterferonu beta-1a), por. rozdziały 3.5.2. i 3.5.3.2. Opis metod w Analizie klinicznej [41]
Naturalny przebieg choroby	Macierz przejść między stanami EDSS na podstawie danych z <i>British Columbia</i> [163] Zależne od czasu od diagnozy choroby i płci pacjenta wskaźniki wystąpienia rzutu choroby na podstawie danych z badania [164]; niezależne od EDSS (0,23 rocznie; zmiana co roku o mnożnik 0,963); por. rozdział 3.5.1.
Koszt leków	Wariant bez RSS: uwzględniający sugerowaną do Wykazu cenę wnioskowanej technologii oraz ceny oficjalne leków refundowanych, zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia [37] oraz Wariant z RSS: uwzględniający sugerowaną cenę efektywną wnioskowanej technologii oraz efektywne ceny wszystkich leków refundowanych (dane z obowiązujących przetargów zebranych w sierpniu 2021 roku – dane Wnioskodawcy). Por. rozdział 3.6.2.
Koszt podawania/wydawania i monitorowania	Na podstawie częstotliwości stosowania i okresu leczenia jednym opakowaniem przyjmując hospitalizację przy podawaniu dożylnym i poradę ambulatoryjną przy podawaniu innymi drogami. W przypadku leków Cladribinum (Mavenclad®), Ocrelizumabum (Ocrevus®) i Alemtuzumabum (Lemtrada®) stosowanych tylko przez krótki okres lub z niską częstotliwością uwzględniono dodatkowo wizyty w szpitalu związane z monitorowaniem i diagnostyką leczenia (świadczenie 5.08.07.0000004 co miesiąc z pominięciem miesięcy, w których lek jest podawany). Koszt monitorowania leczenia określono na podstawie kosztu świadczeń 5.08.08.0000036 i 5.08.08.0000053 [71]. Por. rozdział 3.6.3.
Zdarzenia niepożądane	Ryzyko łagodnych i poważnych zdarzeń nieporządných na podstawie wyników badań klinicznych (por. rozdział 3.5.3.3.); koszt z perspektywy płatnika publicznego na podstawie założeń (por. 3.6.3) i zakładany wpływ na jakość życia (por. 3.5.4)

Parametr	Opis
Koszt opieki standardowej	Zależny od EDSS koszt opieki z badania Selmaj 2017 [81] prezentowany w [69] (dane zaktualizowane do obecnych cen); por. rozdział 3.6.4.
Koszt leczenia rzutu	Dane z badania Selmaj 2017 [81] (dane zaktualizowane do obecnych cen); por. rozdział 3.6.5.
Wagi użyteczności	Zależne od EDSS, płci pacjenta i czasu jaki upłynął od diagnozy na podstawie wyników badania Orme 2007 [127]; por. rozdział 3.5.4.
Wpływ rzutu na wagi użyteczności	na podstawie wyników badania Orme 2007 [127]; por. rozdział 3.5.4.
Ryzyko zgonu	Zależne od wieku i płci prawdopodobieństwo zgonu osób z populacji ogólnej Polski [141] skorygowane o zależny od EDSS wzrost tego ryzyka wśród pacjentów ze stwardnieniem rozsianym na podstawie danych z badania [161]; por. rozdział 3.5.3.4.

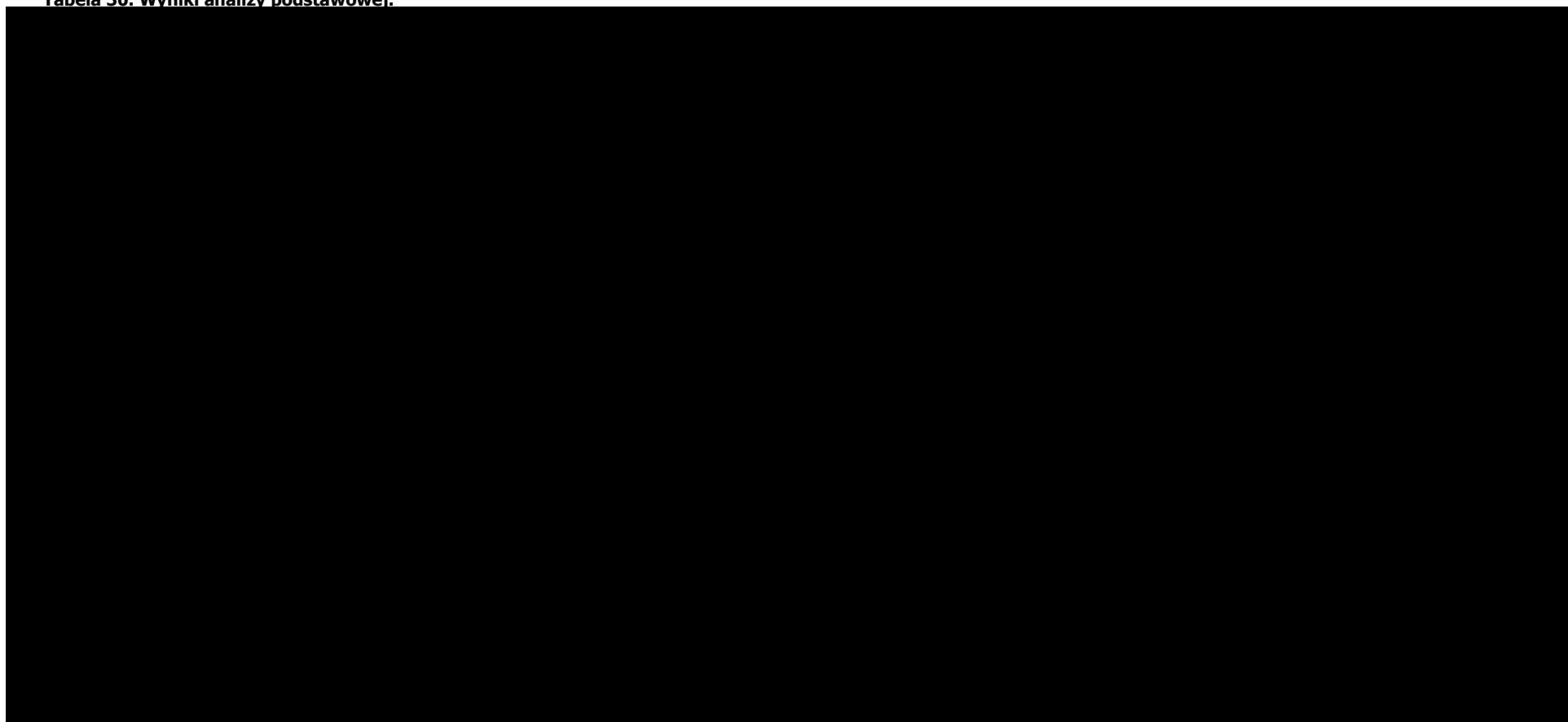
Szczegóły dotyczące ww. parametrów przedstawiono w dołączonym do niniejszego opracowania skrószycie MS Excel zawierającym model decyzyjny.

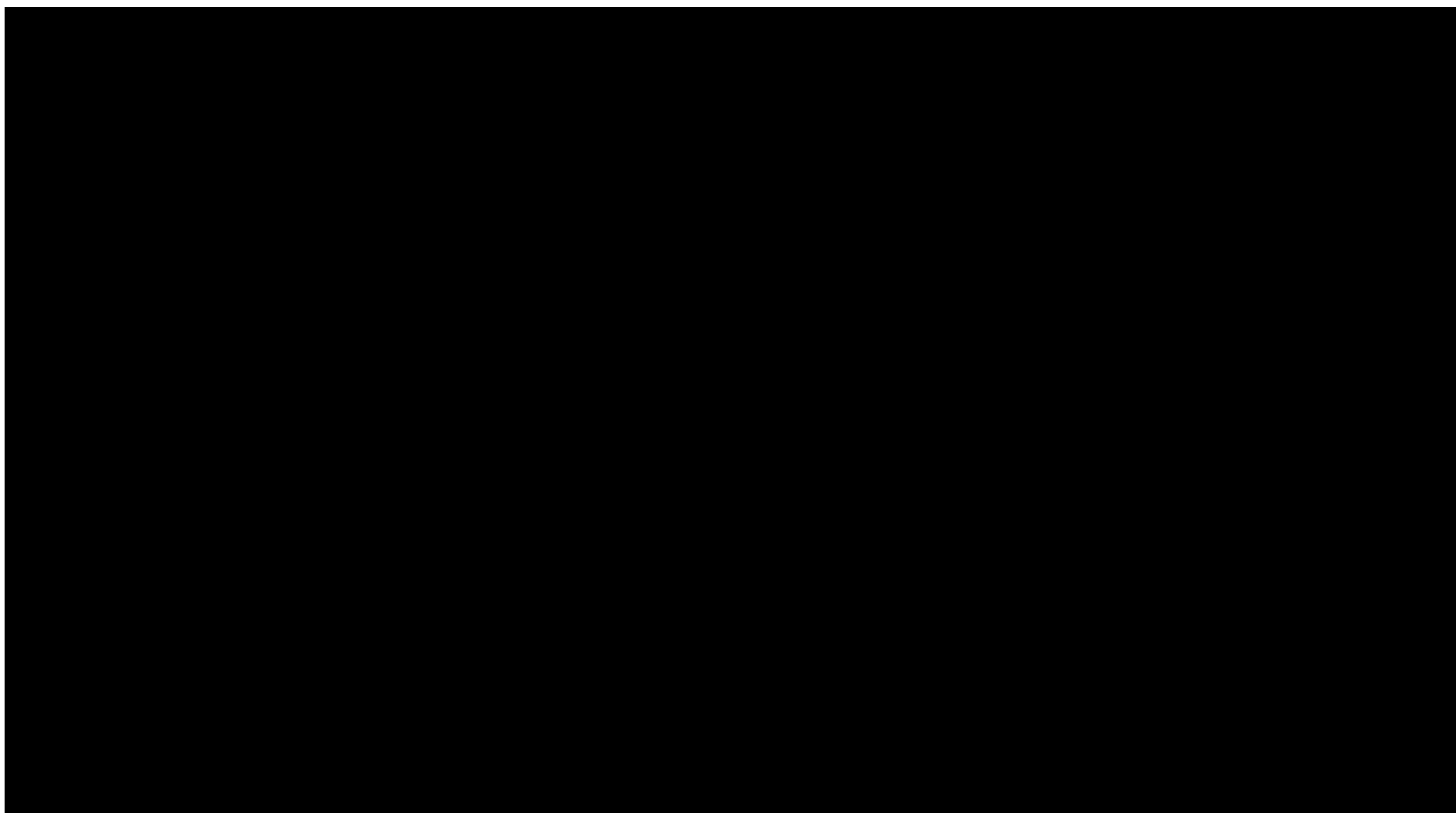
4.1. Wyniki analizy podstawowej

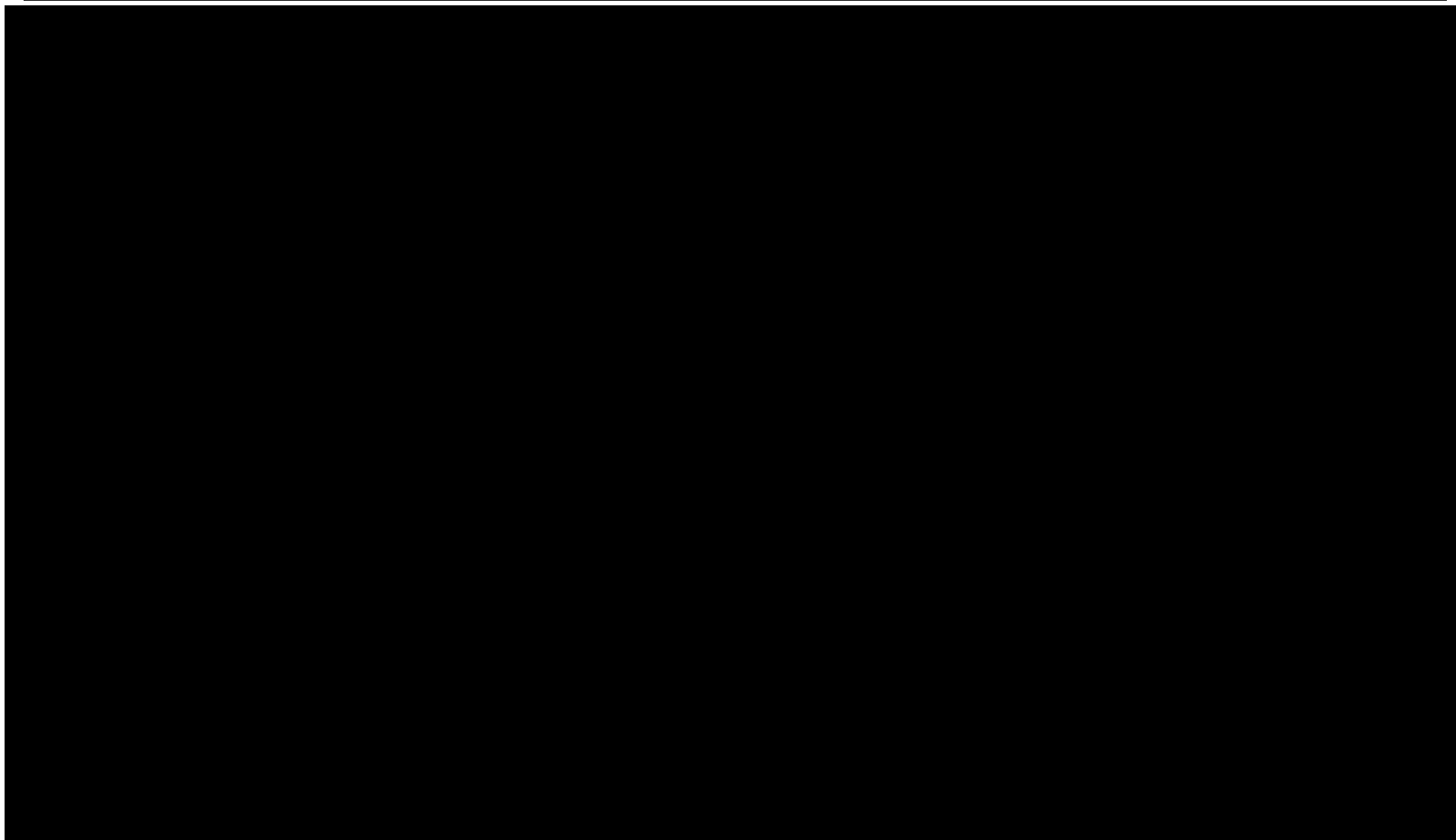
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

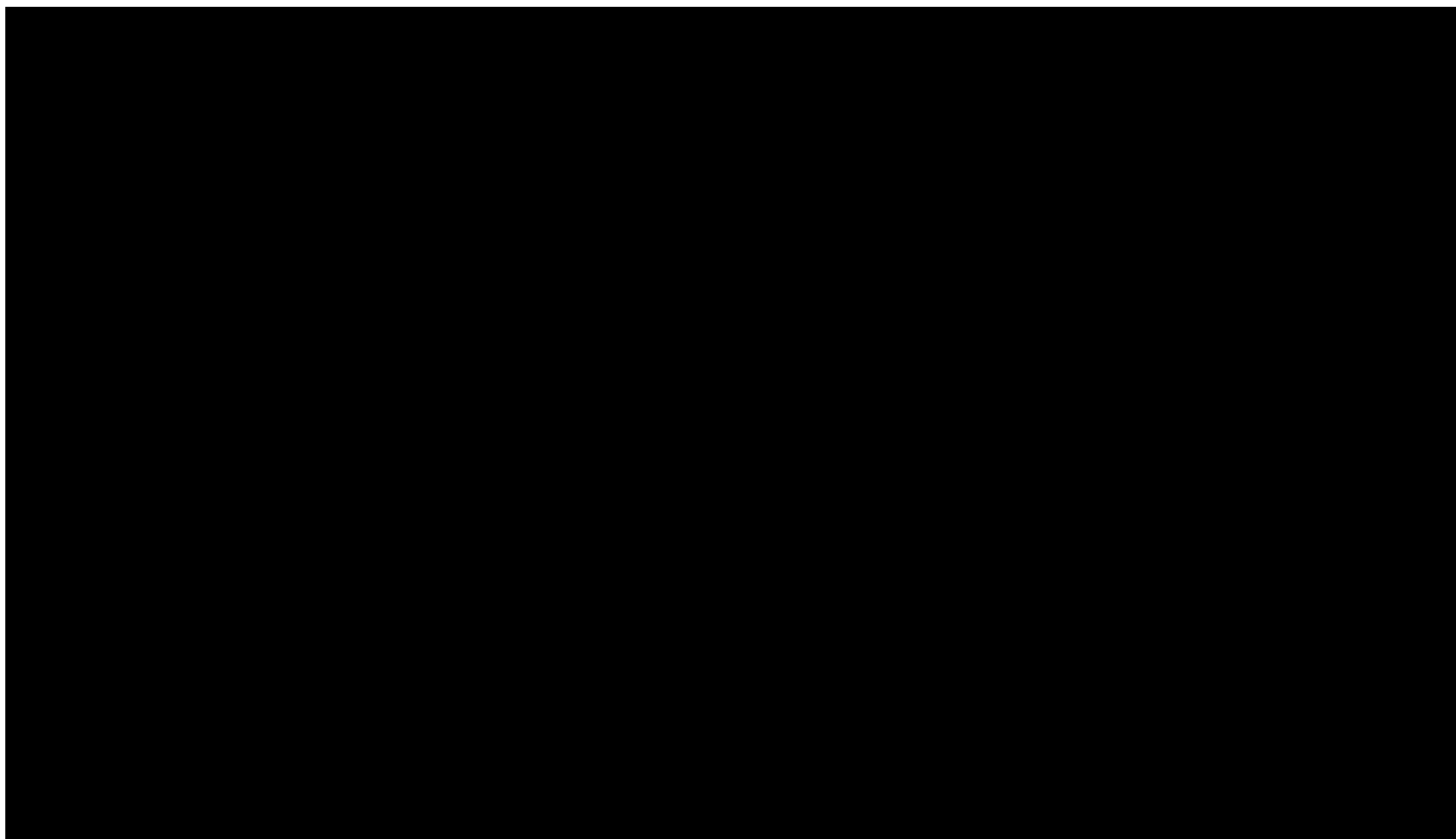
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ

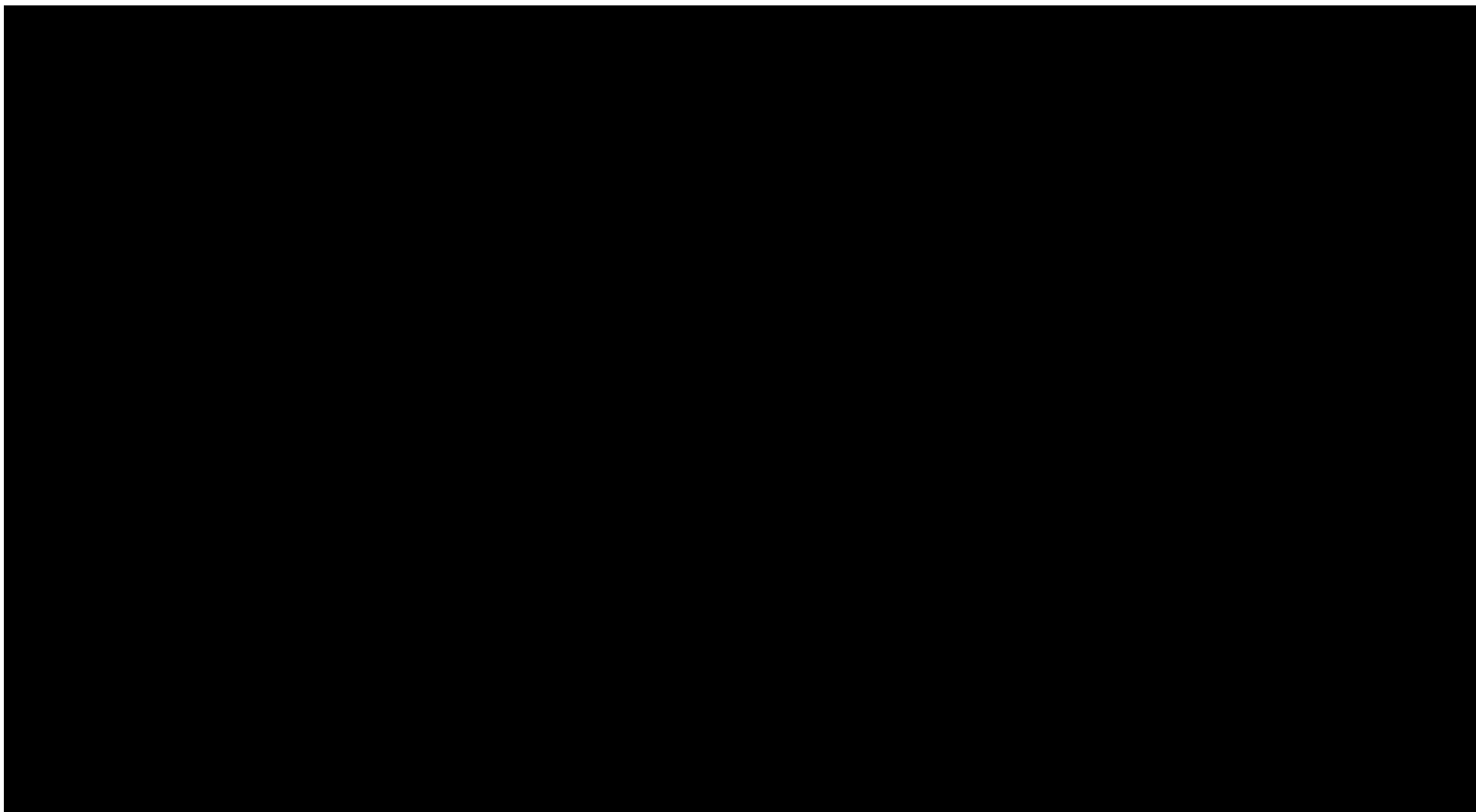
Tabela 30. Wyniki analizy podstawowej.

A large black rectangular area covering the entire content of the table, indicating that the data has been redacted.









W ramach analizy ekonomicznej ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Kesimpta® wiąże się z przedłużeniem życia skorygowanym o jakość wśród pacjentów z analizowanej populacji, [REDACTED]

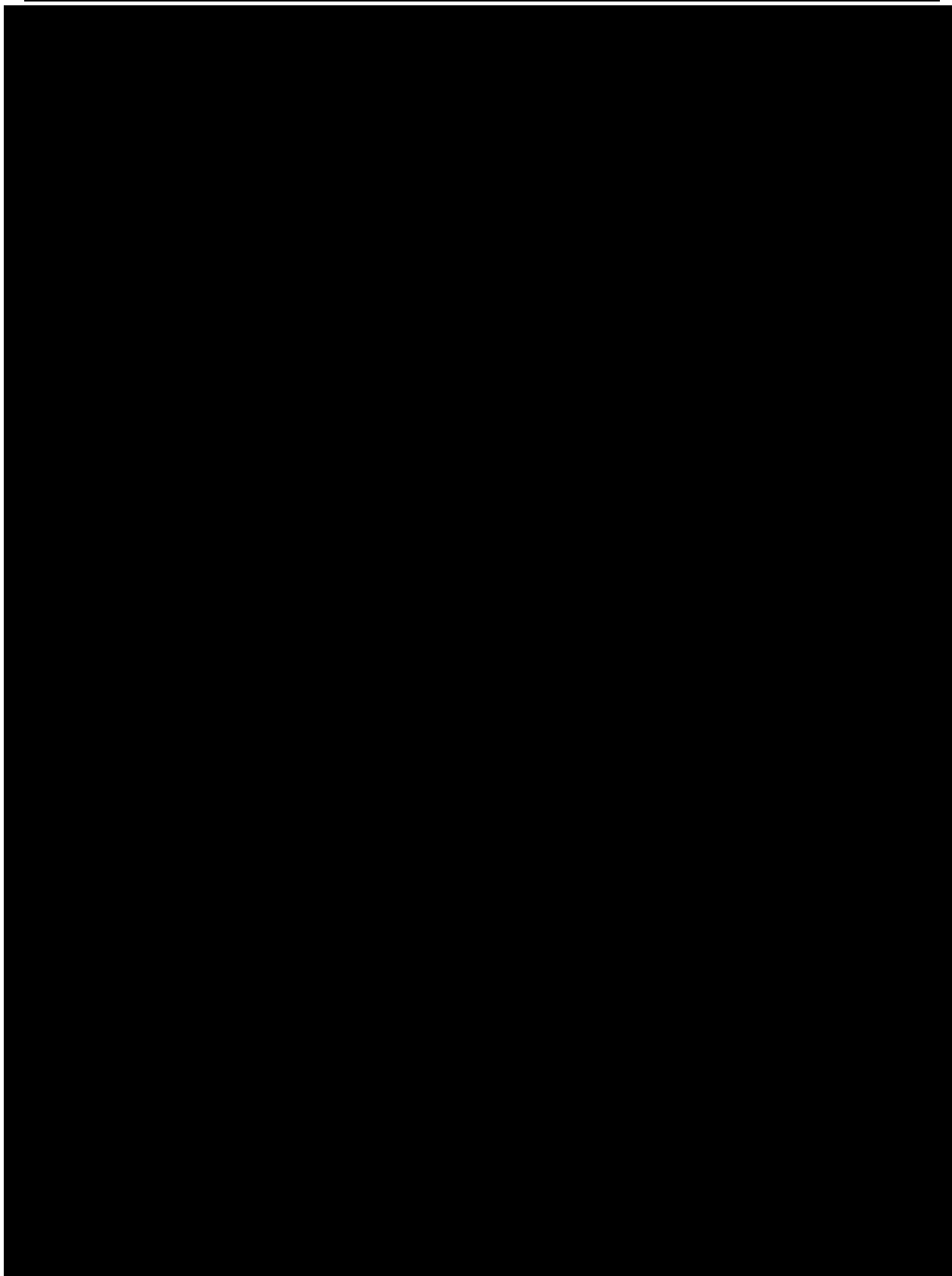
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wykazano, że w horyzoncie czasowym ustalonym na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji stosowanie produktu leczniczego Kesimpta®, przy wpisaniu ocenianego produktu do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych na proponowanych zasadach jest:



[REDACTED]

Na uwagę zasługuje fakt, iż spośród wszystkich ww. komparatorów wnioskowana technologia w przypadku jej refundacji zastępować będzie przede wszystkim stosowanie fumaranu dimetylu i teryflunomidu (ich łączne wykorzystanie dotyczyło 94%-96% pacjentów rozpoczynających lub zmieniających terapię w obrębie programu B.29. w latach 2019 - 2020; por. informacje przedstawione w Analizie wpływu na budżet [175]). [REDACTED]

[REDACTED]

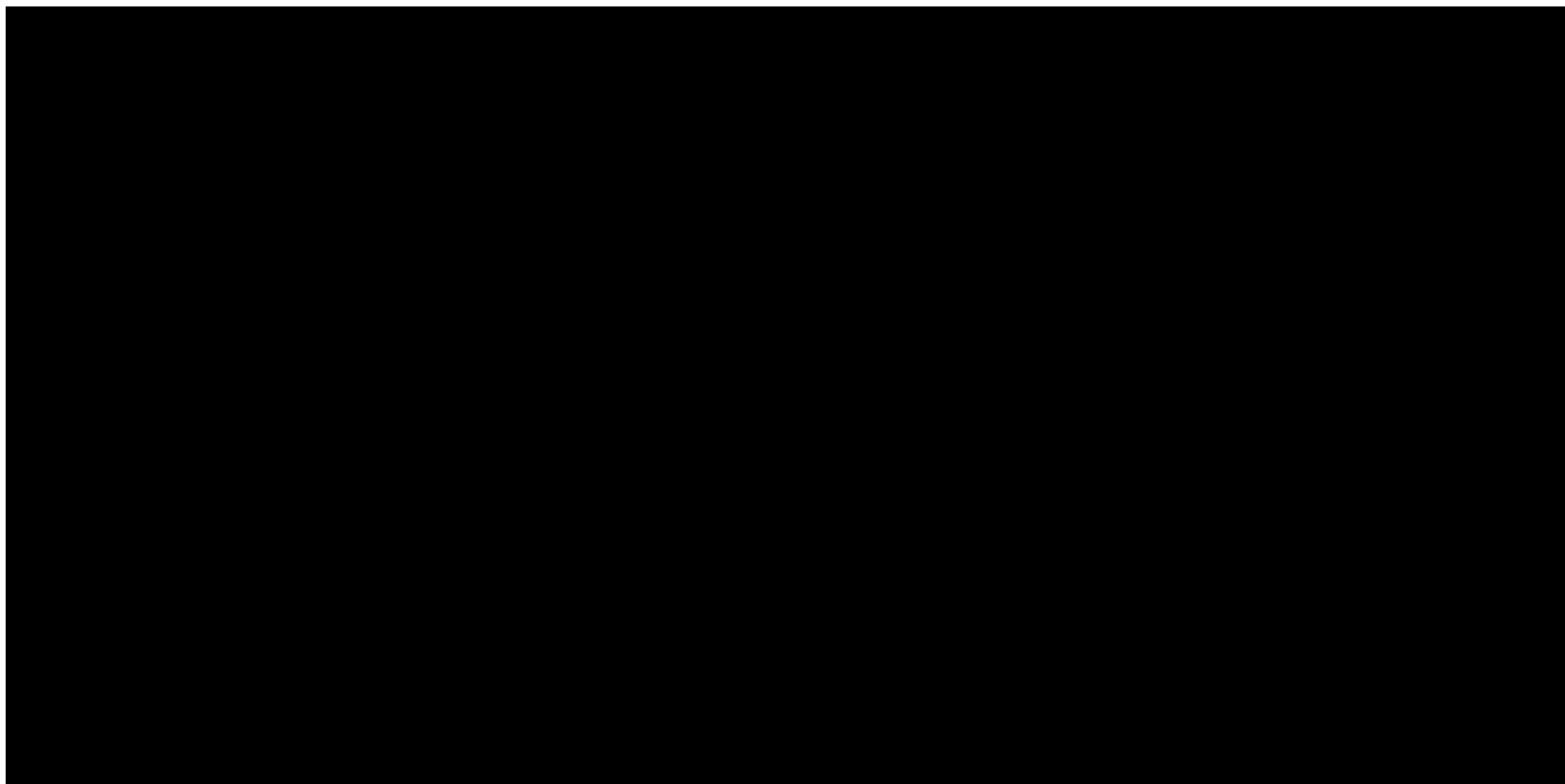
Co więcej wyniki porównania z peginterferonem beta-1a obarczone są znaczną niepewnością wynikającą z ograniczeń dowodów naukowych potwierdzających skuteczność tej opcji terapeutycznej o czym świadczą opinie ekspertów współpracujących z NICE [159]. Tym samym wyniki analizy dla porównania wnioskowanej technologii z peginterferonem beta-1a należy traktować z ostrożnością (w praktyce klinicznej nie należy się spodziewać, że stosowanie peginterferonu beta-1a jest bardziej skuteczne od innych opcji terapeutycznych dostępnych w programie B.29., a dostępne dane kliniczne mogą taką zależność wskazywać [159], [160]). Niemniej jednak, aspekt ten nie podważa wniosków z niniejszej analizy, gdyż peginterferon beta-1a ma niski udział w rynku leków z programu B.29. – w 2020 roku tylko 2,4% pacjentów stosowało ten lek w programie [175].

