Ocena opłacalności stosowania produktu Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby w ramach programu lekowego w warunkach polskich

ANALIZA EKONOMICZNA

Kraków, październik 2021

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

Nazwa firmy i dane kontaktowe wykonawcy raportu	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 niniejszego raportu z analizy ekonomicznej	**Imię i nazwisko**	**Wkład pracy**
	[redacted]	
Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Biogen Poland Sp. z o.o. Ul. Salsy 2 02-823 Warszawa	
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności	

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU 4
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY 6
STRESZCZENIE 8
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ 14
2. PROBLEM DECYZYJNY 14
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA 15
2.2. OCENIANA TECHNOLOGIA 17
2.3. OPCJONALNE TECHNOLOGIE 19
2.4. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ 22
2.5. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE EKONOMICZNEJ 25
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ 27
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA 27
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA 28
3.3. HORYZONT CZASOWY 28
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ 29
3.5. MODELOWANIE I ŹRÓDŁA DANYCH 31
3.6. OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH 59
3.7. OCENA KOSZTÓW 88
3.8. DYSKONTOWANIE 116
3.9. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI 117
3.10. WYKAZ ZAŁOŻEŃ I PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ I OPIS FUNKCJONOWANIA MODELU DECYZYJNEGO 126
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ 136
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ 136
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI 141
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY 174
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA 175
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA 175
6.2. OCENA KONWERGENCJI WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI ANALOGICZNYCH PORÓWNAŃ EKONOMICZNYCH – PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH 175
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA 183
7. DYSKUSJA 183
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE 185
9. BIBLIOGRAFIA 186
10. SPIS TABEL 197
11. SPIS RYSUNKÓW I WYKRESÓW 199
12. ANEKS 200
12.1. UZUPEŁNIAJĄCE TABELE 200
12.2. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY 202
12.3. SZCZEGÓŁOWE WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI (tylko wersja elektroniczna) ..... osobny plik

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTM / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych / Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CEA	ang. *Cost-Effectiveness Analysis;* Analiza kosztów-efektywności
CI	ang. *Confidence Interval;* Przedział ufności
CUR	ang. *Cost-Utility Ratio;* Bezwzględny współczynnik kosztów-użyteczności
EDSS	ang. *Kurtzke Expanded Disability Status Scale* Rozszerzona skala oceny niepełnosprawności Kurtzke'ego
HR	ang. *Hazard Ratio;* Względny hazard
ICUR	ang. *Incremental Cost-Utility Ratio;* Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
INMB	ang. *Incremental Net Monetary Benefit*; Inkrementalna korzyść monetarna netto
IRR	ang. *Incidence Rate Ratio;* Względny współczynnik wystąpienia danego zdarzenia w grupie
IV	ang. *Intravenous;* Dożylny
JCV	ang. *John Cunningham Virus;* Poliomawirus JC
LCI	ang. *Lower Confidence Interval;* Dolna granica przedziału ufności
LY	ang. *Life Years;* Lata życia
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)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PML	ang. *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*; Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa
QALY	ang. *Quality-Adjusted Life Years;* Lata życia skorygowane o jakość, lata życia w pełnym zdrowiu
QALYG	ang. *Quality-Adjusted Life Years Gained;* Dodatkowe lata życia skorygowane o jakość, lata życia w pełnym zdrowiu
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
RR	ang. *Risk Ratio;* Względne ryzyko; iloraz ryzyka zdarzenia w grupach
RRMS	ang. *Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*; Postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego
SC	ang. *Subcutaneous;* Podskórny

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
SPMS	ang. *Secondary-Progressive Multiple Sclerosis*; Postać wtórnie progresywna stwardnienia rozsianego
UCI	ang. *Upper Confidence Interval;* Górna granica przedziału ufności

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

- Oceniono zasadność ekonomiczną finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tysabri® wśród pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu leczenia I rzutu (populacja SOT, ang. *Suboptimally Treated*) lub z szybko rozwijającą się ciężką postacią choroby (populacja RES, ang. *Rapidly Evolving Severe*), będących beneficjentami proponowanych zmian kryteriów włączenia do tych populacji, tj. przede wszystkim:
  [redacted]

  W opracowaniu pominięto zakres wskazań, w których natalizumab IV aktualnie objęty jest refundacją (populacje SOT i RES zgodne z obowiązującymi definicjami [37]), gdyż te wskazania stanowią przedmiot odrębnego wniosku refundacyjnego dla wnioskowanej technologii (natalizumab SC).

  Wykorzystano model decyzyjny umożliwiający porównanie efektów i kosztów stosowania analizowanych interwencji z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej i perspektywy społecznej, w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji (50 lat). W modelu uwzględniono m.in. wyniki opublikowanej meta-analizy sieciowej do oceny wartości parametrów skuteczności porównywanych interwencji [229] i opublikowane informacje w zakresie oceny kosztu leczenia stwardnienia rozsianego w Polsce [63], [64], [217].

  Przyjęto taką samą skuteczność kliniczną natalizumabu podawanego podskórnie (SC) jak natalizumabu podawanego dożylnie (IV; aktualnie refundowany produkt Tysabri®), zgodnie z wynikami badań DELIVER [233] i REFINE [234].

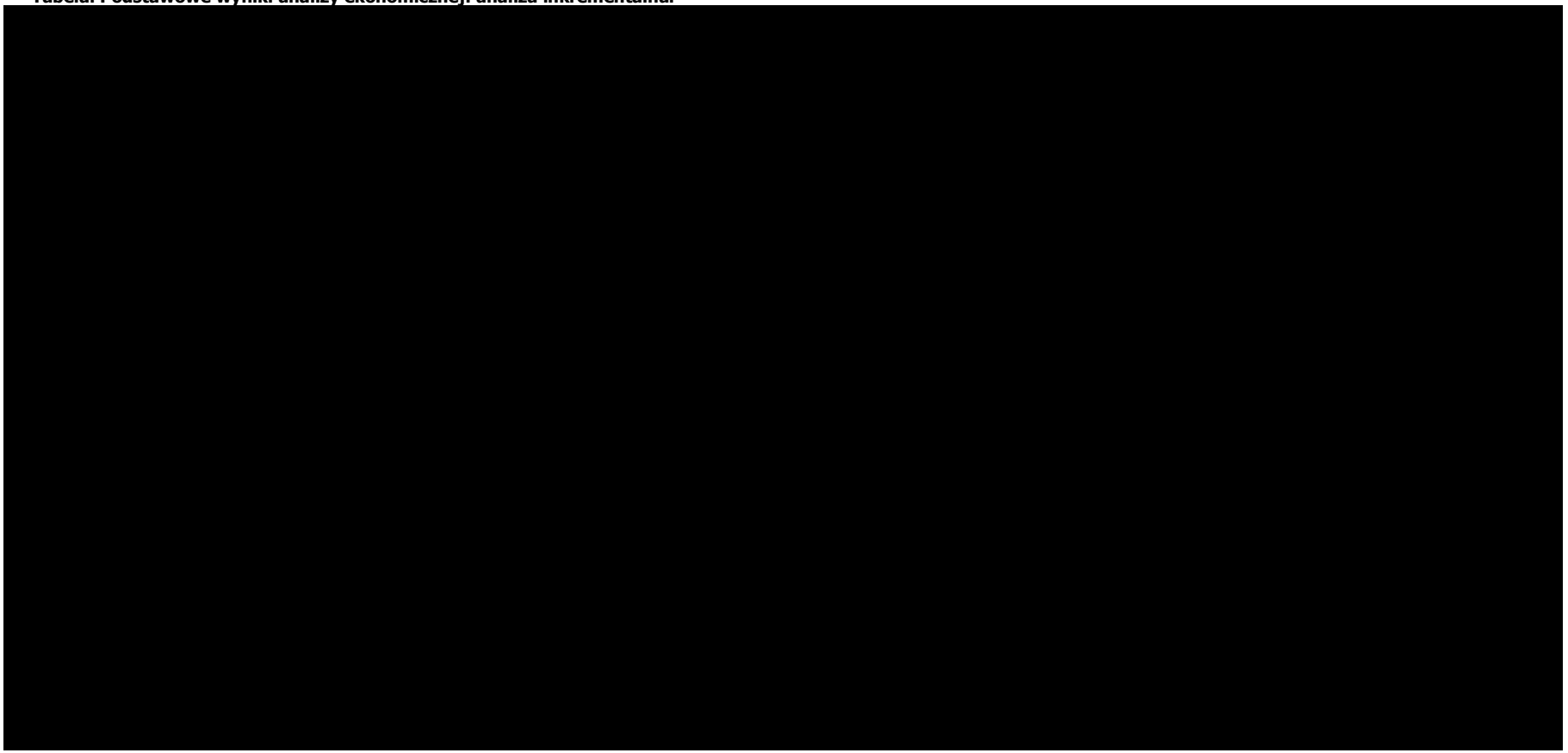
  Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: bez RSS (sugerowana cena zbytu netto wnioskowanej technologii do Wykazu oraz oficjalne ceny komparatorów zgodne z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia [37]) i z RSS (sugerowana cena wnioskowanej technologii dla szpitala; średnie ceny komparatorów w okresie od stycznia do czerwca 2021 określone na podstawie danych NFZ [221], [222]).

  [redacted] ramach analizy podstawowej wykazano, że stosowanie produktu Tysabri® w analizowanym wskazaniu, przy uwzględnieniu sugerowanego sposobu finansowania [redacted]

  a) istotnie bardziej skuteczne w odniesieniu do wszystkich opcjonalnych technologii refundowanych (dodatkowa liczba [redacted]

- Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała stabilność wnioskowania z analizy podstawowej. Nie zaobserwowano nieoczekiwanych zmian wniosków i zmian wyników.

Tabela. Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej: analiza inkrementalna.



STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

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 Tysabri® (natalizumab) w leczeniu stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu leczenia I rzutu (populacja SOT, ang. *Suboptimally Treated*) lub z szybko rozwijającą się ciężką postacią choroby (populacja RES, ang. *Rapidly Evolving Severe*), będących beneficjentami proponowanych zmian kryteriów włączenia do tych populacji, tj. przede wszystkim:

[redacted]

W opracowaniu pominięto zakres wskazań, w których natalizumab IV aktualnie objęty jest refundacją (populacje SOT i RES zgodne z obowiązującymi definicjami [37]), gdyż te wskazania stanowią przedmiot odrębnego wniosku refundacyjnego dla wnioskowanej technologii (natalizumab SC).

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:

[redacted]

- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie, SC) w odstępach 4-tygodniowych **(I)**;
- do opcjonalnych technologii zakwalifikowano stosowanie produktów leczniczych aktualnie refundowanych w ramach programu „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)" (Avonex®, Rebif 44®, Betaferon®, Copaxone® i Remurel®, Aubagio®, Plegridy®, Tecfidera®). Z grona komparatorów wykluczono leki aktualnie refundowane wśród pacjentów spełniających obecne kryteria kwalifikacji do populacji SOT lub RES, gdyż leki te nie są refundowane wśród beneficjentów sugerowanych zmian definicji populacji SOT i RES [37], [40] (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*), zmianę częstotliwości występowania rzutów choroby, częstotliwości 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] **(O)**.

Firma Biogen Poland Sp. z o.o. wnioskuje o modyfikację kryteriów refundacji produktu leczniczego Tysabri® w leczeniu stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu leczenia I rzutu oraz w szybko rozwijającej się ciężkiej postaci choroby.

[redacted]

Sugerowany sposób refundacji wnioskowanej technologii obejmuje leczenie pacjentów, którzy w chwili obecnej spełniają kryteria realizacji programu wielolekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (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 przejmie część terapii realizowanych w obrębie programu B.29. 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 acetas* (Copaxone®, Remurel®; 20 lub 40 mg/l), *Interferonum beta-1a* (Avonex®), *Interferonum beta-1a* (Rebif 44®), *Interferonum beta-1b* (Betaferon®), *Peginterferonum beta-1a* (Plegridy®).

Założono, że produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab SC) będzie finansowany ze środków publicznych w ramach istniejącej grupy limitowej „1116.0, Natalizumab" zgodnie z kryteriami, o których mowa w art. 15 Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku [30], przy sugerowanej cenie zbytu netto wynoszącej [redacted]

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 natalizumabu w analizowanym wskazaniu – rozważany problem zdrowotny dotyczy również pacjentów w wieku produkcyjnym i wiąże się z istotnymi kosztami pośrednimi [63]-[65], [217].
Zidentyfikowano koszty różniące należące do kosztów bezpośrednich medycznych, bezpośrednich niemedycznych i pośrednich istotnych z perspektyw: płatnika publicznego, świadczeniobiorcy i/albo społecznej.

Przeprowadzono dwa warianty oceny kosztów leków stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego:

[redacted]

Kalkulacji rocznego kosztu stosowania leków dokonano na podstawie ilorazu liczby dni w roku oraz okresu terapii jednym opakowaniem przy założeniu 100% adherencji pacjenta.

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

W ramach analizy koszt opieki wspomagającej stwardnienia rozsianego został określony na podstawie dostępnych źródeł informacji:

- zaktualizowanych do obecnych cen kosztów z badania Selmaj 2017 [217], [218];
- zużycia zasobów medycznych raportowanych przez Orlewska 2005 [63] i aktualnych kosztów jednostkowych z perspektywy płatnika publicznego lub społecznej (uwzględniono wyniki interpolacji danych na wszystkie poziomy niepełnosprawności);
- zaktualizowanej do aktualnych cen różnicy w kosztach z perspektywy wspólnej i perspektywy płatnika publicznego raportowanych w [66] (dane z badania Orlewska 2005 [63]) do oceny kosztu z perspektywy świadczeniobiorcy (uwzględniono wyniki interpolacji danych na wszystkie poziomy niepełnosprawności);
- zaktualizowanych do obecnych cen kosztów raportowanych w badaniu Szmurło 2014 [64].

W analizie podstawowej koszt standardowej opieki nad pacjentem oraz dodatkowy koszt rzutu choroby określono na podstawie wyników badania Selmaj 2017 [217] dotyczącego oceny kosztów 411 pacjentów z Polski w 2015 roku – uwzględniono zaktualizowane do bieżących cen dane kosztowe raportowane w publikacji [217] oraz dane z tego badania raportowane w materiałach do zlecenia [218]. Pozostałe źródła danych (zasoby medyczne raportowane przez Orlewska 2005 [63] i aktualne koszty jednostkowe; zaktualizowane koszty raportowane w badaniu Szmurło 2014 [64]) 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 [229], zidentyfikowanej w Analizie klinicznej [41].
Przyjęto taką samą skuteczność kliniczną natalizumabu podawanego podskórnie (SC) jak natalizumabu podawanego dożylnie (IV; aktualnie refundowany produkt Tysabri®), zgodnie z wynikami badań DELIVER [233] i REFINE [234].

Przy ocenie naturalnego przebiegu choroby przy braku podawania porównywanych leków wykorzystano opublikowane bazy danych oraz wyniki niepublikowanych analizy indywidualnych danych pacjentów włączonych do grup placebo badań klinicznych sponsorowanych przez Biogen. W analizie podstawowej uwzględniono dane pochodzące z najnowszych badań klinicznych.

Horyzont czasowy został ustalony na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji (50 lat; śmiertelność pacjentów z analizowanej populacji z rozpatrywanym horyzoncie czasowym na poziomie ≥99,9%).

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 Biogen we współpracy z firmą Evidera) i będący podstawą wniosków o refundację produktów firmy Biogen w innych krajach. Model został przystosowany do warunków polskich poprzez uwzględnienie polskich danych kosztowych oraz wprowadzenie charakterystycznych dla warunków polskich punktów końcowych analizy ekonomicznej (np. progowe ceny zbytu netto wnioskowanej technologii).

Model został rozszerzony również o możliwość uwzględnienia postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (ang. *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*; PML) w trakcie stosowania wnioskowanej technologii i związane z PML wysokie ryzyko zgonu i pogorszenie stanu pacjenta (progresja EDSS).

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 estymacji bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności, ponieważ w ramach Analizy klinicznej [41] zidentyfikowano randomizowane badanie (Mazdeh [244]) wskazujących na wyższość wnioskowanej technologii nad stosowaniem interferonów beta i zidentyfikowano szereg meta-analiz sieciowych, które wykorzystując randomizowane badania kliniczne dla wnioskowanej technologii potwierdziły przewagę kliniczną natalizumabu nad stosowaniem komparatorów (m.in. Giovannoni 2020 [229]). Na tej podstawie uznano, że nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30] (nie przedstawiono oszacowań, o których mowa w § 5 ust 6 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3]).

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy.
Przeprowadzono jednokierunkową, wielokierunkową, wartości skrajnych deterministyczną analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W ramach „deterministycznej" analizy wrażliwości przeprowadzono również analizę scenariuszy, tj. testowano alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania (niepewność strukturalna modelu). W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum – maksimum.

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 ANALIZY

W ramach analizy ekonomicznej ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Tysabri® wiąże się z:

- dłuższym życiem skorygowanym o jakość wśród pacjentów z analizowanej populacji oraz niższą utratą lat życia skorygowanych o jakość ich opiekunów w odniesieniu do wszystkich komparatorów;

[redacted]

Ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce opcjonalnych technologii refundowanych wiąże się ze wzrostem liczby lat życia skorygowanych o jakość z zakresu:

- od 0,713 (vs. Rebif 44®) do 1,367 (vs. Plegridy®) przy uwzględnieniu wyników zdrowotnych pacjentów z analizowanej populacji (średnio vs wszystkie komparatory ważone udziałem w 2021 roku: 1,022) oraz
- od 0,781 (vs. Rebif 44®) do 1,502 (vs. Plegridy®) przy uwzględnieniu wyników zdrowotnych pacjentów z analizowanej populacji i utraty użyteczności ich opiekunów (średnio vs wszystkie komparatory ważone udziałem w 2021 roku: 1,123).

[redacted]

Wykazano, że w horyzoncie czasowym ustalonym na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji (50 lat) stosowanie produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab SC), przy wpisaniu ocenianego produktu do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych na proponowanych zasadach [redacted]

[redacted]

Przedstawione ceny i koszty progowe potwierdziły wyniki analizy podstawowej.

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 skrajnie niekorzystnych dla wnioskowanej technologii scenariuszy skuteczności klinicznej.

Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości wskazały, że przy progu opłacalności wynoszącym 166 758 PLN/QALY stosowanie wnioskowanej technologii jest kosztowo-użyteczne w odniesieniu do opcjonalnych technologii lekowych z prawdopodobieństwem wynoszącym: [redacted]

PODSUMOWANIE i WNIOSKI

W ramach analizy ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii przy uwzględnieniu proponowanego porozumienia podziału ryzyka jest zasadne z perspektywy społecznej [redacted] w odniesieniu do wszystkich opcjonalnych technologii refundowanych.

Objęcie refundacją produktu leczniczego Tysabri® pozwoli na zwiększenie spektrum dostępnych opcji terapeutycznych wśród chorych na stwardnienie rozsiane, [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 Tysabri® (natalizumab) w leczeniu stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu leczenia I rzutu (populacja SOT, ang. *Suboptimally Treated*) lub z szybko rozwijającą się ciężką postacią choroby (populacja RES, ang. *Rapidly Evolving Severe*), będących beneficjentami proponowanych zmian kryteriów włączenia do tych populacji, tj. przede wszystkim:

[redacted]

W opracowaniu pominięto zakres wskazań, w których natalizumab IV aktualnie objęty jest refundacją (populacje SOT i RES zgodne z obowiązującymi definicjami [37]), gdyż te wskazania stanowią przedmiot odrębnego wniosku refundacyjnego dla wnioskowanej technologii (natalizumab SC).

2. PROBLEM DECYZYJNY

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:

[redacted]

- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie, SC) w odstępach 4-tygodniowych **(I)**;

- do opcjonalnych technologii zakwalifikowano stosowanie produktów leczniczych aktualnie refundowanych w ramach programu „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)" (Avonex®, Rebif 44®, Betaferon®, Copaxone® i Remurel®, Aubagio®, Plegridy®, Tecfidera®). Z grona komparatorów wykluczono leki aktualnie refundowane wśród pacjentów spełniających obecne kryteria kwalifikacji do populacji SOT lub RES, gdyż leki te nie są refundowane wśród beneficjentów sugerowanych zmian definicji populacji SOT i RES [37], [40] (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*), zmianę częstotliwości występowania rzutów choroby, częstotliwości 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] **(O)**.

2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA

Firma Biogen Poland Sp. z o.o. wnioskuje o modyfikację kryteriów kwalifikacji do populacji SOT i RES dla produktu leczniczego Tysabri®.

[redacted]

W opracowaniu pominięto zakres wskazań, w których natalizumab IV aktualnie objęty jest refundacją (populacje SOT i RES zgodne z obowiązującymi definicjami [37]), gdyż te wskazania stanowią przedmiot odrębnego wniosku refundacyjnego dla wnioskowanej technologii (natalizumab SC).

W opracowaniu uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w istniejącej grupie limitowej „1116.0, Natalizumab", w której obecnie refundowany jest preparat natalizumabu do podawania dożylnego.

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

- takie same zarejestrowane wskazania do stosowania [40] oraz takie same wskazania do stosowania w obrębie programu B.46. [37];
- taka sama substancja czynna i taki sam mechanizm działania z różnicą dotyczącą wyłącznie drogi podawania;
- taka sama częstotliwość podawania porównywanych leków (aspekt nie wpływa na sposób kalkulacji limitu finansowania w grupie);
- wykazany na etapie Analizy klinicznej [41] brak dodatkowego efektu klinicznego wynikającego z odmiennej drogi podawania; dostępne dowody naukowe pod postacią randomizowanych badań DELIVER [233] i REFINE [234] świadczą o takiej samej skuteczności i profilu bezpieczeństwa obydwu rozpatrywanych preparatów natalizumabu.

Na podstawie ww. aspektów należy stwierdzić, że refundacja w istniejącej grupie 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 wydawana pacjentowi bezpłatnie.

[redacted]

Podsumowanie uwzględnionego sposobu refundacji wnioskowanej technologii przedstawiono poniżej.

Tabela 1. Uwzględnione informacje na temat wnioskowanej technologii.

[redacted]

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40]. Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [249].

2.2. OCENIANA TECHNOLOGIA

2.2.1. CHARAKTER OCENIANEJ INTERWENCJI

Tysabri® to produkowany przez Biogen, podawany podskórnie (SC) lek stosowany w leczeniu stwardnienia rozsianego (kategoria dostępności: Rpz).
Substancją czynną analizowanego produktu jest natalizumab (kod ATC: L04AA23) [33], [69].

Wnioskowaną technologię stanowi stosowanie produktu leczniczego Tysabri® w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w ramach proponowanego programu lekowego [37], [40].

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40].

2.2.2. DAWKOWANIE OCENIANEJ INTERWENCJI

W opracowaniu uwzględniono dawkowanie natalizumabu zgodne z: zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania wnioskowanej technologii [69], opisem proponowanego programu lekowego [37] oraz zgodne z warunkami badań klinicznych, których wyniki stanowią dowód na skuteczność wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu [41].
Uwzględniono zużycie opakowania jednostkowego wnioskowanej technologii w okresie 28 dnia okresu terapii natalizumabem (300 mg co 28 dni).

Powyższe założenie jest zgodne z wykorzystaniem wnioskowanej technologii w praktyce klinicznej. Definiowana dzienna dawka wnioskowanej technologii wynosi 10 mg wg WHO [33], co oznacza, że przy jej kalkulacji uwzględniono interwał między podawaniem natalizumabu bliski 30 dni (300/28=10,71).

2.2.3. DŁUGOŚĆ STOSOWANIA OCENIANEJ INTERWENCJI

W analizie założono stosowanie natalizumabu do zgonu lub spełnienia kryteriów wyłączenia pacjenta z proponowanego programu lekowego.

Długość terapii w proponowanym programie określona zostaje przy uwzględnieniu następujących aspektów:

- nietolerancji stosowanej substancji czynnej (wystąpienia nadwrażliwości i/albo nieakceptowanych działań niepożądanych) lub wystąpieniu poważnego stanu klinicznego (np. zdekompensowana niewydolność wątroby, zaburzenia czynności tarczycy);
- ciąży;
- braku odpowiedzi na leczenie;
- przejścia w postać wtórnie postępującą (SPMS, ang. *Secondary-Progressive Multiple Sclerosis*);
- skuteczności klinicznej dokonywanej w 12-miesiecznych odstępach przy uwzględnieniu liczby rzutów choroby, stopnia niepełnosprawności choroby w skali EDSS oraz liczby zmian obserwowanych w badaniu rezonansem magnetycznym [40].

Mając na uwadze brak dostępu do indywidualnych danych pacjentów włączonych do badań klinicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego [41], brak możliwości analizowania historii choroby pacjentów poruszających się w modelu Markowa o charakterze kohortowym (np. brak możliwości oceny skali EDSS u danego pacjenta w przeszłych cyklach lub liczby rzutów u danego pacjenta w przeszłości), w opracowaniu bezpośrednio uwzględniono następujące kryteria zaprzestania leczenia:

- progresja do stanu SPMS połączona ze wzrostem EDSS o 1 punkt;
- zgon (por. rozdział 3.5.).

Dodatkowo uwzględniono zaprzestanie stosowania wnioskowanej technologii w przypadku wystąpienia postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (ang. *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*; PML).

Pozostałe kryteria zaprzestania stosowania produktu Tysabri® (nadwrażliwość, wystąpienie działań niepożądanych, brak skuteczności leczenia) zostały uwzględnione w łącznym punkcie końcowym badań klinicznych opisanym jako „dyskontynuacja leczenia" (por. rozdział 3.6.2.), który w przybliżeniu pozwoli odzwierciedlić warunki praktyki klinicznej w Polsce przy braku szczegółowych informacji.

Założenie, że pozostałe kryteria wyłączenia z programu lekowego (nadwrażliwość, wystąpienie działań niepożądanych, brak skuteczności leczenia, ciąża) będą odpowiadały warunkom badań klinicznych stanowi niewątpliwe ograniczenie niniejszej analizy ekonomicznej.

Niemniej, brak wiarygodnych informacji dotyczących długości leczenia stwardnienia rozsianego w Polsce, brak indywidualnych danych pacjentów włączonych do badań klinicznych oraz ograniczenia zastosowanego modelu Markowa (brak możliwości oceny historii indywidualnego pacjenta wynikający ze specyfiki zastosowanego modelu) uniemożliwiają przeprowadzenie bardziej wiarygodnych oszacowań w tym zakresie.

2.3. OPCJONALNE TECHNOLOGIE

Wnioskowane wskazanie dotyczy poszerzenia populacji RES i SOT, w ramach której natalizumab może być stosowany (por. rozdział 2.1.). Podstawowe zmiany w kryteriach kwalifikacji do populacji RES i SOT przedstawiono poniżej.

Tabela 2. Proponowane zmiany definicji populacji RES i SOT.

Tabela 3. Kryteria kwalifikacji do leczenia w obrębie programu B.29. [37].

Populacja	Podstawowe kryteria - aktualnie realizowane programy lekowe [37]
pierwszorazowi	1) ≥1 rzut kliniczny **lub** ≥1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją; 2) RRMS i EDSS od 0 do 4,5 włącznie; 3) bez ograniczenia wieku **lub** ≥12 r.ż.
zmiana leczenia wewnątrz programu	1) wystąpienie AE **lub** 2) opinia lekarza podyktowana korzyściami klinicznymi **lub** 3) częściowa nieskuteczność, tj.: a) ≥2 rzutów umiarkowanych, **lub** b) ≥1 ciężki rzut po pierwszych 6 miesiącach **lub** c) ≥1 nowa zmiana Gd+ **lub** d) ≥2 nowe zmiany w sekwencji T2.

Tym samym w ramach niniejszej analizy ekonomicznej jako schematy opcjonalne uwzględniono stosowanie leków aktualnie finansowanych ze środków publicznych w ramach programu B.29. (interferony beta, peginterferon beta-1a, dimetyl fumaranu, octan glatirameru, teryflunomid) [37].

Uwzględniono podawanie: interferonu beta-1a (Avonex®, Rebif 44®), interferonu beta-1b (Betaferon®), teryflunomidu (Aubagio®), pegylowanego interferonu beta-1a (Plegridy®), dimetylu fumaranu (Tecfidera®), octanu glatirameru (Copaxone®, Remurel®).

Tabela 4. Opcjonalne technologie refundowane w zależności od zakresu wskazań.

Komparator	Dodatkowi SOT lub dodatkowi RES
Avonex®	Tak
Rebif 44®	Tak
Betaferon®	Tak
Plegridy®	Tak
Tecfidera®	Tak
Copaxone® i Remurel®	Tak
Aubagio®	Tak

Z grona komparatorów wykluczono leki aktualnie refundowane wśród pacjentów spełniających obecne kryteria kwalifikacji do populacji SOT lub RES, gdyż leki te nie są refundowane wśród beneficjentów sugerowanych zmian definicji populacji SOT i RES [37], [40].

Wybór komparatorów uzasadniono przede wszystkim:

- dostępnością dowodów naukowych umożliwiających porównanie skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii i opcjonalnych technologii refundowanych (w ramach przeglądu systematycznego [41] odnaleziono randomizowane badania kliniczne, które umożliwiły porównanie pośrednie skuteczności analizowanych opcji terapeutycznych w ramach meta-analizy sieciowej);
- aktualnym wykorzystaniem wskazanych opcji terapeutycznych w analizowanych wskazaniach [37].

Szczegóły dotyczące wyboru komparatorów przedstawiono w przeprowadzonej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa Analizie problemu decyzyjnego [40].

Dawkowanie opcjonalnych technologii refundowanych określono na podstawie załącznika B.29. do aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych [37] i dawkowania określonego w charakterystykach produktów leczniczych przedstawionych w Analizie problemu decyzyjnego [40].

Uwzględnione dawkowanie zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Dawkowanie opcjonalnych technologii refundowanych.

Produkt	Zawartość opakowania	Droga podania	Dawkowanie	Okres terapii opakowaniem
Avonex®	4 amułko-strzykawki w dawce 30 µg/0,5 ml	Domięśniowo	30 µg (0,5 ml roztworu) raz w tygodniu	28 dni
	4 wstrzykiwacze w dawce 30 µg/0,5 ml		30 µg (0,5 ml roztworu) raz w tygodniu	
Rebif 44®	4 wkł. a 1,5 ml w dawce 44 µg/0,5 ml	Podskórnie	1,5 ml (44 µg/0,5 ml) podawane raz w tygodniu	28 dni
	12 amp.-strz. a 0,5 ml w dawce 44 µg/0,5		44 µg podawane trzy razy w tygodniu	
Betaferon®	15 zest. w dawce 250 µg/ml	Podskórnie	250 µg, tj. 1 ml co drugi dzień	30 dni
Copaxone® / Remurel®	28 amp.-strz. po 1 ml w dawce 20 mg/ml	Podskórnie	20 mg raz na dobę	28 dni
	12 amp.-strz. po 1 ml w dawce 40 mg/ml	Podskórnie	40 mg 3 razy w tygodniu	
Tecfidera®	14 kaps. 120 mg (7 dni terapii)	Doustnie	2 razy na dobę	28 dni (przez pierwsze 7 dni 2x120 mg)
	56 kaps. 240 mg			
Plegridy®	2 wstrz.po 0,5 ml, 63 µg; 94 µg	Podskórnie	Co 14 dni, ze wzrostem dawki w początkowej fazie leczenia	28 dni
	2 amp.-strz.p, 0,5 ml, 63 µg; 94 µg			
	2 wstrz.po 0,5 ml, 125 µg			
	2 amp.-strz.po 0,5 ml, 125 µg			
Aubagio®	28 tabl. po 14 mg	Doustnie	Raz (14 mg) na dobę	28 dni

W analizie uwzględniono także schematy podawania komparatorów (Rebif 44®, Copaxone®) odmienne od wykorzystywanych w badaniach klinicznych, które zostały wykorzystane przy ocenie skuteczności klinicznej porównywanych technologii. Niemniej jednak założono, że częstotliwość podawania ww. komparatorów nie wpływa na skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo ich stosowania.

W opracowaniu uwzględniono takie same kryteria zaprzestania leczenia z wykorzystaniem ww. leków jak w przypadku stosowania wnioskowanej technologii (por. rozdział 2.2.3.).

Na uwagę zasługuję, że leczenie z wykorzystaniem leków z programu B.29. aktualnie ograniczone jest dla pacjentów w stanie klinicznym ocenianym na ≤5 w skali EDSS (w trakcie remisji). Takiego ograniczenia nie ma wnioskowana technologia [37], [40]. Niemniej jednak w ramach analizy podstawowej pominięto ww. kryterium zaprzestania leczenia w programach lekowych, gdyż w opracowaniu uwzględniono wysokie tempo dyskontynuacji określone na podstawie konwersji do postaci SPMS oraz ogólnego ryzyka dyskontynuacji z badań klinicznych. W praktyce klinicznej tempo dyskontynuacji z powodu konwersji do postaci SPSM wydaje się znacznie niższe ze względu na różnice w definicji SPMS czy długi okres potwierdzenia diagnozy SPMS. Co więcej, niniejszy model decyzyjny nie umożliwia uwzględnienia kolejnych linii leczenia, a w praktyce większość pacjentów, u których

zaobserwowano by progresję choroby do EDSS≥6, rozpoczynałoby kolejną linię leczenia. Oznacza to, że uwzględnienie kryterium zaprzestania leczenia dla komparatorów, przy braku tego kryterium dla wnioskowanej technologii wiązałoby się z osiągnięciem mało wiarygodnych wyników modelowania w przypadku braku uwzględnienia kolejnych linii leczenia.

Jednakże mając na uwadze, iż w opracowaniu uwzględniono inne kryteria zaprzestania leczenia (konwersja do SPMS, zgon oraz dyskontynuacja z innych powodów), pominięcie kryterium dyskontynuacji dla stanu EDSS≥6 nie ma istotnego wpływu na wnioski i wyniki ze względu na niski odsetek pacjentów w trakcie leczenia osiągający stan kliniczny EDSS≥6.
Wpływ tego założenia na wyniki analizy przetestowano w ramach deterministycznej analizy wrażliwości, wprowadzając kryterium dyskontynuacji dla stanu EDSS≥6 albo dla wnioskowanej technologii albo dla wszystkich komparatorów.

Analizę przeprowadzono względem wszystkich poszczególnych komparatorów oraz komparatora łącznego, uwzględniającego wszystkie komparatory z ich udziałem określonym na podstawie liczby pacjentów stosujących dany komparator w programie B.29. w I połowie 2021 roku [221].

Tabela 6. Udział poszczególnych komparatorów w I połowie 2021 roku.

	Aubagio	Plegridy	Avonex	Rebif 44	Copaxone/ Remurel	Tecfidera	Betaferon
Udział	9,9%	2,3%	7,9%	5,9%	12,6%	45,9%	15,5%
Liczba pacjentów [221]	1539	362	1228	916	1954	7141	2408

2.4. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ

Charakter analizowanej populacji został określony w oparciu o zakres wnioskowanego wskazania, który zawiera się w zarejestrowanych wskazaniach do stosowania produktu leczniczego Tysabri® [69].

Zarejestrowane wskazanie do stosowania ocenianego leku obejmuje leczenie „ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności w następujących grupach pacjentów:

- pacjenci z wysoce aktywną chorobą mimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg;
- pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, definiowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu

lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonanym badaniem MRI" [69].

[redacted]

Charakterystyka analizowanej populacji zbliżona jest do charakterystyki pacjentów włączanych do badań klinicznych, których wyniki wykorzystano w ramach niniejszego opracowania. Rozważana populacja pacjentów włączona została do badań klinicznych oceniających skuteczność wnioskowanej technologii.

[redacted]

Pełne zestawienie charakterystyk pacjentów włączonych do wszystkich badań klinicznych wykorzystanych w niniejszym opracowaniu przedstawiono w Analizie klinicznej [41].
Szczegóły dotyczące wielkości analizowanej populacji przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [249].

Przy braku wiarygodnych informacji na temat charakterystyki pacjentów w momencie włączenia do programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)", w ramach

analizy podstawowej wiek, odsetek mężczyzn i rozkład stopni niepełnosprawności EDSS w momencie rozpoczęcia terapii z wykorzystaniem porównywanych opcji ustalono na podstawie charakterystyki pacjentów włączonych do badań klinicznych sponsorowanych przez firmę Biogen. W analizie podstawowej uwzględniono wejściowe charakterystyki pacjentów odzwierciedlające dane dotyczące naturalnego przebiegu choroby wśród pacjentów niepoddawanych leczeniu z wykorzystaniem porównywanych interwencji (badania [35] w ramach analizy podstawowej).

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono alternatywne źródła informacji, w tym również charakterystyki pacjentów włączonych do pozostałych badań klinicznych sponsorowanych przez firmę Biogen oraz dostępne źródła danych pochodzące z Wielkiej Brytanii.

Szczegóły dotyczące wyjściowej charakterystyki pacjentów przedstawiono w rozdziale 3.5.

[redacted]

[redacted]

Przedstawioną powyżej liczebność określono na podstawie modelowania uwzględniającego liczbę pacjentów leczonych w programach lekowych w Polsce w latach 2016 – 2020 (dane z uchwał Rady NFZ [186], [185], [212], [213], [214] lub portalu „Statystyka NFZ" [215]) oraz wyników analizy efektów klinicznych 11 632 pacjentów leczonych w latach 2014-2018 [216].

Obliczenia liczebności populacji były zgodne z wynikami innych opracowań: raportu firmy PEX uwzględniającego dane z 2018 roku [246] oraz raportu Uczelni Łazarskiego [245].

2.5. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE EKONOMICZNEJ

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 i przez to mając istotny wpływ na jakość życia [72].

Nie istnieje lek pozwalający pacjentowi ze stwardnieniem rozsianym w pełni odzyskać zdrowia. Dostępne opcje terapeutyczne spowalniają 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 B.29. i/lub B.46.);
- 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 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 oraz
- zmianę częstotliwości występowania rzutów choroby.

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 (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego);
- uwzględnione efekty związane są z kosztem z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych (por. rozdział 3.7.) i/albo mają potencjalny wpływ na jakość życia (por. rozdział 3.6.3.) lub przeżycie pacjenta z analizowanej populacji (por. rozdział 3.5.).

[redacted] Wykorzystano wyniki meta-analizy sieciowej Giovannoni 2020 [229] opisanej w [41]. Wykorzystano meta-analizę Giovannoni 2020 [229], gdyż stanowi jedno z najbardziej aktualnych opracowań wtórnych raportujących wyniki, które można bezpośrednio uwzględnić w modelu ekonomicznym (poszczególne leki vs placebo) oraz cechuje się przewagą metodologiczną nad pozostałymi meta-analizami – poszczególne punkty końcowe analizuje w sposób adekwatny do ich charakteru, tj. progresję analizuje z uwzględnieniem metod analizy dla punktów końcowych typu przeżycia (czas do zdarzenia) a zdarzenia wielokrotne, nawracające (nawroty/rzuty choroby) analizuje z uwzględnieniem odpowiednich metod dla tego punktu końcowego (w ramach oceny tzw. ilorazów współczynników zapadalności – IRR, ang. *Incidence Rate Ratio*, które w szczególności są przydatne do analizowania tzw. annualizowanych współczynników zapadalności – współczynników występowania rzutów w okresie badania przekonwertowanych na współczynniki roczne).

W ramach opracowania uwzględniono również działania niepożądane raportowane w próbach eksperymentalnych ze względu na ich potencjalny wpływ na koszty z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych oraz jakość życia pacjenta z analizowanej populacji.

Uwzględniono także możliwość wystąpienia PML w trakcie stosowania wnioskowanej technologii. Ryzyko występowania PML oraz jego konsekwencje zdrowotne zostały określone na podstawie obserwacji dużych populacji pacjentów leczonych natalizumabem podawanym dożylnie (IV) [191]-[193], [196]. Konserwatywnie przyjęto, że postać podawana podskórnie (SC) będzie miała takie same ryzyko występowania PML.

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 [redacted] W ramach analizy podstawowej uwzględniono wyniki najnowszych badań DECIDE [70], [71] i SELECT [35] dotyczących innej technologii niż wnioskowana (daklizumabu). Starsze dane, w tym dane z badań dotyczących wnioskowanej technologii, których najbardziej wiarygodnym wynikiem jest względny efekt dla zastosowania wnioskowanej technologii względem komparatora, ale które mogą nie dotyczyć aktualnego sposobu postępowania z pacjentem z analizowanej populacji, zostały wykorzystane w ramach analizy wrażliwości.

3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ

3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA

Strategia analityczna niniejszego opracowania uwzględnia adaptację do warunków polskich modelu ekonomicznego opracowanego na zlecenie firmy Biogen na potrzeby procesów refundacyjnych na świecie.
Niemniej jednak adaptacja modelu została poprzedzona przeglądem systematycznym badań klinicznych w celu sprawdzenia aktualności przyjętych w modelu założeń dotyczących efektywności porównywanych technologii medycznych.
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 Biogen we współpracy z firmą Evidera) i będący podstawą wniosków o refundację produktów firmy Biogen w innych krajach. Model został przystosowany do warunków

polskich poprzez uwzględnienie polskich danych kosztowych oraz wprowadzenie charakterystycznych dla warunków polskich punktów końcowych analizy ekonomicznej (np. progowe ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, szersze raportowanie wyników analiz wrażliwości).

Model został rozszerzony również o możliwość uwzględnienia PML w trakcie stosowania wnioskowanej technologii i związane z PML wysokie ryzyko zgonu i pogorszenie stanu pacjenta (progresja EDSS).

W niniejszej analizie wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[29], [34].

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 natalizumabu w analizowanym wskazaniu – rozważany problem zdrowotny dotyczy również pacjentów w wieku produkcyjnym i wiąże się z istotnymi kosztami pośrednimi [63]-[65], [217].

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 2.2.3.).
Dostępne informacje kliniczne dotyczą okresu stosowania leku wśród pacjentów z analizowanej populacji do kilku lat [41].

Niemniej jednak dostępne są dowodu świadczące o możliwości przełożenia dodatkowego efektu klinicznego natalizumabu (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 [73]).

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 50 lat (maksymalny horyzont czasowy dostępny w modelu ekonomicznym, w ramach którego umiera co najmniej 99,9% pacjentów).
Ze względu na charakter analizowanego schorzenia (przewlekła choroba z długim okresem potwierdzenia zdarzeń, np. konwersji do SPMS), założenia modelowania (np. roczny cykl) oraz oczekiwany wpływ stosowania leków na długoterminowe tempo progresji choroby, którego efektem może być przedłużenie życia pacjenta testowanie horyzontu czasowego krótszego niż dożywotni wydaje się niezasadne. Niemniej jednak w ramach analizy wrażliwości testowano zmiany długości horyzontu czasowego na wnioski z analizy. Uwzględniono 30-letni horyzont czasowy, w którym około 50% pacjentów z każdej kohorty umiera.

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 (por. rozdział 3.6.3.).