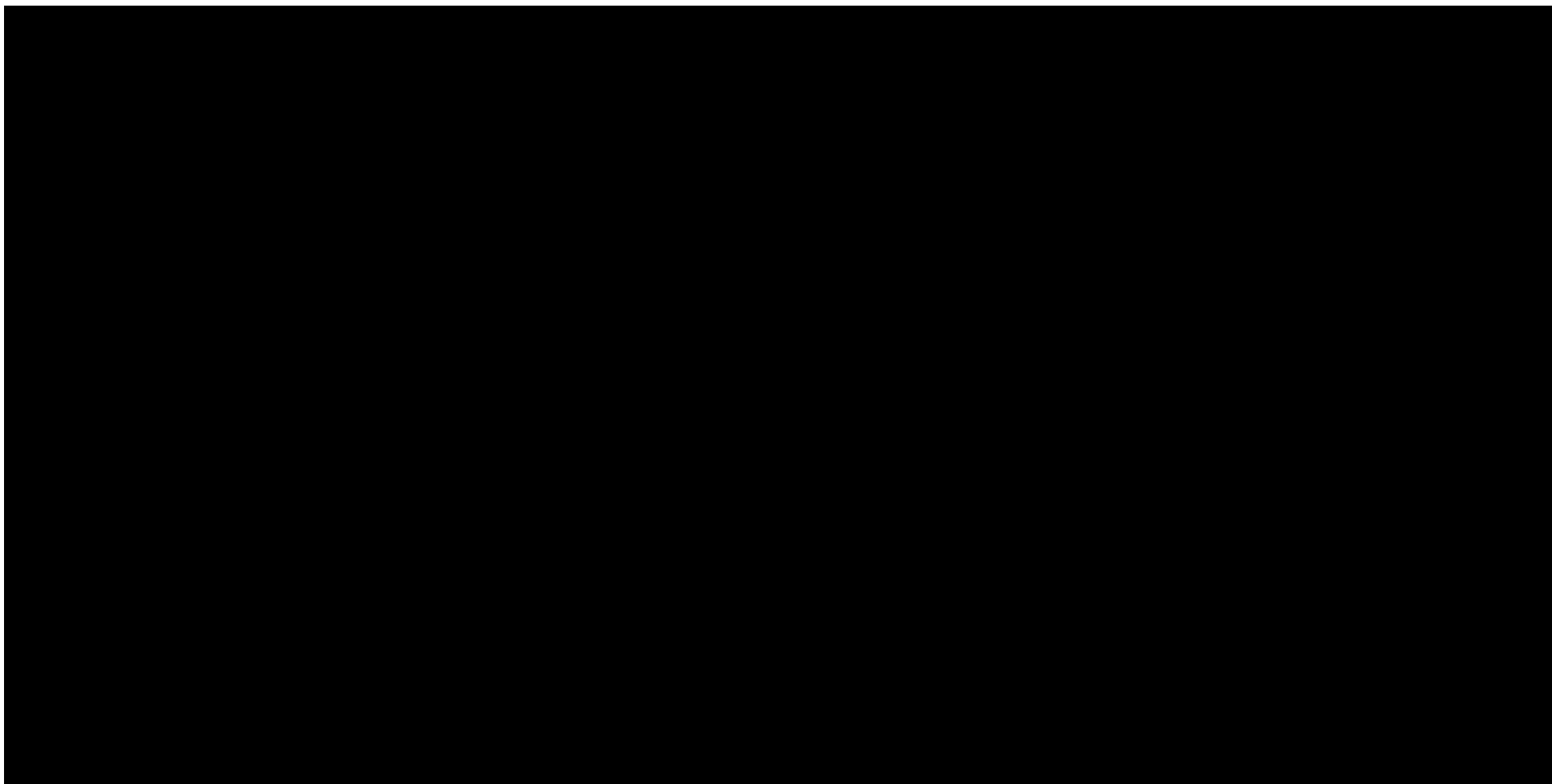
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

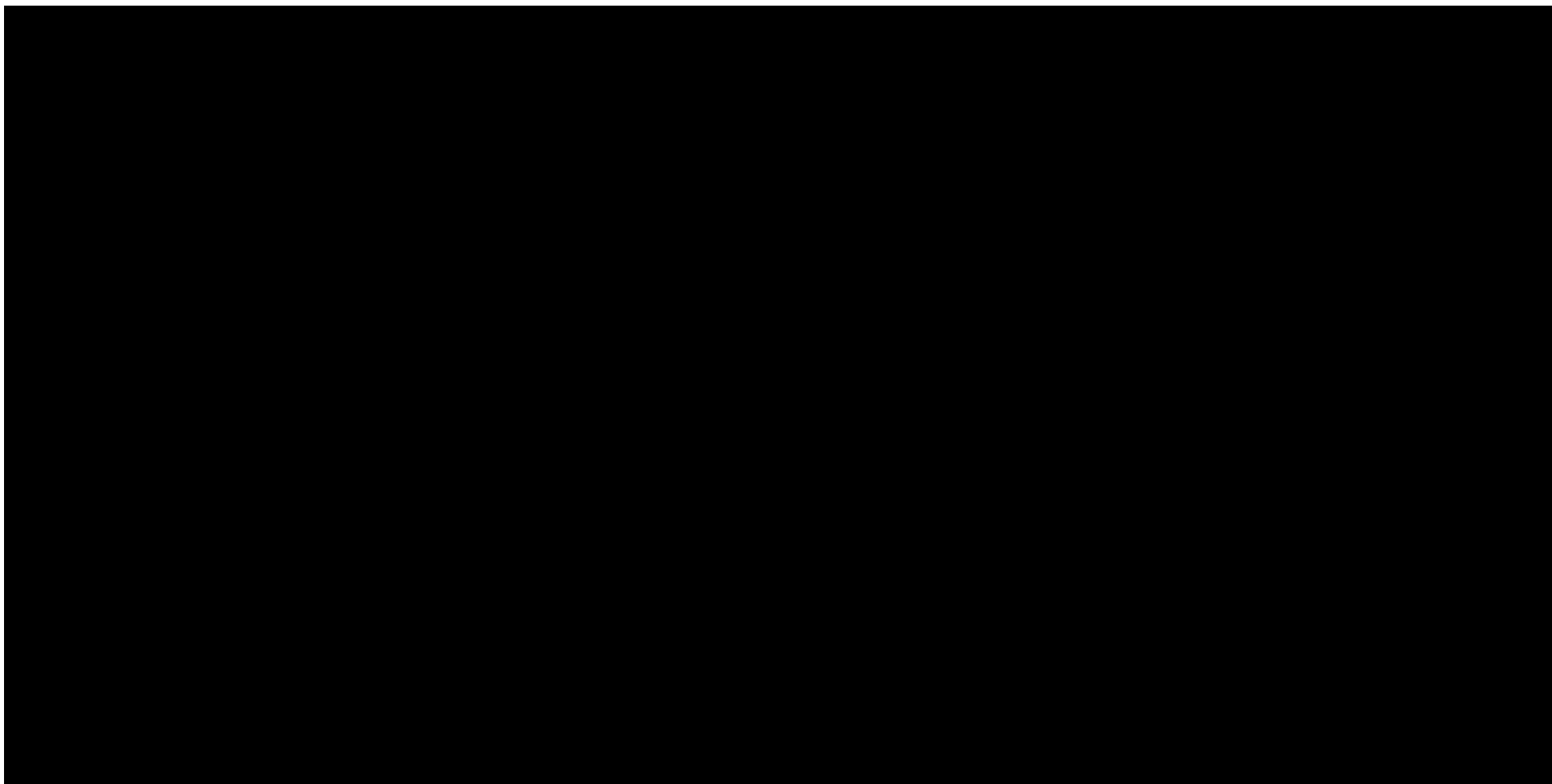
Wyniki analiz wrażliwości zostały dołączone do niniejszego opracowania – por. rozdział 12.3.

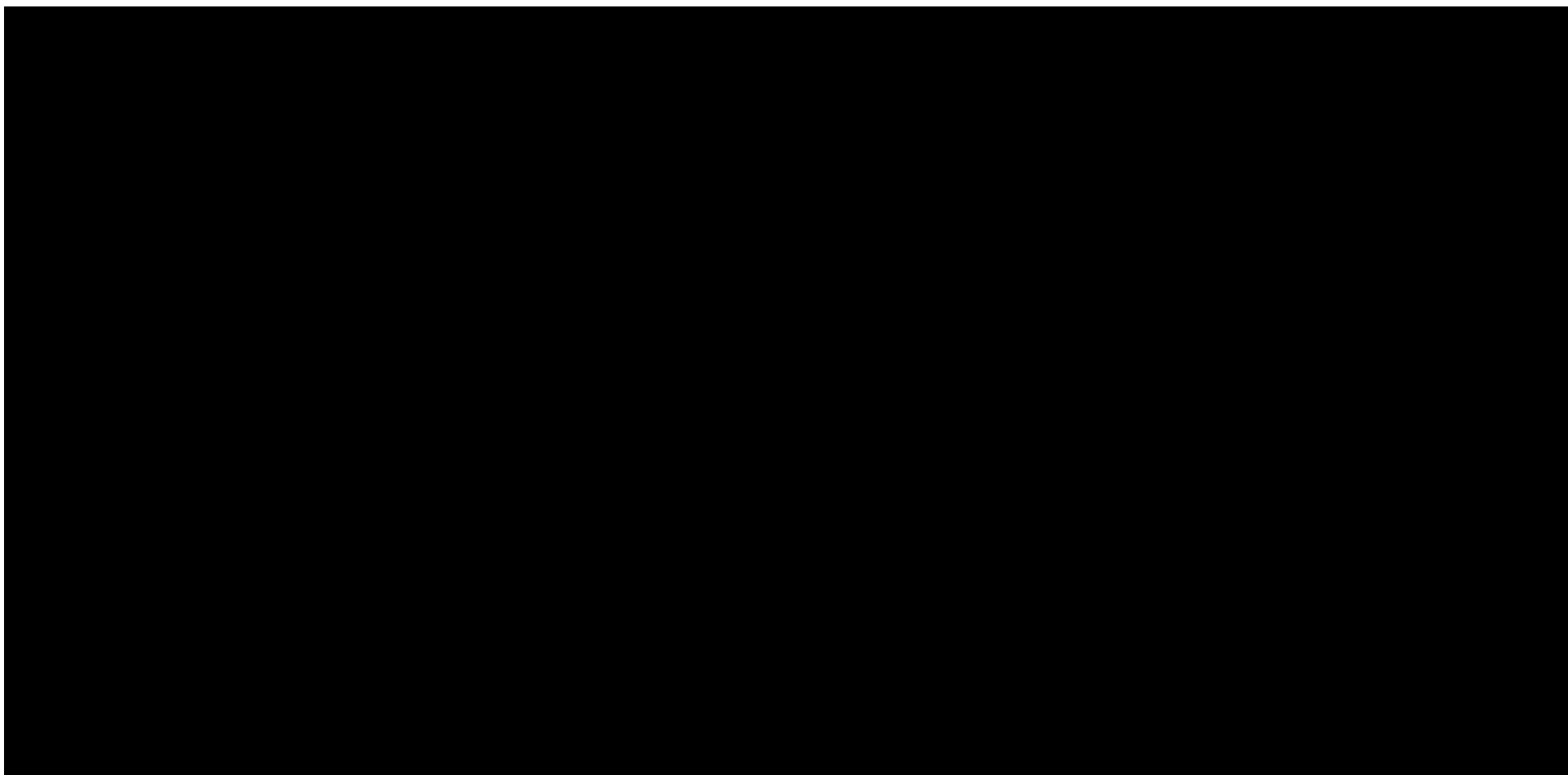
[REDACTED]

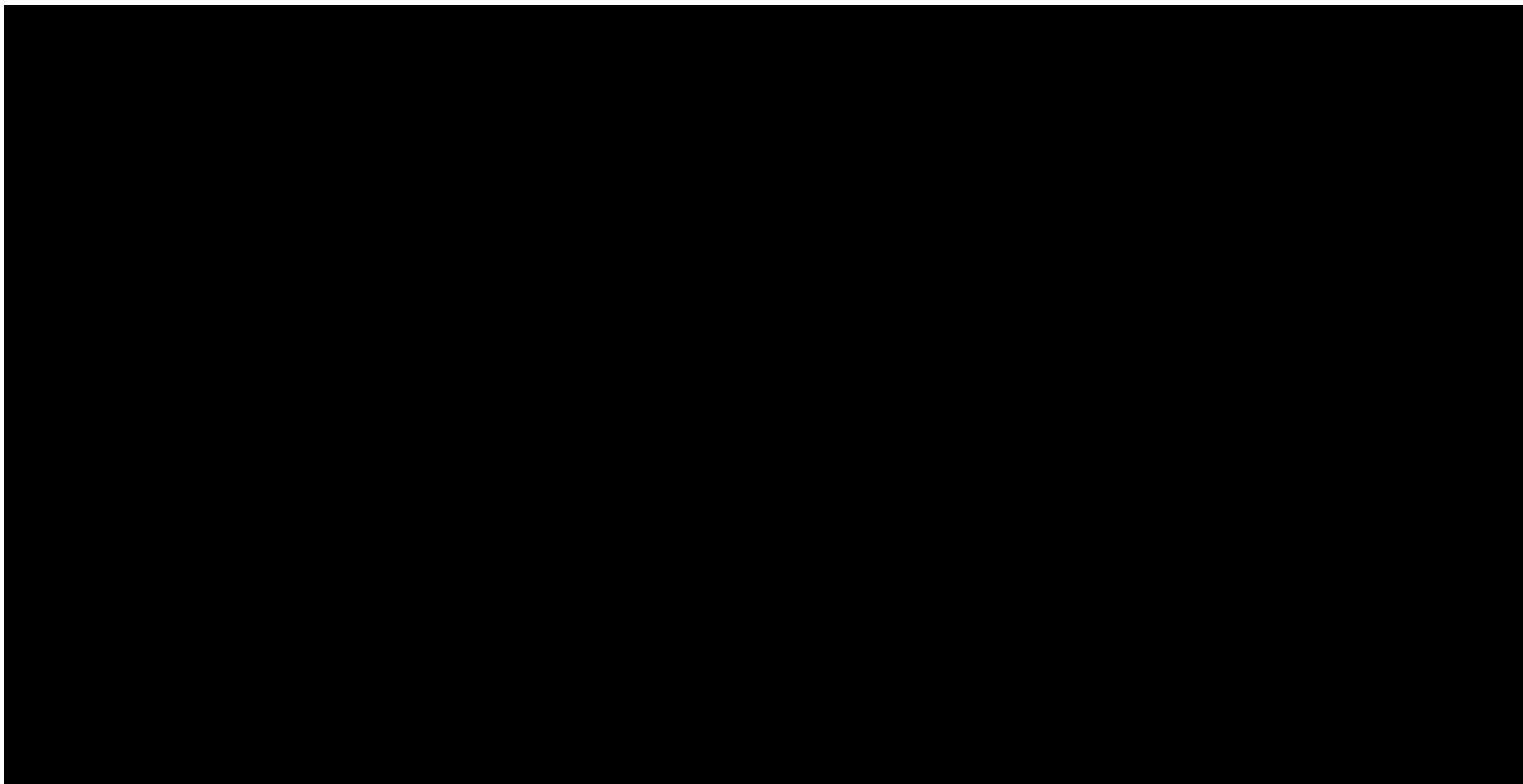
Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości (diagramy tornado) zamieszczono poniżej.