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

W ramach analizy ekonomicznej nie przeprowadzono estymacji bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności, ponieważ w ramach Analizy klinicznej [41] zidentyfikowano randomizowane badanie (Mazdeh [244]) wskazujących na wyższość natalizumabu nad stosowaniem interferonów beta i zidentyfikowano szereg meta-analiz sieciowych, które wykorzystując randomizowane badania kliniczne potwierdziły przewagę kliniczną natalizumabu nad stosowaniem komparatorów (m.in. Giovannoni 2020 [229]). Badania kliniczne DELIVER [233] i REFINE [234] wykazały, że efekt kliniczny natalizumabu nie zależy od postaci farmaceutycznej i drogi podawania (ustalono, że stosowanie natalizumabu podawanego podskórnie jest tak samo skuteczne jak stosowanie natalizumabu podawanego dożylnie). Na tej podstawie uznano, że nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30] i nie przedstawiono oszacowań, o których mowa w § 5 ust 6 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3].

Próg opłacalności (koszt uzyskania jednostki dodatkowego efektu zdrowotnego określający skłonność do zapłaty za uzyskane efekty kliniczne, a także akceptowalne oszczędności towarzyszących utracie efektu klinicznego) został w ramach niniejszej analizy ustalony na poziomie 166 758 PLN [30], [32], [36].

Przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę inkrementalną. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [3] jako pierwszorzędowe punkty końcowe niniejszej analizy uwzględniono inkrementalne współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*; ICUR), uwzględniające QALY jako wyniki zdrowotne.

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono 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]).

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie Ww. punkty końcowe analizy; w ramach niniejszego raportu przedstawiono wnioskowanie z przeprowadzonej analizy wrażliwości – wszystkie Ww. punkty końcowe dostępne są w załączniku elektronicznym do niniejszego opracowania, arkuszach „DSA" i „PSA" (załącznik 12.2.).

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 wnioskowana technologia jest kosztowo-użyteczna w odniesieniu do komparatora i z wybranej perspektywy ekonomicznej oraz
- 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 przy wyższej skuteczności ocenianej technologii oraz wartością ICUR wyższą od progu przy niższej skuteczności ocenianej technologii [22].

3.5. MODELOWANIE I ŹRÓDŁA DANYCH

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: 2.5. i 3.4.);
- konieczność ekstrapolacji wyników badań klinicznych poza horyzont ich obserwacji;
- długoterminowa 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 wielonarodowych badań klinicznych (z pierwszeństwem wykorzystania danych z badania klinicznego DECIDE, do którego danych bezpośrednio wgląd mieli autorzy modelu oryginalnego) 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 innych warunków niż polskie, przeprowadzono ocenę konwergencji z dostępnymi, niepełnymi informacjami dotyczącymi pacjentów leczonych w warunkach polskich.

W rozdziale 3.5.1. opisano ogólne zasady przeprowadzonego modelowania; informacje na temat wykorzystanych źródeł informacji oraz wartości parametrów przedstawiono w rozdziale 3.5.2. oraz rozdziałach: 3.6. (efekt klinicznych porównywanych interwencji, wagi użyteczności) i 3.7. (koszty).

3.5.1. STRUKTURA MODELU I OGÓLNY OPIS MODELOWANEGO PRZEBIEGU CHOROBY

[redacted]

W celu przejrzystości powyższy rysunek nie uwzględnia PML, która została uwzględniona w analogiczny sposób jak w przypadku stanów SPMS, z tą różnicą, że uwzględniono wyższe (dodatkowe) ryzyko zgonu po wystąpieniu PML oraz pogorszenie stanu zdrowia o 2 pkt wg EDSS wśród pacjentów przeżywających pierwszy okres występowania choroby, zgodnie z wynikami badania [196].

Na uwagę zasługuje, że w opracowaniu uwzględniono pogorszenie stanu zdrowia wśród wszystkich pacjentów z PML w wywiadzie, co stanowi odmienne (bardziej konserwatywne) podejście od tego przedstawionego w poprzednich analizach uwzględniających PML [198].

Co więcej, zgodnie z sugestią analityków AOTMiT przy ocenie ryzyka występowania PML uwzględniono zjawisko serokonwersji JCV(-) do JCV(+) zgodnie z wynikami badania [192], stanowiącego jedno z najbardziej konserwatywnych źródeł dotyczących tego efektu [191].

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]);
- w ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla leków stosowanych w stwardnieniu rozsianym ustalono, że wszystkie modele ekonomiczne przyjmowały długość cyklu na poziomie ≤1 roku [82].

3.5.1.1. SZACOWANIE MACIERZY PRAWDOPODOBIEŃSTW PRZEJŚĆ MIĘDZY STANAMI

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

3.5.1.2. KALKULACJA CZASU POBYTU PACJENTA W MODELOWANYCH STANACH

[redacted]

3.5.1.2.1. DYSKONTYNUACJA LECZENIA

[redacted]

3.5.1.2.2. ŚMIERTELNOŚĆ

[redacted]

3.5.1.2.3. RZUTY CHOROBY

[redacted]

3.5.1.2.4. PRZEJŚCIE MIĘDZY STANAMI

[redacted]

[redacted]

3.5.1.2.5. KRYTERIA ZAPRZESTANIA STOSOWANIA PORÓWNYWANYCH INTERWENCJI

[redacted]

3.5.1.2.6. KALKULACJE DOTYCZĄCE KOŃCA CYKLU

[redacted]

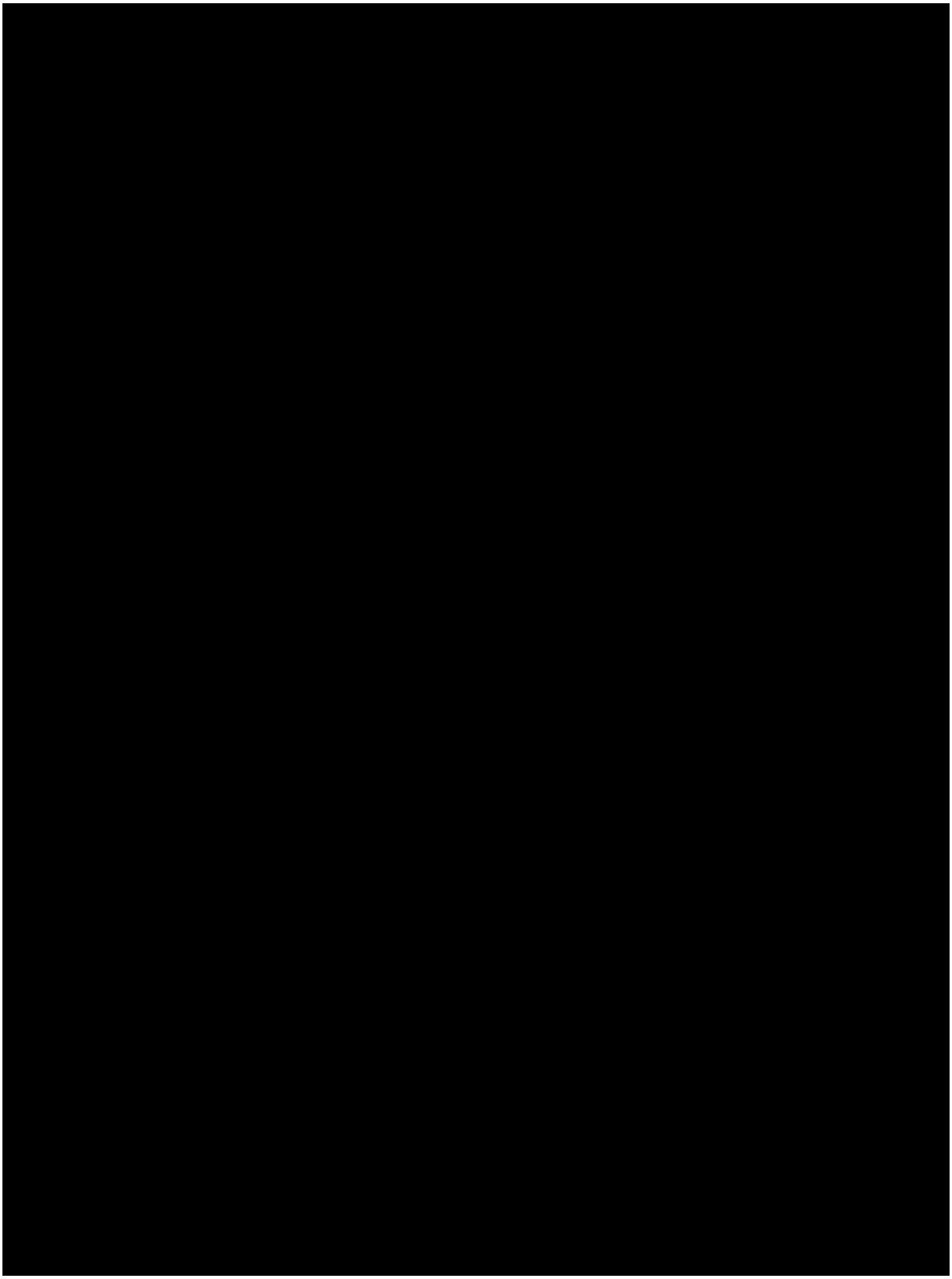
[redacted]

3.5.1.3. KOREKTA POŁOWY CYKLU

[redacted]

3.5.1.4. OCENA UŻYTECZNOŚCI I SZACOWANIE QALY

[redacted]



3.5.1.5. SZACOWANIE KOSZTU

3.5.2. ŹRÓDŁA DANYCH WYKORZYSTANE W ANALIZIE

Dane wejściowe modelu ekonomicznego obejmują następujące kategorie:

1) wejściową charakterystykę pacjentów z analizowanej populacji (arkusz „*Patient Characteristics*");

2) naturalny przebieg choroby uwzględniający bazowe macierze prawdopodobieństw przejść między stanami wśród pacjentów niestosujących porównywanych opcji terapeutycznych oraz roczne wskaźniki występowania rzutów choroby wśród pacjentów z RRMS niestosujących porównywanych opcji terapeutycznych i wśród pacjentów z SPMS (arkusz „*Natural History*");
3) determinanty dodatkowego efektu zastosowania porównywanych opcji terapeutycznych (wpływ leczenia na tempo progresji choroby i częstotliwość występowania rzutów choroby), roczne ryzyko dyskontynuacji leczenia, ryzyko PML oraz wskaźniki występowania działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (arkusze „*Treatment*" i „*Adverse Events*");
4) zależne od postaci choroby, wystąpienia rzutu i stopnia niepełnosprawności wagi użyteczności oraz zależne od stopnia niepełnosprawności utraty użyteczności wśród opiekunów pacjentów z analizowanej populacji (arkusz „*Utilities*");
5) dane dotyczące śmiertelności pacjentów z analizowanej populacji obejmujące zależne od wieku i płci ryzyko zgonu wśród osób z populacji generalnej oraz modyfikatory ryzyka zgonu wśród pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (arkusz „*Mortality*");
6) dane kosztowe obejmujące: zależny od stopnia niepełnosprawności koszt opieki wspomagającej, koszt leczenia rzutu choroby, koszt stosowania porównywanych opcji terapeutycznych, koszt podawania analizowanych opcji terapeutycznych oraz koszt monitorowania leczenia z wykorzystaniem porównywanych opcji terapeutycznych (arkusze „*Costs*" i „*Treatment Costs*").

W ramach niniejszego rozdziału przedstawiono informacje na temat wszystkich ww. kategorii za wyjątkiem: 3) i 4) omówionych w rozdziale 3.6. oraz 6) omówionej w rozdziale 3.7.

Jak wspomniano na początku niniejszego opracowania, w modelu uwzględniono w pierwszej kolejności dane dotyczące pacjentów z analizowanej populacji leczonych w warunkach polskich; w przypadku braku takich danych uwzględniono informacje z badań klinicznych dla wnioskowanej technologii, a jeżeli dane z badań nie były wystarczające, uwzględniono opublikowane dane dotyczące praktyki klinicznej z innych krajów.

W ramach analizy podstawowej dane z badań DECIDE [70], [71] i SELECT [35] zostały częściowo wykorzystane przy ocenie naturalnego przebiegu choroby oraz przy ocenie wag użyteczności.
Wyniki meta-analizy sieciowej Giovannoni 2020 [229] zostały wykorzystane przy ocenie skuteczności porównywanych interwencji.

Dwa główne źródła danych zostały wykorzystane w ramach modelu do oceny parametrów modelowania przy braku pełnych informacji dotyczących polskich pacjentów i pacjentów włączonych do badań DECIDE [70], [71] i SELECT [35]: zbiór danych z London, Ontario MS oraz badanie UK MS.

Dane wejściowe, które nie mogły zostać określone na podstawie ww. źródeł zostały oszacowane przy wykorzystaniu innych opublikowanych informacji.

3.5.2.1. INFORMACJE NA TEMAT DODATKOWYCH ŹRÓDEŁ INFORMACJI

3.5.2.1.1. ZBIÓR DANYCH Z LONDON, ONTARIO MS

Baza Londyn, Ontario MS zawiera dane pacjentów z London Multiple Sclerosis Clinic (London Health Sciences Centre, Kanada).

Klinika została założona w 1972 roku i stanowiła ośrodek referencyjny opieki długoterminowej pacjentów ze stwardnieniem rozsianym dla południowo-zachodniej prowincji Ontario. Pacjentów badano raz w roku lub co pół roku bez względu na przebieg choroby. Niepełnosprawność oceniano za pomocą skali stanu niepełnosprawności DSS (ang. *Disability Status Scale*). Zbieranie danych zostało zakończone w 2000 roku.

Pacjentów z Londyn, Ontario MS przepisano do 4 podstawowych grup zgodnie ze zdiagnozowaną postacią choroby: łagodna RRMS, aktywna RRMS, wysoce aktywna RRMS i pierwotnie progresywna postać stwardnienia rozsianego (PPMS, ang. *Primary-Progressive Multiple Sclerosis*).

Po zakończeniu 2-letniego okresu wstępnego w ramach którego na podstawie liczby rzutów choroby pacjentów przypisywano do poszczególnych grup, każdy pacjent z RRMS był obserwowany do momentu zgonu lub konwersji do formy wtórnie progresywnej (SPMS) [76]-[78].

Podstawowe informacje na temat charakterystyki wejściowej pacjentów obserwowanych w ramach badania Londyn, Ontario MS [76]-[78] przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Charakterystyka pacjentów z Londyn, Ontario MS [76]-[78].

	PPMS	RRMS (wszyscy)	RRMS (łagodna)	RRMS (aktywna)	RRMS (wysoce aktywna)
Liczba pacjentów	217	806	389	105	246
Odsetek mężczyzn	42,9%	31,3%	31,4%	35,2%	28,5%
Średni wiek w momencie rozpoznania (SD)	38,6 (10,3)	28,5 (8,9)	28,2 (8,8)	28,2 (8,7)	29,0 (9,4)
Średni okres obserwacji, w latach (SD)	21,7 (9,2)	22,0 (10,6)	25,5 (10,9)	21,1 (9,1)	17,8 (7,7)

Bazową macierze prawdopodobieństw przejść między stanami określoną na podstawie wyników analizy tego rejestru wykorzystano w wielu poprzednich ocenach technologii medycznych [79]-[81] i opublikowanych analizach ekonomicznych [82].

We wszystkich przypadkach bazowe macierze przejść między stanami zostały opracowane zwykorzystaniem wielostanowego modelu Markowa (ang. *Multi-State Markov*, MSM) zarówno z uwzględnieniem, jak i z pominięciem dodatkowych zmiennych określających przykładowo wiek, płeć, czy postać choroby, które mogą zostać uwzględnione w ramach MSM przy wykorzystaniu standardowego modelu proporcjonalności hazardu.
Metoda MSM pozwala określić współczynniki występowania przejść pomiędzy poszczególnymi poziomami niepełnosprawności pacjenta ze stwardnieniem rozsianym. Metoda wymaga dostępu do indywidualnych danych pacjentów i przyjmuje następujące założenia: współczynniki przejść są podobne w całym badaniu, współczynniki przejść dla danego stanu nie zależą od czasu jaki pacjent spędził w danym stanie.

Zgodnie z uzyskanymi informacjami od Zamawiającego, dane Londyn, Ontario MS zostały w 2009 roku poddane intensywnemu procesowi oceny jakości danych prowadzonemu przez grupę ekspertów z Sylvia Lawry Centre. Nieznaczne niespójności danych zostały rozwiązane i po zakończeniu procesu udostępniono informacje o wysokiej jakości dotyczące 949 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, w tym 77% (733) z RRMS.
Każdy MSM opracowany na podstawie danych z Londyn, Ontario MS został poddany walidacji z wykorzystaniem okresu wstępnego badania. W większości analiz zidentyfikowanych w ramach przeglądu [82] wykorzystano macierze przejść między stanami, które pozytywnie przeszłyby ww. proces walidacji.

Szczegółowe informacje na temat wykorzystanej bazy danych znajdują się w publikacjach referencyjnych [76]-[78].

Informacje z Londyn, Ontario MS zostały w ramach niniejszej analizy ekonomicznej wykorzystane przy ocenie: prawdopodobieństw przejść ze stanu RRMS do SPMS i prawdopodobieństw przejść między poziomami niepełnosprawności w ramach stanu SPMS (por. rozdział 3.5.2.3.).

3.5.2.1.2. BADANIE UK MS

Badanie kwestionariuszowe UK MS zostało wykorzystane przy ocenienie wag użyteczności charakteryzujących poszczególne poziomy niepełnosprawności pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Jego wyniki wykorzystano w wielu poprzednich ocenach technologii medycznych [109], [110], [114] i opublikowanych analizach ekonomicznych [82].

Kwestionariusz wykorzystany w badaniu UK MS miał na celu uzyskanie danych demograficznych, informacji na temat schorzenia, ocenę zużycia zasobów medycznych i ocenę jakości życia. Kwestionariusz został przystosowany do warunków brytyjskich przy uwzględnieniu opinii pielęgniarek, neurologów i ekspertów z brytyjskiego funduszu i stowarzyszenia chorych na stwardnienie rozsiane (*Multiple Sclerosis Trust*, *Multiple Sclerosis Society*) [83].

W badaniu udział wzięło 2048 pacjentów z różną postacią choroby. Wskaźnik odpowiedzi na ankiety został ustalony na 15,8%.
Oceny jakości życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym dokonano przy uwzględnieniu 5-wymiarowego kwestionariusza EuroQol (EQ-5D). Na podstawie danych uzyskanych z ankiet przeprowadzono wielokierunkową regresję liniową w celu identyfikacji istotnych czynników predykcyjnych jakości życia pacjenta ze stwardnieniem rozsianym [83].
Informacje z badania kwestionariuszowego UK MS zostały w ramach niniejszej analizy ekonomicznej wykorzystane przy ocenie: wskaźników występowania rzutów choroby wśród pacjentów w stanie RRMS i SPMS (por. rozdział 3.5.2.3.4.) oraz przy ocenie zależnych od poziomu niepełnosprawności i postaci choroby wag użyteczności (por. rozdział 3.6.3.).

3.5.2.2. WYJŚCIOWA CHARAKTERYSTYKA ANALIZOWANEJ POPULACJI PACJENTÓW

Mając na uwadze brak informacji na temat charakterystyki polskich pacjentów rozpoczynających leczenie w programie B.29. [37], w opracowaniu uwzględniono charakterystyki pacjentów w momencie włączania do wielonarodowych badań klinicznych sponsorowanych przez firmę Biogen. W analizie podstawowej uwzględniono wejściowe charakterystyki pacjentów odzwierciedlające dane dotyczące naturalnego przebiegu choroby wśród pacjentów niepoddawanych leczeniu z wykorzystaniem porównywanych interwencji (badania [35] w ramach analizy podstawowej).

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono opcjonalne źródła informacji na temat charakterystyki pacjentów z analizowanej populacji – dane z pozostałych badan klinicznych sponsorowanych przez firme Biogen oraz dane z badania kwestionariuszowego UK MS [83] (scenariusz „*UK MS Survey*").
Informacje na temat charakterystyki wyjściowej pacjentów z analizowanej populacji zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Charakterystyka pacjentów z analizowanej populacji w punkcie początkowym modelowania.

	DECIDE – ITT [70], [71]	AFFIRM – ITT [161]	DECIDE - SOT [70], [71]	SELECT – ITT [35]	SENTINEL - SOT [39]	SELECT – SOT [35]	UK MS Survey [83]	ADVANCE [164]	CONFIRM [167], DEFINE [168]
Odsetek mężczyzn	32,00%	30,00%	32,62%	35,00%	26,00%	35,00%	25,10%	29,20%	28,57%
Średni wiek	36,00	36,00	38,07	36,00	38,90	36,00	51,40	36,50	37,80
Dystrybucja EDSS									
0	3,96%	5,20%	2,48%	2,00%	3,67%	2,00%	1,37%	5,62%	5,05%
1 – 1,5	27,72%	28,98%	20,39%	5,00%	24,59%	5,00%	7,37%	25,86%	8,52%
2 – 2,5	18,81%	33,01%	25,18%	35,00%	35,61%	35,00%	8,79%	28,11%	34,08%
3 – 3,5	19,80%	20,49%	28,19%	21,00%	21,43%	21,00%	3,76%	24,27%	22,94%
4 – 4,5	19,80%	9,34%	16,13%	27,00%	11,96%	27,00%	9,42%	12,30%	20,64%
5 – 5,5	9,90%	2,55%	7,45%	10,00%	2,39%	10,00%	15,77%	3,84%	8,65%
6 – 6,5	0,00%	0,42%	0,18%	0,00%	0,34%	0,00%	34,42%	0,00%	0,12%
7 – 7,5	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	10,25%	0,00%	0,00%
8 – 8,5	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	8,06%	0,00%	0,00%
9 – 9,5	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,78%	0,00%	0,00%

3.5.2.3. NATURALNY PRZEBIEG CHOROBY

3.5.2.3.1. PRAWDOPODOBIEŃSTWO PRZEJŚCIA MIĘDZY STANAMI EDSS WŚRÓD PACJENTÓW Z RRMS

W ramach analizy podstawowej, przy braku informacji na temat naturalnego przebiegu choroby wśród pacjentów z Polski, uwzględniono dane dotyczące pacjentów włączonych do badania klinicznego będącego dowodem na skuteczność wnioskowanej technologii.

Do oceny bazowego prawdopodobieństwa przejść między poziomami EDSS stanu RRMS uwzględniono indywidualne dane pacjentów włączonych do grupy placebo badania SELECT [35] (najnowsze badanie z grupą kontrolna wśród sponsorowanych przez firmę Biogen), które zostały uzupełnione o informacje z bazy danych obejmujących pacjentów z Kanady rozpoznanych po 28. roku życia (baza University of British Columbia) [86]. Uwzględniono dane dotyczące pacjentów rozpoznanych po 28. roku życia zgodnie z charakterystyką wejściowej kohorty pacjentów w modelu (charakterystyka pacjentów włączonych do badania klinicznego SELECT: średni wiek 36 lat, średni okres od rozpoznania 4,2 lata).

Wariant analizy podstawowej uwzględnia informacje z badania klinicznego SELECT przy ocenia prawdopodobieństw przejść między poziomami EDSS z zakresu od 0 do 5,5 (w punkcie początkowym badania pacjenci mieli EDSS ≤5) oraz informacje z bazy University of British Columbia [86] w zakresie oceny prawdopodobieństw przejść między poziomami EDSS 6-9.

Na podstawie indywidualnych danych pacjentów włączonych do ramienia placebo badania SELECT, z wykorzystaniem metody MSM określono macierz prawdopodobieństw przejść między poziomami EDSS 0-5,5 stanu RRMS. Wykorzystano w tym celu pakiet statystyczny R (dodatek MSM).

Wyniki procedury przedstawiono w tabeli poniżej.

Ze wstępnych wyników procedury wykluczono przejścia do stanów EDSS ≥6 z uwagi na niską liczbę pacjentów doznających progresji do tych stanów w ramach badania SELECT i następnie przeskalowano pozostałe prawdopodobieństwa tak, żeby ich suma z danego stanu równała się 1.

Macierz przejść z bazy danych obejmujących pacjentów z Kanady rozpoznanych po 28. roku życia (baza University of British Columbia) [86] została przedstawiona poniżej.

Tabela 10. Macierz przejść bazy University of British Columbia [86]

EDSS	0	1–1,5	2–2,5	3–3,5	4–4,5	5–5,5	6–6,5	7–7,5	8–8,5	9–9,5	Suma
0	0,695	0,203	0,073	0,022	0,004	0,001	0,002	0,000	0,000	0,000	1,000
1–1,5	0,058	0,695	0,158	0,061	0,016	0,005	0,006	0,000	0,000	0,000	1,000
2–2,5	0,016	0,121	0,608	0,168	0,045	0,018	0,022	0,002	0,001	0,000	1,000
3–3,5	0,006	0,050	0,120	0,544	0,091	0,058	0,116	0,010	0,004	0,000	1,000

EDSS	0	1–1,5	2–2,5	3–3,5	4–4,5	5–5,5	6–6,5	7–7,5	8–8,5	9–9,5	Suma
4–4,5	0,002	0,022	0,067	0,115	0,489	0,104	0,168	0,026	0,007	0,001	1,000
5–5,5	0,001	0,005	0,029	0,059	0,087	0,487	0,273	0,039	0,019	0,001	1,000
6–6,5	0,000	0,001	0,004	0,025	0,031	0,041	0,741	0,109	0,044	0,004	1,000
7–7,5	0,000	0,000	0,001	0,002	0,007	0,004	0,117	0,693	0,161	0,016	1,000
8–8,5	0,000	0,000	0,000	0,000	0,001	0,001	0,019	0,056	0,903	0,021	1,000
9–9,5	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,002	0,006	0,174	0,818	1,000

Dodanie prawdopodobieństw przejść między poziomami EDSS 6-9 z bazy University of British Columbia [86] skutkuje powstaniem macierzy przedstawionej poniżej.

W celu skorelowania wszystkich informacji (zapewnienia sumowania prawdopodobieństw w rzędach do 1) każdy wpis macierzy pochodzący z badania SELECT pomnożono przez współczynniki *1-suma wpisów pochodzących z bazy British Columbia* (założono tym samym wyższą wagę wyników badania British Columbia, co uzasadniono wyższą wiarygodnością informacji).

Wynikiem tej procedury jest macierz prawdopodobieństw przejść między stanami przedstawiona w tabeli poniżej.

Ww. macierz prawdopodobieństw przejścia między stanami EDSS w ramach RRMS została wykorzystana zarówno do oceny obsadzenia stanów wśród pacjentów w trakcie leczenia, jak i pacjentów po zakończonym leczeniu.

Ograniczeniem przeprowadzonych przekształceń jest fakt, iż w badaniu [86] łącznie poddano obserwacji pacjentów z RRMS i SPMS. Niemniej jednak stosunkowo niski udział pacjentów z SPMS (15,7%) [86], świadczy o niskim wpływie ww. ograniczenia na wyniki niniejszej analizy.

W ramach analizy wrażliwości wśród pacjentów w trakcie leczenia wykorzystano opcjonalne źródło informacji: wyniki badania DECIDE [70], [71] (brak placebo; Avonex® jako grupa kontrolna), wyniki badania AFFIRM [161] uzupełnione danymi z bazy Londyn, Ontario MS [76], wyniki badań CONFIRM [167] i DEFINE [168] uzupełnione danymi z bazy Londyn, Ontario MS [76], wyniki badania ADVANCE [164] uzupełnione danymi z bazy Londyn, Ontario MS [76], dane z bazy Londyn, Ontario MS [76] oraz dane z bazy British Columbia, osobna wśród pacjentów z objawami występującymi przed i po 28 rokiem życia [86].

3.5.2.3.2. PRAWDOPODOBIEŃSTWO PRZEJŚCIA MIĘDZY RRMS A SPMS

Zależne od poziomu niepełnosprawności prawdopodobieństwa konwersji postaci choroby z RRMS do SPMS zostały określone na podstawie bazy Londyn, Ontario MS [76] i przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 13. Prawdopodobieństwa konwersji do SPMS [76].

EDSS	Prawdopodobieństwo konwersji do SPMS
0	0,0000
1–1,5	0,0030
2–2,5	0,0321
3–3,5	0,1166
4–4,5	0,2104
5–5,5	0,2987
6–6,5	0,2372

EDSS	Prawdopodobieństwo konwersji do SPMS
7–7,5	0,2535
8–8,5	0,1525
9–9,5	1,0000

3.5.2.3.3. PRAWDOPODOBIEŃSTWO PRZEJŚCIA MIĘDZY STANAMI EDSS WŚRÓD PACJENTÓW Z SPMS

W opracowaniu wykorzystano jedyne dostępne, wiarygodne źródło informacji dotyczące przejść między poziomami EDSS stanu SPMS – bazę Londyn, Ontario MS [76].
Przedstawiona poniżej macierz prawdopodobieństw przejść między poziomami EDSS stanu SPMS została określona w analogiczny sposób do macierzy stanu RRMS (wykorzystano metodę MSM).

Tabela 14. Bazowa macierz prawdopodobieństw przejść między poziomami EDSS stanu SPMS [76].

EDSS	0	1–1,5	2–2,5	3–3,5	4–4,5	5–5,5	6–6,5	7–7,5	8–8,5	9–9,5	Suma
0	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	nd
1–1,5	0,0000	0,7692	0,1538	0,0769	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000
2–2,5	0,0000	0,0000	0,6357	0,2713	0,0620	0,0233	0,0078	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000
3–3,5	0,0000	0,0000	0,0000	0,6291	0,2527	0,0769	0,0330	0,0027	0,0055	0,0000	1,0000
4–4,5	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,4854	0,3504	0,1387	0,0073	0,0182	0,0000	1,0000
5–5,5	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,6325	0,3173	0,0221	0,0261	0,0020	1,0000
6–6,5	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,7631	0,1903	0,0446	0,0020	1,0000
7–7,5	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,8046	0,1891	0,0062	1,0000
8–8,5	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,9258	0,0742	1,0000
9–9,5	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000	1,0000

3.5.2.3.4. CZĘSTOTLIWOŚĆ WYSTĘPOWANIA RZUTÓW CHOROBY

W modelu umożliwiono wybór dwóch zasadniczych wariantów oceny częstotliwości występowania rzutów choroby w stanie RRMS i SPMS. Obydwa oparte są na danych z bazy UK MS Survey [110] i badania Patzold 1982 [87]. Pierwsze źródło informacji zostało wykorzystane do oceny liczby pacjentów doznających rzutu choroby w zależności od stanu EDSS i okresu jaki upłynął od diagnozy. Drugie źródło wykorzystano do oceny zależnego od okresu jaki upłynął od diagnozy wskaźnika częstotliwości występowania rzutów choroby. Analiza ww. źródeł została przeprowadzona w ramach dwóch opcji różniących się metodą połączenia ww. źródeł: opcji 1. zakładającej takie same metody jak w przypadku analiz przedkładanych NICE dla fingolimodu and dimetylu fumaranu [81], [119] oraz opcji 2.

uwzględnionej w ramach analizy wrażliwości z analiz przedkładanych NICE dla teriflunomidu i alemtuzumabu [57], [123].

Najpowszechniej wykorzystywane źródło informacji na temat częstotliwości rzutów choroby wśród pacjentów ze stwardnieniem rozsianym [82] – badanie Patzold 1982 [87] przedstawia roczne wskaźniki występowania rzutów choroby w zależności od czasu trwania choroby (tabela poniżej).

Tabela 15. Zależna od czasu jaki upłynął od zdiagnozowania stwardnienia rozsianego częstotliwość rzutów choroby [87].

Liczba lat od diagnozy	Liczba rzutów w roku – opcja 1.	Liczba rzutów w roku – opcja 2.
1	1,85	1,61
2	1,10	1,26
3	1,00	1,05
4	0,85	0,90
5	0,65	0,79
6–7	0,75	0,66
8–9	0,25	0,52
10–11	0,60	0,41
12–13	0,28	0,32
14–15	0,30	0,24
16+	0,20	0,14

Wykorzystując informacje z badania kwestionariuszowego UK MS na temat rozkładu liczby pacjentów doznających rzutów jako funkcji stopnia niepełnosprawności EDSS i czasu, jaki upłynął od diagnozy (tabele poniżej), możliwe jest określenie współczynników występowania rzutów choroby w zależności od stopnia niepełnosprawności pacjenta i postaci choroby.

Tabela 16. Liczba pacjentów doznających rzutów choroby w funkcji stopnia niepełnosprawności i czasu, jaki upłynął od diagnozy choroby – wyniki badania kwestionariuszowego UK MS [110].

Czas od diagnozy:	1	2	3	4	5	6-7	8-9	10-11	12-13	14-15	16+
RRMS											
EDSS 0	2	2	1	2	6	6	3	2	0	1	3
EDSS 1	11	16	18	11	16	22	15	10	3	10	18
EDSS 2	11	16	7	17	14	13	19	19	9	5	22
EDSS 3	6	4	4	5	7	9	4	1	5	6	6
EDSS 4	6	15	7	12	13	24	8	13	6	2	17
EDSS 5	2	5	12	9	13	18	11	10	4	7	23
EDSS 6	2	3	3	5	2	6	11	2	2	6	20
EDSS 6,5	1	0	2	0	3	3	4	1	2	2	9
EDSS 7	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	3
EDSS 8	0	0	0	0	1	2	1	0	0	0	1
EDSS 9	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

Czas od diagnozy:	1	2	3	4	5	6-7	8-9	10-11	12-13	14-15	16+
SPMS											
EDSS 2	0	0	0	1	2	2	0	0	0	0	5
EDSS 3	2	0	1	1	0	4	0	1	1	0	1
EDSS 4	1	2	3	3	0	6	6	2	6	1	7
EDSS 5	6	6	5	6	7	14	17	15	10	11	35
EDSS 6	3	5	8	14	11	20	23	21	17	14	74
EDSS 6,5	2	1	3	4	5	18	16	11	19	12	78
EDSS 7	0	1	0	0	3	8	10	9	7	8	63
EDSS 8	0	0	0	0	3	5	4	7	4	5	46
EDSS 9	0	0	0	0	0	1	2	1	2	0	2

Zsumowane rzędami (dla każdego poziomu EDSS) iloczyny poszczególnych pozycji z Tabela 15. i Tabela 16. pozwalają określić zależne od EDSS roczne współczynniki występowania rzutów choroby (tabela poniżej).

Tabela 17. Roczne współczynniki występowania rzutów choroby określone na podstawie wyników badania Patzold 1982 [87] i indywidualnych informacji uzyskanych od pacjentów uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym UK MS. ARR (ang. *Annualized Relapse Rate*).

EDSS	ARR w stanie RRMS – opcja 1.	ARR w stanie RRMS – opcja 2.	ARR w stanie SPMS – opcja 1.	ARR w stanie SPMS – opcja 2.
0	0,709	0,725	0,000	0,000
1–1,5	0,729	0,743	0,000	0,000
2–2,5	0,676	0,690	0,465	0,447
3–3,5	0,720	0,723	0,875	0,788
4–4,5	0,705	0,707	0,545	0,567
5–5,5	0,591	0,599	0,524	0,517
6–6,5	0,490	0,508	0,453	0,445
7–7,5	0,508	0,504	0,340	0,312
8–8,5	0,508	0,504	0,340	0,312
9–9,5	0,508	0,504	0,875	0,312

Ww. wartości zostały uwzględnione w analizie podstawowej przy ocenie ARR zarówno wśród pacjentów w trakcie leczenia, jak i po jego zakończeniu.

Dla autorów modelu dostępne były również indywidualne dane pacjentów włączonych do badań klinicznych sponsorowanych przez Biogen. Tym samym w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dodatkowo warianty oceny częstotliwości rzutów choroby określone na podstawie wyników badań: DECIDE [70], [71] (brak placebo; Avonex® jako grupa kontrolna); CONFIRM [167] i DEFINE [168] uzupełnione danymi z bazy Londyn, Ontario MS [76]; ADVANCE [164] uzupełnione danymi z bazy Londyn, Ontario MS [76].

W przypadku danych pochodzących z badań z grupami kontrolnymi uwzględniono dwie metody uzupełnienia danymi z bazy Londyn, Ontario MS [76]: ekstrapolacja polegająca na uwzględnieniu różnic w częstotliwości rzutów między stanami EDSS z bazy Londyn, Ontario MS [76] oraz uwzględnienie bezwzględnych wartości z bazy Londyn, Ontario MS [76] dla stanów z EDSS powyżej 5.

3.5.2.4. ŚMIERTELNOŚĆ PACJENTÓW Z ANALIZOWANEJ POPULACJI

W ramach analizy wykorzystano zależne od wieku i płci roczne prawdopodobieństwa zgonu osoby z populacji generalnej Polski raportowane przez GUS dla 2020 roku [55] (Tabela 67.).

Rozpatrywano trzy 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 Kingwell 2012 (2,88; 95% CI: 2,71 – 3,06) [113];
- wariant uwzględniający zależne od EDSS względne ryzyko zgonu określone na podstawie wyników badania Pokorski 1997 (uwzględniono wartości raportowane w badaniu dla grup z łagodną, umiarkowaną i poważną niepełnosprawnością) [73];
- wariant uwzględniający interpolowane na wszystkie poziomy EDSS względne ryzyko zgonu określone na podstawie wyników badania Pokorski 1997 [73].

Wyniki badania Pokorski 1997 [73] zostały przedstawione tabeli poniżej.

Tabela 18. Zależne od stopnia niepełnosprawności względne ryzyko zgonu [73].

Postać choroby	Obserwowana liczba zgonów	Oczekiwana liczba zgonów	SMR	95%CIs*	
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*)

W celu uchwycenia wszystkich możliwych aspektów związanych ze skutecznością porównywanych interwencji (por. rozdział 2.5.) w ramach analizy podstawowej uwzględniono wyniki badania Pokorski 1997 [73] interpolowane na wszystkie rozpatrywane w analizie poziomy niepełnosprawności.
Przeprowadzono regresje wielomianową stopnia 3 na podstawie której ustalono, że względne ryzyko zgonu pacjenta ze stwardnieniem rozsianym cechuję się zależnością od stopnia niepełnosprawności pod postacią: $RR_{EDSS} = 0{,}0219 \cdot EDSS^3 - 0{,}1972 \cdot EDSS^2 + 0{,}6069 \cdot EDSS + 1$.

Ustalone na podstawie przedstawionego powyżej równania względne ryzyka zgonu dla poszczególnych poziomów niepełnosprawności przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Zależne od EDSS względne ryzyko zgonu pacjenta ze stwardnieniem rozsianym – na podstawie wyników badania Pokorski 1997 [73].

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

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ uwzględnienia niezależnego od EDSS wzrostu ryzyka zgonu wśród pacjentów ze stwardnieniem rozsianym oparte na wynikach badania Kingwell 2012 (2,88; 95% CI: 2,71 – 3,06) [113].

3.5.3. PODSUMOWANIE INFORMACJI NA TEMAT PRZEPROWADZONEGO MODELOWANIA

Przeprowadzono modelowanie z wykorzystaniem standardowych technik analitycznych. Ze względu na charakter dostępnych informacji klinicznych niezbędne było przyjęcie pewnych założeń i uproszczeń. Wszystkie takie aspekty zostały przedstawione w rozdziale 3.10., po przedstawieniu założeń dotyczących kosztów, efektów zastosowania analizowanych interwencji i jakości życia.

Wykorzystany w niniejszej analizie model Markowa znajduje zastosowanie w ekonomicznej ocenie procedur medycznych, szczególnie w sytuacji, gdy dotyczą postępowania w ramach chorób, w których terapia jest długotrwała.
Najczęściej modele Markowa służą do symulowania przebiegu klinicznego oraz konsekwencji kosztowych chorób przewlekłych i nawracających. Okres trwania choroby dzieli się na stany, którym następnie przypisane są wartości prawdopodobieństw dla przejść z jednego stanu do drugiego oraz koszty związane z przebywaniem w danym stanie. Przypisując każdemu ze stanów koszt i użyteczność, a następnie rozwijając model w serię cykli, można oszacować długoterminowe koszty i wyniki kliniczne związane z leczeniem danego schorzenia.

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model decyzyjny cechuje:

- brak stochastyczności – w ramach analizy podstawowej wykorzystano modelowanie deterministyczne, jednak w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono modelowanie probabilistyczne z uwzględnieniem zmienności parametrów niepewnych;
- brak statyczności (uwzględniono zmienne w czasie charakterystyki pacjentów i prawdopodobieństwo wystąpienia analizowanych zdarzeń; statyczność założono wyłącznie w odniesieniu do zmian poziomów EDSS i konwersji uwzględnionych postaci choroby);
- agregacja (rozpatrywanie losów kohorty pacjentów w miejsce obserwacji każdego pacjenta z osobna);
- ciągłość (zdarzenia mogą wystąpić w dowolnym okresie);
- brak liniowości oraz rozpatrywanie losów pacjentów z jednej kohorty (model zamknięty).

Wartości kluczowych parametrów modelowania dotyczących m.in. efektywności ocenianych technologii medycznych, epidemiologii, a także przeprowadzania i efektów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji określono w oparciu o opublikowane dane oraz o informacje uzyskane ekspertów (tylko przy braku opublikowanych informacji na temat danego zagadnienia uwzględniono informacje uzyskane od ekspertów).

Przyjęte w ramach analizy wartości wszystkich parametrów zostały zestawione z dostępnymi 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 niniejszego badania oraz mieściły się w normach europejskich.

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model został opracowany w skoroszycie MS Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA; model dołączono do raportu; model zawiera elementy stworzone w *Visual Basic for Applications*, VBA; bazowa wersja modelu jak i adaptacja).

3.6. OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. k. [41].
Szczegółowe informacje dotyczące skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii przedstawiono w przeglądzie [41].

W rozdziale 3.6.1. opisano założenie związane z modelowanym wpływem porównywanych interwencji na wyniki zdrowotne pacjentów z analizowanej populacji; w rozdziale 3.6.2. omówiono założenia związane z ryzykiem dyskontynuacji ze stosowanego leczenia oraz ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych w trakcie stosowania porównywanych informacji.
W rozdziale 3.6.3. przedstawiono dane wejściowe modelu decyzyjnego dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji. Przedstawiono również wyniki przeglądu systematycznego medycznych baz danych w zakresie identyfikacji źródeł informacji na temat wag użyteczności pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. W ramach przeglądu systematycznego opublikowanych źródeł informacji określono jakość życia pacjentów z analizowanej populacji oraz podjęto próbę oceny wpływu modelowanych zdarzeń klinicznych (zmiana EDSS, zmiana postaci choroby i wystąpienie rzutu) na ten punkt końcowy.

3.6.1. SKUTECZNOŚĆ STOSOWANIA PORÓWNYWANYCH INTERWENCJI

Jak opisano w rozdziale 3.5.1.1. wykorzystany model ekonomiczny umożliwia włączenie następujących aspektów związanych z dodatkowym efektem porównywanych interwencji w odniesieniu do placebo:

- zmianę tempa progresji stopnia niepełnosprawności w obrębie stanu RRMS;
- zmianę tempa regresji stopnia niepełnosprawności w obrębie stanu RRMS;
- dodatkową zmianę tempa konwersji postaci choroby do SPMS (dodatkową tzn. niewynikającą ze zmiany tempa progresji EDSS w obrębie stanu RRMS, tj. zmianą tempa przejścia do stanów EDSS cechujących się wyższym prawdopodobieństwem konwersji do SPMS);

Jako osobny aspekt uwzględniono także wpływ analizowanych interwencji na częstotliwość występowania rzutów choroby w obrębie stanu RRMS (por. rozdział 3.5.1.2.3.).

Założono, że jeżeli pacjent zakończy leczenie, nie będą u niego manifestowane efekty kliniczne zastosowanego wcześniej leczenia.