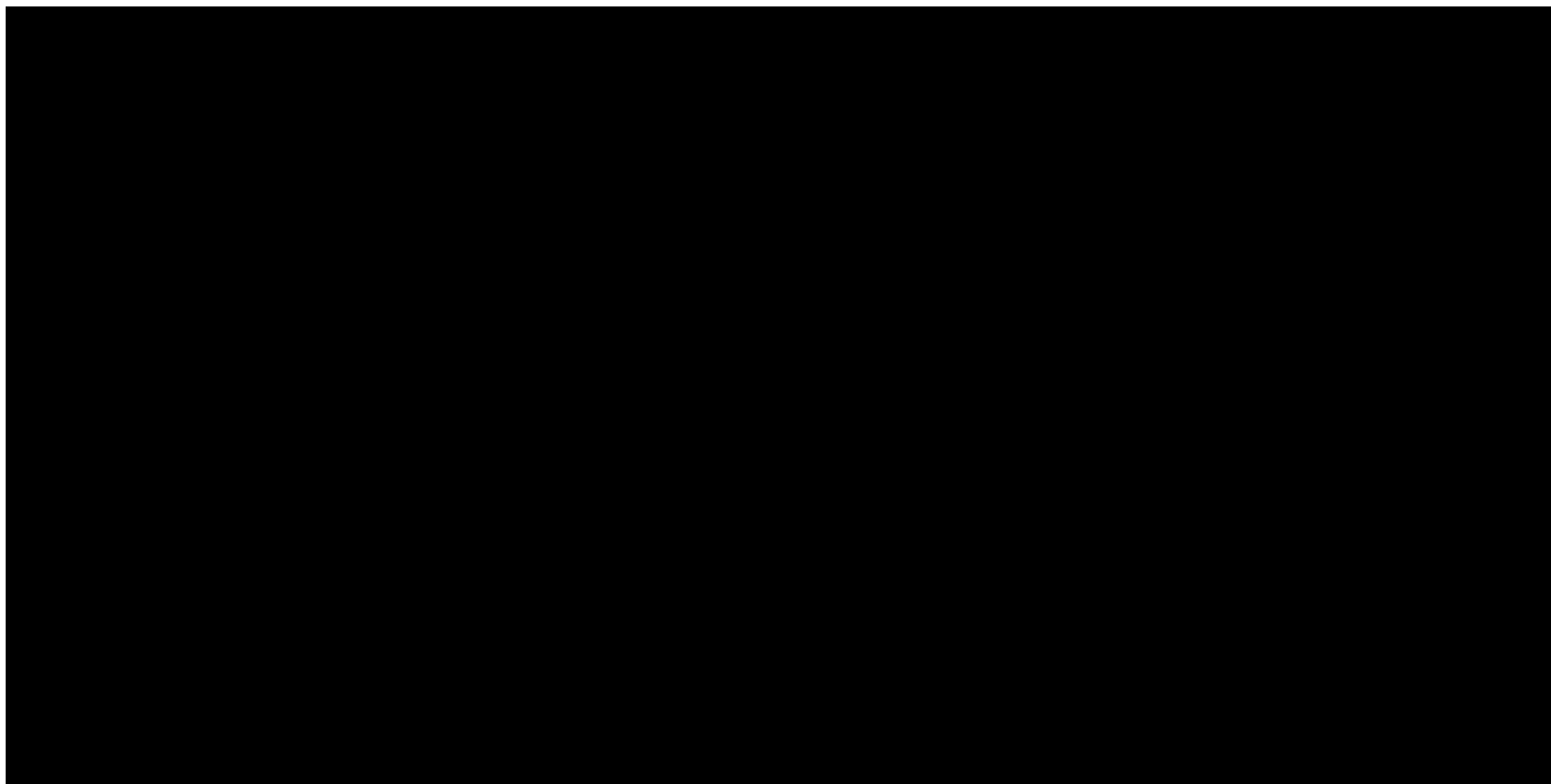


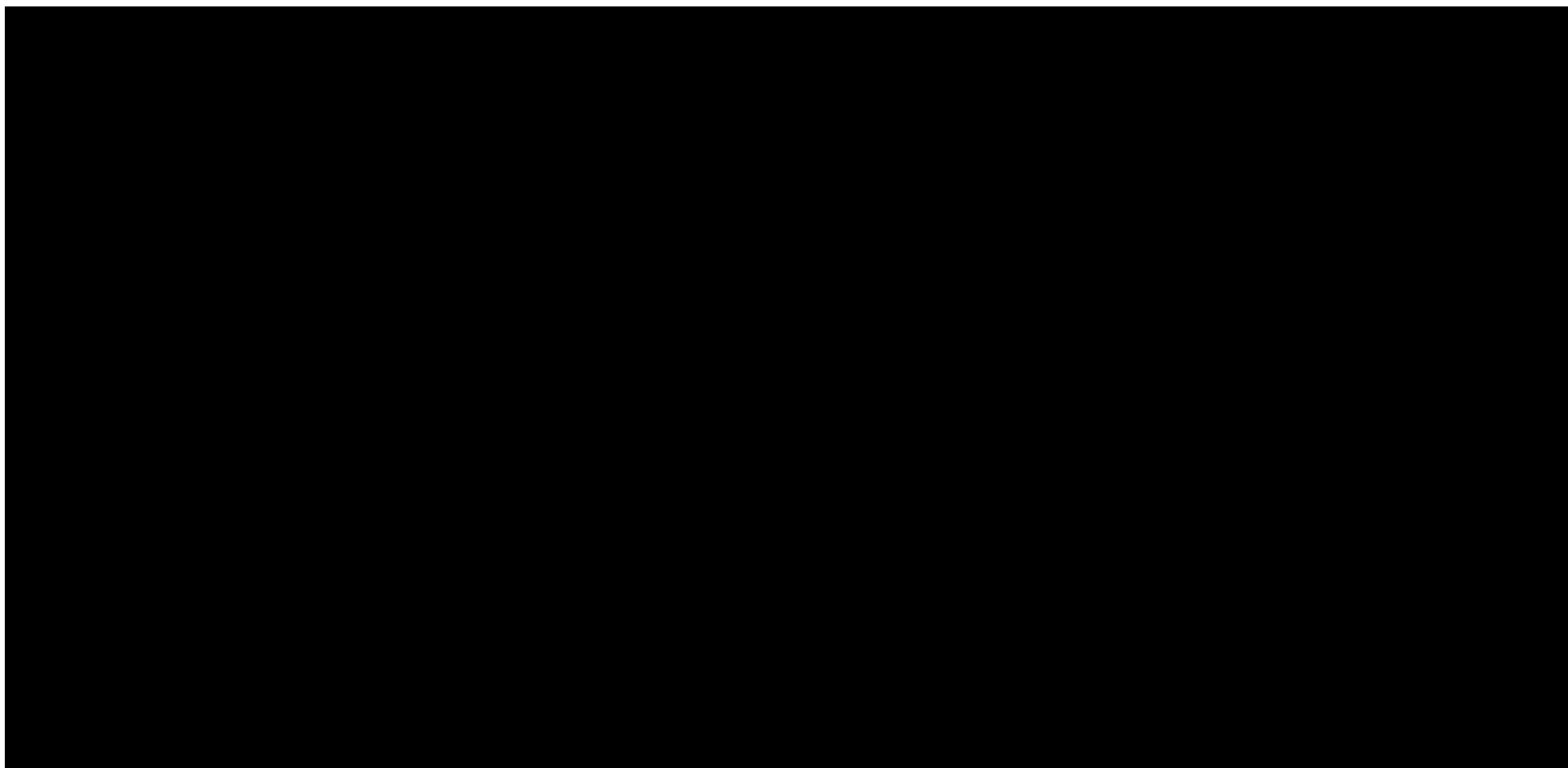


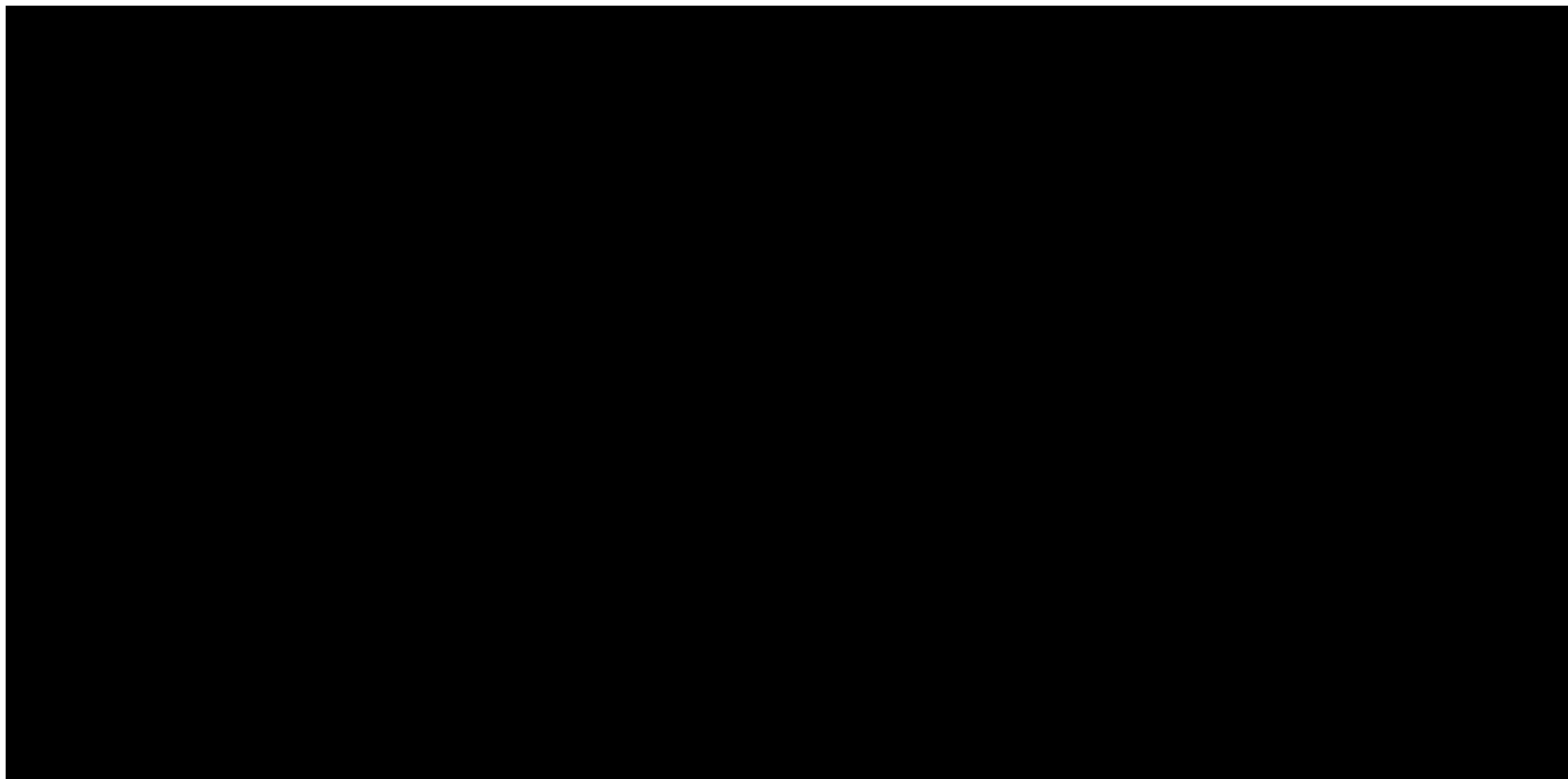


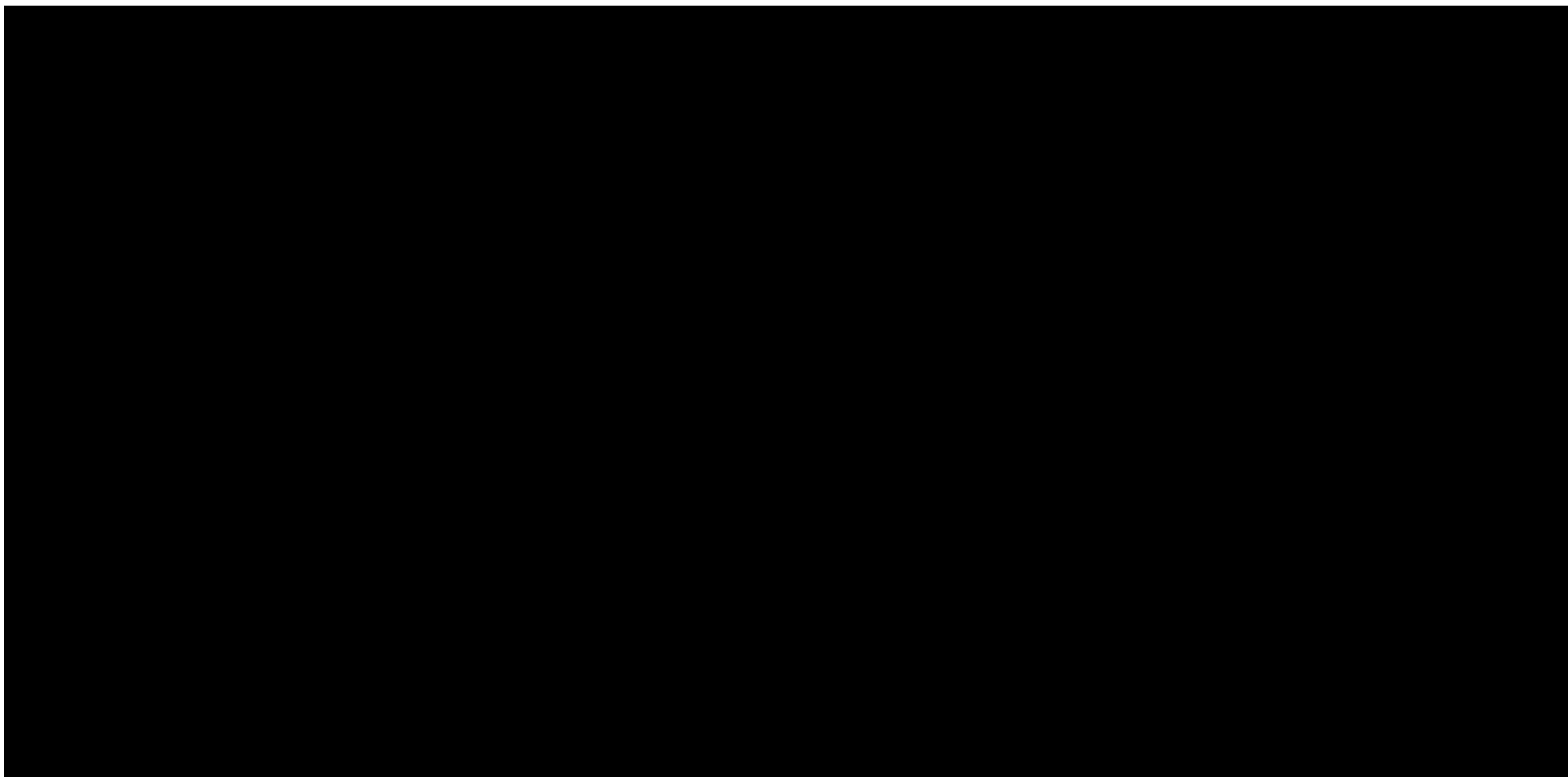


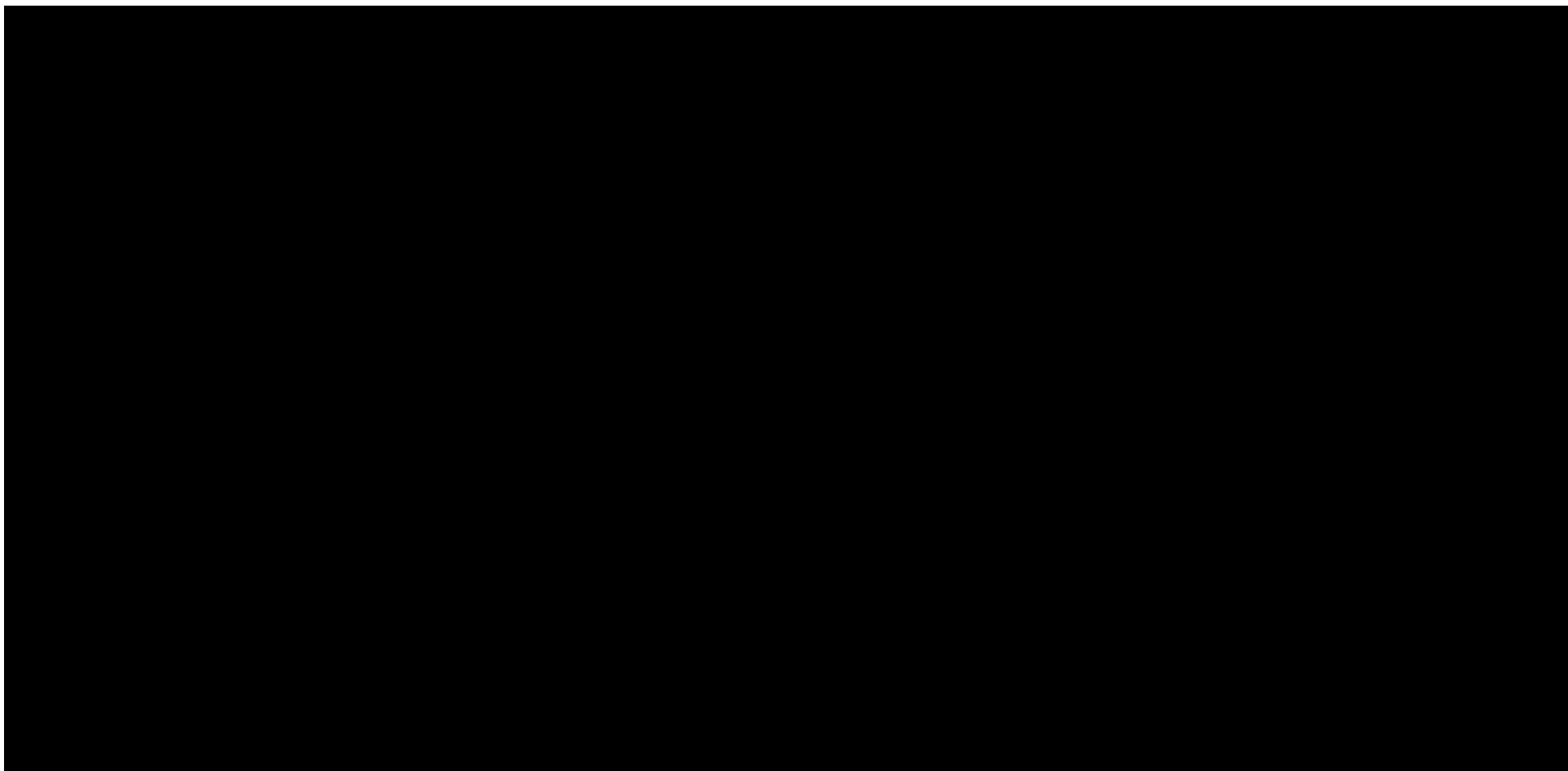


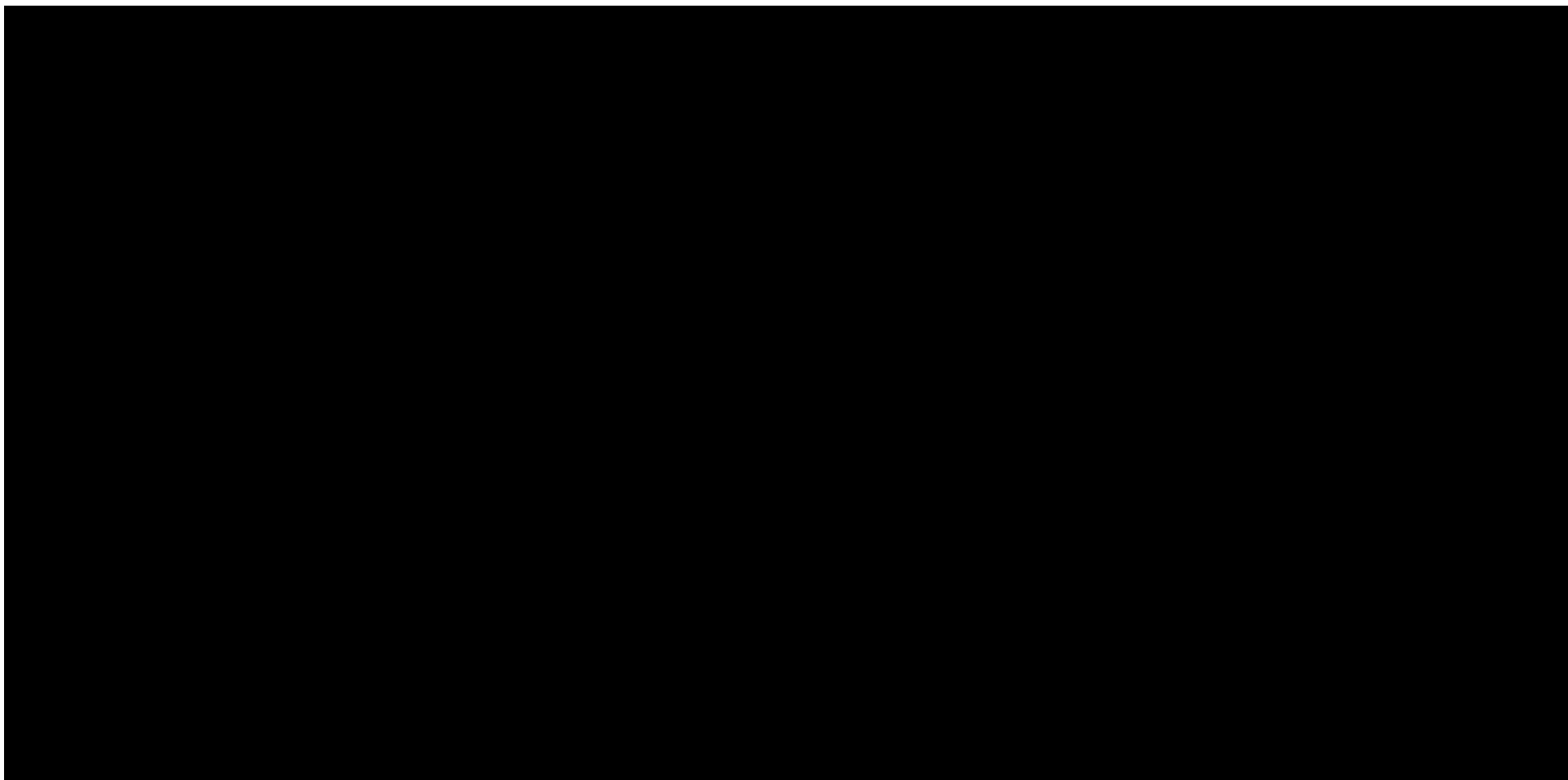


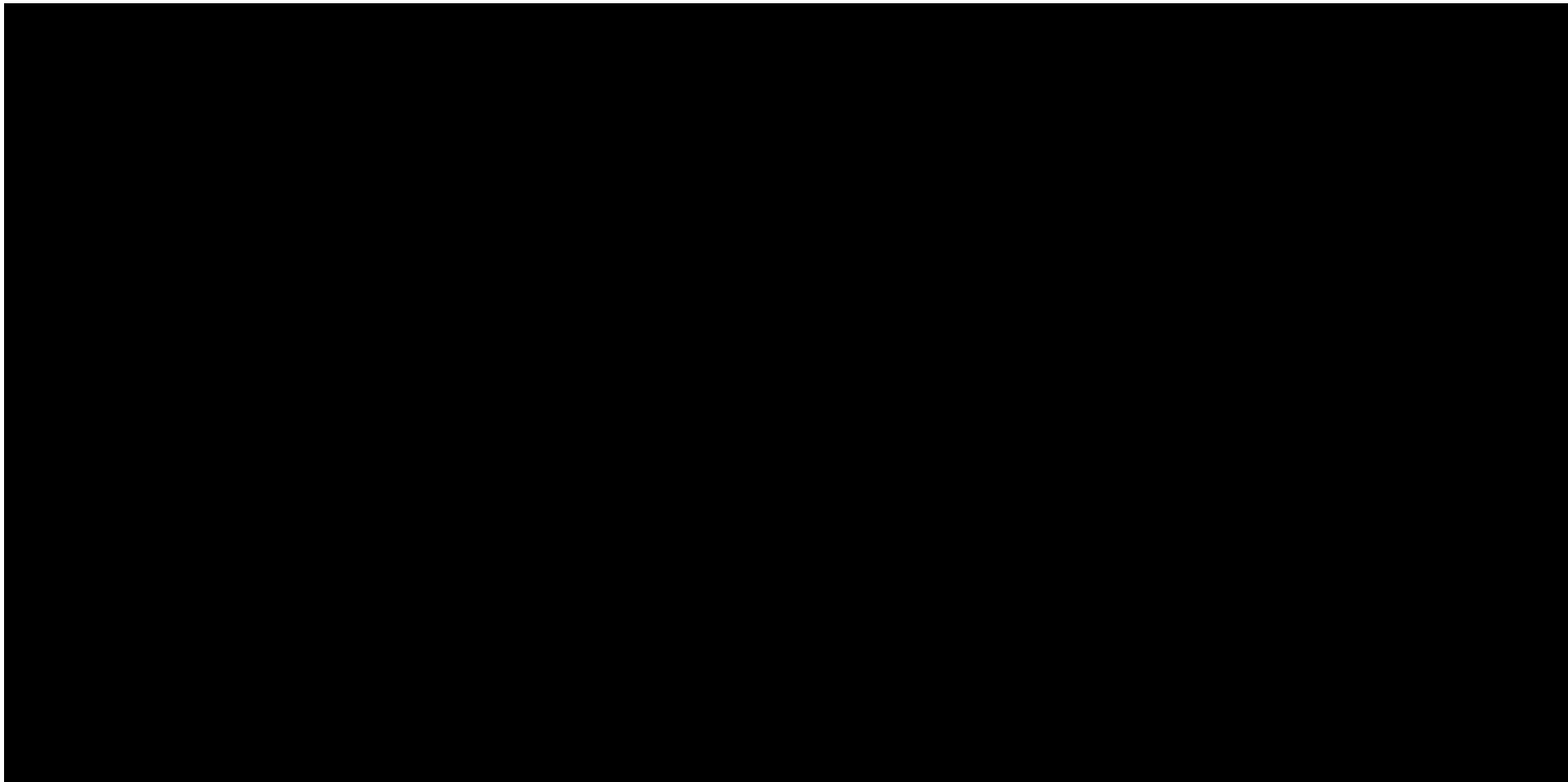


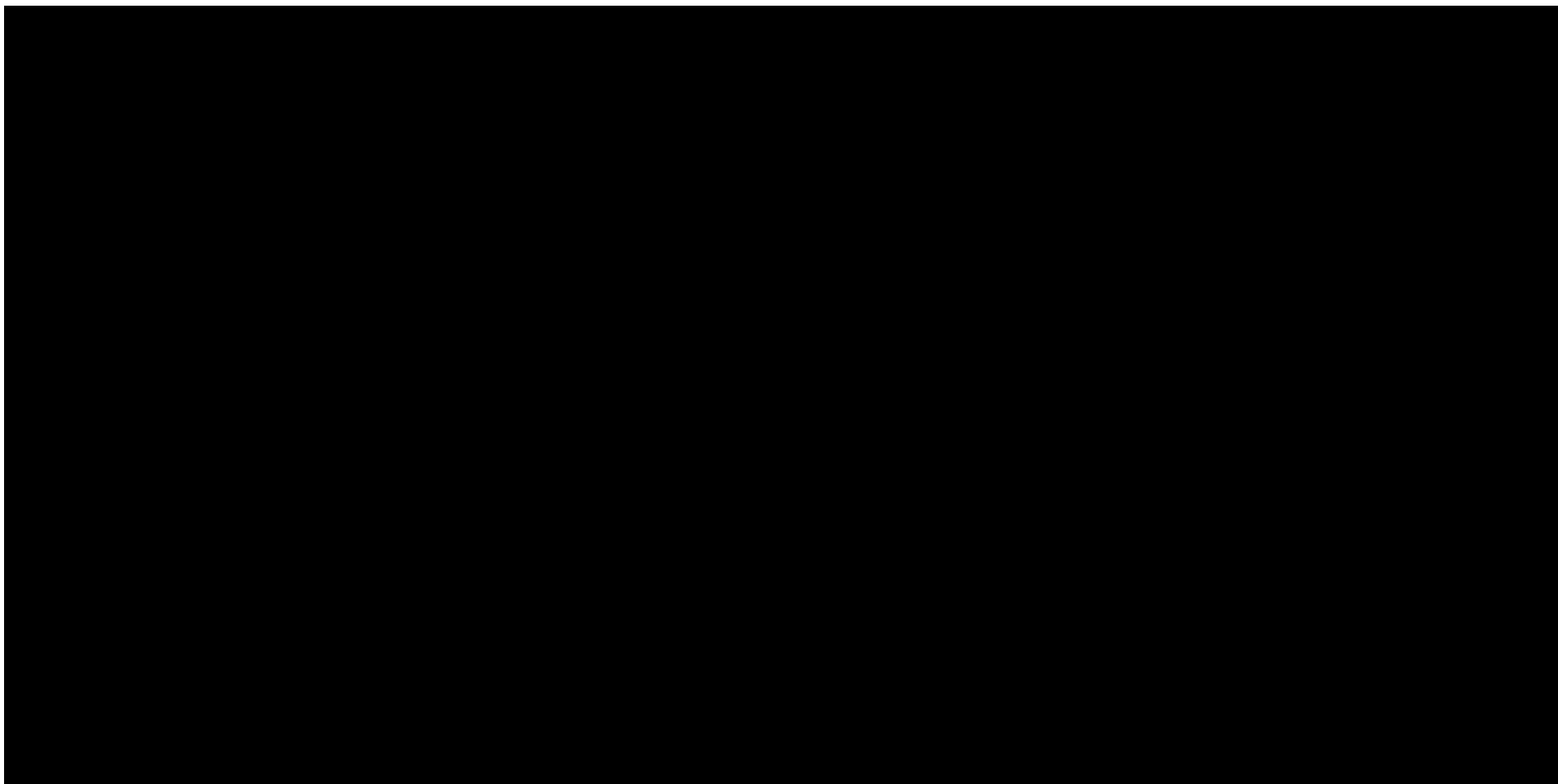


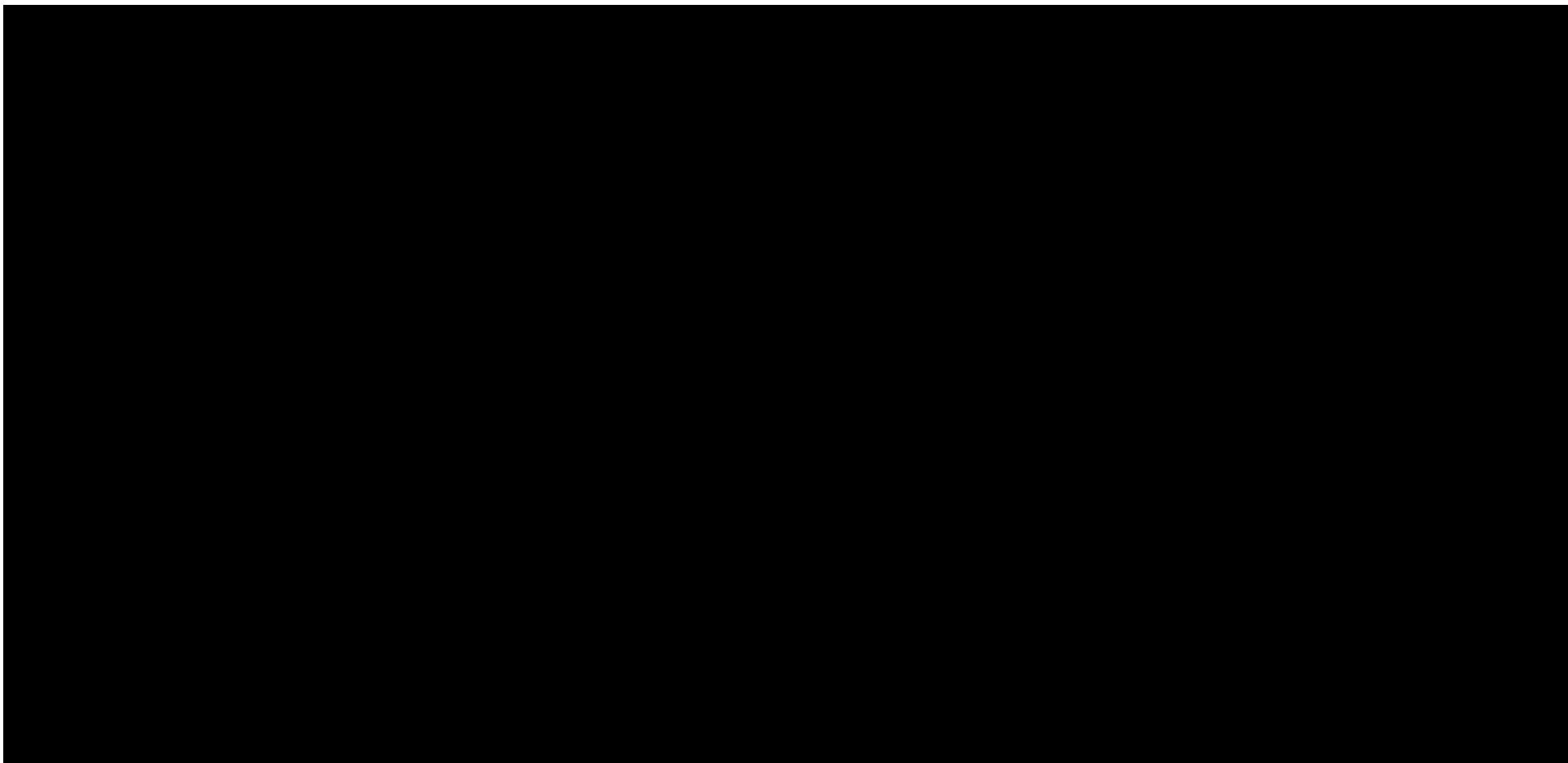


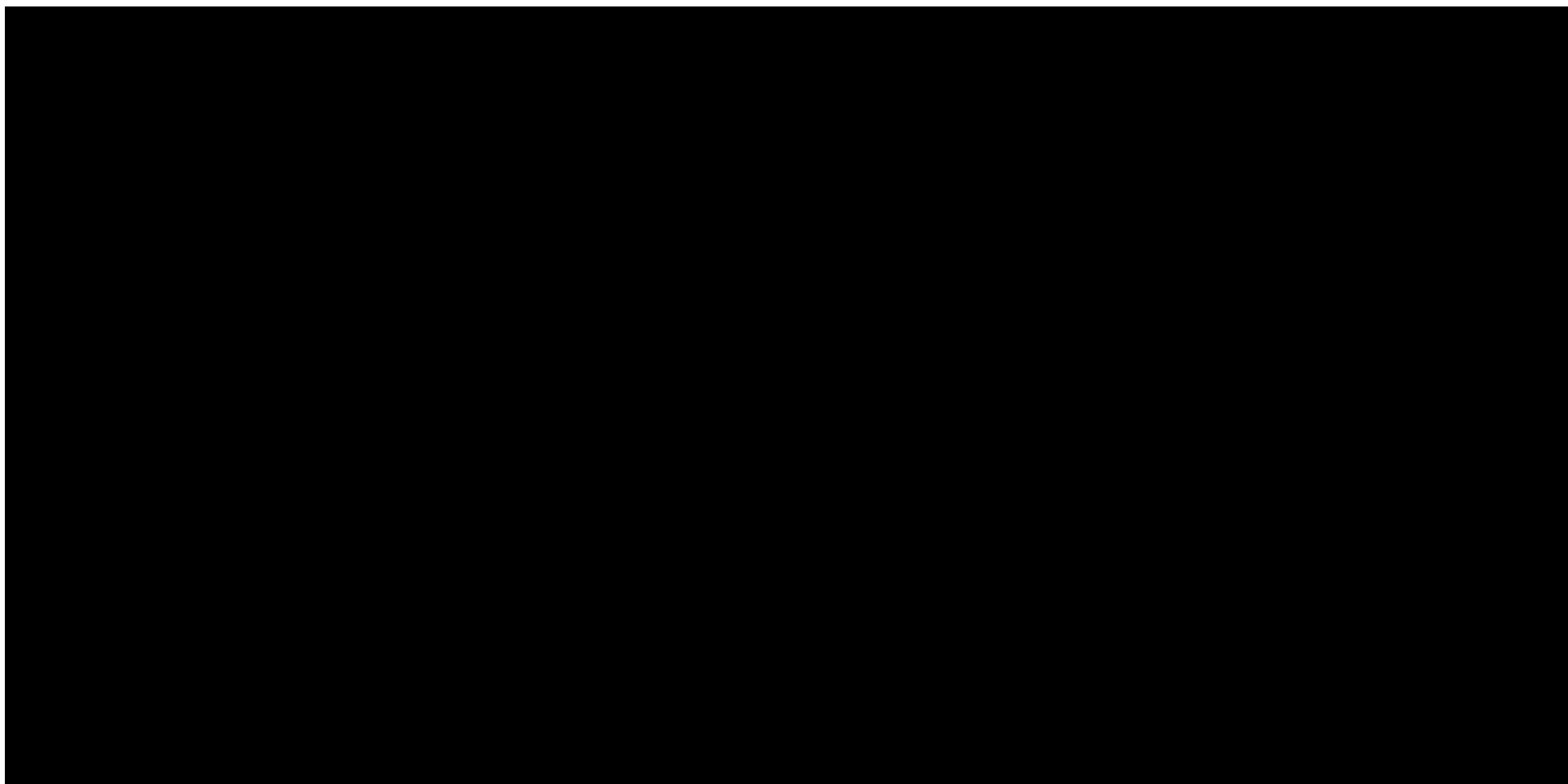


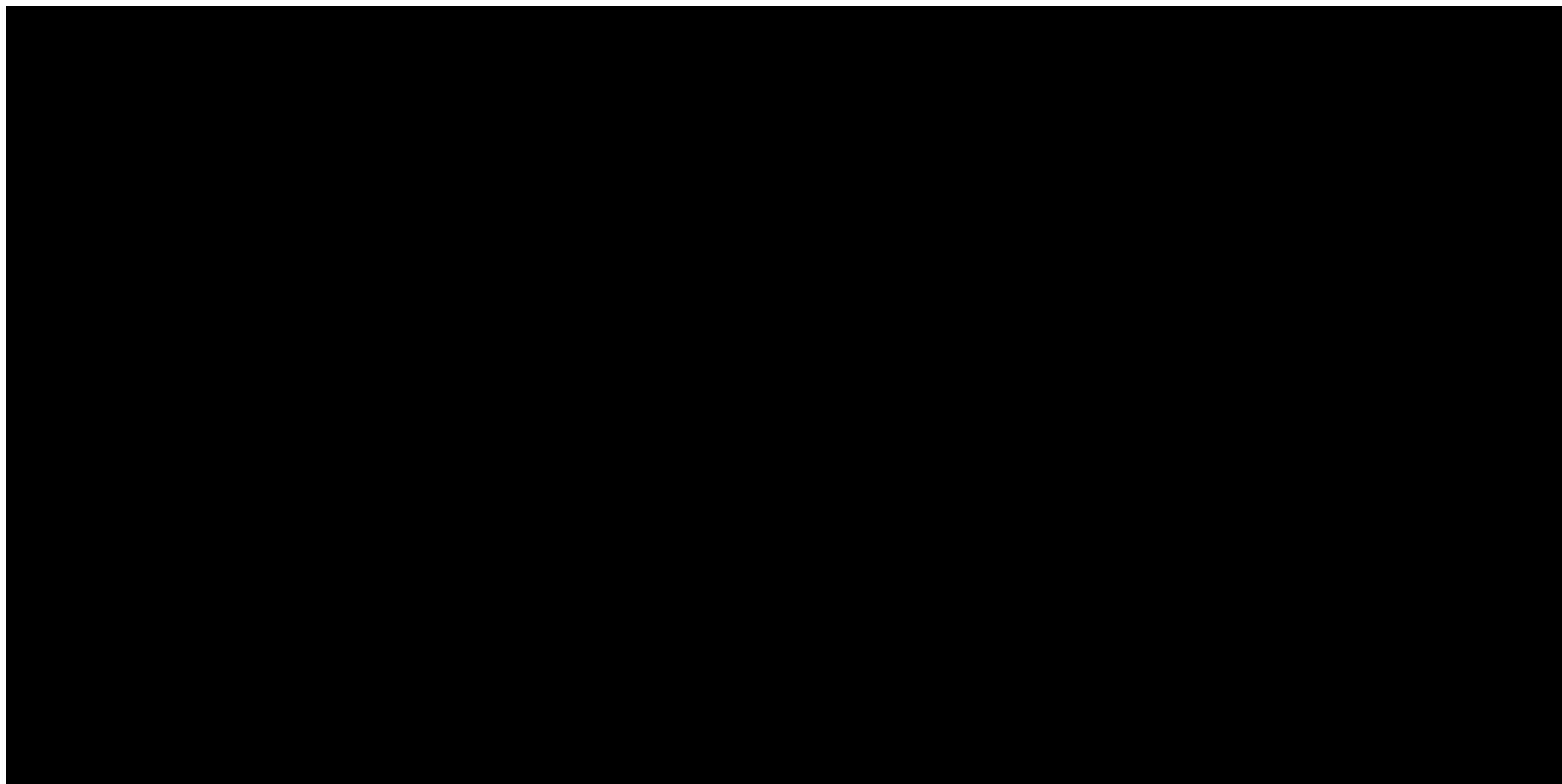


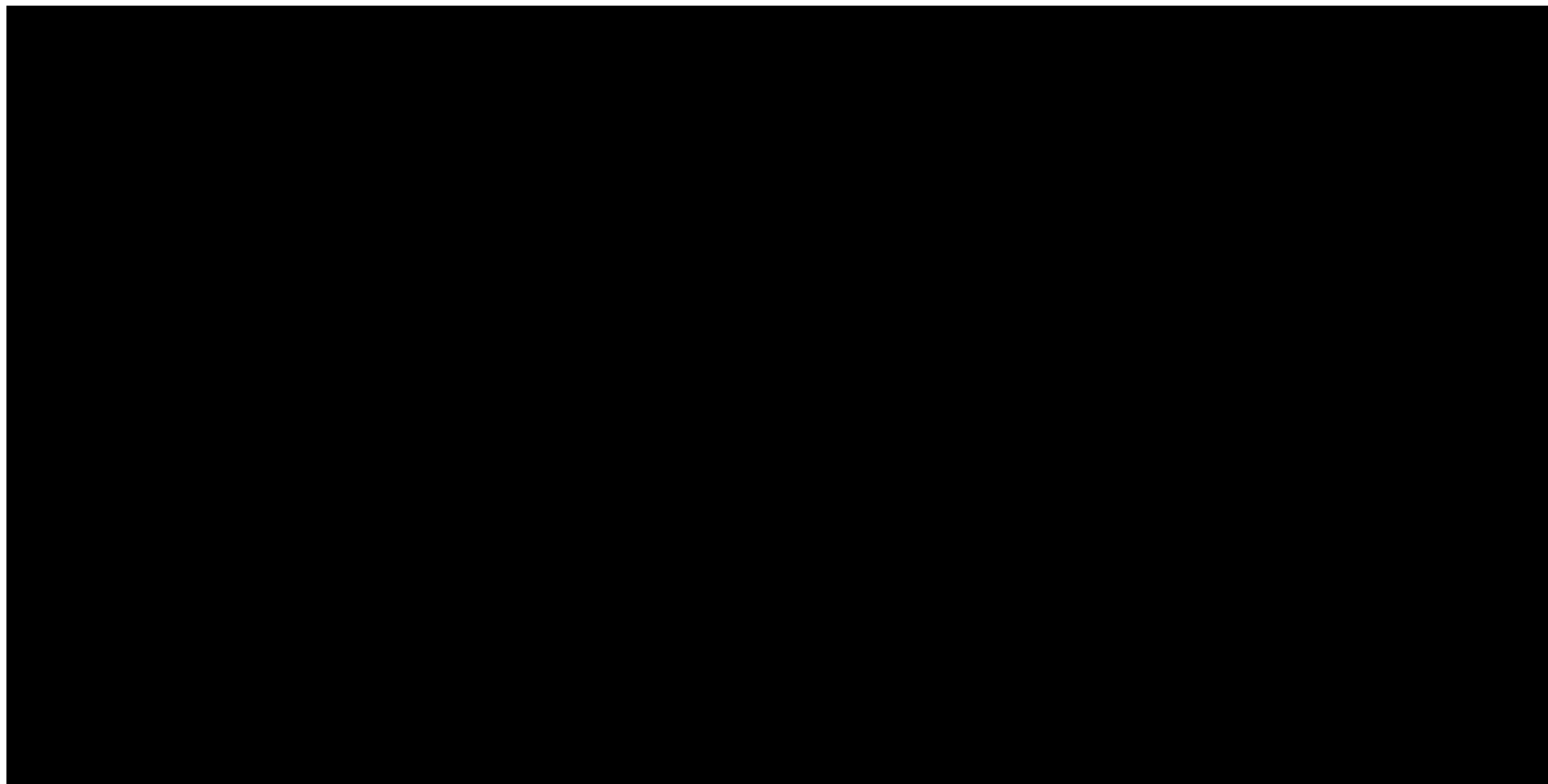


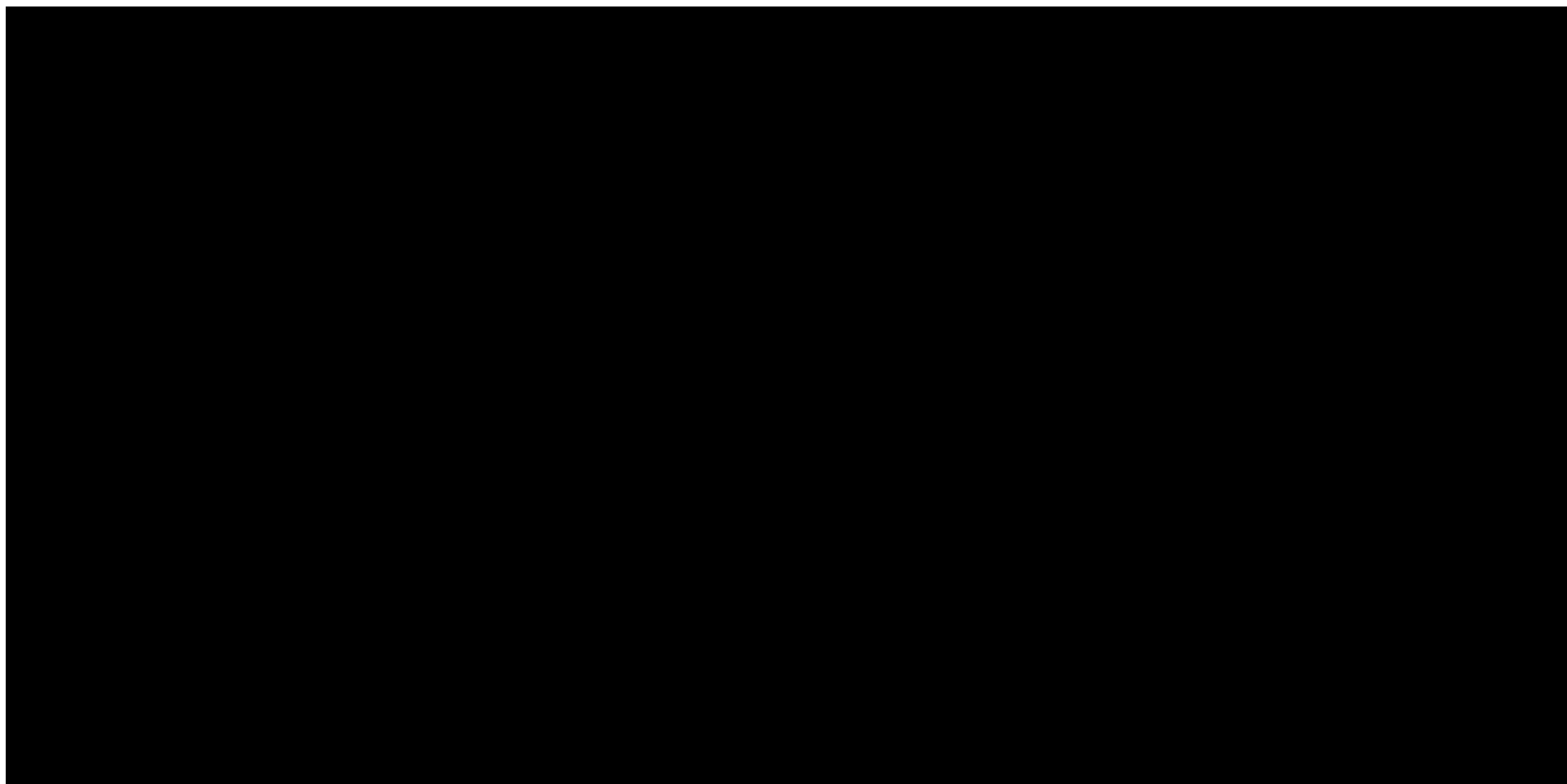


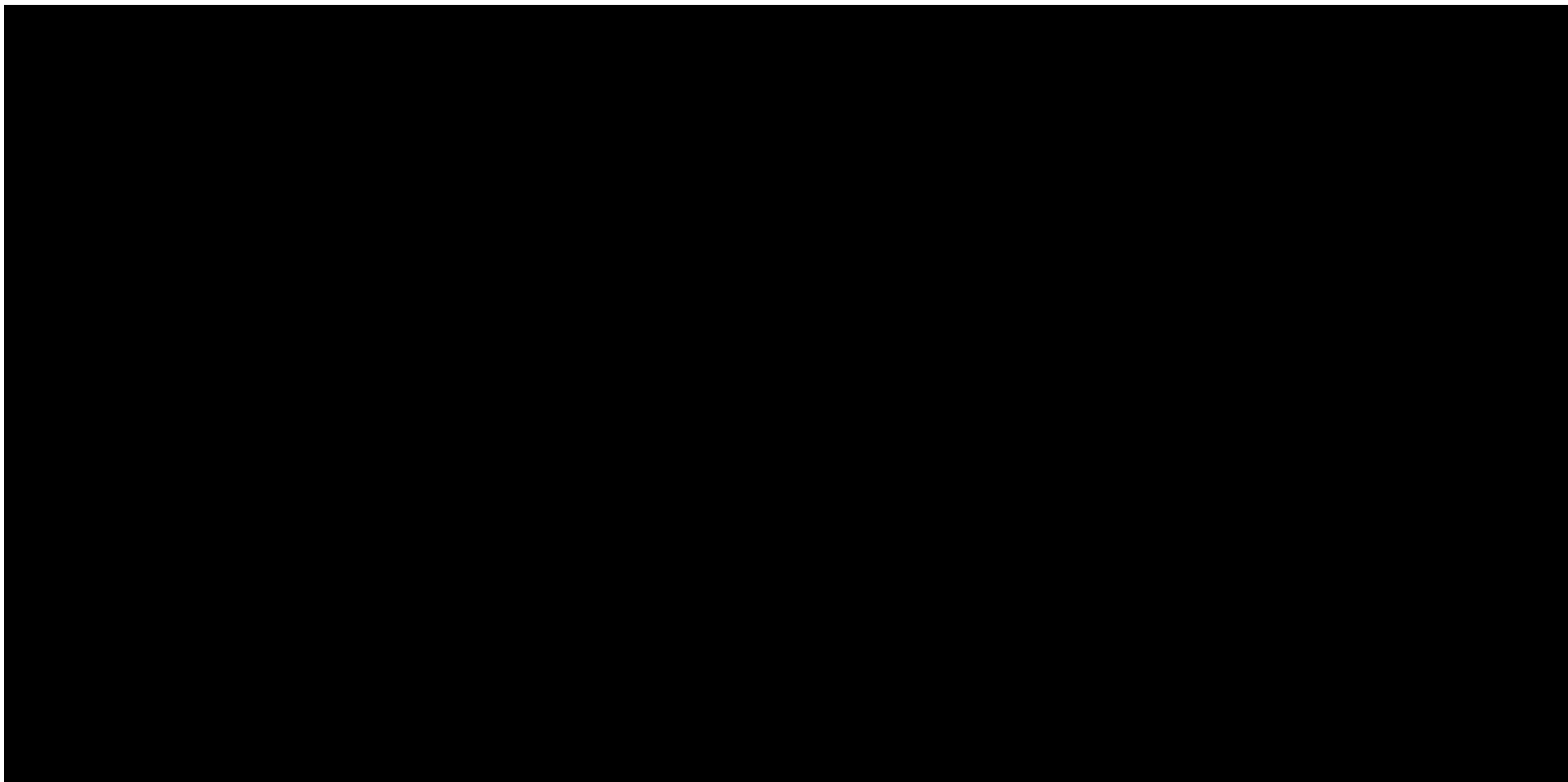


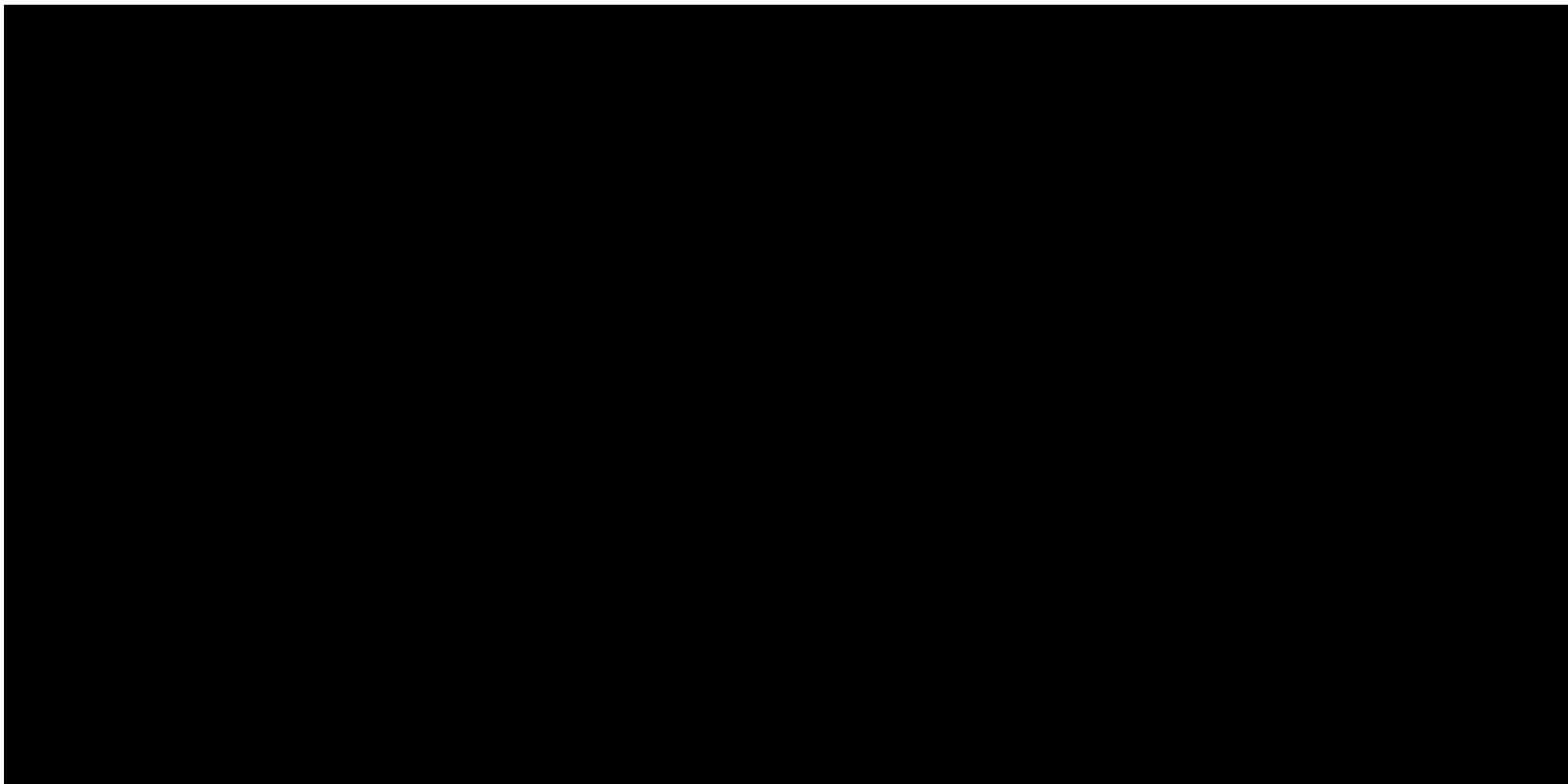


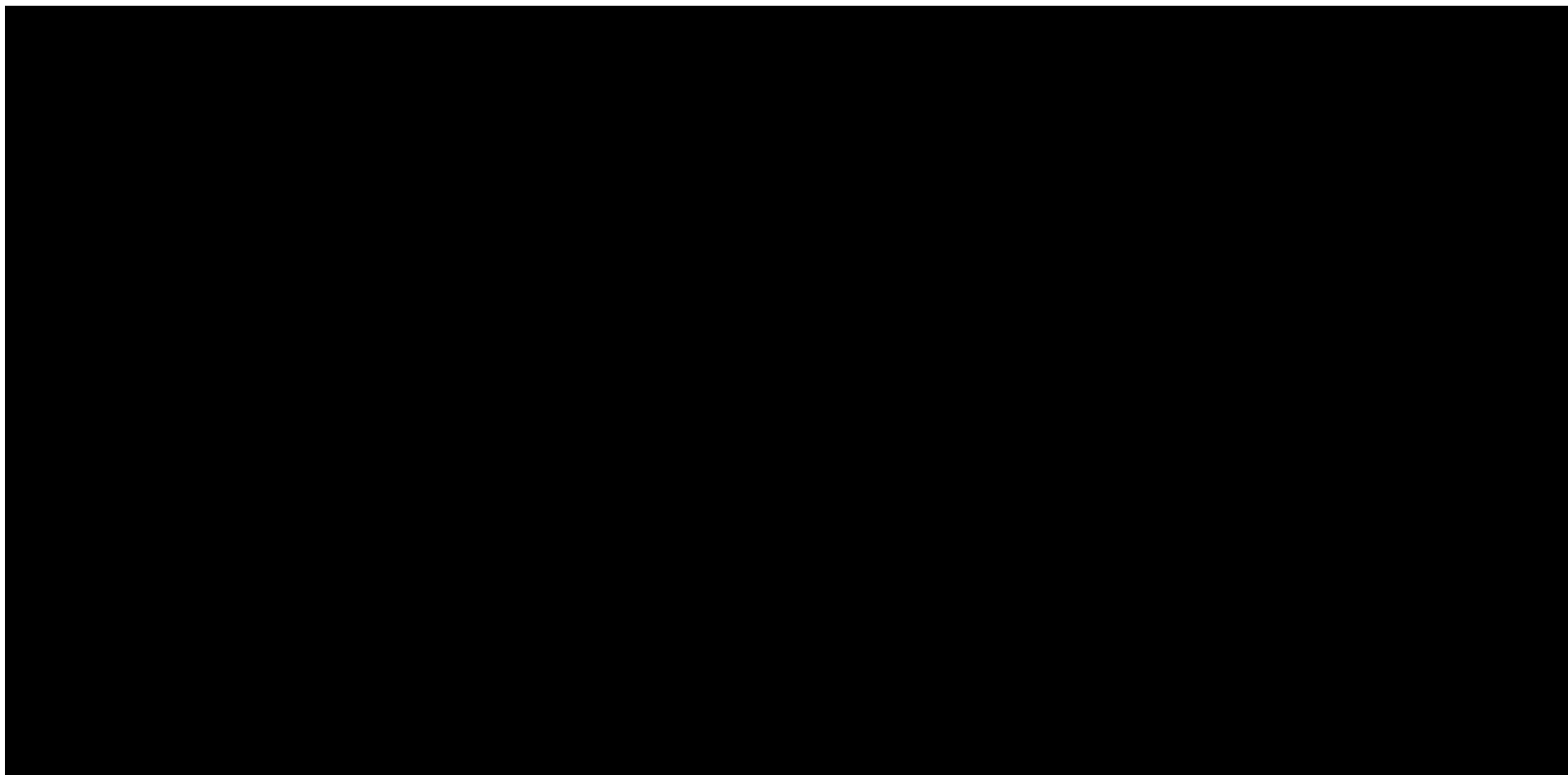












Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała stabilność wnioskowania z analizy podstawowej. Nie zaobserwowano nieoczekiwanych zmian wniosków w przypadku realizacji wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości. Częściową zmianę wniosków w zakresie analizy inkrementalnej zaobserwowano przede wszystkim w ramach skrajnych scenariuszy zakładających np. dolną granicę 95% przedziału ufności względnego hazardu progresji względem placebo dla wnioskowanej technologii, przy jednoczesnym uwzględnieniu górnej granicy 95% przedziału ufności względnego hazardu progresji względem placebo dla komparatorów. Jest to skrajny scenariusz, którego prawdopodobieństwo wystąpienia jest znacznie niższe od 0,0625% ($2,5\% \times 2,5\%$; brak możliwości określenia dokładnej wartości ze względu na brak szczegółowych informacji na temat korelacji tych wartości).

[Redacted text block]

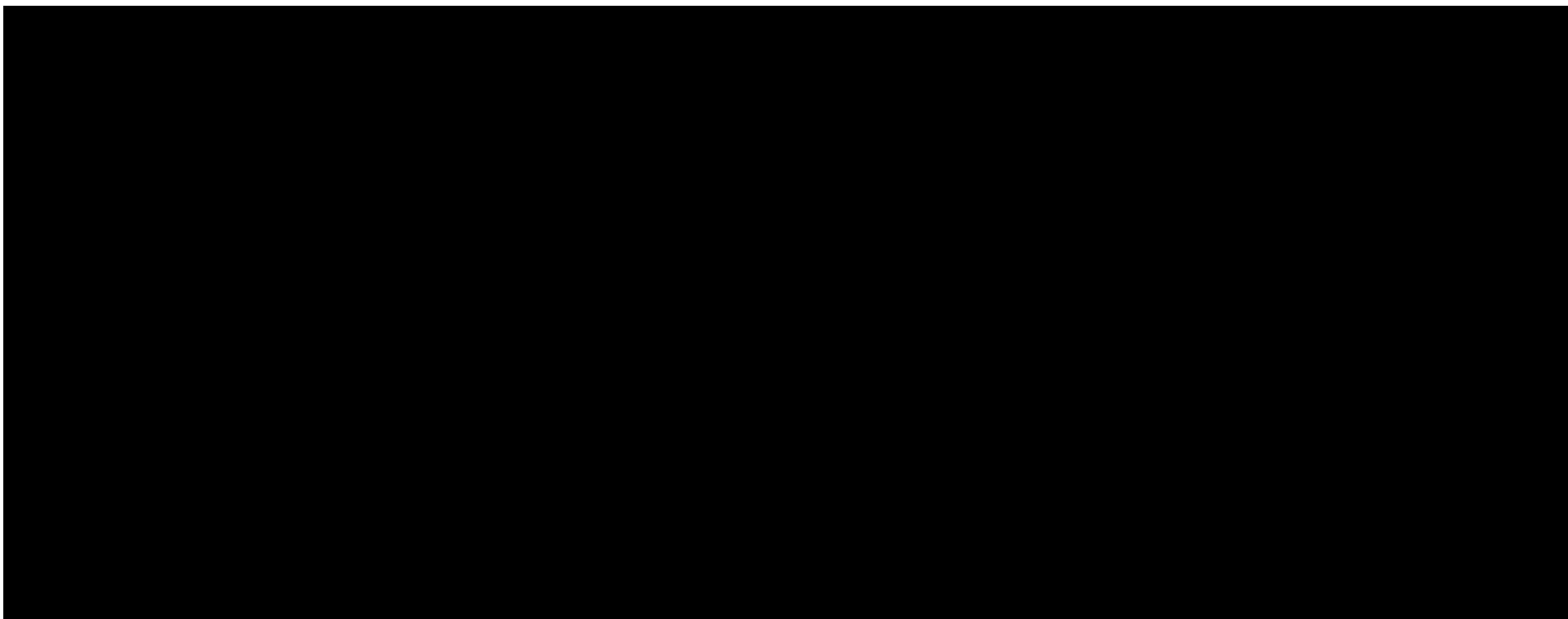
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości zamieszczono poniżej. Szczegółowe wyniki znajdują się w dołączonym pliku – por. rozdział 12.3.

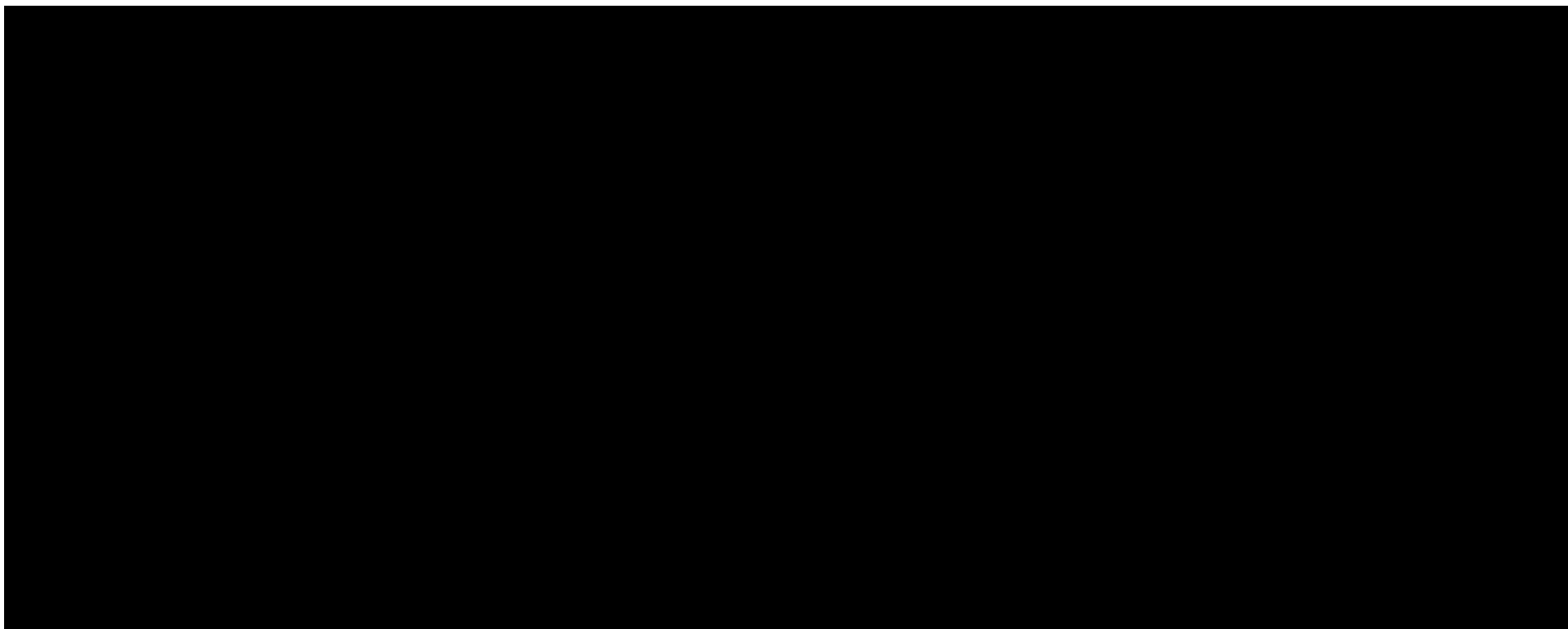
[Redacted text block]

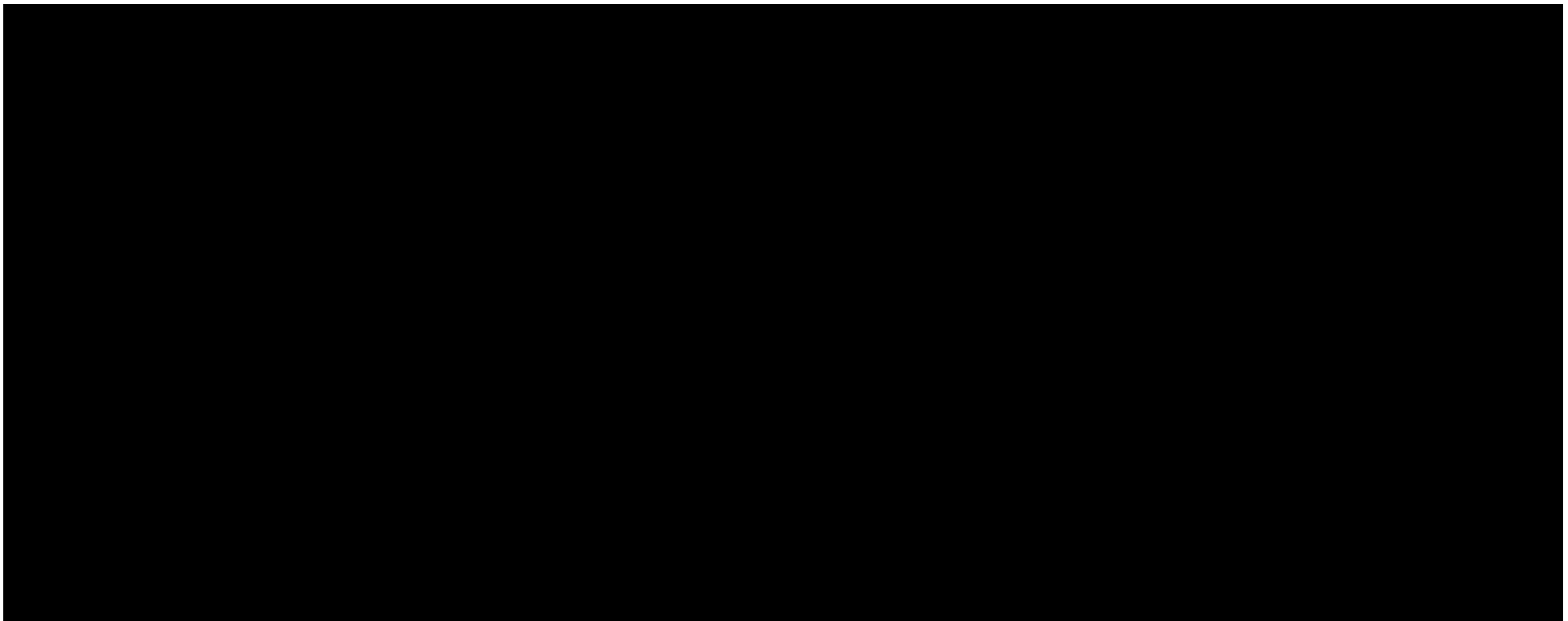
Tabela 31. Prawdopodobieństwo zdarzeń. Wariant z RSS.