Przy ocenie indukowanej przez porównywane interwencje zmiany tempa progresji stopnia niepełnosprawności w obrębie stanu RRMS oraz zmiany częstotliwości występowania rzutów choroby, w ramach analizy ekonomicznej uwzględniono wyniki meta-analizy sieciowej Giovannoni 2020 [229] szczegółowo opisanej w [41]. Wykorzystane w opracowaniu wyniki meta-analizy sieciowej (HR dla potwierdzonej progresji choroby w 6 miesiącu obserwacji oraz IRR występowania rzutów choroby) przedstawiono poniżej.

Tabela 20. Skuteczność kliniczna porównywanych interwencji w odniesieniu do placebo – wyniki meta-analizy sieciowej [41].

Interwencja	HR dla progresji stopnia niepełnosprawności*	95% CI	IRR dla ARR	95% CI
Tysabri®	0,46	0,25-0,84	0,31	0,23-0,43
Aubagio®	0,75	0,40-1,42	0,74	0,61-0,89
Plegridy®	1,00	1,00-1,00	0,64	0,47-0,88
Avonex®	0,73	0,38-1,42	0,81	0,69-0,93
Betaferon®	1,00	1,00-1,00	0,65	0,53-0,78
Tecfidera®	0,71	0,44-1,12	0,50	0,40-0,61
Copaxone® / Remurel®	0,93	0,50-1,72	0,66	0,50-0,86
Rebif 44®	0,67	0,37-1,21	0,65	0,52-0,81

HR względny hazard (ang. *Kazard Ratio*); IRR względny współczynnik zapadalności (ang. *Incidence Rate Ratio*); ARR roczny współczynnik występowania rzutów choroby (ang. *Annualized Relapse Rate*)
* z uwagi na brak możliwości oceny tego punktu końcowego w ramach badań dla niektórych interwencji (brak interwencji w meta-analizie sieciowej dla tego punktu końcowego) [41] przyjęto brak wpływu, tj. HR =1.

Średnie wartości przedstawionych powyżej determinantów skuteczności poszczególnych interwencji zostały wykorzystane w ramach analizy podstawowej; granice 95% przedziału ufności uwzględniono w ramach analizy wrażliwości.

Na uwagę zasługuje, że w ramach analizy założono brak wpływu porównywanych interwencji na tempo regresji stopnia niepełnosprawności w obrębie stanu RRMS (HR=1 dla wszystkich interwencji). Brakuje w chwili obecnej wiarygodnych informacji potwierdzających ten aspekt.

Dodatkowo, w opracowaniu założono, że wszystkie interwencje nie będą bezpośrednio wpływały na wysokość prawdopodobieństwa wystąpienia konwersji RRMS do SPMS (modyfikator zmiany prawdopodobieństwa konwersji do SPMS równy 0) – założono, że analizowane leki będą spowalniać tempo konwersji do SPMS wyłącznie poprzez spowolnienie progresji choroby w obrębie stanu RRMS (redukcję liczby przejść do stanów związanych z wyższym prawdopodobieństwem konwersji do SPMS), przy niezmienionej wartości prawdopodobieństw wystąpienia konwersji RRMS do SPMS.

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ uwzględnienia granic 95% przedziału ufności dla determinantów skuteczności wnioskowanej technologii lub wszystkich komparatorów.

Testowano również skrajne scenariusze efektywności porównywanych interwencji (dolna granica 95% CI determinantów skuteczności dla wnioskowanej technologii i górna dla komparatorów lub odwrotnie).

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono także wyniki meta-analizy sieciowej w zakresie progresji trwającej 3 miesiące (w miejsce 6-miesięcznej w ramach analizy podstawowej).

3.6.2. BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA PORÓWNYWANYCH INTERWENCJI

3.6.2.1. RYZYKO DYSKONTYNUACJI STOSOWANIA PORÓWNYWANYCH INTERWENCJI

W modelu dostępne są trzy podstawowe warianty oceny ryzyka dyskontynuacji ze stosowania analizowanych leków:

- wariant podstawowy uwzględniający nieadiustowane wyniki badań klinicznych (opisany, jako „*Clinical Trials*" w arkuszu „*Treatment*");
- wariant analizy wrażliwości zakładający takie same ryzyko dyskontynuacji dla wszystkich porównywanych interwencji na poziomie 10% w trakcie pierwszych dwóch lat i 3% w kolejnych latach [66];
- wariant analizy wrażliwości pomijający dyskontynuację z leczenia z innych powodów niż zgon, konwersja do SPMS, PML lub osiągnięcie zdefiniowanego poziomu niepełnosprawności (EDSS ≥6; „*Assume 0%*").

Tabela 21. Roczne ryzyko dyskontynuacji.

[redacted]

Przy estymacji rocznego ryzyka dyskontynuacji leczenia na podstawie wyników badań klinicznych uwzględniono następujące źródła informacji:

- w przypadku Tysabri® - wyniki badania AFFIRM [161];
- w przypadku Aubagio® - wyniki badania TEMSO [188] i badania [189] (dawka 14 mg/d);
- wyniki badania ADVANCE [164] w przypadku Plegridy®;

- w przypadku Avonex® uwzględniono wyniki badań: BRAVO [88], CombiRx [89], EVIDENCE [90], INCOMIN [165], MSCRG [166], TRANSFORMS [163], DECIDE [70];
- w przypadku Tecfidera®: CONFIRM [167], DEFINE [168];
- w przypadku Rebif 44® uwzględniono wyniki badań: EVIDENCE [90], PRISMS [92], REGARD [93], TENERE [94], CAMMS223 [169], CARE-MS I [170], CARE-MS II [171];
- w przypadku Betaferon® uwzględniono wyniki badań: INCOMIN [165] i BEYOND [96];
- w przypadku Copaxone® uwzględniono wyniki badań: CONFIRM [167], BECOME [95], BEYOND [96], CombiRx [89], REGARD [93], Calabrese 2012 [91] oraz wyniki badania *European and Canadian Glatiramer* [97].

Wykorzystując informacje z ww. źródeł (N całkowita liczba pacjentów w grupie; n liczba pacjentów kończących leczenie przed czasem w okresie trwania badania klinicznego; t czas trwania badania klinicznego, w tygodniach) określono roczne ryzyko dyskontynuacji dla każdego źródła.
W pierwszej kolejności określono ryzyko dyskontynuacji leczenia w okresie obserwacji badania klinicznego, które następnie przekształcono na roczne ryzyko wykorzystując założenia modelu wykładniczego (taki sam hazard w czasie).
Etapy obliczeń [12], [13]:

- kalkulacja ryzyka dyskontynuacji w okresie badania klinicznego dla danej interwencji $\mathrm{p} = {}^{\mathrm{n}}/_{\mathrm{N}}$;
- określenie parametru modelu wykładniczego przeżycia (średniego tygodniowego współczynnika zaprzestania leczenia) ze wzoru $\lambda = -\frac{1}{t}LN(1-p)$;
- kalkulacja rocznego ryzyka dyskontynuacji przy uwzględnieniu formuły: $r = 1 - exp(-52{,}18 \cdot \lambda)$.

Jeżeli dla danej interwencji dostępnych było kilka źródeł informacji, w opracowaniu wykorzystano ważoną liczbą uczestników badania, zgodnie ze wzorem:

$$r = \frac{\sum_i r_i \cdot N_i}{\sum_i N_i}$$

3.6.2.2. RYZYKO WYSTĄPIENIA POSZCZEGÓLNYCH DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH

W opracowaniu uwzględniono działania niepożądane spełniające następujące kryteria:

- występowanie u ≥5% pacjentów włączonych do badań,
- różnica w ryzyku wystąpienia działania niepożądanego (jeżeli dostępne dla obydwu interwencji) ≥2% między pacjentami stosującymi produkt Tysabri® a pacjentami z grupy komparatora.

Tym samym, realizując konserwatywne podejście do rozważanego problemu decyzyjnego, w przypadku opcjonalnych technologii refundowanych uwzględniono przede wszystkim działania

niepożądane raportowane dla Tysabri®, tym samym pomijając działania niepożądane, które rzadko występowały w grupie Tysabri®, a mogły częściej występować w grupie opcjonalnej technologii lekowej.

Ocenę rocznego ryzyka występowania poszczególnych działań niepożądanych dokonano w analogiczny sposób do oceny rocznego ryzyka dyskontynuacji (bez etapu konwersji otrzymanego współczynnika zapadalności na ryzyko wystąpienia zdarzenia, tj. ze wzoru: $-LN\left(1-\frac{n}{N}\right)\times\frac{52{,}18}{t}$), przy uwzględnieniu tych samych źródeł informacji co przy ocenie ryzyka dyskontynuacji.

W przypadku braku informacji na temat danego działania niepożądanego w badaniach dla komparatora przyjmowano brak jego występowania. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Roczne współczynniki występowania poszczególnych działań niepożądanych.

	Tysabri	Avonex	Betaferon	Copaxone / Remurel	Rebif 44	Tecfidera	Plegridy	Aubagio
Zwiększenie aktywności AlAT	0,0000	0,0374	0,0591	0,0132	0,0809	0,0000	0,0386	0,0595
Ból stawów	0,1052	0,0388	0,0750	0,0521	0,0262	0,0000	0,0701	0,0000
Ból pleców	0,0000	0,0422	0,0616	0,0511	0,0367	0,0557	0,0769	0,0526
Zapalenie oskrzeli	0,0000	0,0229	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
Kaszel	0,0000	0,0265	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0292	0,0000
Depresja	0,1052	0,0776	0,0944	0,0543	0,1166	0,0376	0,0344	0,0000
Zawroty głowy	0,0000	0,0280	0,0000	0,2554	0,0280	0,0000	0,0000	0,0000
Zmęczenie	0,1570	0,1086	0,1403	0,0879	0,1282	0,0591	0,0690	0,0640
Ból głowy	0,2387	0,1619	0,1854	0,1014	0,1086	0,0850	0,3237	0,1130
Hypoesthesia	0,0000	0,0254	0,0460	0,0533	0,0413	0,0000	0,0000	0,0000
Grypa	0,0000	0,0429	0,0572	0,0445	0,0268	0,0000	0,0230	0,0456
Objawy grypopodobne	0,0000	0,2791	0,0000	0,0000	0,1306	0,0000	0,3768	0,0000
Ból w miejscu wstrzyknięcia	0,0000	0,0510	0,0435	0,1691	0,0000	0,0000	0,6007	0,0000
Limfadenopatia	0,0000	0,0033	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
Zapalenie nosogardzieli	0,0000	0,1423	0,1007	0,0989	0,0774	0,1029	0,0000	0,1330
Opryszczka	0,0000	0,0208	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
Ból gardła	0,0000	0,0198	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
Bóle kończyn	0,0000	0,0275	0,0635	0,0685	0,0202	0,0000	0,0590	0,0347
Zapalenie gardła	0,0000	0,0338	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
Gorączka	0,0000	0,1075	0,0982	0,0230	0,0467	0,0000	0,0000	0,0000
Wysypka	0,0583	0,0124	0,0000	0,1372	0,0237	0,0000	0,0089	0,0000
Infekcje górnych dróg oddechowych	0,0000	0,0634	0,0457	0,0476	0,0452	0,0574	0,0000	0,0000
Zakażenie dróg moczowych	0,1112	0,0500	0,0541	0,0534	0,0332	0,0850	0,0535	0,0361

Odsetek poważnych działań niepożądanych został określony dla każdej interwencji jako iloraz rocznego wskaźnika występowania jakichkolwiek poważnych działań niepożądanych oraz tego wskaźnika dla jakichkolwiek działań niepożądanych niezależnie od stopnia nasilenia. Tak określoną wartość przypisano każdemu działaniu niepożądanemu uwzględnionemu w opracowaniu. W przypadku braku informacji na temat liczby pacjentów z poważanymi działaniami niepożądanymi przyjęto ich brak.

Wyniki obliczeń przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Odsetek poważanych działań niepożądanych wykorzystany w opracowaniu.

	Odsetek poważnych działań niepożądanych
Tysabri®	12,84%
Avonex®	10,21%
Betaferon®	0,00%
Copaxone®	10,27%
Rebif 44®	9,36%
Tecfidera®	12,24%
Plegridy®	12,23%
Aubagio®	10,81%

3.6.2.3. RYZYKO PML

W opracowaniu uwzględniono roczne ryzyko występowania PML w trakcie stosowania natalizumabu określone w ramach analizy indywidualnych danych pacjentów włączonych do badań klinicznych dla natalizumabu [193], w zależności od roku leczenia, uprzedniego stosowania leków immunosupresyjnych oraz obecności przeciwciał anty-JVC (tabela poniżej).

Tabela 24. Roczne ryzyko występowania PML w trakcie leczenia natalizumabem.

Rok	Anty-JCV(-)	Anty-JCV(+), bez leczenia immunosupresyjnego w wywiadzie	Anty-JCV(+), z leczeniem immunosupresyjnym w wywiadzie
1	0,007%	0,010%	0,040%
2	0,007%	0,060%	0,050%
3	0,007%	0,170%	0,390%
4	0,007%	0,430%	0,880%
5	0,007%	0,490%	0,880%
≥6	0,007%	0,610%	0,560%

W opracowaniu uwzględniono odsetek pacjentów z przeciwciałami anty-JCV w momencie rozpoczęcia leczenia na poziomie 58% oraz odsetek pacjentów z wcześniejszym leczeniem immunosupresyjnym na poziomie 13,5% zgodnie z wynikami analizy [193]. Uwzględniono roczne ryzyko konwersji do anty-

JCV(+) wynoszące 8,9% [192] oraz ryzyko zgonu z powodu PML wynoszące 22,8% (zgodnie z rocznym przeżyciem całkowitym wśród pacjentów po PML w badaniu [196]).
Tym samym konserwatywnie uwzględniono stopniowy wzrost ryzyka występowania PML wynikający z dwóch aspektów: zwiększenia czasu ekspozycji na natalizumab oraz wzrostu udziału pacjentów z anty-JCV(+) wśród pacjentów stosujących natalizumab. Dodatkowo, konserwatywnie uwzględniono wyższe ryzyko zgonu spowodowane PML niż w praktyce klinicznej – w badaniu [196] nie raportowano, które zgony związane są bezpośrednio z PML, a które odzwierciedlają naturalny przebieg choroby. Możliwe więc, że niektóre zgony zostały zdublowane w ramach niniejszego opracowania.

W ramach analizy podstawowej założono, że wystąpienie PML niepowikłanej zgonem związane będzie z progresja choroby o 2 punkty w skali EDSS (średnia zmiana EDSS w momencie diagnozy PML względem stanu przed PML wynosiła 0,9 wśród pacjentów bez objawów klinicznych PML oraz 1,7 wśród pacjentów z objawowym PML [196]). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono zmianę wynoszącą od 1 do 3 punktów EDSS.

3.6.3. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI

W modelu ekonomicznym możliwe jest uwzględnienie następujących aspektów związanych z jakością życia pacjenta z analizowanej populacji:

- wpływ poziomu niepełnosprawności wg EDSS, postaci choroby (RRMS vs. SPMS), wieku pacjenta, wystąpienia działań niepożądanych i wystąpienia rzutu choroby na wagę użyteczności pacjenta ze stwardnieniem rozsianym (arkusz „*Adverse Events*" i „*Utilities*") oraz
- wpływ poziomu niepełnosprawności wg EDSS i postaci choroby (RRMS vs. SPMS) pacjenta ze stwardnieniem rozsianym na wagę użyteczności opiekunów (arkusz „*Utilities*").

Mając na uwadze brak wiarygodnych informacji na temat wpływu wieku pacjenta z analizowanej populacji na jakość życia, w ramach niniejszej analizy efekt ten został pominięty. Na uwagę zasługuje, że pacjenci w wyższym stopniu niepełnosprawności z reguły są starsi od pacjentów z niższym stopniem zaawansowania choroby. Tym samym efekt starzenia populacji został częściowo uwzględniony w modelu poprzez uwzględnienie zależnej od stopnia niepełnosprawności wagi użyteczności. Nie odnaleziono również żadnych informacji (por. rozdział 3.6.3.4.) pozwalających ilościowo, obok efektu zmiany stopnia niepełnosprawności, ocenić wpływ wieku pacjenta na jakość życia (brak badania oceniającego obydwa aspekty jednocześnie i wykazującego istotny wpływ wieku po adiustacji względem różnic w stopniu niepełnosprawności).

3.6.3.1. WAGI UŻYTECZNOŚCI PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI

Zależna od poziomu niepełnosprawności wg EDSS, postaci choroby (RRMS vs. SPMS) i wystąpienia rzutu choroby waga użyteczności pacjenta z analizowanej populacji została określona w ramach wariantów uwzględniających wyniki badania kwestionariuszowego UK MS [83] i/lub wyniki badań klinicznych sponsorowanych przez firmę Biogen.
Uwzględniono wyniki następujących badań klinicznych: DECIDE [70], [71]; ADVANCE [164]; CONFIRM [167], DEFINE [168]. W ramach analizy podstawowej uwzględniono dane dotyczące najnowszego badania – badania DECIDE [70], [71] uzupełnionego danymi z badania kwestionariuszowego UK MS [83].

W ramach analizy podstawowej, mając na celu skorelowanie założeń modelu ekonomicznego, wykorzystano wariant podstawowy uwzględniający, jak w przypadku pozostałych danych wejściowych (por. rozdział 3.5.), wyniki najnowszego badania klinicznego spośród badań sponsorowanych przez Biogen i z których dane dotyczące wag użyteczności były dostępne.

Wyniki badania kwestionariuszowego UK MS [83] zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 25. Wagi użyteczności raportowane wśród pacjentów z RRMS określone w ramach badania UK MS [83].

EDSS	Średnia	95% LCI	95% UCI
0	0,870	0,782	0,958
1–1,5	0,799	0,617	0,981
2–2,5	0,705	0,523	0,886
3–3,5	0,574	0,384	0,763
4–4,5	0,610	0,428	0,791
5–5,5	0,518	0,338	0,698
6	0,458	0,277	0,639
6,5	0,462	0,28	0,644
7–7,5	0,297	0,112	0,481
8–8,5	-0,049	-0,235	0,138
9–9,5	-0,195	-0,428	0,039

Wykorzystane w opracowaniu wyniki badania UK MS [83] zostały zaprezentowane w tabeli poniżej. Wagę użyteczności dla poziomu EDSS 6-6,5 określono jako średnia z wag poziomu EDSS 6 i EDSS 6,5.

Tabela 26. Uwzględnione w opracowaniu wyniki badania UK MS [83]: wagi użyteczności wykorzystane w ramach analizy wrażliwości.

EDSS	RRMS bez rzutu	RRMS z rzutem	SPMS bez rzutu	SPMS z rzutem
0	0,870	Suma wagi dla „RRMS bez rzutu” i – 0,071*	Suma wagi dla „RRMS bez rzutu” i – 0,045**	Suma wagi dla „SPMS bez rzutu” i – 0,071*
1–1,5	0,799			
2–2,5	0,705			
3–3,5	0,574			
4–4,5	0,610			
5–5,5	0,518			
6–6,5	0,460			
7–7,5	0,297			
8–8,5	-0,049			
9–9,5	-0,195			

* 95% CI: -0,096 do -0,046; ** 95% CI: -0,076 do -0,014 [83]

Wyniki badania klinicznego DECIDE [70], [71] w zakresie wag użyteczności pacjentów w stopniu niepełnosprawności od 0 do 5,5 EDSS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Wagi użyteczności określone na podstawie wyników badania DECIDE.

EDSS	Wyniki badania DECIDE (RRMS bez rzutu)
0	0,91
1–1,5	0,85
2–2,5	0,82
3–3,5	0,70
4–4,5	0,64
5–5,5	0,59

Przy uwzględnieniu zależności wag użyteczności dla stanu „RRMS bez rzutu” określonych na podstawie wyników badania UK MS [83] (Tabela 26.) dokonano ekstrapolacji dostępnych wyników badania klinicznego DECIDE na wyższe poziomy niepełnosprawności. W tym celu dla każdego poziomu EDSS ≥6 zastosowano przekształcenie:

$$U_i = U_{DECIDE\ i-1} \cdot \frac{U_{UK\ MS\ i}}{U_{UK\ MS\ i-1}}$$

gdzie: i to poziom niepełnosprawności z zakresu EDSS 6 – 9 (np. i=6-6,5; 7-7,5, itd.), $i-1$ to poprzedni poziom niepełnosprawności (np. dla i=6-6,5 będzie to 5-5,5); U_i to waga użyteczności poziomu i określona w ramach ekstrapolacji wyników badania DECIDE przy uwzględnieniu danych z badania UK MS; $U_{DECIDE\ i-1}$ to waga użyteczności dla poprzedniego poziomu EDSS określona w ramach badania DECIDE (dla i=6-6,5) lub w ramach ekstrapolacji wyników badania DECIDE (dla wyższych poziomów EDSS); $U_{UK\ MS\ i}$ i $U_{UK\ MS\ i-1}$ są to wagi użyteczności określone w ramach badania klinicznego UK MS (Tabela 26.) odpowiednio dla analizowanego i poprzedzającego poziomu niepełnosprawności.

Od otrzymanych wag użyteczności dla stanu RRMS bez rzutów następnie odjęto raportowane w badaniu UK MS zmiany użyteczności wynikające z wystąpienia rzutu (-0,071) i/albo konwersji do SPMS (-0,045) [83].

Tabela 28. Wagi użyteczności wykorzystane w ramach analizy podstawowej – wyniki badania DECIDE ekstrapolowane na wyższe poziomy niepełnosprawności (EDSS ≥6) i na SPMS z wykorzystaniem wyników badania UK MS [83].

EDSS	RRMS bez rzutu	SPMS bez rzutu	RRMS z rzutem	SPMS z rzutem
0	0,9100	0,8650	0,8390	0,7940
1–1,5	0,8500	0,8050	0,7790	0,7340
2–2,5	0,8200	0,7750	0,7490	0,7040
3–3,5	0,7000	0,6550	0,6290	0,5840
4–4,5	0,6400	0,5950	0,5690	0,5240
5–5,5	0,5900	0,5450	0,5190	0,4740
6–6,5	0,5320	0,4870	0,4610	0,4160
7–7,5	0,3690	0,3240	0,2980	0,2530
8–8,5	0,0230	-0,0220	-0,0480	-0,0930
9–9,5	-0,1230	-0,1680	-0,1940	-0,2390

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono pozostałe źródła danych.

3.6.3.2. UTRATA UŻYTECZNOŚCI WŚRÓD OPIEKUNÓW PACJENTÓW Z ANALIZOWANEJ POPULACJI

W ramach analizy ekonomicznej z perspektywy społecznej model uwzględnia utratę użyteczności opiekunów pacjentów.

Ze względu na brak wiarygodnych informacji na temat ilościowego wpływu stwardnienia rozsianego na jakość życia opiekuna (por. rozdział 3.6.3.4.), w trakcie oceny wniosku refundacyjnego dla produktu Tysabri®, zaproponowano kalkulację utraty użyteczności opiekunów pacjentów ze stwardnieniem rozsianym na podstawie maksymalnej utraty użyteczności wśród opiekunów pacjentów z chorobą Alzheimer (0,14 – na podstawie średniej wagi użyteczności opiekunów pacjentów z Alzheimerem raportowanej w [108]) oraz zależnego od stopnia niepełnosprawności czasu przeznaczonego na opiekę nad pacjentami ze stwardnieniem rozsianym [109], [110].

Wyniki przeprowadzonej analizy zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 29. Utrata użyteczności wśród opiekunów pacjentów z analizowanej populacji [109], [110]. Wartości uwzględnione wyłącznie w ramach analizy z perspektywy społecznej.

EDSS	RRMS	SPMS
0	0,0000	0,0000
1–1,5	-0,0014	0,0000
2–2,5	-0,0032	-0,0032
3–3,5	-0,0091	-0,0091
4–4,5	-0,0090	-0,0090
5–5,5	-0,0199	-0,0199
6–6,5	-0,0272	-0,0272
7–7,5	-0,0534	-0,0534
8–8,5	-0,1070	-0,1070
9–9,5	-0,1400	-0,1400

3.6.3.3. WPŁYW DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH NA JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTÓW Z ANALIZOWANEJ POPULACJI

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 3.5.1.4. do oceny wpływu działań niepożądanych na liczbę lat życia skorygowanych o jakość (QALY) niezbędne są następujące parametry: częstotliwość występowania działania niepożądanego leku, odsetek poważnych epizodów (obydwa aspekty opisane w rozdziale 3.6.2.2.), utrata wagi użyteczności wynikająca z wystąpienia działania niepożądanego oraz czas jego trwania.

Nie są dostępne informacje bezpośrednio oceniające wpływ uwzględnionych w opracowaniu działań niepożądanych na wagę użyteczności pacjenta ze stwardnieniem rozsianym. W opracowaniu wykorzystano opublikowane informacje oraz, w przypadku braku opublikowanych informacji, niepublikowanych danych pochodzących z badań klinicznych sponsorowanych przez Biogen (dane dostępne autorom modelu oryginalnego).

Utrata użyteczności wynikająca z występowania poszczególnych działań niepożądanych została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 30. Uwzględnione w opracowaniu utraty użyteczności wynikające z wystąpienia działań niepożądanych stosowania porównywanych interwencji.

	Łagodne	Źródło	Poważne	Źródło
Zwiększenie aktywności AlAT	0	założenie	0	założenie
Ból stawów	-0,250	założenie	-0,250	założenie
Ból pleców	-0,250	Parsons 2006 [103]	-0,50	założenie
Zapalenie oskrzeli	-0,010	Sander 2006 [172]	-0,010	Sander 2006 [172]
Kaszel	0,000	założenie	0,000	założenie
Depresja	-0,165	NICE 2012 [104]	-0,165	NICE 2012 [104]
Zawroty głowy	0,000	założenie	0,000	założenie

	Łagodne	Źródło	Poważne	Źródło
Zmęczenie	0,000	założenie	0,000	założenie
Ból głowy	-0,140	Xu 2010 [107]; łagodna migrena	-0,493	Xu 2010 [107]; poważna migrena
Hipoestezja	0,000	założenie	0,000	założenie
Grypa	-0,630	van Hoek 2011 [105]	-0,670	van Hoek 2011 [105]
Objawy grypopodobne	-0,313	Założono, że będzie takie samo jak w przypadku grypy o łagodnym przebiegu; określono przy uwzględnieniu utraty QALY na poziomie 0,0075 i średniego czasu trwania wynoszącego 8,75 dnia: (0,0075*365,25) / 8,75 [105]	-0,313	Założono, że będzie takie samo jak w przypadku grypy o łagodnym przebiegu; określono przy uwzględnieniu utraty QALY na poziomie 0,0075 i średniego czasu trwania wynoszącego 8,75 dnia: (0,0075*365,25) / 8,75 [105]
Ból w miejscu wstrzyknięcia	0,000	założenie	0,000	założenie
Limfadenopatia	-0,090	Beusterien 2010 [173]	-0,090	Beusterien 2010 [173]
Zapalenie nosogardzieli	0,000	założenie	0,000	założenie
Opryszczka	-0,030	van Hoek 2011 [105]	-0,030	van Hoek 2011 [105]
Ból gardła	-0,100	Beusterien 2009 [174]	-0,100	Beusterien 2009 [174]
Bóle kończyn	-0,250	założenie	-0,250	założenie
Zapalenie gardła	0,000	założenie	0,000	założenie
Gorączka	-0,110	Beusterien 2010 [173]	-0,110	Beusterien 2010 [173]
Wysypka	0,000	założenie	0,000	założenie
Infekcje górnych dróg oddechowych	-0,200	Beusterien 2010 [173]	-0,200	Beusterien 2010 [173]
Zakażenie dróg moczowych	-0,100	NICE (2007) [114]	-0,100	NICE (2007) [114]

Uwzględnione w opracowaniu założenia dotyczące długości trwania działań niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Uwzględniony w opracowaniu czas trwania poszczególnych działań niepożądanych.

Działanie niepożądane	Czas trwania epizodu łagodnego	Czas trwania epizodu poważnego
Zwiększenie aktywności AIAT	28,00	28,00
Ból stawów	10,50	24,50
Ból pleców	10,50	24,50
Zapalenie oskrzeli	14,00	14,00
Kaszel	7,00	14,00
Depresja	75,00	365,00
Zawroty głowy	7,00	14,00
Zmęczenie	0,00	0,00
Ból głowy	10,50	24,50
Hipoestezja	7,00	14,00
Grypa	8,75	8,75
Objawy grypopodobne	26,09 (1 dzień w tygodniu przez 6 miesięcy)	52,18 (1 dzień w tygodniu przez 12 miesięcy)
Ból w miejscu wstrzyknięcia	7,00	14,00
Limfadenopatia	7,00	14,00
Zapalenie nosogardzieli	7,00	14,00

Działanie niepożądane	Czas trwania epizodu łagodnego	Czas trwania epizodu poważnego
Opryszczka	63,92	63,92
Ból gardła	7,00	14,00
Bóle kończyn	7,00	28,00
Zapalenie gardła	7,00	14,00
Gorączka	7,00	14,00
Wysypka	28,00	182,63
Infekcje górnych dróg oddechowych	7,00	14,00
Zakażenie dróg moczowych	5,00	5,00

Mając na uwadze niepewność dotyczącą wpływ działań niepożądanych na jakość życia pacjenta z analizowanej populacji w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano wpływ pominięcia tego aspektu.

3.6.3.4. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

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 AOTM (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, konwersja do SPMS, 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, konwersji do SPMSS 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 niezawierające informacji na temat wag użyteczności (np. badania przeprowadzonego kwestionariuszem SF-36 niepodające 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.
Nie planowano przeprowadzenia odrębnego badania oceny jakości życia (strategie 2a, 2b i 2c [1]) ze względu na obecność danych pochodzących m.in. z wieloośrodkowego i wielonarodowościowego badania klinicznego DECIDE.

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 nieodnalezione 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 po przeszukaniu bibliografii w ramach oceny pełnych tekstów zidentyfikowanych badań).

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

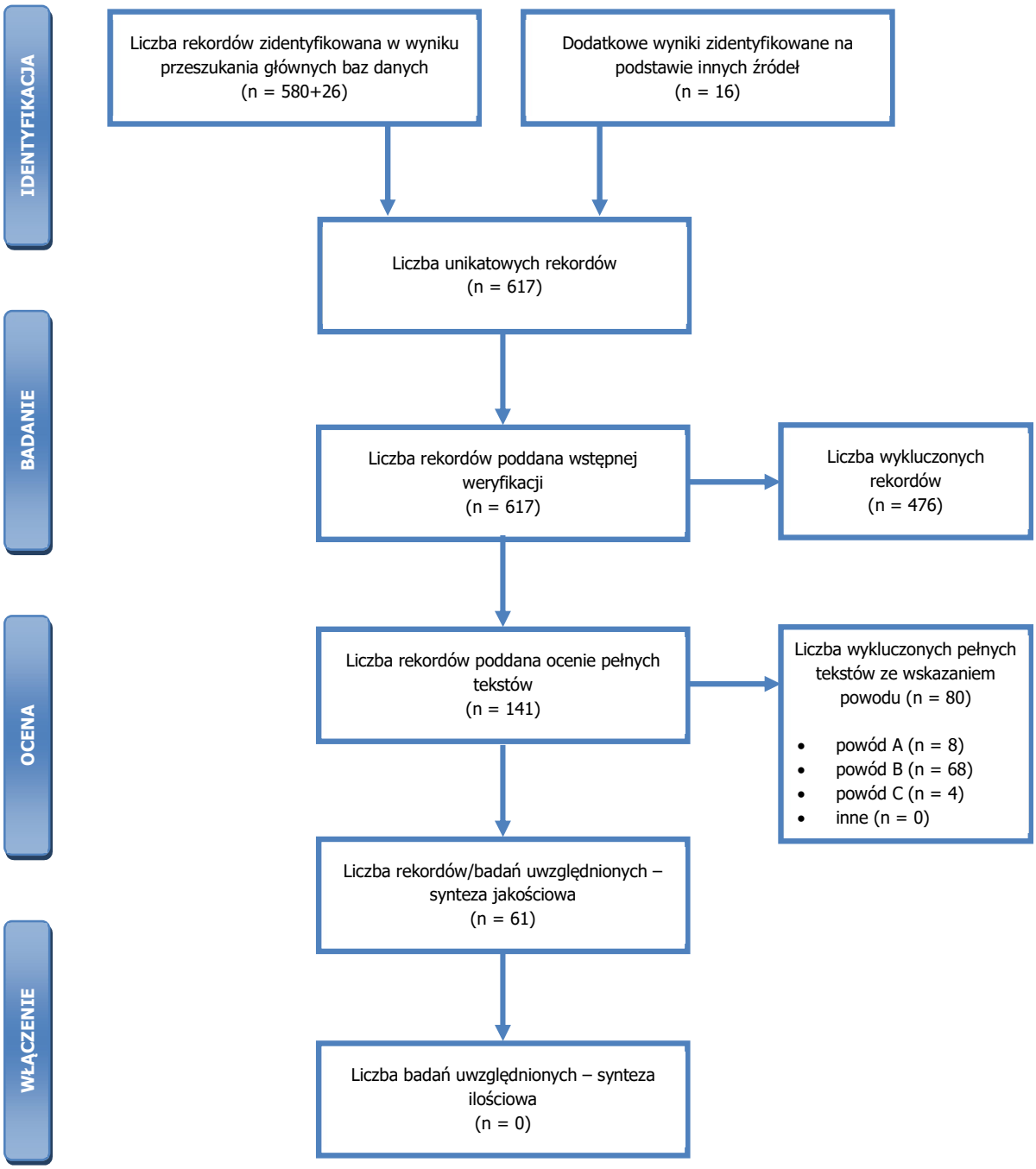
Tabela 32. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny wag użyteczności (data ostatniej aktualizacji przeglądu: 12.10.2021).

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase
#1	**Populacja** PubMED: "multiple sclerosis"[MeSH] OR "multiple sclerosis"[tiab] EMBASE: 'multiple sclerosis'/exp/mj OR 'multiple sclerosis':ab,ti	90 111	135 640
#2	**Punkty końcowe** *qaly OR qualy 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))*	2 424 059	928 536
#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))*	147 688	11 358
#4	**Wynik przeszukania z limitem dla embase.com:** PubMed: *#3 AND #2 AND #1* EMBASE: *#3 AND #2 AND #1 AND ([embase]/lim NOT [medline]/lim)*	580	26
Suma rekordów		606	
Liczba unikatowych rekordów:		601	
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:		617	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		141	
Liczba wyników odrzuconych na	**sumarycznie**:**	80	
	wtórne opracowanie nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu (powód A):	8	

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase
etapie pełnych tekstów:		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, 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.0000000000000157, 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, 10.2165/11592160-000000000-00000, 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	

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase
	inne:	0	
Liczba rekordów (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		61	

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



Rysunek 5. 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 [125]-[134], [150]	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 [135]	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 [136]	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 [137], [140]	Ocena VAS; 413 pacjentów ze Szwecji, 34% RRMS	Oceniono wpływ grup pacjentów z różnymi stopniami niepełnosprawności (EDSS) [137] i wpływ rzutu [140]	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 [138], [139], [151]	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 [141]	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 [142]	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 [143]	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 [144]	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 [145]	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 [146]	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 [147]	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 [148]	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 [149]	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 [152]	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 [153]	Ocena VAS; 41 pacjentów z Francji otrzymujących natalizumab	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 [154]	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 [155]	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 [156], [157]	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 [158]	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 ≤6,5)	Brak oceny: wpływu rzutu na użyteczność; wpływu postaci choroby na użyteczności (brak adiustacji wobec innych charakterystyk przy raportowanych wynikach dla grup pacjentów); dane raportowane na wykresie w zakresie różnych grup EDSS (tylko EDSS ≤6,5); populacja inna niż polska
Acaster 2013 [159]	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 [160]	Kwestionariusz EQ-5D; 4516 pacjentów z Wielkiej Brytanii (dane z rejestru);	Oceniono wpływ postaci choroby, stopnia niepełnosprawności i czynników socjoekonomicznych	brak adiustacji 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 [83]	Kwestionariusz EQ-5D; 2048 pacjentów z Wielkiej Brytanii; wielokierunkowa analiza regresji; szczegóły w rozdziale 3.5.2.1.2.	Oceniono wpływ postaci choroby, stopnia niepełnosprawności wg EDSS, rzutu choroby (przed pomiarem) i innych czynników.	Populacja inna niż polska
DECIDE, analiza post-hoc	Ocena jakości życia przeprowadzona w ramach badania klinicznego DECIDE, por. informacje przedstawione w [41]	Oceniono wpływ stopni niepełnosprawności w grupie placebo dla EDSS<6	Brak danych wśród pacjentów z EDSS ≥6 i SPMS; brak możliwości oceny wpływu rzutu choroby; populacja inna niż polska
DECIDE [175]	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 [176]	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 [177]	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

Badanie	Metody / populacja pacjentów	Opis podstawowych wyników i wniosków	Ograniczenia związane z implementacją do modelu
Versteegh 2016 [178]	Estymacja wag użyteczności na podstawie dostępnych informacji z wykorzystaniem różnych metod mapowania i/lub różnych zestawów referencyjnych do oceny użyteczności kwestionariuszem EQ-5D	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 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 [179]	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 [180]	Kwestionariusz EQ-5D; 2385 pacjentów z Polski	Średnia waga użyteczności 0,72 ± 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 [181]	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 [182]	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 [195]	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 [194]	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

Badanie	Metody / populacja pacjentów	Opis podstawowych wyników i wniosków	Ograniczenia związane z implementacją do modelu
SELECT [183]	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)
Takemoto 2015 [184]	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 [202]	Przedstawienie wag użyteczności (konwersja) dla kwestionariusza specyficznego dla choroby; 169 przedstawicieli populacji ogólnej UK oceniało 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 [217]	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 [239]	Internetowe badanie przekrojowe 182 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym 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 [240]	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 [241]	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 [242]	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 [243]	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

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 [136]	Spadek użyteczności od około 0,06 do 0,10 (średnio około 0,07-0,08)
Kobelt 2000 [140]	0,021 (utrata QALY)
UK MS [83]	0,071 (ogólny spadek użyteczności w okresie badania po wystąpieniu rzutu ~ utrata QALY)
Parkin 2000 [142]	Spadek użyteczności o 0,468 w okresie trwania rzutu
Tappenden 2009 [145] / Prosser 2003 [143]	Spadek użyteczności o 0,22 w okresie trwania rzutu
Péntek 2012 [148]	0,040 (ogólny spadek użyteczności przy rzucie w okresie ostatnich 12 miesięcy ~ utrata QALY)
DEFINE [156]	0,03 – 0,05 (utrata QALY w okresie do 2 lat obserwacji)
DEFENSE [195]	0,064
Versteegh 2016 [178]	nawet do 0,23, ale istotnie zależy od stopnia ciężkości rzutu i metody kalkulacji wagi użyteczności
Hawton 2016 [181]	0,076 (EQ-5D); 0,052 (SF-6D)
Mäurer 2016 [182]	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 [183]	0,09 – 0,10
Afolabi 2017 [194]	0,13
Takemoto 2015 [184]	0,027 (bez adiustacji względem czynników zakłócających -tylko asocjacja; badanie przekrojowe)
Goodwin 2015 [202]	0,075 (rzut w ciągu ostatnich 6 mies.)
Hernandez 2021 [240]	0,0243 (SE=0,0109; rzut w ciągu ostatnich 6 mies.)
Wpływ konwersji do SPMS	
Reese 2013 [158]	0,190 (bez adiustacji względem czynników zakłócających)
Jones 2013 [160]	0,129 (bez adiustacji względem czynników zakłócających)
UK MS [83]	0,045 (z adiustacją względem czynników zakłócających)
Brola 2016 [180]	0,030 (bez adiustacji względem czynników zakłócających -tylko asocjacja; badanie przekrojowe)
Hawton 2016 [181]	EQ-5D: 0,021; SF-6D: 0,22 (EDSS=6; bez adiustacji względem czynników zakłócających)
Takemoto 2015 [184]	0,195 (bez adiustacji względem czynników zakłócających -tylko asocjacja; badanie przekrojowe)
Goodwin 2015 [202]	0,12

3.6.3.5. PODSUMOWANIE INFORMACJI NA TEMAT OCENY JAKOŚCI ŻYCIA UWZGLĘDNIONEJ W ANALIZIE

W ramach przeglądu systematycznego badań oceniających użyteczność przypisywaną pacjentom ze stwardnieniem rozsianym odnaleziono szereg publikacji dotyczących analizowanego zagadnienia.
Nie odnaleziono badania dotyczącego polskich pacjentów i raportujących wyniki oceny jakości życia w stopniu szczegółowości umożliwiającym wiarygodną implementację do modelu decyzyjnego (m.in. badania przedstawiającego zależne od stopnia niepełnosprawności wagi użyteczności z dokładnością odzwierciedlającą wszystkie możliwe różnice pomiędzy pacjentami w analizowanych stanach).
Wszystkie źródła informacji cechowały się ograniczeniami związanymi przede wszystkich ze szczegółowością raportowanych danych (wyniki tylko na wykresie, brak zakresów zmienności wyników, ocena jednego aspektu jednocześnie – brak wielokierunkowej analizy).

W modelu decyzyjnym (por. rozdział 3.6.3.1.) do oceny jakości życia pacjentów z analizowanej populacji wykorzystano m.in. wyniki badania klinicznego [70], [71], które zostały ekstrapolowane na wszystkie stany kliniczne modelu z uwzględnieniem badania przeprowadzonego w warunkach brytyjskich [83]. W analizie wrażliwości testowano dane z innych badań sponsorowanych przez Biogen.
Uwzględniono dane pochodzące z badania klinicznego obejmującego obserwacją pacjentów z analizowanej populacji. W ramach ekstrapolacji oraz jako alternatywne źródło informacji testowane w analizie wrażliwości uwzględniono wyniki badania UK MS [83], które cechuje się wyższą wiarygodnością w odniesieniu do pozostałych źródeł ze względu na następujące aspekty:

- dotyczy warunków europejskich w przeciwieństwie do niektórych źródeł odnalezionych w przeglądzie;
- uwzględnia informacje uzyskane od ponad 2 tysięcy pacjentów, w tym kilkuset pacjentów w stopniu niepełnosprawności ≥7 wg EDSS;
- nie uwzględnia estymacji wag użyteczności dla grup pacjentów w szerokim zakresie niepełnosprawności, np. >6 EDSS;
- dotyczy wszystkich uwzględnionych w opracowaniu punktach końcowych skuteczności porównywanych interwencji – jedno źródło informacji przedstawiające wyniki oceny wpływu stopnia niepełnosprawności wg EDSS, konwersji do SPMS i wystąpienia rzutu choroby na wagę użyteczności;
- zostało wykorzystywane w ramach większości analiz ekonomicznych uprzednio składanych do AOTMiT (zbieżność z większością problemów decyzyjnych dotyczących warunków polskich; por. m.in. [67], [68]).

Zgodnie z informacjami uzyskanymi od Zamawiającego wybór użyteczności dla modelu decyzyjnego zaadaptowanego do warunków polskich został poprzedzony przeglądem systematycznym medycznych baz danych w ramach którego zidentyfikowano 43 badań oceniających jakość życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Wyniki przeglądu systematycznego badań oceniających jakość życia przedstawionych w poprzednim rozdziale zdają się potwierdzać zasadność wyboru wag użyteczności.