[Redacted table content]

Krzywe akceptowalności kosztowej użyteczności zostały przedstawione poniżej.







Probabilistyczna analiza wrażliwości potwierdziła wnioski z analizy podstawowej.

5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY

Do podstawowych ograniczeń analizy zakwalifikowano ograniczenia danych klinicznych zidentyfikowanych na etapie Analizy klinicznej [41]. Modelowanie przeprowadzono z uwzględnieniem ograniczonych informacji na temat długookresowych wyników zdrowotnych stosowania porównywanych interwencji i przy braku badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię ze wszystkimi opcjonalnymi technologiami refundowanymi.

Dodatkowo ograniczeniem jest uwzględnienie w analizie wyższej skuteczności klinicznej peginterferonu od innych interferonów, co z wysoką pewnością nie jest odzwierciedlone w praktyce a wynika wyłącznie z ograniczeń dostępnych danych klinicznych dla peginterferonu (por. informacje przedstawione w rozdziale 2.4.).

Do ograniczeń modelowania należy zaliczyć również dostępność informacji na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji w warunkach praktyki klinicznej w Polsce. Przy braku innych wiarygodnych źródeł informacji w opracowaniu wykorzystano opublikowane źródła, których ograniczenia wymagały przyjęcia pewnych założeń (por. rozdział 3.6.).

Niemniej jednak w modelu uniknięto jednego z najważniejszych ograniczeń dotychczasowych modeli ekonomicznych dla stwardnienia rozsianego, tj. braku sekwencyjności terapii modulującej przebieg stwardnienia rozsianego. To założenie, powielane przez większość modeli ekonomicznych dla stwardnienia rozsianego, było problematyczne, gdyż nie odzwierciedlało praktyki klinicznej.

Wszystkie założenia przedstawione w rozdziale 3. można zakwalifikować do grona ograniczeń przeprowadzonego modelowania. Większość, jeżeli nie wszystkie, odzwierciedlają założenia innych analiz ekonomicznych przeprowadzanych w warunkach polskich (m.in. [80], [82], [167]).

6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA

6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA

Skonstruowany na potrzeby analizy model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych

(również w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości nie zaobserwowano istotnych różnic w wynikach poszczególnych symulacji przy progu wynoszącym $p=0,05$).

6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ

W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla rozważanego problemu decyzyjnego (por. rozdział 12.2.) zidentyfikowano 4 analizy ekonomiczne oceniające ofatumumab [142], [144], [169], [170].

W ramach badań przeprowadzonych w warunkach brytyjskich [142], [170] osiągnięto wyniki zbliżone do niniejszej analizy z różnicą dotyczącą odrębnych danych kosztowych oraz bazowego ryzyka zgonu (w niniejszym opracowaniu uwzględniono dane dotyczące populacji polskiej). Szczegółowe wyniki nie zostały zaprezentowane w publikacji [142]; dane z analizy szkockiej [170] wskazują na przewagę kliniczną ofatumumabu nad interferonami, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu i teryflunomidem z dodatkową liczbą QALY z zakresu od 0,45 do 0,69 i ICUR z zakresu od około 3 tys. do około 65 tys. GBP za dodatkowy QALY w wariacie z oficjalnymi cenami (od 16 do 365 tys. PLN). Brakuje szczegółowych informacji na temat założeń modelu szkockiego. Niemniej jednak wydaje się, że model ten nie uwzględniał kolejnych linii leczenia i przez to uwzględniał krótszy horyzont czasowy niż w niniejszym modelu. [REDACTED]

Model o strukturze zbliżonej do modelu uwzględnionego w niniejszej analizie, ale bez kolejnych linii leczenia został wykorzystany w warunkach kanadyjskich [144]. W streszczeniu analizy [144] wykazano, że ofatumumab jest kosztowo-użyteczny względem najlepszej opieki wspomagającej z ICUR na poziomie około 27 tys. CAD za QALY oraz dominuje nad lekami z pierwszej linii leczenia w Kanadzie, tj. cechuje się wyższą skutecznością kliniczną (zbliżoną liczbę QALY do ofatumumabu miał tylko okrelizumab) i jest tańszy od wszystkich leków stosowanych w Kanadzie. Niemniej jednak należy zwrócić uwagę na fakt, iż model [144] nie uwzględniał efektywnych cen komparatorów (uwzględniono dane oficjalne).

W ramach analizy w warunkach australijskich [169] przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów stosowania wnioskowanej technologii względem leku referencyjnego (fingolimodu). Ustalono, że wnioskowana technologia nie jest droższa od fingolimodu.

Na podstawie dostępnych wyników innych analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu decyzyjnego ustalono, że przewaga kliniczna wnioskowanej technologii nad komparatorami obserwowana jest we wszystkich odnalezionych analizach ekonomicznych. Niemniej jednak wnioskowanie z analiz zależy od uwzględnionych kosztów komparatorów w danym kraju. Ustalono także, że w pewnych warunkach wnioskowana technologia może dominować (tj. być bardziej skuteczna i tańsza) od leków standardowo stosowanych w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA

Nie zidentyfikowano badań pozwalających dokonać walidacji zewnętrznej wyników analizy.

7. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna finansowania ze środków publicznych leku Kesimpta® w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności uwzględniającą wyniki meta-analizy sieciowej. W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano przede wszystkim opublikowane źródła informacji; szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5.

W analizie podstawowej oraz analizach wrażliwości wykazano, że przy uwzględnieniu kosztów leków obserwowanych w praktyce klinicznej (wariant z RSS) stosowanie wnioskowanej technologii będzie opłacalne względem większości komparatorów.

W ramach analizy wykazano, że spośród wszystkich komparatorów wnioskowana technologia w przypadku jej refundacji zastępować będzie przede wszystkim stosowanie fumaranu dimetylu i teryflunomidu (ich łączne wykorzystanie dotyczyło 94%-96% pacjentów rozpoczynających lub zmieniających terapię w obrębie programu B.29. w latach 2019 - 2020; por. informacje przedstawione w Analizie wpływu na budżet [175]). Co więcej, dowody naukowe potwierdzające skuteczność wnioskowanej technologii pozwalają jednoznacznie wykazać jej przewagę kliniczną nad stosowaniem teryflunomidu. Aspekt ten będzie również miał znaczenie przy wyborze leczenia przez lekarza.

W analizie wykazano, że względem ww. komparatorów stosowanie wnioskowanej technologii jest opłacalne w wariacie z RSS (uwzględniającym realne koszty komparatorów) ze wszystkich rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych. Wniosek ten potwierdza zasadność ekonomiczną finansowania wnioskowanej technologii na sugerowanych przez Wnioskodawcę zasadach.

W ramach analizy wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii wiąże się z najmniej korzystnymi wynikami względem stosowania peginterferonu beta-1a. Na uwagę zasługuje jednak fakt, że porównanie z peginterferonem beta-1a obarczone jest znaczną niepewnością wynikającą z ograniczeń dowodów naukowych potwierdzających skuteczność tej opcji terapeutycznej. Tym samym, wyniki analizy dla porównania wnioskowanej technologii z peginterferonem beta-1a należy traktować z ostrożnością (w praktyce klinicznej nie należy się spodziewać, że stosowanie peginterferonu beta-1a jest bardziej skuteczne od innych opcji terapeutycznych dostępnych w programie B.29., pomimo, iż dostępne dane kliniczne mogą taką zależność wskazywać). W analizie uwzględniono najbardziej wiarygodne dane kliniczne dla większości komparatorów, jednocześnie przeprowadzając porównanie z peginterferonem beta-1a, którego dane kliniczne z badania o akronimie ADVANCE cechują się istotnymi ograniczeniami.

W Analizie klinicznej [41] wykazano, że badanie o akronimie ADVANCE (peginterferon beta-1a vs placebo) zostało wykluczone z analizy podstawowej porównania sieciowego, ponieważ komisja NICE w raporcie oceniającym dla okrelizumabu uznała jego wyniki za odstające i pomijała jego wpływ na ocenę technologii medycznej dla tego leku [159] – w przytoczonym dokumencie NICE, wyniki uwzględnione w MTC dla potwierdzonej 24-tygodniowej progresji niepełnosprawności dla peginterferonu sugerowały, że jest on bardziej skuteczny niż inne interferony beta lub octan glatirameru, a ponadto cechuje się porównywalną skutecznością do terapii o wysokiej aktywności, takich jak natalizumab; wynik ten został uznany za niewiarygodny i pozostający w sprzeczności z doświadczeniami klinicznymi dotyczącymi peginterferonu oraz klinicznym konsensusem co do równoważności między interferonami beta i octanem glatirameru. Również w raporcie EPAR dla peginterferonu beta-1a [160] skomentowana została niekonwencjonalna definicja potwierdzonej progresji niepełnosprawności w badaniu ADVANCE – jak zaznaczyła EMA, analiza *post-hoc* z wykorzystaniem typowej definicji potwierdzonej 24-tygodniowej progresji niepełnosprawności skutkowałą mniejszymi rozmiarami efektu w porównaniu z komparatorem (placebo).

Niemniej jednak, uwzględnienie badania ADVANCE w meta-analizie sieciowej nie miało istotnego wpływu na wyniki dla innych leków [41], o czym również informują eksperci NICE [142].

Pomimo przedstawionych powyżej ograniczeń, wyniki porównania z peginterferonem beta-1a nie podważają ogólnych wniosków z niniejszej analizy, gdyż peginterferon beta-1a ma niski udział w rynku leków z programu B.29. (w 2020 roku tylko 2,4% pacjentów stosowało ten lek w programie [175]).

Do ograniczeń niniejszej analizy ekonomicznej zaliczono przede wszystkim ograniczenia związane z ograniczeniami dostępnymi danymi klinicznymi oraz ograniczenia dostępnymi źródłami danych na temat kosztów leczenia oraz jakości życia pacjentów z populacji polskiej.

Objęcie refundacją produktu leczniczego Kesimpta® pozwoli na zwiększenie spektrum dostępnych opcji terapeutycznych wśród chorych na stwardnienie rozsiane, [REDACTED]

Udostępnienie pacjentowi leku o skuteczności wyższej od opcji terapeutycznych aktualnie dostępnych w programie lekowym może przełożyć się na poprawę wyników zdrowotnych wśród pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Polsce, zwiększając jednocześnie satysfakcję chorych i ich opiekunów z otrzymanej opieki zdrowotnej.

8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE

W ramach analizy wykazano, [REDACTED]

[REDACTED] stanowiącego główny lek stosowany wśród pacjentów pierwszorazowych oraz pacjentów zmieniających leczenie w programie B.29. w ostatnich latach oraz teryflunomidu, będącego jedynym lekiem poza fumaranem dimetylu, którego udział w rynku leków refundowanych w ramach programu B.29. konsekwentnie wzrasta w ostatnich latach i który występował jako komparator w randomizowanych badaniach klinicznych potwierdzających skuteczność wnioskowanej technologii.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej.

Rozszerzenie grona dostępnych opcji terapeutycznych w programie B.29. o wnioskowaną technologię będzie skutkowało poprawą wyników zdrowotnych pacjentów leczonych w tym programie.

Za pozytywną decyzją refundacyjną dla wnioskowanej technologii przemawiają dodatkowo: wyższa skuteczność kliniczna, dobry profil bezpieczeństwa [41] oraz opłacalność wnioskowanej technologii względem większości komparatorów, w tym dwóch podstawowych komparatorów – fumaranu dimetylu i teryflunomidu.

9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMIT, wersja 3.0, sierpień 2016. www.aotm.gov.pl (dostęp: sierpień 2021).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2021 r. poz. 74).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-b and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel OZY and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. Pharmacoeconomics. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. Pharmacoeconomics. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. Population Biology: Concepts and Models. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. BMC Med Res Methodol. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. Pharmacoeconomics. 2013, 31:663-675.
- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. Pharmacoeconomics. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.

-
- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm.
- [32] Ustawa 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 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whooc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: sierpień 2021).
- [34] Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics*. 2013 May;31(5):361-7.
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. Methods Research Report. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- [36] Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia, Ekonomiczno-społeczne skutki stwardnienia rozsianego w aspekcie optymalizacji zarządzania chorobą w Polsce, Warszawa 2018. https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/Raport_SM_05.10.18_ISBN.pdf.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2021 r.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: sierpień 2021).
- [39] Katalog leków Pharmindex, <http://pharmindex.pl> (ostatnia aktualizacja: sierpień 2021).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, sierpień 2021 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, sierpień 2021 roku.
- [42] Komunikat DGL z 05-07-2018. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2017 r.; www.nfz.gov.pl.
- [43] Komunikat DGL z 23-03-2017. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2016 r.; www.nfz.gov.pl (dane z komunikatu DGL z 14 cze 2017 dotyczą 2015 roku).
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: www.cearegistry.org (ostatnia aktualizacja: sierpień 2021).
- [45] Holko P. Search Embase.com for economic evaluations: translation of published OVID and PubMed query (Neyt M and Chalon PX. *Pharmacoeconomics*. 2013;31:1087-90). Jan 2014. DOI: 10.13140/RG.2.2.36545.66407.
- [46] Komunikat DGL z 23-03-2016. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2015 r.; www.nfz.gov.pl.
- [47] Komunikat DGL z 11-06-2019. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do marca 2019 r.; www.nfz.gov.pl.
- [48] Uchwała Nr 6/2020/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r. www.nfz.gov.pl.
- [49] Komunikat DGL z 25-06-2019. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2018 r.; www.nfz.gov.pl.
- [50] Komunikat DGL z 27-09-2017. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do czerwiec 2017 r.; www.nfz.gov.pl.
-

- [51] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. *Pharmacoeconomics*. 2013 Dec;31(12):1087-90.
- [52] Kapica-Topczewska K, Collin F, Tarasiuk J, Chorąży M, Czarnowska A, Kwaśniewski M, Broła W, Bartosik-Psujek H, Adamczyk-Sowa M, Kochanowicz J, Kułakowska A. Clinical and epidemiological characteristics of multiple sclerosis patients receiving disease-modifying treatment in Poland. *Neurol Neurochir Pol*. 2020;54(2):161-168. doi: 10.5603/PJNNS.a2020.0020.
- [53] 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.
- [54] Uchwała Nr 22/2019/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 11 września 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2019 r..
- [55] Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. www.nfz.gov.pl.
- [56] Uchwała Nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. www.nfz.gov.pl.
- [57] Uchwała Nr 7/2016/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 marca 2016 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2015 r. www.nfz.gov.pl.
- [58] Uchwała Nr 4/2015/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 marca 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2014 r. www.nfz.gov.pl.
- [59] Uchwała Nr 3/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r. www.nfz.gov.pl.
- [60] Uchwała Nr 21/2018/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 13 września 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2018 r.
- [61] Uchwała Nr 18/2017/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 14 września 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2017 r.
- [62] Uchwała Nr 23/2016/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 12 września 2016 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2016 r.
- [63] Komunikat DGL z 23-09-2016. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do czerwiec 2016 r.; www.nfz.gov.pl.
- [64] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 087/2016 (Kesimpta), w tym AWA nr OT.4351.10.2016 z 2016 roku. www.aotmit.gov.pl
- [65] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 135/2018 (Lemtrada), w tym AWA nr OT.4311.22.2018 z 2018 roku. www.aotmit.gov.pl
- [66] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 121/2018 (Mavenclad), w tym AWA nr OT.4331.17.2018 z 2018 roku. www.aotmit.gov.pl
- [67] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 114/2017 (Gilenya), w tym AWA nr OT.4351.37.2017 z 2017 roku. www.aotmit.gov.pl
- [68] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 228/2014 (Tecfidera), w tym AWA nr OT.4351.30/2014 z 2014 roku. www.aotmit.gov.pl
- [69] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 157/2018 (Ocrevus), w tym AWA nr OT.4331.31.2018 z 2018 roku. www.aotmit.gov.pl
- [70] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1k do ujednoliconego zarządzenia nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 29 lipca 2021 r. www.nfz.gov.pl.
- [71] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 1l do ujednoliconego zarządzenia nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 29 lipca 2021 r. www.nfz.gov.pl.
- [72] Uchwała Nr 5/2021/IV RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 12 marca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 r.
- [73] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 83/2020 (Betaferon), w tym AWA nr OT.4331.16.2020 z 2020 roku. www.aotmit.gov.pl.
- [74] Członkowska A. Stwardnienie rozsiane - współczesna diagnostyka i leczenie. *Przew Lek* 2003, 6, 1, 6-15
- [75] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 53/2017 (tocilizumab), w tym AWA nr OT.4351.12.2017 z 2017 roku. www.aotmit.gov.pl.
- [76] Hassan-Smith G, Douglas MR. Management and prognosis of multiple sclerosis. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2011;72(11):M174-6.
- [77] Orlewska E, Mierzejewski P, Zaborski J, Kruszewska J, Wicha W, Fryze W, Drozdowski W, Skibicka I, Mirowska-Guzel D, Członkowska A, Członkowska A. A prospective study of the financial costs of multiple sclerosis at different stages of the disease. *Eur J Neurol*. 2005;12(1):31-9.
- [78] Szmurło D, Fundament T, Ziobro M, Kruntorádová K, Doležal T, Głogowski C. Costs of multiple sclerosis - extrapolation of Czech data to Polish patients. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2014 Jun;14(3):451-8. doi: 10.1586/14737167.2014.906305.
- [79] Bláhova Dusankova J, Kalincik T, Dolezal T, Kobelt G, Havrdova E. Cost of multiple sclerosis in the Czech Republic: the COMS study. *Mult Scler*. 2012 May;18(5):662-8. doi: 10.1177/1352458511424422.
- [80] Agencja Oceny Technologii Medycznych i School of Health and Related Research – SCHARR. Analiza kosztów-użyteczności terapii immunomodulujących w stwardnieniu rozsianym w Polsce. Warszawa, marzec 2007. www.aotm.gov.pl

- [81] Selmaj K, Kobelt G, Berg J, Orlewska E, Capsa D, Dalén J; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Poland. *Mult Scler.* 2017 Aug;23(2_suppl):130-142. doi: 10.1177/1352458517708666. PMID: 28643586.
- [82] Materiały do zlecenia Ministra Zdrowia nr 070/2012. <http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2012/193-zlecenie-070-2012>
- [83] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (5a). Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 129/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 9 lipca 2021 r. www.nfz.gov.pl.
- [84] Katalog zakresów świadczeń (1n). Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 138/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 2 sierpnia 2021 r. www.nfz.gov.pl.
- [85] Katalog Jednorodnych Grup Pacjentów w stacjonarnej rehabilitacji leczniczej. Załącznik nr 1r do zarządzenia Nr 155/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 11 grudnia 2020 r. www.nfz.gov.pl.
- [86] Katalog świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych dla świadczeń gwarantowanych. Załącznik 1a/1b do zarządzenia Nr 22/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 stycznia 2021 roku. www.nfz.gov.pl.
- [87] Wartości stawek kapitałowych, porad i ryczałtów w POZ. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 112/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 24 czerwca 2021 roku. www.nfz.gov.pl.
- [88] Katalog zakresów świadczeń opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 204/2020/DSOZ Prezesa NFZ, z dnia 21 grudnia 2020 r. www.nfz.gov.pl.
- [89] Katalog grup (1a). Załącznik nr 1a do zarządzenia nr 55/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 marca 2021 r. www.nfz.gov.pl.
- [90] Wytyczne dotyczące stosowania jednolitych wskaźników makroekonomicznych będących podstawą oszacowania skutków finansowych projektowanych ustaw. Aktualizacja lipiec 2020. <https://www.gov.pl/web/finanse/wytyczne-sytuacja-makroekonomiczna>.
- [91] Kobelt G. Costs and quality of life for patients with multiple sclerosis in Belgium. *Eur J Health Econ.* 2006 Sep;7 Suppl 2:S24-33.
- [92] Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Plesnilla C, Baumhackl U, Berger T, Kolleger H, Vass K. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Austria. *Eur J Health Econ.* 2006 Sep;7 Suppl 2:S14-23.
- [93] Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Elias WG, Flachenecker P, Freidel M, König N, Limmroth V, Straube E. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Germany. *Eur J Health Econ.* 2006 Sep;7 Suppl 2:S34-44.
- [94] Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Battaglia M, Lucioni C, Uccelli A. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Italy. *Eur J Health Econ.* 2006 Sep;7 Suppl 2:S45-54.
- [95] Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Izquierdo G, Sánchez-Soliño O, Pérez-Miranda J, Casado MA; Asociación Española de Esclerosis Múltiple. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Spain. *Eur J Health Econ.* 2006 Sep;7 Suppl 2:S65-74.
- [96] Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Gerfin A, Lutz J. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Switzerland. *Eur J Health Econ.* 2006 Sep;7 Suppl 2:S86-95.
- [97] Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Kerrigan J, Russell N, Nixon R. Costs and quality of life of multiple sclerosis in the United Kingdom. *Eur J Health Econ.* 2006 Sep;7 Suppl 2:S96-104.
- [98] Kobelt G, Berg J, Atherly D, Hadjimichael O. Costs and quality of life in multiple sclerosis: a cross-sectional study in the United States. *Neurology.* 2006 Jun 13;66(11):1696-702.
- [99] Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Anten B, Ekman M, Jongen PJ, Polman C, Uitdehaag B. Costs and quality of life in multiple sclerosis in The Netherlands. *Eur J Health Econ.* 2006 Sep;7 Suppl 2:S55-64.
- [100] Kobelt G, Texier-Richard B, Lindgren P. The long-term cost of multiple sclerosis in France and potential changes with disease-modifying interventions. *Mult Scler.* 2009 Jun;15(6):741-51.
- [101] Berg J, Lindgren P, Fredrikson S, Kobelt G. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Sweden. *Eur J Health Econ.* 2006 Sep;7 Suppl 2:S75-85.
- [102] Fisk JD, Brown MG, Sketris IS, Metz LM, Murray TJ, Stadnyk KJ. A comparison of health utility measures for the evaluation of multiple sclerosis treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005 Jan;76(1):58-63.
- [103] Grima DT, Torrance GW, Francis G, Rice G, Rosner AJ, Lafortune L. Cost and health related quality of life consequences of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2000 Apr;6(2):91-8.
- [104] Henriksson F, Fredrikson S, Masterman T, Jönsson B. Costs, quality of life and disease severity in multiple sclerosis: a cross-sectional study in Sweden. *Eur J Neurol.* 2001 Jan;8(1):27-35.
- [105] Kobelt G, Jönsson L, Henriksson F, Fredrikson S, Jönsson B. Cost-utility analysis of interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis. *Int J Technol Assess Health Care.* 2000 Summer;16(3):768-80.
- [106] Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, Kindundu CM, Selchen DH. Treatment experience, burden, and unmet needs (TRIBUNE) in multiple sclerosis: the costs and utilities of MS patients in Canada. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2012;19(1):e11-25. Epub 2012 Jan 10.
- [107] Karampampa K, Gustavsson A, van Munster ET, Hupperts RM, Sanders EA, Mostert J, Sinnige OL, de Graaf J, Pop P, Miltenburger C, Groot MT, Relleke M, van der Hel WS. Treatment experience, burden, and unmet needs (TRIBUNE) in Multiple Sclerosis study: the costs and utilities of MS patients in The Netherlands. *J Med Econ.* 2013 Jul;16(7):939-50.
- [108] Karabudak R, Karampampa K, Caliskan Z. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from Turkey. *J Med Econ.* 2015 Jan;18(1):69-75.

-
- [109] Moore F, Wolfson C, Alexandrov L, Lapierre Y. Do general and multiple sclerosis-specific quality of life instruments differ? *Can J Neurol Sci.* 2004 Feb;31(1):64-71.
- [110] Parkin D, Jacoby A, McNamee P, Miller P, Thomas S, Bates D. Treatment of multiple sclerosis with interferon beta: an appraisal of cost-effectiveness and quality of life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000 Feb;68(2):144-9.
- [111] Prosser LA, Kuntz KM, Bar-Or A, Weinstein MC. Patient and community preferences for treatments and health states in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2003 Jun;9(3):311-9.
- [112] 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, Wernsdörfer C, Hartung HP; "Mensch im Mittelpunkt" Study Group. Quality of life in 1000 patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2009 Jun;16(6):713-20.
- [113] Tappenden P, McCabe C, Chilcott J, Simpson E, Nixon R, Madan J, Fisk JD, Brown M. Cost-effectiveness of disease-modifying therapies in the management of multiple sclerosis for the Medicare population. *Value Health.* 2009 Jul-Aug;12(5):657-65. doi: 10.1111/j.1524-4733.2008.00485.x.
- [114] Fogarty E, Walsh C, Adams R, McGuigan C, Barry M, Tubridy N. Relating health-related Quality of Life to disability progression in multiple sclerosis, using the 5-level EQ-5D. *Mult Scler.* 2013 Aug;19(9):1190-6. doi: 10.1177/1352458512474860. Epub 2013 Feb 11.
- [115] Łabuz-Roszak B, Kubicka-Baczyk K, Pierzchała K, Horyniecki M, Machowska-Majchrzak A, Augustyńska-Mutryn D, Kosałka K, Michalski K, Pyszak D, Wach J. Quality of life in multiple sclerosis--association with clinical features, fatigue and depressive syndrome. *Psychiatr Pol.* 2013 May-Jun;47(3):433-42.
- [116] Péntek M, Gulácsi L, Rózsa C, Simó M, Iljicsov A, Komoly S, Brodszky V. Health status and costs of ambulatory patients with multiple sclerosis in Hungary. *Ideggyogy Sz.* 2012 Sep 30;65(9-10):316-24.
- [117] Mitosek-Szewczyk K, Kułakowska A, Bartosik-Psujek H, Hożejowski R, Drozdowski W, Stelmasiak Z. Quality of life in Polish patients with multiple sclerosis. *Adv Med Sci.* 2014 Mar;59(1):34-8. doi: 10.1016/j.advms.2013.07.002.
- [118] Kohn CG, Sidovar MF, Kaur K, Zhu Y, Coleman CI. Estimating a minimal clinically important difference for the EuroQol 5-Dimension health status index in persons with multiple sclerosis. *Health Qual Life Outcomes.* 2014 May 5;12:66. doi: 10.1186/1477-7525-12-66.
- [119] Kwiatkowski A, Marissal JP, Pouyfaucou M, Vermersch P, Hautecoeur P, Dervaux B. Social participation in patients with multiple sclerosis: correlations between disability and economic burden. *BMC Neurol.* 2014 May 27;14:115. doi: 10.1186/1471-2377-14-115.
- [120] Chruzander C, Ytterberg C, Gottberg K, Einarsson U, Widén Holmqvist L, Johansson S. A 10-year follow-up of a population-based study of people with multiple sclerosis in Stockholm, Sweden: changes in health-related quality of life and the value of different factors in predicting health-related quality of life. *J Neurol Sci.* 2014 Apr 15;339(1-2):57-63. doi: 10.1016/j.jns.2014.01.020.
- [121] Tosh J, Dixon S, Carter A, Daley A, Petty J, Roalfe A, Sharrack B, Saxton J. Cost effectiveness of a pragmatic exercise intervention (EXIMS) for people with multiple sclerosis: economic evaluation of a randomised controlled trial. *Mult Scler.* 2014 Jan 13;20(8):1123-1130.
- [122] Kappos L, Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, Sarda SP, Agarwal S, Zhang A, Sheikh SI, Seidman E, Dawson KT. Quality of life outcomes with BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the DEFINE study. *Mult Scler.* 2014 Feb;20(2):243-52. doi: 10.1177/1352458513507817.
- [123] Kita M, Fox RJ, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Sarda SP, Agarwal S, Kong J, Zhang A, Viglietta V, Sheikh SI, Seidman E, Dawson KT. Effects of BG-12 (dimethyl fumarate) on health-related quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: findings from the CONFIRM study. *Mult Scler.* 2014 Feb;20(2):253-7. doi: 10.1177/1352458513507818.
- [124] Reese JP, Wienemann G, John A, Linnemann A, Balzer-Geldsetzer M, Mueller UO, Eienbröker C, Tackenberg B, Dodel R. Preference-based Health status in a German outpatient cohort with multiple sclerosis. *Health Qual Life Outcomes.* 2013 Oct 3;11:162. doi: 10.1186/1477-7525-11-162.
- [125] Acaster S, Perard R, Chauhan D, Lloyd AJ. A forgotten aspect of the NICE reference case: an observational study of the health related quality of life impact on caregivers of people with multiple sclerosis. *BMC Health Serv Res.* 2013 Sep 9;13:346. doi: 10.1186/1472-6963-13-346.
- [126] Jones KH, Ford DV, Jones PA, John A, Middleton RM, Lockhart-Jones H, Peng J, Osborne LA, Noble JG. How people with multiple sclerosis rate their quality of life: an EQ-5D survey via the UK MS register. *PLoS One.* 2013 Jun 11;8(6):e65640.
- [127] Orme M, Kerrigan J, Tyas D, Russell N, Nixon R. The effect of disease, functional status, and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research.* Jan-Feb 2007;10(1):54-60
- [128] Liu Y, Vollmer T, Havrdova E, Riester K, Lee A, Phillips G, Wang P, Sabatella G. Impact of daclizumab versus interferon beta-1a on patient-reported outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2017 Jan;11:18-24.
-

- [129] Lee A, Pike J, Edwards MR, Petrillo J, Waller J, Jones E. Quantifying the Benefits of Dimethyl Fumarate Over β Interferon and Glatiramer Acetate Therapies on Work Productivity Outcomes in MS Patients. *Neurol Ther*. 2017 Jan 16. doi: 10.1007/s40120-016-0061-5.
- [130] Arroyo González R, Kita M, Crayton H, Havrdova E, Margolin DH, Lake SL, Giovannoni G; CARE-MS I and II Investigators.. Alemtuzumab improves quality-of-life outcomes compared with subcutaneous interferon beta-1a in patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016 Nov 1:1352458516677589. doi: 10.1177/1352458516677589.
- [131] Versteegh M. Impact on the Incremental Cost-Effectiveness Ratio of Using Alternatives to EQ-5D in a Markov Model for Multiple Sclerosis. *Pharmacoeconomics*. 2016 Nov;34(11):1133-1144.
- [132] Ahmad H, Taylor BV, van der Mei I, Colman S, O'Leary BA, Breslin M, Palmer AJ. The impact of multiple sclerosis severity on health state utility values: Evidence from Australia. *Mult Scler*. 2016 Oct 3. pii: 1352458516672014. [Epub ahead of print]. PubMed PMID: 27698247.
- [133] Broła W, Sobolewski P, Fudala M, Flaga S, Jantarski K, Ryglewicz D, Potemkowski A. Self-reported quality of life in multiple sclerosis patients: preliminary results based on the Polish MS Registry. *Patient Prefer Adherence*. 2016 Aug 26;10:1647-56.
- [134] Hawton A, Green C. Health Utilities for Multiple Sclerosis. *Value Health*. 2016 Jun;19(4):460-8.
- [135] Mäurer M, Comi G, Freedman MS, Kappos L, Olsson TP, Wolinsky JS, Miller AE, Dive-Pouletty C, Bozzi S, O'Connor PW. Multiple sclerosis relapses are associated with increased fatigue and reduced health-related quality of life - A post hoc analysis of the TEMSO and TOWER studies. *Mult Scler Relat Disord*. 2016 May;7:33-40.
- [136] Afolabi D, Albor C, Zalewski L, Altmann DR, Baker D, Schmierer K. Positive impact of cladribine on quality of life in people with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017 Aug 1:1352458517726380. doi: 10.1177/1352458517726380.
- [137] Ruutiainen J, Viita AM, Hahl J, Sundell J, Nissinen H. Burden of illness in multiple sclerosis (DEFENSE) study: the costs and quality-of-life of Finnish patients with multiple sclerosis. *J Med Econ*. 2016;19(1):21-33. doi: 10.3111/13696998.2015.1086362.
- [138] Phillips G, Guo S, Bender R, Havrdová E, Proskorovsky I, Vollmer T. Assessing the impact of multiple sclerosis disease activity and daclizumab HYP treatment on patient-reported outcomes: Results from the SELECT trial. *Mult Scler Relat Disord*. 2016 Mar;6:66-72.
- [139] Takemoto ML, Lopes da Silva N, Ribeiro-Pereira AC, Schilithz AO, Suzuki C. Differences in utility scores obtained through Brazilian and UK value sets: a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes*. 2015 Aug 6;13:119. doi: 10.1186/s12955-015-0318-1.
- [140] Goodwin E, Green C, Spencer A. Estimating a Preference-Based Index for an Eight-Dimensional Health State Classification System for Multiple Sclerosis. *Value Health*. 2015 Dec;18(8):1025-36..
- [141] GUS. Trwanie życia w 2020 roku. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2020-roku,2,15.html>
- [142] NICE. Dokumenty refundacyjne dla Kesimpta. <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10557/documents/committee-papers>
- [143] Charakterystyka produktu leczniczego Kesimpta.
- [144] CADTH <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/sr0657-kesimpta-pharmacoeconomic-review-report.pdf>.
- [145] Visser LA, Louapre C, Uyl-de Groot CA, Redekop WK. Health-related quality of life of multiple sclerosis patients: a European multi-country study. *Arch Public Health*. 2021 Mar 20;79(1):39. doi: 10.1186/s13690-021-00561-z. PMID: 33743785; PMCID: PMC7980344.
- [146] Hernandez L, O'Donnell M, Postma M; for MSOAC. Predictors of Health Utility in Relapsing-Remitting and Secondary-Progressive Multiple Sclerosis: Implications for Future Economic Models of Disease-Modifying Therapies. *Pharmacoeconomics*. 2021 Feb;39(2):243-256. doi: 10.1007/s40273-020-00964-w. Epub 2020 Sep 29. PMID: 32989685; PMCID: PMC7867536.
- [147] Campbell JA, Jelinek GA, Weiland TJ, Nag N, Neate SL, Palmer AJ, Mulhern B, De Livera A, Simpson-Yap S. SF-6D health state utilities for lifestyle, sociodemographic and clinical characteristics of a large international cohort of people with multiple sclerosis. *Qual Life Res*. 2020 Sep;29(9):2509-2527. doi: 10.1007/s11136-020-02505-6. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32488685.
- [148] Purmonen T, Hakkarainen T, Tervomaa M, Ruutiainen J. Impact of multiple sclerosis phenotypes on burden of disease in Finland. *J Med Econ*. 2020 Feb;23(2):156-165. doi: 10.1080/13696998.2019.1682004. Epub 2019 Nov 7. PMID: 31617776.
- [149] Eriksson J, Kobelt G, Gannedahl M, Berg J. Association between Disability, Cognition, Fatigue, EQ-5D-3L Domains, and Utilities Estimated with Different Western European Value Sets in Patients with Multiple Sclerosis. *Value Health*. 2019 Feb;22(2):231-238. doi: 10.1016/j.jval.2018.08.002. Epub 2018 Oct 12. PMID: 30711069.
- [150] Dyrektywa 2004/27/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. zmieniająca dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Dz.U. L 136 z 30.4.2004, str. 34–57.

- [151] EMA. Data exclusivity, market protection and paediatric rewards. Workshop for Micro, Small and Medium Sized Enterprises EMA. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf
- [152] US\$67 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020. 20/01/2014. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/US-67-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020>.
- [153] IMS. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines. March 2016. https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS_Institute_Biosimilar_Brief_March_2016.pdf.
- [154] Komunikat dotyczący refundacji leków w 2020. Wielkość kwoty refundacji opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2020 r.; <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/zestawienia/komunikat-o-refundacji-aptecznej-programach-lekowych-i-chemioterapii-i-xii-2020>
- [155] Komunikat DGL z 20-03-2020. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do czerwiec 2019 r.; www.nfz.gov.pl
- [156] <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms>. Dostęp: sierpień 2021.
- [157] Portal Wiedzy o Stwardnieniu Rozsianym. <https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3454>. Dostęp: maj 2021.
- [158] NFZ o zdrowiu. Stwardnienie rozsiane. <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-stwardnienie-rozsiane>. Data publikacji 2021-05-17. Dostęp: sierpień 2021.
- [159] NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/ta533/evidence/committee-papers-pdf-4909622509> (sierpień 2021)
- [160] EPAR Plegridy https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/plegridy-epar-public-assessment-report_en.pdf (sierpień 2021)
- [161] Pokorski RJ. Long-term survival experience of patients with multiple sclerosis. *Journal of insurance medicine*. 1997;29(2):101-106.
- [162] Weinschenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain : a journal of neurology*. Dec 1989;112 (Pt 6):1419-1428
- [163] Palace J, Bregenzer T, Tremlett H, et al. UK multiple sclerosis risk-sharing scheme: a new natural history dataset and an improved Markov model. *BMJ open*. 2014;4(1):e004073.
- [164] Tremlett, H., Zhao, Y., Joseph, J. and Devonshire, V. (2008) Relapses in multiple sclerosis are age- and time-dependent. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 79(12), pp. 1368-1374
- [165] Patzold U, Pocklington PR. Course of multiple sclerosis. First results of a prospective study carried out of 102 MS patients from 1976-1980. *Acta neurologica Scandinavica*. Apr 1982;65(4):248-266.
- [166] Jick, S. S., Li, L., Falcone, G. J., Vassilev, Z. P. and Wallander, M.-A. (2014) Mortality of patients with multiple sclerosis: a cohort study in UK primary care. *Journal of Neurology*, 261(8), pp. 1508-1517.
- [167] AOTMiT. Terapeutyczny Program Zdrowotny „Leczenie stwardnienia rozsianego” Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej Nr: AOTM-OT-431-9/2011 AOTM-OT-430-7/2011. Warszawa, wrzesień 2011.
- [168] Novartis. Cost Effectiveness Model for Ofatumumab for the treatment of MS. Technical Report. 2020. Data on file
- [169] PBAC. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-03/files/ofatumumab-psd-03-2021.pdf>
- [170] SMC. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6108/ofatumumab-kesimpta-final-june-2021-for-website.pdf>
- [171] Wnuk M, Maluchnik M, Perwieniec J, Podwojciec K, Szelać M, Walkiewicz D, Zakrzewski M, Kulakowska A, Broła W, Rejdak K, Slowik A. Multiple sclerosis incidence and prevalence in Poland: Data from administrative health claims. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Jul 22;55:103162. doi: 10.1016/j.msard.2021.103162. Epub ahead of print. PMID: 34332458.
- [172] Małacka I, Przybek-Skrzypecka J, Kurowska K, Mirowska-Guzel D, Członkowska A. Clinical and laboratory parameters by age for patients diagnosed with multiple sclerosis between 2000 and 2015. *Neurol Neurochir Pol*. 2021 Aug 6. doi: 10.5603/PJNNS.a2021.0055. Epub ahead of print. PMID: 34355789.
- [173] Bonek R, Guenter W, Jałowiński R, Karbicka A, Litwin A, Maciejowski M, Zajdel R, Zajdel K, Petit V, Rejdak K. JC Virus Seroprevalence and JCVAb Index in Polish Multiple Sclerosis Patients Treated with Immunomodulating or Immunosuppressive Therapies. *J Clin Med*. 2021 May 6;10(9):1998. doi: 10.3390/jcm10091998. PMID: 34066624; PMID: PMC8124193.
- [174] Rzepiński Ł, Zawadka-Kunikowska M, Kucharczuk J, Newton J, Zalewski P. New insights into the socio-economic aspects of multiple sclerosis in a cohort of Polish patients. *Ann Agric Environ Med*. 2021 Mar 18;28(1):99-106. doi: 10.26444/aaem/117962. Epub 2020 Feb 24. PMID: 33775074.
- [175] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, sierpień 2021 roku.

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Uwzględnione informacje na temat wnioskowanej technologii.....	14
Tabela 2. Dawkowanie i zużycie opakowań technologii lekowych stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego.	17
Tabela 3. Kalkulacja zużycia kładrybiny, w zależności od masy ciała pacjenta.	18
Tabela 4. Wejściowa charakterystyka pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.	20
Tabela 5. Macierz przejść między stanami naturalnego przebiegu choroby (przypisana placebo) [163].....	32
Tabela 6. Wpływ leków na tempo progresji choroby. Analiza podstawowa (CDP-6M).	36
Tabela 7. Odsetek wykorzystania poszczególnych leków w programach B.29. i B.46. [72] stanowiący podstawę kalkulacji efektów i kosztów kolejnych linii leczenia po zakończeniu stosowania wnioskowanej technologii lub komparatorów.....	36
Tabela 8. Wpływ leków na wskaźniki występowania rzutów choroby.....	37
Tabela 9. Ryzyko dyskontynuacji leczenia ze wszystkich przyczyn w badaniach klinicznych.....	38
Tabela 10. Roczne ryzyko występowania łagodnych i poważnych zdarzeń niepożądanych.	40
Tabela 11. Bazowe prawdopodobieństwo zgonu [141].	41
Tabela 12. Zależne od stopnia niepełnosprawności względne ryzyko zgonu [161].	43
Tabela 13. Zależny od EDSS względny hazard wystąpienia zgonu. Na podstawie [161]. SE=0,1.	44
Tabela 14. Zależne od EDSS wagi użyteczności.	45
Tabela 15. Świadczenia medyczne uwzględnione w niniejszym opracowaniu (wariant analizy podstawowej lub wariant analizy wrażliwości).	49
Tabela 16. Koszty jednostkowe związane z podawaniem leków uwzględnionych w opracowaniu [37], [38], [42].	50
Tabela 17. Uwzględnione w opracowaniu wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) wg GUS.....	51
Tabela 18. Kalkulacja cen i limitu produktu Kesimpta®. Wartości zaokrąglone, w PLN. Nowa grupa limitowa.	52
Tabela 19. Koszt leków refundowanych z perspektywy płatnika publicznego.	53
Tabela 20. Roczne koszty leków stosowanych w programach B.29. i B.46. w wariancie z RSS.	53
Tabela 21. Roczne koszty leków stosowanych w programach B.29. i B.46. w wariancie bez RSS.....	54
Tabela 22. Zużycie świadczeń towarzyszących realizacji programu lekowego B.29. i B.46.....	56
Tabela 23. Sumaryczne koszty realizacji programów lekowych B.29. i B.46. w Polsce.....	56
Tabela 24. Wybrane wyniki uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji na temat kosztu leczenia wspomagającego pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Polsce.....	58
Tabela 25. Ocena kosztu leczenia wspomagającego stwardnienia rozsianego z perspektywy płatnika publicznego przy uwzględnieniu zasobów raportowanych w [77].	61
Tabela 26. Ocena średniego kosztu leczenia wspomagającego z perspektywy świadczeniobiorcy.	64
Tabela 27. Ocena kosztu pośredniego stwardnienia rozsianego przy uwzględnieniu zasobów raportowanych w [77].	66
Tabela 28. Scenariusze analizy wrażliwości.....	69
Tabela 29. Parametry i założenia analizy podstawowej.....	73
Tabela 30. Wyniki analizy podstawowej.	75
Tabela 31. Prawdopodobieństwo zdarzeń. Wariant z RSS.	104
Tabela 32. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny wag użyteczności (data ostatniej aktualizacji przeglądu: 19.08.2021).....	127
Tabela 33. Zidentyfikowane źródła informacji na temat wag użyteczności pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.....	132
Tabela 34. Ocena wpływu rzutu i konwersji do postaci SPMS na wagę użyteczności pacjentów z analizowanej populacji – wyniki przeglądu systematycznego.....	136
Tabela 35. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.....	140

Tabela 36. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 19.08.2021).	141
Tabela 37. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.	146

11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Udział pacjentów stosujących poszczególne leki w programie B.29. Dane z portalu „Statystyka NFZ” (2017 – 2019) oraz uchwał Rady NFZ za rok 2016 [56] i 2020 [72].	15
Rysunek 2. Schemat modelu Markowa.	30
Rysunek 3. Schematyczna prezentacja obliczeń dystrybucji EDSS w kolejnych cyklach na podstawie macierzy prawdopodobieństw przejść między stanami.	33
Rysunek 4. Schemat korekty macierzy przejść między stanami na podstawie wpływu danego leku na tempo progresji. Na przykładzie stanu EDSS=4.	35
Rysunek 5. Regresja liniowa wyników oceny kosztu leczenia wspomagającego z perspektywy płatnika publicznego.	63
Rysunek 6. Zestawienie wyników oceny kosztu leczenia wspomagającego z perspektywy płatnika publicznego.	63
Rysunek 7. Regresja wykładnicza wyników oceny kosztu leczenia wspomagającego z perspektywy świadczeniobiorcy.	65
Rysunek 8. Regresja liniowa wyników oceny kosztu pośredniego.	67
Rysunek 9. Koszty całkowite opieki standardowej z perspektywy społecznej.	67
Rysunek 10. Diagram tornado dla porównania z Tecfidera®. Wariant z RSS z perspektywy płatnika publicznego.	83
Rysunek 11. Diagram tornado dla porównania z Aubagio®. Wariant z RSS z perspektywy płatnika publicznego.	84
Rysunek 12. Diagram tornado dla porównania z octanem glatirameru. Wariant z RSS z perspektywy płatnika publicznego.	85
Rysunek 13. Diagram tornado dla porównania z Avonex®. Wariant z RSS z perspektywy płatnika publicznego.	86
Rysunek 14. Diagram tornado dla porównania z Rebif®. Wariant z RSS z perspektywy płatnika publicznego.	87
Rysunek 15. Diagram tornado dla porównania z Betaferon®. Wariant z RSS z perspektywy płatnika publicznego.	88
Rysunek 16. Diagram tornado dla porównania z Plegridy®. Wariant z RSS z perspektywy płatnika publicznego.	89
Rysunek 17. Diagram tornado dla porównania z Tecfidera®. Wariant z RSS z perspektywy wspólnej.	90
Rysunek 18. Diagram tornado dla porównania z Aubagio®. Wariant z RSS z perspektywy wspólnej.	91
Rysunek 19. Diagram tornado dla porównania z octanem glatirameru. Wariant z RSS z perspektywy wspólnej.	92
Rysunek 20. Diagram tornado dla porównania z Avonex®. Wariant z RSS z perspektywy wspólnej.	93
Rysunek 21. Diagram tornado dla porównania z Rebif®. Wariant z RSS z perspektywy wspólnej.	94
Rysunek 22. Diagram tornado dla porównania z Betaferon®. Wariant z RSS z perspektywy wspólnej.	95
Rysunek 23. Diagram tornado dla porównania z Plegridy®. Wariant z RSS z perspektywy wspólnej.	96
Rysunek 24. Diagram tornado dla porównania z Tecfidera®. Wariant z RSS z perspektywy społecznej.	97
Rysunek 25. Diagram tornado dla porównania z Aubagio®. Wariant z RSS z perspektywy społecznej.	98
Rysunek 26. Diagram tornado dla porównania z octan glatirameru. Wariant z RSS z perspektywy społecznej.	99
Rysunek 27. Diagram tornado dla porównania z Avonex®. Wariant z RSS z perspektywy społecznej.	100
Rysunek 28. Diagram tornado dla porównania z Rebif®. Wariant z RSS z perspektywy społecznej.	101
Rysunek 29. Diagram tornado dla porównania z Betaferon®. Wariant z RSS z perspektywy społecznej.	102
Rysunek 30. Diagram tornado dla porównania z Plegridy®. Wariant z RSS z perspektywy społecznej.	103
Rysunek 31. Krzywa akceptowalności z perspektywy płatnika publicznego.	105
Rysunek 32. Krzywa akceptowalności z perspektywy wspólnej.	106
Rysunek 33. Krzywa akceptowalności z perspektywy społecznej.	107
Rysunek 34. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA).	130
Rysunek 35. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.	144

12. ANEKS

12.1. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY JAKOŚCI ŻYCIA

Przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia źródeł informacji dotyczących wag użyteczności uwzględnionych stanów zdrowia.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (dostęp przez embase.com), MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44], zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (Polska Bibliografia Lekarska), oraz dodatkowo przeszukano zasoby superbazy DIMDI (głównie bazę raportów HTA; www.dimdi.de), portale internetowe AOTMiT (www.aotm.gov.pl) i zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych (por. rozdział 6.2.).

Zaprojektowano przegląd z możliwością identyfikacji źródeł informacji na temat wag użyteczności pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Przeszukanie przeprowadzono pod kątem znalezienia informacji na wag użyteczności pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, u których w trakcie stosowania porównywanych technologii wystąpiły zdarzenia związane z punktami końcowymi oceny skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii (w tym przede wszystkim zmiana EDSS, wystąpienie rzutów choroby, wystąpienie uwzględnionych w opracowaniu działań niepożądanych analizowanych leków).

Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

- pierwotne źródło informacji na temat wagi użyteczności pacjentów ze stwardnieniem rozsianym ze szczególnym uwzględnieniem wpływu EDSS oraz rzutu choroby (uwzględnionych wyników zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii) na wagę użyteczności, a także przy preferencyjnym wykorzystaniu źródeł dotyczących pacjentów z Polski;
- wtórne opracowania (w tym analizy ekonomiczne) zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych badań pierwotnych, dodatkowe źródła informacji na temat wag użyteczności zdefiniowanych powyżej, wyniki konwersji metod pośrednich (analizę regresji/mapowanie dowolnego kwestionariusza na wagi użyteczności), syntezę ilościową zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo założenia dotyczące wag użyteczności pacjentów z analizowanej populacji;
- pełnotekstowa publikacja.

Kryteria wykluczenia z przeglądu:

- pierwotne źródła nie zawierające informacji na temat wag użyteczności (np. badania przeprowadzonego kwestionariuszem SF-36 nie podające wyników jego konwersji do wag użyteczności – przy dostępie do badań bezpośrednio raportujących wagi użyteczności, w opracowaniu nie przeprowadzono konwersji zagregowanych wyników takich kwestionariuszy oceny jakości życia do wag użyteczności, ze względu na ograniczenia dostępnych metod),
- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji, newralgicznych założeń/wniosków dotyczących wag użyteczności lub syntezy ilościowej (w przypadku włączenie do niniejszego przeglądu wszystkich źródeł pierwotnych uwzględnionych w odnalezionym wtórnym opracowaniu),
- analizy ekonomiczne bez konwersji wyników metod pośrednich i własnych założeń autorów analiz w zakresie oceny jakości życia (w przypadku identyfikacji źródeł pierwotnych),
- niestandardowe oceny jakości życia,
- wyniki walidacji opracowanych wcześniej metod pomiaru oceny jakości życia,
- badania mające na celu mapowanie pomiędzy różnymi kwestionariuszami oceny jakości życia,
- nieadekwatna populacja (np. tylko pacjenci z bólem, tylko pacjenci z poważną spastycznością),
- abstrakt konferencyjny/plakat – brak pełnotekstowej publikacji.

W ramach kwalifikacji źródeł informacji do przeglądu, zaplanowano zastosowanie sekwencji proponowanej przez AOTMiT [1], tj. w pierwszej kolejności zaplanowano włączenie wag użyteczności określonymi metodami pośrednimi (strategia 1a), a w przypadku ich braku – określonymi metodami bezpośrednimi (strategia 1b). W przypadku braku źródeł informacji dotyczących metod pośrednich i bezpośrednich uwzględniono wyniki mapowania kwestionariuszy lub konwersji zagregowanych wyników innych kwestionariuszy na wagi użyteczności.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie stan zdrowia, punkty końcowe i metodę oceny jakości życia.

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim oraz polskim w przypadku bazy *Polska Bibliografia Lekarska*).

Przy przeszukaniu portalu embase.com nie uwzględniono bazy MEDLINE (uwzględniono unikatowe rekordy pochodzące z EMBASE); przeszukanie MEDLINE przeprowadzono poprzez PubMed.

Na uwagę zasługuje, że w przypadku identyfikacji wtórnego źródła informacji (analiza ekonomiczna) wykorzystującego badanie nie odnalezione w ramach głównego przeszukania (dane z badania pierwotnego bez modyfikacji i dodatkowych założeń), wtórne opracowanie wykluczano z przeglądu odnosząc się wyłącznie do badania pierwotnego (badanie wskazywano wówczas jako odnalezione w ramach przeszukania bibliografii w ramach oceny pełnych tekstów zidentyfikowanych badań).

Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

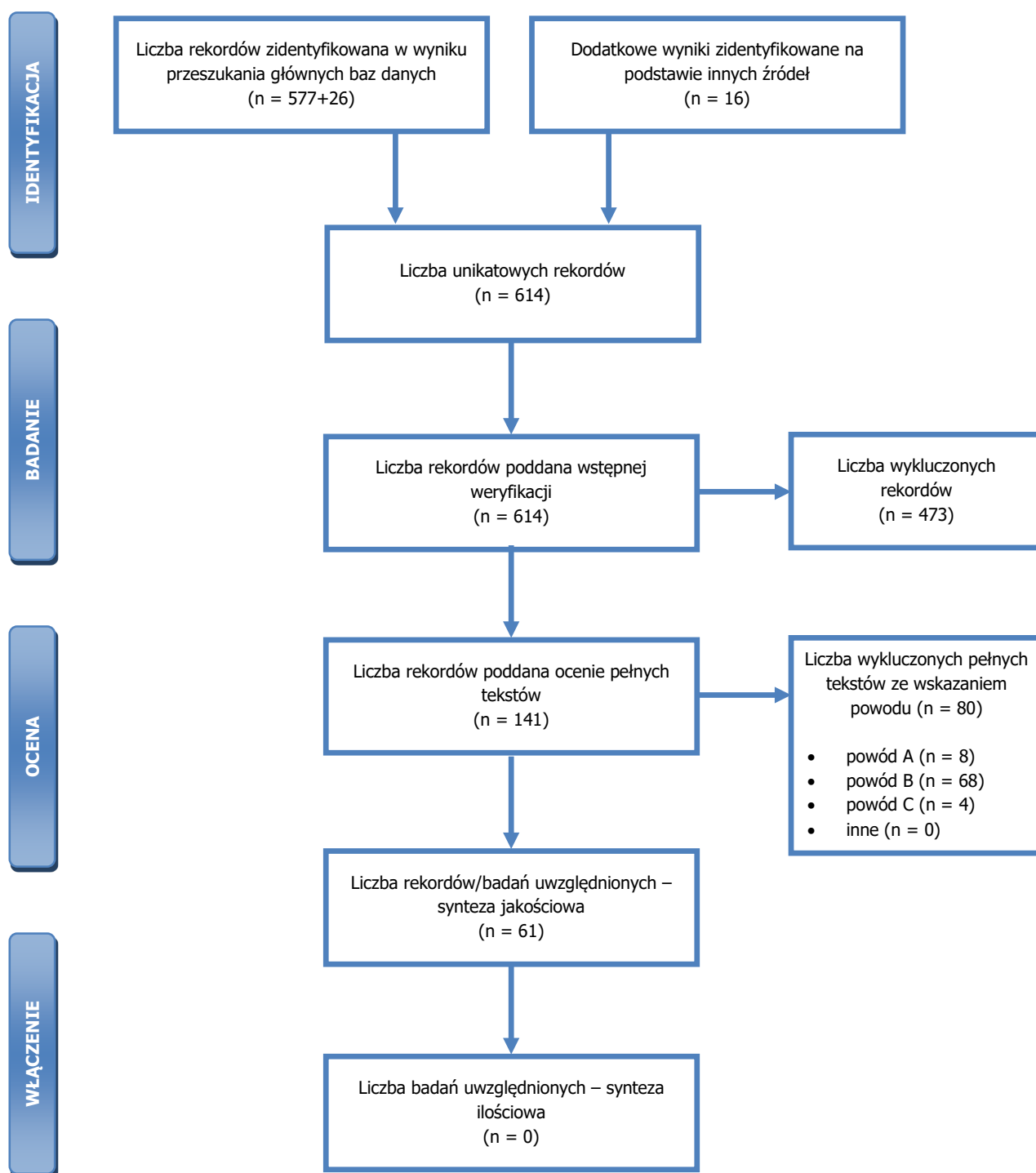
Tabela 32. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny wag użyteczności (data ostatniej aktualizacji przeglądu: 19.08.2021).