Odnaleziono trzy badania dotyczące pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Polsce: Selmaj 2017 [217], Mitosek-Szewczyk, 2014 [149] i Brola 2016 [180].
Dostępne dane z publikacji Mitosek-Szewczyk, 2014 [149] świadczą o średniej wadze użyteczności pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Polsce wynoszącej 0,80 ± 0,20 (indeks EQ-5D) lub 0,66 ± 0,22 (iloraz wyników VAS i 100; nie zastosowano mapowania do wagi użyteczności).
Populacja badania obejmowała 74% pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną chorobą; średni stopień niepełnosprawności pacjentów włączonych do badania wyniósł 3,35 EDSS [149].
W niniejszej analizie wśród pacjentów z EDSS 3-3,5 uwzględniono wagi użyteczności z zakresu od 0,584 do 0,70, w zależności od postaci choroby i wystąpienia rzutu. Uwzględnione wartości odpowiadają wynikom VAS w populacji polskiej [149].
Obserwowany w badaniu [149] średni indeks EQ-5D jest wyższy od uwzględnionych wartości, ale należy zwrócić uwagę na następujące fakty:

- możliwość zawyżenia średniej wartości EDSS przez kilku pacjentów z wysokim poziomem niepełnosprawności (potencjalnie wyższy wpływ na średnią EDSS niż na średni indeks EQ-5D);
- do badania polskiego włączono wszystkich pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych w ośrodkach objętych analizą, w tym potencjalnie również pacjentów niekwalifikujących się do analizowanego programu lekowego.

W badaniu Brola 2016 [180] średnia waga użyteczności wyniosła 0,72 wśród wszystkich uczestników oraz 0,78 wśród pacjentów z łagodną postacią choroby (EDSS <3,5). W modelu wśród pacjentów z łagodną postacią choroby uwzględniono wagi użyteczności z zakresu od 0,584 do 0,91, w zależności od postaci choroby i wystąpienia rzutu.

W badaniu Selmaj 2017 [217] przedstawiono średnie wartości zależnych od EDSS wag użyteczności wynoszące od 0,927 (EDSS=0) do 0,03 (EDSS=9) ze średnim indeksem EQ-5D wśród uczestników badania wynoszącym 0,738. Badanie nie raportowało wpływu rzutów choroby, pomimo tego, że wystąpiły one aż u 18,5% chorych oraz wpływu postaci choroby (tylko 63,7% z RRMS). Wyniki badania Selmaj 2017 [217] zdają się raportować wyższe wagi użyteczności poszczególnych stanów klinicznych niż uwzględniono w opracowaniu. Niemniej jednak z uwagi na rozbieżności charakterystyk uczestników badania i pacjentów z analizowanej populacji oraz niepełną analizę czynników predykcyjnych wag

użyteczności badanie Selmaj 2017 [217] nie zostało włączone do modelu – przy dostępnych informacjach z innych źródeł świadczących o wysokim wpływie postaci choroby oraz rzutu choroby na wagi użyteczności (por. rozdział 3.6.3.4.) dane raportowane w badaniu Selmaj 2017 [217] nieodpowiadaja strukturze modelu. Na uwagę zasługuje fakt, iż uwzględnienie wyższych wag użyteczności (np. przypisanie wag z badania Selmaj 2017 [217] dla pacjentów z RRMS bez rzutu choroby) spowodowałoby poprawę wyników niniejszej analizy ekonomicznej (wyższą liczbę QALY dla wnioskowanej technologii vs komparatory).

Na podstawie przytoczonych argumentów, przy braku w pełni wiarygodnych informacji dotyczących pacjentów z Polski, oceniono, iż uwzględnione w analizie zestawy wag użyteczności są najbardziej odpowiednie do rozważanego problemu decyzyjnego w chwili obecnej.

3.7. OCENA KOSZTÓW

Celem analizy jest porównanie kosztów leczenia pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego spełniających pozostałe kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu Tysabri® w leczeniu beneficjentów proponowanych zmian kryteriów realizacji programu lekowego dla natalizumabu, [redacted]

Analiza kosztów została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązywanego 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 wszystkich te dane kosztowe, które były istotne ze wskazanej perspektywy oraz które można zaliczyć do tzw. mierzalnych kosztów różniących, tj. kategorie

[redacted]

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 [63], [64], [65], [66], [67], [68], [217].

Dane kosztowe zebrano w październiku 2021 roku.

Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ i ich załącznikach [46]-[54] (październik 2021).

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].

Przeprowadzono dwa warianty oceny kosztów leków stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego:

- 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 (maksymalną wynikającą z RSS) oraz efektywne ceny wszystkich leków refundowanych określone na podstawie danych NFZ z okresu od stycznia do czerwca 2021 [221], [222].

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 koszt 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 programów lekowych, kosztu opieki wspomagającej z perspektywy płatnika publicznego na podstawie wyników badania Orlewska 2005 [63], zależnego od stopnia niepełnosprawności kosztu pośredniego stwardnienia rozsianego na podstawie wyników badania Orlewska 2005 [63], kosztu leczenia działań niepożądanych, kosztu leczenia rzutu choroby.

Drugi algorytm wykorzystano przy ocenie: kosztu opieki wspomagającej z perspektywy płatnika publicznego, świadczeniobiorcy i społecznej na podstawie wyników badania Selmaj 2017 [217], kosztu opieki wspomagającej z perspektywy świadczeniobiorcy na podstawie wyników badania Orlewska 2005 [63], [66], kosztu opieki wspomagającej 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 [65] i kosztów jednostkowych charakterystycznych dla warunków polskich [64].

3.7.1. 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/lub B.46.;
- koszt świadczeń diagnostycznych związanych z realizacją analizowanych programów lekowych;
- koszt opieki wspomagającej;
- koszt leczenia rzutu choroby oraz
- koszt leczenia działań niepożądanych.

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

3.7.1.1. OCENA KOSZTU NA PODSTAWIE ZUŻYCIA ZASOBÓW

Wycenę jednostki rozliczeniowej świadczeń z zakresów: leczenia psychiatrycznego, rehabilitacji i pielęgniarskiej opieki długoterminowej dokonano w oparciu o informacje uzyskane z Informatora o umowach zawartych przez poszczególne oddziały wojewódzkie NFZ ze świadczeniodawcami w 2021 roku (www.nfz.gov.pl). W obliczeniach uwzględniono dane świadczeniodawców o najwyższej kwocie kontraktu na dany zakres świadczeń obejmujący analizowane świadczenia.

Wycenę punktową uwzględnionych świadczeń medycznych zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Wycena punktowa świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.

Kod produktu (grupa)	Nazwa świadczenia	Koszt uwzględniony (NFZ)	Źródło
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00 PLN	[46]
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	[50]
5.11.02.9100034 (RNPS01)	Rehabilitacja neurologiczna przewlekła w szpitalu	110,00 PLN	[51]
14.2142.026.04	Świadczenia w pielęgniarskiej opiece długoterminowej domowej – osobodzień	25,55 PLN	[53] i informator o umowach NFZ
-	Świadczenie transportu sanitarnego „dalekiego" w POZ – przewóz na odległość (tam i z powrotem) 121 - 400 km	236,00 PLN	[52]
5.08.07.0000001/ 5.08.07.0000003	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu/ hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72 PLN	[48]
5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16 PLN	
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	1 671,00 PLN	[49]
5.00.04.0000010 (04.1700.001.02)	Świadczenia psychiatryczne ambulatoryjne dla dorosłych – porada lekarska diagnostyczna	85,05 PLN	[54] i informator o umowach NFZ
5.00.04.0000012 (04.1700.001.02)	Świadczenia psychiatryczne ambulatoryjne dla dorosłych – porada kontrolna	28,35 PLN	
5.00.04.0000016 (04.4700.021.02)	Świadczenia psychiatryczne dla dorosłych – osobodzień w oddziale psychiatrycznym	191,25 PLN	
5.51.01.0001036 (A36)	Choroby demielinizacyjne	3 900,00 PLN	[47]
5.51.01.0001059 (A59)	Bóle głowy	1 712,00 PLN	
5.51.01.0004046 (D46)	POChP i inne obturacyjne choroby układu oddechowego	2 306,00 PLN	

Kod produktu (grupa)	Nazwa świadczenia	Koszt uwzględniony (NFZ)	Źródło
5.51.01.0008023 (H23)	Artroskopia diagnostyczno - lecznicza	1 712,00 PLN	
5.51.01.0008057 (H56C)	Zespoły bólowe kręgosłupa < 4 dni	709,00 PLN	
5.51.01.0001031 (A31)	Choroby nerwów obwodowych	1 771,00 PLN	
5.51.01.0003057 (C57)	Inne choroby gardła, uszu i nosa	1 299,00 PLN	
5.51.01.0009039 (S55/ S55F)	Gorączka niejasnego pochodzenia	1 594,00 PLN	
5.51.01.0011007 (L07)	Zakażenia nerek lub dróg moczowych	1 417,00 PLN	

Średnie koszty jednostkowe leków innych niż porównywane (szczegółowo omówione w rozdziale 3.7.2) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Koszty jednostkowe związane z podawaniem leków uwzględnionych w opracowaniu [37], [38], [42].

Produkt / substancja	Jednostka	Koszt jednostkowy (PLN)	
		Płatnik publiczny	Świadczeniobiorca
Bals Sulphur Żel, 300 g	1 opakowanie	0 PLN	26,49 PLN [38]
Selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny, SSRI	1 DDD (fluoxetinum 20 mg; fluvoxaminum 100 mg; paroxetinum 20 mg; sertralinum 50 mg) [33]	0,3015 PLN	0,2488 PLN
***Methylprednisolonum* 1g**	1 opakowanie	61,92 PLN	26,71 PLN
Ranigast® (EAN 5909990206728)	1 opakowanie	0 PLN*	8,77 PLN
Oxybutyninum	1 DDD [33]	0,7909 PLN	Nie dotyczy**

* założono brak uprawnień pacjentów z analizowanej populacji do stosowania refundowanego produktu (refundowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach [120]); ** 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 decyzyjnego w skoroszycie MS Excel.
W obliczeniach kosztów jednostkowych leków uwzględniono informacje dotyczące sprzedaży poszczególnych produktów w okresie styczeń-czerwiec 2021 roku [221].

Przy ocenie kosztu jednostkowego utraty produktywności (wariant analizy wrażliwości uwzględniający informacje na temat kosztów pośrednich z badania Orlewska 2005 [63]) uwzględniono: współczynnik wartości krańcowej oraz Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego pracującego [1].

Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez Ministerstwo Finansów PKB w 2021 roku wyniesie 2528,7 mld PLN i przeciętna liczba osób zatrudnionych w tym okresie wyniesie 10667 tys. osób [59].
PKB na jednego pracującego wyniosło więc 237 058 PLN.
Uwzględniając dodatkowo korektę produkcji krańcowej (0,65) określono koszt jednostkowy utraty produktywności w płatnej pracy wynoszący 154 088 PLN na jednego pracującego na rok, co przekłada się na utratę 76,43 PLN za godzinę pracy (przy uwzględnieniu 252 dni pracujących w 2021 roku po 8 godzin dziennie) lub 611,46 PLN za dzień pracy [59].
W opracowaniu nie uwzględniono dynamiki zmian ww. wartości w horyzoncie analizy, co należy traktować jako podejście konserwatywne, gdyż opierając się na prognozach przedstawionych w [59] 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 [63]), ze względu na brak dokładnych informacji na temat zakresu tej działalności opiekunów założono, że dotyczyć ona będzie wyłącznie opieki nad chorym (m.in. pominięto wyręczanie 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; por. rozdział 3.7.4.1.).

Przede wszystkim ze względu na ww. założenie (opieka pielęgniarska była raportowana oddzielnie w [63]) wariant oceny kosztów opieki wspomagającej z perspektywy społecznej oparty na wynikach badania Orlewska 2005 [63] został uwzględniony w ramach analizy wrażliwości.

3.7.1.2. UWZGLĘDNIENIE OPUBLIKOWANYCH DANYCH KOSZTOWYCH

W przypadku oceny kosztów uwzględniającej opublikowane informacje przeprowadzono aktualizacje 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 37. Uwzględnione w opracowaniu wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) [56].

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%
2009	103,2%	103,5%
2008	103,4%	104,2%
2007	102,1%	102,5%
2006	101,3%	101,0%

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

3.7.2. KATEGORIE KOSZTU BEZPOŚREDNIO ZWIĄZANE ZE STOSOWANIEM PORÓWNYWANYCH INTERWENCJI

3.7.2.1. KOSZT PRODUKTU TYSABRI®

Zgodnie z wnioskowanym sposobem refundacji w analizie uwzględniono finansowanie produktu leczniczego Tysabri® w ramach istniejącego programu wielolekowego (por. rozdział 2.1).

Firma Biogen Poland Sp. z o.o. wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Tysabri® w leczeniu dodatkowych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.
Sugerowany sposób refundacji uwzględnia wpisanie wnioskowanej technologii do części B Wykazu refundowanych leków („Leki dostępne w ramach programu lekowego”) [redacted]

Przy uwzględnieniu aspektów wyceny leków refundowanych opisanych w Ustawie o refundacji [30], na podstawie sugerowanego przez Zamawiającego sposobu refundacji, tj. ceny zbytu netto i porozumienia podziału ryzyka (RSS), określono urzędową cenę leku i limit refundacji dla ocenianego produktu (por. tabela poniżej).

Tabela 38. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Tysabri®.

[redacted]

Każde opakowanie produktu Tysabri® wystarcza na 4 tygodnie (por. rozdział 2.2.2.). Przy założeniu 100% adherencji pacjenta do zalecanego schematu dawkowania (założenie przyjęte dla wszystkich porównywanych interwencji), zużycie opakowań ocenianego produktu w roku wyznaczono z formuły: $^{365,25}/_{28}$ (13,04 opakowania w roku).

[redacted]

Tym samym użytkownik modelu bezpośrednio może sprawdzić poprawność kalkulacji cen progowych na podstawie wyników analizy.

[redacted]

3.7.2.2. KOSZT OPCJONALNYCH TECHNOLOGII

W wariancie bez RSS uwzględniono oficjalne ceny urzędowe i limity finansowania produktów Avonex®, Rebif 44®, Betaferon®, Copaxone® i Remurel®, Plegridy®, Tecfidera®, Aubagio®, przedstawione w aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia [37].
W wariancie z RSS uwzględniono efektywne ceny wszystkich leków refundowanych określone na podstawie danych NFZ z okresu od stycznia do czerwca 2021 [221], [222].

Zidentyfikowane ceny komparatorów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Koszt jednostkowy opakowań komparatorów.

	Ceny oficjalne [37] *	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dimethylis fumaras 120 (Tecfidera) ***	1 072,76 PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dimethylis fumaras 240 (Tecfidera)	4 291,06 PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Teriflunomidum	3 141,18 PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Glatirameri acetas	1 669,81 PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Interferonum beta-1a / Avonex	3 075,11 PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Interferonum beta-1a / Rebif	4 048,38 PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Interferonum beta-1b / Betaferon	2 807,78 PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Peginterferonum beta-1a (Plegridy) 63 µg; 94 µg ****	2 027,74 PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Peginterferonum beta-1a (Plegridy) 125 µg	3 228,88 PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* wariant bez RSS; ** wariant z RSS; *** tylko pierwszy tydzień leczenia; **** tylko pierwsze 4 tygodnie leczenia

Kalkulacji rocznego kosztu stosowania leków dokonano identycznie jak w przypadku oceny kosztu stosowania Tysabri® (iloraz liczby dni w roku oraz okresu terapii jednym opakowaniem przy założeniu 100% adherencji pacjenta; por. tabela poniżej).

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

Tabela 40. Roczny koszt opcjonalnych technologii refundowanych.

Produkt	Okres terapii opakowaniem (dni)	Pierwszy rok		Kolejne lata	
		Wariant bez RSS	Wariant z RSS	Wariant bez RSS	Wariant z RSS
Aubagio	28	40 975,57 PLN	[redacted]	40 975,57 PLN	[redacted]
Plegridy	28	40 918,45 PLN**	[redacted]	42 119,59 PLN	[redacted]
Avonex	28	40 113,71 PLN	[redacted]	40 113,71 PLN	[redacted]
Betaferon	30	34 184,72 PLN	[redacted]	34 184,72 PLN	[redacted]
Tecfidera	28	55 170,77 PLN***	[redacted]	55 975,35 PLN	[redacted]
Copaxone/ Remurel *	28	21 782,04 PLN	[redacted]	21 782,04 PLN	[redacted]
Rebif 44	28	52 809,67 PLN	[redacted]	52 809,67 PLN	[redacted]

* średnia ważona z uwzględnieniem odsetka zrefundowanych opakowań w 2019 [220];
** uwzględniono prezentację Plegridy 63 µg; 94 µg na początku leczenia;
*** na początku pierwszego roku uwzględniono podawanie dimetylu fumaranu w dawce 120 mg przez 7 dni;

[redacted]

3.7.2.3. KOSZT TOWARZYSZĄCY ANALIZOWANEGO PROGRAMU LEKOWEGO

Oceny zużycia świadczeń towarzyszących realizacji analizowanego programu lekowego dokonano przy uwzględnieniu następujących założeń:

- wizyta w szpitalu (porada ambulatoryjna) jest niezbędna w celu wydania pacjentowi każdego opakowania leku (nie zakładano możliwości wydania pacjentowi większej liczby opakowań) lub podania leku;
- pacjenta cechuje 100% adherencja do zalecanego dawkowania, co wiąże się koniecznością odnawiania zapasu leku co 30 dni (Betaferon®) lub 28 dni (pozostałe leki) w zależności od zawartości jednego opakowania produktu (długości okresu terapii jednym opakowaniem),
- podanie interferonów i octanu glatirameru będzie wykonywane zazwyczaj samodzielnie przez pacjenta.

Mając na uwadze sposób podawania porównywanych leków (z reguły pacjent sam przyjmuje lek po przeszkoleniu przez personel szpitala) w opracowaniu założono, że wydanie (i/lub podanie pierwszej dawki) każdego leku z analizowanego rynku będzie wiązało się z dodatkowym kosztem ustalony na poziomie kosztu świadczenia o kodzie 5.08.07.0000004 („przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu") [48].

Uwzględniono również koszt diagnostyki ustalony na poziomie kosztu świadczenia 5.08.08.0000036 („diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego") lub świadczenia 5.08.08.0000053 („diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego") [49]. Założono, że analogicznie jak w przypadku pozostałych interferonów świadczenie 5.08.08.0000053 będzie rozliczane również w przypadku stosowania produktu Tysabri® wśród dodatkowych pacjentów z grupy SOT lub grupy RES.

Podsumowanie informacji na temat dodatkowych kosztów realizacji analizowanych programów lekowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Koszty towarzyszące realizacji analizowanego programu lekowego.

Produkt	Roczny koszt wizyt (PLN) – 1. rok	Roczny koszt wizyt (PLN) – kolejne lata	Roczny koszt diagnostyki (PLN)
Tysabri (natalizumab SC)	1 410,91 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN
Aubagio	1 410,91 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN
Plegridy	1 410,91 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN
Avonex	1 410,91 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN
Betaferon	1 316,85 PLN	1 316,85 PLN	1 671,00 PLN
Tecfidera	1 410,91 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN
Copaxone/Remurel	1 410,91 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN
Rebif 44	1 410,91 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN

3.7.3. KOSZT LECZENIA DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH

Ocena kosztu leczenia działań niepożądanych stosowania leków tylko na podstawie jednostki chorobowej jest ograniczona przy braku dostępu do pełnej charakterystyki pacjenta, u którego wystąpiły działania niepożądane. Dodatkowo u jednego pacjenta jednocześnie może manifestować się kilka działań niepożądanych składających się na pełny obraz kliniczny reakcji pacjenta na stosowany lek.

Na podstawie przytoczonych aspektów w ramach oceny kosztu jednostkowego leczenia poszczególnych działań niepożądanych (por. rozdział 3.6.2.2.) poczyniono następujące założenia:

- uwzględniono koszt z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy;
- jeżeli określono, że epizod wymaga jedynie konsultacji w ramach podstawowej opieki zdrowotnej, nie uwzględniano kosztu leczenia działania niepożądanego ze względu na obecność stawek kapitacyjnych [52];
- jeżeli określono, że epizod wymaga stosowania leków OTC będących w powszechnym użyciu nie wskazywano dodatkowego kosztu (nie jest pewne czy wystąpienie działania niepożądanego związane będzie z zakupem nowego opakowania leku OTC czy tylko wykorzystaniem opakowania będącego w posiadaniu pacjenta – np. zamiast utylizacji niewykorzystanego leku);
- uwzględniono następującą definicję poważnych działań niepożądanych – działanie niepożądane wymagające hospitalizacji lub przedłużające pobyt pacjenta w szpitalu, ale tylko w przypadku, gdy wskazana jednostka chorobowa może być niezależnym lub głównym powodem hospitalizacji pacjenta, oceniając na podstawie możliwej parametryzacji pobytu pacjenta w szpitalu w ramach JGP (jgp.uhc.com.pl);
- każde działanie niepożądane oceniano niezależnie.

Wyniki oceny zużycia zasobów medycznych w trakcie leczenia poszczególnych działań niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Wyniki oceny zużycia zasobów w trakcie leczenia działań niepożądanych.

Działanie niepożądane	Łagodne epizody	Poważne epizody
Zwiększenie aktywności AlAT	1 wizyta w POZ	Przedłużenie pobytu pacjenta w szpitalu (1 świadczenie 5.08.07.0000001 lub 5.08.07.0000003)
Bóle stawów	1 wizyta w POZ; 1 opakowanie maści zawierającej salicylan metylu (Reumatol®)	Hospitalizacja w grupie H23; 1-3 wizyty w POZ
Bóle pleców	1 wizyta w POZ	Hospitalizacja w grupie H56C; 1-3 wizyty w POZ
Kaszel	1 wizyta w POZ	1 wizyta w POZ
Depresja	Założono rozpoznanie depresji klinicznej i leczenie zgodnie z wytycznymi: 1 wizyta w POZ; 1 porada lekarska diagnostyczna w poradni zdrowia psychicznego (5.15.12.0000124); 1 porada kontrolna w poradni zdrowia psychicznego (5.15.12.0000258); SSRI (fluoxetinum, fluvoxaminum, paroxetinum lub sertralinum) w dawce na poziomie DDD przez 3 miesiące (91,3125 dni)	Założono rozpoznanie depresji klinicznej (duży epizod) leczenie zgodnie z wytycznymi: 40 dniowy pobyt w oddziale psychiatrycznym (5.15.12.0000034);1 porada lekarska terapeutyczna w poradni zdrowia psychicznego (5.15.12.0000257); 1 porada kontrolna w poradni zdrowia psychicznego (5.15.12.0000258); SSRI (fluoxetinum, fluvoxaminum, paroxetinum lub sertralinum) w dawce na poziomie DDD do zakończenia 6-miesięcznego okresu leczenia (142,6250 dni)
Zmęczenie	1 wizyta w POZ (założono, że nie jest chroniczne)	1 wizyta w POZ (założono, że nie jest chroniczne)
Symptomy grypopodobne	Cyklicznie: 1 wizyta w POZ; 1-2 opakowania OTC powszechnego użytku	Cyklicznie: 1 wizyta w POZ; 1-4 opakowania OTC powszechnego użytku
Ból głowy	1 wizyta w POZ	Hospitalizacja w grupie A59; 0-3 wizyty w POZ
Grypa	1 wizyta w POZ; 1-2 opakowania OTC powszechnego użytku	1 wizyta w POZ; 1-4 opakowania OTC powszechnego użytku
Ból w miejscu wstrzyknięcia	1 wizyta w POZ	Przedłużenie pobytu pacjenta w szpitalu (1 świadczenie 5.08.07.0000001 lub 5.08.07.0000003)
Ból kończyn	1 wizyta w POZ	1 wizyta w POZ
Wysypka	1 wizyta w POZ	1 wizyta w POZ
Zakażenie dróg moczowych	1 wizyta w POZ	Hospitalizacja w grupie L07; 0-3 wizyty w POZ
Zapalenie oskrzeli	1 wizyta w POZ	Hospitalizacja w grupie D46; 0-3 wizyty w POZ
Zawroty głowy	1 wizyta w POZ	Przedłużenie pobytu pacjenta w szpitalu (1 świadczenie 5.08.07.0000001 lub 5.08.07.0000003)
Hypoesthesia	1 wizyta w POZ	Hospitalizacja w grupie A31; 0-3 wizyty w POZ
Limfadenopatia	1 wizyta w POZ	1 wizyta w POZ
Zapalenie nosogardzieli	1 wizyta w POZ, leki OTC	1 wizyta w POZ, leki OTC
Opryszczka	1 wizyta w POZ	Hospitalizacja w grupie C57; 0-3 wizyty w POZ
Ból gardła	1 wizyta w POZ, leki OTC	1 wizyta w POZ, leki OTC
Zapalenie gardła	1 wizyta w POZ, leki OTC	Hospitalizacja w grupie C57; 0-3 wizyty w POZ, leki OTC
Gorączka	1 wizyta w POZ, leki OTC	Hospitalizacja w grupie S55F; 0-3 wizyty w POZ, leki OTC
Infekcje górnych dróg oddechowych	1 wizyta w POZ, leki OTC	Hospitalizacja w grupie C57; 0-3 wizyty w POZ, leki OTC

Tabela 43. Uwzględnione w opracowaniu koszty leczenia działań niepożądanych, w PLN.

Działanie niepożądane	Łagodne AE – NFZ	Poważne AE – NFZ	Łagodne AE – pacjent	Poważne AE – pacjent
Zwiększenie aktywności AlAT	0,00 PLN	486,72 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN
Ból stawów	0,00 PLN	1 712,00 PLN	26,49 PLN	0,00 PLN
Ból pleców	0,00 PLN	709,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN
Zapalenie oskrzeli	0,00 PLN	2 306,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN
Kaszel	0,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN
Depresja	140,93 PLN	7 818,46 PLN	22,72 PLN	45,44 PLN
Zawroty głowy	0,00 PLN	486,72 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN
Zmęczenie	0,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN
Ból głowy	0,00 PLN	1 712,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN
Hypoesthesia	0,00 PLN	1 771,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN
Grypa	0,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN
Objawy grypopodobne	0,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN
Ból w miejscu wstrzyknięcia	0,00 PLN	486,72 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN
Limfadenopatia	0,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN
Zapalenie nosogardzieli	0,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN
Opryszczka	0,00 PLN	1 299,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN
Ból gardła	0,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN
Bóle kończyn	0,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN
Zapalenie gardła	0,00 PLN	1 299,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN
Gorączka	0,00 PLN	1 594,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN
Wysypka	0,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN
Infekcje górnych dróg oddechowych	0,00 PLN	1 299,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN
Zakażenie dróg moczowych	0,00 PLN	1 417,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN

Szczegóły w arkuszu „Koszt AE" modelu dołączonego do opracowania.

3.7.4. KOSZT OPIEKI WSPOMAGAJĄCEJ

W opracowaniu uwzględniono koszt najlepszej opieki wspomagającej 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 Selmaj 2017 – badanie oceniające zużycie zasobów wśród pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Polsce (wykorzystano informacje z publikacji pierwotnej [217] oraz wtórnych opracowań [218]);

- badanie Orlewska 2005 – badanie oceniające zużycie zasobów wśród pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Polsce (wykorzystano informacje z publikacji pierwotnej [63] oraz wtórnych opracowań [66], [67], [68]) oraz
- badanie Szmurło 2014 [64] będące oceną kosztów leczenia stwardnienia rozsianego w Polsce przy uwzględnieniu zużycia zasobów wśród pacjentów z Republiki Czeskiej [65] i kosztów jednostkowych charakterystycznych dla warunków polskich.

Wszystkie ww. uwzględnione w opracowaniu źródła informacji stanowiły podstawę oceny kosztów leczenia wspomagającego we wszystkich analizach ekonomicznych przedłożonych AOTMiT (por. m.in. [66], [67], [68], [198], [199], [233], [234], [235], [236], [237], [238]).

Wybrane informacje z ww. źródeł przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44. 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 (2021 PLN)**
Orlewska 2005 [63]; 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 [64]; ocena kosztów przy uwzględnieniu zużycia zasobów obserwowanego w Czechach [65]	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	6 662,38 PLN
			1–1,5	9 852,30	10 630,61 PLN
			2–2,5	17 002,70	18 345,88 PLN
			3–3,5	32 369,50	34 926,63 PLN
			4–4,5	43 275,50	46 694,18 PLN
			5–5,5	46 682,60	50 370,44 PLN
			6–6,5	52 955,60	57 138,99 PLN
			7–7,5	76 776,60	82 841,80 PLN
			8–8,5	88 314,00	95 290,64 PLN
			9–9,5	109 843,10	118 520,49 PLN

Badanie	Rok kosztów	Perspektywa	EDSS	Koszt w okresie obserwacji (PLN)*	Roczny koszt (2021 PLN)**
AOTM & ScHARR 2007 [66]; 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
AOTM 2012 [67]; wtórna analiza danych z badania Orlewska 2005 (regresja liniowa)	2012	Społeczna	-	19265,91 + 2163,33 x EDSS	20787,88 + 2334,23 x EDSS
Selmaj i wsp. [217]: badanie 411 pacjentów, 2015 rok	2015	Bezpośrednie koszty: NFZ i pacjent	0 -3	7 895,00 PLN	8 519,38 PLN
			4 - 6,5	13 915,00 PLN	15 015,47 PLN
			> 6,5	15 250,00 PLN	16 456,05 PLN
		Dodatkowy koszt z perspektywy społecznej	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 i wsp. [217]: dane prezentowane w [218]	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
		Społeczna (tylko pośrednie)	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

Badanie	Rok kosztów	Perspektywa	EDSS	Koszt w okresie obserwacji (PLN)*	Roczny koszt (2021 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 [64].

3.7.4.1. PERSPEKTYWA PŁATNIKA PUBLICZNEGO

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

- wariantu uwzględniającego raportowane przez Selmaj i wsp. [219] koszty z perspektywy NFZ po wyodrębnieniu kosztu stosowania leków zaktualizowano do cen obowiązujących w 2021 roku; por. Tabela 44.);
- wariantu uwzględniającego zużycie zasobów raportowane przez Orlewska i wsp. [63] przy uwzględnieniu aktualnych kosztów jednostkowych;
- wariantu uwzględniającego raportowane przez Szmurło i wsp. [64] 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 44.).

Przy ocenie zależnego od stopnia niepełnosprawności kosztu leczenia wspomagającego z perspektywy płatnika publicznego z wykorzystaniem zużycia zasobów raportowanych w [63], 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 dzienne (minimum 3 godziny) [50];
- hospitalizacja w oddziale neurologicznym została wykluczona ze względu na fakt, iż z wysokim prawdopodobieństwem dotyczy leczenia rzutu choroby, którego koszt został oceniony oddzielnie (por. rozdział 3.7.5.);
- 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 [51]);
- wszystkie porady ambulatoryjnej opieki odbywają się w ramach grupy W11 [46];
- wykluczono domowe wizyty lekarza POZ i prywatne wizyty (50%), zakładając, że 50% wizyt domowych lekarza (neurologa) rozlicza się w ramach grupy W31 [46];

- 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 [53];
- 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 [52].

Obliczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 45. Ocena kosztu leczenia wspomagającego stwardnienia rozsianego z perspektywy płatnika publicznego przy uwzględnieniu zasobów raportowanych w [63].

Kategoria / jednostka	EDSS <3,5	EDSS 4-6	EDSS >6,5	Koszt jednostkowy
1. Rehabilitacja				
godzina/pacjent/miesiąc	7,19	9,05	9,4	15,40 PLN
2. Hospitalizacja				
liczba dni na pacjęto-miesiąc	0,75	1,25	1,75	-
w innych oddziałach niż neurologiczny, %	29%	48%	74%	-
w oddziale rehabilitacyjnym, %	20%	36%	65%	-
w oddziale neurologicznym, dzień/pacjent/miesiąc	0,53	0,65	0,46	-
w oddziale rehabilitacyjnym, dzień/pacjent/miesiąc	0,15	0,45	1,14	-
w innych oddziale, dzień/pacjent/miesiąc	0,07	0,15	0,16	-
w innym oddziale niż neurologiczny, dzień/pacjent/miesiąc	0,22	0,60	1,30	110,00 PLN
3. Ambulatoryjne wizyty lekarskie				
% użytkowników	74%	77%	83%	-
liczba/użytkownik/miesiąc (mediana)	1,20	1,20	0,80	-
liczba wizyt na pacjento-miesiąc	0,89	0,92	0,66	44,00 PLN
4. Domowe wizyty lekarski				
% użytkowników	32%	34%	51%	-
liczba/użytkownik/miesiąc (mediana)	0,50	1,00	2,10	-
liczba wizyt na pacjento-miesiąc	0,16	0,34	1,07	41,00 PLN
5. Leki				

Kategoria / jednostka	EDSS <3,5	EDSS 4-6	EDSS >6,5	Koszt jednostkowy
Oxybutyninum	88%	95%	97%	288,89 PLN
Baklofen	0%	95%	97%	-
Steroidy	15,8%	27,6%	8,6%	-
6. Pomoc społeczna i płatna opieka domowa				
godzina/miesiąc/pacjent	2,5	3,0	26,1	12,78 PLN
7. Badania diagnostyczne i testy laboratoryjne				
% użytkowników	42%	34%	40%	-
liczba/użytkownik/miesiąć	0,60	0,60	0,60	-
liczba/pacjent/miesiąc	0,25	0,20	0,24	-
8. Transport				
% użytkowników	77%	82%	80%	236,00 PLN
km/użytkownik/miesiąc, mediana	21,0	37,5	31,5	-
km/użytkownik/miesiąc, średnia	50,0			-
Podsumowanie oceny kosztu rocznego, w PLN				
1. Rehabilitacja	1328,71	1672,44	1737,12	-
2. Hospitalizacja	287,10	792,00	1709,40	-
3. Ambulatoryjne wizyty lekarskie	468,86	487,87	350,59	-
4. Domowe wizyty lekarski	78,72	167,28	526,93	-
5. Leki	254,22	274,45	280,23	-
6. Pomoc społeczna i płatna opieka domowa	383,25	459,90	4001,13	-
7. Badania diagnostyczne i testy laboratoryjne	n/a	n/a	n/a	-
8. Transport	181,72	193,52	188,80	-
Sumaryczny koszt (2021 PLN)	2800,87	3853,94	8605,40	-

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

Uwzględniając wynik przeprowadzonej regresji oceniono zależny od EDSS średni roczny koszt leczenia wspomagającego z perspektywy NFZ dla wariantu Orlewska 2005 [63].

Wyniki wszystkich wariantów zestawiono poniżej.

Tabela 46. Uwzględnione w opracowaniu roczne koszty leczenia wspomagającego z perspektywy płatnika publicznego. Wartości w PLN, zaokrąglone.

Poziom EDSS	Wariant analizy podstawowej (Selmaj 2017)	Wariant analizy wrażliwości (Orlewska 2005 [63])	Wariant analizy wrażliwości (Szmurło 2014 [64])
0–0,5	5 042,57 PLN	491,48 PLN	2 123,47 PLN
1–1,5	7 684,17 PLN	1 458,91 PLN	2 587,98 PLN
2–2,5	6 963,34 PLN	2 426,33 PLN	2 902,07 PLN
3–3,5	8 672,74 PLN	3 393,75 PLN	3 455,06 PLN
4–4,5	11 986,65 PLN	4 361,17 PLN	4 565,46 PLN
5–5,5	12 673,28 PLN	5 328,59 PLN	3 667,41 PLN
6–6,5	11 624,34 PLN	6 296,01 PLN	6 680,08 PLN
7–7,5	7 756,14 PLN	7 263,43 PLN	18 381,27 PLN
8–8,5	7 299,75 PLN	8 230,86 PLN	25 946,13 PLN
9–9,5	13 031,35 PLN	9 198,28 PLN	34 307,28 PLN

Podsumowanie uwzględnionych wariantów oceny kosztu leczenia wspomagającego z perspektywy płatnika publicznego przedstawiono na wykresie poniżej.

W analizie podstawowej uwzględniono najbardziej aktualne źródło danych dotyczące pacjentów z populacji polskiej – badanie Selmaj 2017.

3.7.4.2. PERSPEKTYWA ŚWIADCZENIOBIORCY

W analizie podstawowej uwzględniono najbardziej aktualne źródło danych na temat kosztu opieki z perspektywy świadczeniobiorcy dotyczące pacjentów z populacji polskiej – wyniki badania Selmaj 2017 raportowane w opracowaniu [218] (por. Tabela 44.).

Nie są dostępne informacje na temat zużycia zasobów istotnych z perspektywy pacjenta w ramach badania Selmaj 2017, badania Orlewska 2005 [63] i badania Szmurło 2014 [64].
W ramach dodatkowego wariantu oceny kosztów opieki z perspektywy pacjenta różnicę w kosztach z perspektywy wspólnej i kosztach z perspektywy płatnika publicznego raportowaną w [66] 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 47. Ocena średniego kosztu leczenia wspomagającego z perspektywy świadczeniobiorcy.

	EDSS <3,5	EDSS 4-6	EDSS >6,5
Średni koszt z perspektywy wspólnej (2006 PLN) [66]	10 588,00	14 049,00	15 639,00
Średni koszt z perspektywy NFZ (2006 PLN) [66]	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)	8 750,33	11 740,42	13 390,00

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

Zestawienie wyników oceny kosztu leczenia wspomagającego przy uwzględnieniu obydwu typów regresji w tabeli poniżej.

Tylko w przypadku pierwszego poziomu niepełnosprawności otrzymano istotną różnicę w wysokości kosztu leczenia wspomagającego określonego z wykorzystaniem porównywanych metod regresji.

3.7.4.3. 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 trzy warianty oceny kosztu leczenia wspomagającego z perspektywy społecznej:

- wariant uwzględniający koszty raportowane w Selmaj 2017 [217], [218] (koszty zaktualizowano do cen aktualnych; por. Tabela 44.);
- wariant uwzględniający zużycie zasobów raportowane przez Orlewska i wsp. w [63] 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 raportowane przez Szmurło 2014 [64] koszty z perspektywy społecznej określone na podstawie zużycia zasobów medycznych w warunkach czeskich (całkowite koszty z perspektywy społecznej po wyodrębnieniu kosztu stosowania leków zaktualizowano do cen aktualnych; por. Tabela 44.).

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.

Ze względu na brak dokładnych informacji określających okres ciągłej nieobecności w pracy pacjentów włączonych do badań Selmaj 2017 [217], [218], Orlewska 2005 [63] i Szmurło 2014 [64], w ramach podstawowego wariantu uwzględniono wyniki raportowane w ramach ww. źródeł. Symulację włączenia okresu frykcyjnego do oceny kosztów pośrednich uwzględniono w ramach analizy wrażliwości. W ramach tego scenariusza całkowite koszty pośrednie choroby zostały przemnożone przez współczynnik 90/365,25.

Ww. aspekt ma charakter konserwatywny ze względu na następujące aspekty:

- nie wszystkie koszty pośrednie dotyczyły płatnej pracy;
- nie wszyscy pacjenci raportowali nieprzerwaną utratę produktywności w płatnej pracy;
- wyniki badania uwzględniają również inne kategorie kosztu, nie tylko kosztu pośredniego.

Dane wejściowe obliczeń wariantu drugiego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 49. Ocena kosztu pośredniego stwardnienia rozsianego przy uwzględnieniu zasobów raportowanych w [63].

Kategoria	Jednostka	EDSS<3,5	EDSS 4-6	EDSS>6,5	Koszt jednostkowy
1. Utrata produktywności	dni/pacjent/miesiąc	10,9	14,38	16,8	611,46 PLN
2. Opieka nieformalna	godziny/pacjent/miesiąc	30,85	71,52	78,48	12,78 PLN
Podsumowanie rocznych kosztów, w PLN					
1. Utrata produktywności		79978,93	105513,48	123270,27	-
2. Opieka nieformalna		4729,31	10964,02	12030,98	-
Całkowity koszt pośredni		84708,23	116477,50	135301,26	-

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

Uwzględnione w opracowaniu dane wejście modelu dotyczące dodatkowego kosztu opieki wspomagającej z perspektywy społecznej przedstawiono w tabeli poniżej.

Podsumowanie uwzględnionych wariantów oceny kosztu leczenia wspomagającego z perspektywy społecznej przedstawiono na wykresie poniżej.

3.7.4.4. PODSUMOWANIE KOSZTU OPIEKI WSPOMAGAJĄCEJ

W analizie podstawowej uwzględniono najbardziej aktualne źródło danych na temat kosztu opieki na podstawie wyników badania Selmaj 2017 raportowanych w opracowaniu [218] (por. Tabela 44.).

W ramach analizy wrażliwości testowano opcjonalne źródła informacji na temat kosztu opieki wspomagającej.

Ze względu na brak danych, w opracowaniu założono takie same koszty leczenia wspomagającego: wśród pacjentów stosujących analizowane produktu lecznicze oraz wśród pacjentów niepoddawanych terapii modyfikującej przebieg choroby, wśród pacjentów z RRMS oraz wśród pacjentów z SPMS.

Zakres zmienności kosztu opieki wspomagającej w ramach analizy wrażliwości został określony na podstawie zakresu zmienności oryginalnych danych z badania Orlewska 2005 [63].

Maksymalny, zaokrąglony do pełnych dziesiątek punktów procentowych zakres zmienności kosztu leczenia wspomagającego został określony na poziomie ±40%. Został on wykorzystany w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przy zdefiniowaniu zakresu zmienności wszystkich parametrów dotyczących kosztu opieki wspomagającej.
Analogicznie, w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości błąd standardowy kosztu leczenia wspomagającego ustalono na poziomie 20% (zaokrąglony do pełnych dziesiątek punktów procentowych iloraz przedstawionej powyżej względnej zmiany obrazującej 95% przedział ufności i 1,96).

3.7.5. KOSZT RZUTU CHOROBY

W ramach analizy podstawowej uwzględniono koszt rzutu choroby raportowany w badaniu Selmaj 2017 [217] (dane zaktualizowane do cen w 2021 roku), które wyniosły: 2 419,72 PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz dodatkowe 1 825,40 PLN z perspektywy społecznej.

W analizie wrażliwości koszt rzutu określono na podstawie założeń innych analiz przedkładanych AOTMiT. Opierając się na założeniach analiz ekonomicznych składanych AOTMiT [66], [67], [68] należy stwierdzić, iż w przeważającej liczbie analiz koszt leczenia rzutu jest określany na podstawie kosztu pobytu pacjenta w szpitalu rozliczanego w ramach grupy A36.
Opierając się na informacjach przedstawionych w referencyjnych dokumentach i publikacjach [60], [61], [62] założono, że:

- związany z leczeniem rzutu choroby pobyt pacjenta w szpitalu rozliczany będzie w ramach świadczenia A36 (koszt świadczenia na podstawie [60]);
- każdy rzut choroby będzie wymagał hospitalizacji pacjenta średnio przez 4 dni (mediana i moda okresu hospitalizacji w grupie A36) [60];
- 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) [61], [62];

- 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).

Przy uwzględnieniu ww. założeń określono, że koszt leczenia rzutu choroby wynosi:

- 3 961,92 PLN z perspektywy płatnika publicznego;
- 35,48 PLN z perspektywy świadczeniobiorcy.

Na podstawie dostępnych informacji [66], [67], [68] ustalono, że zakres kosztu leczenia rzutu z perspektywy płatnika publicznego uwzględniony w analizach przedłożonych AOTMiT wynosił od 2 280,48 PLN (wizyta W11 u 42% pacjentów i hospitalizacja w grupie A36 u 58%) [68] do około 7 869 PLN (2012 PLN; zgodnie z opinią autorów analizy ekonomicznej dla Gilenya® [67] koszt z perspektywy NFZ stanowi główną składową wskazanego kosztu leczenia rzutu choroby) [67].
Tylko dolna granica ww. zakresu została uwzględniona w ramach analizy wrażliwości. Górna granica po aktualizacji do obecnych ceny bardzo odstaje od pozostałych wartości kosztu rzutu zidentyfikowanych w analizie (8 490,64 PLN).

3.8. 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].
W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano także zmienność rocznej stopy dyskontowej dla kosztów w zakresie ± 5 punktów procentowych od wartości podstawowej (5%), a rocznej stopy dyskontowej dla efektów w zakresie od -3,5 do +1,5 punktów procentowych wartości podstawowej (3,5%).

Każdego cyklu horyzontu czasowego analizy punkty końcowe modelu ekonomicznego korygowano w oparciu o czynnik:

$$\frac{1}{(1+r)^t}$$

gdzie r to roczna stopa dyskontowa, a t to czas (w latach), jaki upłynął od punktu początkowego analizy.

3.9. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

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

Przeprowadzono jedno-, wielokierunkową (w tym wartości skrajnych) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji, niepewność strukturalną modelu oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania.

3.9.1. DETERMINISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości mając na celu sprawdzenie zakresu zmian wyników modelu w odniesieniu do zmiany poszczególnych parametrów modelu i sprawdzenie czy wyniki modelu są wrażliwe na różnice w wartości poszczególnych parametrów.
Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono systematycznie zmieniając jeden parametr (jedną grupę parametrów) modelu pozostawiając wszystkie pozostałe bez zmian.

W ramach jednokierunkowej 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.

Model ekonomiczny wymusza pewne uproszczenia przy definiowaniu zakresu niepewności testowanego w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości (np. brak możliwości bezpośredniego uwzględnienia wartości dolnej/górnej 95% CI tylko konieczność uwzględnienia względnych zmian wartości podstawowej, przykładowo ±40%).
Testowany zakres zmienności parametrów wraz z jego uzasadnieniem przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 52. Zakres zmienności parametrów testowanych w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Parametr	Analiza podstawowa	Dolna wartość	Górna wartość	Uzasadnienie
Horyzont czasowy, w latach	50	30	50	Długość okresu obserwacji badania klinicznego DECIDE oraz maksymalny horyzont modelu
Roczna stopa dyskontowa dla kosztów	5%	0%	10%	Zakres wynikający ze scenariuszy definiowanych przez Wytyczne [3]; por. rozdział 3.8.

Parametr	Analiza podstawowa	Dolna wartość	Górna wartość	Uzasadnienie
Roczna stopa dyskontowa dla efektów zdrowotnych	3,5%	0%	5%	
Odsetek mężczyzn	35%	0%	100%	Zakres obserwowany w badaniach uwzględnionych w opracowaniu
Wiek w punkcie początkowym	36	27,8	47,8	Zakres wieku populacji włączonej do badania; por. rozdział 3.5.2.2.
Kryterium zaprzestania terapii: ESSS≥6 – Tysabri®	Nie	Nie	Tak	Niepewność strukturalna testowana w ramach walidacji wewnętrznej
Kryterium zaprzestania terapii: ESSS≥6 – komparatory	Nie	Nie	Tak	
Kryterium zaprzestania terapii: konwersja do SPMS	Tak	Nie	Tak	
IRR dla ARR – Tysabri®	0,31	0,23	0,43	95% CI dla wyników meta-analizy sieciowej; por. rozdział 3.6.1.
IRR dla ARR – wszystkie komparatory	Średnia	95% LCI	95% UCI	
HR dla progresji stopnia niepełnosprawności – Tysabri®	0,46	0,25	0,84	
HR dla progresji stopnia niepełnosprawności – wszystkie komparatory	Średnia	95% LCI	95% UCI	
Ryzyko dyskontynuacji – Tysabri®	Średnia	-20%	+20%	Ocena wpływu parametru przy uwzględnieniu zakładanego zakresu zmienności
Ryzyko dyskontynuacji – komparatory	Średnia	-20%	+20%	
Koszt leczenia działań niepożądanych	Średnia	-40%	+40%	Uwzględniono taki sam zakres zmienności jak w przypadku kosztu opieki wspomagającej – na podstawie 95% CI z badania Orlewska 2005 [63]; por. rozdział 3.7.4.4.
Utrata użyteczności związana z wystąpieniem działań niepożądanych	Średnia	-36%	+36%	Uwzględniono taki sam zakres zmienności jak w przypadku wag użyteczności – na podstawie 95% CI parametrów z badania Orme, 2007 [83]
Okres trwania działania niepożądanego	Średnia	-36%	+36%	
Koszty leczenia działań niepożądanych – Tysabri®	Tak	Nie	Tak	Niepewność strukturalna testowana w ramach walidacji wewnętrznej; testowanie wpływu uwzględnienia działań niepożądanych; por. rozdział 3.6.3.3.
Koszty leczenia działań niepożądanych –	Tak	Nie	Tak	

Parametr	Analiza podstawowa	Dolna wartość	Górna wartość	Uzasadnienie
wszystkie komparatory				
Uwzględnij utratę użyteczności dla działań niepożądanych – Tysabri®	Tak	Nie	Tak	
Uwzględnij utratę użyteczności dla działań niepożądanych – wszystkie komparatory	Tak	Nie	Tak	
Występowanie działań niepożądanych – Tysabri®	Średnia	-20%	+20%	Ocena wpływu parametru przy uwzględnieniu zakładanego zakresu zmienności
Odsetek poważnych działań niepożądanych – Tysabri®	Średnia	-20%	+20%	
Występowanie działań niepożądanych – komparatory	Średnia	-20%	+20%	
Odsetek poważnych działań niepożądanych – komparatory	Średnia	-20%	+20%	
Waga użyteczności – RRMS, bez rzutu	Średnia	-36%	+36%	Na podstawie średniej zmiany określonej dla 95% CI wag użyteczności dla wszystkich stanów EDSS z badania Orme, 2007 [83] (Tabela 25.)
Waga użyteczności – RRMS, z rzutem	Średnia	-36%	+36%	
Waga użyteczności – SPMS, bez rzutu	Średnia	-36%	+36%	
Waga użyteczności – SPMS, z rzutem	Średnia	-36%	+36%	
Uwzględnij utratę użyteczności opiekunów	Tak (perspektywa społeczna)	Nie	Tak (perspektywa społeczna)	Niepewność strukturalna testowana w ramach walidacji wewnętrznej;
Utrata użyteczności – opiekunowie, RRMS	Średnia	-36%	+36%	Uwzględniono taki sam zakres zmienności jak w przypadku wag użyteczności – na podstawie 95% CI parametrów z badania Orme, 2007 [83]
Utrata użyteczności – opiekunowie, SPMS	Średnia	-36%	+36%	
Koszt leczenia rzutu	Średnia	-40%	+40%	Na podstawie maksymalnej zmienności (maks. 95% CI) wyników badania Orlewska 2005 [63]; por. rozdział 3.7.4.4
Koszt opieki RRMS	Średnia	-40%	+40%	
Koszt opieki SPMS	Średnia	-40%	+40%	
Koszt podawania Tysabri®	Średnia	-40%	+40%	
Koszt podawania komparatorów	Średnia	-40%	+40%	
Ryzyko PML	Średnia	95% LCI	95% UCI	Na podstawie wyników badań [192][193][196]
% anty-JVC(+)	58,0%	57,5%	58,5%	

Parametr	Analiza podstawowa	Dolna wartość	Górna wartość	Uzasadnienie
% rocznej konwersji do anty-JCV(+)	8,9%	7,2%	10,9%	
% po leczeniu immunosupresyjnym	13,5%	13,2%	13,9%	
CFR dla PML	22,8%	18,7%	27,2%	
Progresja EDSS związana z PML	2	1	3	
Wpływ stwardnienia rozsianego na śmiertelność	Zależny od EDSS SMR	Ogólny SMR	Zależny od EDSS SMR	Ocena alternatywnego scenariusza
Zależny od EDSS SMR dla stanu RRMS	Średnia	-40%	+40%	Maksymalny zakres zmienności (maks. 95% CI) wyników badania Pokorski 1997 [73] (Tabela 18.)
Zależny od EDSS SMR dla stanu SPMS	Średnia	-40%	+40%	

Założenia jednokierunkowej analizy wrażliwości dostępne są z poziomu modelu (załącznik 12.3. do niniejszego opracowania) w arkuszu „DSA Inputs". Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości znajdują się w arkuszu „DSA" (dla wszystkich leków uwzględnionych w analizie).

Scenariusze jednokierunkowej analizy wrażliwości (uwzględniające ww. zakres niepewności) oraz scenariusze wielokierunkowej analizy wrażliwości (w tym analizy wartości skrajnych i analizy testującej opcjonalne założenia do przyjętych w analizie podstawowej) zdefiniowano w tabeli poniżej.

Tabela 53. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.

Nr	Parametr	Wartość	Opis
SA0	Base-case	-	Wyniki analizy podstawowej
SA1	Time horizon (years)	Lower Bound	Horyzont czasowy = 30 lat
SA2		Upper Bound	Horyzont czasowy =50 lat
SA3	Discount rate for costs/year	Lower Bound	Stopa dyskontowa dla kosztów = 0%
SA4		Upper Bound	Stopa dyskontowa dla kosztów = 10%
SA5	Discount rate for health/year	Lower Bound	Stopa dyskontowa dla efektów = 0%
SA6		Upper Bound	Stopa dyskontowa dla efektów = 5%
SA7	Half cycle correction (1=Yes, 2=No)	Lower Bound	Korekta połowy cyklu
SA8		Upper Bound	Brak korekty
SA9	Male population percentage	Lower Bound	% mężczyzn = 0%
SA10		Upper Bound	% mężczyzn = 100%
SA11	Patient age (years)	Lower Bound	Dolna granica wieku
SA12		Upper Bound	Górna granica wieku

Nr	Parametr	Wartość	Opis
SA13	Treatment duration stopping - tysabri	Lower Bound	Brak ograniczenia długości leczenia dla Tysabri dla EDSS≥6
SA14		Upper Bound	Z ograniczeniem długości leczenia dla Tysabri dla EDSS≥6
SA15	Treatment duration stopping - other treatments	Lower Bound	Brak ograniczenia długości leczenia dla komparatorów dla EDSS≥6
SA16		Upper Bound	Z ograniczeniem długości leczenia dla komparatorów dla EDSS≥6
SA17	Stop treatment on progression to SPMS	Lower Bound	Kontynuacja leczenia w przypadku progresji do SPMS
SA18		Upper Bound	Brak leczenia w przypadku progresji do SPMS
SA19	Relapse Rate ratio - 1st trt	Lower Bound	95% LCI dla IRR rzutów dla Tysabri
SA20		Upper Bound	95% UCI dla IRR rzutów dla Tysabri
SA21	Relapse Rate ratio - other treatments	Lower Bound	95% LCI dla IRR rzutów dla komparatorów
SA22		Upper Bound	95% UCI dla IRR rzutów dla komparatorów
SA23	Disability progression HR - 1st trt	Lower Bound	95% LCI dla HR progresji dla Tysabri
SA24		Upper Bound	95% UCI dla HR progresji dla Tysabri
SA25	Disability progression HR - other treatments	Lower Bound	95% LCI dla HR progresji dla komparatorów
SA26		Upper Bound	95% UCI dla HR progresji dla komparatorów
SA27	Annual discontinuation rate -Tysabri	Lower Bound	95% LCI dla ryzyka dyskontynuacji dla Tysabri
SA28		Upper Bound	95% UCI dla ryzyka dyskontynuacji dla Tysabri
SA29	Annual discontinuation rate - other treatments	Lower Bound	95% LCI dla ryzyka dyskontynuacji dla komparatorów
SA30		Upper Bound	95% UCI dla ryzyka dyskontynuacji dla komparatorów
SA31	Annual risk of PML	Lower Bound	95% LCI dla ryzyka PML
SA32		Upper Bound	95% UCI dla ryzyka PML
SA33	Initial share of Anti-JCV(+)	Lower Bound	95% LCI dla % anty-JCV(+)
SA34		Upper Bound	95% UCI dla % anty-JCV(+)
SA35	Annual seroconversion rate to Anti-JCV(+)	Lower Bound	95% LCI dla % serokonwersji do anty-JCV(+)
SA36		Upper Bound	95% UCI dla % serokonwersji do anty-JCV(+)
SA37	Share of prior immunosupresants users	Lower Bound	95% LCI dla % leczenia immunosupresyjnego
SA38		Upper Bound	95% UCI dla % leczenia immunosupresyjnego

Nr	Parametr	Wartość	Opis
SA39	PML, CFR:	Lower Bound	95% LCI dla PML CFR
SA40		Upper Bound	95% UCI dla PML CFR
SA41	EDSS score progression for PML survivors:	Lower Bound	Wzrost EDSS o 1 pkt dla PML
SA42		Upper Bound	Wzrost EDSS o 3 pkt dla PML
SA43	Cost per adverse event	Lower Bound	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych -40%
SA44		Upper Bound	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych +40%
SA45	Disutility - non serious event	Lower Bound	Utrata użyteczności w wyniku zdarzeń niepożądanych -36%
SA46		Upper Bound	Utrata użyteczności w wyniku zdarzeń niepożądanych +36%
SA47	Duration of adverse events (days)	Lower Bound	Długość okresu utraty jakości życia w wyniku zdarzeń niepożądanych -36%
SA48		Upper Bound	Długość okresu utraty jakości życia w wyniku zdarzeń niepożądanych +36%
SA49	Incidence rate AEs - Tysabri	Lower Bound	Ryzyko zdarzeń niepożądanych dla Tysabri -20%
SA50		Upper Bound	Ryzyko zdarzeń niepożądanych dla Tysabri +20%
SA51	Incidence rate AEs - other treatments	Lower Bound	Ryzyko zdarzeń niepożądanych dla komparatorów -20%
SA52		Upper Bound	Ryzyko zdarzeń niepożądanych dla komparatorów +20%
SA53	Proportion serious AEs - Tysabri	Lower Bound	% poważnych zdarzeń niepożądanych dla Tysabri -20%
SA54		Upper Bound	% poważnych zdarzeń niepożądanych dla Tysabri +20%
SA55	Proportion serious AEs - other treatments	Lower Bound	% poważnych zdarzeń niepożądanych dla komparatorów -20%
SA56		Upper Bound	% poważnych zdarzeń niepożądanych dla komparatorów +20%
SA57	Tysabri: AE Cost Include	Lower Bound	Brak kosztu zdarzeń niepożądanych dla Tysabri
SA58		Upper Bound	Z kosztem zdarzeń niepożądanych dla Tysabri
SA59	Other treatments: AE Cost Include	Lower Bound	Brak kosztu zdarzeń niepożądanych dla komparatorów
SA60		Upper Bound	Z kosztem zdarzeń niepożądanych dla komparatorów
SA61	Tysabri: AE Disutility Include	Lower Bound	Brak utraty użyteczności zdarzeń niepożądanych dla Tysabri
SA62		Upper Bound	Z utraty użyteczności zdarzeń niepożądanych dla Tysabri
SA63	Other treatments: AE Disutility Include	Lower Bound	Brak utraty użyteczności zdarzeń niepożądanych dla komparatorów
SA64		Upper Bound	Z utraty użyteczności zdarzeń niepożądanych dla komparatorów
SA65	Utility by EDSS: No relapse, RRMS	Lower Bound	-36% dla wag użyteczności stanów RRMS, bez rzutu

Nr	Parametr	Wartość	Opis
SA66		Upper Bound	+36% dla wag użyteczności stanów RRMS, bez rzutu
SA67	Utility by EDSS: No relapse, SPMS	Lower Bound	-36% dla wag użyteczności stanów SPMS, bez rzutu
SA68		Upper Bound	+36% dla wag użyteczności stanów SPMS, bez rzutu
SA69	Utility by EDSS: Relapse, RRMS	Lower Bound	-36% dla wag użyteczności stanów RRMS, z rzutem
SA70		Upper Bound	+36% dla wag użyteczności stanów RRMS, z rzutem
SA71	Utility by EDSS: Relapse, SPMS	Lower Bound	-36% dla wag użyteczności stanów SPMS, z rzutem
SA72		Upper Bound	+36% dla wag użyteczności stanów SPMS, z rzutem
SA73	Disutility for caregivers -include	Lower Bound	Brak utraty użyteczności wśród opiekunów
SA74		Upper Bound	Z utratą użyteczności wśród opiekunów
SA75	Disutility for caregivers - RRMS	Lower Bound	-36% dla utraty użyteczności wśród opiekunów, RRMS
SA76		Upper Bound	+36% dla utraty użyteczności wśród opiekunów, RRMS
SA77	Disutility for caregivers - SPMS	Lower Bound	-36% dla utraty użyteczności wśród opiekunów, SPMS
SA78		Upper Bound	+36% dla utraty użyteczności wśród opiekunów, SPMS
SA79	Cost of relapse	Lower Bound	Koszt leczenia rzutu -40%
SA80		Upper Bound	Koszt leczenia rzutu +40%
SA81	Management Cost - RRMS	Lower Bound	Koszt opieki RRMS -40%
SA82		Upper Bound	Koszt opieki SPMS +40%
SA83	Management Cost - SPMS	Lower Bound	Koszt opieki SPMS -40%
SA84		Upper Bound	Koszt opieki SPMS +40%
SA85	Cost of Administration - Tysabri	Lower Bound	Koszt podawania Tysabri -40%
SA86		Upper Bound	Koszt podawania Tysabri +40%
SA87	Cost of Administration - other treatments	Lower Bound	Koszt podawania komparatorów -40%
SA88		Upper Bound	Koszt podawania komparatorów +40%
SA89	Mortality calculation (1= MS RR, 2=EDSS RR)	Lower Bound	Brak zależnej od EDSS śmiertelności
SA90		Upper Bound	Zależna od EDSS śmiertelność
SA91	EDSS relative risk - RRMS	Lower Bound	Zależna od EDSS śmiertelność RRMS -40%
SA92		Upper Bound	Zależna od EDSS śmiertelność RRMS +40%
SA93	EDSS relative risk - SPMS	Lower Bound	Zależna od EDSS śmiertelność SPMS -40%

Nr	Parametr	Wartość	Opis
SA94		Upper Bound	Zależna od EDSS śmiertelność SPMS +40%
SA95	Discount rates at 0%	-	Stopy dyskontowe = 0%
SA96	Extreme efficacy scenarios	optimistic	Optymistyczny scenariusz skuteczności (LCI dla Tysabri, UCI dla pozostałych leków – parametry skuteczności)
SA97		pessimistic	Pesymistyczny scenariusz skuteczności
SA98	Include comparator prices from NHF statement in 'Alternative pricing scenario'	-	Uwzględnienie kosztu komparatorów na poziomie danych z komunikatu DGL NFZ [42] w ramach wariantu z RSS
SA99	Simulate incorporation of friction period (90 days)	-	Symulacja okresu frykcyjnego dla kosztów pośrednich
SA100	Cost of relapse scenario	DRG A36, methylprednisolone 1g/d for 5 days, ranitidine	Opcjonalne scenariusze kosztu rzutu
SA101		58% DRG A36; 42% W11	
SA102	Management Cost scenarios	Orlewska 2005	1 scenariusz analizy wrażliwości dla kosztu opieki
SA103		Szmurło 2014	2 scenariusz analizy wrażliwości dla kosztu opieki
SA104	Discontinuation risk scenarios	No risk	Brak ryzyka dyskontynuacji
SA105		The same (Polish HTA)	Takie same ryzyko dyskontynuacji dla wszystkich interwencji
SA106	Patients characteristics	DECIDE Trial - ITT	Opcjonalne zestawy wyjściowych charakterystyk pacjentów
SA107		AFFIRM Trial - ITT	
SA108		DECIDE Trial - SOT patients	
SA109		SELECT Trial - ITT	
SA110		SENTINEL Trial - SOT patients	
SA111		SELECT Trial - SOT patients	
SA112		UK MS Survey	
SA113		ADVANCE Trial	
SA114		DEFINE and CONFIRM trials	
SA115	ARR for RRMS	UK MS Survey & Patzold, 1982. Option 2	Opcjonalne źródła danych na temat częstotliwości rzutów wśród pacjentów z RRMS
SA116		DECIDE Trial (avonex as reference)	
SA117		DEFINE and CONFIRM trials extrapolated w/ UK MS Survey & Patzold, 1982	
SA118		ADVANCE Trial Extrapolated w/ UK MS Survey & Patzold, 1982	
SA119		ADVANCE Trial (0-5) + UK MS Survey & Patzold, 1982	
SA120		DEFINE and CONFIRM trials (0-5) + UK MS Survey & Patzold, 1982	

Nr	Parametr	Wartość	Opis
SA121	ARR for SPMS	UK MS Survey & Patzold, 1982. Option 2	Alternatywne źródło danych na temat częstotliwości rzutów wśród pacjentów z SPMS
SA122	Transition probability matrix	DECIDE Trial (Avonex as reference treatment)	Macierze naturalnego przebiegu choroby – opcjonalne źródła
SA123		AFFIRM Trial + London Ontario	
SA124		DEFINE and CONFIRM trials + London Ontario	
SA125		ADVANCE Trial + London Ontario	
SA126		London Ontario	
SA127		British Columbia (Age at onset < 28 years)	
SA128		British Columbia (Age at onset ≥ 28 years)	
SA129	Disability progression HR	MTC - Giovannoni 2020 [229]: CDP3M	Skuteczność interwencji – HR progresji definiowanej przez 3 mies.
SA130	Utilities	UK MS Survey	Opcjonalne źródła danych na temat wag użytecznosci
SA131		DEFINE and CONFIRM Trials Extrapolated w/ UK MS Survey	
SA132		ADVANCE Trial Baseline Extrapolated w/ UK MS Survey	

3.9.2. PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

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 na podstawie zdefiniowanego w rozdziale 3.9.1 zakresu zmienności (uwzględniono 95% CI na podstawie, którego określono błąd standardowy wykorzystany przy parametryzacji rozkładów prawdopodobieństwa). Uwzględniono niepewność następujących parametrów:

- determinantów skuteczności klinicznej (IRR dla częstotliwości występowania rzutów i HR dla progresji choroby przy uwzględnieniu 95% CI; rozdział 3.6.1.), częstotliwości występowania działań niepożądanych (SE=25%), parametrów wzrostu śmiertelności w populacji chorych ze stwardnieniem rozsianym (zależnych od EDSS SMR przy uwzględnieniu najszerszego zakresu 95% CI przy uwzględnieniu SE równego 20% [73]) – przy uwzględnieniu rozkładu log-normalnego;
- prawdopodobieństw konwersji RRMS do SPMS (SE=25%; rozdział 3.5.2.3.2.), rocznego ryzyka dyskontynuacji leczenia (SE=25%; rozdział 3.6.2.1.), udziału poważnych działań niepożądanych (SE=25%; rozdział 3.6.2.2.), wag użyteczności, spadku użyteczności opiekunów i parametrów utraty użyteczności wynikającej z wystąpienia działań niepożądanych (SE=25% [83]), ryzyka PML, CFR dla PML – przy uwzględnieniu rozkładu beta;

- parametrów dotyczących kosztu opieki wspomagającej, kosztu leczenia działań niepożądanych i koszt leczenia rzutu choroby (SE=20% [63]; rozdziały: 3.7.3., 3.7.4., 3.7.5.) i parametrów dotyczących okresu trwania poszczególnych działań niepożądanych (SE=25% [83]) – przy uwzględnieniu rozkładu gamma;
- macierzy prawdopodobieństw przejść w obrębie stanu RRMS lub SPMS przy uwzględnieniu rozkładu Drichlet'a sparametryzowanego zgodnie z konserwatywnym założeniem, że każdy rząd macierzy zbudowano przy wykorzystaniu danych 100 pacjentów (istotne zwiększenie zmienności parametrów, podczas gdy w rzeczywistości do kalkulacji macierzy przejść wykorzystano informacje o przebiegu choroby u kilkuset – kilku tysięcy pacjentów; por. rozdział 3.5.2.3.)

Na uwagę zasługuje, że jeżeli błąd standardowy nie był dostępny lub był trudny do ustalenia ze względu na poczynione przekształcenia oryginalnych danych, przy parametryzacji rozkładów prawdopodobieństwa zakładano błąd standardowy na poziomie 25% wartości podstawowej – standardowe postępowanie w wieloaspektowych modelach ekonomicznych [111], [112].

Założenia probabilistycznej analizy wrażliwości dostępne są z poziomu modelu (załącznik 12.4. do niniejszego opracowania) w arkuszu „PSA Inputs". Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości znajdują się w arkuszu „PSA" (dla wszystkich leków uwzględnionych w analizie).

3.10. WYKAZ ZAŁOŻEŃ I PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ I OPIS FUNKCJONOWANIA MODELU DECYZYJNEGO

W analizie przyjęto pewne założenia umożliwiające przeprowadzenie modelowania w sytuacji braku innych danych lub w przypadku, gdy ograniczenia dostępnych danych istotnie wpływały na zakres i elastyczność modelowanego przebiegu choroby.

Do najważniejszych założeń modelu zaliczono (szczegóły na temat każdego założenia zostały przedstawione w rozdziałach 3.5.-3.7.):

- brak wpływu historii choroby pacjenta na prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń wśród pacjentów w danym stanie – założenie związane z wyborem modelu Markowa; nie odnaleziono informacji umożliwiających przeprowadzenie bardziej złożonego modelowania;
- modelowanie progresji stopnia niepełnosprawności oraz częstotliwości rzutów choroby przeprowadzono niezależnie uwzględniając dwa nieskorelowane ze sobą efekty stosowanych leków;
- nie przeprowadzono modelowania sekwencyjnego umożliwiającego przejście pacjentów pomiędzy różnymi schematami terapeutycznymi – założono, że w przypadku dyskontynuacji z leczenia z powodu innego niż zgon u pacjenta stosowana jest wyłącznie najlepsza opieka wspomagająca

(w praktyce klinicznej, w zależności od powodów zaprzestania stosowania danego leku, pacjent z analizowanej populacji może rozpocząć leczenia z wykorzystaniem innego schematu dostępnego w analizowanych programach [37] lub kontynuować najlepszą opiekę wspomagającą, ale bez stosowania leków modyfikujących przebieg schorzenia);

- modelowanie naturalnego przebiegu choroby zostało przeprowadzone przy pominięciu bezpośredniego przejścia do poziomu EDSS=10 (zgon związany ze stwardnieniem rozsianym); wykorzystano wskaźniki wzrostu śmiertelności pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w odniesieniu do osób z populacji generalnej modelując przejście do stanu zgon niezależnie od powodu;
- modelowano wystąpienie rzutów choroby niezależnie od stopnia ich zaawansowania – założono, że wszystkie rzuty cechuje taki sam koszt i wpływ na jakość życia (wykorzystano średnie wartości parametrów oceny wpływu rzutu na koszt i jakość życia bez podziału na stopnie jego nasilenia);
- modelowano dodatkowy efekt kliniczny analizowanych leków tylko w okresie ich stosowania – nie zakładano, że korzystny wpływ leczenia utrzyma się przez okres dłuższy niż okres ekspozycji na dany lek;
- założono, że dodatkowy efekt kliniczny obserwowany w badaniach klinicznych utrzyma się przez cały okres stosowania leku u danego pacjenta – nie modelowano potencjalnego obniżenia skuteczności leczenia w miarę przedłużenia ekspozycji pacjenta na lek;
- uwzględniono wpływ analizowanych leków na: częstotliwość występowania rzutów choroby, tempo progresji stopnia niepełnosprawności w obrębie rzutowo-remisyjnej postaci choroby przy braku wpływu na tempo regresji i braku bezpośredniego wpływu na tempo konwersji postaci choroby do SPMS (poprzez zmianę tempa przejść do stanów związanych z wyższym prawdopodobieństwem konwersji do SPMS zaobserwowano pośredni wpływ zastosowanego leczenia na tempo konwersji postaci choroby do SPMS);
- uwzględniono pośredni wpływ analizowanych leków na długość życia pacjentów z analizowanej populacji – to konsekwencja struktury modelu umożliwiającego uchwycenie różnicy w śmiertelności pacjentów na różnych poziomach niepełnosprawności (leki zmniejszając tempo progresji do poziomów EDSS związanych z wyższą śmiertelnością pośrednio wpływają na przeżycie całkowite pacjentów z analizowanej populacji);
- w przypadku wnioskowanej technologii uwzględniono ryzyko wystąpienia PML wraz z jego konsekwencjami (wzrost śmiertelności, pogorszenie stopnia EDSS);
- uwzględniono zaprzestanie stosowania porównywanych leków w przypadku: wystąpienia konwersji do postaci SPMS, osiągnięcia maksymalnego okresu leczenia w obrębie RRMS (tylko analiza wrażliwości), wystąpienia odpowiednich działań niepożądanych i braku skuteczności leczenia zgodnie z aktualnym kształtem analizowanych programów wielolekowych, niemniej jednak oceny

momentu zaprzestania leczenia z powodu działań niepożądanych i braku skuteczności leczenia dokonano na podstawie informacji dotyczących warunków eksperymentalnych;

- przy ocenie wpływu działań niepożądanych na efekty zdrowotne i koszty nie podjęto działań mających na celu modelowanie zaprzestania leczenia po wystąpieniu specyficznych działań niepożądanych, tj. założono występowanie danego działania niepożądanego cyklicznie u pacjenta kontynuującego leczenie, podczas gdy w przypadku wystąpienia części działań niepożądanych (poważnych) leczenie jest przerywane i efekt/koszt epizodu nie jest powtarzany w przyszłości;
- każdego cyklu śmiertelność pacjentów modelowana jest przy uwzględnieniu obsadzenia stanów modelu na początku cyklu;
- w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości nie było możliwości założenia korelacji poszczególnych parametrów modelu – uwzględniono niezależne rozkłady prawdopodobieństwa;
- w opracowaniu wykorzystano opublikowane źródła danych, nieopublikowane informacje z raportów dotyczących badań dostępnych dla analityków przygotowujących model oryginalny, który został zaadaptowany w niniejszej analizie (indywidualne dane pacjentów z badań klinicznych do oceny macierzy przejść międzystanami i wag użyteczności);
- ocena wpływu działań niepożądanych analizowanych leków na jakość życia i koszty została dokonana niezależnie mając na uwadze, że generowane koszty będą zależeć od diagnozy postawionej u pacjenta z danym działaniem niepożądanym, a wpływ na jakość życia będzie zależeć przede wszystkim od preferencji pacjenta – odczuwanego stanu; na tej podstawie poczyniono pewne założenia pozornie obrazujące różnice we wpływie na jakość życia i koszty; mając na uwadze ograniczenia związane z modelowanym wpływem działań niepożądanych, zaprojektowano analizę wrażliwości umożliwiającą ocenę wpływu tego aspektu na wyniki niniejszej analizy;
- w opracowaniu wykorzystano opublikowane informacje w zakresie oceny kosztów stosowania porównywanych interwencji, przy czym część informacji na temat zużycia zasobów nie była dostępna (w takich przypadkach uwzględniono końcowe wyniki oceny kosztów raportowane w badaniach referencyjnych z adiustacją względem inflacji);
- przy ocenie kosztu stosowanych leków uwzględniono oficjalne, maksymalne ceny leków zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia (wariant bez RSS) lub średnie ceny w I półroczu 2021 roku (wariant z RSS), zakładając 100% adherencję pacjenta do przypisywanych schematów dawkowania.

Wykaz parametrów analizy podstawowej (podsumowanie informacji przedstawionych w rozdziałach 2.1. – 3.8.) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 54. Wykaz parametrów analizy podstawowej.

<table>
<tr><th>Parametr</th><th>Wartość</th><th>Źródło</th></tr>
<tr><td>Okres terapii z wykorzystaniem 1 opakowania leków</td><td>
<table>
<tr><th></th><th>Okres terapii opakowaniem</th></tr>
<tr><td>Avonex®</td><td>28 dni</td></tr>
<tr><td>Rebif 44®</td><td>28 dni</td></tr>
<tr><td>Betaferon®</td><td>30 dni</td></tr>
<tr><td>Copaxone®</td><td rowspan="2">28 dni</td></tr>
<tr><td>Remurel®</td></tr>
<tr><td>Tecfidera®</td><td>28 dni (7 dni 120 mg)</td></tr>
<tr><td>Plegridy®</td><td>28 dni</td></tr>
<tr><td>Tysabri®</td><td>28 dni</td></tr>
<tr><td>Aubagio®</td><td>28 dni</td></tr>
</table>
</td><td>Obwieszczenie Min.Zdr. [37]; Charakterystyki produktów leczniczych [40]</td></tr>
<tr><td>Horyzont czasowy</td><td>Dożywotni, 50 lat</td><td>Założenie</td></tr>
<tr><td>Stopa dyskontowa</td><td>5% dla kosztów; 3,5% dla efektów</td><td>Wytyczne AOTMiT</td></tr>
<tr><td>Wejściowa charakterystyka pacjentów</td><td>
<table>
<tr><th>Parametr</th><th>Wartość</th></tr>
<tr><td>Średni wiek</td><td>36 lat</td></tr>
<tr><td>Odsetek mężczyzn</td><td>35%</td></tr>
<tr><td>% EDSS 0</td><td>2,0%</td></tr>
<tr><td>% EDSS 1 – 1,5</td><td>5,0%</td></tr>
<tr><td>% EDSS 2 – 2,5</td><td>35,0%</td></tr>
<tr><td>% EDSS 3 – 3,5</td><td>21,0%</td></tr>
<tr><td>% EDSS 4 – 4,5</td><td>27,0%</td></tr>
<tr><td>% EDSS 5 – 5,5</td><td>10,0%</td></tr>
</table>
</td><td>Badanie SELECT</td></tr>
<tr><td>Macierz prawdopodobieństw przejść między EDSS stanu RRMS</td><td>Dane w Tabela 12</td><td>Badanie SELECT i informacje z bazy danych obejmujących pacjentów z Kanady rozpoznanych po 28. roku życia (baza University of British Columbia) [86]</td></tr>
<tr><td>Prawdopodobieństwo przejść między RRMS a SPMS</td><td>
<table>
<tr><th>EDSS</th><th>Prawdopodobieństwo konwersji do SPMS</th></tr>
<tr><td>0</td><td>0,0000</td></tr>
</table>
</td><td>Baza Londyn, Ontario MS [76]</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Parametr</th><th>Wartość</th><th>Źródło</th></tr>
<tr><td></td><td><table>
<tr><td>1–1,5</td><td>0,0030</td></tr>
<tr><td>2–2,5</td><td>0,0321</td></tr>
<tr><td>3–3,5</td><td>0,1166</td></tr>
<tr><td>4–4,5</td><td>0,2104</td></tr>
<tr><td>5–5,5</td><td>0,2987</td></tr>
<tr><td>6–6,5</td><td>0,2372</td></tr>
<tr><td>7–7,5</td><td>0,2535</td></tr>
<tr><td>8–8,5</td><td>0,1525</td></tr>
<tr><td>9–9,5</td><td>1,0000</td></tr>
</table></td><td></td></tr>
<tr><td>Macierz prawdopodobieństw przejść między EDSS stanu SPMS</td><td>Dane w Tabela 12</td><td>Baza Londyn, Ontario MS [76]</td></tr>
<tr><td>Bazowa częstotliwość rzutów choroby</td><td><table>
<tr><th>EDSS</th><th>RRMS</th><th>SPMS</th></tr>
<tr><td>0</td><td>0,709</td><td>0,000</td></tr>
<tr><td>1–1,5</td><td>0,729</td><td>0,000</td></tr>
<tr><td>2–2,5</td><td>0,676</td><td>0,465</td></tr>
<tr><td>3–3,5</td><td>0,720</td><td>0,875</td></tr>
<tr><td>4–4,5</td><td>0,705</td><td>0,545</td></tr>
<tr><td>5–5,5</td><td>0,591</td><td>0,524</td></tr>
<tr><td>6–6,5</td><td>0,490</td><td>0,453</td></tr>
<tr><td>7–7,5</td><td>0,508</td><td>0,340</td></tr>
<tr><td>8–8,5</td><td>0,508</td><td>0,340</td></tr>
<tr><td>9–9,5</td><td>0,508</td><td>0,875</td></tr>
</table></td><td>Baza UK MS Survey [110]
i badanie Patzold 1982 [87]</td></tr>
<tr><td>Bazowe prawdopodobieństwo zgonu</td><td>Zależne od wieku i płci roczne prawdopodobieństwa zgonu osoby z populacji generalnej Polski w 2020 roku (Tabela 67)</td><td>GUS [55]</td></tr>
<tr><td>Wzrost śmiertelności pacjentów ze stwardnieniem rozsianym względem populacji generalnej</td><td><table>
<tr><th>EDSS</th><th>SMR</th></tr>
<tr><td>0</td><td>1,0000</td></tr>
<tr><td>1–1,5</td><td>1,4320</td></tr>
<tr><td>2–2,5</td><td>1,6000</td></tr>
<tr><td>3–3,5</td><td>1,6370</td></tr>
<tr><td>4–4,5</td><td>1,6740</td></tr>
</table></td><td>Pokorski 1997 [73]</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Parametr</th><th>Wartość</th><th>Źródło</th></tr>
<tr><td></td><td><table>
<tr><td>5–5,5</td><td>1,8420</td></tr>
<tr><td>6–6,5</td><td>2,2730</td></tr>
<tr><td>7–7,5</td><td>3,0970</td></tr>
<tr><td>8–8,5</td><td>4,4470</td></tr>
<tr><td>9–9,5</td><td>6,4540</td></tr>
</table></td><td></td></tr>
<tr><td>Skuteczność leków względem placebo</td><td><table>
<tr><th></th><th>HR dla progresji stopnia niepełnosprawności</th><th>IRR dla ARR</th></tr>
<tr><td>Tysabri</td><td>0,46</td><td>0,31</td></tr>
<tr><td>Aubagio</td><td>0,75</td><td>0,74</td></tr>
<tr><td>Plegridy</td><td>1,00</td><td>0,64</td></tr>
<tr><td>Avonex</td><td>0,73</td><td>0,81</td></tr>
<tr><td>Betaferon</td><td>1,00</td><td>0,65</td></tr>
<tr><td>Tecfidera</td><td>0,71</td><td>0,50</td></tr>
<tr><td>Copaxone/Remurel</td><td>0,93</td><td>0,66</td></tr>
<tr><td>Rebif 44</td><td>0,67</td><td>0,65</td></tr>
</table></td><td>Meta-analiza sieciowa [229]</td></tr>
<tr><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>Ryzyko występowania poszczególnych działań niepożądanych</td><td>Tabela 22</td><td>Synteza wyników badań klinicznych (rozdział 3.6.2.2.)</td></tr>
<tr><td>Odsetek poważanych działań niepożądanych</td><td></td><td>Synteza wyników badań klinicznych (rozdział 3.6.2.2.)</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Parametr</th><th>Wartość</th><th>Źródło</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><th></th><th>Odsetek poważnych działań niepożądanych</th></tr>
<tr><td>Tysabri®</td><td>12,84%</td></tr>
<tr><td>Avonex®</td><td>10,21%</td></tr>
<tr><td>Betaferon®</td><td>0,00%</td></tr>
<tr><td>Copaxone®</td><td>10,27%</td></tr>
<tr><td>Rebif 44®</td><td>9,36%</td></tr>
<tr><td>Tecfidera®</td><td>12,24%</td></tr>
<tr><td>Plegridy®</td><td>12,23%</td></tr>
<tr><td>Aubagio®</td><td>10,81%</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
<tr><td>Wagi użyteczności</td><td>
<table>
<tr><th>EDSS</th><th>RRMS bez rzutu</th><th>SPMS bez rzutu</th><th>RRMS z rzutem</th><th>SPMS z rzutem</th></tr>
<tr><td>0</td><td>0,9100</td><td>0,8650</td><td>0,8390</td><td>0,7940</td></tr>
<tr><td>1–1,5</td><td>0,8500</td><td>0,8050</td><td>0,7790</td><td>0,7340</td></tr>
<tr><td>2–2,5</td><td>0,8200</td><td>0,7750</td><td>0,7490</td><td>0,7040</td></tr>
<tr><td>3–3,5</td><td>0,7000</td><td>0,6550</td><td>0,6290</td><td>0,5840</td></tr>
<tr><td>4–4,5</td><td>0,6400</td><td>0,5950</td><td>0,5690</td><td>0,5240</td></tr>
<tr><td>5–5,5</td><td>0,5900</td><td>0,5450</td><td>0,5190</td><td>0,4740</td></tr>
<tr><td>6–6,5</td><td>0,5320</td><td>0,4870</td><td>0,4610</td><td>0,4160</td></tr>
<tr><td>7–7,5</td><td>0,3690</td><td>0,3240</td><td>0,2980</td><td>0,2530</td></tr>
<tr><td>8–8,5</td><td>0,0230</td><td>-0,0220</td><td>-0,0480</td><td>-0,0930</td></tr>
<tr><td>9–9,5</td><td>-0,1230</td><td>-0,1680</td><td>-0,1940</td><td>-0,2390</td></tr>
</table>
</td><td>Badanie DECIDE ekstrapolowane na wyższe poziomy niepełnosprawności (EDSS ≥6) i na SPMS z wykorzystaniem wyników badania UK MS [83]</td></tr>
<tr><td>Utrata użyteczności wśród opiekunów pacjentów z analizowanej populacji</td><td>
<table>
<tr><th>EDSS</th><th>Utrata użyteczności opiekunów</th></tr>
<tr><td>0</td><td>0,0000</td></tr>
<tr><td>1–1,5</td><td>-0,0014</td></tr>
<tr><td>2–2,5</td><td>-0,0032</td></tr>
<tr><td>3–3,5</td><td>-0,0091</td></tr>
<tr><td>4–4,5</td><td>-0,0090</td></tr>
<tr><td>5–5,5</td><td>-0,0199</td></tr>
<tr><td>6–6,5</td><td>-0,0272</td></tr>
<tr><td>7–7,5</td><td>-0,0534</td></tr>
<tr><td>8–8,5</td><td>-0,1070</td></tr>
</table>
</td><td>[109], [110]</td></tr>
</table>

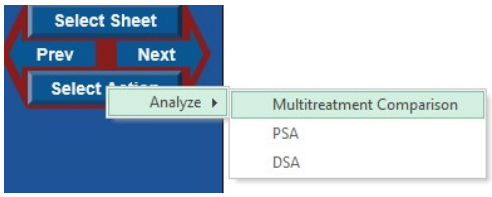
Parametr	Wartość	Źródło
	9–9,5 -0,1400	
Wpływ działań niepożądanych na wagę użyteczności	Tabela 30, Tabela 31	Założenia, opublikowane dane
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt opakowania opcjonalnych technologii	Dimethylis fumaras 120 (Tecfidera) [redacted] Dimethylis fumaras 240 (Tecfidera) [redacted] Teriflunomidum [redacted] Glatirameri acetas [redacted] Interferonum beta-1a / Avonex [redacted] Interferonum beta-1a / Rebif [redacted] Interferonum beta-1b / Betaferon [redacted] Peginterferonum beta-1a (Plegridy) 63 µg; 94 µg [redacted] Peginterferonum beta-1a (Plegridy) 125 µg [redacted]	Obwieszczenie Min.Zdr. [37]; dane NFZ [221], [222]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Parametr	Wartość	Źródło
Koszt leczenia działań niepożądanych	Tabela 43	Założenia, jgp.uhc.com.pl (tabela 42)
[redacted]		[redacted]
Koszt rzutu choroby	2 419,72 PLN z perspektywy płatnika publicznego, dodatkowo 1 825,40 PLN z perspektywy społecznej	Selmaj 2017 [217], [218]
Ryzyko PML	Tabela 24	[193]
% anty-JVC(+)	58,0%	[193]
% rocznej konwersji do anty-JCV(+)	8,9%	[192]
% po leczeniu immunosupresyjnym	13,5%	[193]
CFR dla PML	22,8%	[196]
Progresja EDSS związana z PML	2	[196]

Model decyzyjny został dołączony do niniejszego opracowania (załącznik elektroniczny 12.3.). Model umożliwia modyfikację podstawowych założeń i danych wejściowych w arkuszach oznaczonych kolorem brązowym („Settings", „Patient Characteristics", „Natural History", „Treatment", „Adverse Events", „Utilities", „Management Costs", „Treatment Costs", „Mortality").
Model w czasie rzeczywistym (po zmianie założeń/danych wejściowych ulega automatycznemu aktualizowaniu, tj. wyświetla wyniki w arkuszu „Results CEA" z uwzględnieniem zmian) tylko dla dwóch wybranych interwencji.

Wybór porównywanych w danym momencie interwencji oraz perspektywy ekonomicznej Użytkownik ma możliwość dokonać z poziomu arkusza „Settings".
Po wprowadzeniu wszelkich zmian w modelu wyniki dla wybranego porównania automatycznie zostaną zaktualizowane i przedstawiane w arkuszu „Results CEA". Niemniej jednak wszystkie pozostałe procedury udostępnione w modelu (analizy wrażliwości oraz wielolekowe porównania przedstawione w arkuszu „Results All") należy osobno przeprowadzić po dokonywanej zmianie.

Przycisk w górnym lewym rogu każdego arkusza („*Select Action*") przedstawiony na rysunku poniżej umożliwia przeprowadzenie odpowiednich kalkulacji w modelu.



Rysunek 6. Uruchamianie zdefiniowanych procedur obliczeniowych w modelu decyzyjnym.

Wybór opcji „PSA" umożliwia uruchomienie probabilistycznej analizy wrażliwości przy uwzględnieniu założeń dotyczących rozkładów prawdopodobieństwa opisanych w arkuszu „PSA Inputs" i wyników przedstawianych w arkuszu „PSA".
Opcja „DSA" dotyczy przeprowadzenia deterministycznej analizy wrażliwości dla parametrów i założeń zdefiniowanych w arkuszu „*DSA Inputs*". Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w arkuszu „DSA".

Wybór „Multitreatment Comparison" pozwala na uzyskanie wszystkich wyników analizy przy aktualnych ustawieniach. Wyniki takiego wielolekowego porównania prezentowane są w arkuszu „Results All".
Należy zauważyć, że w przypadku zmiany wyłącznie porównywanych interwencji nie jest konieczne ponowne uruchamianie ww. procedur – uwzględniają one jednoczesne porównanie wszystkich uwzględnionych interwencji.

4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ

Wyniki analizy podstawowej w horyzoncie 50 lat przedstawiono poniżej. Proponowane porozumienie podziału ryzyka nie wpływa na wyniki zdrowotne – takie same wyniki zdrowotne dotyczą wariantu z i bez RSS.

Tabela 55. Wyniki analizy podstawowej.

[redacted]

Tabela 56. Wyniki analizy podstawowej – ceny progowe dla zrównania ICUR z progiem wynoszącym 166 758 PLN/QALYG.

[redacted]

W ramach analizy ekonomicznej ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Tysabri® wiąże się z:

- dłuższym życiem skorygowanym o jakość wśród pacjentów z analizowanej populacji oraz niższą utratą lat życia skorygowanych o jakość ich opiekunów w odniesieniu do wszystkich komparatorów;

Przedstawione ceny i koszty progowe potwierdziły wyniki analizy podstawowej.

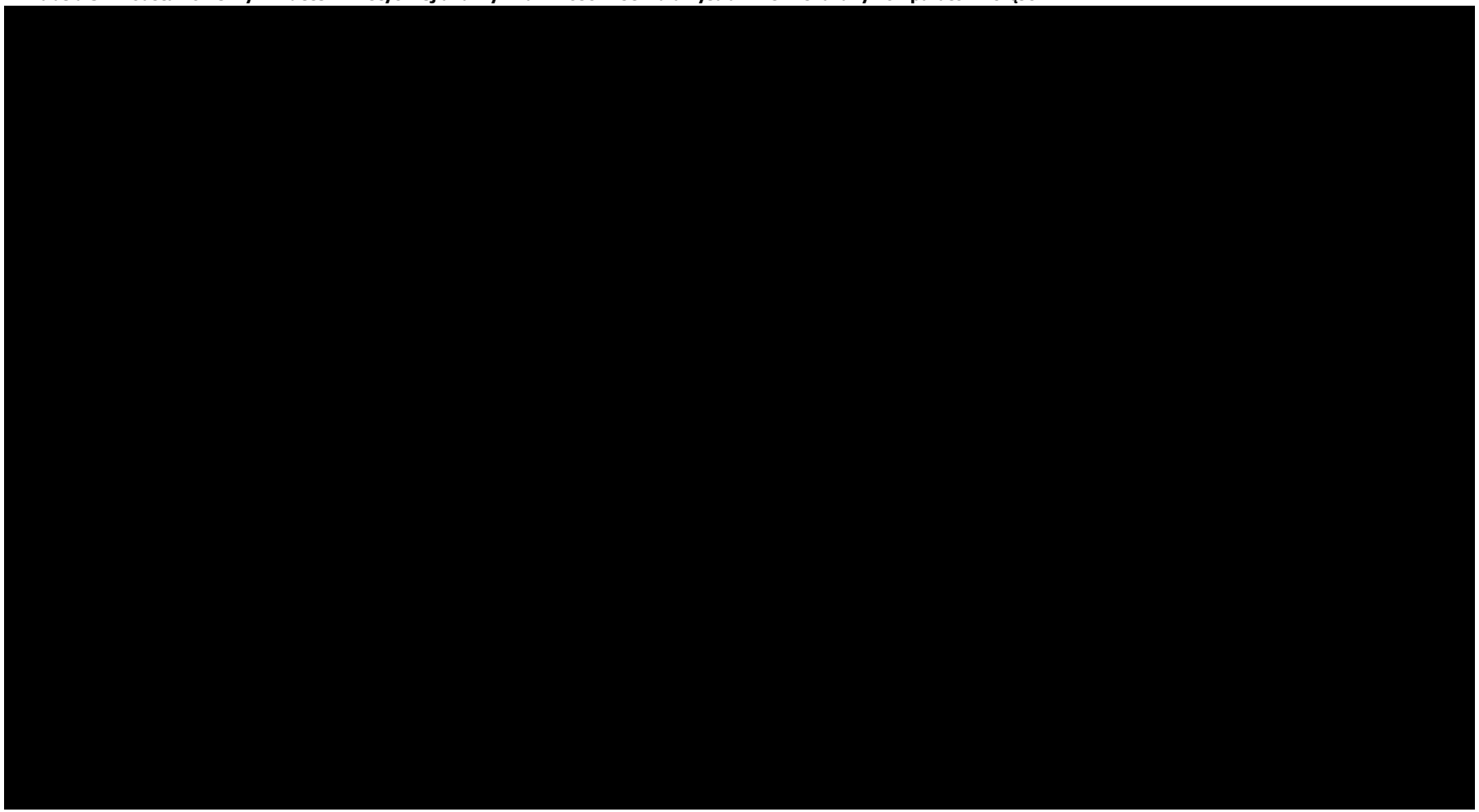
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

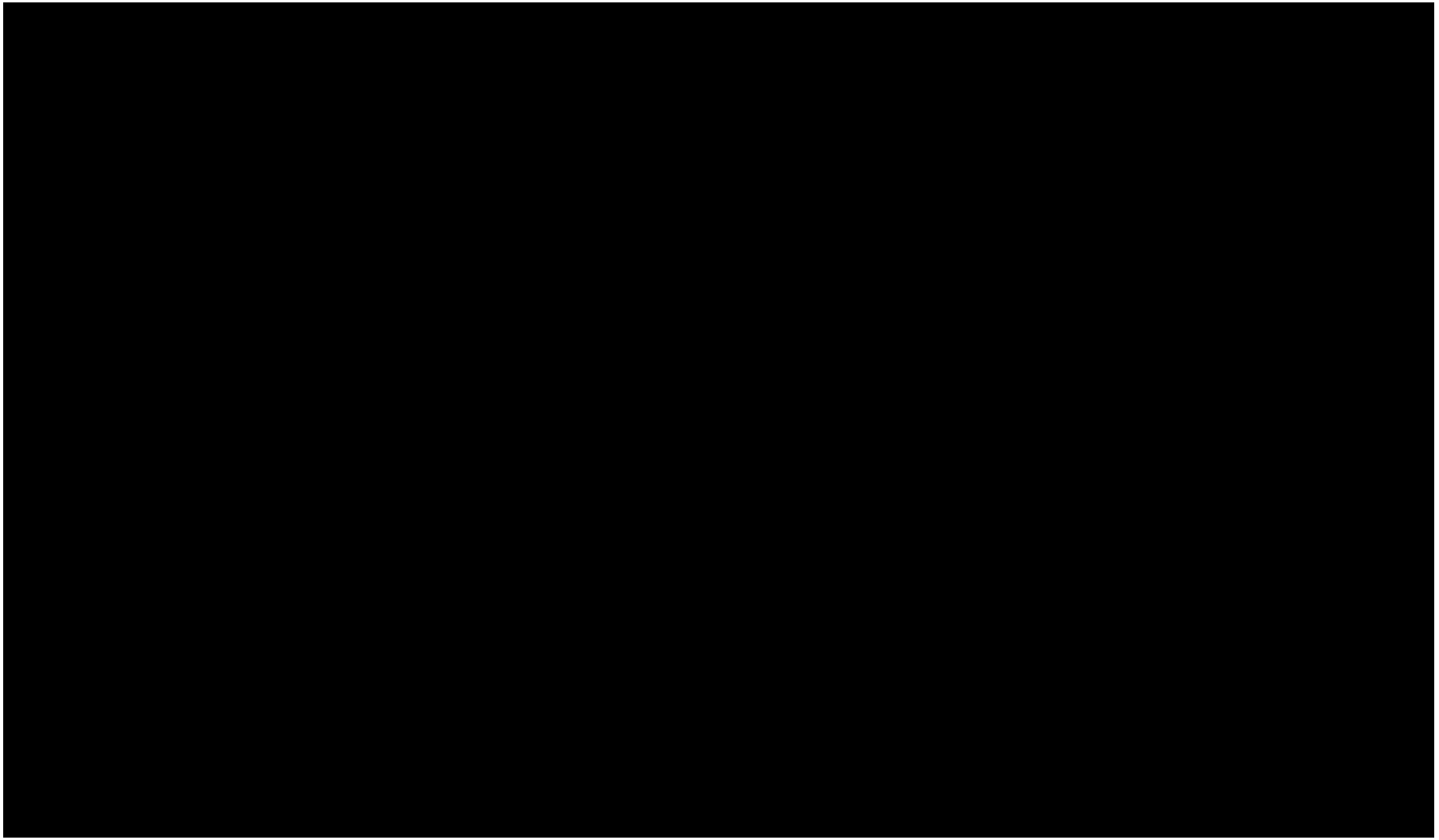
4.2.1. DETERMINISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dotyczące kosztów całkowitych z danej perspektywy ekonomicznej, lat życia skorygowanych o jakość, różnicy w kosztach całkowitych z każdej z analizowanych perspektyw ekonomicznych, wysokości inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności z każdej z analizowanych perspektyw ekonomicznych oraz cen zbytu netto, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia [3] przedstawiono w modelu (arkusz „DSA").
Ze względu na obszerność wymaganych wyników analizy wrażliwości nie zostały one skopiowane do niniejszego raportu.
Szczegółowe wyniki przedstawiono również w aneksie do niniejszego opracowania – rozdział 12.3.

Podstawowe wnioski z przeprowadzonych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości zamieszczono poniżej.

Tabela 57. Podstawowe wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. ICUR dla Tysabri® vs. wskazany komparator – część 1.





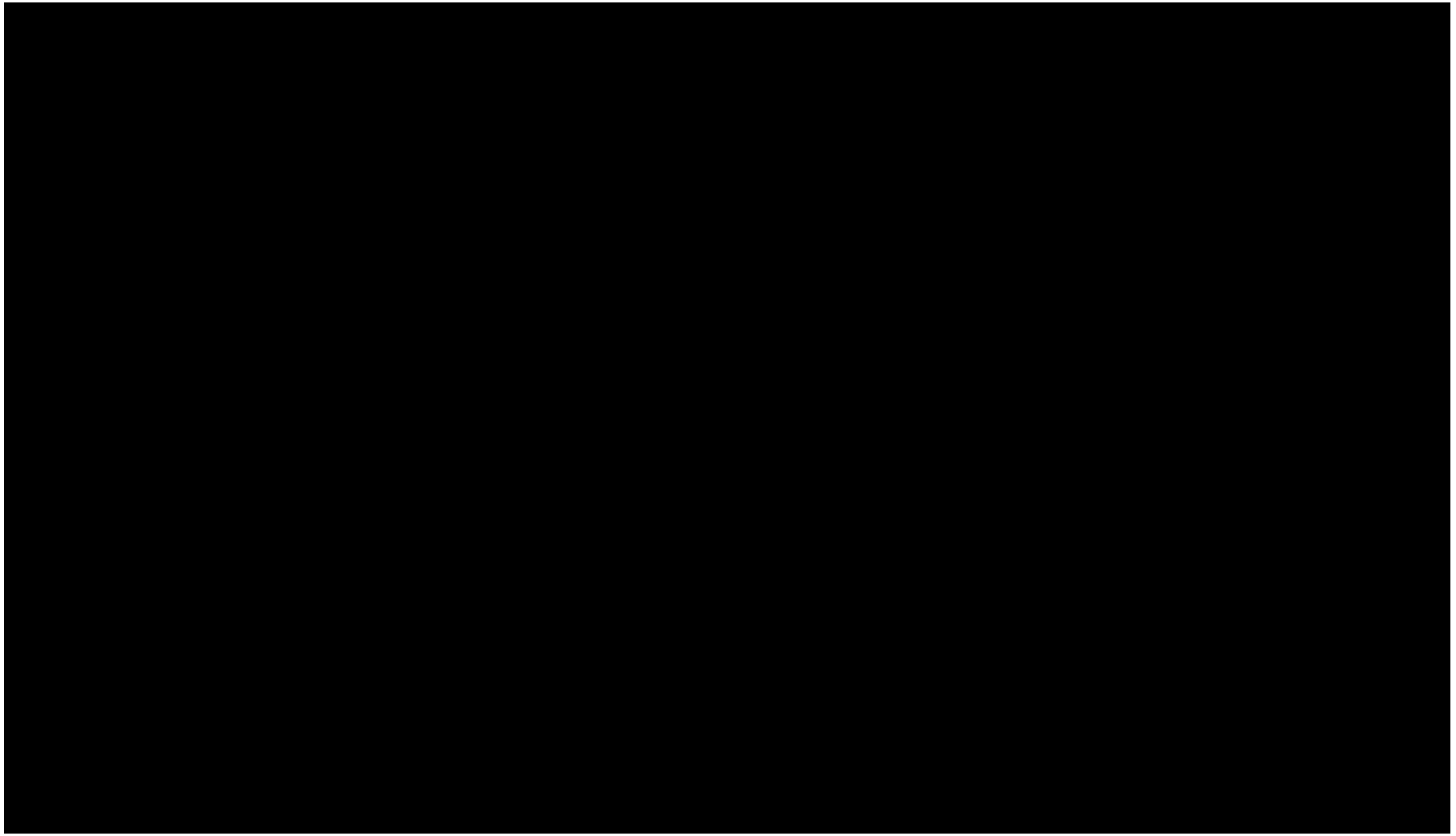
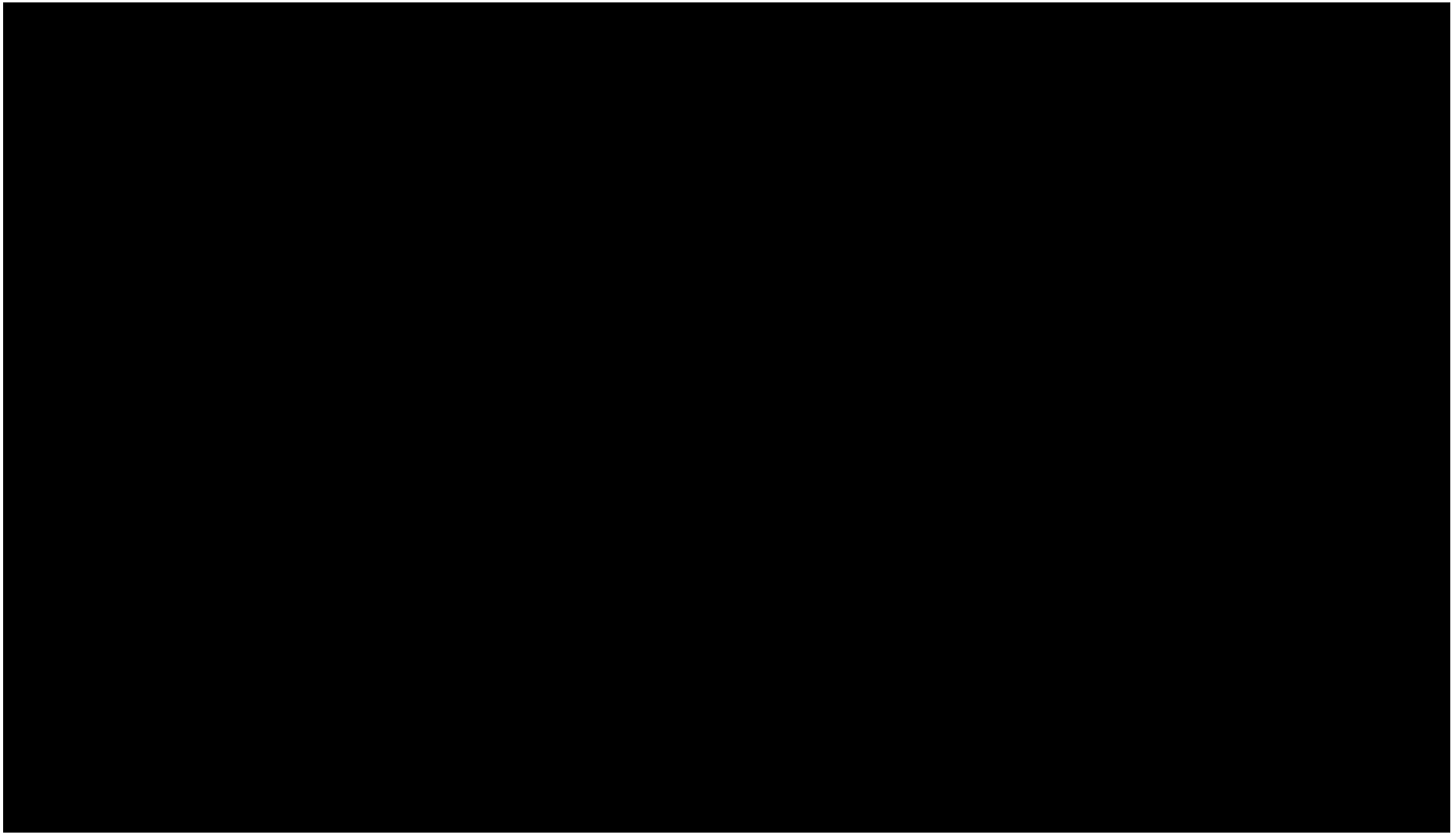


Tabela 58. Podstawowe wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. ICUR dla Tysabri® vs. wskazany komparator – część 2.



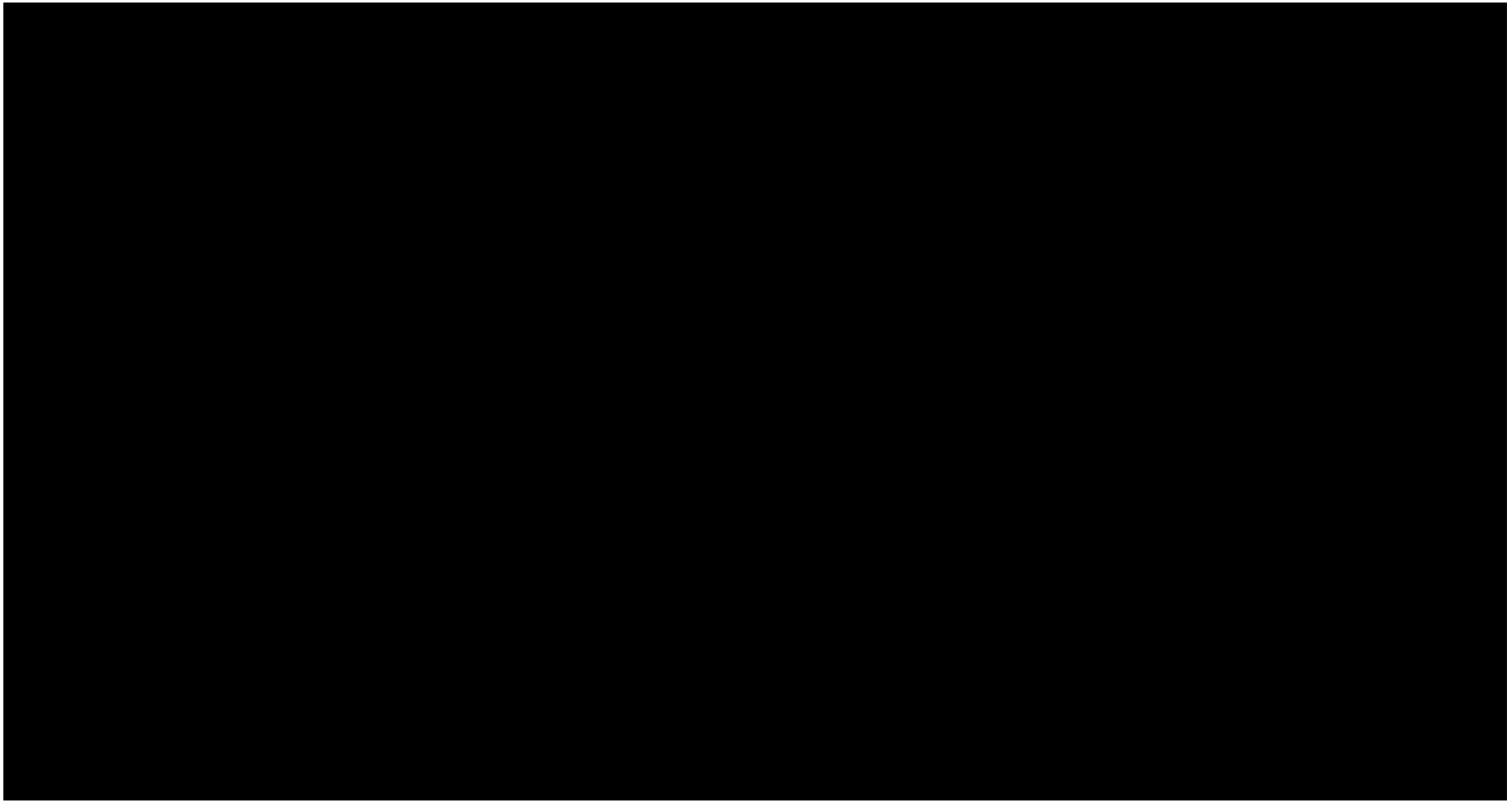
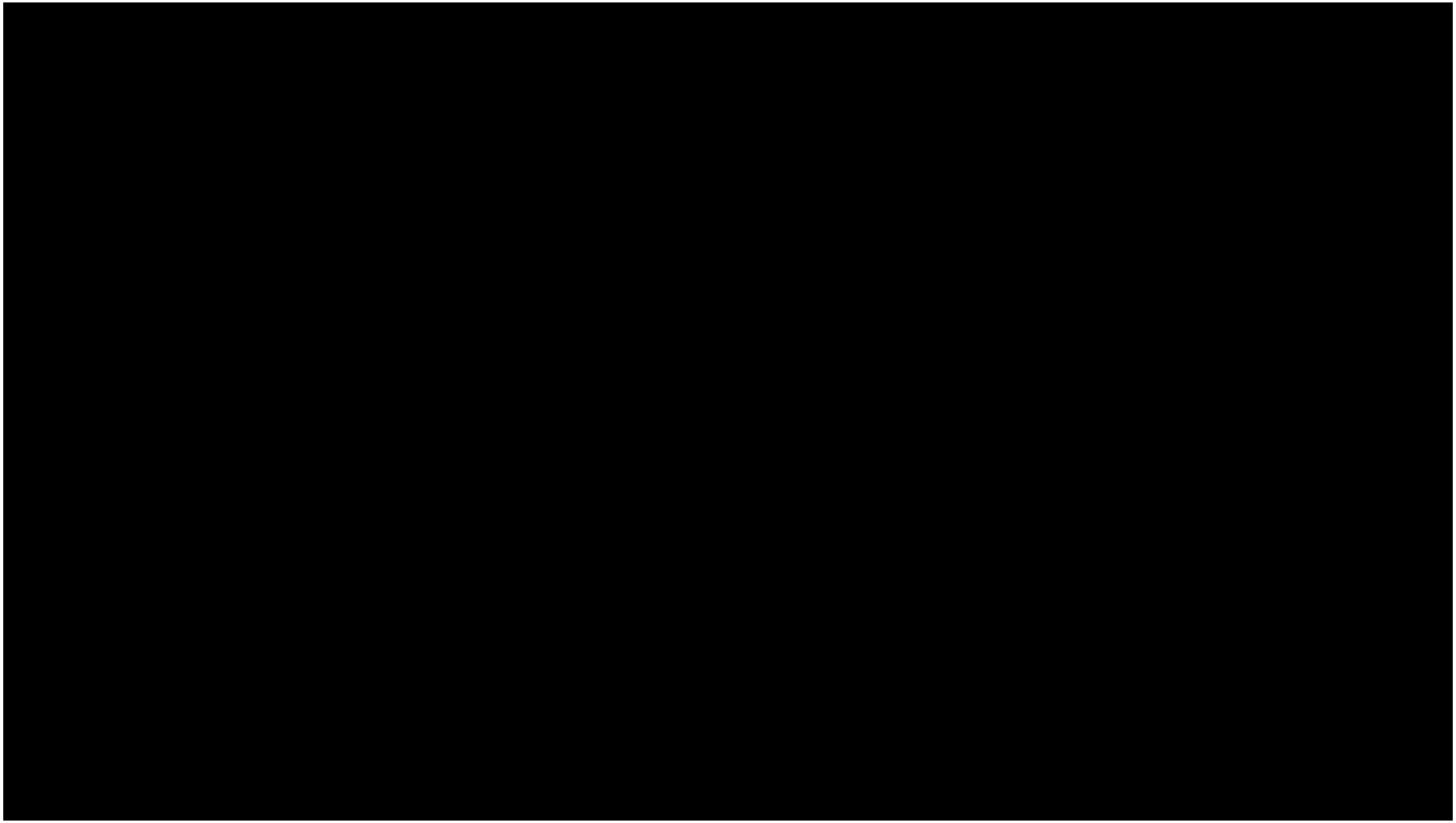


Tabela 59. Podstawowe wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. ICUR dla Tysabri® vs. wskazany komparator – część 3.

[redacted]



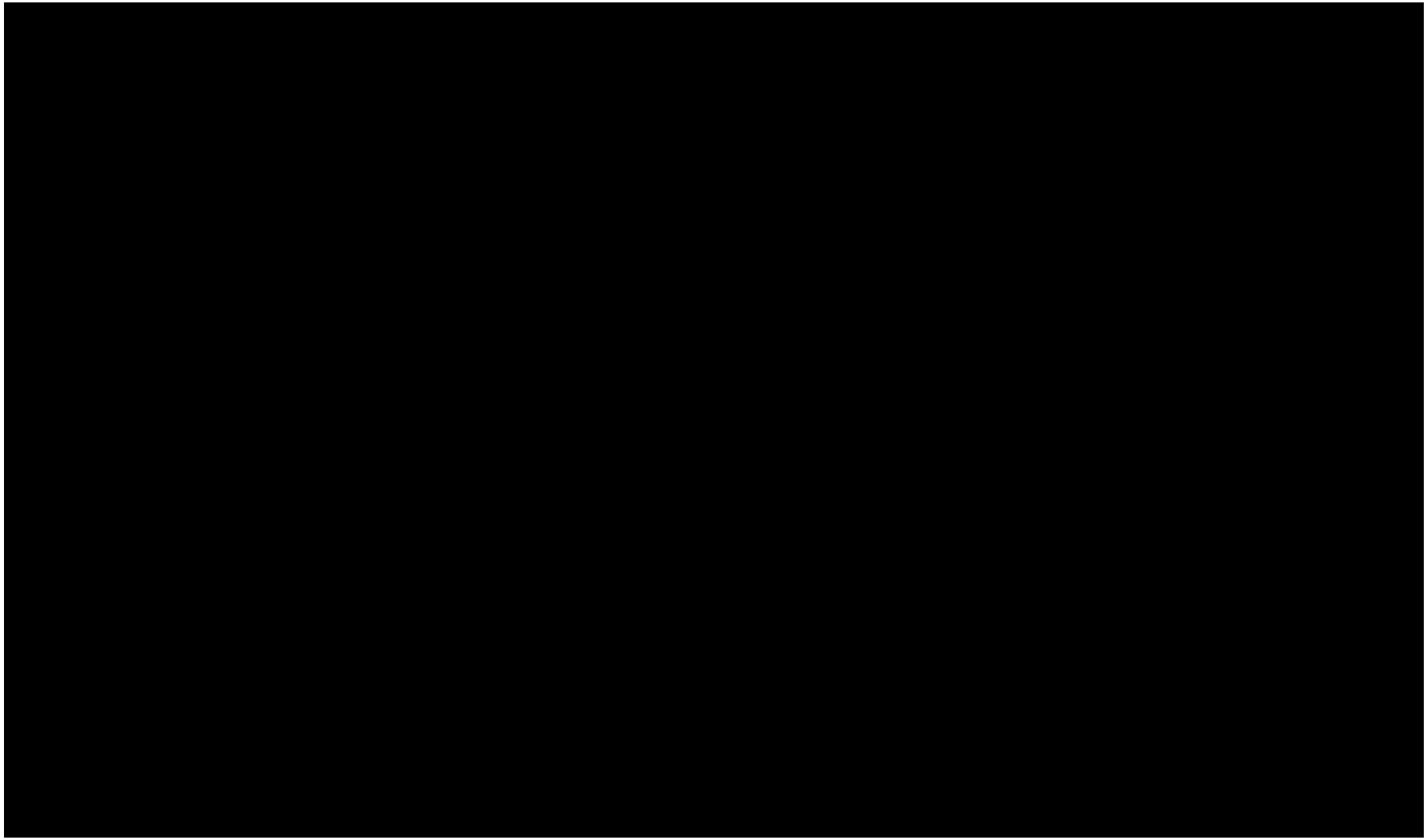
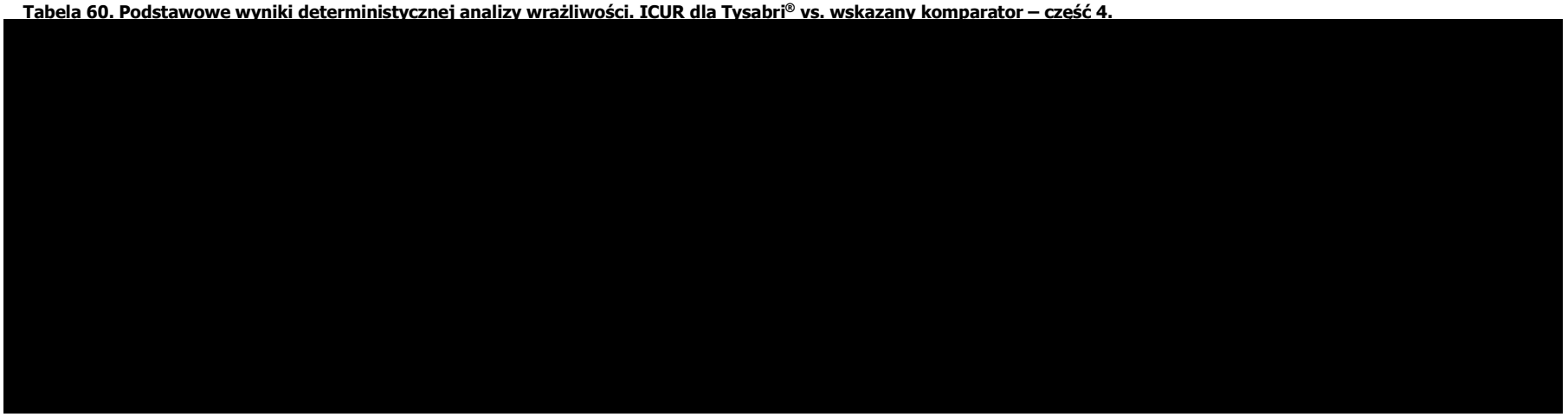
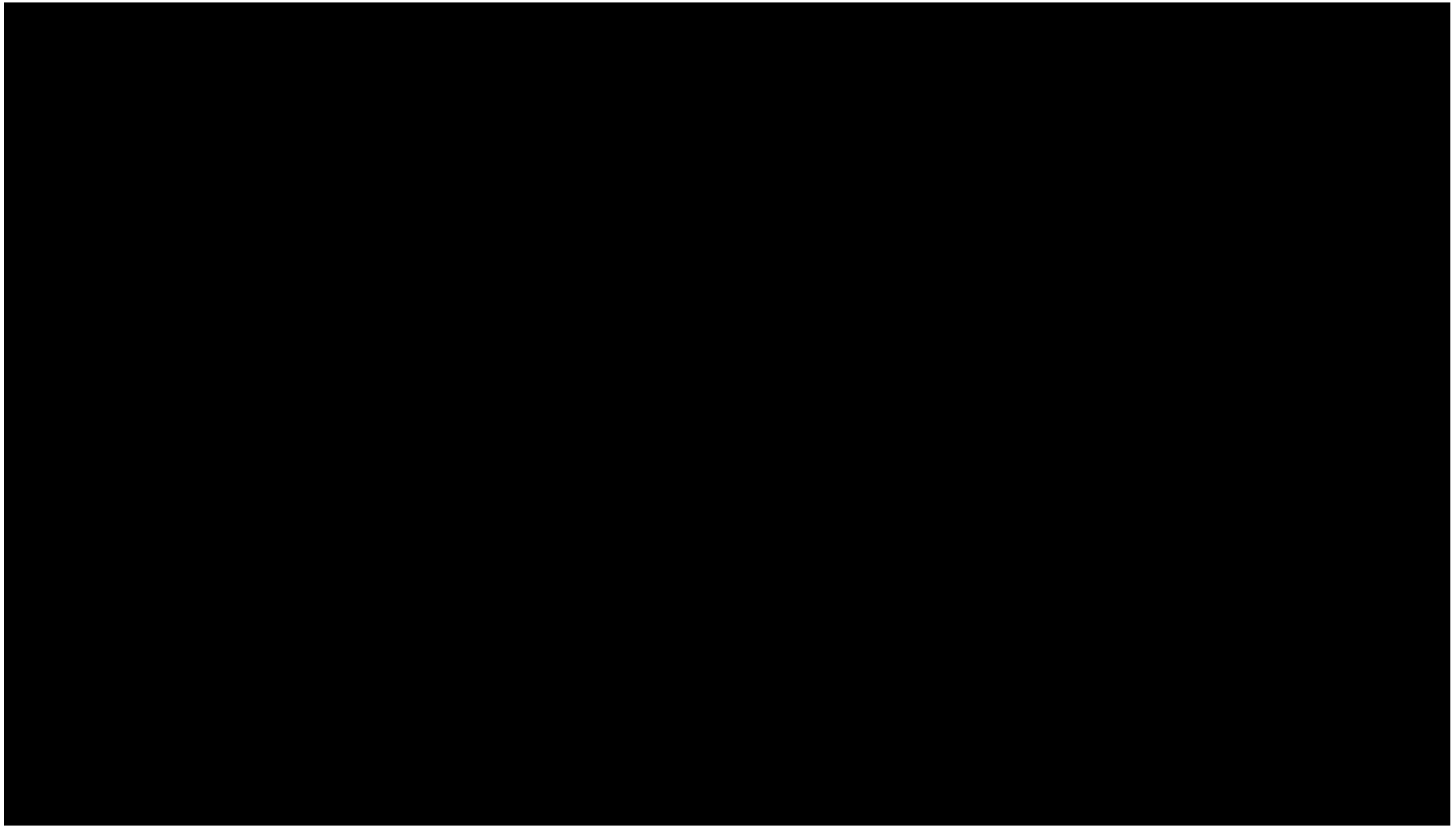


Tabela 60. Podstawowe wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. ICUR dla Tysabri® vs. wskazany komparator – część 4.





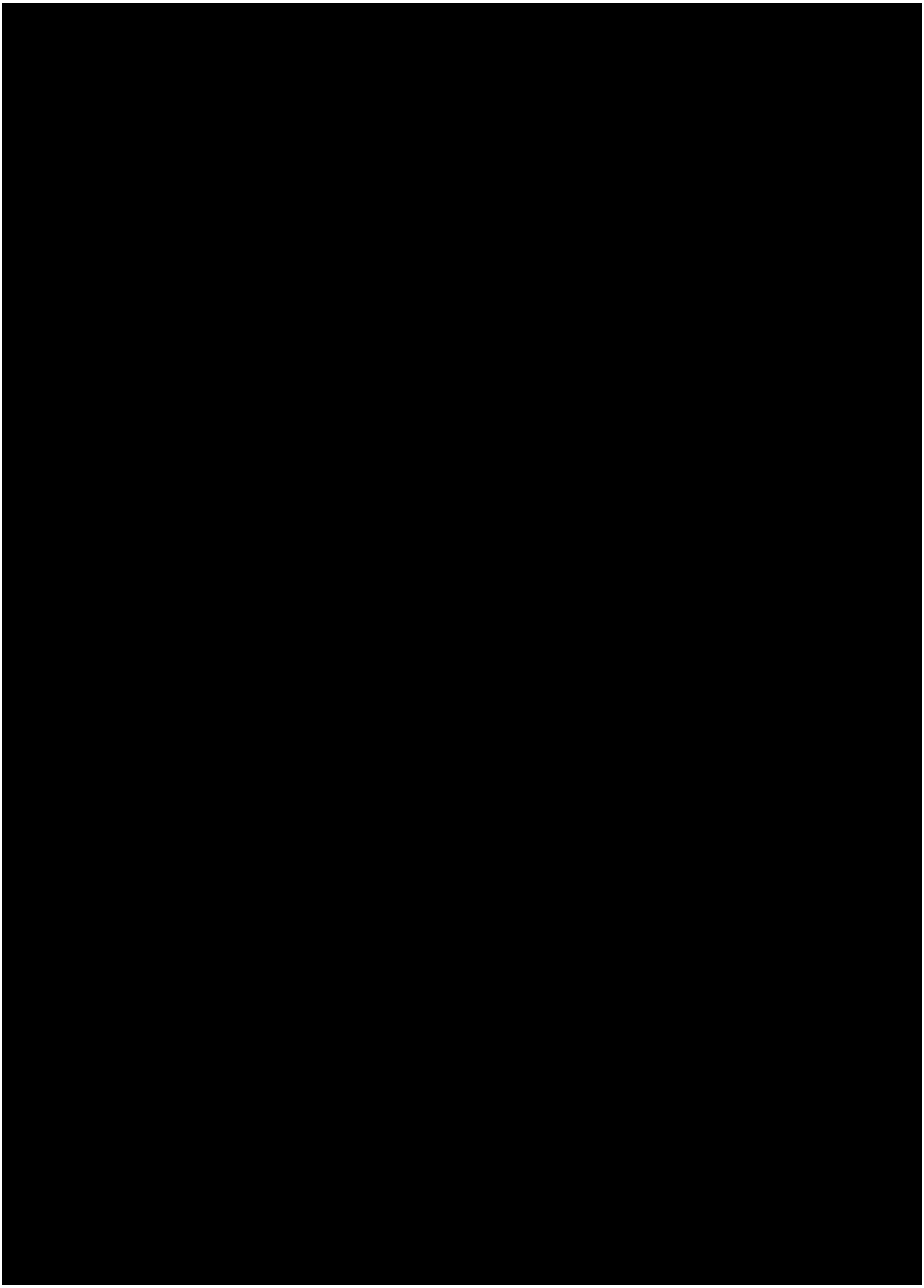
Przeprowadzono 132 scenariusze analizy wrażliwości. Zmianę wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej (opłacalność ↔ brak opłacalności) [redacted]

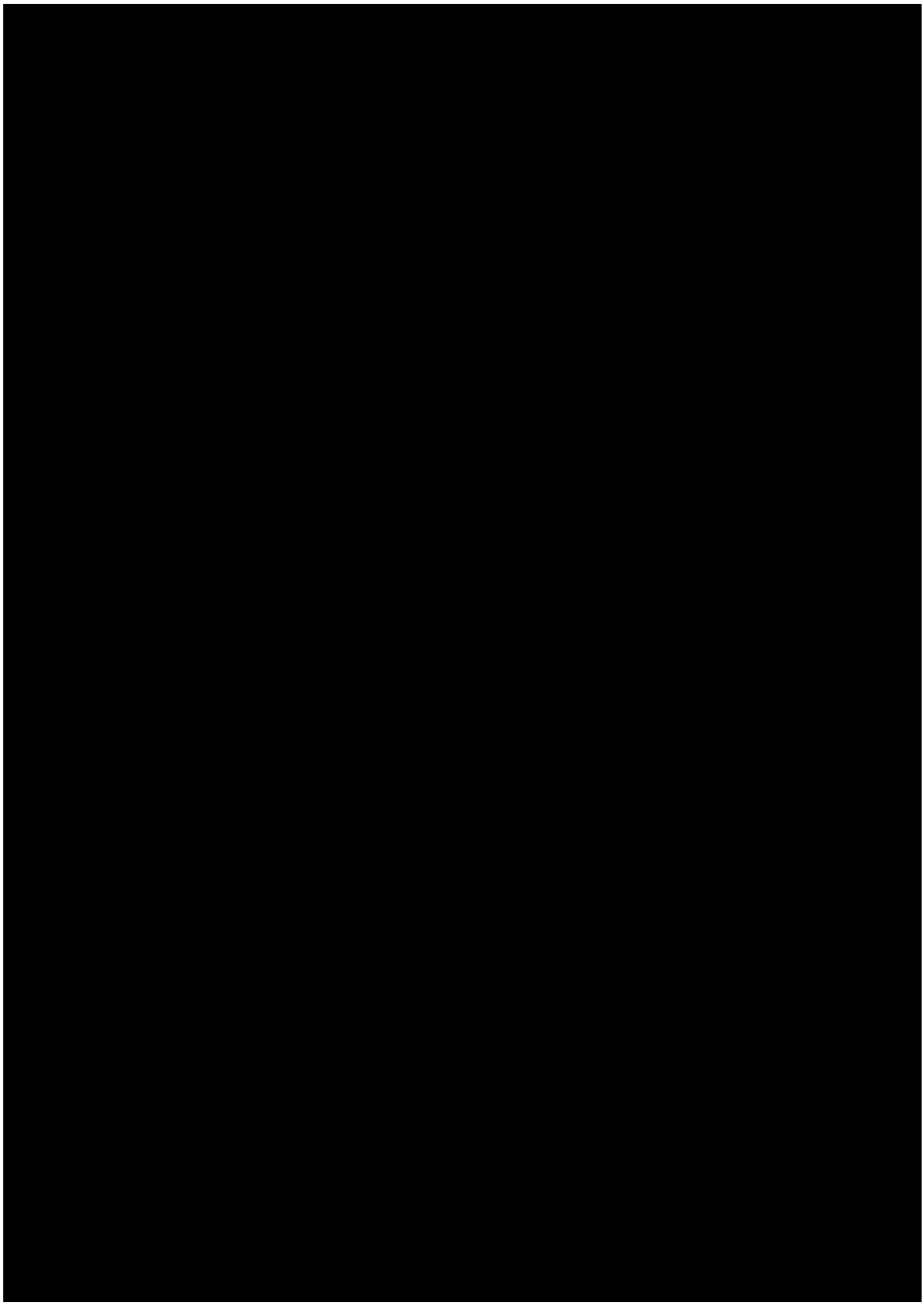
Tabela 61. Częstotliwość zmiany wniosków w deterministycznej analizie wrażliwości.

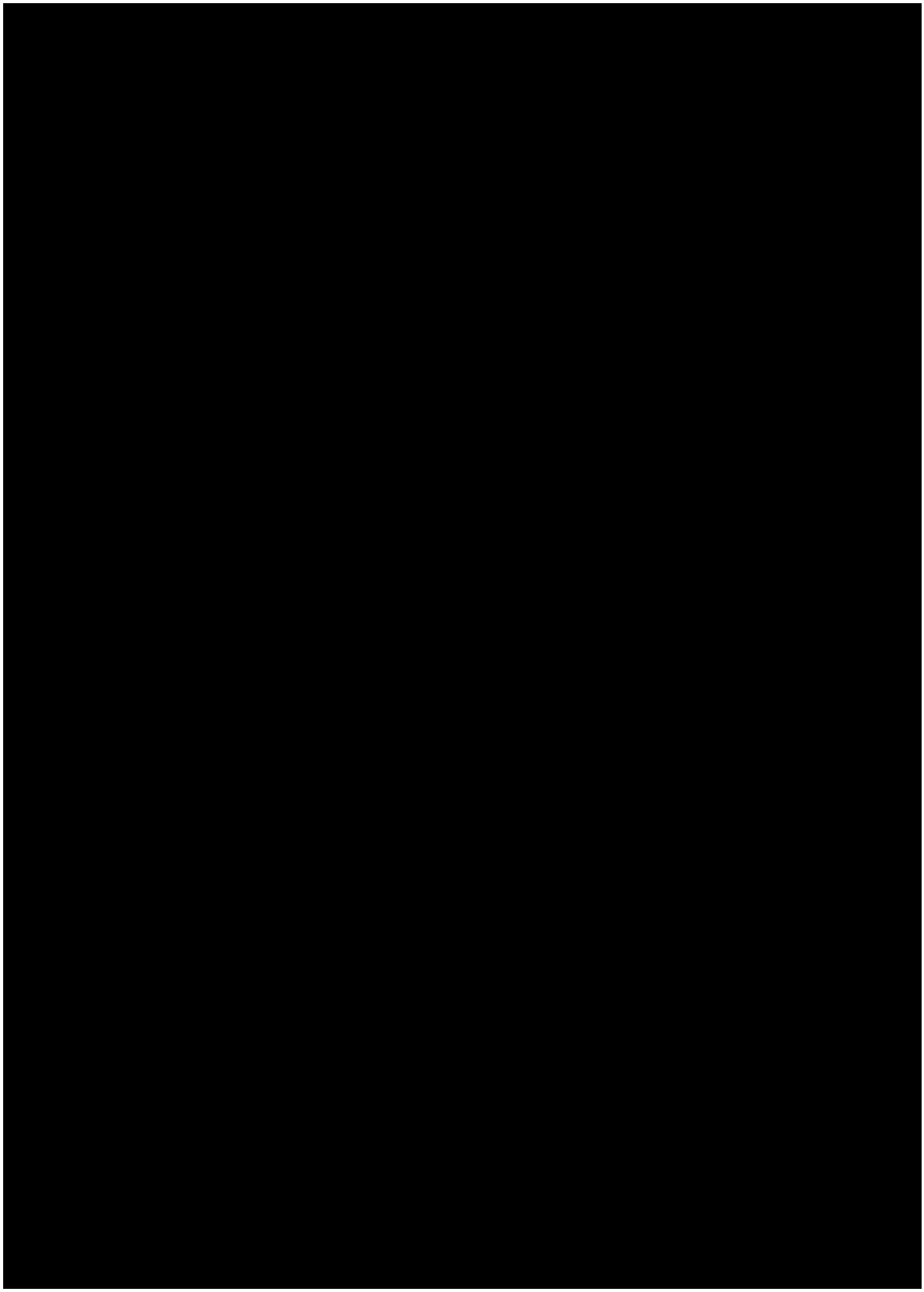
[redacted]

W zakresie wyników analizy inkrementalnej zmianę wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej (opłacalność ↔ brak opłacalności) zaobserwowano w ramach scenariuszy:

[redacted]







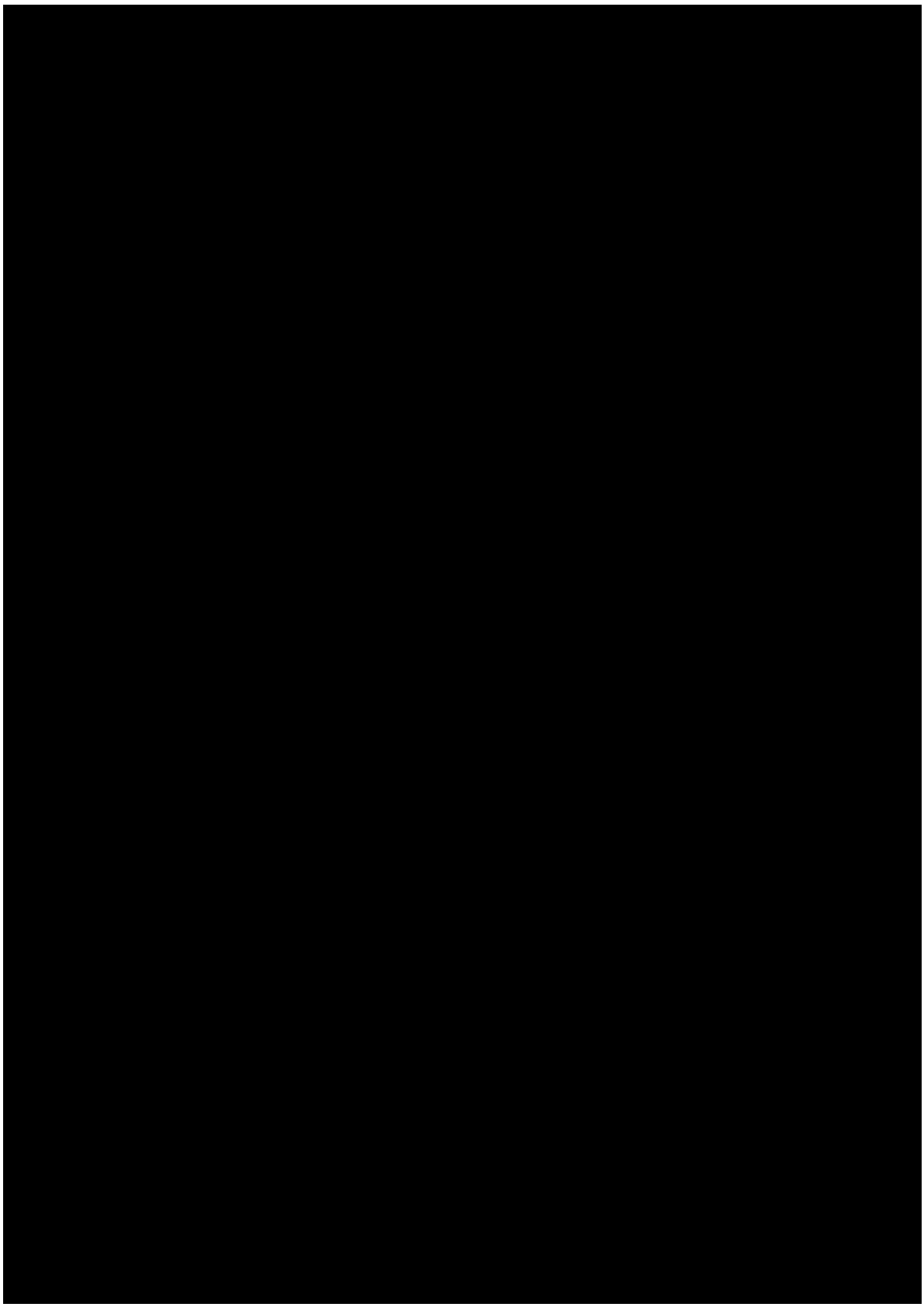
Zaobserwowano, że najwyższy wpływ na wyniki niniejszej analizy mają parametry dotyczące: skuteczności porównywanych technologii, długości horyzontu czasowego i wysokości stóp dyskontowych.

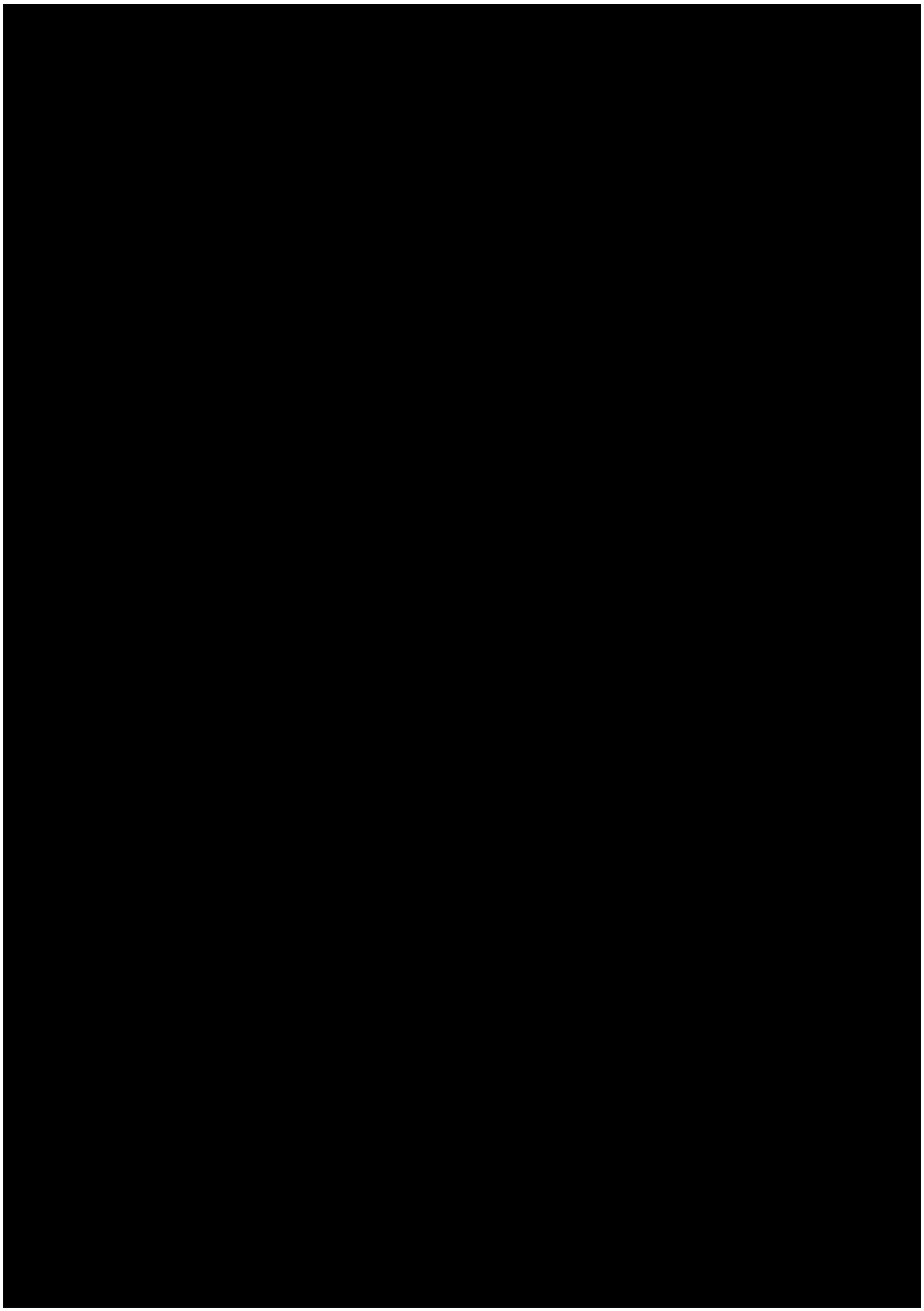
Zaobserwowano zadowalającą stabilność wniosków z analizy podstawowej, mając na uwadze, iż determinanty skuteczności porównywanych interwencji zostały określone w ramach meta-analizy sieciowej, która z uwagi na syntezę odrębnych źródeł danych pozwala określić wyniki z szerokimi zakresami niepewności.

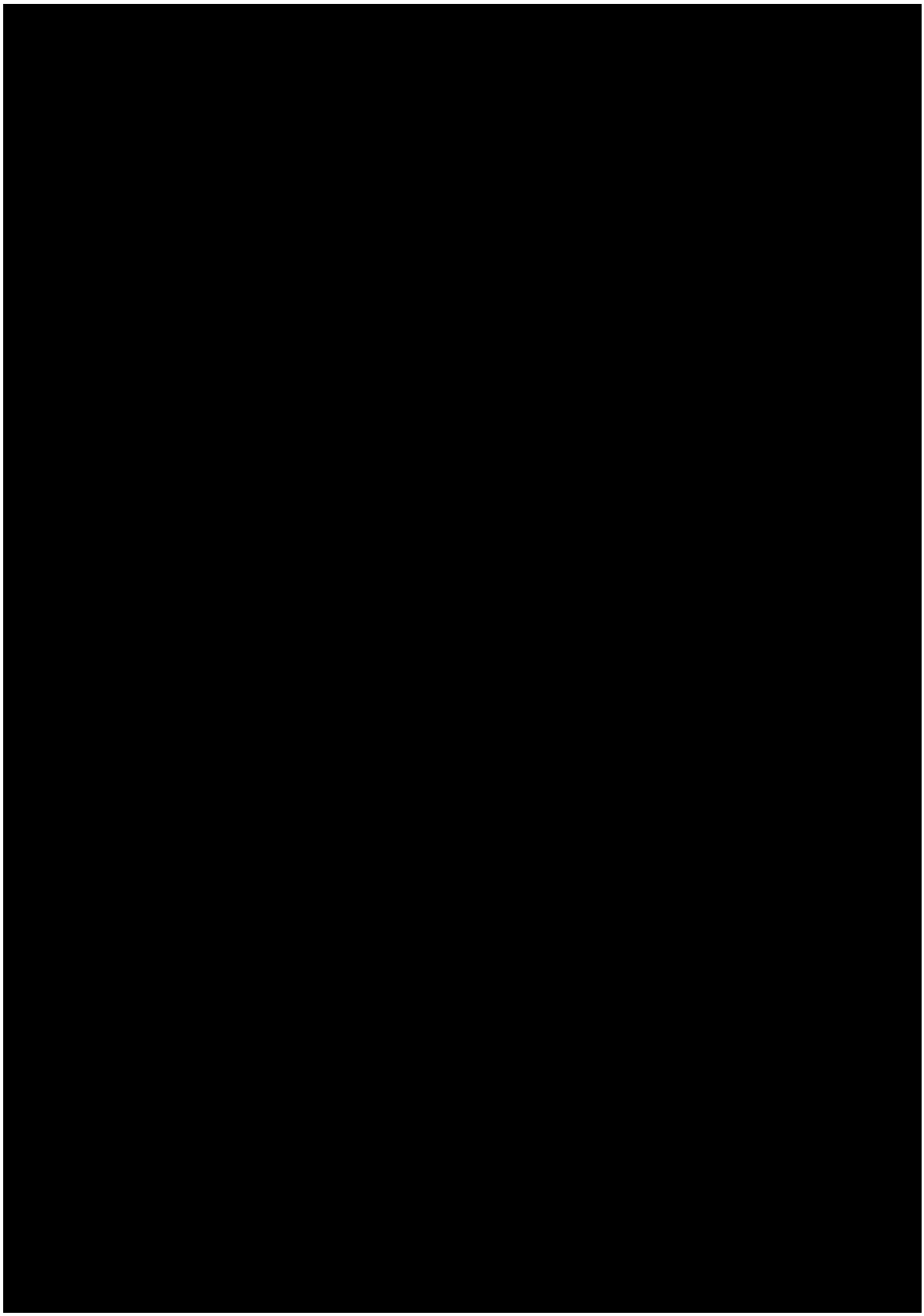
4.2.2. PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

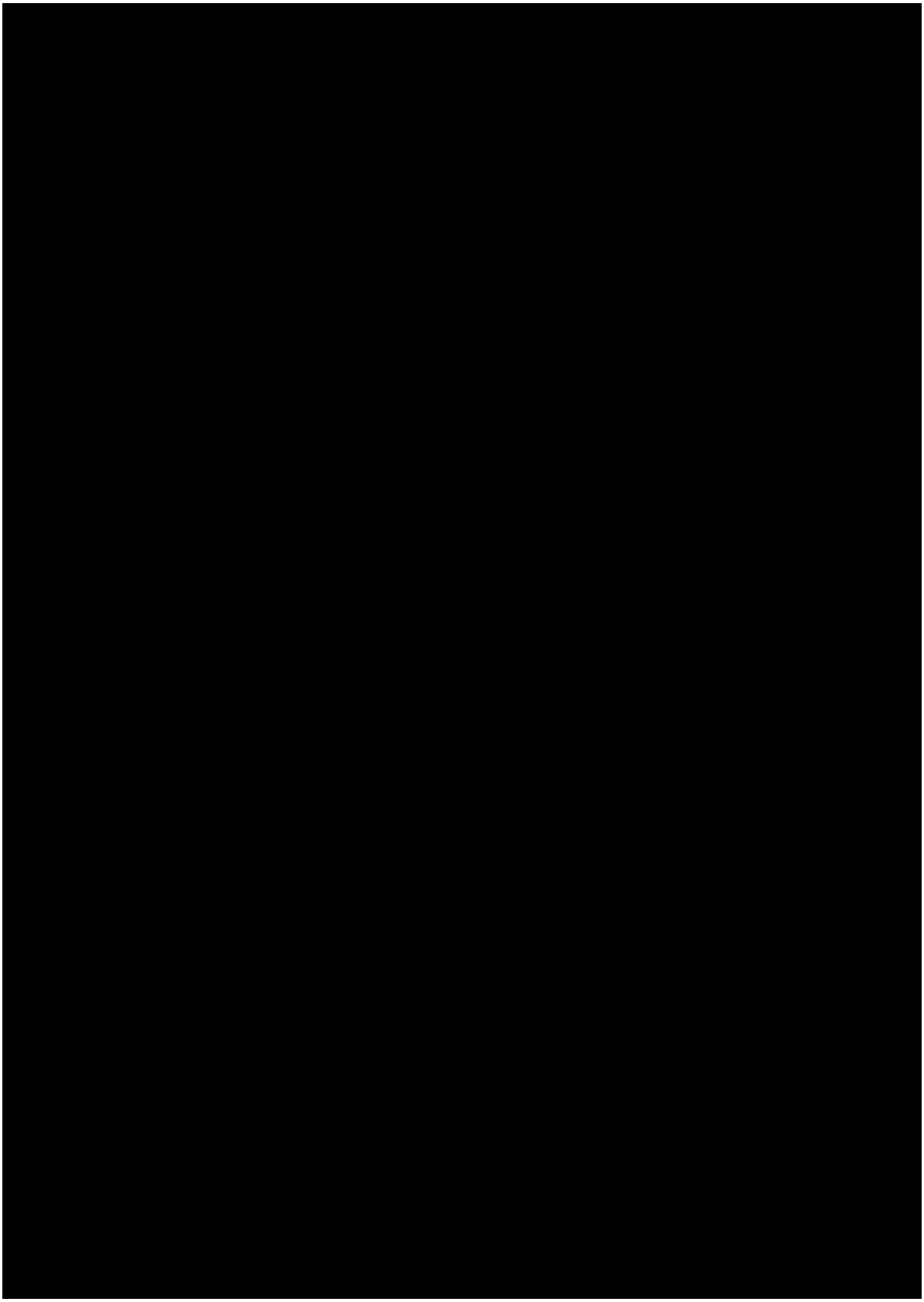
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dotyczące zakresu zmienności wszystkich wyników analizy podstawowej przedstawiono w modelu dołączonym do opracowania (arkusz „PSA") i w tabeli poniżej.

Tabela 62. Zakres zmienności punktów końcowych analizy.









Prawdopodobieństwa zdarzenia, że stosowanie wnioskowanej technologii jest opłacalne względem komparatorów przy progu wynoszącym 166 758 PLN za QALY oraz prawdopodobieństwo zdarzenia, że stosowanie wnioskowanej technologii wiąże się z nie wyższym bezwzględnym współczynnikiem kosztów-użyteczności w odniesieniu do komparatora przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 63. Prawdopodobieństwo analizowanych zdarzeń.

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykazano wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej.

5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY

Modelowanie przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych [82]. Model został zaprojektowany mając na celu wyeliminowanie większości ograniczeń dostępnych modeli ekonomicznych.

Modelowanie przeprowadzono z uwzględnieniem ograniczonych informacji na temat długookresowych wyników zdrowotnych stosowania porównywanych interwencji i przy braku badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z opcjonalnymi technologiami refundowanymi – por. rozdziały: 2.5. i 3.6. niniejszego opracowania.

Do ograniczeń modelowania należy zaliczyć również dostępność informacji na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji w warunkach praktyki klinicznej w Polsce. [redacted]

Najważniejszym ograniczeniem wykorzystanego modelu ekonomicznego jest założenie braku sekwencyjności terapii modulującej przebieg stwardnienia rozsianego – założono, że po zaprzestaniu leczenia z wykorzystaniem porównywanych opcji terapeutycznych pacjent poddawany jest wyłącznie opiece wspomagającej. To założenie, powielane przez większość modeli ekonomicznych dla stwardnienia rozsianego [82], jest problematyczne, gdyż może nie odzwierciedlać praktyki klinicznej. Niemniej jednak z uwagi na charakter docelowej populacji pacjentów, brak możliwości zastosowania kolejnych skutecznych opcji terapeutycznych może dotyczyć znacznej części pacjentów z analizowanej populacji.

Wszystkie założenia przedstawione w rozdziale 3.10. można zakwalifikować do grona ograniczeń przeprowadzonego modelowania. Większość, jeżeli nie wszystkie, odzwierciedlają założenia innych analiz ekonomicznych przeprowadzanych w warunkach polskich [66], [67], [68], [198], [199], [233], [234], [235], [236], [237], [238].

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. OCENA KONWERGENCJI WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI ANALOGICZNYCH PORÓWNAŃ EKONOMICZNYCH – 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 (http://www.ispor.org/research_study_digest/research_index.asp), *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.

Kryteria włączenia:

- [redacted]pierwotne źródło informacji na temat wyników analizy ekonomicznej (CUA, CEA, CMA, CBA itd., zgodnie z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej przedstawianej przez Drummond i wsp. [2]) zastosowania wnioskowanej technologii (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego z grupy SOT i/lub RES (w przypadku braku badań dotyczących pacjentów z grupy SOT/RES [redacted]
- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo 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 (np. tylko pacjenci kwalifikujący się do I linii leczenia, bez szybko postępującej choroby);
- analizy ekonomiczne niezawierające wnioskowanej interwencji;
- inne badania niespełniające kryteriów analizy ekonomicznej;
- badanie wyłącznie raportowane pod postacią abstraktu konferencyjnego – niewystarczający do walidacji opis metod i wyników (część danych usuniętych; część nieraportowanych).

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 wyłącznie interwencję oraz punkty końcowe (koszt, wynik zdrowotny zgodny z problemem zdrowotnym) i typ badania (zgodna z definicją Drummond i wsp. [2] analiza ekonomiczna, również jako części raportu oceny technologii lekowej).

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 analizy ekonomicznych opracowany przez analityków tworzących *National Health Service Economic Evaluation Database* (NHS EED) i uważany za jeden z najbardziej czułych tego typu narzędzi [117]. W opracowaniu uwzględniono opublikowane tłumaczenie filtru NHS

EED (zaprojektowanego do przeszukiwania baz OVIDSP) na kwerendę PubMed [116] oraz tłumaczenie na kwerendę bazy EMBASE (dostęp przez www.embase.com) [204].

W trakcie przeszukania CRD uwzględniono tylko zasoby NHS EED (wykorzystujących filtr uwzględniony w opracowaniu przy przeszukaniu OVIDSP) oraz zasoby bazy HTA. Pominięto tym samym bazę DARE 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.

Zestawienie kwerend wykorzystanego filtru NHS EED przedstawiono poniżej. Na uwagę zasługuje, 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).

Tabela 64. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda) [116]	Nr	PubMed [116]	Nr	EMBASE.COM [204]
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) [116]	Nr	PubMed [116]	Nr	EMBASE.COM [204]
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

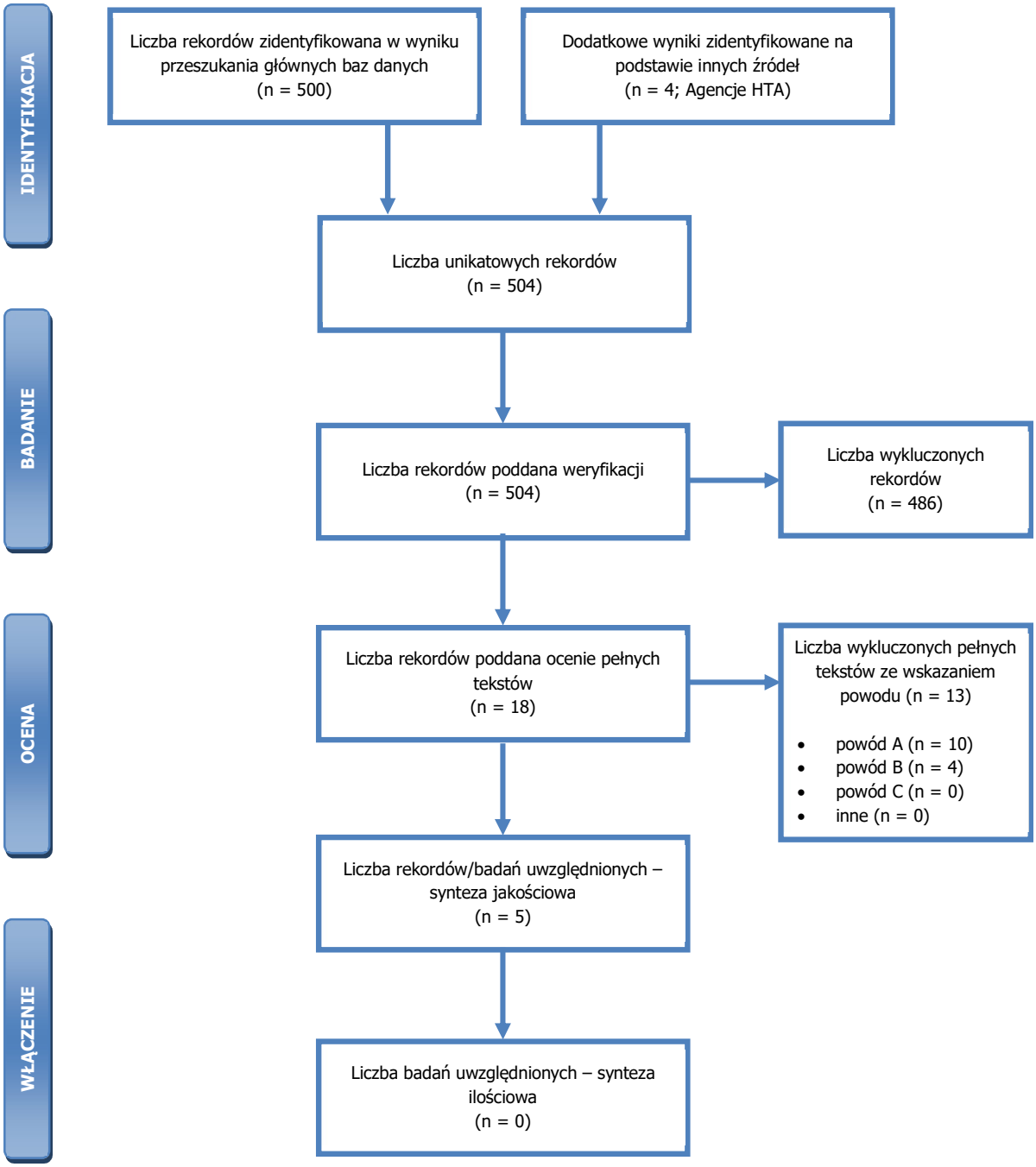
Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli poniżej i na rysunku poniżej.

Tabela 65. 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 12.10.2021).

Nr	Typ zapytania Zapytanie	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD (do 03.2015)	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#1	**Interwencja** ***natalizumab OR tysabri OR antegran OR antegren OR an100226m***	41	2877	11 839
#2	**Rozpoznanie** **CRD:** ***(multiple sclerosis) OR MeSH DESCRIPTOR Multiple Sclerosis EXPLODE ALL TREES*** **PubMED:** ***"multiple sclerosis"[MeSH] OR "multiple sclerosis"[tiab]*** **EMBASE:** ***'multiple sclerosis'/exp/mj OR 'multiple sclerosis':ab,ti***	442	90 111	135 640
#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***	Nie dotyczy (CRD wykorzystuje filtr NHS EED)	947 446	1 309 597

Nr	Typ zapytania Zapytanie	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD (do 03.2015)	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	((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'))			
#3	**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 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim***	**20**	**102**	**403**
Suma rekordów		525		
Liczba unikatowych rekordów:		500		
Dodatkowe źródła informacji*:		4		
Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		504		
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		504		
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		18		
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	**sumarycznie:**	13		
	• **z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):**	10 (DOI: 10.1080/13696998.2018.1556668, 10.18553/jmcp.2017.23.6.666, 10.1371/journal.pone.0170395, 10.1080/13696998.2016.1258366, 10.1186/1472-6963-14-286, 10.7224/1537-2073-13.3.128, 10.1185/03007990902876040, 10.1016/j.nrl.2013.04.003 PMID: 30561965, 21289915)		
	• **z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo opracowania wtórnego niewnoszącego dodatkowych informacji (powód B):**	4 (DOI: 10.1371/journal.pone.0170395, 10.1017/s0317167100010295, 10.18553/jmcp.2007.13.9.799, 10.1002/acn3.51326)		
	• **z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C):**	0		
	• **inne:**	0		
Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		5		

* na podstawie bibliografii doniesień włączonych do analizy pełnych tekstów, przeszukania ogólnodostępnych przeglądarek internetowych (tylko dla wyrażania dotyczącego interwencji – 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 7. 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 nie zidentyfikowano żadnego opracowania dotyczącego natalizumabu SC; zidentyfikowano 5 rekordów opisujących analizy ekonomiczne porównujące natalizumab IV względem komparatorów wśród pacjentów po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia z pacjentami z szybko rozwijającą się postacią choroby.

Tabela 66. Analizy ekonomiczne zidentyfikowane w ramach przeglądu.

Badanie	Metody	Wyniki / wnioski
[109] (publikacja)	Populacja: dorośli pacjenci po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii łącznie z pacjentami z szybko rozwijającą się postacią choroby Technika analityczna: CUA Perspektywa: społeczna Warunki: brytyjskie Waluta: GBP (2006) Komparatory: interferon beta, octan glatirameru, opieka standardowa Horyzont czasowy: 30 lat Modelowanie: tak Stopy dyskontowe: 3,5% Dane kliniczne: badanie AFFIRM, porównanie pośrednie	Natalizumab skuteczniejszy od interferonów beta (+1,9 QALY) i octanu glatirameru (+2,3 QALY) Natalizumab opłacalny względem interferonu beta i octanu glatirameru z ICUR nie przekraczającym 2300 GBP za dodatkowy QALY
[110] (raport ERG)	Populacja: dorośli pacjenci po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii łącznie z pacjentami z szybko rozwijającą się postacią choroby Technika analityczna: CUA Perspektywa: płatnik za świadczenia medyczne Warunki: brytyjskie Waluta: GBP Komparatory: interferon beta, octan glatirameru, Horyzont czasowy: 20 lat Modelowanie: tak Stopy dyskontowe: 3,5% Dane kliniczne: badania randomizowane	Natalizumab skuteczniejszy od interferonów beta (+0,92 QALY) i octanu glatirameru (+1,19 QALY) Natalizumab nieopłacalny względem interferonu beta i octanu glatirameru z ICUR wynoszącym 44-45 tys. GBP za dodatkowy QALY
[197] (raport AOTMiT)	Populacja: dorośli pacjenci po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii łącznie z pacjentami z szybko rozwijającą się postacią choroby Technika analityczna: CUA Perspektywa: płatnika publicznego, wspólna, społeczna Warunki: polskie Waluta: PLN (2015) Komparatory: interferony beta, octan glatirameru Horyzont czasowy: 60 lat Modelowanie: tak Stopy dyskontowe: 3,5% i 5% Dane kliniczne: badania randomizowane	Natalizumab skuteczniejszy od komparatorów, ale droższy
[206] (ERG raport)	Populacja: dorośli pacjenci po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii łącznie z pacjentami z szybko rozwijającą się postacią choroby – dane przedstawiono dla SOT Technika analityczna: CUA Perspektywa: płatnik za świadczenia medyczne Warunki: brytyjskie Waluta: GBP Komparatory: interferon beta, octan glatirameru, Horyzont czasowy: 20 lat Modelowanie: tak	Natalizumab skuteczniejszy od interferonów beta (+0,93 QALY) i octanu glatirameru (+1,20 QALY) Natalizumab nieopłacalny względem interferonu beta i octanu glatirameru z ICUR wynoszącym 43-44 tys. GBP za dodatkowy QALY

Badanie	Metody	Wyniki / wnioski
	Stopy dyskontowe: 3,5% Dane kliniczne: badania randomizowane	
[207] (raport NCPE)	Populacja: dorośli pacjenci po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii łącznie z pacjentami z szybko rozwijającą się postacią choroby Technika analityczna: CUA Perspektywa: płatnika publicznego, społeczna Warunki: irlandzkie Waluta: EUR Komparatory: interferon beta, octan glatirameru, Horyzont czasowy: 20 lat Modelowanie: tak Stopy dyskontowe:3,5% Dane kliniczne: badania randomizowane	Natalizumab skuteczniejszy od interferonów beta i octanu glatirameru; ICER nieprzekraczający kilku tys. EUR z perspektywy społecznej oraz 34-40 tys. EUR z perspektywy płatnika

Wykazano wysoką zbieżność wniosków niniejszej analizy z opublikowanymi analizami ekonomicznymi. Za rozbieżności odpowiadają przede wszystkich różnice w kosztach jednostkowych porównywanych interwencji (np. ceny uwzględniające niejawny RSS w ramach ww. analiz ekonomicznych) i różnice w kosztach opieki. Dodatkowo uwzględnione w ramach niniejszej analizy zdarzenia PML zmniejszają dodatkowy efekt kliniczny wnioskowanej technologii względem efektu obserwowanego w opublikowanych analizach ekonomicznych.

6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA

Nie zidentyfikowano opublikowanych informacji mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich.

7. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna stosowania produktu Tysabri® w leczeniu stwardnienia rozsianego wśród pacjentów będących beneficjentami proponowanych zmian definicji SOT I RES w istniejących programach lekowych [37], [40].
Oceniono adekwatność ceny i proponowanego sposobu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych do uzyskiwanych efektów zdrowotnych.

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano opublikowane źródła informacji, a w przypadku ich braku informacje nieopublikowane uzyskane przez autorów modelu oryginalnego, który został przystosowany do warunków polskich.
Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowanie pozwalające, w horyzoncie czasowym ustalonym na poziomie długości trwania życia pacjenta z analizowanej populacji, ocenić wysokość kosztów i efektów zdrowotnych zastosowania porównywanych interwencji.

Na podstawie wyników badań klinicznych wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii lekowej wiąże się z dodatkowym efektem klinicznym w odniesieniu do komparatorów [41]. Nie są dostępne informacje dotyczące długotrwałego efektu stosowania wnioskowanej technologii ani porównanie efektów jej zastosowania w odniesieniu do innych opcjonalnych technologii, refundowanych w warunkach polskich.

Przeprowadzone modelowanie pozwoliło wykazać, że w horyzoncie 50 lat stosowanie produktu Tysabri® zmniejsza średnią liczbę rzutów choroby, opóźnia tempo progresji choroby i tempo konwersji do SPMS w odniesieniu do wszystkich uwzględnionych interwencji. Rezultatem wspomnianego efektu było uzyskanie większej liczby lat życia skorygowanych o jakość wśród pacjentów z analizowanej populacji i mniejszej liczby utraconych lat życia skorygowanych o jakość wśród opiekunów pacjentów.

[redacted]

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła wysoką stabilność przedstawionych wniosków.
Szczegółowa interpretacja wyników niniejszej analizy została przedstawiona w rozdziałach 4.1. – 4.2.

Finansowanie substancji czynnych w programie lekowym oznacza precyzyjne i jednorodne dla całego kraju kryteria i zasady kwalifikacji pacjentów do leczenia oraz jasne zdefiniowanie kryteriów monitorowania i odpowiedzi pacjenta na leczenie. Pozwala to płatnikowi publicznemu lepiej kontrolować wydatki na leczenie. W przypadku jasno zdefiniowanej populacji chorych taka właściwość zasad funkcjonowania programów lekowych wydaje się mieć duże znaczenie biorąc pod uwagę ograniczony budżet płatnika publicznego.

8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE

Wyniki niniejszej analizy ekonomicznej świadczą, że stosowanie produktu Tysabri® w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby w ramach programu lekowego przy uwzględnieniu sugerowanego sposobu finansowania [redacted]

Przeprowadzona analiza inkrementalna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii jest zasadne w odniesieniu do stosowania:

[redacted]

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała stabilność wnioskowania z analizy podstawowej.

Rozszerzenie grona pacjentów, którzy mogą stosować natalizumab pozwoli na zwiększenie spektrum dostępnych opcji terapeutycznych wśród chorych na stwardnienie rozsiane z niekorzystnym rokowaniem, [redacted]

9. BIBLIOGRAFIA

[1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT, wersja 3.0, sierpień 2016. www.aotm.gov.pl (dostęp: październik 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 roku 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 podwyżce 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 WA 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, Bingefors 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. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm. - Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 23 sierpnia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2016 poz. 1536.
[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. (tekst ujednolicony).
[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.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: wrzesień 2017).
[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] Gold R, Giovannoni G, Selmaj K, Havrdova E, Montalban X, Radue EW, Stefoski D, Robinson R, Riester K, Rana J, Elkins J, O'Neill G; SELECT study investigators. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2013 Jun 22;381(9884):2167-75.
[36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2021 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2017–2019.
[37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 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: październik 2021).
[39] Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, Lublin FD, Weinstock-Guttman B, Wynn DR, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW; SENTINEL Investigators. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2006 Mar 2;354(9):911-23
[40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, październik 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, październik 2021 roku.
[42] Komunikat DGL z 23-03-2018. 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: październik 2021).
[45] Wnuk M, Maluchnik M, Perwieniec J, Podwojcic K, Szelag M, Walkiewicz D, Zakrzewski M, Kulakowska A, Brola 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.
[46] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 129/2021/DSOZ Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl
[47] Katalog grup. Załącznik nr 1a do zarządzenia nr 55/2021/DSOZ Prezesa NFZ z późń. zm. (tekst jednolity opublikowany 5 sierpnia 2021 roku). www.nfz.gov.pl
[48] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1k do zarządzenia nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ z późn. zm. (196/2020/DGL, 29/2021/DGL, 59/2021/DGL, 102/2021/DGL, 136/2021/DGL). www.nfz.gov.pl
[49] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 1l do zarządzenia nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ z późn. zm. (196/2020/DGL, 29/2021/DGL, 59/2021/DGL, 102/2021/DGL, 136/2021/DGL). www.nfz.gov.pl.
[50] 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
[51] 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

[52] Wartości stawek kapitacyjnych, 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
[53] 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
[54] 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
[55] GUS. Trwanie życia w 2020 r. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html
[56] Główny Urząd Statystyczny, GUS. Biuletyn Statystyczny nr 12/2020, 12/2019, 12/201712/2016, 12/2014, 12/2012, 12/2010, 12/2008 i 12/2007. stat.gov.pl
[57] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Teriflunomide for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. NICE technology appraisal guidance 303. Published January 22. 2014; https://www.nice.org.uk/Guidance/ta303
[58] Komunikat Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 10 sierpnia 2021 r. w sprawie przeciętnego wynagrodzenia w II kwartale 2021 r.
[59] Wytyczne dotyczące stosowania jednolitych wskaźników makroekonomicznych będących podstawą oszacowania skutków finansowych projektowanych ustaw. Aktualizacja sierpień 2021. https://www.gov.pl/web/finanse/wytyczne-sytuacja-makroekonomiczna
[60] NFZ. Statystyka JGP. https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a
[61] Członkowska A. Stwardnienie rozsiane - współczesna diagnostyka i leczenie. Przew Lek 2003, 6, 1, 6-15
[62] Hassan-Smith G, Douglas MR. Management and prognosis of multiple sclerosis. Br J Hosp Med (Lond). 2011;72(11):M174-6.
[63] Orlewska E, Mierzejewski P, Zaborski J, Kruszewska J, Wicha W, Fryze W, Drozdowski W, Skibicka I, Mirowska-Guzel D, Czlonkowski A, Czlonkowska 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.
[64] 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.
[65] Blahova 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.
[66] 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
[67] Materiały do zlecenia Ministra Zdrowia nr 070/2012. http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2012/193-zlecenie-070-2012
[68] AOTM. 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.
[69] Charakterystyka Produktu Leczniczego Tysabri. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf
[70] Kappos L, Wiendl H, Selmaj K i wsp. Daclizumab HYP versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2015;373(15):1418-28.
[71] Krueger JG, Kircik L, Hougeir F i wsp. Cutaneous Adverse Events in the Randomized, Double-Blind, Active-Comparator DECIDE Study of Daclizumab High-Yield Process Versus Intramuscular Interferon Beta-1a in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. Advances in therapy 2016;33 (7):1231-45.
[72] Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, Eckert B. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from five European countries. Multiple Sclerosis Journal. June 1, 2012 2012;18(2 suppl):7-15.
[73] Pokorski RJ. Long-term survival experience of patients with multiple sclerosis. Journal of insurance medicine. 1997;29(2):101-106.
[74] Barendregt JJ. The half-cycle correction: banish rather than explain it. Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making. Jul-Aug 2009;29(4):500-502.
[75] Barendregt JJ. The life table method of half cycle correction: getting it right. Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making. Apr 2014;34(3):283-285.
[76] Weinshenker 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.
[77] Cottrell DA, Kremenchutzky M, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. Brain : a journal of neurology. Apr 1999;122 (Pt 4):625-639.
[78] Kremenchutzky M, Rice GP, Baskerville J, Wingerchuk DM, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. Brain : a journal of neurology. Mar 2006;129(Pt 3):584-594.

[79] NICE. NICE technology appraisal guidance 32: Beta interferon and glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis 2002. www.nice.org.uk/guidance/ta32/resources/guidance-beta-interferon-and-glatiramer-acetate-for-the-treatment-of-multiple-sclerosis-pdf

[80] CRD and CHE Technology Assessment Group: Fingolimod for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. Centre for Reviews and Dissemination/Centre for Health Economics; 2011. www.nets.nihr.ac.uk/__data/assets/pdf_file/0003/82569/ERGReport-08-247-01.pdf

[81] NICE. NICE technology appraisal guidance 254: Fingolimod for the treatment of highly active relapsing–remitting multiple sclerosisApril 2012. www.nice.org.uk/guidance/ta254/resources/guidance-fingolimod-for-the-treatment-of-highly-active-relapsingremitting-multiple-sclerosis-pdf

[82] Guo S, Pelligra C, Saint-Laurent Thibault C, Hernandez L, Kansal A. Cost-effectiveness analyses in multiple sclerosis: a review of modelling approaches. Pharmacoeconomics. 2014 Jun;32(6):559-72.

[83] 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.

[84] Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. N Engl J Med. 2012 Sep 20;367(12):1087-97.

[85] Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2012 Sep 20;367(12):1098-107.

[86] 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.

[87] 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.

[88] Vollmer TL, Sorensen PS, Selmaj K, et al. A randomized placebo-controlled phase III trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. Journal of neurology. Apr 2014;261(4):773-783.

[89] Lublin FD, Cofield SS, Cutter GR, et al. Randomized study combining interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis. Ann Neurol. Mar 2013;73(3):327-340.

[90] Schwid SR, Panitch HS. Full results of the Evidence of Interferon Dose-Response-European North American Comparative Efficacy (EVIDENCE) study: a multicenter, randomized, assessor-blinded comparison of low-dose weekly versus high-dose, high-frequency interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. Clinical therapeutics. Sep 2007;29(9):2031-2048.

[91] Calabrese M, Bernardi V, Atzori M, et al. Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. Mult Scler. Apr 2012;18(4):418-424.

[92] Ebers GCR, G. Lesaux,J. Paty,D. Oger,J. Li,D.K.B. Beall,S. Devonshire,V. Hashimoto,S. Hooge,J. Kastrukoff,L. Krieger, C. Mezei,M. Seland,P. Vorobeychi,G. Morrison,W. Nelson,J. Freedman,M.S. Chrisie,S. Nelson,R. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon (beta)-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. Lancet. 1998;352(9139):1498-1504.

[93] Mikol DD, Barkhof F, Chang P, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. Lancet Neurol. Oct 2008;7(10):903-914.

[94] Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LM, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. Mult Scler. May 2014;20(6):705-716.

[95] Cadavid D, Wolansky LJ, Skurnick J, et al. Efficacy of treatment of MS with IFNbeta-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. Neurology. Jun 9 2009;72(23):1976-1983.

[96] O'Connor P, Filippi M, Arnason B, et al. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. Lancet Neurol. Oct 2009;8(10):889-897.

[97] Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging--measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. Ann Neurol. Mar 2001;49(3):290-297.

[98] Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). Ann Neurol. Mar 1996;39(3):285-294.

[99] Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V. Comparison of Betaferon, Avonex, and Rebif in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. Acta neurologica Scandinavica. May 2006;113(5):283-287.

[100] Sibley WA. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Neurology. Jul 1995;45(7):1277-1285.

[101] Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Neurology. Jul 1995;45(7):1268-1276.

[102] Bornstein MB, Miller A, Slagle S, et al. A pilot trial of Cop 1 in exacerbating-remitting multiple sclerosis. N Engl J Med. Aug 13 1987;317(7):408-414.
[103] Parsons S, Carnes D, Pincus T, et al. Measuring troublesomeness of chronic pain by location. BMC musculoskeletal disorders. 2006;7:34.
[104] NICE. NICE technology appraisal guidance 90: Depression in adults. The treatment and management of depression in Adults October 2009. http://www.nice.org.uk/guidance/cg90/resources/guidance-depression-in-adults-pdf
[105] van Hoek AJ, Underwood A, Jit M, Miller E, Edmunds WJ. The impact of pandemic influenza H1N1 on health-related quality of life: a prospective population-based study. PLoS One. 2011;6(3):e17030.
[106] NICE. NICE technology appraisal guidance 61: Irritable bowel syndrome in adults. Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care. February 2008. http://www.nice.org.uk/guidance/cg61/resources/guidance-irritable-bowel-syndrome-in-adults-pdf
[107] Xu R, Insinga RP, Golden W, Hu XH. EuroQol (EQ-5D) health utility scores for patients with migraine. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. May 2011;20(4):601-608.
[108] Loveman E, Green C, Kirby J, et al. The clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine for Alzheimer's disease. Health technology assessment (Winchester, England). Jan 2006;10(1):iii-iv, ix-xi, 1-160.
[109] Gani R, Giovannoni G, Bates D, Kemball B, Hughes S, Kerrigan J. Cost-effectiveness analyses of natalizumab (Tysabri) compared with other disease-modifying therapies for people with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK. PharmacoEconomics. 2008;26(7):617-627.
[110] Biogen Idec Single Technology Appraisal (STA) Submission to The NICE. Natalizumab (Tysabri®) for the Treatment of Adults with Highly Active Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. http://www.nice.org.uk/guidance/ta127/resources/multiple-sclerosis-natalizumab-manufacturer-submissions-biogen-idec-uk-and-elan-pharma-international-ltd-joint-development-agreement-confidential-information-removed2
[111] Getsios D, Blume S, Ishak KJ, Maclaine GD. Cost effectiveness of donepezil in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease: a UK evaluation using discrete-event simulation. PharmacoEconomics. 2010;28(5):411-427
[112] Guo S, Getsios D, Hernandez L, et al. Florbetaben PET in the Early Diagnosis of Alzheimer's Disease: A Discrete Event Simulation to Explore Its Potential Value and Key Data Gaps. International journal of Alzheimer's disease. 2012;2012:548157.
[113] Kingwell E, van der Kop M, Zhao Y, et al. Relative mortality and survival in multiple sclerosis: findings from British Columbia, Canada. J Neurol Neurosurg Psychiatry. Jan 2012;83(1):61-66
[114] NICE. NICE technology appraisal guidance 127: Natalizumab for the treatment of adults with highly active relapsing–remitting multiple sclerosis. August 2007. http://www.nice.org.uk/guidance/ta127/resources/guidance-natalizumab-for-the-treatment-of-adults-with-highly-active-relapsingremitting-multiple-sclerosis-pdf
[115] Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for the treatment of recurrent ovarian cancer: A Multiple Technology Appraisal. BMJ-TAG, London, 2013. (Review of TA 91 & TA 222). http://guidance.nice.org.uk/TA/WaveR/139
[116] 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.
[117] Glanville J, Kaunelis D, Mensinkai S. How well do search filters perform in identifying economic evaluations in MEDLINE and EMBASE. Int J Technol Assess Health Care. 2009 Oct;25(4):522-9.
[118] McKinlay RJ, Wilczynski NL, Haynes RB; Hedges Team. Optimal search strategies for detecting cost and economic studies in EMBASE. BMC Health Serv Res. 2006 Jun 6;6:67.
[119] NICE. NICE technology appraisal guidance 320: Dimethyl fumarate for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. August 2014. http://www.nice.org.uk/guidance/ta320/resources/guidance-dimethyl-fumarate-for-treating-relapsingremitting-multiple-sclerosis-pdf
[120] Charakterystyka produktu leczniczego Ranigast. http://leki.urpl.gov.pl/files/Ranigast_talpowl_150mg.pdf.
[121] Pickin M, Cooper CL, Chater T, O'Hagan A, Abrams KR, Cooper NJ, Boggild M, Palace J, Ebers G, Chilcott JB, Tappenden P, Nicholl J. The Multiple Sclerosis Risk Sharing Scheme Monitoring Study--early results and lessons for the future. BMC Neurol. 2009 Jan 6;9:1. doi: 10.1186/1471-2377-9-1.
[122] Norman G, Rice S, O'Connor J, Lewis-Light K, Craig D, McDaid C. Dimethyl fumarate for treating relapsing-remitting multiple sclerosis: A Single Technology Appraisal, CRD and CHE Technology Assessment Group, 2013. https://www.nice.org.uk/guidance/ta320/documents/multiple-sclerosis-relapsingremitting-dimethyl-fumarate-evaluation-report4
[123] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Alemtuzumab for treating relapsing remitting multiple sclerosis. NICE technology appraisal guidance 312. Published May 28. 2014; https://www.nice.org.uk/guidance/ta312
[124] Ashaye A.O., Cadarette S., Kinter E.T. Multiple sclerosis and variation in health utilities: A systematic review of the literature. Multiple Sclerosis 2014 20:1 SUPPL. 1 (74).

[125] 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.
[126] 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.
[127] 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.
[128] 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.
[129] 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.
[130] 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.
[131] 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.
[132] 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.
[133] Kobelt G1, 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.
[134] 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.
[135] 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.
[136] 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.
[137] 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.
[138] 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.
[139] 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.
[140] 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.
[141] 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.
[142] 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.
[143] 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.
[144] Putzki N, Fischer J, Gottwald K, Reifschneider G, Ries S, Siever A, Hoffmann F, Käfferlein W, Kausch U, Liedtke M, Kirchmeier J, Gmünd S, Richter A, Schicklmaier P, Niemczyk G, Wernsdörfer C, Hartung HP; "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.
[145] 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.
[146] 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.
[147] 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.
[148] 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.
[149] 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.
[150] 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.

[151] Karabudak R, Karampampa K, Calışkan Z. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from Turkey. J Med Econ. 2015 Jan;18(1):69-75.
[152] 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.
[153] Kwiatkowski A, Marissal JP, Pouyfaucon 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.
[154] 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.
[155] 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.
[156] 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.
[157] 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.
[158] 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.
[159] 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.
[160] 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.
[161] Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2006;354(9):899-910.
[162] Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2010;362(5):387-401.
[163] Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2010;362(5):402-15.
[164] Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko A, Pelletier J, et al. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. Lancet Neurol 2014;13(7):657-65.
[165] Durelli L, Verdun E, Barbero P, Bergui M, Versino E, Ghezzi A, et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). Lancet 2002;359(9316):1453-60.
[166] Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). Ann Neurol 1996;39(3):285-94.
[167] Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. N Engl J Med 2012;367(12):1087-97.
[168] Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2012;367(12):1098-107.
[169] CAMMS223 Trial Investigators, Coles AJ, Compston DAS, Selmaj KW, Lake SL, Moran S, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. N Engl J Med 2008;359(17):1786-801.
[170] Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet 2012;380(9856):1819–28.
[171] Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet 2012;380(9856):1829-39.
[172] Sander B HF, Gyldmark M, Garrison LP Jr. Post-exposure influenza prophylaxis with oseltamivir: cost effectiveness and cost utility in families in the UK. Pharmacoeconomics. 2006;24(4):373-386.

[173] Beusterien KM, Davies J, Leach M, et al. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. Health Qual Life Outcomes. 2010;8(50):50.
[174] Beusterien K.M. SSM, Kotapati S., Mukherjee J., Hoos A., Hersey P., Middleton M.R., Levy A.R. Societal preference values for advanced melanoma health states in the United Kingdom and Australia. Br. J. Cancer. 2009;101(3):387-389.
[175] 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.
[176] 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.
[177] 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.
[178] 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.
[179] 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.
[180] Brola W, Sobolewski P, Fudala M, Flaga S, Jantarski K, Ryglewicz D, Potemkowski A. Self-reported quality of life in multiple sclerosis patients: preliminary results based on the Polish MS Registry. Patient Prefer Adherence. 2016 Aug 26;10:1647-56.
[181] Hawton A, Green C. Health Utilities for Multiple Sclerosis. Value Health. 2016 Jun;19(4):460-8.
[182] 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.
[183] 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.
[184] 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.
[185] 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
[186] Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. www.nfz.gov.pl
[187] Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. The Lancet. 2012; 380(9856):1819-28
[188] O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. The New England journal of medicine. 2011; 365(14):1293-303.
[189] Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. The New England journal of medicine. 2006; 354(9):899-910.
[190] Katalog produktów do sumowania. Załącznik nr 1c do zarządzenia nr 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 listopada 2017 r. www.nfz.gov.pl
[191] Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Hoyt T, Gross CC, Meuth SG, Klotz L, Foley JF, Wiendl H. Anti-JCV serology during natalizumab treatment: Review and meta-analysis of 17 independent patient cohorts analyzing anti-John Cunningham polyoma virus sero-conversion rates under natalizumab treatment and differences between technical and biological sero-converters. Mult Scler. 2017 Aug 1:1352458517728814. doi: 10.1177/1352458517728814.
[192] Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Pignolet B, Breuer J, Gross CC, Göbel K, Brassat D, Wiendl H. Therapy with natalizumab is associated with high JCV seroconversion and rising JCV index values. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2016 Jan 27;3(1):e195. doi: 10.1212/NXI.0000000000000195.
[193] Ho PR, Koendgen H, Campbell N, Haddock B, Richman S, Chang I. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. Lancet Neurol. 2017 Nov;16(11):925-933.
[194] 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.
[195] 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. (abstract)

[196] Dong-Si T, Richman S, Wattjes MP, Wenten M, Gheuens S, Philip J, Datta S, McIninch J, Bozic C, Bloomgren G, Richert N. Outcome and survival of asymptomatic PML in natalizumab-treated MS patients. Ann Clin Transl Neurol. 2014 Oct;1(10):755-64.
[197] Analiza weryfikacyjna nr AOTM-OT-4351-24/2012. www.aotmit.gov.pl
[198] Analiza weryfikacyjna nr OT.4351.10.2016. www.aotmit.gov.pl
[199] Analiza weryfikacyjna nr AOTM-OT-4351-30/2014. www.aotmit.gov.pl
[200] Analiza weryfikacyjna nr AOTMiT-OT-4351-12/2015. www.aotmit.gov.pl
[201] Zlecenie 103/2017. www.aotmit.gov.pl
[202] Mäurer M, Dachsel R, Domke S, Ries S, Reifschneider G, Friedrich A, Knorn P, Landefeld H, Niemczyk G, Schicklmaier P, Wernsdörfer C, Windhagen S, Albrecht H, Schwab S; TYPIC Study Investigators. Health care situation of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving immunomodulatory therapy: a retrospective survey of more than 9000 German patients with MS. Eur J Neurol. 2011 Aug;18(8):1036-45.
[203] 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.
[204] 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
[205] Crespo C, Izquierdo G, García-Ruiz A, Granell M, Brosa M. Cost minimisation analysis of fingolimod vs natalizumab as a second line of treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis. Neurologia. 2014 May;29(4):210-7.
[206] Natalizumab for multiple sclerosis. ERG raport. https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/programmes/hta/066501/#/
[207] http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2012/03/Natalizumab-Tysabri-summary.pdf
[208] 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.
[209] 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
[210] 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.
[211] 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.
[212] 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
[213] 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
[214] 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.
[215] https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms. Dostęp: październik 2021.
[216] Kapica-Topczewska K, Collin F, Tarasiuk J, Chorąży M, Czarnowska A, Kwaśniewski M, Brola 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.
[217] 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.
[218] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 157/2018 (Ocrevus), w tym AWA nr OT.4331.31.2018 z 2018 roku. www.aotmit.gov.pl
[219] 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
[220] 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
[221] Uchwała Nr 5/2021/IV RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 14 września 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2021 r.
[222] Komunikat dotyczący refundacji leków w I połowie 2021. 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 czerwca 2021 r.; https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/zestawienia/komunikat-o-refundacji-aptecznej-programach-lekowych-chemioterapii-za-okres-i-vi-2021

[223] Liu Z, Liao Q, Wen H, Zhang Y. Disease modifying therapies in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and network meta-analysis. Autoimmun Rev. 2021 Jun;20(6):102826. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102826. Epub 2021 Apr 18. PMID: 33878488.

[224] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 83/2020 (Betaferon), w tym AWA nr OT.4331.16.2020 z 2020 roku. www.aotmit.gov.pl

[225] 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

[226] Małecka 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.

[227] Fernández Ó. Is there a change of paradigm towards more effective treatment early in the course of apparent high-risk MS? Mult Scler Relat Disord. 2017 Oct;17:75-83. doi: 10.1016/j.msard.2017.07.003. Epub 2017 Jul 3. PMID: 29055479.

[228] EMA. Raport dla ofatymumabu. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kesimpta-epar-public-assessment-report_en.pdf

[229] Giovannoni G, Lang S, Wolff R, Duffy S, Hyde R, Kinter E, Wakeford C, Sormani MP, Kleijnen J. A Systematic Review and Mixed Treatment Comparison of Pharmaceutical Interventions for Multiple Sclerosis. Neurol Ther. 2020 Dec;9(2):359-374. doi: 10.1007/s40120-020-00212-5. Epub 2020 Sep 28. PMID: 32989721; PMCID: PMC7606402.

[230] Wawrzyniak S, Koziarska D, Kułakowska A, Bartosik-Psujek H, Adamczyk-Sowa M. Early predictors of injectable disease modifying drugs suboptimal response based on clinical and radiological data assessment in Polish Multiple Sclerosis patients. Neurol Neurochir Pol. 2019;53(2):131-137. doi: 10.5603/PJNNS.a2019.0010. Epub 2019 Mar 11. PMID: 30855704.

[231] Guger M, Enzinger C, Leutmezer F, Di Pauli F, Kraus J, Kalcher S, Kvas E, Berger T; Austrian MS Treatment Registry (AMSTR). Long-term outcome and predictors of long-term disease activity in natalizumab-treated patients with multiple sclerosis: real life data from the Austrian MS Treatment Registry. J Neurol. 2021 Apr 22. doi: 10.1007/s00415-021-10559-w. Epub ahead of print. PMID: 33890167.

[232] Kappos L, Moeri D, Radue EW, Schoetzau A, Schweikert K, Barkhof F, Miller D, Guttmann CR, Weiner HL, Gasperini C, Filippi M. Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: a meta-analysis. Gadolinium MRI Meta-analysis Group. Lancet. 1999 Mar 20;353(9157):964-9. doi: 10.1016/s0140-6736(98)03053-0. PMID: 10459905.

[233] Plavina T, Fox EJ, Lucas N, Muralidharan KK, Mikol D. A Randomized Trial Evaluating Various Administration Routes of Natalizumab in Multiple Sclerosis (DELIVER). J Clin Pharmacol. 2016 Oct;56(10):1254-62. doi: 10.1002/jcph.707. Epub 2016 Mar 3. PMID: 26835603.

[234] Trojano M, Ramio-Torrenta L, LME G. i wsp. Subcutaneous Natalizumab 300 mg Every 4 Weeks is Comparable to Standard Intravenous Dosing in REFINE: A Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of Multiple Natalizumab Treatment Regimens in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis. 67th Annual Meeting of the American Academy of Neurology. 2015; kwiecień 18-25. Waszyngton.

[235] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 135/2018 (Lemtrada), w tym AWA nr OT.4311.22.2018 z 2018 roku. www.aotmit.gov.pl

[236] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 121/2018 (Mavenclad), w tym AWA nr OT.4331.17.2018 z 2018 roku. www.aotmit.gov.pl

[237] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 114/2017 (Gilenya), w tym AWA nr OT.4351.37.2017 z 2017 roku. www.aotmit.gov.pl

[238] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 157/2018 (Ocrevus), w tym AWA nr OT.4331.31.2018 z 2018 roku. www.aotmit.gov.pl

[239] 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.

[240] 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.

[241] 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.

[242] 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.

[243] 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.
[244] Mazdeh M, Hosseini S, Taheri M, Ghafouri-Fard S. The effect of natalizumab on disability score and relapse rate of multiple sclerosis patients: a prospective cohort study. Clin Trans Med 2018; 7:38.
[245] IZWOZ. Ścieżka pacjenta z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego w placówkach publicznej opieki zdrowotnej w Polsce. Kierunki optymalizacji. 2021. https://izwoz.lazarski.pl/projekty-badawcze/sciezka-pacjenta-z-postacia-rzutowo-remisyjna-stwardnienia-rozsianego-w-placowkach-publicznej-opieki-zdrowotnej-w-polsce-kierunki-optymalizacji/
[246] PEX. ECONOMEDICA SM. 2019. https://www.pexps.pl/files/upload/files/PEX_Economedica-SM_wybrane-wyniki-projektu_20190606.pdf
[247] Portal Wiedzy o Stwardnieniu Rozsianym. https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3454. Dostęp: październik 2021.
[248] 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: październik 2021.
[249] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, październik 2021 roku.

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Uwzględnione informacje na temat wnioskowanej technologii. 16
Tabela 2. Proponowane zmiany definicji populacji RES i SOT. 19
Tabela 3. Kryteria kwalifikacji do leczenia w obrębie programu B.29. [37]. 19
Tabela 4. Opcjonalne technologie refundowane w zależności od zakresu wskazań. 20
Tabela 5. Dawkowanie opcjonalnych technologii refundowanych. 21
Tabela 6. Udział poszczególnych komparatorów w I połowie 2021 roku. 22
Tabela 7. Charakterystyka pacjentów z Londyn, Ontario MS [76]-[78]. 47
Tabela 8. Charakterystyka pacjentów z analizowanej populacji w punkcie początkowym modelowania. 50
Tabela 9. Wyniki analizy MSM danych pacjentów z grupy placebo badania SELECT (populacja ITT). 51
Tabela 10. Macierz przejść bazy University of British Columbia [86] 51
Tabela 11. Surowa macierz przejść między stanami RRMS uwzględniająca dane z badania SELECT i informacje z bazy University of British Columbia [86]. 52
Tabela 12. Bazowa macierz prawdopodobieństw przejść między poziomami EDSS stanu RRMS – wariant analizy podstawowej (badanie SELECT + British Columbia). 52
Tabela 13. Prawdopodobieństwa konwersji do SPMS [76]. 53
Tabela 14. Bazowa macierz prawdopodobieństw przejść między poziomami EDSS stanu SPMS [76]. 54
Tabela 15. Zależna od czasu jaki upłynął od zdiagnozowania stwardnienia rozsianego częstotliwość rzutów choroby [87]. 55
Tabela 16. Liczba pacjentów doznających rzutów choroby w funkcji stopnia niepełnosprawności i czasu, jaki upłynął od diagnozy choroby – wyniki badania kwestionariuszowego UK MS [110]. 55
Tabela 17. Roczne współczynniki występowania rzutów choroby określone na podstawie wyników badania Patzold 1982 [87] i indywidualnych informacji uzyskanych od pacjentów uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym UK MS. ARR (ang. *Annualized Relapse Rate*). 56
Tabela 18. Zależne od stopnia niepełnosprawności względne ryzyko zgonu [73]. 57
Tabela 19. Zależne od EDSS względne ryzyko zgonu pacjenta ze stwardnieniem rozsianym – na podstawie wyników badania Pokorski 1997 [73]. 58
Tabela 20. Skuteczność kliniczna porównywanych interwencji w odniesieniu do placebo – wyniki meta-analizy sieciowej [41]. 61
Tabela 21. Roczne ryzyko dyskontynuacji. 62
Tabela 22. Roczne współczynniki występowania poszczególnych działań niepożądanych. 65
Tabela 23. Odsetek poważanych działań niepożądanych wykorzystany w opracowaniu. 66
Tabela 24. Roczne ryzyko występowania PML w trakcie leczenia natalizumabem. 66
Tabela 25. Wagi użyteczności raportowane wśród pacjentów z RRMS określone w ramach badania UK MS [83]. 68
Tabela 26. Uwzględnione w opracowaniu wyniki badania UK MS [83]: wagi użyteczności wykorzystane w ramach analizy wrażliwości. 69
Tabela 27. Wagi użyteczności określone na podstawie wyników badania DECIDE. 69
Tabela 28. Wagi użyteczności wykorzystane w ramach analizy podstawowej – wyniki badania DECIDE ekstrapolowane na wyższe poziomy niepełnosprawności (EDSS ≥6) i na SPMS z wykorzystaniem wyników badania UK MS [83]. 70
Tabela 29. Utrata użyteczności wśród opiekunów pacjentów z analizowanej populacji [109], [110]. Wartości uwzględnione wyłącznie w ramach analizy z perspektywy społecznej. 71
Tabela 30. Uwzględnione w opracowaniu utraty użyteczności wynikające z wystąpienia działań niepożądanych stosowania porównywanych interwencji. 71
Tabela 31. Uwzględniony w opracowaniu czas trwania poszczególnych działań niepożądanych. 72
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: 12.10.2021). 76

Tabela 33. Zidentyfikowane źródła informacji na temat wag użyteczności pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. 80
Tabela 34. Ocena wpływu rzutu i konwersji do postaci SPMS na wagę użyteczności pacjentów z analizowanej populacji – wyniki przeglądu systematycznego. 85
Tabela 35. Wycena punktowa świadczeń uwzględnionych w opracowaniu. 92
Tabela 36. Koszty jednostkowe związane z podawaniem leków uwzględnionych w opracowaniu [37], [38], [42]. 94
Tabela 37. Uwzględnione w opracowaniu wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) [56]. 95
Tabela 38. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Tysabri®. 96
Tabela 39. Koszt jednostkowy opakowań komparatorów. 98
Tabela 40. Roczny koszt opcjonalnych technologii refundowanych. 98
Tabela 41. Koszty towarzyszące realizacji analizowanego programu lekowego. 100
Tabela 42. Wyniki oceny zużycia zasobów w trakcie leczenia działań niepożądanych. 101
Tabela 43. Uwzględnione w opracowaniu koszty leczenia działań niepożądanych, w PLN. 102
Tabela 44. Wybrane wyniki uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji na temat kosztu leczenia wspomagającego pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Polsce. 103
Tabela 45. Ocena kosztu leczenia wspomagającego stwardnienia rozsianego z perspektywy płatnika publicznego przy uwzględnieniu zasobów raportowanych w [63]. 106
Tabela 46. Uwzględnione w opracowaniu roczne koszty leczenia wspomagającego z perspektywy płatnika publicznego. Wartości w PLN, zaokrąglone. 108
Tabela 47. Ocena średniego kosztu leczenia wspomagającego z perspektywy świadczeniobiorcy. 110
Tabela 48. Koszt leczenia wspomagającego z perspektywy świadczeniobiorcy. 111
Tabela 49. Ocena kosztu pośredniego stwardnienia rozsianego przy uwzględnieniu zasobów raportowanych w [63]. 112
Tabela 50. Dodatkowy koszt opieki wspomagającej z perspektywy społecznej. 113
Tabela 51. Zakres zmienności kosztu leczenia wspomagającego – dane oryginalne raportowane w [63]. 115
Tabela 52. Zakres zmienności parametrów testowanych w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości. 117
Tabela 53. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości. 120
Tabela 54. Wykaz parametrów analizy podstawowej. 129
Tabela 55. Wyniki analizy podstawowej. 137
Tabela 56. Wyniki analizy podstawowej – ceny progowe dla zrównania ICUR z progiem wynoszącym 166 758 PLN/QALYG. 139
Tabela 57. Podstawowe wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. ICUR dla Tysabri® vs. wskazany komparator – część 1. 142
Tabela 58. Podstawowe wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. ICUR dla Tysabri® vs. wskazany komparator – część 2. 147
Tabela 59. Podstawowe wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. ICUR dla Tysabri® vs. wskazany komparator – część 3. 153
Tabela 60. Podstawowe wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. ICUR dla Tysabri® vs. wskazany komparator – część 4. 158
Tabela 61. Częstotliwość zmiany wniosków w deterministycznej analizie wrażliwości. 164
Tabela 62. Zakres zmienności punktów końcowych analizy. 168
Tabela 63. Prawdopodobieństwo analizowanych zdarzeń. 173
Tabela 64. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE. 178
Tabela 65. 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 12.10.2021). 179
Tabela 66. Analizy ekonomiczne zidentyfikowane w ramach przeglądu. 182
Tabela 67. Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji generalnej Polski w 2020 roku [55]. 200
Tabela 68. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT. 202

11. SPIS RYSUNKÓW I WYKRESÓW

Rysunek 1. Określona w analizie wpływu na budżet liczebność populacji chorych będących beneficjentami proponowanych zmian definicji SOT i RES w Polsce [249]. 24
Rysunek 2. Struktura modelu decyzyjnego. EDSS rozszerzona skala niepełnosprawności; RRMS, rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego; SPMS, wtórnie progresywna postać stwardnienia rozsianego; *Death*, stan uwzględniający zmarłych pacjentów niezależnie od przyczyny; *Relapse* (ang.), rzut choroby; *Progression/regression* (ang.), progresja/regresja choroby w skali EDSS; *Conversion to SPMS* (ang.), konwersja do SPMS. 34
Rysunek 3. Przykładowa macierz przejść między stanami uwzględniająca współczynniki wystąpienia przejść między stanami RRMS a RRMS i SPMS. 36
Rysunek 4. Przykładowa macierz przejść między stanami uwzględniająca współczynniki wystąpienia przejść w obrębie stanu SPMS. 38
Rysunek 5. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA). 79
Rysunek 6. Uruchamianie zdefiniowanych procedur obliczeniowych w modelu decyzyjnym. 135
Rysunek 7. 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. 181

Wykres 1. Regresja liniowa wyników oceny kosztu leczenia wspomagającego z perspektywy płatnika publicznego. 108
Wykres 2. Zestawienie wyników oceny kosztu leczenia wspomagającego z perspektywy płatnika publicznego. 109
Wykres 3. Regresja wykładnicza wyników oceny kosztu leczenia wspomagającego z perspektywy świadczeniobiorcy. 110
Wykres 4. Regresja liniowa wyników oceny kosztu pośredniego. 113
Wykres 5. Zestawienie wyników oceny dodatkowego kosztu leczenia wspomagającego z perspektywy społecznej. 114

12. ANEKS

12.1. UZUPEŁNIAJĄCE TABELE

Tabela 67. Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji generalnej Polski w 2020 roku [55].

Wiek	Kobiety	Mężczyźni
0	0,0032	0,0039
1	0,0002	0,0003
2	0,0001	0,0002
3	0,0001	0,0002
4	0,0001	0,0001
5	0,0001	0,0001
6	0,0001	0,0001
7	0,0001	0,0001
8	0,0001	0,0001
9	0,0001	0,0001
10	0,0001	0,0001
11	0,0001	0,0001
12	0,0001	0,0001
13	0,0001	0,0001
14	0,0001	0,0002
15	0,0002	0,0002
16	0,0002	0,0003
17	0,0002	0,0004
18	0,0002	0,0005
19	0,0002	0,0006
20	0,0003	0,0007
21	0,0003	0,0008
22	0,0003	0,0009
23	0,0003	0,0009
24	0,0003	0,0010
25	0,0003	0,0010
26	0,0003	0,0011
27	0,0003	0,0011
28	0,0003	0,0012
29	0,0003	0,0013
30	0,0004	0,0014
31	0,0004	0,0014
32	0,0004	0,0016
33	0,0005	0,0017
34	0,0005	0,0018
35	0,0006	0,0019
36	0,0006	0,0021
37	0,0007	0,0022
38	0,0008	0,0024

Wiek	Kobiety	Mężczyźni
39	0,0008	0,0026
40	0,0009	0,0028
41	0,0010	0,0030
42	0,0011	0,0033
43	0,0012	0,0036
44	0,0013	0,0039
45	0,0015	0,0043
46	0,0016	0,0047
47	0,0018	0,0052
48	0,0021	0,0058
49	0,0023	0,0064
50	0,0026	0,0070
51	0,0029	0,0077
52	0,0032	0,0085
53	0,0035	0,0093
54	0,0039	0,0102
55	0,0043	0,0111
56	0,0047	0,0122
57	0,0052	0,0134
58	0,0058	0,0147
59	0,0064	0,0161
60	0,0071	0,0177
61	0,0078	0,0193
62	0,0086	0,0211
63	0,0095	0,0230
64	0,0104	0,0250
65	0,0114	0,0271
66	0,0125	0,0294
67	0,0138	0,0318
68	0,0151	0,0342
69	0,0166	0,0367
70	0,0183	0,0393
71	0,0201	0,0420
72	0,0222	0,0450
73	0,0245	0,0483
74	0,0269	0,0520
75	0,0297	0,0561
76	0,0328	0,0606
77	0,0362	0,0657
78	0,0401	0,0714
79	0,0446	0,0777
80	0,0499	0,0848
81	0,0560	0,0927
82	0,0632	0,1014
83	0,0715	0,1111
84	0,0809	0,1215

Wiek	Kobiety	Mężczyźni
85	0,0914	0,1328
86	0,1030	0,1448
87	0,1154	0,1573
88	0,1286	0,1702
89	0,1426	0,1836
90	0,1573	0,1972
91	0,1727	0,2112
92	0,1889	0,2256
93	0,2058	0,2403
94	0,2233	0,2552
95	0,2413	0,2705
96	0,2597	0,2858
97	0,2783	0,3012
98	0,2970	0,3166
99	0,3155	0,3319
100	0,3339	0,3470

12.2. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 68. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia 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.	Październik 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 3.7.	Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia (od 1 września 2021)
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.5. i 3.6.	Aktualny przegląd (ref. [41])
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 3.6.2. i 6.2.	Ostatnie aktualizacje Październik 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	TAK	Rozdział 6.2.	-

Nr [a]	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie [b]	Uwagi
	populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?			
§ 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 wyników zdrowotnych każdej z technologii?	TAK	Rozdział 4.1.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 2	• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią?	TAK	Rozdział 4.1. (wyniki). Por. rozdziały 2.5. i 3.4.	-
pkt 3	• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią- w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2?	TAK	Rozdział 4.1. (wyniki). Por. rozdziały 2.5. i 3.4.	-
pkt 4	• 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?	TAK	Rozdział 4.1. (wyniki). Por. rozdziały 2.5. i 3.4.	-
pkt 5	• 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.	-
pkt 6	• wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4	TAK	Rozdziały: 2. i 3.,	-

Nr [a]	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie [b]	Uwagi
	i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3?		podsumowanie 3.10.	
pkt 7	• 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	Załącznik 12.3.; Mowa o nim m.in. w rozdziale 3.10.	-
§ 5. ust 3.	• 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 oszacowań, o których mowa • w ust. 2 pkt 2 i 3?	TAK	Rozdział 4.1. (wyniki). Por. rozdziały 2.5. i 3.4.	-
§ 5. ust 4.	• 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. (wyniki). Por. rozdziały 2.5. i 3.4.	-
§ 5. ust 5.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa wart. 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	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 4.1.	-
pkt 2	• 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	• 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	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

Nr [a]	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie [b]	Uwagi
	wyznaczenia tej liczby-, jako liczba lat życia?			
pkt 2	• 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?	TAK	Rozdział 4.1. (wyniki). Por. rozdziały 2.5. i 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 3	• 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 współczynników, o których mowa w pkt 2?	TAK	Rozdział 4.1. (wyniki). Por. rozdziały 2.5. i 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
§ 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 3.6.3.	-
§ 5. ust 9.	Czy analiza wrażliwości zawiera:			
pkt 1	• określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5?	TAK	Rozdziały 2. i 3.	-
pkt 2	• uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1?	TAK	Rozdział 3.9.	-
	• brak parametrów z zakresem zmienności ustalonym arbitralnie?	TAK	Rozdział 3.9.	-
pkt 3	• 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	TAK	Rozdział 4.2.	Szczegóły przedstawiono w arkuszach „DSA" i „PSA" modelu dołączonego do opracowania

Nr [a]	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie [b]	Uwagi
	których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?			
	• 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.	Szczegóły przedstawiono w arkuszach „DSA" i „PSA" modelu dołączonego do opracowania
	• 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.	Szczegóły przedstawiono w arkuszach „DSA" i „PSA" modelu dołączonego do opracowania
	• oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 4 (ceny zbytu netto przy których ICUR lub ostatecznie ICER = próg), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	TAK	Rozdział 4.2.	Szczegóły przedstawiono w arkuszach „DSA" i „PSA" modelu dołączonego do opracowania
§ 5. ust 10.	**Czy analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:**			
pkt 1	• z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych?	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 2	• 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.	-

Nr [a]	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie [b]	Uwagi
	Czy przyjęto horyzont czasowy umożliwiający odzwierciedlenie w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologami?	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	• opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)?	TAK	Tabele 60. i 61.	-
§ 4 ust. 3 pkt 3	• 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)?	TAK	Tabela 28.	-
§ 4 ust. 3 pkt 4	• 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 opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)??	TAK	Rysunek 6.	-
§ 4 ust. 3 pkt 4	• 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)?	TAK	Rysunek 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?	TAK	Rozdział 3.6.3.	-
	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych?	TAK	Rozdział 6.2.	-
	Czy przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby zawiera podstawowe informacje na	TAK	Rozdział 3.6.3.	-

Nr [a]	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie [b]	Uwagi
	temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?			
	Czy przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 6.2.	-
§ 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 2.3.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są refundowane na teranie 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 2.3.	-
§ 8.	Czy analiza zawiera:			
pkt 1	• dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?	TAK	Rozdział 9.	
pkt 2	• 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 AOTM (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. i 2.3.	-
AWA	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Rozdział 2.4.	-
AWA	Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.4.	-
AWA	Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Rozdziały 2.5. i 3.4.	-

Nr [a]	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie [b]	Uwagi
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 2.5., 3.4. i 3.6.	-
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 3.7.	-
AWA	Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Rozdział 3.6.3.	-
AWA	Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Rozdział 3.6.3.	-
AWA	Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.9.	-
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 6.2.	-
4. W.AOTM	Czy dołączono uzasadnienie ceny w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej we wskazaniu ultrarzadkim lub rzadkim?	Nie dotyczy	-	-
4.1. W.AOTM	Czy przedstawiono ogólną strategię analityczną analizy ekonomicznej zgodnie z rozdziałem 4.1. Wytycznych AOTM (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	TAK	Rozdział 3.2.	-

Nr [a]	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie [b]	Uwagi
	przyjęcie lub przedstawiono komentarz uzasadniający brak perspektywy społecznej z związanych z nią kategorii kosztów?			
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 3.6. i 3.9.	-
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 2.5. 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 2.5. 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?	TAK	Rozdział 3.6.3.	-
4.4.1. W.AOTM	Czy zastosowano jedną metodę pomiaru użyteczności do oceny wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w analizie?	TAK	Rozdział 3.6.3.	-
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 2.5. i 3.4. → rozdział 4.1.	-
4.4.4. W.AOTM	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono konsekwencje zdrowotne w postaci QALY/LY oraz wartość współczynnika CUR/CER?	TAK	Rozdziały 2.5. i 3.4. → rozdział 4.1.	-
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 3.5.1.	-
4.5. W.AOTM	Czy założenia modelu przetestowano w ramach analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.5. i 3.9.	-
4.5. W.AOTM	Czy model opracowano przy użyciu powszechnie dostępnych narzędzi umożliwiających jego weryfikację?	TAK	Rozdział 3.5. (załącznik 12.3.)	-
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	TAK	Rozdziały 3.5, 3.6.1.	-

Nr [a]	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie [b]	Uwagi
	pesymistycznego (np. dla założeń związanych z ekstrapolacją)?			
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 AOTM)?	TAK	Rozdziały 2.1. – 2.5. 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	Rozdziały 2.5.	-
4.6. W.AOTM	Czy oddzielnie przedstawiono i oceniono wiarygodność danych o efektywności praktycznej (w tym danych od płatnika) i eksperymentalnej (jeżeli są dostępne)? Czy przeanalizowano wpływ źródła danych na wynik analizy?	TAK	Rozdziały 2.5. i 3.1. – 3.9.	-
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 2.5.	-
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	Rozdziały 2.5. i 3.6.1.	-
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 3.7.	-

Nr [a]	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie [b]	Uwagi
4.7.2. W.AOTM	Czy utratę produktywności szacowano metodą kosztów frykcyjnych?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.7.	-
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?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.7.	-
4.8. W.AOTM	Czy w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.; 3.9.	-
4.9. W.AOTM	Czy dane wraz z miarami rozrzutu przedstawiono w formie tabelarycznej, wraz z podaniem źródła danych?	TAK	Rozdział 4.2.2.	Szczegóły w arkuszu „PSA”
4.9. W.AOTM	Czy w analizie probabilistycznej zdefiniowano i uzasadniono rozkład zmiennych wejściowych?	TAK	Rozdział 3.9.; szczegóły w rozdz. 2.1. – 2.5. i 3.1. – 3.9.	-
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?	Nie dotyczy	rozdz. 2.1. – 2.5. i 3.1. – 3.9.	-
4.11.1. W.AOTM	Czy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości i oceniono zakres niepewności uzyskanych wyników modelowania (np. zgodnie z 4.11.1. Wytycznych)?	TAK	Rozdział 4.2.2.	Szczegóły w arkuszu „PSA”
4.11. W.AOTM	Czy jeżeli przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości uzasadniono dobór i przedstawiono rozkłady zmiennych przypisane parametrom niepewnym?	TAK	Rozdziały 2.2.-2.4. i 3.5.-3.7.; podsumowanie w rozdziale 3.10.	Szczegóły w modelu dołączonego do opracowania
4.11.1. W.AOTM	Czy wyniki AW przedstawiono w postaci tabelarycznej i ewentualnie graficznej (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności, krzywa akceptowalności, wykres tornado, *cost disutility plane*)?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
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. *net monetary benefit*, NMB)?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
4.11.2. W.AOTM	Czy wybór metod oceny niepewności wyników został opisany i uzasadniony?	TAK	Rozdziały 3.9.; 4.2.	Szczegóły w modelu dołączonego do opracowania
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 3.9.; 4.2.	Szczegóły w arkuszu „DSA”
4.12. W.AOTM	Czy ograniczenia i dyskusja są od siebie oddzielone?	TAK	Rozdziały 5., 7.	-

Nr [a]	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie [b]	Uwagi
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.; rozdział 3.9. i 4.2.1.	-

[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 AOTM; W.AOTM – dodatkowe pytania zgodności analizy z Wytycznymi AOTMiT z 2016 roku;

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