	Kwerendy (21.04)	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase
#1	Populacja PubMed: "multiple sclerosis"[MeSH] OR "multiple sclerosis"[tiab] EMBASE: 'multiple sclerosis'/exp/mj OR 'multiple sclerosis':ab,ti	89 261	134 511
#2	Punkty końcowe qaly OR quality OR (quality adjusted life) OR (quality AND (life OR wellbeing)) OR (health gain) OR disutility OR hrqol OR ((state OR health OR health state) AND (utility OR utilities))	2 391 647	915 777
#3	Metody oceny hui OR (standard gamble) OR (linear AND (analog* OR visual) AND scale) OR vas OR (euro qol) OR (euro qual) OR eq-5d OR eq5d OR eq 5d OR euroqol OR euroqual OR sf36 OR (sf 36) OR (short form 36) OR (shortform 36) OR sf 6d OR (short form 6d) OR tto OR (time AND (trade off OR tradeoff)) OR (person AND (trade off OR tradeoff))	145 911	11 225
#4	Wynik przeszukania z limitem dla embase.com: PubMed: #3 AND #2 AND #1 EMBASE: #3 AND #2 AND #1 AND ([embase]/!im NOT [medline]/!im)	577	26
Suma rekordów		603	
Liczba unikatowych rekordów:		598	
Dodatkowe źródła informacji zidentyfikowane: 1) w trakcie przeglądu Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [44] oraz Cochrane Library (tylko: Technology Assessments i Economic Evaluations) dla składowych wyrażeń z zapytania #1, Polskiej Bibliografii Lekarskiej, GBL (hasło: „STWARDNIENIE ROZSIANE” z hasłem głównym „JAKOŚĆ ŻYCIA”), 2) w trakcie przeszukania portali publikujących raporty HTA i/ albo wyniki analiz ekonomicznych, oraz 3) w trakcie przeszukania bibliografii badań włączonych do oceny pełnych tekstów*:		16	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o tytuły/streszczenia:		614	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		141	
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie**:	80	
	wtórne opracowanie nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu (powód A):	8 DOI: 10.1007/s40273-021-01023-8, 10.1007/s10198-019-01068-9, 10.1016/j.clinthera.2017.01.028, 10.3109/09638288.2015.1106592,	

	Kwerendy (21.04)	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase
		10.1016/j.nrl.2015.03.014, 10.1007/s11136-013-0604-5, 10.1177/0269215513488608, 10.3389/fpubh.2021.675523	
	z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo braku możliwości ich ekstrakcji (powód B):	68 DOI: 10.1007/s11136-021-02802-8, 10.1177/0272989X20951782, 10.1136/bmjspcare-2020-002604, 10.1177/1352458520958369, 10.15844/pedneurbriefs-34-14, 10.1186/s12883-019-1495-z, 10.1186/s12955-019-1205-y, 10.1016/j.msard.2019.01.049, 10.3988/jcn.2019.15.1.77, 10.1080/13696998.2018.1560750, 10.1016/j.jval.2018.03.019, 10.1371/journal.pone.0204681, 10.1017/S0266462318000557, 10.1111/ene.13786, 10.1177/2055217318783352, 10.1016/j.msard.2018.07.013, 10.1080/13696998.2018.1427100, 10.1186/s12955-017-0828-0, 10.17712/nsj.2017.4.20170273, 10.1177/1352458517735188, 10.1080/13696998.2017.1373653, 10.1002/brb3.725, 10.1177/0272989X17705637, 10.1177/2381468317692806, 10.1002/brb3.559, 10.1159/000449413, 10.1136/postgradmedj-2016-134071, 10.1007/s11136-016-1347-x, 10.1007/s11136-016-1303-9, 10.1111/nmo.12833, 10.1097/MRR.000000000000157, 10.2147/PROM.S96956, 10.1186/s13063-015-1016-3, 10.1016/j.clineuro.2015.08.023, 10.1016/j.msard.2015.07.014, 10.1016/j.jpsychires.2015.05.008, 10.1016/j.neurol.2014.09.005, 10.2217/nmt.14.44, 10.1016/j.clinthera.2014.08.013, 10.3109/00207454.2014.937002, 10.1007/s40273-014-0167-5, 10.1007/s10198-013-0537-5, 10.1111/ane.12202, 10.2147/MDER.S52590, 10.1007/s40271-013-0028-x, 10.1186/1477-7525-11-105, 10.1136/bmjopen-2013-002798, 10.1136/jnnp-2012-303816, 10.1097/JNN.0b013e31828a4161, 10.1016/j.jval.2012.07.007, 10.2165/11592160-00000000-00000, 10.1177/0272989X11427761, 10.1177/1352458511429319, 10.1007/s11136-011-9899-2, 10.1007/s00415-010-5894-8, 10.1186/1477-7525-8-117, 10.1007/s11136-010-9725-2, 10.1007/s11136-010-9602-z, 10.2165/00019053-200826100-00005, 10.2190/PM.37.4.h, 10.1016/j.healthpol.2007.05.004, 10.1177/1352458505070660, 10.1097/00005650-200411000-00014, 10.1093/qjmed/hch105, 10.1100/tsw.2004.128, 10.1191/0269215503cr602oa, 10.1136/bmj.314.7094.1580, 10.1177/13524585211035948 PMID: 33212456	
	z powodu nieprawidłowej populacji lub stanu klinicznego (powód C):	4 DOI: 10.1016/j.msard.2021.102756, 10.1016/j.msard.2017.01.002, 10.1111/ane.12139, 10.1080/09286580601139212	
	inne:	0	

	Kwerendy (21.04)	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase
	Liczba rekordów (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:	61	

* przedstawiono wyniki po eliminacji na etapie streszczeń; ** tekst mógł zostać odrzucony z kilku powodów.



Rysunek 34. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA).

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano łącznie 60 publikacji oraz informacje z jednego nieopublikowanego źródła (łącznie 61 rekordów). Szczegółowe informacje na temat odnalezionych źródeł informacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Zidentyfikowane źródła informacji na temat wag użyteczności pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Badanie	Metody / populacja pacjentów	Opis podstawowych wyników i wniosków	Ograniczenia związane z implementacją do modelu
Kobelt 2006 [91]- [100], [101]	Kwestionariusz EQ-5D; wyniki badania osobno raportowane dla poszczególnych państw; sumarycznie włączono kilkanaście tysięcy pacjentów (od kilkuset do 3 tys. w ramach jednej analizy)	Oceniono wpływ wyłącznie stopnia niepełnosprawności (EDSS) na użyteczność; raportowano wyniki łącznie dla wszystkich postaci stwardnienia rozsianego	Brak oceny: wpływu postaci choroby na użyteczności, wpływu rzutu choroby na użyteczność; brak zakresów zmienności dla raportowanych danych (najczęściej na wykresach) wag użyteczności; populacja inna niż polska
Fisk 2005 [102]	Kwestionariusz EQ-5D, HUI-3, SF-6D; 187 pacjentów z Austrii, 40% RRSM	Oceniono wpływ wyłącznie stopnia niepełnosprawności (EDSS) na użyteczność; raportowano wyniki łącznie dla wszystkich postaci stwardnienia rozsianego	Brak oceny: wpływu postaci choroby na użyteczności, wpływu rzutu choroby na użyteczność; brak zakresów zmienności dla raportowanych wag użyteczności (dostępne na wykresie); populacja inna niż polska
Grima 2000 [103]	Kwestionariusz HUI-2; 195 pacjentów z Kanady, 100% RRMS	Oceniono wpływ stopnia niepełnosprawności (EDSS) i wystąpienia rzutu na użyteczność, ale tylko dla EDSS≤6	Brak oceny: wpływu postaci choroby na użyteczności (populacja tylko z RRMS) i brak danych dotyczących pacjentów z EDSS >6; populacja inna niż polska
Henriksson 2001 [104], [105]	Ocena VAS; 413 pacjentów ze Szwecji, 34% RRMS	Oceniono wpływ grup pacjentów z różnymi stopniami niepełnosprawności (EDSS) [104] i wpływ rzutu [105]	Brak oceny: wpływu postaci choroby na użyteczności; osobna ocena wpływu EDSS i rzutu; brak zakresów zmienności dla raportowanych danych; szerokie grupy EDSS; populacja inna niż polska
TRIBUNE [106], [107], [108]	Kwestionariusz EQ-5D; wyniki badania osobno raportowane dla poszczególnych państw; kilkuset pacjentów z każdego państwa; średnio ¾ pacjentów z RRMS	Oceniono wpływ stopnia niepełnosprawności (EDSS) i wystąpienia rzutu na użyteczność	Osobna ocena wpływu EDSS i rzutu; brak oceny wpływu SPMS; szerokie grupy EDSS; populacja inna niż polska
Moore 2004 [109]	Kwestionariusz HUI-2; 114 pacjentów z Kanady, 62% RRMS	Oceniono wpływ grup pacjentów z różnymi stopniami niepełnosprawności (EDSS)	Brak oceny: wpływu postaci choroby na użyteczności, wpływu rzutu choroby na użyteczność; populacja inna niż polska
Parkin 2000 [110]	Kwestionariusz EQ-5D; 102 pacjentów z Wielkiej Brytanii, 100% RRMS	Oceniono wpływ: grup pacjentów z różnymi stopniami niepełnosprawności (EDSS), rzutu i leczenia interferonem	Brak oceny wpływu postaci choroby na użyteczności;; brak zakresów zmienności dla raportowanych danych; szerokie grupy EDSS; populacja inna niż polska
Prosser 2003 [111]	Metoda SG; 62 pacjentów ze Stanów Zjednoczonych; 100% RRMS	Oceniono wpływ grup pacjentów z różnymi stopniami niepełnosprawności (EDSS)	Brak oceny: wpływu postaci choroby na użyteczności, wpływu rzutu choroby na użyteczność; populacja inna niż polska; brak zakresów zmienności dla raportowanych danych (na wykresie);
Putzki 2009 [112]	Kwestionariusz EQ-5D i ocena VAS; 1157 pacjentów z Niemiec, 100% RRMS	Oceniono wpływ stopnia niepełnosprawności (EDSS); zgrupowano pacjentów z EDSS>6,5	Brak oceny: wpływu postaci choroby na użyteczności, wpływu rzutu choroby na użyteczność; populacja inna niż polska; dane na wykresie

Badanie	Metody / populacja pacjentów	Opis podstawowych wyników i wniosków	Ograniczenia związane z implementacją do modelu
Tappenden 2009 [113]	Kwestionariusz HUI-3; 813 pacjentów z Kanady; brak danych w zakresie postaci choroby pacjentów	Oceniono wpływ grup pacjentów z różnymi stopniami niepełnosprawności (EDSS); poczyniono założenia w zakresie utraty użyteczności w wyniku rzutu	Brak oceny: wpływu postaci choroby na użyteczności, wpływu rzutu choroby na użyteczność (empirycznie potwierdzonego); populacja inna niż polska; dane na wykresie;
Fogarty 2013 [114]	Kwestionariusz EQ-5D-5L (standardowy – 3L); 214 pacjentów z Irlandii, 53% z RRMS	Oceniono wpływ stopnia niepełnosprawności (EDSS)	Brak oceny: wpływu postaci choroby na użyteczności, wpływu rzutu choroby na użyteczność; populacja inna niż polska
Łabuz-Roszak 2013 [115]	Kwestionariusz EQ-5D i ocena VAS; 61 pacjentów z Polski; 42/61 z RRMS	Istotny wpływ na użyteczność: EDSS, zastosowanego leczenia i wieku	Nie raportowano wystandaryzowanych wyników użyteczności; brak raportowania wyników ilościowych oceny: wpływu stopnia niepełnosprawności na użyteczność i wpływu postaci choroby na użyteczności; brak oceny wpływu rzutu choroby na użyteczność
Péntek 2012 [116]	Kwestionariusz EQ-5D i ocena VAS; 68 pacjentów z Węgier; 55/68 z RRMS	Oceniono wpływ stopnia niepełnosprawności (EDSS) i wystąpienia rzutu, ale tylko dla EDSS≤6,5	Brak oceny: wpływu postaci choroby na użyteczności; osobna analiza wpływu rzutu i EDSS; dane tylko na wykresie; brak zakresów zmienności; populacja inna niż polska
Mitosek-Szewczyk 2014 [117]	Kwestionariusz EQ-5D i ocena VAS; 3521 pacjentów z Polski; 74% pacjentów z RRMS	Wstępne wyniki - istotny wpływ na wagę użyteczności dla czasu od zdiagnozowania choroby (ocena wszystkich aspektów w przygotowaniu)	Brak raportowania wyników dotyczących wpływu: EDSS, rzutu choroby postaci choroby i innych czynników na wagi użyteczności
Kohn 2014 [118]	Kwestionariusz EQ-5D; 3044 pacjentów ze Stanów Zjednoczonych (dane z Rejestrów); brak oceny postaci choroby	Oceniono wpływ stopnia niepełnosprawności (PDDS)	Brak oceny: wpływu postaci choroby na użyteczności, wpływu rzutu choroby na użyteczność; inna skala oceny niepełnosprawności; (PDDS) populacja inna niż polska
Kwiatkowski 2014 [119]	Ocena VAS; 41 pacjentów z Francji otrzymujących ofatumumab	Oceniono różnice pomiędzy grupami pacjentów z różnymi stopniami niepełnosprawności (EDSS)	Brak oceny: wpływu postaci choroby na użyteczności, wpływu rzutu choroby na użyteczność; populacja inna niż polska
Chruzander 2014 [120]	Kwestionariusz EQ-5D i ocena VAS; 166 pacjentów ze Szwecji obserwowanych przez 10 lat; 48% z RRMS	Tendencje obrazujące wpływ zakwalifikowania pacjenta do analizowanych grup stopnia niepełnosprawności na wagi użyteczności; brak istotności statystycznej	Brak oceny: wpływu poszczególnych stopni niepełnosprawności na użyteczność; wpływu postaci choroby na użyteczności, wpływu rzutu choroby na użyteczność; populacja inna niż polska
Tosh 2014 [121]	Kwestionariusz EQ-5D i mapowanie do SF-6D; 120 pacjentów; ocena wpływu ćwiczeń na wagi użyteczności	Brak wyników i wniosków dotyczących niniejszego problemu decyzyjnego	Brak oceny: wpływu poszczególnych stopni niepełnosprawności na użyteczność; wpływu postaci choroby na użyteczności, wpływu rzutu choroby na użyteczność;; populacja inna niż polska

Badanie	Metody / populacja pacjentów	Opis podstawowych wyników i wniosków	Ograniczenia związane z implementacją do modelu
DEFINE/CONFIRM [122], [123]	Kwestionariusz EQ-5D i ocena VAS; ocena jakości życia w trakcie randomizowanych badań klinicznych dla dimetylu fumaranu; 100% RRMS	Oceniono wpływ rzutu choroby i zastosowanego leczenia na wagi użyteczności	Brak oceny: wpływu poszczególnych stopni niepełnosprawności na użyteczność; wpływu postaci choroby na użyteczności; populacja inna niż polska
Reese 2013 [124]	Kwestionariusz EQ-5D i ocena VAS; 144 pacjentów z Niemiec	Istotny wpływ postaci choroby na wagę użyteczności; istotny wpływ EDSS na wagę użyteczności (tylko EDSS $\leq 6,5$)	Brak oceny: wpływu rzutu na użyteczność; wpływu postaci choroby na użyteczności (brak adjustacji wobec innych charakterystyk przy raportowanych wynikach dla grup pacjentów); dane raportowane na wykresie w zakresie różnych grup EDSS (tylko EDSS $\leq 6,5$); populacja inna niż polska
Acaster 2013 [125]	Kwestionariusz EQ-5D; 200 opiekunów pacjentów ze stwardnieniem rozsianym; 25% pacjentów z RRMS	Istotny wpływ opieki nad pacjentem na wagę użyteczności opiekunów; zależny od PDSS	Inna skala oceny niepełnosprawności (PDSS); populacja opiekunów głównie pacjentów z innymi postaciami choroby niż RRMS; populacja inna niż polska
Jones 2013 [126]	Kwestionariusz EQ-5D; 4516 pacjentów z Wielkiej Brytanii (dane z rejestru);	Oceniono wpływ postaci choroby, stopnia niepełnosprawności i czynników socjoekonomicznych	brak adjustacji wobec innych charakterystyk przy raportowanych wynikach dla grup pacjentów; populacja inna niż polska; brak oceny/raportowania wpływu rzutu choroby i poszczególnych stopni niepełnosprawności na wagi użyteczności
Orme 2007 [127]	Kwestionariusz EQ-5D; 2048 pacjentów z Wielkiej Brytanii; wielokierunkowa analiza regresji;	Oceniono wpływ postaci choroby, stopnia niepełnosprawności wg EDSS, rzutu choroby (przed pomiarem) i innych czynników.	Populacja inna niż polska
DECIDE [128]	Kwestionariusz EQ-5D; Ocena jakości życia przeprowadzona w ramach badania klinicznego DECIDE	Wyższa waga użyteczności po zastosowaniu daklizumabu w odniesieniu do Avonex®	Brak raportowania odpowiednich wyników, które mogłyby zostać uwzględnione w modelu (na rysunku tylko dane zależne od interwencji)
Lee 2017 [129]	Kwestionariusz EQ-5D; 260 pacjentów z USA (badanie przekrojowe);	Wyższa waga użyteczności po zastosowaniu dimetylu fumaranu w odniesieniu do interferonów	Brak oceny: wpływu poszczególnych stopni niepełnosprawności na użyteczność; wpływu postaci choroby na użyteczności; populacja inna niż polska; brak raportowania dokładnych wartości
González 2016 [130]	Ocena jakości życia przeprowadzona w ramach badań dla alemtuzumabu	Wyższa waga użyteczności po zastosowaniu alemtuzumabu w odniesieniu do interferonów	Brak oceny: wpływu poszczególnych stopni niepełnosprawności na użyteczność; wpływu postaci choroby na użyteczności; populacja inna niż polska; brak raportowania dokładnych wartości; dane zależne od interwencji
Versteegh 2016 [131]	Estymacja wag użyteczności na podstawie dostępnych informacji z wykorzystaniem różnych metod mapowania	Istotny wpływ zarówno analizowanych stanów klinicznych (wg EDSS i ciężkości rzutu) jak i metod estymacji wag użyteczności	Brak oceny: wpływu poszczególnych stopni niepełnosprawności na użyteczność (dane dotyczą innych stanów EDSS niż w modelu); wpływu postaci

Badanie	Metody / populacja pacjentów	Opis podstawowych wyników i wniosków	Ograniczenia związane z implementacją do modelu
	i/lub różnych zestawów referencyjnych do oceny użyteczności kwestionariuszem EQ-5D		choroby na użyteczności; populacja inna niż polska; założenie braku wpływu EDSS na wagę użyteczności rzutu (waga użyteczności rzutu choroby taka sama niezależnie od stopnia progresji)
Ahmad 2016 [132]	Kwestionariusz EQ-5D; 2022 pacjentów z Australii	Waga użyteczności zależy od stopnia zaawansowania choroby	Brak oceny: wpływu poszczególnych stopni niepełnosprawności na użyteczność (dane dotyczą innych stanów EDSS niż w modelu); wpływu postaci choroby na użyteczności; populacja inna niż polska;
Brola 2016 [133]	Kwestionariusz EQ-5D; 2385 pacjentów z Polski	Średnia waga użyteczności $0,72 \pm SE 0,24$; zaobserwowano istotne różnice w wadze użyteczności w zależności od następujących charakterystyk respondentów (asocjacja): wieku ($>$ lub $<$ niż 40 lat), okresu trwania choroby ($>$ lub $<$ niż 10 lat), stopnia zaawansowania choroby (łagodna postać vs. umiarkowana lub poważna), obecności leczenia w programach lekowych i posiadania pracy	Brak raportowania wyników dotyczących wpływu: EDSS, rzutu choroby postaci choroby i innych czynników na wagi użyteczności
Hawton 2016 [134]	Kwestionariusz EQ-5D, SF-6D; 1406 pacjentów z Wielkiej Brytanii (analiza rejestru)	zaobserwowano istotne różnice w wadze użyteczności w zależności od następujących charakterystyk respondentów (asocjacja; niezależne czynniki): postać choroby, EDSS, czasu od diagnozy	Brak oceny: wpływu poszczególnych stopni niepełnosprawności na użyteczność (dane dotyczą innych stanów EDSS niż w modelu – brak danych dla RRMS z EDSS >6); populacja inna niż polska;
Mäurer 2016 [135]	Analiza post-hoc badań dla teriflunomidu, kwestionariusz SF-6D	Zaobserwowano istotny wpływ rzutu choroby na wagę użyteczności	Brak oceny: wpływu poszczególnych stopni niepełnosprawności na użyteczność (dane dotyczą innych stanów EDSS niż w modelu); wpływu postaci choroby na użyteczności; populacja inna niż polska;
DEFENSE [137]	Przekrojowa analiza obciążenia społecznego (koszty, jakość życia, EQ-5D-3L) spowodowanego stwardnieniem rozsianym w Finlandii	Średnia waga użyteczności $0,64$; waga użyteczności zależy od stopnia zaawansowania choroby; zaobserwowano istotny wpływ rzutu choroby na wagę użyteczności ($-0,064$)	Brak raportowania wyników umożliwiających ich wykorzystanie w analizie; populacja inna niż polska;
Afolabi 2017 [136]	Analiza danych EQ-5D-3L uzyskanych w ramach badania klinicznego dla kladrybiny	Wpływ rzutu na indeks EQ-5D: $-0,13$	Brak raportowania wyników dotyczących wpływu: EDSS, rzutu choroby postaci choroby i innych czynników na wagi użyteczności; Populacja inna niż polska
SELECT [138]	Kwestionariusz EQ-5D; Ocena jakości życia przeprowadzona w ramach badania klinicznego SELECT	Wyższa waga użyteczności po zastosowaniu daklizumabu w odniesieniu do placebo; zaobserwowano wpływ na wagę użyteczności: czasu od rzutu choroby, liczby rzutów choroby i progresję choroby	Brak raportowania odpowiednich wyników, które mogłyby zostać uwzględnione w modelu (na rysunku tylko dane zależne od interwencji)

Badanie	Metody / populacja pacjentów	Opis podstawowych wyników i wniosków	Ograniczenia związane z implementacją do modelu
Takemoto 2015 [139]	Kwestionariusz EQ-5D; 210 pacjentów z Brazylii	Waga użyteczności zależy od stopnia zaawansowania choroby, wieku, czasu od diagnozy, obecności rzutu choroby i czynników społecznych	Brak oceny: wpływu poszczególnych stopni niepełnosprawności na użyteczność (dane dotyczą innych stanów EDSS niż w modelu); populacja inna niż polska;
Goodwin 2015 [140]	Przedstawienie wag użyteczności (konwersja) dla kwestionariusza specyficznego dla choroby; 169 przedstawicieli populacji ogólnej UK oceniali preferencję poszczególnych stanów metodą TTO; porównanie m.in. z EQ-5D-3L	Zaobserwowano istotny wpływ rzutu i konwersji do SPMS	Brak oceny: wpływu poszczególnych stopni niepełnosprawności na użyteczność (dane dotyczą innych stanów EDSS niż w modelu); populacja inna niż polska;
Selmaj 2017 [81]	Ocena jakości życia kwestionariuszem EQ-5D-3L wśród 411 pacjentów z Polski	Zaobserwowano wpływ EDSS na wysokość wagi użyteczności przy porównaniu różnych grup pacjentów w danym stanie EDSS	Brak korekty względem czynników zakłócających; słaba korelacja EDSS z wagami użyteczności (prawdopodobna przyczyna: czynniki zakłócające)
Visser 2021 [145]	Internetowe badanie przekrojowe 182 pacjentów ze stwierdzeniem rozсіяnym z kilku krajów, EQ-5D-5L	Zaobserwowano wpływ EDSS, postaci choroby, wieku w momencie badania i wieku diagnozy na wagi użyteczności	Brak wszystkich danych możliwych do implementacji do modelu;
Hernandez 2021 [146]	Ocena czynników predykcyjnych wag użyteczności, SF-6D	Zaobserwowano wpływ na wagi użyteczności dla: rzutu choroby, EDSS i wyników testów sprawnościowych	Brak wszystkich danych możliwych do implementacji do modelu;
Campbell 2020 [147]	Ocena czynników predykcyjnych wag użyteczności, SF-6D	Zaobserwowano wpływ na wagi użyteczności dla: EDSS, charakterystyk pacjentów i czynników socjodemograficznych	Brak wszystkich danych możliwych do implementacji do modelu;
Purmonen 2019 [148]	Badanie przekrojowe wśród pacjentów z Finlandii, EQ-5D	Zaobserwowano wpływ na wagi użyteczności dla: stopnia niepełnosprawności i postaci choroby	Brak wszystkich danych możliwych do implementacji do modelu;
Eriksson 2019 [149]	Badanie przekrojowe, wielonarodowe, EQ-5D-3L	Zaobserwowano wpływ na wagi użyteczności dla: stopnia niepełnosprawności i postaci choroby	Brak wszystkich danych możliwych do implementacji do modelu;
ACLEPIOS I i II	Kwestionariusz EQ-5D wśród uczestników badania dla wnioskowanej technologii	Dane dla EDSS <6; oceniono wpływ różnych czynników na jakość życia	Brak danych dla EDSS>6

Tabela 34. Ocena wpływu rzutu i konwersji do postaci SPMS na wagę użyteczności pacjentów z analizowanej populacji – wyniki przeglądu systematycznego.

Badanie	Spadek użyteczności / utrata QALY
Wpływ rzutu	
Grima 2000 [103]	Spadek użyteczności od około 0,06 do 0,10 (średnio około 0,07-0,08)

Badanie	Spadek użyteczności / utrata QALY
Kobelt 2000 [105]	0,021 (utrata QALY)
UK MS [127]	0,071 rocznie (ogólny spadek użyteczności w okresie badania po wystąpieniu rzutu ~ utrata QALY)
Parkin 2000 [110]	Spadek użyteczności o 0,468 w okresie trwania rzutu
Tappenden 2009 [113] / Prosser 2003 [111]	Spadek użyteczności o 0,22 w okresie trwania rzutu
Péntek 2012 [116]	0,040 (ogólny spadek użyteczności przy rzucie w okresie ostatnich 12 miesięcy ~ utrata QALY)
DEFINE [122]	0,03 – 0,05 (utrata QALY w okresie do 2 lat obserwacji)
DEFENSE [137]	0,064
Versteegh 2016 [131]	nawet do 0,23, ale istotnie zależy od stopnia ciężkości rzutu i metody kalkulacji wagi użyteczności
Hawton 2016 [134]	0,076 (EQ-5D); 0,052 (SF-6D)
Mäurer 2016 [135]	0,030 – 0,034 w zależności od obecności powikłań; 0,025 – 0,050 w zależności od konieczności hospitalizacji; 0,029 – 0,033 w zależności od konieczności zastosowania dożylnych steroidów
SELECT [138]	0,09 – 0,10
Afolabi 2017 [136]	0,13
Takemoto 2015 [139]	0,027 (bez adiustacji względem czynników zakłócających -tylko asocjacja; badanie przekrojowe)
Goodwin 2015 [140]	0,075 (rzut w ciągu ostatnich 6 mies.)
Hernandez 2021 [146]	0,0243 (SE=0,0109; rzut w ciągu ostatnich 6 mies.)
Wpływ konwersji do SPMS	
Reese 2013 [124]	0,190 (bez adiustacji względem czynników zakłócających)
Jones 2013 [126]	0,129 (bez adiustacji względem czynników zakłócających)
UK MS [127]	0,045 (z adiustacją względem czynników zakłócających)
Brola 2016 [133]	0,030 (bez adiustacji względem czynników zakłócających -tylko asocjacja; badanie przekrojowe)
Hawton 2016 [134]	EQ-5D: 0,021; SF-6D: 0,22 (EDSS=6; bez adiustacji względem czynników zakłócających)
Takemoto 2015 [139]	0,195 (bez adiustacji względem czynników zakłócających -tylko asocjacja; badanie przekrojowe)
Goodwin 2015 [140]	0,12

12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH

Mając na uwadze ograniczenia modelu, przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia analogicznego porównania ekonomicznego.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (dostęp przez embase.com), MEDLINE (dostęp przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb; zasoby aktualizowane do marca 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta>), ISPOR Scientific Presentation Database, *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44], *Pharmacoeconomics Open* (link.springer.com/journal/41669), *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology* (www.pharmacoeconomics.ru), *Journal of Health Policy & Outcomes Research* (www.jhpor.com/), *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways*, *The Open Pharmacoeconomics & Health Economics Journal*, Web of Knowledge, zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL; *Polska Bibliografia Lekarska*), bazę raportów HTA przy DIMDI (www.dimdi.de), portal AOTMiT oraz portale internetowe zagranicznych agencji oceny technologii medycznych, w tym m.in.: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Wielka Brytania, *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy, *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja, *Belgian Health Care Knowledge Centre* (KCE), Belgia, *National Center for Pharmacoeconomics* (NCPE), Irlandia, *State Institute for Drug Control* (SUKL), Czechy.

W opracowaniu uwzględniono publikacje dotyczące oceny farmakoekonomicznej stosowania wnioskowanej technologii w leczeniu stwardnienia rozsianego (por. rozdział 2.3.).

Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wyników analizy ekonomicznej, zgodnie z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej przedstawianej przez Drummond i wsp. [2] zastosowania wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu,
- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/lub dodatkowe źródła informacji na temat samych kosztów lub zarówno kosztów jak i efektów klinicznych zastosowania porównywanych technologii medycznych.

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub opisu ograniczeń włączonych badań,
- analizy ekonomiczne uwzględniające pacjentów z istotnie innej populacji od wnioskowanej (brak stwierdzenia rozsianego),
- analizy ekonomiczne niezawierające wnioskowanej interwencji (brak ofatumumabu),
- inne badania niespełniające kryteriów analizy ekonomicznej.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób. Kryteria wyszukiwania obejmowały interwencję, populację oraz punkty końcowe (koszt, wynik zdrowotny zgodny z problemem zdrowotnym) i typ badania (zgodna z definicją Drummond i wsp. [2] analiza ekonomiczna).

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim lub polskim w przypadku GBL).

W opracowaniu wykorzystano filtr dla analiz ekonomicznych opracowany przez analityków tworzących *National Health Service Economic Evaluation Database* (NHS EED) i uważany za jeden z najbardziej czułych tego typu narzędzi. W opracowaniu uwzględniono opublikowane tłumaczenie filtra NHS EED (zaprojektowanego do przeszukiwania baz OVIDSP) na kwerendę PubMed [51] oraz własne tłumaczenie na kwerendę bazy EMBASE (dostęp przez www.embase.com).

W trakcie przeszukania CRD uwzględniono tylko zasoby NHS EED (wykorzystujące filtr uwzględniony w opracowaniu przy przeszukaniu OVIDSP) oraz zasoby bazy HTA. Pominięto tym samym bazę DARE, tj. *Database of Abstracts of Reviews of Effects*, ze względu na charakter rekordów w niej uwzględnionych – przeglądy systematyczne.

Przy przeszukaniu portalu embase.com nie uwzględniono bazy MEDLINE (uwzględniono unikatowe rekordy pochodzące z EMBASE); przeszukanie MEDLINE przeprowadzono poprzez PubMed.

Na uwagę zasługuje fakt, że ze względu na obecność wyrażeń Emtree w miejsce Mesh w bazie EMBASE, w opracowaniu wykorzystano sugerowane przez pliki pomocy i przeglądarkę Emtree tłumaczenia wyrażeń Mesh (przeprowadzono przeszukanie o nieznacznie niższej dokładności i praktycznie takiej samej czułości jak przy uwzględnieniu wyrażeń Mesh oceniając na podstawie analiz ekonomicznych dostępnych tylko z baz MEDLINE poprzez embase.com).

Zestawienie kwerend wykorzystanego filtra NHS EED przedstawiono poniżej.

Tabela 35. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda) [51]	Nr	PubMed [51]	Nr	EMBASE.COM [45]
1	economics/	1	"Economics"[Mesh:NoExp]	1	'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj
2	exp "costs and cost analysis"/	2	"Costs and Cost Analysis"[Mesh]		
3	economics, dental/	3	"Economics, Dental"[Mesh:NoExp]		
4	Exp "economics, hospital"/	4	"Economics, Hospital"[Mesh]		
5	economics, medical/	5	"Economics, Medical"[Mesh:NoExp]		
6	economics, nursing/	6	"Economics, Nursing"[Mesh]		
7	economics, pharmaceutical/	7	"Economics, Pharmaceutical"[Mesh]		
8	(economic\$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic\$).ti,ab.	8	economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]	2	(economic\$ OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmacoeconomic\$):ab,ti
9	(expenditure\$ not energy).ti,ab.	9	expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]	3	expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti
10	value for money.ti,ab.	10	value for money[tiab]	4	'value for money':ab,ti
11	budget\$.ti,ab.	11	budget*[tiab]	5	budget\$:ab,ti
12	or/1–11	12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
13	((energy or oxygen) adj cost).ti,ab.	13	energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]	7	((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti
14	(metabolic adj cost).ti,ab.	14	metabolic cost[tiab]	8	(metabolic NEAR/1 cost):ab,ti
15	((energy or oxygen) adj expenditure).ti,ab.	15	energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]	9	((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti
16	or/13–15	16	#13 OR #14 OR #15	10	#7 OR #8 OR #9
17	12 not 16	17	#12 NOT #16	11	#6 NOT #10
18	letter.pt.	18	letter[pt]	12	letter:it
19	editorial.pt.	19	editorial[pt]	13	editorial:it
20	historical article.pt.	20	historical article[pt]	14	'historical article':it
21	or/18–20	21	#18 OR #19 OR #20	15	#12 OR #13 OR #14
22	17 not 21	22	#17 NOT #21	16	#11 NOT #15
23	Animals/	23	animals[mesh:noexp]	17	'animal'/de

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda) [51]	Nr	PubMed [51]	Nr	EMBASE.COM [45]
24	Humans/	24	humans[mesh]	18	'human'/exp
25	23 not (23 and 24)	25	#23 NOT (#23 AND #24)	19	#17 NOT (#17 AND #18)
26	22 not 25	26	#22 NOT #25	20	#16 NOT #19
Łącznie	-	Łącznie	<i>((((((((((((((((budget*[tiab]) OR value for money[tiab]) OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh]) OR "Economics, Nursing"[Mesh]) OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp]) OR "Economics, Hospital"[Mesh]) OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp]) OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh]))) OR "Economics"[Mesh:NoExp])) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]))) OR metabolic cost[tiab] OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]))) NOT (((historical article[pt]) OR editorial[pt]) OR letter[pt])) NOT ((animals[mesh:noexp]) NOT ((humans[mesh]) AND animals[mesh:noexp]))</i>	Łącznie	<i>'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))</i>

Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

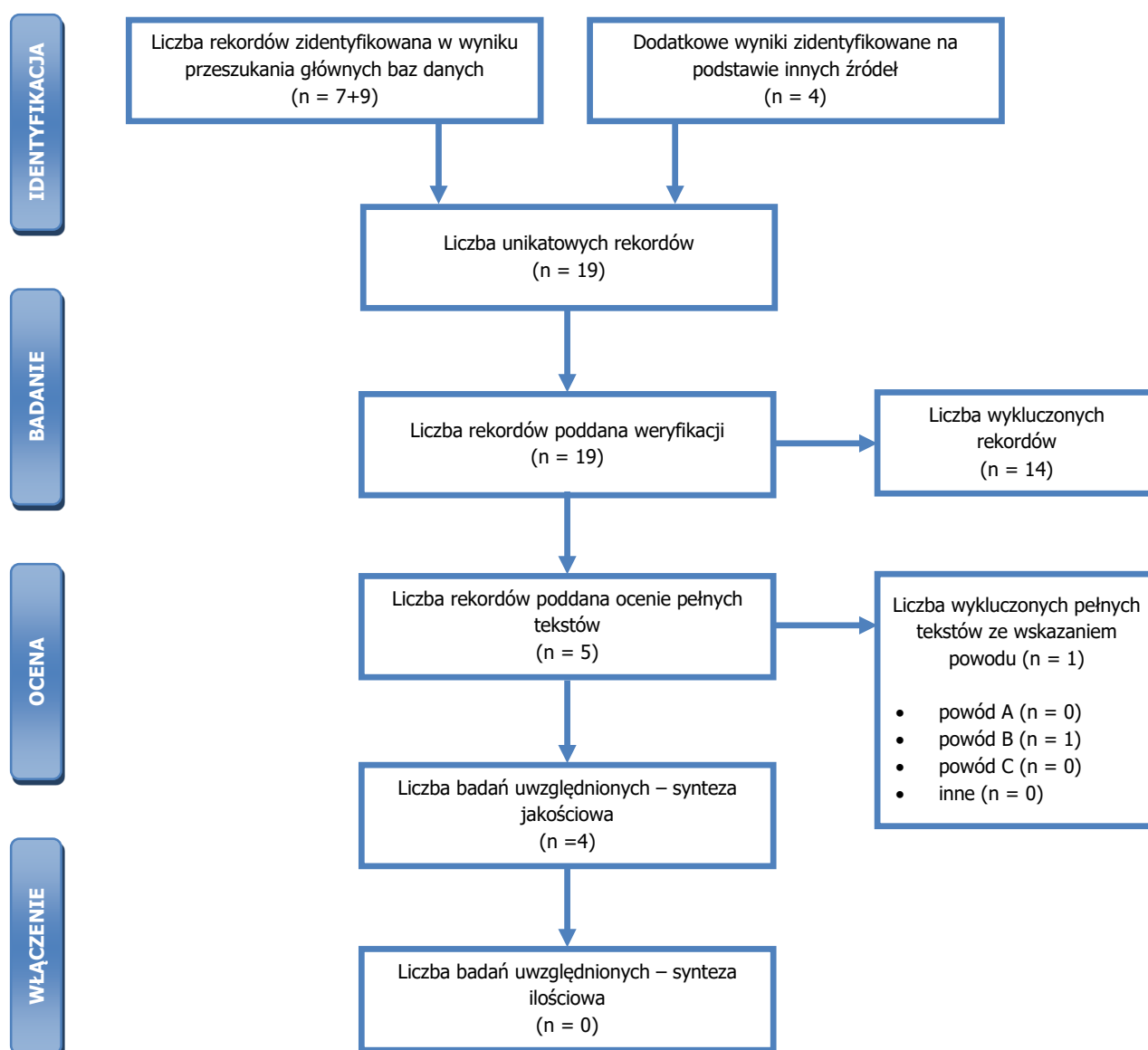
Tabela 36. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 19.08.2021).

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#1	<u>Interwencja</u> kesimpta OR ofatumumab	16	636	3 328
#2	<u>Populacja</u>	294	89 261	134 511

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	PubMed: "multiple sclerosis"[MeSH] OR "multiple sclerosis"[tiab] EMBASE: 'multiple sclerosis'/exp/mj OR 'multiple sclerosis':ab,ti CRD: MeSH DESCRIPTOR Multiple Sclerosis EXPLODE ALL TREES			
#3	Punkty końcowe / typ badania – filtr NHS EED PubMed: (((((((((((((((budget*[tiab] OR value for money[tiab]) OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh]) OR "Economics, Nursing"[Mesh]) OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp]) OR "Economics, Hospital"[Mesh]) OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp]) OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh])) OR "Economics"[Mesh:NoExp])) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab])) OR metabolic cost[tiab]) OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]))) NOT (((historical article[pt]) OR editorial[pt]) OR letter[pt])) NOT ((animals[mesh:noexp]) NOT ((humans[mesh]) AND animals[mesh:noexp])) EMBASE: 'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))	Nie dotyczy (CRD wykorzystuje filtr NHS EED)	935 868	1 295 481
#4	Podsumowanie CRD: #1 AND #2 IN NHSEED, HTA PubMed: #1 AND #2 AND #3 EMBASE (z pominięciem rekordów tylko z bazy MEDLINE): #1 AND #2 AND #3 [embase]/lim NOT [medline]/lim	0	7	9
Suma rekordów			16	

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	Liczba unikatowych rekordów:		15	
	Dodatkowe źródła informacji*:		4: Model oryginalny przedkładany NICE [142] CADTH raport [144] PBAC [169] SMC [170]	
	Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		19	
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		19	
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		5	
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie:		1	
	• z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):		0	
	• z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/ albo opracowania wtórnego niewnoszącego dodatkowych informacji (powód B):		1 (DOI: 10.1016/j.msard.2021.102787)	
	• z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C):		0	
	• inne:		0	
	Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		4 [142], [144], [169], [170]	

* na podstawie bibliografii doniesień włączonych do analizy pełnych tekstów, przeszukania ogólnodostępnych przeglądarek internetowych (tylko dla wyrażania dotyczącego interwencji i/lub choroby – przedstawiono wyniki po weryfikacji w oparciu o streszczenia lub pełne teksty), czy wyniki przeszukania portali publikujących raporty HTA i/ albo wyniki analiz ekonomicznych, *Cochrane Library* (sprawdzenie czy dostęp przez CRD pozwolił zidentyfikować wszystkie raporty HTA) czy *NIHR Health Technology Assessment programme* (identyfikacja najnowszych raportów potencjalnie nieuwzględnionych w CRD).



Rysunek 35. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.

W ramach przeglądu zidentyfikowano 4 analizy ekonomiczne dla stosowania wnioskowanej technologii (streszczenia analiz ekonomicznych wraz z ich oceną zagraniczne agencje HTA [142], [144], [169], [170]).

12.3. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Tylko w wersji elektronicznej. Do opracowania dołączono skoroszyt „Kesimpta AE Aneks12.3 23.08.2021.xlsx” zawierający wyniki analiz wrażliwości.

12.4. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 37. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań				
§ 2.	Czy informacje zawarte w analizie ekonomicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2. i 3.	Sierpień/grudzień 2021
	Czy informacje w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.1. i 3.6.	Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia (od 1 listopada 2021)
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.5.	Aktualny przegląd (ref. [41])
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdział 12.1	Ostatnie aktualizacje: sierpień 2021
§ 5. ust 1.	Czy analiza ekonomiczna zawiera:			
pkt 1	• analizę podstawową?	TAK	Rozdział 4.1.	-
pkt 2	• analizę wrażliwości?	TAK	Rozdział 4.2.	-
pkt 3	• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	TAK	Rozdziały 6.2. i 12.2.	-
§ 5. ust 2.	Czy analiza podstawowa zawiera:			
pkt 1 lit a	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii?	TAK	Rozdział 4.1	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 1 lit b	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania	TAK	Rozdział 4.1	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

	wyników zdrowotnych każdej z technologii?			
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią? 	Nie dotyczy	Rozdział 4.1 Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią- w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2? 	Nie dotyczy	Rozdział 4.1 Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> 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? 	Nie dotyczy	Rozdział 4.1 Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 5	<ul style="list-style-type: none"> zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3? 	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 29.	-
pkt 6	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3? 	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 29.	-
pkt 7	<ul style="list-style-type: none"> dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii? 	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 3.5.	-
§ 5. ust 3.	<ul style="list-style-type: none"> w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast 	TAK	Rozdział 4.1 Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-

	oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3?			
§ 5. ust 4.	<ul style="list-style-type: none"> 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, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3? 	TAK	Rozdział 4.1 Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
§ 5. ust 5.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2-4 oraz ust. 6, przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka? 	TAK	Rozdział 4.1.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka? 	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 6.	Czy rozważano zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (obecność randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu)?	TAK	Rozdział 3.4.	-
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera 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	Rozdział 3.4.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby -jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych? 	Nie dotyczy	Rozdział 3.4.	-
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze 	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

	współczynników, o których mowa w pkt 2?			
§ 5. ust 7.	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
§ 5. ust 8.	Czy jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 12.1.; sposób wykorzystania w rozdziale 3.5.	-
§ 5. ust 9.	Czy analiza wrażliwości zawiera:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5? 	TAK	Rozdziały 2. i 3.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1? 	TAK	Rozdział 3.9.	-
	<ul style="list-style-type: none"> brak parametrów z zakresem zmienności ustalonym arbitralnie? 	TAK	Rozdział 3.9.	-
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1 (zestawienie kosztów-konsekwencji, koszty całkowite z obydwu perspektyw ekonomicznych, wyniki zdrowotne w grupie), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 2 (ICER jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 3 (ICUR jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 4 (ceny zbytu netto przy których ICUR lub ostatecznie ICER = próg), uzyskane przy założeniu wartości 	TAK	Rozdział 4.2.	-

	stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?			
§ 5. ust 10.	Czy analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
§ 5. ust 10.	Czy analizę podstawową przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 10.	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 5.	Czy analizę podstawową przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 5.	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 11.	Czy oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 dokonywano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	TAK	Rozdział 3.3.	-
	Czy przyjęto horyzont czasowy umożliwiający odzwierciedlenie w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami?	TAK	Rozdział 3.3.	-
§ 5. ust 11.	Czy do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, zastosowano przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4, tj. czy przedstawiono:			
§ 4 ust. 3 pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)? 	TAK	Tabela 35., Tabela 36	-
§ 4 ust. 3 pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)? 	Nie dotyczy	Rozdział 3.4.	-
§ 4 ust. 3 pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci 	TAK	Rysunek 35.	-

	diagramu dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)??			
§ 4 ust. 3 pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)? 	Nie dotyczy	Rozdział 3.4.	-
§ 5. ust 11.	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	Nie dotyczy	Rozdział 3.4.	-
	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych?	TAK	Rozdział 12.1.	-
	Czy przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	Nie dotyczy	Rozdział 3.4.	-
	Czy przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.1.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.2.	Szczegóły w Analizie problemu decyzyjnego
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są refundowane na terenie Polski procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.2.	-
§ 8.	Czy analiza zawiera:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną 	TAK	Rozdział 9.	

	identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?			
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii? 	TAK	Rozdziały 2.-3.	-
Część II. Ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT(wypełnia audytor/koordynator)				
AWA	Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Rozdział 2.	-
AWA	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
AWA	Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Rozdział 3.2.	-
AWA	Czy skuteczność wnioskowanej technologii w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Rozdziały 2.4., 3.4., 3.5.	-
AWA	Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
AWA	Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
AWA	Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
AWA	Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.6.	-
AWA	Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	Nie dotyczy	Rozdział 3.4.	-
AWA	Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	Nie dotyczy	Rozdział 3.4.	-
AWA	Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.8.	-
AWA	Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	TAK	-	Nie stwierdzono

Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTMiT (wypełnia audytor/koordynator)				
4. W.AOTM	Czy przeprowadzono systematyczny przegląd literatury pod kątem zidentyfikowania wcześniejszych analiz poświęconych ocenianej technologii w analizowanym wskazaniu (co najmniej MEDLINE przez PubMed oraz Biblioteka Cochrane)?	TAK	Rozdział 12.1.	-
4. W.AOTM	Czy dołączono uzasadnienie ceny w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej we wskazaniu ultrazadkiem lub rzadkim?	Nie dotyczy	-	Brak opublikowania wymogów
4.1. W.AOTM	Czy przedstawiono ogólną strategię analityczną analizy ekonomicznej zgodnie z rozdziałem 4.1. Wytycznych AOTMiT (uwzględniona analiza kliniczna, obecność modelowania, wykorzystanie modelu decyzyjnego)?	TAK	Rozdział 3.1.	-
4.1. W.AOTM	Czy w przypadku dostosowania istniejącej analizy uwzględniono lokalne, polskie dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów, czy dostosowano do warunków polskich strukturę i parametry modelu dotyczące przebiegu postępowania diagnostyczno-terapeutycznego?	TAK	Rozdział 3.1.	-
4.1. W.AOTM	Czy model obliczeniowy jest edytowalny pod względem danych wejściowych?	TAK	-	-
4.2. W.AOTM	Czy uwzględniono perspektywę społeczną wraz z komentarzem uzasadniającym jej przyjęcie lub przedstawiono komentarz uzasadniający brak perspektywy społecznej z związanych z nią kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.2.	-
4.3., 4.5., 4.6. W.AOTM	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji przedstawiono wyniki w horyzoncie obserwacji tych badań klinicznych?	TAK	Opisane w rozdziale 3.2., 3.5. i 3.8.	-
4.4. W.AOTM	Czy przedstawiono szczegółowe uzasadnienie przyjętej techniki analitycznej (w zakresie odniesienia do: wyników badań eksperymentalnych i/albo opracowań wtórnych, badań odnoszących się do efektywności praktycznej, opublikowanych analiz ekonomicznych, wymagań formalnych Ministra Zdrowia)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.4., 4.5., 4.6. W.AOTM	Czy uzasadniono przyjęte punkty końcowe dotyczące wyników zdrowotnych analizy ekonomicznej (lata życia, QALY, liczba zdarzeń, czas wolny od zdarzenia itd.)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.4. W.AOTM	Czy uzasadniono dobór parametrów użyteczności wraz z opisem metodologii ich uzyskania, opisem ich ograniczeń i wskazaniem źródła z którego pochodzą?	Nie dotyczy	Rozdział 3.4.	-
4.4.1. W.AOTM	Czy zastosowano jedną metodę pomiaru użyteczności do oceny wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w analizie?	Nie dotyczy	Rozdział 3.4.	-

4.4.4. W.AOTM	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono wartości średnie wraz z miarą rozrzutu dla: konsekwencji/wyników zdrowotnych, składowych kosztów (w podziale na kategorie kosztowe)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.4.4. W.AOTM	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono konsekwencje zdrowotne w postaci QALY/LY oraz wartość współczynnika CUR/CER?	Nie dotyczy	Rozdział 3.4.	-
4.5. W.AOTM	Czy przedstawiono uzasadnienie konieczności przeprowadzonego modelowania (np. zgodnie z sytuacjami opisanymi w rozdziale 4.5. Wytycznych)?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy przedstawiono: strukturę modelu wraz z opisem i uzasadnieniem wyboru stanów zdrowotnych oraz wyniki oceny konwergencji modelowanego przebiegu leczenia z praktyką kliniczną?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy założenia modelu przetestowano w ramach analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.5. i 3.8.	-
4.5. W.AOTM	Czy model opracowano przy użyciu powszechnie dostępnych narzędzi umożliwiających jego weryfikację?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki z uwzględnieniem scenariuszy: optymistycznego oraz pesymistycznego (np. dla założeń związanych z ekstrapolacją)?	TAK	Rozdziały 3.5	-
4.5. W.AOTM	Czy w sytuacji wykorzystania modelu Markowa przedstawiono i uzasadniono wybór długości cyklu?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy modelowanie przeprowadzono zgodnie z dobrą praktyką i wytycznymi krytycznej oceny modeli (zgodnie z tabelą 2. Wytycznych AOTMiT)?	TAK	Rozdziały 2.1. – 2.4. i 3.1. – 3.9.	-
4.5. W.AOTM	Czy zamieszczono stwierdzenie na temat przeprowadzenia walidacji wewnętrznej?	TAK	Rozdział 6.1.	-
4.5. W.AOTM	Czy przeprowadzono walidację zewnętrzną wyników modelowania (np. porównanie wyników modelowania z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań, czy wynikami badań uwzględnionych w modelowaniu)?	TAK	Rozdział 6.3.	-
4.6. W.AOTM	Czy uzasadniono wybór badań klinicznych których wyniki uwzględniono w analizie i czy oceniono dostępność badań odnoszących się do efektywności praktycznej (badań postmarketingowych, badań IV fazy, badań obserwacyjnych, okresu przedłużonej fazy otwartej badań eksperymentalnych, analiz rejestrów)?	TAK	Rozdział 2.4.	-
4.6. W.AOTM	Czy oddzielnie przedstawiono i oceniono wiarygodność danych o efektywności praktycznej (w tym danych od płatnika) i eksperymentalnej (jeżeli są dostępne)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.1. – 3.9.	-

	Czy przeanalizowano wpływ źródła danych na wynik analizy?			
4.5., 4.6., 4.12. W.AOTM	Czy uzasadniono wybór punktów końcowych uwzględnionych badań klinicznych (pierwszorzędowe punkty końcowe vs. drugorzędowe; istotne klinicznie vs. surogaty; związane z: kosztem, przeżyciem, jakością życia, itp.)?	TAK	Rozdziały 2.4.	-
4.12. W.AOTM	Czy jeżeli zaobserwowano rozbieżności we wnioskowaniu pomiędzy analizą kliniczną a analizą ekonomiczną (m.in. w zakresie różnego wnioskowania z badań dotyczących efektywności eksperymentalnej i badań odnoszących się do efektywności praktycznej) przedstawiono szczegółowe uzasadnienie obserwowanych różnic (uzasadnienie w oparciu o dowody naukowe lub o spójny wywód logiczny)?	TAK	Rozdział 2.4.	-
4.7. W.AOTM	Czy przedstawiono opis: procesu identyfikacji zasobów medycznych uwzględnionych w opracowaniu, procesu identyfikacji kosztu przypisanego zasobom, źródła informacji na temat tego kosztu oraz metody stosowanej przy ocenie kosztów (koszty ogólne/ mikrokoszty, zaplanowane badanie/ analiza rejestru/ analiza raportowanych kosztów z uwzględnieniem CPI itp.)?	TAK	Rozdziały 3.6.	-
4.7.2. W.AOTM	Czy utratę produktywności szacowano metodą kosztów frykcyjnych w przypadku uwzględnienia kosztów pośrednich?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
4.7.2. W.AOTM	Czy koszt jednostkowy utraty produktywności związanej z płatną pracą określono w oparciu o wartość PKB na jednego pracującego mieszkańca i z uwzględnieniem korekty ze względu na krańcową produktywność?	Nie dotyczy	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
4.8. W.AOTM	Czy w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.7.	-
4.9. W.AOTM	Czy dane wraz z miarami rozrzutu przedstawiono w formie tabelarycznej, wraz z podaniem źródła danych?	Nie dotyczy	Rozdział 3.4.	-
4.9. W.AOTM	Czy w analizie probabilistycznej zdefiniowano i uzasadniono rozkład zmiennych wejściowych?	Nie dotyczy	Rozdział 3.4.	-
4.9. W.AOTM	Czy przedstawiono opis i uzasadniono metody gromadzenia i analizy danych? Czy formularze użyte do gromadzenia danych dołączono do raportu jako załączniki?	TAK	Rozdział 12.3.	-
4.11.1. W.AOTM	Czy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości i oceniono zakres niepewności uzyskanych wyników modelowania (np. zgodnie z 4.11.1. Wytucznych)?	Nie dotyczy	Rozdział 3.4.	-
4.11. W.AOTM	Czy jeżeli przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości uzasadniono dobór i przedstawiono	Nie dotyczy	Rozdział 3.4.	-

	rozkłady zmiennych przypisane parametrom niepewnym?			
4.11.1. W.AOTM	Czy wyniki AW przedstawiono w postaci tabelarycznej i ewentualnie graficznej (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności, krzywa akceptowalności, wykres tornado, <i>cost disutility plane</i>)?	TAK	Rozdział 4.2.	-
4.11.2. W.AOTM	Czy w ramach PSA określono średnią i przedziały ufności wyników (np. 95%) lub przedstawiono je w inny sposób, np. za pomocą krzywej akceptowalności lub inkrementalnego zysku netto (ang. <i>net monetary benefit</i> , NMB)?	Nie dotyczy	Rozdział 3.4.	-
4.11.2. W.AOTM	Czy wybór metod oceny niepewności wyników został opisany i uzasadniony?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
4.11.1. W.AOTM	Czy w analizie wrażliwości: zidentyfikowano niepewne parametry, określono i uzasadniono zakres ich zmienności, obliczono główne wyniki analizy (wyniki zdrowotne oraz różnicę pomiędzy nimi, koszty całkowite oraz różnicę pomiędzy nimi, ICER/ICUR, CER/CUR)?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
4.12. W.AOTM	Czy ograniczenia i dyskusja są od siebie oddzielone?	TAK	Rozdziały 5., 7.	-
4.12.1. W.AOTM	Czy w ramach ograniczeń omówiono cechy samej analizy i dostępnych danych wejściowych oraz źródła niepewności tych danych, a także właściwości zakresu analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego? Czy odniesiono się do kwestii, czy analizę ekonomiczną wykonano na bazie danych o efektywności klinicznej, które osiągnęły istotność statystyczną?	TAK	Rozdział 5.	-
4.13. W.AOTM	Czy przedstawiono i przedyskutowano ograniczenia przeprowadzonej analizy?	TAK	Rozdział 5.	-

^a fragment tekstu Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku (Dz. U. Min. Zdr. 2012, poz. 388) do którego odnoszą się wskazane pytania; AWA – pytania zaczerpnięte z analiz weryfikacyjnych AOTMiT; W.AOTM – dodatkowe pytania zgodności analizy z Wytycznymi AOTMiT z 2016 roku;

^b numer rozdziału, tabeli, wykresu, strony umożliwiające identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia.