

ANALIZA EKONOMICZNA



PONESIMOD (PONVORY®) W LECZENIU RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO

Wersja 1.00



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: 17 grudnia 2021

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED] metodyka analizy, dostosowanie aplikacji obliczeniowej, analiza danych, opracowanie tekstu analizy

[REDACTED] metodyka analizy, analiza danych, opracowanie tekstu analizy

[REDACTED] metodyka analizy, analiza danych, opracowanie tekstu analizy

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

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Janssen Cilag Polska Sp. z o.o.







ul. Łżecka 24
02-135 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	6
STRESZCZENIE.....	9
1. WPROWADZENIE	14
1.1. Cel.....	14
1.2. Uzasadnienie metodyki analizy	15
2. METODYKA	17
2.1. Technika analityczna	17
2.2. Struktura modelu	18
2.3. Populacja docelowa.....	21
2.4. Porównywane interwencje	21
2.5. Perspektywa analizy	22
2.6. Horyzont czasowy analizy	23
2.7. Efekty zdrowotne	23
2.8. Koszty.....	24
2.9. [REDAKOWANA]	
2.10. Dyskontowanie	25
2.11. Korekta połowy cyklu.....	26
2.12. Próg opłacalności	26
2.13. Analiza wrażliwości.....	26
3. DANE ŹRÓDŁOWE	29
3.1. Charakterystyka populacji	29
3.2. Naturalny przebieg choroby.....	31
3.2.1. Progresja choroby.....	31
3.2.2. Rzuty choroby (ARR)	36
3.2.3. Śmiertelność	39
3.3. Efektywność interwencji	41
3.3.1. Potwierdzona akumulacja niesprawności (CDA).....	41
3.3.2. Rzuty choroby	43
3.3.3. Zanik skuteczności terapii	44
3.4. Czas trwania leczenia.....	45
3.5. Zdarzenia niepożądane	48
3.6. Użyteczności stanów zdrowia.....	49

3.6.1.	Stany zdrowia	50
3.6.2.	Rzuty choroby	57
3.6.3.	Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi.....	59
3.6.4.	Spadki użyteczności stanu zdrowia opiekunów chorych z SM.....	60
3.7.	Koszty.....	61
3.7.1.	Koszt leków	61
3.7.2.	Koszt podania leków	67
3.7.3.	Koszt monitorowania leczenia.....	68
3.7.4.	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	68
3.7.5.	Koszt niepełnosprawności.....	69
3.7.6.	Koszt rzutów choroby.....	76
3.7.7.	Podsumowanie	77
4.	WYNIKI	79
4.1.	Wyniki zdrowotne	79
4.1.1.	Perspektywa NFZ oraz NFZ + pacjent	79
4.1.2.	Perspektywa społeczna	79
4.2.	Wyniki ekonomiczne.....	80
		
		
4.3.	Probabilistyczna analiza wrażliwości	91
		
		
5.	ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	96
5.1.	Scenariusze analizy wrażliwości.....	96
5.2.	Wyniki.....	97
		
		
5.3.	Podsumowanie wyników analizy wrażliwości	154
6.	WALIDACJA	157
6.1.	Walidacja wewnętrzna	157
6.2.	Walidacja konwergencji	157
6.3.	Walidacja zewnętrzna.....	160
7.	PODSUMOWANIE.....	164
8.	WNIOSKI	167
9.	OGRANICZENIA	168
10.	DYSKUSJA	170

11. BIBLIOGRAFIA	172
12. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW.....	178
13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	183
ANEKS A.	186
A.1. Strategie wyszukiwania	186
A.1.1. Analizy ekonomiczne	186
A.1.2. Użyteczności.....	188
A.1.3. Polskie źródła danych	190

Indeks skrótów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARR	Roczna częstość rzutów <i>Annualized relapse rate</i>
CADTH	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych <i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CDA	Potwierdzona akumulacja niesprawności <i>Confirmed disability accumulation</i>
CDA3	Progresja niepełnosprawności utrwalona przez 3 miesiące
CDA6	Progresja niepełnosprawności utrwalona przez 6 miesięcy
CEAC	Krzywa akceptowalności <i>Cost-effectiveness acceptability curve</i>
CEAR	Rejestr analiz ekonomicznych <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i>
CER	Współczynnik kosztów-efektywności <i>Cost-effectiveness ratio</i>
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności <i>Cost-utility ratio</i>
DMF	Fumaran dimetylu <i>Dimethyl fumarate</i>
DMT	Leki modyfikujące przebieg choroby <i>Disease modifying therapies</i>
EDSS	Rozszerzona skala niepełnosprawności ruchowej <i>Expanded Disability Status Scale</i>
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia <i>EuroQol 5D</i>
GA	Octan glatirameru <i>Glatiramer acetate</i>
GUS	Główny Urząd Statystyczny

HR	Hazard względny <i>Hazard ratio</i>
HTA	Ocena technologii medycznych <i>Health technology assessment</i>
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności <i>Incremental cost-effectiveness ratio</i>
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności <i>Incremental cost-utility ratio</i>
IFN	Interferon
IFNB	Interferon beta
IFNB-1a-IM	Interferon beta 1a podawany domięśniowo <i>Intramuscular interferon beta 1a</i>
IFNB-1a-SC	Interferon beta 1a podawany podskórnio <i>Subcutaneous interferon beta 1a</i>
IFNB-1b-SC	Interferon beta 1b podawany podskórnio <i>Subcutaneous interferon beta 1b</i>
LY	Lata życia <i>Life years</i>
MS	Stwardnienie rozsiane <i>Multiple sclerosis</i>
MTC	Mieszane porównanie pośrednie <i>Mixed treatment comparison</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OR	Iloraz szans <i>Odds ratio</i>
peg-IFNB-1a	Pegylowany interferon beta 1a
PL	Program lekowy
PLC	Placebo
PON	Ponesimod

QALY	Lata życia skorygowane jakością <i>Quality-adjusted life years</i>
RCT	Randomizowane badanie kliniczne <i>Randomized controlled trial</i>
ReR	Iloraz częstości <i>Rate ratio</i>
RRMS	Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego <i>Relapsing-remitting multiple sclerosis</i>
[REDACTED]	[REDACTED]
SPMS	Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego <i>Secondary progressive multiple sclerosis</i>
TERI	Teryflunomid <i>Teriflunomide</i>

Streszczenie

- **Cel**

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności ponesimodu (produkt leczniczy Ponvory®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania stosowanymi u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia lub zamiany leczenia w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”.

- **Metodyka**

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego oraz analizą kliniczną, w ramach których zdefiniowano problem zdrowotny, dokonano wyboru komparatorów oraz określono skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej interwencji (ponesimod) względem komparatorów. Komparatorami w analizie ekonomicznej są wszystkie leki finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10: G.35)”.

Populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjenci z RRMS, którzy, biorąc pod uwagę szczegółową definicję, spełniają kryteria włączenia do programu lekowego B.29 lub którzy kwalifikują się do zmiany leczenia w ramach tego programu.

Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej, analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Ze względu na specyfikę analizowanej jednostki chorobowej uwzględniono długi, 50-letni horyzont czasowy. Do przeprowadzenia obliczeń wykorzystano otrzymany od Zamawiającego model globalny, który następnie dostosowano do warunków polskich. Dostosowanie polegało na: wprowadzeniu / modyfikacji danych dla parametrów: charakterystyki populacji, skuteczności i bezpieczeństwa, naturalnego przebiegu choroby, użyteczności stanów zdrowia oraz polskich danych kosztowych. Wprowadzono również niezbędne modyfikacje, które są wymagane dla analiz HTA w Polsce, np. obliczenie cen progowych.

Struktura otrzymanego modelu jest zbieżna ze strukturą innych modeli ekonomicznych wykorzystywanych do oceny opłacalności terapii stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego. Wewnątrz modelu pacjenci przemieszczają się między stanami zdrowia określonymi przez poziom niepełnosprawności mierzony skalą EDSS, możliwe jest też występowanie rzutów choroby oraz przejście do postaci wtórnie postępującej choroby (SPMS, ang. *secondary-progressive multiple sclerosis*).

Charakterystykę populacji określono na podstawie charakterystyki pacjentów w badaniu klinicznym. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa przyjęto zgodnie z wynikami analizy klinicznej. Naturalny przebieg choroby (progresja niepełnosprawności, częstość rzutów, ryzyko zgonu) określono zgodnie z wynikami badań dotyczących przebiegu stwardnienia rozsianego, które są standardowo wykorzystywane w analizach ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego. Wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęto na podstawie danych z badań odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania lub za autorami oryginalnego modelu (dla spadku użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, płatnika publicznego i pacjentów oraz przy uwzględnieniu perspektywy społecznej. Uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszt leków i ich podania, monitorowania leczenia, leczenia zdarzeń niepożądanych, koszt niepełnosprawności oraz leczenia rzutów choroby. Cenę ponesimodu otrzymano od Zamawiającego. Dla komparatorów określono realne ceny na podstawie danych NFZ lub z odnalezionych przetargów na zakup leku. Wycenę procedur w programie lekowym przyjęto zgodnie z katalogiem NFZ. Koszy niepełnosprawności oraz rzutów określono na podstawie danych z polskiego badania kosztowego.

W ramach analizy przedstawiono wyniki w zakresie: uzyskanych lat życia (LY), uzyskanych lat życia skorygowanych jakością (QALY), kosztów terapii, inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności (ICUR, ICER), współczynniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności (CUR, CER) oraz cen progowych. Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5,0%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 166 758 zł. Oceny niepewności uzyskanych wyników podstawowych analizy dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości.

- **Wyniki**

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

- **Wnioski końcowe**

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted content]

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności ponesimodu (produkt leczniczy Ponvory®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania stosowanymi u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia lub zamiany leczenia w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”.

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

POPULACJA

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

INTERWENCJA

Ponesimod (PON, produkt leczniczy Ponvory) stosowany zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem.

KOMPARATORY

Leki modyfikujące przebieg choroby (DMT, ang. *disease modifying therapies*) stosowane zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem:

- fumaran dimetylu 240 mg BID (DMF),
- interferon beta 1a podawany podskórnie 44 µg TIW (IFNB-1a-SC),
- interferon beta 1a podawany domięśniowo 30 µg QW (IFNB-1a-IM),
- interferon beta 1b podawany podskórnie 250 µg EOD (IFNB-1b-SC),
- pegylowany interferon beta 1a 125 mg Q2W (peg-IFNB-1a),
- octan glatirameru 20 mg QD lub 40mg TIW (GA),
- teryflunomid 14 mg QD (TERI).

Wszystkie wymienione powyżej leki z grupy DMT są finansowane w ramach programu lekowego B.29.

PUNKTY KOŃCOWE

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

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego, ocenianej interwencji i technologii opcjonalnych przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [2].

1.2. Uzasadnienie metodyki analizy

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego [2], w ramach której zdefiniowano problem zdrowotny oraz dokonano wyboru komparatorów. Metodykę analizy ekonomicznej określono na podstawie wyników i wniosków z przeprowadzonej analizy klinicznej [3], w ramach której przedstawiono wyniki systematycznego przeglądu badań klinicznych określających skuteczność i bezpieczeństwo leków z grupy DMT.

W ramach analizy klinicznej zidentyfikowano jedno badanie porównujące bezpośrednio PON względem TERI (badanie OPTIMUM), w ramach którego wykazano, że stosowanie interwencji ocenianej względem komparatora istotnie statystycznie redukuje roczną częstość rzutów choroby (ARR, ang. *annualized relapse rate*). Ponadto istotną statystycznie przewagę PON względem TERI wykazano dla punktów końcowych: zmiany w obrazie MRI, ocena zmęczenia oraz ocena funkcjonowania pacjenta. W przypadku oceny utrwalonej progresji niepełnosprawności (CDA, ang. *confirmed disability accumulation*) oraz zaprzestania terapii z jakiegokolwiek przyczyny nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy porównywanymi lekami.

W analizie klinicznej nie zidentyfikowano innych badań pozwalających na bezpośrednie porównanie PON względem pozostałych komparatorów. Z tego względu wnioski zostały oparte o wyniki porównania pośredniego z zastosowaniem metody MTC (ang. *mixed treatment comparison*). Wyniki tego porównania wskazują na istotne statystycznie różnice pomiędzy PON a pozostałymi komparatorami dla punktu końcowego ARR, za wyjątkiem porównania względem DMF oraz peg-IFNβ-1a. W przypadku porównania PON względem pozostałych komparatorów dla oceny CDA oraz zaprzestania terapii z jakiegokolwiek przyczyny nie stwierdzono istotnych różnic. Z drugiej strony, choć uzyskane różnice nie osiągają istotności statystycznej, to wyniki ilościowe wskazują na potencjalną przewagę PON względem komparatorów. Tym samym, biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej,

zdecydowano się na przeprowadzenie niniejszej analizy w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*).

W analizie przyjęto, że pacjenci po przerwaniu leczenia nie będą stosować kolejnych linii leczenia za pomocą leków z grupy DMT. W praktyce klinicznej w ramach PL B.29 możliwa jest zmiana leku na inny lub rozpoczęcie leczenia w ramach PL B.46 (drugi program dedykowany dla chorych z SM). Zastosowane w analizie podejście pozwala na oszacowanie kosztów i efektów zdrowotnych wynikających bezpośrednio z leczenia porównywanymi interwencjami. Za takim podejściem przemawia również liczba dostępnych terapii (w PL B.46 dostępnych jest 5 kolejnych leków) i możliwość stosowania przez pacjenta sekwencji składających się z kilku leków, co uniemożliwia precyzyjne oszacowanie związanych z tym kosztów i efektów zdrowotnych. W ramach wydanej rekomendacji przez brytyjską agencję NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) wskazano, że podstawowym wariantem w przypadku oceny efektywności kosztowej terapii stosowanych w MS powinno być porównanie pojedynczych leków (zamiast sekwencji terapii) ze względu na:

- brak ściśle określonych ścieżek terapeutycznych,
- niepewność związaną z modelowaniem sekwencji terapii,
- trudności z przeprowadzeniem walidacji porównawczej między modelami,
- ocena sekwencji terapii wykracza poza zakres oceny opłacalności terapii wnioskowanej [4].

W celu przeprowadzenia obliczeń analizy ekonomicznej wykorzystano dostarczony przez Zamawiającego model *Economic Model for Ponesimod in Patients with Relapsing-Remitting Forms of Multiple Sclerosis: Global Model Populated with United Kingdom Data*, który w dalszej części dokumentu będzie nazywany modelem oryginalnym lub modelem globalnym. W ramach dostosowania modelu do warunków polskich wprowadzono odpowiednie wartości parametrów określających charakterystykę populacji docelowej, skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji, naturalny przebieg choroby, koszty i użyteczności stanów zdrowia. Wprowadzono również niezbędne modyfikacje, które są wymagane zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dla analiz HTA w Polsce [5], takie jak np. wyznaczenie ceny progowej. Nie ingerowano w oryginalną strukturę modelu, za wyjątkiem niezbędnych modyfikacji arkuszy obliczeniowych w celu uwzględnienia w obliczeniach takich aspektów jak np. czas trwania leczenia w programie lekowym.

2. Metodyka

2.1. Technika analityczna

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

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

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

$$ICUR_{L\text{ vs }K} = \frac{\text{koszt}_L - \text{koszt}_K}{QALY_L - QALY_K},$$

gdzie L oznacza wyniki uzyskane dla ramienia interwencji ocenianej, zaś K dla ramienia komparatora.

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

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

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

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

Wyniki analizy kosztów-efektywności opartej na wynikach w zakresie zyskanych lat życia (LY) opracowano w sposób analogiczny jak opisany powyżej dla analizy kosztów-użyteczności, zastępując odpowiednio wyniki zdrowotne uzyskane w zakresie QALY wynikami uzyskanymi w zakresie LY.

W ramach opracowanej analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości leku nad wszystkimi technologiami opcjonalnymi (za wyjątkiem porównania z TERI, patrz rozdz. 1.2). W związku z tym, zgodnie z art. 13 rozporządzenia Ministra Zdrowia [5], w ramach analizy wyznaczono dodatkowo współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. *cost-utility ratio*):

$$CUR_L = \frac{\text{koszt}_L}{QALY_L}$$

Za opcję najbardziej opłacalną w analizie opartej na wartości współczynników CUR przyjmuje się interwencję, dla której CUR ma najmniejszą wartość.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia, cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach CUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartości współczynników CUR dla porównywanych schematów terapeutycznych są sobie równe.

2.2. Struktura modelu

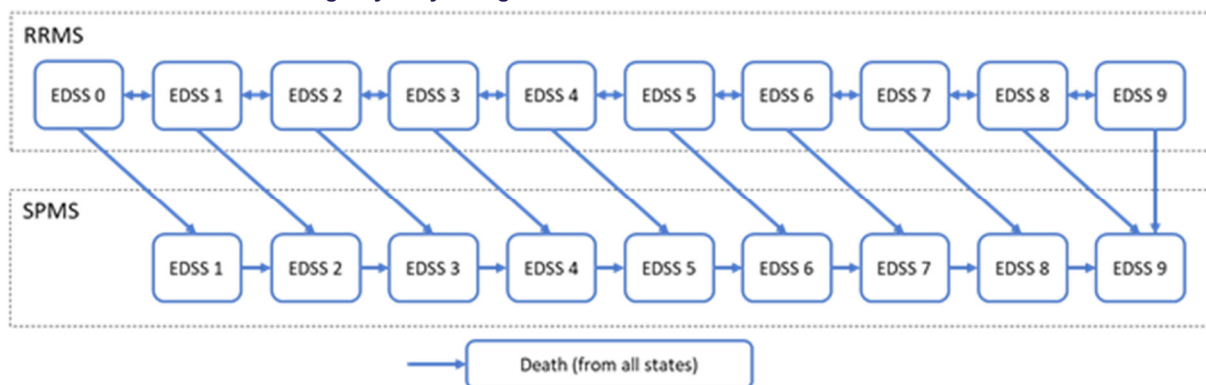
Obliczenia analizy przeprowadzono w oparciu o kohortowy model Markowa pozwalający na porównanie PON względem innych leków z grupy DMT stosowanych w leczeniu chorych z MS. Stany zdrowia uwzględnione w modelu są definiowane poprzez poziom niepełnosprawności mierzony w skali EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) oraz typ SM: postać choroby rzutowo-remisyjna (RRMS, ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*) lub wtórnie postępująca (SPMS, ang. *secondary progressive multiple sclerosis*). Dodatkowo w modelu uwzględniony jest stan 'Zgon'.

Skala EDSS jest najczęściej wykorzystywanym narzędziem do oceny progresji choroby u chorych z MS oraz jej wynik jest kluczowym parametrem przy podejmowaniu decyzji dotyczących leczenia i opieki (np. jako kryterium rozpoczęcia i zakończenia leczenia). Dodatkowo, definiowanie stanów

zdrowia w oparciu o tę skalę pozwala na przypisanie wartości użyteczności, kosztów leczenia SM, ryzyka progresji oraz występowania rzutów choroby. Skala EDSS umożliwia określenie stanu niepełnosprawności z dokładnością do 0,5 punktu. Ograniczenie się w modelu do stanów zdrowia z dokładnością do pełnych punktów (0, 1, 2, ...) pozwala na zachowanie spójności danymi kosztowymi, danymi dotyczącymi użyteczności stanów zdrowia oraz przede wszystkim z danymi dotyczącymi naturalnego przebiegu choroby.

Dla analizowanej jednostki chorobowej konstruowanie modeli ekonomicznych uwzględniających stany zdrowia oparte o skalę EDSS, w tym z dokładnością do pełnych punktów, jest obecnie standardem. Tym samym struktura modelu w niniejszej analizie jest zbieżna ze strukturą innych modeli ekonomicznych ocenionych w przeszłości przez AOTMiT oraz inne agencje HTA.

Rysunek 1.
Struktura modelu ekonomicznego wykorzystanego w obliczeniach



Pacjenci z modelowanej kohorty wchodzi do modelu w jednym ze stanów EDSS w postaci RRMS choroby, zgodnie z przypisaną im charakterystyką początkową. W kolejnych cyklach możliwe jest:

- przejście do innego stanu zdrowia w RRMS oraz określonego przez skalę EDSS (wyższy EDSS oznacza pogorszenie stanu zdrowia, zaś niższy oznacza poprawę),
- przejście z postaci choroby RRMS do SPMS:
 - w przypadku przejścia do postaci SPMS choroby następuje dodatkowo „wzrost” EDSS o 1 punkt.
 - po przejściu do postaci choroby SPMS nie ma możliwości powrotu do RRMS.
- Pacjent, który znajdzie się w stanie SPMS, w kolejnych cyklach może przejść się do kolejnych stanów w ramach SPMS określonych przez skalę EDSS, przy czym w tej postaci choroby możliwe jest przechodzenie wyłącznie do „gorszych” stanów zdrowia (wyższy EDSS).

W przypadku przemieszczania się pacjenta w obrębie jednej postaci SM pomiędzy stanami definiowanymi przez EDSS, w jednym cyklu możliwa jest zmiana o więcej niż 1 punkt. Do każdego ze stanów zdrowia przypisany jest jego koszt (koszt niepełnosprawności) oraz wartość użyteczności. Ponadto w danym cyklu z każdego stanu zdrowia określonego przez skalę EDSS i postać SM możliwe jest przejście do stanu ‘Zgon’, który jest stanem pochłaniającym. Długość cyklu w obliczeniach modelu jest równa 1 rok. Obliczenia uwzględniają korektę połowy cyklu.

Prawdopodobieństwo przechodzenia pomiędzy stanami zdrowia określone jest na podstawie dostępnych danych dotyczących naturalnego przebiegu choroby. Model uwzględnia, że stosowanie leków z grupy DMT spowalnia progresję choroby (zgodnie z wynikami badań klinicznych i przyjętymi założeniami) między stanami zdrowia w obrębie postaci RRMS choroby. Stosowane leczenie nie zmniejsza w sposób bezpośredni prawdopodobieństwa przejścia do postaci SPMS choroby, natomiast zmniejsza to ryzyko w sposób pośredni, gdyż ryzyko przejścia do postaci SPMS jest tym wyższe, im wyższa wartość EDSS u chorych z RRMS.

W każdym ze stanów zdrowia uwzględnionym w modelu (oprócz stanu 'Zgon') w każdym cyklu możliwe jest wystąpienie zdarzenia określanego jako 'Rzut choroby', które nie są wyróżnione jako osobny stan zdrowia. Dla każdego ze stanów zdrowia, prawdopodobieństwo wystąpienia rzutu choroby jest inne, zgodnie z danymi literaturowymi dotyczącymi naturalnego przebiegu choroby. Stosowanie leków z grupy DMT zmniejsza ryzyko wystąpienia rzutu choroby (zgodnie z wynikami badań klinicznych i przyjętymi założeniami). W przypadku wystąpienia rzutu SM dla pacjenta naliczany jest dodatkowy koszt jego leczenia oraz spadek użyteczności. Jest to analogicznie podejście, jak w innych modelach ekonomicznych dotyczących SM.

W momencie wejścia do modelu pacjenci przypisywani są do terapii PON (interwencja oceniana) oraz innym lekiem z grupy DMT spośród zdefiniowanych komparatorów. W czasie trwania leczenia naliczane są koszty związane z leczeniem (leki, podanie, monitorowanie), uwzględniono roczne ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych, których wystąpienie wiąże się dodatkowym kosztem ich leczenia oraz dodatkowym spadkiem użyteczności.

Każdy pacjent przypisany w modelu do terapii jednym z leków z grupy DMT może przerwać leczenie na skutek jednej z trzech przyczyn:

- w przypadku osiągnięcia progresji choroby powyżej zdefiniowanej wartości EDSS (w warunkach polskich EDSS > 5,0 w trakcie remisji),
- w przypadku przejścia do postaci SPMS choroby,
- zgodnie ze zdefiniowanym rocznym prawdopodobieństwem przerwania terapii z innych przyczyn, którego wartość:
 - obliczana jest na podstawie danych z badań klinicznych, lub
 - dowolna zdefiniowana przez użytkownika.

W dostosowanym do warunków polskich globalnym modelu uwzględniono możliwość stosowania tylko jednej linii leczenia. W związku z tym po przerwaniu terapii z zastosowaniem leków z grupy DMT dalsze przemieszczanie się między stanami zdrowia jest zgodne z naturalnym przebiegiem choroby.

2.3. Populacja docelowa

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

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

2.4. Porównywane interwencje

Interwencją ocenianą w ramach niniejszej analizy jest ponesimod (Ponvory), zaś komparatorami są wszystkie leki z grupy DMT finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.29.

Szczegółowy opis porównywanych interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego. W poniższej tabeli (Tabela 1) przedstawiono dane dotyczące dawkowania wszystkich leków z grupy DMT uwzględnionych w analizie ekonomicznej. Informacje o zasadach prowadzenia terapii poszczególnymi lekami (czas trwania leczenia) przedstawiono w rozdz. 3.4.

Tabela 1.
Dawkowanie leków z grupy DMT uwzględnionych w analizie ekonomicznej

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Postać	Schemat dawkowania
Ponesimod	Ponvory	tabl.	Rozpoczęcie leczenia (14 dni, dawka dobową): dzień 1-2: 2 mg dzień 3-4: 3 mg dzień 5-6: 4 mg dzień 7: 5 mg dzień 8: 6 mg dzień 9: 7 mg dzień 10: 8 mg dzień 11: 9 mg dzień 12-14: 10 mg
			Leczenie podtrzymujące: 20 mg raz na dobę
Interferon beta-1a	Avonex	i.m.	30 µg raz na tydzień ^a
	Rebif 44	s.c.	44 µg 3 razy w tygodniu
Interferon beta-1b	Betaferon	s.c.	250 µg co drugi dzień ^b
Peginterferon beta-1a	Plegridy	s.c.	125 µg co 2 tygodnie ^c
Fumaran dimetylu	Tecfidera	kaps.	Rozpoczęcie leczenia (7 dni): 120 mg 2 razy na dobę
			Kontynuacja leczenia: 240 mg 2 razy na dobę
Octan glatirameru	Copaxone, Remurel	s.c.	20 mg – raz na dobę lub 40 mg – 3 razy w tygodniu
Teryflunomid	Aubagio	tabl.	14 mg raz na dobę

- a) w celu zmniejszenia występowania zdarzeń niepożądanych terapię produktem leczniczym można rozpocząć od dostosowywania dawki; wówczas leczenie rozpoczyna się od ¼ lub ½ dawki początkowej, zwiększając cotygodniowo aż do osiągnięcia dawki ca kowitej (30 µg / tydz.).
 b) zaleca się stopniowe zwiększanie dawki produktu leczniczego, rozpoczynając od podania 62,5 µg (0,25 ml) podskórnie w dniu 1., 3. oraz 5. leczenia; następnie w 7., 9. oraz 11. dniu należy podać 125 µg (0,5 ml).
 c) zaleca się stopniowe zwiększanie dawki od 63 µg w pierwszej dawce (dzień 0), następnie 94 µg w drugiej dawce (dzień 14.) aż do osiągnięcia dawki pełnej wynoszącej 125 µg w trzeciej dawce (dzień 28.).

2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Biorąc pod uwagę charakter analizowanej jednostki chorobowej, przeprowadzono również obliczenia z perspektywy społecznej.

Ze względu na zakładany sposób finansowania PON w populacji docelowej oraz aktualny sposób finansowania uwzględnionych komparatorów (program lekowy), koszt terapii z zastosowaniem leków z grupy DMT (leki, podanie) oraz monitorowanie przebiegu leczenia obciążają wyłącznie płatnika publicznego. Ze względu na przyjętą metodykę również koszt leczenia zdarzeń niepożądanych jest ponoszony w całości przez płatnika publicznego. W przypadku uwzględnienia kosztów związanych z niepełnosprawnością oraz leczeniem rzutów choroby dochodzi do współpłacenia przez pacjenta. Ponieważ MS jest chorobą dotyczącą głównie młodych ludzi będących w wieku produkcyjnym, docelowo wymagających systematycznej opieki, w celu pełnej oceny kosztów zasadnym jest

uwzględnienie również kosztów pośrednich / społecznych, np. utraconej produktywności oraz dodatkowej opieki nad pacjentem.

Wszystkie wydatki związane bezpośrednio z procesem leczenia choroby (koszty leków i ich podania, koszty monitorowania terapii, koszty ponoszone na świadczenia w związku ze stanem niesprawności lub rzutami choroby) w perspektywie społecznej rozumiane są jako koszt alternatywny [6]. W związku z tym, w obliczeniach dla perspektywy społecznej zaprezentowano wyłącznie sumaryczne wydatki (bez podziału na koszty alternatywne szacowane w poszczególnych kategoriach i utraconą produktywność chorego).

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w 50-letnim horyzoncie czasowym, który w warunkach polskich jest tożsamy z dożywotnim horyzontem czasowym.

Przyjęty tak długiego horyzontu czasowego analizy jest podyktowane specyfiką analizowanej jednostki chorobowej, której konsekwencje obserwuje się do końca życia chorego. Ponadto uwzględnienie dożywotniego horyzontu czasowego pozwala na ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania porównywanych technologii. Podejście to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych [6].

W celu zachowania zgodności z wytycznymi AOTMiT w ramach analizy wrażliwości (scenariusz 1) przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu krótszego, 9-letniego horyzontu czasowego analizy. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w przeprowadzonej analizie klinicznej [3] jest to najdłuższy okres obserwacji w badaniach klinicznych dla ocenianej interwencji, dla którego wykazano skuteczność leczenia.

2.7. Efekty zdrowotne

W analizie uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- utrwalona progresja niepełnosprawności,
- roczna liczba rzutów,
- występowanie zdarzeń niepożądanych,
- przerywanie leczenia.

Leczenie pacjenta za pomocą poszczególnych interwencji, w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby, będzie spowalniać progresję niepełnosprawności oraz częstość występowania rzutów choroby. Wraz z postępującą progresją niepełnosprawności obniża się jakość życia pacjentów oraz generowane są wyższe koszty jej leczenia. Wystąpienie rzutu SM powoduje czasowe obniżenie się jakości życia oraz również wiąże się z dodatkowymi kosztami leczenia. W związku z tym, im bardziej

dana terapia będzie spowalniać progresję choroby oraz zmniejszać ryzyko wystąpienia rzutu SM, tym wyższa będzie jakość życia pacjenta / tym więcej QALY uda się uzyskać oraz tym niższe będą koszty leczenia SM.

Dane dotyczące naturalnego przebiegu choroby, tj. w przypadku braku stosowania aktywnego leczenia, przyjęto na podstawie danych z odnalezionych badań i rejestrów (rozdz. 3.2). Wpływ poszczególnych interwencji uwzględnionych w analizie na naturalny przebieg choroby określono na podstawie przeprowadzonej analizy klinicznej (rozdz. 3.2.3). Dla każdej interwencji określone są zasady kontynuowania leczenia, zgodnie z zapisami PL B.29 (brak przejścia do postaci SPMS choroby, EDSS > 5 w stanie remisji) oraz dodatkowo określone jest prawdopodobieństwo przerwania leczenia z innych przyczyn (rozdz. 3.4).

W analizie uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych ogółem i w stopniu ciężkim. Roczne ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń jest obliczone na podstawie danych z badań klinicznych. Występowanie zdarzeń niepożądanych wiąże się ze spadkiem jakości życia (rozdz. 3.6.3) oraz dodatkowymi kosztami leczenia (rozdz. 3.7.4).

Użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie danych z badań odnalezionych w ramach przeprowadzonego systematycznego przeszukania (rozdz. 3.6, aneks A.1.2). W analizie uwzględnia się również spadek jakości życia w związku z występowaniem zdarzeń niepożądanych. Dodatkowo, w przypadku perspektywy społecznej, uwzględniony jest spadek jakości życia opiekunów pacjentów.

2.8. Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszt leków i ich podania,
- koszt monitorowania leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty związane z SM (w tym z uwzględnieniem kosztów społecznych):
 - niepełnosprawności,
 - leczenia rzutów choroby.

Informację o cenie produktu leczniczego Ponvory otrzymano od Zamawiającego (w obu wariantach). Realne ceny pozostałych leków stosowanych w PL B.29 określono na podstawie danych z przetargów na zakup leków lub komunikatu DGL NFZ. Nie przeprowadzono obliczeń przy uwzględnieniu cen oficjalnych tych leków.

Koszt podania leków oraz monitorowania leczenia określono na podstawie aktualnej wyceny procedur związanych z programami lekowymi w ramach katalogu NFZ. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

określono na podstawie aktualnej wyceny procedur w katalogu NFZ oraz danych ze statystyk NFZ. Założono, że wystąpienie zdarzenia niepożądanego będzie wiązać się z dodatkową wizytą ambulatoryjną lub hospitalizacją pacjenta.

Koszty związane z terapią w ramach PL (leki, podanie, monitorowanie), ze względu na sposób finansowania, są ponoszone wyłącznie przez płatnika publicznego. Biorąc pod uwagę przyjęte w analizie założenia również koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w całości jest ponoszony przez płatnika publicznego.

Koszty związane z niepełnosprawnością oraz leczeniem rzutów SM obliczono na podstawie danych z polskiego badania Selmaj 2017 [7]. W ramach aktualizacji kosztów raportowanych w tym badaniu wykorzystano dane publikowane przez Główny Urząd Statystyczny (GUS) dotyczące wskaźników cen towarów i usług związanych ze zdrowiem oraz dane dotyczące średnich wynagrodzeń. Dane z badania Selmaj 2017 pozwalają na określenie dodatkowych kosztów SM ponoszonych przez płatnika publicznego i pacjenta (hospitalizacje, wizyty lekarskie, dodatkowe leki), a także wielkość bezpośrednich kosztów niemedycznych i kosztów pośrednich (m.in. utrata produktywności, dodatkowa opieka, wyposażenie medyczne).

Szczegółowy opis danych kosztowych uwzględnionych w analizie znajduje się w rozdziale 3.7.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]

2.10. Dyskontowanie

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

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [5, 6].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości (scenariusz 2) przetestowano scenariusz, w którym stopy dyskontowe określono na poziomie 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych.

2.11. Korekta połowy cyklu

Korekta połowy cyklu w modelu Markowa polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentów pomiędzy stanami modelu odbywa się w połowie cyklu – bez tej modyfikacji obliczenia prowadzone są tak, jakby pacjenci przechodzili na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie tej korekty ma znaczenie szczególnie w przypadku modeli z długimi cyklami, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami dla początku/końca cyklu.

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 1 rok, a zatem jest względnie długa, wobec czego uwzględniono korektę połowy cyklu.

2.12. Próg opłacalności

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

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 166 758 zł [8].

2.13. Analiza wrażliwości

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

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na

wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (166 758 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

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

- dla parametrów ilorazu częstości, hazardu względnego przyjęto rozkład lognormalny; przy obliczaniu przedziałów ufności dla tych parametrów w badaniach klinicznych korzysta się z transformacji logarytmicznej, wobec czego analogiczne założenie przyjmuje się do modelowania niepewności w analizach ekonomicznych, tj. że logarytm naturalny z wymienionych parametrów ma rozkład normalny;
- dla odsetków (np. przerywanie terapii, występowanie zdarzeń niepożądanych), proporcji, prawdopodobieństw przejść (np. progresja z postaci RRMS do SPMS), spadków użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla parametrów określających strukturę (np. odsetek chorych w poszczególnych stadiach zaawansowania choroby, progresja w ramach RRMS oraz SPMS), z których każdy mieści się w przedziale od 0 do 1 i wszystkie sumują się do 1 przyjęto rozkład Dirichleta na odcinku [0; 1]; rozkład Dirichleta jest wielowymiarowym uogólnieniem rozkładu beta i posiada tę własność, że liczby wylosowane z tego rozkładu będą sumowały się do 1;
- dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty; alternatywnie dla parametrów kosztowych można przyjąć rozkład lognormalny, który ma zbliżone własności do rozkładu gamma;
- dla parametrów wyznaczających użyteczności przyjęto rozkład normalny (z ograniczeniem do losowania wartości nie wyższych niż 1).

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- charakterystyki początkowej populacji (rozkład EDSS),
- naturalnego przebiegu choroby,
- efektywności interwencji,
- użyteczności stanów zdrowia i jakości życia,
- kosztów niepełnosprawności i rzutów choroby.

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

3. Dane źródłowe

3.1. Charakterystyka populacji

Na potrzeby analizy ekonomicznej konieczne było określenie charakterystyki początkowej pacjentów z populacji docelowej dla następujących parametrów:

- rozkład do poszczególnych stopni niepełnosprawności w skali EDSS,
- wiek,
- odsetek kobiet.

Struktura zaawansowania choroby wg EDSS determinuje początkowy rozkład kohorty między stanami zdrowia w modelu. Wiek oraz struktura płci mają wpływ na wyznaczone prawdopodobieństwo zgonu.

Do określenia charakterystyki początkowej populacji wykorzystano dane z badania klinicznego OPTIMUM, analogicznie jak w oryginalnym modelu. W przypadku wyjściowej struktury EDSS, do badania klinicznego włączono pacjentów z EDSS w zakresie od 0 do 5 punktów. Zgodnie z kryteriami włączenia do PL B.29 leczenie mogą rozpocząć pacjenci z EDSS w zakresie od 0 do 4,5 punktu. Z tego powodu, w ramach dostosowania danych wejściowych do warunków polskich, odsetki z badania klinicznego dla struktury EDSS przeskalowano tak, aby 100% pacjentów spełniało kryteria włączenia do leczenia w PL B.29.

W poniższej tabeli znajduje się zestawienie danych wejściowych dotyczących charakterystyki początkowej pacjentów wykorzystanych w obliczeniach analizy.

Tabela 2.
Charakterystyka początkowa populacji docelowej (wiek, płeć, EDSS) – analiza podstawowa

Parametr	Dane z badania OPTIMUM	Wartość w obliczeniach
Wiek [lata]	36,7	36 ^a
Odsetek kobiet	64,02%	64,02%
EDSS 0	3,17%	3,33%
EDSS 1	22,57%	23,70%
EDSS 2	32,45%	34,07%
EDSS 3	25,04%	26,30%
EDSS 4	11,99%	12,59%
EDSS 5	4,76%	-

a) w pliku obliczeniowym dokładna wartość z badania klinicznego jest zaokrąglana w dół

W ramach prac nad analizą przeanalizowano dane dotyczące charakterystyki początkowej w innych analizach ekonomicznych dla analizowanego problemu zdrowotnego, które zostały ocenione w przeszłości przez AOTMiT. Zidentyfikowano jedną analizę ekonomiczną (CUA Tecfidera 2014 [9]), w której początkowy rozkład chorych do poszczególnych EDSS mocno różnił się od danych wejściowych w innych analizach ekonomicznych. Zdecydowano się na wykorzystanie danych z CUA Tecfidera w obliczeniach analizy wrażliwości (scenariusz 3a), przy czym wartości ponownie przeskalowano tak, aby spełnione były kryteria włączenia do leczenia w PL B.29.

Tabela 3.
Charakterystyka początkowa populacji docelowej (EDSS) – analiza wrażliwości, scenariusz 3a

Parametr	Dane w CUA Tecfidera 2014	Wartość w obliczeniach
EDSS 0	5,05%	5,54%
EDSS 1	8,52%	9,34%
EDSS 2	34,08%	37,36%
EDSS 3	22,94%	25,15%
EDSS 4	20,64%	22,62%
EDSS 5	8,65%	-
EDSS 6	0,12%	-

W opublikowanej analizie weryfikacyjnej do zlecenia nr 125/2021 (AWA Mavenclad 2021 [10]) odnaleziono dane dotyczące charakterystyki populacji włączonej do PL B.29 na przestrzeni lat 2014-2020 pod względem wieku pacjentów, w podziale na lata sprawozdawcze oraz płeć. Zgodnie z tym danymi średni wiek pacjentów leczonych w PL B.29 jest z roku na rok wyższy – w roku 2014 wynosił on 37,84 roku, zaś w roku 2020 – 41,16 roku. Średni wiek pacjentów włączonej do PL B.29 w roku 2020 różni się więc od średniego wieku pacjentów w badaniu OPTIMUM, które stanowi główne źródło danych w niniejszej analizie. Dane prezentowane w AWA Mavenclad 2021 obejmują także płeć pacjentów włączanych PL – w roku 2020 do leczenia w ramach PL B.29 włączono 1045 kobiet oraz 473 mężczyzn (Tabela 4). W AWA Mavenclad 2021 nie odnaleziono danych o szczegółowym rozkładzie do poszczególnych stopni EDSS. W celu zachowania spójności źródła danych w analizie podstawowej uwzględniono średni wiek i odsetek kobiet z badania OPTIMUM, w analizie wrażliwości (scenariusz 3b) uwzględniono średni wiek i rozkład płci raportowany w AWA Mavenclad 2021.

Tabela 4.
Charakterystyka początkowa populacji docelowej (średni wiek, odsetek kobiet) – analiza wrażliwości, scenariusz 3b

Parametr	Dane w AWA Mavenclad 2021	Wartość w obliczeniach
Wiek, średnia \pm SD [lata]	41,16 \pm 11,2	41 ^a
Odsetek kobiet	Liczba kobiet: 1045 Liczba mężczyzn: 473	68,84%

a) w pliku obliczeniowym dokładna wartość z badania klinicznego jest zaokrąglana w dół

Ponadto w ramach prac nad analizą odnaleziono jedno polskie badanie (Kapica-Topczewska 2020 [11]), w którym raportowany jest m.in. średni wiek oraz rozkład ze względu na płeć w momencie rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem leków z grupy DMT (dane z lat 2014-2018). Zgodnie z przedstawionymi danymi dot. charakterystyki dla ponad 10 tys. chorych, w momencie wejścia do PL B.29 średni wiek wynosi 36,6 lat, a więc jest taki sam, jak u pacjentów włączonych do badania OPTIMUM. Z kolei stosunek kobiet do mężczyzn wynosi 2,39, co przekłada się na odsetek kobiet równy 70,5% i jest to wartość zbliżona do odsetka z badania OPTIMUM. W badaniu Wawrzyniak 2019 [12], w którym przeanalizowano dane pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie za pomocą IFN lub GA w latach 2008-2013, średnia początkowa wartość EDSS wynosiła 1,95 i jest nieznacznie niższa niż średnia wartość obliczona na podstawie danych z Tabela 2, która wynosi 2,21. W polskich źródłach danych nie odnaleziono danych o szczegółowym rozkładzie do poszczególnych stopni EDSS.

3.2. Naturalny przebieg choroby

3.2.1. Progresja choroby

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

3.2.1.1. PROGRESJA W RAMACH NIELECZONEGO RRMS

W modelu oryginalnym prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia określającymi poziom niepełnosprawności (EDSS) dla postaci RRMS choroby w populacji docelowej analizy zostały przyjęte na podstawie następujących źródeł informacji:

- rejestru British Columbia (Palace 2014 [13])
- rejestru London Ontario (Scalfari 2010 [14], Mauskopf 2016 [15]),
- danych z ramienia placebo z badań dla fumaranu dimetylu (DEFINE i CONFIRM).

Na podstawie wskazanych wyżej źródeł danych do oryginalnego modelu zaimplementowano 2 macierze przejść między stanami zdrowia. Podstawowym źródłem danych jest rejestr British Columbia, na podstawie którego w publikacji Palace 2014 przedstawiono macierz przejścia pomiędzy wszystkimi stanami EDSS. Alternatywnym źródłem są skompilowane dane z rejestru London Ontario oraz z wymienionych badań klinicznych.

Publikacja Palace 2014 [13] opisuje wyniki regresji przeprowadzonej na danych 898 pacjentów z rejestru British Columbia z lat 1980-1995. Celem było wyznaczenie macierzy przejścia pomiędzy stopniami zaawansowania choroby w skali EDSS. Do obliczeń włączani byli wszyscy pacjenci, u

których zdiagnozowano rzutową postać choroby. Pacjenci nie byli wykluczani z obliczeń w przypadku progresji do postaci wtórnie postępującej. Zostały zaprojektowane różne modele regresji, część z nich uwzględniała dodatkowe zmienne np. wiek w momencie zachorowania, czy płeć. Regresje były przeprowadzane poprzez wielokrotne losowe wybieranie połowy danych do przeprowadzenia regresji, druga połowa była zaś wykorzystywana do walidacji powstałego modelu. Najlepsze dopasowanie wykazał model z dodatkową jedną zmienną binarną określającą wiek w momencie zachorowania określony jako mniejszy lub większy od 28 lat. Dane na temat prawdopodobieństwa przejścia są dostępne dla wszystkich uwzględnionych w modelu stanów EDSS w postaci RRMS choroby.

W poniższej tabeli zestawiono dane z rejestru British Columbia dla pacjentów zdiagnozowanych w wieku ≥ 28 lat, na podstawie których przyjęto macierze przejść między stanami zdrowia wg EDSS w populacji RRMS w oryginalnym modelu.

Tabela 5.
Roczne prawdopodobieństwa przejść między stopniami niepełnosprawności wg EDSS u chorych z RRMS – dane z rejestru British Columbia (dane dla pacjentów zdiagnozowanych w wieku ≥ 28 lat) – analiza podstawowa

EDSS wyjściowy	EDSS końcowy									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	0,695	0,203	0,073	0,022	0,004	0,001	0,002	0,000	0,000	0,000
1	0,058	0,695	0,158	0,061	0,016	0,005	0,006	0,000	0,000	0,000
2	0,016	0,121	0,608	0,168	0,045	0,018	0,022	0,002	0,001	0,000
3	0,006	0,050	0,120	0,544	0,091	0,058	0,116	0,010	0,004	0,000
4	0,002	0,022	0,067	0,115	0,489	0,104	0,168	0,026	0,007	0,001
5	0,001	0,005	0,029	0,059	0,087	0,487	0,273	0,039	0,019	0,001
6	0,000	0,001	0,004	0,025	0,031	0,041	0,741	0,109	0,044	0,004
7	0,000	0,000	0,001	0,002	0,007	0,004	0,117	0,693	0,161	0,016
8	0,000	0,000	0,000	0,000	0,001	0,001	0,019	0,056	0,903	0,021
9	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,002	0,006	0,174	0,818

Dane z rejestru London Ontario z okresu 1972-2000 dostępne są w publikacji Scalfari 2010 [14]. Dane pochodzą z kliniki leczącej MS, London Health Sciences Centre-University Campus, London, Ontario (Kanada) założonej w 1972 roku w celu zapewnienia długoterminowej opieki pacjentom z MS. W rejestrze London Ontario nie są dostępne dane o przejściach ze stanu EDSS 0. Jest to konsekwencją faktu, że osoby w tym stanie są zdrowe i nie są pacjentami klinik leczących MS. Ponadto dane z rejestru London Ontario nie uwzględniają możliwości poprawy stanu zdrowia.

Macierz przejścia wyznaczona wyłącznie na podstawie danych z rejestru London Ontario zakłada brak możliwości regresji niepełnosprawności mierzonej skalą EDSS. Nie jest to zgodne z przebiegiem stwardnienia rozsianego w postaci RRMS, co dodatkowo potwierdzają wyniki rejestru British Columbia oraz dane z badań klinicznych (placebo). Dodatkowo dane z tego rejestru nie umożliwiały wyznaczenia prawdopodobieństwa progresji niepełnosprawności ze stanu EDSS = 0. Z tego względu

w analizach ekonomicznych w ocenie naturalnego przebiegu w postaci RRMS choroby dane z rejestru London Ontario kompilowane są z danymi z badań klinicznych (uzyskanymi dla ramienia placebo). W modelu oryginalnym zebrane zostały dane na temat progresji z ramienia placebo w badaniach DEFINE i CONFIRM.

W modelu oryginalnym roczne prawdopodobieństwa przejść między stopniami niepełnosprawności wg EDSS u chorych z RRMS zostały zaczerpnięte z publikacji Mauskopf 2016 [15], w której dane dla pacjentów z EDSS 0-7 przyjęto z badań klinicznych DEFINE i CONFIRM, a dla pacjentów z EDSS 8 i 9 z rejestru London Ontario (na podst. publikacji Scalfari 2010 [14]). Prawdopodobieństwa progresji w ramach RRMS wyznaczone na podstawie danych z badań klinicznych i rejestru London Ontario przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Roczne prawdopodobieństwa przejść między stopniami niepełnosprawności wg EDSS u chorych z RRMS – dane z ramienia placebo z badań klinicznych oraz z rejestru London Ontario – analiza wrażliwości, scenariusz 4

EDSS wyjściowy	EDSS końcowy									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	0,312	0,289	0,312	0,070	0,016	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000
1	0,178	0,232	0,419	0,127	0,039	0,004	0,001	0,000	0,000	0,000
2	0,060	0,130	0,494	0,215	0,088	0,011	0,002	0,000	0,000	0,000
3	0,019	0,055	0,299	0,322	0,241	0,044	0,013	0,003	0,004	0,000
4	0,005	0,017	0,127	0,251	0,410	0,121	0,048	0,014	0,007	0,000
5	0,001	0,004	0,033	0,096	0,252	0,295	0,211	0,085	0,023	0,000
6	0,000	0,001	0,009	0,034	0,123	0,257	0,329	0,190	0,056	0,001
7	0,000	0,000	0,003	0,013	0,057	0,169	0,309	0,256	0,189	0,004
8	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,995	0,005
9	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	1,000

Macierz progresji w ramach RRMS wyznaczona na podstawie danych z rejestru British Columbia (Tabela 5) została wykorzystana w wariancie podstawowym niniejszej analizy zgodnie z podejściem zastosowanym w oryginalnym modelu.

Za podejściem takim przemawia fakt, że zastosowanie tego źródła danych pozwala na modelowanie naturalnego przebiegu choroby na podstawie jednego źródła danych, nie wymaga syntezy danych z wielu źródeł oraz uwzględnia możliwość poprawy stanu EDSS. Ponadto w ramach rejestru British Columbia dane zbierano prospektywnie od lat 90. XX w. w przeciwieństwie do retrospektywnej analizy danych w ramach rejestru London Ontario, które zbierano począwszy od lat 70. XX w. Należy mieć na uwadze, że dane literaturowe (badanie Tremlet 2010 [16]) wskazują, że mediana czasu od diagnozy MS do osiągnięcia EDSS 6 wyznaczona na podstawie danych z rejestru London Ontario jest najniższa (poniżej 20 lat), zaś w rejestrze British Columbia jest najwyższa (ok. 30 lat) spośród 6 źródeł danych analizowanych w badaniu Tremlet 2010. Pomimo tego, że porównanie progresji SM między badaniami

analizowanymi w przytaczanym badaniu jest trudne z uwagi na ich heterogeniczność, wydaje się, że tempo progresji choroby określone w ramach rejestru London Ontario może być zawyżone.

Alternatywne dane dotyczące progresji w ramach RRMS wyznaczone na podstawie danych z rejestru London Ontario (Tabela 6) wykorzystano w ramach analizy wrażliwości (scenariusz 4).

3.2.1.2. PROGRESJA Z NIELECZONEGO RRMS DO SPMS

Pacjenci z RRMS mogą przejść do postaci SPMS, w ramach której mogą osiągać inne wyniki niż pacjenci z postacią RRMS. Przejście do postaci SPMS wiąże się z zaprzestaniem terapii z zastosowaniem leków modyfikujących przebieg choroby, jako że nie są one zarejestrowane w tym wskazaniu i nie wykazano ich skuteczności w terapii SPMS. Pacjenci, u których nastąpiła progresja do postaci SPMS, nie mają możliwości powrotu do postaci RRMS. W analizie założono, że przejście pacjenta z postaci RRMS do SPMS wiąże się ze wzrostem poziomu niesprawności o 1 w skali EDSS. Wyjątkiem jest sytuacja progresji z RRMS w stanie EDSS 9 – wówczas następuje progresja do EDSS 9 w SPMS.

W modelu oryginalnym roczne prawdopodobieństwa przejść pomiędzy RRSM a SPSM zostały określone na podstawie danych z rejestru London Ontario, zaczerpniętych z publikacji Mauskopf 2016 [15]. W bazie British Columbia brak jest danych dotyczących progresji z RRMS do SPMS.

Prawdopodobieństwa przejść wykorzystane w modelu oryginalnym zestawiono w poniższej tabeli. W rejestrze London Ontario nie uwzględniono danych dla pacjentów z EDSS 0. W konsekwencji w niniejszej analizie założono, że w przypadku uwzględnienia danych z rejestru London Ontario, pacjenci z EDSS 0 nie mają możliwości przejścia do SPMS.

Tabela 7.
Roczne prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy RRSM a SPMS w modelu oryginalnym (analiza podstawowa)

Początkowy wynik EDSS (RRMS)	Wynik EDSS (SPMS)	Prawdopodobieństwo
0	1	0,000
1	2	0,003
2	3	0,032
3	4	0,117
4	5	0,210
5	6	0,299
6	7	0,237
7	8	0,254
8	9	0,153
9	9	1,000

W analizie ekonomicznej dla produktu Zeposia (CUA Zeposia [17]) oprócz zestawu prawdopodobieństw przedstawionego w tabeli powyżej (Tabela 7) zaprezentowano dwa dodatkowe zestawy:

- prawdopodobieństw przejść do SPMS modelowanych na podstawie danych z rejestru London Ontario za pomocą rozkładu wykładniczego (metoda 1),
- prawdopodobieństw przejść do SPMS implikujących medianę czasu do konwersji do SPMS wynoszącą 15 lat, opracowanych na bazie metody z wcześniejszego punktu w ramach oceny TERI przez NICE (metoda 2).

Prawdopodobieństwa przejść raportowane w CUA Zeposia wykorzystane w niniejszej analizie w ramach analizy wrażliwości zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 8).

Tabela 8.
Roczne prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy RRSM a SPMS na podstawie CUA Zeposia [17] (analiza wrażliwości)

Początkowy wynik EDSS (RRMS)	Wynik EDSS (SPMS)	Metoda 1 (scenariusz 5a)	Metoda 2 (scenariusz 5a)
0	1	0,000	0,000
1	2	0,045	0,026
2	3	0,074	0,043
3	4	0,094	0,055
4	5	0,119	0,070
5	6	0,151	0,089
6	7	0,190	0,113
7	8	0,237	0,143
8	9	0,295	0,180
9	9	1,000	1,000

3.2.1.3. PROGRESJA W RAMACH SPMS

W modelu oryginalnym roczne prawdopodobieństwa przejść między stopniami niepełnosprawności (EDSS) dla postaci SPMS choroby zostały zaczerpnięte z publikacji Mausekoff 2016 [15], w której wartości prawdopodobieństw przejść do kolejnych stopni niepełnosprawności u chorych z SPMS przyjęto na podstawie danych z rejestru London Ontario.

W poniższej tabeli (Tabela 9) zestawiono podsumowanie danych, na podstawie których przyjęto macierze przejść między stanami zdrowia wg EDSS w populacji SPMS w oryginalnym modelu. Jako że rejestr British Columbia zawiera skumulowane dane od chorych z RRMS i SPMS i nie ma możliwości wydzielenia danych dotyczących progresji w ramach SPMS, w niniejszej analizie przyjęto, zgodnie z założeniami autorów modelu oryginalnego, że progresja w ramach SPMS modelowana jest na podstawie danych z rejestru London Ontario.

Tabela 9.
Roczne prawdopodobieństwa przejść między stopniami niepełnosprawności wg EDSS u chorych z SPMS - dane z rejestru London Ontario (analiza podstawowa)

EDSS wyjściowy	EDSS końcowy								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	0,769	0,154	0,077	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
2	0,000	0,636	0,271	0,062	0,023	0,008	0,000	0,000	0,000
3	0,000	0,000	0,629	0,253	0,077	0,033	0,003	0,006	0,000
4	0,000	0,000	0,000	0,485	0,350	0,139	0,007	0,018	0,000
5	0,000	0,000	0,000	0,000	0,633	0,317	0,022	0,026	0,002
6	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,763	0,190	0,045	0,002
7	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,805	0,189	0,006
8	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,926	0,074
9	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	1,000

W analizach ekonomicznych dla analizowanego wskazania (CUA Lemtrada 2018 [18], CUA Zeposia 2021 [17]) opublikowanych na stronie internetowej AOTMiT raportowano alternatywne macierze progresji w ramach SPMS wyznaczone na podstawie rejestru London Ontario (Tabela 10). Dane te wykorzystano w ramach analizy wrażliwości – scenariusz 6.

Tabela 10.
Roczne prawdopodobieństwa przejść między stopniami niepełnosprawności wg EDSS u chorych z SPMS – dane rejestru London Ontario na podst. analiz CUA Lemtrada 2018 i CUA Zeposia 2021 [17] (analiza wrażliwości)

EDSS wyjściowy	EDSS końcowy								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	0,000	0,455	0,375	0,099	0,041	0,027	0,002	0,001	0,000
3	0,000	0,000	0,563	0,280	0,089	0,061	0,005	0,002	0,000
4	0,000	0,000	0,000	0,482	0,281	0,218	0,013	0,006	0,000
5	0,000	0,000	0,000	0,000	0,340	0,597	0,041	0,023	0,000
6	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,870	0,081	0,048	0,001
7	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,645	0,349	0,006
8	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,992	0,008
9	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	1,000

3.2.2. Rzuty choroby (ARR)

W oryginalnym modelu roczna liczba rzutów dla nieleczonych pacjentów zależna jest od stanu zdrowia określonego poziomem niepełnosprawności mierzonym w skali EDSS oraz typu SM (osobne

dane dla RRMS i SPMS). Dane, na podstawie których obliczono roczną częstość rzutów, pochodzą z publikacji: Patzold i Pocklington 1982 [19] w kombinacji z danymi z rejestru UK MS Survey.

W publikacji Patzold i Pocklington 1982 przedstawiono wyniki prospektywnego badania z Hannover przeprowadzonego na grupie 102 chorych z SM w latach 1976-1980. Wyniki badania wskazują na zmniejszającą się liczbę rzutów względem kolejnych lat od diagnozy. Autorzy badania raportują w publikacji zarówno współczynnik ARR uzyskany bezpośrednio na podstawie danych od analizowanej grupy, jak i na podstawie przeprowadzonej regresji logarytmicznej. Otrzymane wyniki przedstawia poniższa tabela. W dalszych obliczeniach wykorzystano dane dotyczące ARR uzyskane bezpośrednio na podstawie danych z badania.

Tabela 11.
Średnia roczna liczba rzutów w zależności od czasu od diagnozy (dane z Patzold i Pocklington 1982)

Czas od diagnozy [lata]	ARR	
	Dane z badania	Regresja
1	1,85	1,613
2	1,10	1,258
3	1,00	1,051
4	0,85	0,903
5	0,65	0,789
6-7	0,75	0,656
8-9	0,25	0,518
10-11	0,60	0,410
12-13	0,28	0,320
14-15	0,30	0,244
16+	0,20	0,136

Uwzględnione dane z badania UK MS Survey dotyczyły rozkładu liczby pacjentów włączonych do badania w zależności od czasu od diagnozy i stanu EDSS. W poniższej tabeli zaprezentowano wyniki badania UK MS Survey (zgodnie z analizą dla natalizumabu ocenianą przez NICE [20]).

Tabela 12.
Liczba pacjentów w zależności od czasu od diagnozy i stanu EDSS – UK MS Survey

Postać	EDSS	Czas od diagnozy [lata]										
		1	2	3	4	5	6-7	8-9	10-11	12-13	14-15	16+
RRMS	0	2	2	1	2	6	6	3	2	0	1	3
	1	11	16	18	11	16	22	15	10	3	10	18
	2	11	16	7	17	14	13	19	19	9	5	22
	3	6	4	4	5	7	9	4	1	5	6	6
	4	6	15	7	12	13	24	8	13	6	2	17

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

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

Tabela 13.
Średnia roczna liczba rzutów

EDSS	ARR	
	RRMS	SPMS
0	0,709	-
1	0,729	0,000
2	0,676	0,465
3	0,720	0,875
4	0,705	0,545
5	0,591	0,524
6	0,490	0,453
7	0,508	0,340
8	0,508	0,340

EDSS	ARR	
	RRMS	SPMS
9	0,508	0,340

3.2.3. Śmiertelność

W dostosowywanym modelu roczne prawdopodobieństwo zgonu w danym cyklu jest obliczane na podstawie danych o ryzyku zgonu w populacji ogólnej, które jest podwyższone o ryzyko zgonu chorego z SM.

Wyjściowe ryzyko zgonu w populacji ogólnej jest obliczane na podstawie danych z tablic trwania życia. W ramach dostosowania modelu globalnego do warunków polskich, zaimplementowano dane z ostatnich opublikowanych przez GUS polskich tablic trwania życia [21]. W poniższej tabeli przedstawiono dane dla populacji ogólnej od 36 roku życia (początkowy wiek w obliczeniach). W pliku obliczeniowym analizy zaimplementowane są pełne dane z tablic trwania życia.

Tabela 14.
Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
36	0,00207	0,00063	69	0,03665	0,01662
37	0,00222	0,00069	70	0,03925	0,01829
38	0,00238	0,00075	71	0,04201	0,02014
39	0,00256	0,00082	72	0,04501	0,02219
40	0,00276	0,00090	73	0,04833	0,02445
41	0,00299	0,00099	74	0,05200	0,02694
42	0,00326	0,00109	75	0,05609	0,02970
43	0,00356	0,00120	76	0,06064	0,03277
44	0,00390	0,00133	77	0,06571	0,03621
45	0,00429	0,00148	78	0,07137	0,04011
46	0,00472	0,00164	79	0,07772	0,04461
47	0,00521	0,00184	80	0,08480	0,04987
48	0,00575	0,00206	81	0,09269	0,05600
49	0,00635	0,00230	82	0,10144	0,06316
50	0,00700	0,00258	83	0,11107	0,07148
51	0,00771	0,00288	84	0,12154	0,08092
52	0,00847	0,00319	85	0,13280	0,09144
53	0,00928	0,00352	86	0,14477	0,10299
54	0,01015	0,00388	87	0,15730	0,11544

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
55	0,01111	0,00427	88	0,17024	0,12863
56	0,01217	0,00471	89	0,18356	0,14258
57	0,01335	0,00520	90	0,19722	0,15728
58	0,01466	0,00576	91	0,21122	0,17271
59	0,01610	0,00638	92	0,22555	0,18888
60	0,01765	0,00707	93	0,24025	0,20577
61	0,01930	0,00783	94	0,25524	0,22329
62	0,02107	0,00863	95	0,27045	0,24130
63	0,02297	0,00949	96	0,28581	0,25969
64	0,02500	0,01042	97	0,30122	0,27829
65	0,02714	0,01142	98	0,31662	0,29696
66	0,02941	0,01252	99	0,33192	0,31554
67	0,03177	0,01375	100	0,34704	0,33387
68	0,03417	0,01510	-	-	-

Przy uwzględnieniu powyższych danych oraz średniego odsetka kobiet w populacji docelowej (64,02%, rozdz. 3.1) dla każdego cyklu obliczane jest średnie roczne ryzyko zgonu.

Aby obliczyć ryzyko zgonu w populacji chorych z MS, ryzyko zgonu w populacji ogólnej jest korygowane o wartość mnożnika zależącą od stanu zdrowia określanego przez EDSS. W dostosowywanym modelu odpowiednie wartości pochodzą z publikacji Pokorski 1997 [22], w której opisano wyniki badania przeprowadzonego w grupie 2 348 chorych z SM w Kanadzie. Jak wskazują autorzy oryginalnego modelu, dane z tego badania zostały wykorzystane w innych analizach ekonomicznych ocenionych przez agencję NICE. Dane z tego badania były również wykorzystywane w analizach ekonomicznych ocenionych w przeszłości przez AOTMiT.

W badaniu Pokorski 1997 obliczono wartości mnożników dla trzech grup ze względu na wynik w skali EDSS (0-3, 4-6, 7-9).

W dostosowywanym modelu ekonomicznym, w celu dokładniejszego obliczenia ryzyka zgonu wraz z postępującą niepełnosprawnością, dane z badania dla trzech grup zostały interpolowane w taki sposób, aby obliczyć wartość mnożnika dla każdego EDSS (przyjmując że dla EDSS 0 mnożnik jest równy 1, dla EDSS 2: 1,60, dla EDSS 5: 1,84 oraz dla EDSS 8: 4,44 oraz zakładając liniowy wzrost mnożnika między tymi punktami). Dane bezpośrednio z publikacji oraz przeliczone wartości przedstawia poniższa tabela. Wartości mnożników dla danego wyniku w skali EDSS są takie same bez względu na postać choroby.

Tabela 15.
Śmiertelność w zależności od EDSS

Kategoria / EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Dane z badania	1,60	1,60	1,60	1,60	1,84	1,84	1,84	4,44	4,44	4,44
Dane przeliczone	1,00	1,30	1,60	1,68	1,76	1,84	2,71	3,57	4,44	5,31

W scenariuszu podstawowym analizie wykorzystywane są przeliczone wartości współczynników śmiertelności. Dane raportowane bezpośrednio w publikacji uwzględniono w obliczeniach analizie wrażliwości (scenariusz 7), jako dostępny alternatywny zestaw danych.

3.3. Efektywność interwencji

Dane dotyczące wpływu poszczególnych interwencji na przebieg SM określono na podstawie wyników analizie klinicznej [3] oraz dodatkowo na podstawie wyników opublikowanego przeglądu systematycznego Melendez-Torres 2017 [23]. Na potrzeby modelu ekonomicznego konieczne jest określenie wartości i założeń dla następujących parametrów:

- wpływ terapii lekami z grupy DMT na utrwaloną progresję niepełnosprawności względem naturalnego przebiegu choroby,
- wpływ terapii lekami z grupy DMT na częstość rzutów choroby względem naturalnego przebiegu choroby,
- czas utrzymywania się efektu terapeutycznego poszczególnych leków.

Wartości dla pierwszych dwóch wymienionych punktów określono na podstawie wyników przeprowadzonej analizie klinicznej [3] oraz w przypadku utrwalonej progresji dla IFNB-1b-SC na podstawie Melendez-Torres 2017 [23].

Dla trzeciego z wymienionych punktów, ze względu na brak szczegółowych danych w badaniach klinicznych, przyjęto odpowiednie założenia. Zastosowane podejście jest zgodne z podejściem stosowanym w analizach ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego (w tym w analizach ocenionych w przeszłości przez AOTMiT).

W analizie klinicznej (oraz w modelu ekonomicznym) wynik dla progresji niepełnosprawności jest oceniany za pomocą współczynnika hazardu względnego (HR, ang. *hazard ratio*), zaś wynik dla częstości rzutów za pomocą współczynnika ilorazu częstości (ReR, ang. *rate ratio*).

3.3.1. Potwierdzona akumulacja niesprawności (CDA)

W badaniach klinicznych odpowiedź na leczenie mierzona jest w postaci potwierdzonej akumulacji niesprawności (CDA; ang. *confirmed disability accumulation*) definiowanej jako utrzymujący się przez okres 3 miesięcy (CDA3) lub 6 miesięcy (CDA6) wzrost wyniku w skali EDSS. W przeprowadzonej

analizie klinicznej [3] przedstawiono wyniki dla CDA przy uwzględnieniu obu punktów czasowych. Jakościowe wyniki przeprowadzonego metodą MTC porównania pośredniego, wskazują że dla obu punktów końcowych / czasowych:

- dla leków z grupy DMT vs PLC występuje zbieżność wyników - leki dostępne w PL B.29 oraz PON spowalniają progresję choroby w porównaniu z jej naturalnym przebiegiem,
- dla PON vs leki z grupy DMT występuje zbieżność wyników - uzyskane różnice w CDA nie są istotne statystycznie.

Ze względu na dostępność danych (m.in. liczba badań włączonych do metaanalizy sieciowej), w przypadku analizy ilościowej wyników, za wartości o wyższej wiarygodności należy uznać uzyskane dla punktu końcowego CDA3. Z tego powodu w scenariuszu podstawowym analizy ekonomicznej uwzględniono skuteczność poszczególnych leków względem naturalnego przebiegu choroby (PLC) w zakresie CDA na podstawie punktu końcowego CDA3.

Wyniki MTC dla porównania leków z grupy DMT dla CDA3, z dodatkowym uwzględnieniem dla porównania IFNB-1b-SC vs PLC wyniku z pracy Melendez-Torres 2017, przedstawia poniższa tabela.

Tabela 16.
Wyniki porównania pośredniego dla CDA3

Porównanie	Średnia wartość HR	95% CI dla HR
Porównanie względem naturalnego przebiegu choroby		
PON vs PLC		
IFNB-1a-IM vs PLC		
IFNB-1a-SC vs PLC		
IFNB-1b-SC vs PLC	0,78*	0,59–1,02*
GA vs PLC		
DMF vs PLC		
peg-IFNB-1a vs PLC		
TERI vs PLC		
Porównanie PON względem komparatorów		
PON vs IFNB-1a-IM		
PON vs IFNB-1a-SC		
PON vs IFNB-1b-SC		
PON vs GA		
PON vs DMF		
PON vs peg-IFNB-1a		
PON vs TERI		

*na podstawie Melendez-Torres 2017

**GA 20 mg

Jak wskazują powyższe wyniki, dla porównania PON vs leki z grupy DMT uzyskane różnice nie są istotne statystycznie. Z tego względu, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, w ramach analizy wrażliwości (scenariusz 8) przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu równych skuteczności pomiędzy porównywanymi interwencjami. W tym scenariuszu skuteczność wszystkich leków z grupy DMT względem naturalnego przebiegu choroby przyjęto jak dla terapii PON.

W obliczeniach analizy ekonomicznej zrezygnowano z przedstawienia wyników analizy przy uwzględnieniu danych klinicznych dla CDA6 (opcja jest dostępna dla użytkownika w pliku obliczeniowym analizy). Jak zaznaczono wcześniej, jakościowe wyniki porównania pośredniego są zbieżne pomiędzy CDA3 i CDA6 (przy czym wyniki dla CDA6 wskazują na niższą skuteczność leków z grupy DMT niż w przypadku CDA3), zaś pod względem ilościowym wyniki dla CDA6 są mniej wiarygodne. Dodatkowo, w analizie uwzględniono skrajny scenariusz (scenariusz 8), w którym zrównano skuteczność porównywanych interwencji dla analizowanego punktu końcowego, tym samym wskazując możliwie maksymalny wpływ zmiany wartości tego parametru na wyniki analizy. Szczegółowe wyniki w zakresie CDA6 zostały przedstawione w analizie klinicznej.

3.3.2. Rzuty choroby

Wpływ poszczególnych interwencji na częstość występowania rzutów choroby (ARR) względem naturalnego przebiegu choroby określono na podstawie wyników analizy klinicznej [3]. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17.
Wyniki porównania pośredniego dla ARR uzyskane w ramach analizy klinicznej

Porównanie	Średnia wartość ReR	95% CI dla ReR
Porównanie względem naturalnego przebiegu choroby		
PON vs PLC	■	■
IFNB-1a-IM vs PLC	■	■
IFNB-1a-SC vs PLC	■	■
IFNB-1b-SC vs PLC	■	■
GA vs PLC	■	■
DMF vs PLC	■	■
peg-IFNB-1a vs PLC	■	■
TERI vs PLC	■	■
Porównanie PON względem komparatorów		
PON vs IFNB-1a-IM	■	■
PON vs IFNB-1a-SC	■	■
PON vs IFNB-1b-SC	■	■
PON vs GA	■	■
PON vs DMF	■	■

Porównanie	Średnia wartość ReR	95% CI dla ReR
PON vs peg-IFNB-1a	■	■
PON vs TERI	■	■

* GA 20 mg / GA 40 mg

Jak wskazują powyższe wartości, każda z uwzględnionych interwencji istotnie zmniejsza częstość występowania rzutów w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby. Ponadto w przypadku porównania PON względem większości komparatorów (5 z 7) uzyskane wyniki wskazują na przewagę interwencji ocenianej w tym zakresie.

Ze względu na strukturę modelu w obliczeniach uwzględnia się współczynniki ReR wyznaczone względem PLC, czyli względem naturalnego przebiegu choroby. W scenariuszu podstawowym analizy uwzględniono różne wartości ReR, zgodnie z danymi z powyższej tabeli. Dla GA przyjęto wartość jak dla dawki 40 mg, która jest częściej stosowana w warunkach polskich.

Ze względu na fakt, że w przypadku porównania PON względem dwóch komparatorów (względem DMF i peg-IFNB-1a), różnice nie są istotne statystycznie, w celu spełnienia wytycznych AOTMiT w analizie wrażliwości (scenariusz 8) przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu wartości ReR dla DMF i peg-IFNB-1a względem PLC jak dla PON.

3.3.3. Zanik skuteczności terapii

Dostosowywany model globalny pozwala na uwzględnienie tzw. zaniku efektu terapii (ang. *waning efficacy*) w długim okresie. Uwzględnienie w obliczeniach zaniku efektu terapii z jednej strony jest zasadne, biorąc pod uwagę dość krótki okres obserwacji w przeprowadzonych badaniach RCT (ok. 1-2 lata). Z drugiej strony istnieją dane długoterminowe [24] wskazujące na skuteczność leków z grupy DMT (komparatory) w dłuższym okresie, wynoszącym nawet 10 lat. W analizie klinicznej [3] przedstawiono dane długoterminowe dla terapii PON z okresem obserwacji dochodzącym do 9 lat.

W obliczeniach niniejszej analizy zdecydowano się na uwzględnienie zaniku efektu terapii w długim okresie, analogicznie jak w oryginalnym modelu. Przyjęto że stopień zmniejszenia efektu leczenia wynosi 25% po 2 latach terapii oraz 50% po 5 latach terapii. Efekt ten dotyczy skuteczności w zakresie CDA oraz ARR (proporcjonalna redukcja HR i ReR w czasie) oraz jest taki sam dla interwencji ocenianej i komparatorów. Zgodnie z informacjami zawartymi w dokumencie do oryginalnego modelu, podejście takie jest zbieżne z zastosowanym w innych analizach ekonomicznych ocenionych przez NICE oraz w ocenionej niedawno przez AOTMiT analizie ekonomicznej dla ozanimodu [17].

Tabela 18.
Utrzymywanie skuteczności terapii w długim okresie

Lek	1-2 rok terapii	3-5 rok terapii	> 5. roku terapii
PON	100%	75,0%	50,0%
Dowolny komparator	100%	75,0%	50,0%

Należy zaznaczyć, że dostępne dane kliniczne nie pozwalają na stwierdzenie, czy zanik efektu terapii jest różny między poszczególnymi lekami oraz czy przyjęte założenie dotyczące kolejno 25% i 50% redukcji w długim okresie jest właściwe. Nie istnieją żadne dane numeryczne pozwalające uzasadnić stopień i tempo zanikania efektu zdrowotnego w czasie. Biorąc pod uwagę niepewność związaną z przyjętym założeniem, w ramach analizy wrażliwości (scenariusz 9) zdecydowano się na przeprowadzenie obliczeń przy uwzględnieniu, że efekt terapeutyczny dla każdego z analizowanych leków jest trwały (brak uwzględnienia efektu zaniku terapii, takie założenie przyjęto z kolei w ocenionej niedawno przez AOTMiT analizie ekonomicznej dla okrelizumabu [25]).

3.4. Czas trwania leczenia

PROGRAM LEKOWY

Zgodnie z treścią PL B.29, co 12 miesięcy dokonuje się oceny skuteczności leczenia na podstawie kryteriów dotyczących liczby i ciężkości rzutów oraz zmian w badaniu rezonansu magnetycznego (za brak skuteczności przyjmuje się jednocześnie wystąpienie obu sytuacji):

- liczba i ciężkość rzutów:
 - 2 lub więcej rzutów umiarkowanych, lub
 - 1 ciężki rzut po pierwszych 6 miesiącach,
- zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego, gdy stwierdza się jedno z powyższych:
 - więcej niż jedna nowa zmiana GD(+),
 - więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2.

W przypadku, gdy pacjent nie spełnia wymienionych kryteriów nieskuteczności, każda terapia może być przedłużona o kolejne 12 miesięcy.

Oprócz powyższego leczenie w PL przerywa się, gdy:

- nastąpi przejście do postaci SPMS choroby,
- stan kliniczny chorego (w trakcie remisji) w skali EDSS > 5,0 punktów,
- pojawią się przeciwwskazania do leczenia wymienione w ChPL.

Ponadto istnieje możliwość zmiany leku w ramach PL B.29 na inny, w przypadku:

- wystąpienia objawów niepożądanych,

- jeżeli w opinii lekarza prowadzącego terapię zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta,
- w przypadku częściowej nieskuteczności terapii definiowanej jako wystąpienie jednego z kryteriów oceny skuteczności.

OBLICZENIA ANALIZY

W dostosowywanym modelu ekonomicznym przerywanie leczenia może być określone na podstawie 3 parametrów:

- progresja do postaci SPMS choroby,
- osiągnięcie przez pacjenta stanu zdrowia wg EDSS powyżej określonego progu,
- roczne prawdopodobieństwo przerywania leczenia.

Uwzględnienie pierwszego z wymienionych parametrów modelu w zakresie przerywania leczenia jest zgodne z zasadami przerywania leczenia w PL B.29. W ramach dostosowania modelu globalnego do warunków polskich dostosowano obliczenia modelu ze względu na drugi parametr w taki sposób, aby przerywanie leczenia miało miejsce u pacjentów z EDSS ≥ 6 (EDSS $> 5,0$), zgodnie z zapisami PL B.29.

Roczne prawdopodobieństwo przerywania leczenia w dostosowywanym modelu jest obliczane na podstawie danych z badań RCT, w których jednym z punktów końcowych jest *przerywanie leczenia z dowolnej przyczyny*. Szczegółowe dane w badaniach RCT nie pozwalają na wskazanie odsetka pacjentów, którzy zgodnie z zapisami PL B.29, przerywają lub zmieniają leczenie z powodu nieskuteczności (częściowej lub całkowitej), wystąpienia objawów niepożądanych lub decyzją lekarza. W niniejszej analizie założono zatem, analogicznie jak w innych analizach ekonomicznych dotyczących analizowanego problemu oraz ocenionych w przeszłości przez AOTMiT, że dane z badań RCT odnośnie przerywania leczenia z dowolnej przyczyny odzwierciedlają sytuację pacjentów w PL B.29.

W dostosowywanym modelu ekonomicznym roczne prawdopodobieństwo przerywania leczenia PON obliczane jest na podstawie danych z dwóch badań: OPTIMUM oraz Olsson 2014. Dla pozostałych interwencji prawdopodobieństwo jest liczone na podstawie wartości OR uzyskanych w ramach analizy klinicznej.

Tabela 19.
Roczne prawdopodobieństwo przerywania leczenia PON obliczone na podstawie danych z badań klinicznych

Parametr	Średnia wartość
Roczne prawdop. przerywania leczenia PON	13,83%

Tabela 20.
Wyniki porównania pośredniego dla przerywania leczenia

Porównanie	Średnia wartość OR	95% CI dla OR
PON vs IFNB-1a-IM	■	■
PON vs IFNB-1a-SC	■	■
PON vs IFNB-1b-SC	■	■
PON vs GA	■	■
PON vs DMF	■	■
PON vs peg-IFNB-1a	■	■
PON vs TERI	■	■

*GA 20 mg / GA 40 mg

Na podstawie powyższych danych obliczane są prawdopodobieństwa przerywania leczenia dla komparatorów. Obliczone wartości przedstawia poniższa tabela.

Tabela 21.
Roczne prawdopodobieństwo przerywania leczenia dla komparatorów

Interwencja / komparator	Roczne prawdop. przerywania leczenia
IFNB-1a-IM	■
IFNB-1a-SC	■
IFNB-1b-SC	■
GA	■
DMF	■
peg-IFNB-1a	■
TERI	■

W scenariuszu podstawowym analizy zdecydowano się na przyjęcie różnych prawdopodobieństw przerywania terapii dla każdej z interwencji, zgodnie z obliczonymi powyżej wartościami (Tabela 19, Tabela 21). Jednocześnie jak wykazała przeprowadzona analiza kliniczna różnice dla analizowanego punktu końcowego nie są istotne statystycznie. Tym samym zdecydowano się na przeprowadzenie obliczeń przy uwzględnieniu takiego samego prawdopodobieństwa przerywania leczenia dla każdego z leków (scenariusz 8). Podejście takie jest zgodne z wytycznymi AOTMiT. W scenariuszu tym przyjęto (za autorami oryginalnego modelu), że prawdopodobieństwie przerywania leczenia wynosi 5,00% rocznie dla każdego z leków.

Należy pamiętać, że roczne prawdopodobieństwo przerywania leczenia jest uwzględnione niezależnie od ryzyka przejścia do postaci SPMS choroby oraz przekroczenia wartości EDSS > 5,0 (tym samym roczne ryzyko przerywania leczenia jest wyższe niż wskazane wartości prawdopodobieństw).

3.5. Zdarzenia niepożądane

W trakcie trwania terapii lekami z grupy DMT u każdego pacjenta mogą występować zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. W oryginalnym modelu dla PON oraz innych leków finansowanych w Polsce w ramach PL B.29 uwzględniono możliwość wystąpienia 15 takich zdarzeń, których ryzyko wystąpienia określone jest za pomocą rocznego prawdopodobieństwa wystąpienia. Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń zostało obliczone przez autorów oryginalnego modelu na podstawie danych z badań RCT o liczbie pacjentów ze zdarzeniami oraz czasie obserwacji. Uwzględniono zdarzenia, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów w co najmniej jednym ramieniu badania OPTIMUM. Tym samym nie uwzględniono ewentualnego występowania zdarzeń, które mogą często występować dla komparatorów, a nie występują dla terapii PON, co jest podejściem konserwatywnym. Dla każdego ze zdarzeń niepożądanych przypisany jest spadek użyteczności (rozd. 3.6.3) oraz koszt leczenia (rozd. 3.7.4). W celu możliwe dokładnego naliczania kosztu i spadku użyteczności na podstawie danych z badań RCT dla każdego ze zdarzeń określono odsetek zdarzeń niepożądanych w stopniu ciężkim wśród wszystkich zdarzeń ogółem.

W niniejszej analizie zdecydowano się na przyjęcie danych dotyczących występowania zdarzeń niepożądanych jak w oryginalnym modelu. Szczegółowe dane w tym zakresie przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 22.
Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla poszczególnych interwencji

Zdarzenie niepożądane	PON	IFNB-1a-IM	IFNB-1a-SC	IFNB-1b-SC	GA	DMF	Peg-IFNB-1a	TERI
Zwiększony poziom ALT	9,89%	0,38%	5,65%	5,86%	1,80%	3,12%	5,65%	8,92%
Zwiększony poziom AST	3,12%	0,00%	4,65%	4,51%	1,01%	0,00%	0,00%	2,00%
Wypadanie włosów	1,55%	0,00%	1,25%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	8,24%
Ból pleców	2,83%	5,05%	2,76%	6,19%	4,67%	5,91%	12,00%	6,46%
Depresja	1,79%	9,78%	4,60%	9,44%	5,92%	3,36%	4,29%	4,41%
Biegunka	1,70%	2,88%	2,96%	0,00%	2,02%	8,15%	3,51%	9,21%
Zawroty głowy	2,43%	2,74%	2,66%	0,00%	22,54%	60,31%	6,82%	3,59%
Duszności	2,58%	0,00%	0,50%	0,00%	3,94%	0,00%	0,00%	0,00%
Zmęczenie	2,93%	13,70%	3,90%	13,23%	8,25%	6,44%	12,00%	7,76%
Ból głowy	5,70%	5,25%	8,53%	16,66%	9,20%	8,70%	42,00%	9,80%
Nadciśnienie	4,98%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	5,00%
Nudności	3,72%	0,00%	3,65%	4,61%	4,25%	6,72%	10,00%	7,49%
Zapalenie nosogardzieli	9,78%	0,00%	6,22%	9,45%	9,19%	11,85%	13,00%	12,36%
Zakażenie dróg moczowych	2,78%	5,20%	4,79%	5,13%	4,98%	6,79%	5,46%	5,12%
Zakażenie górnych dróg oddechowych	5,24%	7,63%	4,85%	4,61%	4,52%	6,71%	5,46%	5,63%

Tabela 23.
Odsetek poważnych zdarzeń niepożądanych wśród wszystkich zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	PON	IFNB-1a-IM	IFNB-1a-SC	IFNB-1b-SC	GA	DMF	Peg-IFNB-1a	TERI
Zwiększony poziom ALT	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	7,66%
Zwiększony poziom AST	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	13,50%
Wypadanie włosów	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Ból pleców	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	1,67%	0,00%	1,42%
Depresja	0,00%	6,07%	1,84%	0,00%	3,51%	1,93%	4,43%	1,93%
Biegunka	0,00%	0,00%	8,45%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	1,92%
Zawroty głowy	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Duszności	0,00%	0,00%	16,96%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Zmęczenie	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Ból głowy	1,69%	0,00%	1,52%	0,00%	0,00%	1,13%	0,00%	2,75%
Nadciśnienie	1,93%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	1,70%
Nudności	0,00%	0,00%	1,80%	0,00%	1,64%	1,06%	0,00%	0,00%
Zapalenie nosogardzieli	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Zakażenie dróg moczowych	3,46%	0,00%	2,32%	0,00%	1,40%	1,45%	0,00%	7,94%
Zakażenie górnych dróg oddechowych	0,00%	0,00%	0,73%	0,00%	2,99%	0,00%	3,48%	0,00%

3.6. Użyteczności stanów zdrowia

W celu określenia wartości użyteczności stanów zdrowia wykorzystano wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego (rozdz. A.1.2). Na potrzeby modelu konieczne jest określenie:

- wartości użyteczności dla stanów zdrowia w skali EDSS (osobno dla postaci choroby RRMS i SPMS),
- spadku użyteczności w trakcie rzutu choroby,
- spadku użyteczności dla zdarzeń niepożądanych,
- spadku użyteczności opiekunów (tylko dla perspektywy społecznej).

Przeprowadzone przeszukanie pozwoliło na zidentyfikowanie badań, w których bezpośrednio wyznaczono użyteczności stanów zdrowia za pomocą handlowania czasem (TTO, ang. *time trade off*) lub metodą loterii (SG, ang. *standard gamble*). W uwzględnionych badaniach jakość życia oceniono również za pomocą kwestionariusza EQ-5D (EuroQol 5D), SF-6D (*Short Form 6D*) lub kwestionariusza HUI (*Health Utilities Index*).

3.6.1. Stany zdrowia

Dostosowany model ekonomiczny uwzględnia użyteczności dla 19 stanów zdrowia w zależności od stopnia zaawansowania choroby (wyrażonego w skali EDSS), uwzględniając postać choroby – 10 stanów dla postaci RRMS oraz 9 stanów dla postaci SPMS. Dane pochodzące z badań, w których nie raportowano danych dla wszystkich stanów EDSS zostały przedstawione jedynie w celach porównawczych i nie wykorzystano ich w analizie.

W ramach przeszukania odnaleziono 11 publikacji pochodzących z 2006 roku (Kobelt 2006 [26]), które składają się na jedno opracowanie dotyczące kosztów oraz jakości życia pacjentów ze stwardnieniem rozsiałym zamieszkujących kraje europejski. W ramach tego badania przeanalizowane zostały dane dla łącznej liczby ponad 14,5 tys. pacjentów z 10 państw (Austria [27], Belgia [28], Szwecja [29], Niemcy [30], Włochy [31], Holandia [32], Hiszpania [33], Szwajcaria [34], Francja [35] i Wielka Brytania [36]). W każdym z analizowanych badań zastosowano metodę pośrednią badania jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D.

Dodatkowo zidentyfikowano 17 publikacji z 2017 roku dotyczących kosztów i jakości życia pacjentów ze stwardnieniem rozsiałym dla łącznej liczby ponad 16,8 tys. pacjentów z 16 krajów europejskich (Kobelt 2017 [37]). Badanie przeprowadzono w następujących krajach: Włochy [38], Austria [39], Rosja [40], Szwecja [41], Szwajcaria [42], Belgia [43], Niemcy [44], Czechy [45], Francja [46], Hiszpania [47], Węgry [48], Dania [49], Portugalia [50], Wielka Brytania [51], Holandia [52] oraz Polska [7]. W każdym z analizowanych badań zastosowano metodę pośrednią badania jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D z wykorzystaniem norm brytyjskich.

Dane pochodzące z publikacji Kobelt 2017 stanowią aktualizację danych z cyklu Kobelt 2006, w związku z tym dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia pacjentów ze stwardnieniem rozsiałym przedstawiono tylko dla nowszego opracowania. W poniższej tabeli przedstawiono użyteczności EQ-5D stanów zdrowia pacjentów ze stwardnieniem rozsiałym w Europie. Wyniki uzyskane w poszczególnych krajach są względnie spójne.

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

Państwo	N	Punktacja w skali EDSS										
		0	1	2	3	4	5	6	6,5	7	8	9
Polska^a	411	0,849	0,771	0,674	0,563	0,590	0,499	0,478	0,471	0,399	0,061	-0,221
Włochy	1010	0,862	0,786	0,699	0,582	0,609	0,550	0,491	0,481	0,287	0,082	-0,114
Austria	457	0,887	0,829	0,751	0,706	0,666	0,540	0,606	0,553	0,371	0,194	-0,303
Rosja	168	0,913	0,825	0,727	0,634	0,633	0,386	0,438	0,476	0,324	-0,483	-0,594
Szwecja	1864	0,909	0,789	0,716	0,688	0,600	0,575	0,550	0,534	0,436	0,028	-0,261
Szwajcaria	720	0,918	0,835	0,746	0,641	0,643	0,640	0,619	0,508	0,494	0,283	-0,075
Belgia	1601	0,862	0,752	0,687	0,607	0,535	0,508	0,442	0,409	0,341	0,092	-0,237

Państwo	N	Punktacja w skali EDSS										
		0	1	2	3	4	5	6	6,5	7	8	9
Niemcy	4933	0,922	0,852	0,748	0,676	0,637	0,591	0,555	0,521	0,393	0,146	-0,237
Czechy	747	0,959	0,836	0,728	0,694	0,628	0,556	0,462	0,430	0,313	0,093	-0,221
Francja	459	0,896	0,760	0,709	0,632	0,586	0,555	0,437	0,516	0,419	0,231	-
Hiszpania	447	0,927	0,822	0,698	0,639	0,536	0,521	0,457	0,442	0,344	0,111	-
Węgry	501	0,853	0,712	0,677	0,599	0,524	0,517	0,436	0,451	0,254	0,017	-0,318
Dania	830	0,878	0,804	0,774	0,689	0,619	0,646	0,597	0,582	0,509	0,237	-0,195
Portugalia	459	0,926	0,837	0,702	0,661	0,535	0,611	0,588	0,521	0,321	0,162	-0,069
UK	772	0,898	0,787	0,695	0,573	0,605	0,569	0,480	0,431	0,373	0,157	-0,011
Holandia	382	0,908	0,826	0,748	0,625	0,624	0,624	0,572	0,504	0,429	0,170	-0,254
Średnia ważona		0,903	0,811	0,724	0,650	0,606	0,570	0,525	0,497	0,384	0,122	-0,213

a) Selmaj 2017

Dane dotyczące użyteczności dla polskich pacjentów ze stwardnieniem rozsianym zostały zawarte również w publikacji Selmaj 2017 [7]. Przedstawiono w niej użyteczności dla całej grupy pacjentów, bez wyszczególnienia RRMS oraz SPMS. Odsetek pacjentów z RRMS w badaniu wynosił 64%. Przedstawiono tam wartości zarówno z uwzględnieniem brytyjskich norm użyteczności (Dolan 1996 [53]), jak i polskich (Golicki 2010 [54, 55]). W poniższej tabeli przedstawiono użyteczności EQ-5D dla wyróżnionych stanów zdrowia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Polsce.

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

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

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

Podczas przeprowadzonego przeszukania odnaleziono także badanie Orme 2007 [56], które zostało przeprowadzone w Wielkiej Brytanii. W ramach tego badania stworzono model zależności użyteczności od EDSS, typu MS, płci, czasu od diagnozy oraz wykształcenia na podstawie danych uzyskanych z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D oraz norm brytyjskich. Wartości współczynników regresji z badania Orme 2007 przedstawiono w poniższej tabeli.

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

Parametr	Współczynnik	95% przedział ufności
Wartość bazowa (RRMS)	0,870	[0,782; 0,958]
EDSS 1	-0,071	[-0,165; 0,023]

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

Dodatkowo odnaleziono 26 innych publikacji raportujące użyteczności stanów zdrowia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym z podziałem na kategorie w skali EDSS. W poniższej tabeli przedstawiono wartości użyteczności stanów zdrowia, które zaraportowano w odnalezionych badaniach.

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

Publikacja	Metoda pomiaru	Punktacja w skali EDSS																							
		0	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6	6,5	7	7,5	8	8,5	9						
EQ-5D																									
Ahmad 2017 [57]	EQ-5D-3L	0,69 (EDSS 0–3,5)						0,50 (EDSS 4–6)						0,35 (EDSS 6,5–9,5)											
Brola 2016 [58]	EQ-5D	0,78 (EDSS 0–3,5)						0,58 (EDSS 4–9)																	
Fisk 2005 [59]	EQ-5D ^a	–	0,80	0,77	0,73	0,71	0,68	0,71	0,73	0,70	0,67	0,66	0,64	0,62	0,59	0,31	0,02	0,06	0,09						
Fogarty 2013 [60]	EQ-5D-5L	0,88	0,80	–	0,75	–	0,67	–	0,61	–	0,54	–	0,46	–	0,31	–	–0,09	–	–0,22						
Gyllensten 2018 [61]	EQ-5D	0,867 / 0,766 (normy szwedzkie / normy UK)						0,752 / 0,579						0,724 / 0,526						0,626 / 0,141					
Hawton 2016 [62]	RRMS ^f	0,897	0,763	–	0,719	–	0,523	–	0,596	–	0,438	–	0,502	–	–	–	–	–	–						
	SPMS ^f	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0,481	–	0,397	–	0,021	–	–						
	Wszyscy pacjenci ^g	0,846	0,762	–	0,711	–	0,608	–	0,609	–	0,531	–	0,496	–	0,392	–	0,025	–	–						
Kobelt 2006 [26]	EQ-5D ^h	0,85 (EDSS 0–1)		–	0,71	–	0,61	–	0,60	–	0,55	–	0,50	–	0,35	–	0,08 (EDSS 8–9)								
Kobelt 2017 [37]	EQ-5D ⁱ	0,903	0,811	–	0,724	–	0,650	–	0,606	–	0,570	–	0,525	0,497	0,384	–	0,122	–	–0,213						
Orme 2007 [56]	RRMS	0,870	0,799	–	0,705	–	0,574	–	0,610	–	0,518	–	0,458	0,462	0,297	–	–0,049	–	–0,195						
	SPMS	0,825	0,754	–	0,660	–	0,529	–	0,565	–	0,473	–	0,413	0,417	0,252	–	–0,094	–	–0,240						
Karampampa 2012 [63]	EQ-5D	0,767 (EDSS 0–3)						–	0,569 (EDSS 4–6,5)						0,275 (EDSS 7–9)										
Kobelt 2000 [64]	EQ-5D	0,677 (EDSS ≤3)						0,534 (EDSS 3,5-4)			0,544 (EDSS 4,5-5)			0,496 (EDSS 5,5-6)			0,333	0,210	–0,027 (EDSS ≥7)						

Publikacja	Metoda pomiaru	Punktacja w skali EDSS																	
		0	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6	6,5	7	7,5	8	8,5	9
Moore 2004 [65]	EQ-5D	-	-	-	-	-			0,74 (EDSS 3–6)							0,59 (EDSS >6)			
Pentek 2012 [66]	EQ-5D ^a	0,82	0,71(EDSS 0,5–1,5)			0,60(EDSS 2–3,5)				0,50(EDSS 4–6,5)				-	-	-	-	-	
Parkin 2000 [67]	EQ-5D	-	-	-	-	-	0,71	-	0,66	-	0,52	-	0,49	-	-	0,35	-	-	-
Purmonen 2020 [68]	RRMS				0,821						0,623					0,474			
	SPMS				0,688						0,561					0,315			
	PPMS				0,786						0,593					0,247			
Putzki 2009 [69]	EQ-5D	0,87	0,84	-	0,77	-	0,68	-	0,65	-	0,59	-	0,51	-		0,35 (EDSS ≥7)			
Reese 2013 [70]	EQ-5D ^a	0,82	0,92	0,88	0,85	0,86	0,84	0,83	0,77	0,74	0,66	0,70	0,56	0,50	-	-	-	-	-
Ruutiainen 2016 [71]	EQ-5D	0,951	0,878	-	0,751	-	0,700	-	0,686	-	0,587	-	0,596	0,483	0,431	-	0,143	-	0,143
Svendsen 2012 [72]	EQ-5D	-	0,80	-	0,76	-	0,70	-	0,62	-	0,54	-	0,44	-	0,21	-	0,14	-	0,06
Takemoto 2015 [73]	EQ-5D-3L				0,731 (EDSS 0–3)						0,492 (EDSS 4–6,5)					0,299 (EDSS 7–9)			
Versteegh 2016 [74]	EQ-5D-3L				0,71 (EDSS 0–2,5)				0,58 (EDSS 3–5,5)				0,44 (EDSS 6–7,5)			0,19 (EDSS 8–9,5)			
HUI-2 / HUI-3																			
Fisk 2005 [59]	HUI-3 ^a	-	0,81	0,77	0,73	0,65	0,57	0,58	0,60	0,54	0,48	0,42	0,37	0,34	0,30	0,19	0,07	0,06	0,04
Tappenden 2009 [75]	HUI-3 ^a	0,78	0,76	0,80	0,69	0,58	0,51	0,50	0,41	0,42	0,43	0,28	0,31	0,31	0,17	0,18	0,12	-0,05	-
Grima 2000 [76]	HUI-2 (REM ^b)	-	0,83	-	0,84	-	0,71	-	0,71	-	0,62	-	0,59	-	-	-	-	-	-

Publikacja	Metoda pomiaru	Punktacja w skali EDSS																		
		0	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6	6,5	7	7,5	8	8,5	9	
	HUI-2 (REL ^{ac})	-	0,74 (EDSS 1–2)			-	0,65 (EDSS 3–4)			-	0,54 (EDSS 5–6)			-	-	-	-	-	-	
Pozostałe metody																				
Broła 2016 [58]	VAS	0,724 (EDSS 0–3,5)						0,571 (EDSS 4–9)												
Fisk 2005 [59]	SF-6D ^a	-	0,69	0,67	0,64	0,59	0,53	0,54	0,53	0,49	0,44	0,47	0,50	0,50	0,49	0,48	0,46	0,52	0,58	
Gyllensten 2018 [61]	VAS	0,71				0,57				0,54				0,45						
Hawton 2016 [62]	RRMS ^f	0,701	0,716	-	0,677	-	0,602	-	-	-	0,692	-	0,591	-	-	-	-	-	-	
	SPMS ^f	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,569	-	0,517	-	-	-	-	
	Wszyscy pacjenci ^g	0,702	0,691	-	0,669	-	0,646	-	0,635	-	0,610	-	0,581	-	0,554	-	0,529	-	-	
Henriksson 2001 [77]	VAS	0,68 (EDSS ≤3)					0,52 (EDSS 3,5–6)					0,17 (EDSS >6)								
Kohlmann 2013 [78]	VAS	0,90	0,83	-	0,76	-	0,64	-	0,68	-	0,51	-	0,51	-	0,52	-	0,47	-	0,72	
Reese 2013 [70]	VAS ^a	0,70	0,79	0,76	0,65	0,74	0,63	0,61	0,59	0,54	0,53	0,45	0,42	0,45	-	-	-	-	-	
Ruutiainen 2016 [71]	VAS	0,901	0,834	-	0,733	-	0,697	-	0,701	-	0,567	-	0,557	0,561	0,573	-	0,472	-	0,472	
Svendsen 2012 [72]	VAS	-	0,78	-	0,75	-	0,67	-	0,61	-	0,57	-	0,51	-	0,53	-	0,38	-	-	
Prosser 2003 [79]	SG	-	-	-	-	0,954 ^d 0,983 ^e	-	0,946	-	-	0,966	-	0,860	-	-	-	0,698	-	-	

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

W związku z tym, że część publikacji przedstawiała użyteczności stanów zdrowia w szerokich zakresach punktów skali EDSS lub nie uwzględniała pełnego zakresu skali, w analizie uwzględniono wyłącznie dane z badań o pełnym zestawie danych oraz te prezentujące użyteczności wyznaczone na podstawie kwestionariusza EQ-5D. Do uwzględnionych w analizie badań należą: Orme 2007, Fisk 2005, Fogarty 2015, Svendsen 2012, Hawton 2016, Ruutiainen 2016 oraz Selmaj 2017. Niemal wszystkie badania wskazują na spadek użyteczności stanu zdrowia wraz z postępującym stopniem niesprawności mierzonym według skali EDSS. Dwa spośród uwzględnionych badań (Orme 2007 i Hawton 2016) różnicują użyteczności stanów zdrowia dla postaci choroby RRMS oraz SPMS. W badaniu Hawton 2016 raportowano dane są niekompletne i obejmują 6 stanów EDSS dla postaci RRMS oraz 3 stany dla postaci SPMS. W badaniu Orme 2007 opracowano model zależności użyteczności od EDSS oraz typu MS. Wyznaczono zatem wartości użyteczności dla wszystkich stanów EDSS z podziałem na RRMS i SPMS. Zgodnie z algorytmem, przejście do SPMS u pacjenta z danym stopniem niesprawności według skali EDSS skutkuje obniżeniem użyteczności stanu zdrowia o 0,045.

W związku z tym, że w publikacji Orme 2007 jako jedynej raportowane są wyniki dla wszystkich stanów EDSS oraz ujęty jest wpływ przejścia do postaci SPMS na użyteczności, dane z tejże publikacji wykorzystano w analizie podstawowej.

W celu przetestowania wpływu zmiany wartości użyteczności stanów zdrowia określonych według skali EDSS na wyniki analizy przeprowadzono analizy wrażliwości, uwzględniając następujące publikacje:

- Selmaj 2017: jest to jedyna publikacja, w której wyniki przedstawione są dla polskiej populacji pacjentów; prezentowane użyteczności nie zawierają wyróżnienia wartości dla poszczególnych postaci choroby, w związku z czym w analizie przyjęto jednakowe wartości dla RRMS i SPMS;
- Fisk 2005: w publikacji tej raportowane są maksymalne wartości użyteczności spośród odnalezionych badań przeprowadzonych z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D; w analizie przyjęto takie same wartości dla postaci RRMS i SPMS;
- Fogarty 2013: w publikacji tej raportowane są minimalne wartości użyteczności spośród odnalezionych badań przeprowadzonych z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D; w analizie przyjęto takie same wartości dla postaci RRMS i SPMS.

W poniższej tabeli zestawiono dane przyjęte w analizie.

Tabela 28.
Użyteczności EQ-5D stanów zdrowia w zależności od zaawansowania choroby – dane przyjęte w analizie

Postać choroby	Punktacja w skali EDSS									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Analiza podstawowa – Orme 2007										
RRMS	0,870	0,799	0,705	0,574	0,610	0,518	0,460 ^a	0,297	-0,049	-0,195
SPMS	- ^c	0,754	0,660	0,529	0,565	0,473	0,415	0,252	-0,094	-0,240
Analiza wrażliwości – Selmaj 2017										
RRMS	0,927	0,880	0,819	0,738	0,758	0,670	0,667	0,616	0,327	0,030
SPMS	- ^c	0,880	0,819	0,738	0,758	0,670	0,667	0,616	0,327	0,030
Analiza wrażliwości – Fisk 2005										
RRMS	0,79 ^b	0,79	0,72	0,69	0,71	0,66	0,63	0,45	0,04	0,09
SPMS	- ^c	0,79	0,72	0,69	0,71	0,66	0,63	0,45	0,04	0,09
Analiza wrażliwości – Fogarty 2013										
RRMS	0,88	0,80	0,75	0,67	0,61	0,54	0,46	0,31	-0,09	-0,22
SPMS	- ^c	0,80	0,75	0,67	0,61	0,54	0,46	0,31	-0,09	-0,22

a) wyznaczono jako średnią wartość użyteczności dla punktacji 6 i 6,5 EDSS; b) założono, że użyteczność EDSS 0 jest równa użyteczności EDSS 1; c) w modelu ekonomicznym dla postaci SPMS nie ma stanu zdrowia EDSS = 0

3.6.2. Rzuty choroby

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

W celu określenia wartości spadku użyteczności u pacjentów z rzutem choroby, w analizie uwzględniono wyniki z badań odnalezionych w wyniku przeprowadzonego przeszukania, w których jakość życia pacjentów z rzutem mierzona była z użyciem kwestionariusza EQ-5D.

Sposób oszacowania spadku użyteczności w trakcie rzutu w odnalezionych badaniach był następujący:

- porównano użyteczności w grupie pacjentów z rzutami w ostatnich 3 miesiącach, ostatnim roku lub ostatnich dwóch latach z użytecznościami w grupie pacjentów, u których nie wystąpiły rzuty,
- od użyteczności pacjentów w stanie stabilnej choroby odjęto użyteczność pacjentów będących w stanie rzutu,
- porównano użyteczności w grupie pacjentów, u których wystąpiły przynajmniej 2 rzuty z użytecznościami w grupie pacjentów, u której nie wystąpiły rzuty.

W poniższej tabeli zestawiono wszystkie dane dotyczące spadków użyteczności związanych z wystąpieniem rzutu.

Tabela 29.
Spadki użyteczności w trakcie rzutu według odnalezionych badań

Publikacja	N	Spadek użyteczności w trakcie rzutu
Afolabi 2017 [80]	1184	0,100
Goodwin 2015 [81]	1403	0,105
Hawton 2016 [62]	1441	0,076
Hemmett 2004 [82]	704	0,080
Henriksson 2001 [77]	413	0,064
Kappos 2014 [83]	1189	0,040
Kita 2014 [84]	1307	0,040
Kobelt 2000 [64]	413	0,021
Kobelt 2004 [85]	1631	0,094
Oleen-Burkey 2012 [86]	711	0,090
Orme 2007 [56]	727	0,071
Parkin 2000 [67]	96	0,468
Pentek 2012 [66]	66	0,040
Phillips 2016 [87]	600	0,100
Ruutinen 2016 [71]	553	0,134
Versteegh 2016 [74]	1295	0,090

Najniższa wartość spadku użyteczności została zaraportowana wśród pacjentów z publikacji Kobelt 2000 (0,021). Najwyższy spadek użyteczności odnotowano wśród pacjentów z publikacji Parkin 2000 (0,468), charakteryzowało się ono niewielką liczbą pacjentów. W pozostałych badaniach spadek użyteczności oscylował od 0,040 do 0,134.

Do analizy podstawowej wykorzystano dane pochodzące z badania Orme 2007, z której pochodzą wartości użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w oparciu o EDSS. W celu pokazania możliwie szerokiego wpływu zmiany wartości spadku użyteczności spowodowanego rzutem choroby na wyniki analizy w ramach analizy wrażliwości wykorzystano wyniki dla minimalnej i maksymalnej wartości tego parametru. W związku ze znacznie odstającą wartością z badania Parkin 2000, została ona pominięta i jako wartość maksymalną przyjęto tą pochodzącą z publikacji Ruutinen 2016 (0,134).

Zestawienie wartości wykorzystanych w analizie podstawowej i analizach wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30.
Spadki użyteczności w trakcie rzutu uwzględnione w analizie

Scenariusz	Spadek użyteczności w trakcie rzutu
Analiza podstawowa	0,071
Analiza wrażliwości – minimalna wartość	0,021
Analiza wrażliwości – maksymalna wartość	0,134

3.6.3. Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi

Wraz z ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych w modelu uwzględniono również wiążący się z nimi spadek użyteczności. W tym celu wykorzystano dane zaimplementowane w oryginalnym modelu [88], których podstawowym źródłem danych są analizy przedłożone NICE [89–91]. Dane te obejmują spadki użyteczności dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz czas ich trwania w zależności od stopnia nasilenia – łagodnego lub ciężkiego. Na podstawie informacji dostępnych w modelu oryginalnym wyznaczono spadek użyteczności w ciągu roku (Tabela 31).

Tabela 31.
Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi [88]

Zdarzenie niepożądane	Łagodne		Ciężkie			Źródło danych	
	Spadek użyteczności	Czas trwania [dni]	Spadek użyteczności w ciągu roku	Spadek użyteczności	Czas trwania [dni]		Spadek użyteczności w ciągu roku
Zwiększony poziom ALT	0,0000	28	0,0000	0,0000	28	0,0000	TA441*
Zwiększony poziom AST	0,0000	28	0,0000	0,0000	28	0,0000	Założenie: tak jak dla zwiększonego poziomu ALT
Wypadanie włosów	0,0000	193	0,0000	0,0070	193	0,0037	Travis 2018 [92], TA303 [89]
Ból pleców	0,2500	10,5	0,0072	0,5000	24,5	0,0336	TA533 [90]
Depresja	0,1650	75	0,0339	0,5600	365	0,5600	TA533 [90]
Biegunka	0,0000	10,5	0,0000	0,0000	24,5	0,0000	Mauskopf 2016 [15]
Zawroty głowy	0,0000	7	0,0000	0,0000	14	0,0000	TA441*
Duszności	0,0000	1	0,0000	0,1244	1	0,0003	Czas trwania: założenie; Spadek użyteczności: Soini 2017 [93]
Zmęczenie	0,0000	183	0,0000	0,0000	183	0,0000	TA533 [90]
Ból głowy	0,1400	10,5	0,0040	0,4930	24,5	0,0331	TA533 [90]
Nadciśnienie	0,0000	365	0,0000	0,0300	365	0,0300	Paracha 2018 [94]
Nudności	0,0000	10,5	0,0000	0,0000	24,5	0,0000	Mauskopf 2016 [15]
Zapalenie nosogardzieli	0,0000	7	0,0000	0,0000	14	0,0000	TA624 [91]

Zdarzenie niepożądane	Łagodne			Ciężkie			Źródło danych
	Spadek użyteczności	Czas trwania [dni]	Spadek użyteczności w ciągu roku	Spadek użyteczności	Czas trwania [dni]	Spadek użyteczności w ciągu roku	
Zakażenie dróg moczowych	0,1000	5	0,0014	0,1000	5	0,0014	TA533 [90]
Zakażenie górnych dróg oddechowych	0,2000	7	0,0038	0,2000	14	0,0077	TA533 [90]

* NICE (2015) Technology Appraisal ID827 Committee papers. Daclizumab for treating relapsing-remitting multiple sclerosis.- aktualnie brak dostępu do dokumentu na stronie NICE z uwagi na wycofanie daklizumabu z obrotu

3.6.4. Spadki użyteczności stanu zdrowia opiekunów chorych z SM

Dodatkowo w analizie uwzględniono wpływ niesprawności pacjentów z SM na jakość życia ich opiekunów. W związku z tym wyznaczone w analizie różnice QALY dotyczą wpływu ocenianych interwencji zarówno na pacjentów, jak i ich opiekunów.

Spadki użyteczności opiekunów pacjentów z SM w analizie podstawowej przyjęto na podstawie danych z publikacji Acaster 2013 [95] zgodnie z założeniami modelu globalnego, w ramach którego określono, że jest to najbardziej aktualne źródło danych dotyczących jakości życia opiekunów osób chorych na SM. W badaniu tym wartości użyteczności dla opiekunów oszacowano na podstawie regresji, która z kolei została wyznaczona na podstawie danych uzyskanych z przekrojowego badania obserwacyjnego 200 opiekunów chorych na SM i dobranych do nich grup kontrolnych. To samo źródło danych zostało wykorzystane w ostatnich analizach przedłożonych NICE dotyczących terapii SM [91, 96]. Brak jest danych przemawiających za zróżnicowaniem spadków użyteczności opiekunów pacjentów względem typu SM, w związku z czym przyjęto, że spadki te są takie same dla RRMS i SPMS. Wyznaczone spadki użyteczności zastosowano w analizie podstawowej z perspektywy społecznej (Tabela 32).

Tabela 32.
Spadki użyteczności opiekunów pacjentów z MS w zależności od stopnia niesprawności chorego na podst. publikacji Acaster 2013 [95] – analiza podstawowa, perspektywa społeczna

Typ SM	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
RRMS	0,002	0,002	0,045	0,045	0,142	0,160	0,173	0,030	0,095	0,095
SPMS	nd	0,002	0,045	0,045	0,142	0,160	0,173	0,030	0,095	0,095

nd – nie dotyczy

W ramach analizy wrażliwości (scenariusz 12a) testowano alternatywne dane z publikacji Gani 2008 [97], która dotyczy analizy ekonomicznej dla natalizumabu w terapii pacjentów z RRMS. Spadki użyteczności związane z opieką nad pacjentem z SM raportowane w publikacji Gani 2008 zostały wyznaczone na podstawie maksymalnego spadku użyteczności opiekunów pacjentów z chorobą Alzheimera wynoszącego 0,14, który następnie ważono dla poszczególnych stopni niesprawności w skali EDSS przy użyciu liczby godzin niepłatnej opieki określonych w ramach brytyjskiego badania

obciążenia chorobą *UK MS burden-of-illness survey* z 2005 roku. Spadki użyteczności wyznaczone w ramach analizy Gani 2008 odnoszą się do opiekunów pacjentów z SM ogółem, bez rozróżniania typu choroby. W związku z czym przyjęto, że spadki te są jednakowe dla RRMS i SPMS (Tabela 33).

Tabela 33.
Spadki użyteczności opiekunów pacjentów z MS w zależności od stopnia niesprawności chorego na podst. publikacji Gani 2008 [97] – analiza wrażliwości, scenariusz 12a

Typ SM	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
RRMS	0,00	0,00	0,00	0,01	0,01	0,02	0,03	0,05	0,11	0,14
SPMS	nd	0,00	0,00	0,01	0,01	0,02	0,03	0,05	0,11	0,14

nd – nie dotyczy

W ramach analizy wrażliwości (scenariusz 12b) rozważono brak uwzględnienia spadków użyteczności opiekunów pacjentów z MS w obliczeniach z perspektywy społecznej.

3.7. Koszty

W analizie uwzględniono koszty ponoszone przez płatnika publicznego oraz pacjentów wyróżniając następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków i monitorowania terapii,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych
- koszty niepełnosprawności,
- koszty związane z występowaniem rzutów choroby.

Uwzględniono zarówno bezpośrednie koszty medyczne, jak i koszty bezpośrednie niemedyczne oraz koszty pośrednie (w perspektywie społecznej). Zestawienie kosztów uwzględnionych w niniejszej analizie w poszczególnych perspektywach przedstawiono w rozdz. 3.7.7.

3.7.1. Koszt leków

3.7.1.1. KOSZT PONESIMODU

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

3.7.1.2. KOSZTY KOMPARATORÓW

W poniższej tabeli zestawiono refundowane preparaty wraz z listą dostępnych opakowań oraz wskazaniem ich cen z wykazu leków refundowanych.

Tabela 36.
Preparaty refundowane w ramach PL B.29

Substancja (droga podania)	Nazwa produktu	Zawartość opak.	Rodzaj opak.	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania
INFB-1a (i.m.)	Avonex	30 mcg x 4 amp.	docelowe	3 075,11 zł	3 075,11 zł
		30 mcg/0,5 ml x 4 wstrz.		3 075,11 zł	3 075,11 zł
INFB-1a (s.c.)	Rebif	44 mcg/0,5 ml x 12 amp. po 0,5 ml	docelowe	4 048,38 zł	4 048,38 zł

Substancja (droga podania)	Nazwa produktu	Zawartość opak.	Rodzaj opak.	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania
		44 mcg/0,5 ml x 4 wkł. po 1,5 ml		4 048,38 zł	4 048,38 zł
INFB-1b (s.c.)	Betaferon	300 mcg* x 15 zest.	docelowe	2807,78 zł	2807,78 zł
peg-IFNB-1a (s.c.)	Plegridy	63 mcg + 94 mcg (2 amp.-strz. po 0,5 ml)	startowe	3 228,88 zł	2027,74 zł
		63 mcg + 94 mcg (2 wstrz. po 0,5 ml)		3 228,88 zł	2027,74 zł
		125 mcg x 2 amp.-strz. po 0,5 ml	docelowe	3 228,88 zł	3 228,88 zł
		125 mcg x 2 wstrz. po 0,5 ml		3 228,88 zł	3 228,88 zł
DMF (p.o.)	Tecfidera	120 mg x 14 kaps.	startowe	1 072,76 zł	1 072,76 zł
		240 mg x 56 kaps.	docelowe	4 291,06 zł	4 291,06 zł
GA (s.c.)	Copaxone	20 mg/ml x 28 amp.-strz. po 1 ml	docelowe	3 402,00 zł	2 447,17 zł
		40 mg/ml x 12 amp.-strz. po 1 ml		3 685,50 zł	2 097,57 zł
	Remurel	20 mg/ml x 28 amp.-strz. po 1 ml		2 447,17 zł	2 447,17 zł
		40 mg/ml x 12 amp.-strz. po 1 ml		2 097,90 zł	2 097,57 zł
TERI (p.o.)	Aubagio	14 mg x 28 tabl.	docelowe	3 141,18 zł	3 141,18 zł

* Produkt Betaferon zawiera w kalkulowany 20% nadmiar

W analizie nie uwzględniono cen komparatorów wyznaczonych na podstawie wykazu leków refundowanych. Określono wyłącznie realne ceny leków, które wyznaczono na podstawie danych z komunikatu DGL NFZ lub danych z odnalezionych przetargów na zakup leków.

W opublikowanym w dniu 29.11.2021 r. komunikacie DGL dotyczącym średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [98] odnaleziono dane dla octanu glatirameru. Najnowsze dane z przytoczonego komunikatu DGL dotyczą września 2021 roku – średni koszt GA dla tego miesiąca to 1,57 zł/mg.

Tabela 37.
Koszt substancji GA na podstawie danych DGL

Kod świadczenia	Substancja czynna	Jednostka	Koszt jednostki
5.08.09.0000026	Octan glatirameru	1 mg	1,57 zł

GA może być stosowany w ramach dwóch schematów dawkowania:

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

Z uwagi na sposób raportowania danych w komunikatach DGL, określenie realnych cen jednostkowych dla poszczególnych opakowań GA jest niemożliwe. W związku z czym w obliczeniach przyjęto, że koszty jednostkowe dla obu wielkości opakowań są jednakowe. W celu wyznaczenia średniego rocznego kosztu przeanalizowano dostępne dane sprzedażowe za lata 2016-2019, zgodnie z którymi zużycie opakowań zawierających dawkę 20 mg wykazuje trend spadkowy (Tabela 38). Udział schematu dawkowania zakładającego codzienne przyjęcie 20 mg GA określono na podstawie

danych za rok 2019 (obejmujące okres styczeń – marzec 2019 roku), jako, że są to najnowsze dostępne dane w tym zakresie.

Tabela 38.
Liczba sprzedanych opakowań GA na podst. danych sprzedażowych NFZ

Wielkość opak.	Nazwa produktu	2016	2017	2018	2019*
20 mg x 12	Copaxone	7749	1058	312	38
	Remurel	0	129	396	89
	Razem, n (%)	7749 (35,0%)	1186 (5,2%)	708 (2,9%)	127 (2,3%)
40 mg x 28	Copaxone	14373	21744	22893	4179
	Remurel	0	0	477	1130
	Razem, n (%)	14373 (65,0%)	21744 (94,8%)	23370 (97,1%)	5309 (97,7%)

* Dane niepełne za okres styczeń-marzec

Roczny koszt terapii z zastosowaniem GA wyznaczono jako średni koszt leczenia z zastosowaniem dostępnych wielkości opakowań ważony udziałami w sprzedaży tych opakowań na 9 864,02 zł.

Tabela 39.
Roczne koszty terapii z zastosowaniem GA

Wielkość opak.	Średni koszt opak.	Liczba dawek w opak.	Koszt dawki / podanie	Liczba podań / rok*	Koszt roczny	Udział opak.	Średni roczny koszt terapii
20 mg x 28	878,79 zł**	28	31,39 zł	365,3	11 463,46 zł	2,3%	9 864,02 zł
40 mg x 12	753,25 zł**	12	62,77 zł	156,5	9 825,82 zł	97,7%	

* Wyznaczone przy założeniu, że 1 rok = 365,25 dnia

** Wyznaczone na podstawie średniego kosztu GA raportowanego w komunikacie DGL (Tabela 37)

Koszty pozostałych leków określono na podstawie danych z odnalezionych przetargów. Uwzględniając, że 1 września 2020 roku przedłużono decyzje refundacyjne dla większości komparatorów, co skutkowało obniżeniem cen oficjalnych tych leków, przyjęto, że obniżce uległy również ceny realne. W związku z tym w analizie uwzględniono jedynie koszty z przetargów, które rozstrzygnięte były po 1 września 2020 roku. Średnią cenę za opakowanie obliczono jako średnią ważoną liczbą zamówionych opakowań leku w pojedynczych przetargach. W poniższej tabeli zestawiono dane z odnalezionych przetargów.

Tabela 40.
Ceny substancji na podstawie odnalezionych przetargów

Zamawiający	Opak.	Liczba opak.	Wartość zamówienia	Koszt opak.	Źródło
TERI					
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. J. Gromkowskiego	14 mg	80	144 000,29 zł	1 800,00 zł	[99]
Zespół Opieki Zdrowotnej w Końskich	14 mg	384	691 201,38 zł	1 800,00 zł	[100]
Zespół Opieki Zdrowotnej w Suchej Beskidzkiej	14 mg	24	43 200,09 zł	1 800,00 zł	[101]

Zamawiający	Opak.	Liczba opak.	Wartość zamówienia	Koszt opak.	Źródło
INFB-1a 30 mcg IM					
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. J. Gromkowskiego	30 mcg	120	223 439 zł	1 862,00 zł	[99]
Zespół Opieki Zdrowotnej w Końskich	30 mcg	36	67 030,68 zł	1 861,96 zł	[100]
Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej – Centralny Szpital Weteranów	30 mcg	360	620 665,20 zł	1 724,07 zł	[102]
INFB-1a 44 mcg SC					
Regionalny Szpital Specjalistyczny im. dr Władysława Biegańskiego	44 mcg	200	451 411,92 zł	2 257,06 zł	[103]
Zespół Opieki Zdrowotnej w Końskich	44 mcg	180	393 300 zł	2 185,00 zł	[100]
IFNB-1b 250 mcg SC					
Zespół Opieki Zdrowotnej w Suchoj Beskidzkiej	300 mcg / 1,2 ml	340	703 922,40 zł	2 070,36 zł	[101]
Zespół Opieki Zdrowotnej w Końskich	300 mcg / 1,2 ml	264	543 153,60 zł	2 057,40 zł	[100]
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. J. Gromkowskiego	250 mcg / 1 ml	200	415 584,00 zł	2 077,92 zł	[99]
Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej – Centralny Szpital Weteranów	300 mcg / 1,2 ml	400	767 600,00 zł	1 919,00 zł	[102]
4. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SP ZOZ	300 mcg / 1,2 ml	660	1 370 001,60 zł	2 075,76 zł	[104]
PegIFNB-1a 125 mcg SC					
Zespół Opieki Zdrowotnej w Końskich	125 mcg	300	570 360 zł	1 901,20 zł	[100]
Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej – Centralny Szpital Weteranów	63+94 mcg # 125 mcg	12 # 60	136 886 zł	1 901,20 zł	[102]
DMF 120 mg PO					
Zespół Opieki Zdrowotnej w Końskich	120	20	9 702,07 zł	485,10 zł	[100]
DMF 240 mg PO					
Zespół Opieki Zdrowotnej w Końskich	240 mg	720	1 397 091 zł	1 940,40 zł	[100]
Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej – Centralny Szpital Weteranów	240 mg	1300	2 522 525,76 zł	1 940,40 zł	[102]
4. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SP ZOZ	240 mg	1 162	2 254 263,99 zł	1 940,40 zł	[104]

W przypadku peg-IFNB-1a oraz DMF refundowane są opakowania startowe zawierające dawkę wymaganą dla okresu indukcji, w trakcie którego pacjenci stopniowo zwiększają dawkę aż do osiągnięcia dawki docelowej. Okres indukcji w przypadku peg-IFNB-1a obejmuje 2 pierwsze podania, w przypadku DMF – 14 podań leku w ciągu pierwszych 7 dni terapii. Jednocześnie z uwagi na brak różnic w koszcie dawki na podanie między opakowaniem startowym i docelowym, koszty 1. i 2. roku leczenia są takie same.

Tabela 41.
Roczne koszty terapii z zastosowaniem pegIFNB-1a oraz DMF

Rodzaj opak.	Średni koszt opak.	Liczba dawek w opak.	Koszt dawki / podanie	Liczba podań*		Koszt roczny	
				1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
PegIFNB-1a							
Startowe (63 µg + 94 µg)	1 901,20 zł	2	950,60 zł	2	0	1 901,20 zł	0,00 zł
Docelowe (125 µg x 2)	1 901,20 zł	2	950,60 zł	24,1	26,1	22 899,27 zł	24 800,47 zł
Razem						24 800,47 zł	24 800,47 zł
DMF							
Startowe (120 mg x 14)	485,10 zł	14	34,65 zł	14	0	485,10 zł	0,00 zł
Docelowe (240 mg x 56)	1 940,40 zł	56	34,65 zł	716,5	730,5	24 826,77 zł	25 311,88 zł
Razem						25 311,88 zł	25 311,88 zł

* Wyznaczone przy założeniu, że 1 rok = 365,25 dnia

W przypadku pozostałych substancji czynnych refundowanych w ramach PL B.29 dostępne są wyłącznie opakowania docelowe, które zawierają jednakową liczbę jednostek substancji i są przeznaczone do stosowania w ramach wyłącznie jednego schematu dawkowania. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL dla INFB-1a IM, INFB-1a SC, IFNB-1b na początku leczenia można stopniowo zwiększać dawkę w celu umożliwienia rozwoju tachyfilaksji i zmniejszenia w ten sposób częstości występowania i nasilenia zdarzeń niepożądanych. Jednocześnie do celów dostosowania dawki na początkowym okresie leczenia przeznaczone są opakowania startowe, zawierające dawkę wymaganą w okresie indukcji. Opakowania te nie są jednak dostępne w refundacji w Polsce. Potencjalnie istnieje możliwość podziału dawki dostępnej w opakowaniu docelowym w sposób umożliwiający stopniowe dochodzenie do dawki docelowej. Wydaje się jednak, że w sytuacji, gdy lek jest aplikowany przez pacjenta samodzielnie lub z pomocą opiekuna, może to być utrudnione. W przypadku produktu leczniczego Avonex® (INFB-1a IM) podział dawki może być ułatwiony poprzez zastosowanie specjalnego zestawu do dostosowywania dawki AVOSTARTCLIP. Jednak zgodnie z ChPL niewykorzystana część dawki nie nadaje się do ponownego podania i należy ją wyrzucić. W związku z tym, mimo że podział dawki dostępnej w opakowaniu docelowym jest w tym przypadku prawdopodobny, wydaje się że koszty ponoszone przez płatnika publicznego są takie same, jak w przypadku podania dawki docelowej.

W konsekwencji powyższego w obliczeniach przyjęto, że w przypadku INFB-1a IM, INFB-1a SC, IFNB-1b oraz TERI dawka docelowa stosowana jest od pierwszego podania leku. Dostępne opakowania INFB-1a IM, INFB-1a SC oraz TERI wystarczają zatem na 28 dni (co oznacza, że w ciągu roku pacjent potrzebuje 13,04 opakowania), w przypadku IFNB-1b na 30 dni (12,18 opakowania / rok). Roczne koszty terapii z zastosowaniem TERI, INFB-1a IM, INFB-1a SC oraz IFNB-1b to odpowiednio 23 480,40 zł, 23 033,79 zł, 28 997,29 zł oraz 24 821,99 zł (Tabela 42).

Tabela 42.
Roczne koszty terapii z zastosowaniem TERI, INFB-1a IM, INFB-1a SC oraz IFNB-1b

Substancja	Średni koszt opak.	Liczba opak / rok*	Koszt roczny
TERI	1 800,00 zł	13,04	23 480,40 zł
INFB-1a IM	1 765,77 zł	13,04	23 033,79 zł
INFB-1a SC	2 222,93 zł	13,04	28 997,29 zł
IFNB-1b	2 038,77 zł	12,18	24 821,99 zł

* Wyznaczone przy założeniu, że 1 rok = 365,25 dnia

W poniższej tabeli zestawiono roczne koszty komparatorów uwzględnione w analizie.

Tabela 43.
Koszty komparatorów uwzględnione w analizie

Substancja	Koszt roczny	Źródło
GA	9 864,02 zł	Tabela 39
TERI	23 480,40 zł	Tabela 42
INFB-1a IM	23 033,79 zł	
INFB-1a SC	28 997,29 zł	
IFNB-1b	24 821,99 zł	
PegIFNB-1a	24 800,47 zł	Tabela 41
DMF	25 311,88 zł	

3.7.2. Koszt podania leków

Leki uwzględnione w analizie podawane są doustnie, podskórnie lub domięśniowo, co oznacza, że pacjent może stosować je samodzielnie. Koszt podania leku związany jest z koniecznością odbycia wizyt ambulatoryjnych, w ramach których pacjentowi zostaje wydany zapas leku. Od 1 września 2019 roku możliwe jest rozliczanie świadczeń ambulatoryjnych w programie B.29 w ramach nowego typu wizyty rozliczanej raz na 3 miesiące, której koszt stanowi 3-krotność kosztu pojedynczej wizyty. W analizie przyjęto, zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej dla okrelizumabu [25], że w ciągu roku odbywać się będą 4 takie wizyty ambulatoryjne (co oznacza, że na jednej wizycie lekarz wydaje pacjentowi trzymiesięczny zapas leku). Zgodnie z danymi NFZ [105] przyjęcie pacjenta raz na 3 miesiące w było najczęściej rozliczanym świadczeniem związanym z wykonaniem PL B.29 w 1. półroczu 2021 roku. Koszt podania leków określono na podstawie zarządzenia Nr 190/2021/DGL Prezesa NFZ z 26 listopada 2021 roku [106] (Tabela 44).

Tabela 44.
Świadczenie związane z podaniem leku

Kod procedury	Nazwa procedury	Punkty	Cena punktu	Koszt jednostkowy
5.08.07.0000026	Przyjęcie pacjenta raz na 3 miesiące w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	324,48	1,00 zł	324,48 zł

W poniższej tabeli przedstawiono koszt podania leków uwzględnionych w analizie. Jest on taki sam dla każdego z uwzględnionych leków.

Tabela 45.
Koszt podania leków uwzględnionych w analizie

Liczba świadczeń na rok	Koszt jednorazowy	Roczny koszt podania leków
4 wizyty ambulatoryjne	324,48 zł	1 297,92 zł

3.7.3. Koszt monitorowania leczenia

Koszty monitorowania terapii określono na podstawie zarządzenia Nr 190/2021/DGL Prezesa NFZ z 26 listopada 2021 roku [106]. Dane przyjęte w analizie zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 46.
Koszty monitorowania terapii

Kod procedury	Nazwa procedury	Punkty	Cena punktu	Koszt roczny
5.08.08.0000036	Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego	1671	1,00 zł	1 671,00 zł

3.7.4. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Przyjęto, że koszt leczenia zdarzeń niepożądanych jest równy co najmniej kosztowi świadczenia specjalistycznego 1-typu W11 wycenionego zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 129/2021/DSOZ [107] (Tabela 47). Ponadto założono, że leczenie ciężkich zdarzeń niepożądanych wiąże się z hospitalizacją pacjenta. Hospitalizacje wyceniono zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 55/2021/DSOZ Prezesa NFZ [108] (Tabela 48). Wyjątek stanowią depresja, biegunka oraz nudności w stopniu ciężkim. Jako że nie ma możliwości wiarygodnego oszacowania kosztów leczenia tych zdarzeń niepożądanych na podstawie hospitalizacji rozliczanych w ramach JGP, w obliczeniach przyjęto, że są one równe kosztowi świadczenia specjalistycznego 2-typu W12 (Tabela 47).

Tabela 47.
Koszty leczenia ambulatoryjnego [107]

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy świadczeń	Koszt NFZ
W11	5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44 zł
W12	5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75 zł

Tabela 48.
Koszty hospitalizacji związane z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi [108]

Zdarzenie niepożądane	Grupa JGP		Koszt NFZ
	Kod grupy	Nazwa grupy	
Zwiększony poziom ALT	G16	Ostre choroby wątroby	3 425 zł
Zwiększony poziom AST	G16	Ostre choroby wątroby	3 425 zł
Ból pleców	A87	Inne choroby układu nerwowego	1 830 zł
Zawroty głowy	A33	Zaburzenia równowagi	1 949 zł
Duszności	D37F*	Inne choroby układu oddechowego < 66 r.ż.	2 126 zł
Ból głowy	A59	Bóle głowy	1 712 zł
Nadciśnienie	E88	Nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.	1 559 zł
Zakażenie dróg moczowych	L07	Zakażenia nerek lub dróg moczowych	1 417 zł
Zakażenie górnych dróg oddechowych	C57	Inne choroby gardła, uszu i nosa	1 299 zł

* W oszacowaniu kosztów związanych z leczeniem duszności pominięto grupę D37E – Inne choroby układu oddechowego > 65 r.ż. z uwagi na fakt, że zgodnie z danymi NFZ w programie lekowym B.29 w roku 2019 pacjenci w wieku > 60 lat stanowili zaledwie 5% leczonej populacji [109]

3.7.5. Koszt niepełnosprawności

W celu określenia kosztów związanych z niesprawnością dla chorych ze stwardnieniem rozsianym wykorzystano publikację Szmurło 2014 [110] oraz Selmaj 2017 [7]. Koszty w tych badaniach zostały wyznaczone odpowiednio w roku 2012 i 2015. W niniejszej analizie uwzględniono te koszty po dokonaniu ich aktualizacji uwzględniającej:

- dla kosztów płatnika i pacjenta wartości wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem na rok 2020,
- dla kosztów społecznych dane dotyczące przeciętnych wynagrodzeń na rok 2020 oraz kosztów transportu.

W analizie przyjęto takie same koszty niesprawności dla postaci RRMS i SPMS, ponieważ nie odnaleziono danych pozwalających na ich rozróżnienie. Takie założenie jest założeniem konserwatywnym.

W poniższych tabelach zestawiono dane, na podstawie których dostosowano ceny wyznaczone na podstawie prac Selmaj 2017 i Szmurło 2014 do cen w roku 2020. Publikowane przez GUS dane dotyczące wynagrodzeń określają wynagrodzenia brutto. Na potrzeby obliczeń obliczono koszty

ponoszone przez pracodawcę. Przeliczeń dokonano w wykorzystaniem ogólnodostępnych kalkulatorów wynagrodzeń. Koszt transportu regulowany jest rozporządzeniem Ministra transportu, a ostatnie rozporządzenie w tej sprawie opublikowano w 2007 roku. Przyjęto, że koszt związany z transportem w tych dwóch badaniach jest aktualny.

Tabela 49.
Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 2012–2020 na podstawie danych GUS

Lata	Wartość wskaźnika (poprzedni / bazowy rok = 100)	
	Ogółem	Zdrowie
2012 → 2013	100,9	101,8
2013 → 2014	100,0	100,2
2014 → 2015	99,1	101,9
2015 → 2016	99,4	99,2
2016 → 2017	102,0	101,2
2017 → 2018	101,6	102,0
2018 → 2019	102,3	103,2
2019 → 2020	103,4	104,8
2015 → 2020 ^a	109,0	110,7
2012 → 2020 ^a	109,0	115,1

a) obliczenia własne

Tabela 50.
Wartość przeciętnych wynagrodzeń w roku 2012, 2015 i 2020 oraz obliczone na tej podstawie wskaźniki zmiany

Rok	Wynagrodzenie średnie		Wynagrodzenie w sektorze opieki zdrowotnej i pomocy społecznej	
	brutto	koszt pracodawcy	brutto	koszt pracodawcy
2012	3 521,67 zł	4 243,90 zł	3 361,28 zł	4 050,61 zł
2015	3 899,78 zł	4 704,80 zł	3 641,54 zł	4 393,24 zł
2020	5 167,47 zł	6 225,78 zł	5 371,73 zł	6 471,86 zł
zmiana 2012 → 2020 ^a	114,92	146,70	113,65	159,77
zmiana 2015 → 2020 ^b	132,51	132,33	147,51	147,31

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

Selmaj 2017 [7]

W pracy Selmaj 2017 przedstawiono wyniki dla grupy 411 chorych z Polski, pochodzące z badania przeprowadzonego w 2015 roku w państwach Europy, które miało na celu określenie zużycia zasobów, obecności na rynku pracy oraz zbadanie jakości życia chorych ze stwardnieniem rozsianym.

Analiza kosztów związanych z niesprawnością uwzględniała następujące kategorie:

- koszty ponoszone przez płatnika i pacjentów, w ramach których określono:

- koszt hospitalizacji, na który składa się koszt pojedynczych hospitalizacji (z przyczyn neurologicznych lub dowolnych innych) oraz rehabilitacji,
- koszt opieki ambulatoryjnej, na który składa się koszt wizyt lekarskich, badań laboratoryjnych i leków innych niż leki z grupy DMT,
- inne koszty bezpośrednie niemedyce lub koszty pośrednie (koszty społeczne), w ramach których określono:
 - koszt opieki formalnej, na który składa się koszt opieki domowej przez profesjonalną pielęgniarkę lub rodzinę oraz koszt transportu,
 - koszt opieki nieformalnej,
 - koszt zakupu wyposażenia medycznego,
 - koszt krótkoterminowych zwolnień lekarskich,
 - koszt wcześniejszych emerytur.

Wyznaczone w badaniu koszty są aktualne na rok 2015 i do ich obliczenia użyto danych z katalogów NFZ, wykazu leków refundowanych oraz danych o wynagrodzeniach prezentowanych przez GUS. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki obliczeń uzyskanych przez autorów badania Selmaj 2017. Koszty określono dla 11 stanów zdrowia w skali EDSS od 0 do 9 oraz dla stanu EDSS = 6,5. W niniejszej analizie przyjęto, że koszt stanu zdrowia EDSS = 6 jest równy średniemu kosztowi stanów EDSS = 6 oraz EDSS = 6,5. Przedstawiono osobne wartości dla kategorii kosztowych z perspektywy NFZ + pacjent (Tabela 51) oraz z perspektywy społecznej (Tabela 52).

Tabela 51.
Roczne koszty związane z niesprawnością ponoszone przez płatnika i pacjentów – dane z badania Selmaj 2017 [zł]

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

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

Tabela 52.
Społeczne koszty niesprawności (roczne) – dane z badania Selmaj 2017 [zł]

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

Kategoria / EDSS	0	1	2	3	4	5	6 ^a	7	8	9
Wcześniejsze emerytury	0	1 558	3 338	11 127	17 580	17 358	34 604	37 608	42 948	53 408

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

Powyższe wartości dostosowano do aktualnych cen wykorzystując dane GUS. Dla kosztów ponoszonych przez płatnika i pacjenta przypisano wskaźnik zmiany cen dla towarów i usług związanych ze zdrowiem równy 110,7.

W analizie ekonomicznej konieczne jest wyznaczenie osobno kosztu przypadającego na płatnika publicznego oraz pacjentów. Na podstawie badania Selmaj 2017 nie udało się wyróżnić tych kosztów. Dane umożliwiające takie rozróżnienie znajdują się w badaniu Szmurło 2014. Na jego podstawie przyjęto, że w zależności od stanu zdrowia chorego koszt płatnika publicznego stanowi od 100% do 76% wszystkich kosztów niesprawności ponoszonych z perspektywy wspólnej płatnika i pacjenta. W Tabeli 57 przedstawiono dokładne wartości, na podstawie których przyjęto odpowiednie odsetki.

W poniższej tabeli przedstawiono zaktualizowane wartości parametrów kosztowych związanych z leczeniem niesprawności ponoszonych przez płatnika publicznego i pacjentów.

Tabela 53.
Koszty niesprawności ponoszone przez płatnika i pacjentów – dane w analizie ekonomicznej na podstawie Selmaj 2017 [zł]

Kategoria / EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Koszt roczny, w tym	5 175	7 886	7 147	8 889	12 363	12 938	11 895	7 952	7 520	13 381
Koszt płatnika	100%	100%	100%	84%	96%	91%	94%	95%	76%	81%
	5 175	7 886	7 147	10 596	12 815	14 293	12 692	8 379	9 858	16 511

Społeczne koszty związane z niesprawnością zostały zaktualizowane do cen obecnych z wykorzystaniem następujących wskaźników i indeksów cen:

- dla kosztu opieki formalnej obliczono średnią ważoną wartości wskaźnika zmiany cen, biorąc pod uwagę, że na koszt ten składają się koszty opieki, którym przypisany jest koszt pracodawcy w sektorze opieki zdrowotnej i pomocy społecznej (147,31% zmiana) oraz koszt transportu (brak zmiany); odpowiednie wagi przypisano na podstawie szczegółowych danych z publikacji Selmaj 2017, dotyczących liczby osób korzystających z poszczególnych form opieki i transportu i uzyskano wartość,
- dla kosztu opieki nieformalnej – koszt netto przy uwzględnieniu średnich wynagrodzeń (132,5% zmiana),
- dla wyposażenia medycznego – wskaźnik średniej zmiany cen (109% zmiana),
- dla zwolnień lekarskich i wcześniejszych emerytur – koszt pracodawcy przy uwzględnieniu średnich wynagrodzeń (132,33% zmiana).

W poniższej tabeli zestawiono zaktualizowane wartości parametrów kosztowych związanych z leczeniem niesprawności z perspektywy społecznej.

Tabela 54.
Społeczne koszty związane z niesprawnością – zaktualizowane dane z publikacji Selmaj 2017 [zł]

Kategoria / EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Koszt roczny	6 060	14 020	16 521	34 751	43 117	49 156	72 320	79 942	104 113	180 616

W niniejszej analizie koszty z perspektywy społecznej, przyjęto jako różnica kosztów społecznych zaktualizowanych na podstawie publikacji Selmaj 2017 a kosztami z perspektywy NFZ + pacjent. Społeczne koszty związane z niesprawnością wykorzystane w analizie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 55.
Społeczne koszty związane z niesprawnością – dane w analizie ekonomicznej

Kategoria / EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Koszt roczny	885	6 134	9 375	24 155	30 303	34 863	59 628	71 563	94 255	164 104

Szmurło 2014 [110]

Autorzy badania Szmurło 2014 oszacowali m.in. koszt związany z niesprawnością u chorych ze stwardnieniem rozsianym w Polsce poprzez przypisanie kosztów jednostkowych dla szczegółowych danych o zużyciu zasobów przez chorych ze stwardnieniem rozsianym z rejestru czeskiego. Do wyceny świadczeń wykorzystane zostały dane o kosztach jednostkowych poszczególnych świadczeń w 2012 roku.

W badaniu Szmurło 2014 wyniki wyrażone w EUR przeliczono na wyniki w polskich złotych przy zastosowaniu wskazanego w publikacji źródłowej kursy, tj. 1 EUR = 4,1 zł. W analizie kosztów uwzględniono:

- bezpośrednie koszty medyczne: koszty hospitalizacji, opieki ambulatoryjnej, badań diagnostycznych, opieki domowej, koszty leków oraz koszty zakupu urządzeń medycznych,
- bezpośrednie koszty niemedyczne: koszty transportu oraz pomocy społecznej,
- koszty pośrednie: koszty opieki nieformalnej, wcześniejszych rent i emerytur oraz krótkoterminowych zwolnień lekarskich.

W ramach badania obliczono koszty z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy społecznej (płatnik publiczny + pacjent + koszt społeczny). W poniższej tabeli przedstawiono dane z badania Szmurło 2014.

Tabela 56.
Koszty związane z niesprawnością w badaniu Szmurło 2014 [zł]

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

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

W badaniu Szmurło 2014 nie określono kosztów z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów. Przyjęto, że bezpośrednie koszty medyczne w tym badaniu określone jako koszty z perspektywy społecznej są równoznaczne z kosztami stanów zdrowia z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów (Tabela 57).

Tabela 57.
Koszty niesprawności z perspektywy NFZ oraz NFZ + pacjent z badania Szmurło 2014 [zł]

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

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

Wskaźniki zmian cen, na podstawie których dokonano aktualizacji parametrów kosztowych, wybrano w taki sposób, aby zachować zgodność z obliczeniami na podstawie badania Selmaj 2017.

Do dostosowania powyższych wartości do aktualnych cen wykorzystano dane GUS. Dla kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego i pacjenta przypisano wskaźnik zmiany cen dla towarów i usług związanych ze zdrowiem między rokiem 2012 a 2020 równy 115,1. W tabeli poniżej zestawiono zaktualizowane wartości parametrów kosztowych, które związane są z leczeniem niesprawności ponoszonych przez płatnika publicznego i pacjentów.

Tabela 58.
Koszty niesprawności z perspektywy NFZ oraz NFZ + pacjent – dane w analizie ekonomicznej na podstawie Szmurło 2014 [zł]

Perspektywa / EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
NFZ	2 265	2 761	3 087	3 662	4 781	3 875	6 834	19 232	24 910	34 977
NFZ + pacjent	2 265	2 761	3 087	4 366	4 956	4 281	7 292	20 266	32 655	43 161

Do aktualizacji kosztów związanych z niesprawnością wyłącznie z perspektywy społecznej, tj. kosztów bezpośrednich niemedycznych oraz kosztów pośrednich przeprowadzono obliczenia wykorzystujące następujące wskaźniki i indeksy cen:

- dla kosztów bezpośrednich niemedycznych obliczono średnią ważoną wskaźnika zmiany cen uwzględniając, że na koszt składają się koszty opieki społecznej oraz koszt; odpowiednie wagi przypisano wykorzystując dane dotyczące zużycia zasobów z publikacji Szmurło 2014.
- dla kosztów pośrednich koszt pracodawcy uwzględniając średnią wynagrodzeń.

W tabeli poniżej przedstawiono zaktualizowane wartości parametrów kosztowych związanych z leczeniem niesprawności z perspektywy społecznej.

Tabela 59.
Zaktualizowane społeczne koszty niesprawności – dane z badania Szmurło 2014 [zł]

Kategoria / EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Razem, w tym:	5 989	10 740	20 732	41 536	56 735	62 433	67 469	85 018	85 970	102 808
Bezpośrednie niemedyczne	480	545	1 016	1 034	1 725	2 364	3 647	11 928	13 162	22 223
Pośrednie	5 509	10 195	19 716	40 503	55 010	60 069	63 822	73 090	72 808	80 585

W niniejszej analizie koszty z perspektywy społecznej, przyjęto jako różnica kosztów społecznych zaktualizowanych na podstawie publikacji Selmaj 2017 a kosztami z perspektywy NFZ + pacjent. Społeczne koszty związane z niesprawnością wykorzystane w analizie wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 60.
Społeczne koszty związane z niesprawnością – dane w analizie ekonomicznej

Kategoria / EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Koszt roczny	5 989	10 740	20 732	41 536	56 735	62 433	67 469	85 018	85 970	102 808

Podsumowanie

W poniższej tabeli zestawiono podsumowanie przeprowadzonych obliczeń. W scenariuszu podstawowym wykorzystano dane obliczone na podstawie Selmaj 2017. Do przeprowadzenia analizy wrażliwości wykorzystano dane pochodzące z publikacji Szmurło 2014.

Tabela 61.
Koszty związane z niesprawnością – podsumowanie danych wykorzystanych w analizie ekonomicznej [zł]

EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Analiza podstawowa										
NFZ	5 175	7 886	7 147	8 889	12 363	12 938	11 895	7 952	7 520	13 381
NFZ + pacjent	5 175	7 886	7 147	10 596	12 815	14 293	12 692	8 379	9 858	16 511
Społeczna^a	885	6 134	9 375	24 155	30 303	34 863	59 628	71 563	94 255	164 104

EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Analiza wrażliwości										
NFZ	2 265	2 761	3 087	3 662	4 781	3 875	6 834	19 232	24 910	34 977
NFZ + pacjent	2 265	2 761	3 087	4 366	4 956	4 281	7 292	20 266	32 655	43 161
Spółeczna^a	5 989	10 740	20 732	41 536	56 735	62 433	67 469	85 018	85 970	102 808

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

3.7.6. Koszt rzutów choroby

Na podstawie badania Selmaj 2017 [7] oszacowano koszty związane z leczeniem rzutu choroby. W badaniu koszt rzutu obliczono jako różnicę kosztów w okresie 3 miesięcy generowanych przez chorych z epizodem rzutu choroby względem chorych, u których rzuty choroby nie wystąpiły. Uwzględniane dane zawierały informacje tylko od chorych, u których poziom niesprawności oceniano na nie więcej niż 6 punktów w skali EDSS. W oszacowaniu kosztów nie uwzględniono kategorii kosztowych, które nie są związane bezpośrednio z rzutami choroby.

Szczegółowe wyniki wraz ze wskazaniem poszczególnych kategorii kosztowych związanych z leczeniem rzutu choroby zestawiono w tabeli poniżej. Zgodnie z tymi oszacowaniami średni koszt związany z rzutem choroby wynosi 3 934 zł.

Tabela 62.
Koszty związane z leczeniem rzutu choroby na podstawie danych z badania Selmaj 2017

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

Do aktualizacji oszacowanego koszt rzutu na podstawie publikacji Selmaj 2017 wykorzystano następujące dane dotyczące:

- wartości wskaźnika cen towarów i usług związanych ze zdrowiem dla kategorii kosztowych płatnika oraz pacjenta,

- przeciętnego wynagrodzenia dla kategorii kosztowych społecznych.

Do oszacowania, jaka część ponoszonych kosztów przypada na pacjenta oraz na płatnika publicznego wykorzystano wyniki oszacowań uzyskanych na podstawie Szmurło 2014. W związku z tym, że prawdopodobieństwo rzutu choroby zmniejsza się wraz z postępującą niesprawnością, dla wyznaczonych odsetków wskazujących, jaka część kosztu przypada na płatnika publicznego, przypisano wagi, które przyjęto na podstawie danych o progresji choroby. Obliczono, że koszt leczenia rzutu przypadający na płatnika publicznego wynosi 92,35% całkowitego kosztu leczenia rzutu z perspektywy wspólnej. W poniższej tabeli zestawiono przyjęte w analizie podstawowej koszty rzutu na podstawie badania Selmaj 2017.

Tabela 63.
Koszty związane z leczeniem rzutu choroby – dane w analizie ekonomicznej; scenariusz podstawowy

Perspektywa	NFZ	NFZ + pacjent	Spółeczna
Koszt roczny	2 061	2 232	2 533

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu wyższego kosztu rzutu choroby, przy założeniu, że wszyscy chorzy, u których wystąpi rzut choroby, będą wymagać hospitalizacji. Przyjęto, że hospitalizacja pacjenta będzie rozliczana w ramach grupy JGP A36 „Choroby demielinizacyjne (poniżej 17 dni)”. Na podstawie danych raportowanych w ramach statystyk NFZ koszt tej hospitalizacji jest równy 3 916,80 zł. W tym scenariuszu koszt z perspektywy płatnika oraz z perspektywy płatnika i pacjenta jest taki sam. Koszt społeczny został przyjęty jak w scenariuszu podstawowym analizy.

W poniższej tabeli zestawiono wartości parametrów kosztowych związanych z leczeniem rzutu przyjęte w obliczeniach analizy ekonomicznej.

Tabela 64.
Koszty związane z leczeniem rzutu choroby – dane w analizie ekonomicznej

Wariant analizy	Perspektywa		
	NFZ	NFZ + pacjent	Spółeczna
Analiza podstawowa	2 061	2 232	2 533
Analiza wrażliwości	3 917	3 917	2 533

3.7.7. Podsumowanie

W tabeli poniżej (Tabela 65) przedstawiono zestawienie kategorii kosztowych uwzględnionych w ramach poszczególnych perspektyw. We wszystkich perspektywach uwzględniono koszty leków, koszty podania i monitorowania terapii, koszty leczenia AE oraz bezpośrednie koszty medyczne stanów zdrowia pacjentów oraz bezpośrednie koszty medyczne związane z występowaniem rzutów

choroby. Oprócz tych kategorii kosztowych w perspektywie społecznej uwzględniono dodatkowo bezpośrednie koszty niemedyyczne oraz koszty pośrednie. Należy zauważyć, że wszystkie koszty w perspektywie społecznej rozumiane są jako koszt alternatywny, a więc koszt utraconych możliwości.

Tabela 65.
Zestawienie kategorii kosztowych z wyszczególnieniem perspektyw, w których zostały uwzględnione

Kategoria kosztowa	Perspektywa		
	NFZ	NFZ + pacjent	Społeczna
Koszty leku	x	x	x
Koszty podania i monitorowania	x	x	x
Koszty leczenia AE	x	x	x
Koszty stanów zdrowia	Bezpośrednie koszty medyczne	x	x
	Bezpośrednie koszty niemedyczne		x
	Koszty pośrednie		x
Koszty leczenia rzutów	Bezpośrednie koszty medyczne	x	x
	Bezpośrednie koszty niemedyczne		x
	Koszty pośrednie		x

4. Wyniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5. Analiza wrażliwości

5.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Poniżej przedstawiono zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości.

Tabela 92.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scen.	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
1	Horyzont czasowy (50 lat)	9 lat	Rozdz. 2.6
2	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Rozdz. 2.10
3a	Charakterystyka populacji - EDSS (na podstawie badania OPTIMUM)	Na podstawie CUA Tecfidera 2014	Rozdz. 3.1
3b	Charakterystyka populacji – średni wiek i odsetek kobiet (na podstawie badania OPTIMUM)	Na podstawie AWA Mavenclad 2021	
4	Progresja w ramach RRMS (na podstawie rejestru British Columbia)	Na podstawie rejestru London Ontario	Rozdz. 3.2.1.1
5a	Progresja z nieleczzonego RRMS do SPMS (na podstawie rejestru London Ontario, zgodnie z modelem oryginalnym)	Na podstawie CUA Zeposia 2021 (metoda 1)	Rozdz. 3.2.1.2
5b		Na podstawie CUA Zeposia 2021 (metoda 2)	
6	Progresja w ramach SPMS (na podstawie rejestru London Ontario, zgodnie z modelem oryginalnym)	Alternatywny zestaw danych na podstawie rejestru London Ontario	Rozdz. 3.2.1.3
7	Śmiertelność (Pokorski 1997, dane przeliczone)	Pokorski 1997, dane z badania	Rozdz. 3.2.3
8	Efektywność interwencji (zgodnie z wynkami analizy klinicznej)	Taka sama skuteczność tam gdzie nie wykazano istotności statystycznej	Rozdz. 3.3.1, 3.3.2 oraz 3.4
9	Efekt zaniku skuteczności terapii (25% 3-5 rok terapii, 50% > 5. roku terapii)	Nieuwzględniony, skuteczność terapii jest stała w długim okresie	Rozdz. 3.3.3
10a	Użyteczności stanów zdrowia dla EDSS (Orme 2007)	Selmaj 2017	Rozdz. 3.6.1
10b		Fisk 2005	
10c		Fogarty 2013	
11a	Spadek użyteczności stanu zdrowia podczas rzutu SM (Orme 2007)	Kobelt 2006	Rozdz. 3.6.2
11b		Ruutiainem 2016	
12a	Spadek jakości życia opiekunów ^a (Acaster 2013)	Gani 2008	Rozdz. 3.6.4
12b		Nieuwzględniony	
13	Koszt niepełnosprawności (Selmaj 2017)	Szmuřło 2014	Rozdz. 3.7.5
14	Koszt leczenia rzutów (Selmaj 2017)	Statystyki NFZ	Rozdz. 3.7.6

a) uwzględniony wyłącznie w perspektywie społecznej

[Redacted]

[Redacted]

Kod	Kategoria				Kategoria				Kategoria				Kategoria	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1														
2														
3														
4														
5														
6														
7														
8														
9														
10														
11														
12														
13														
14														
15														
16														
17														
18														
19														
20														
21														
22														
23														
24														
25														
26														
27														
28														
29														
30														
31														
32														
33														
34														
35														
36														
37														
38														
39														
40														
41														
42														
43														
44														
45														
46														
47														
48														
49														
50														
51														
52														
53														
54														
55														
56														
57														
58														
59														
60														
61														
62														
63														
64														
65														
66														
67														
68														
69														
70														
71														
72														
73														
74														
75														
76														
77														
78														
79														
80														
81														
82														
83														
84														
85														
86														
87														
88														
89														
90														
91														
92														
93														
94														
95														
96														
97														
98														
99														
100														

Kod	Kraj		Cena		Kraj		Kraj		Kraj		Kraj		Kraj	
	PL	PL	PL	PL	PL	PL	PL	PL	PL	PL	PL	PL	PL	PL

...

...

Kod	Kraj		Cena		Kraj		Kraj		Kraj		Kraj		Kraj	
	PL	PL	PL	PL	PL	PL	PL	PL	PL	PL	PL	PL	PL	PL

Kod	Kategoria				Podkategoria				Opis				Wartość	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1														
2														
3														
4														
5														
6														
7														
8														
9														
10														
11														
12														
13														
14														
15														
16														
17														
18														
19														
20														
21														
22														
23														
24														
25														
26														
27														
28														
29														
30														
31														
32														
33														
34														
35														
36														
37														
38														
39														
40														
41														
42														
43														
44														
45														
46														
47														
48														
49														
50														
51														
52														
53														
54														
55														
56														
57														
58														
59														
60														
61														
62														
63														
64														
65														
66														
67														
68														
69														
70														
71														
72														
73														
74														
75														
76														
77														
78														
79														
80														
81														
82														
83														
84														
85														
86														
87														
88														
89														
90														
91														
92														
93														
94														
95														
96														
97														
98														
99														
100														

Wartość							
Wzrost							

[Redacted text block]

Kod	Kategoria 1				Kategoria 2				Kategoria 3				Kategoria 4	
	Podkategoria 1.1	Podkategoria 1.2	Podkategoria 1.3	Podkategoria 1.4	Podkategoria 2.1	Podkategoria 2.2	Podkategoria 2.3	Podkategoria 2.4	Podkategoria 3.1	Podkategoria 3.2	Podkategoria 3.3	Podkategoria 3.4	Podkategoria 4.1	Podkategoria 4.2
1														
2														
3														
4														
5														
6														
7														
8														
9														
10														
11														
12														
13														
14														
15														
16														
17														
18														
19														
20														
21														
22														
23														
24														
25														
26														
27														
28														
29														
30														
31														
32														
33														
34														
35														
36														
37														
38														
39														
40														
41														
42														
43														
44														
45														
46														
47														
48														
49														
50														
51														
52														
53														
54														
55														
56														
57														
58														
59														
60														
61														
62														
63														
64														
65														
66														
67														
68														
69														
70														
71														
72														
73														
74														
75														
76														
77														
78														
79														
80														
81														
82														
83														
84														
85														
86														
87														
88														
89														
90														
91														
92														
93														
94														
95														
96														
97														
98														
99														
100														

[Redacted text block]

Kod	Kategoria 1				Kategoria 2				Kategoria 3				Kategoria 4	
	Podkategoria 1.1	Podkategoria 1.2	Podkategoria 1.3	Podkategoria 1.4	Podkategoria 2.1	Podkategoria 2.2	Podkategoria 2.3	Podkategoria 2.4	Podkategoria 3.1	Podkategoria 3.2	Podkategoria 3.3	Podkategoria 3.4	Podkategoria 4.1	Podkategoria 4.2
1														
2														
3														
4														
5														
6														
7														
8														
9														
10														
11														
12														
13														
14														
15														
16														
17														
18														
19														
20														
21														
22														
23														
24														
25														
26														
27														
28														
29														
30														
31														
32														
33														
34														
35														
36														
37														
38														
39														
40														
41														
42														
43														
44														
45														
46														
47														
48														
49														
50														
51														
52														
53														
54														
55														
56														
57														
58														
59														
60														
61														
62														
63														
64														
65														
66														
67														
68														
69														
70														
71														
72														
73														
74														
75														
76														
77														
78														
79														
80														
81														
82														
83														
84														
85														
86														
87														
88														
89														
90														
91														
92														
93														
94														
95														
96														
97														
98														
99														
100														

[REDACTED]

[Redacted Section Header]

Kod	Kategoria 1				Kategoria 2				Kategoria 3				Kategoria 4	
	Podkategoria 1.1	Podkategoria 1.2	Podkategoria 1.3	Podkategoria 1.4	Podkategoria 2.1	Podkategoria 2.2	Podkategoria 2.3	Podkategoria 2.4	Podkategoria 3.1	Podkategoria 3.2	Podkategoria 3.3	Podkategoria 3.4	Podkategoria 4.1	Podkategoria 4.2
1														
2														
3														
4														
5														
6														
7														
8														
9														
10														
11														
12														
13														
14														
15														
16														
17														
18														
19														
20														
21														
22														
23														
24														
25														
26														
27														
28														
29														
30														
31														
32														
33														
34														
35														
36														
37														
38														
39														
40														
41														
42														
43														
44														
45														
46														
47														
48														
49														
50														
51														
52														
53														
54														
55														
56														
57														
58														
59														
60														
61														
62														
63														
64														
65														
66														
67														
68														
69														
70														
71														
72														
73														
74														
75														
76														
77														
78														
79														
80														
81														
82														
83														
84														
85														
86														
87														
88														
89														
90														
91														
92														
93														
94														
95														
96														
97														
98														
99														
100														

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Kod	Kategoria				Kategoria				Kategoria				Kategoria	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1														
2														
3														
4														
5														
6														
7														
8														
9														
10														
11														
12														
13														
14														
15														
16														
17														
18														
19														
20														
21														
22														
23														
24														
25														
26														
27														
28														
29														
30														
31														
32														
33														
34														
35														
36														
37														
38														
39														
40														
41														
42														
43														
44														
45														
46														
47														
48														
49														
50														
51														
52														
53														
54														
55														
56														
57														
58														
59														
60														
61														
62														
63														
64														
65														
66														
67														
68														
69														
70														
71														
72														
73														
74														
75														
76														
77														
78														
79														
80														
81														
82														
83														
84														
85														
86														
87														
88														
89														
90														
91														
92														
93														
94														
95														
96														
97														
98														
99														
100														

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]

[Redacted]

Kod	Kategoria 1				Kategoria 2				Kategoria 3				Kategoria 4	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1														
2														
3														
4														
5														
6														
7														
8														
9														
10														
11														
12														
13														
14														
15														
16														
17														
18														
19														
20														
21														
22														
23														
24														
25														
26														
27														
28														
29														
30														
31														
32														
33														
34														
35														
36														
37														
38														
39														
40														
41														
42														
43														
44														
45														
46														
47														
48														
49														
50														
51														
52														
53														
54														
55														
56														
57														
58														
59														
60														
61														
62														
63														
64														
65														
66														
67														
68														
69														
70														
71														
72														
73														
74														
75														
76														
77														
78														
79														
80														
81														
82														
83														
84														
85														
86														
87														
88														
89														
90														
91														
92														
93														
94														
95														
96														
97														
98														
99														
100														

Kod	Kategoria 1				Kategoria 2				Kategoria 3				Kategoria 4	
	Podkategoria 1.1	Podkategoria 1.2	Podkategoria 1.3	Podkategoria 1.4	Podkategoria 2.1	Podkategoria 2.2	Podkategoria 2.3	Podkategoria 2.4	Podkategoria 3.1	Podkategoria 3.2	Podkategoria 3.3	Podkategoria 3.4	Podkategoria 4.1	Podkategoria 4.2
1														
2														
3														
4														
5														
6														
7														
8														
9														
10														
11														
12														
13														
14														
15														
16														
17														
18														
19														
20														
21														
22														
23														
24														
25														
26														
27														
28														
29														
30														
31														
32														
33														
34														
35														
36														
37														
38														
39														
40														
41														
42														
43														
44														
45														
46														
47														
48														
49														
50														
51														
52														
53														
54														
55														
56														
57														
58														
59														
60														
61														
62														
63														
64														
65														
66														
67														
68														
69														
70														
71														
72														
73														
74														
75														
76														
77														
78														
79														
80														
81														
82														
83														
84														
85														
86														
87														
88														
89														
90														
91														
92														
93														
94														
95														
96														
97														
98														
99														
100														

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Kod	Leczenie		Koszt		Efektywność		Wzrost		Masa ciała		Stwierdzenie		Różnica	
	Wzrost	Masa ciała	Stwierdzenie	Różnica	Wzrost	Masa ciała	Stwierdzenie	Różnica	Wzrost	Masa ciała	Stwierdzenie	Różnica	Wzrost	Masa ciała
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
6	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
7	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
8	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
9	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
10	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
11	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
12	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
13	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
14	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
15	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
16	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
17	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
18	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
19	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
20	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
21	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
22	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
23	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
24	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
25	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
26	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
27	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
28	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
29	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
30	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
31	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
32	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
33	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
34	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
35	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
36	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
37	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
38	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
39	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
40	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
41	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
42	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
43	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
44	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
45	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
46	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
47	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
48	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
49	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
50	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

1														
2														
3														
4														
5														
6														
7														
8														
9														
10														
11														
12														
13														
14														
15														
16														
17														
18														
19														
20														
21														
22														
23														
24														
25														
26														
27														
28														
29														
30														
31														
32														
33														
34														
35														
36														
37														
38														
39														
40														
41														
42														
43														
44														
45														
46														
47														
48														
49														
50														
51														
52														
53														
54														
55														
56														
57														
58														
59														
60														
61														
62														
63														
64														
65														
66														
67														
68														
69														
70														
71														
72														
73														
74														
75														
76														
77														
78														
79														
80														
81														
82														
83														
84														
85														
86														
87														
88														
89														
90														
91														
92														
93														
94														
95														
96														
97														
98														
99														
100														

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

6. Walidacja

6.1. Walidacja wewnętrzna

Niniejsza analiza została opracowana przez dostosowanie modelu dostarczonego przez Zamawiającego, którego główna walidacja została przeprowadzona przez jego twórców. W ramach dostosowania modelu do warunków polskich dokonano niezbędnych zmian, których poprawność została sprawdzona poprzez sprawdzenie kodu źródłowego oraz wykorzystanych formuł obliczeniowych. Ponadto przeanalizowano wyniki symulacji oraz testowano scenariusze skrajnych wartości parametrów. Wszystkie błędy powstałe podczas dostosowania modelu do warunków polskich oraz wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

6.2. Walidacja konwergencji

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

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono systematyczne przeszukanie baz informacji medycznych oraz stronnych internetowych agencji HTA. Szczegóły przeprowadzonego przeszukania (zastosowane strategie, wyniki przeszukania, opis procesu selekcji badań) znajdują się w aneksie (rozdz. A.1.1).

W ramach przeprowadzonego przeszukania systematycznego nie odnaleziono opracowań dla ponesimodu, które umożliwiłyby przeprowadzenie walidacji konwergencji. W związku z czym przeanalizowano analizy opublikowane na stronie AOTMiT w okresie od stycznia 2020 roku w zakresie leków stosowanych w leczeniu pacjentów z RRMS, co pozwoliło na dokonanie porównania modelu opisanego w niniejszej analizie z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. Odnaleziono trzy analizy, które umożliwiły przeprowadzenie porównania: CUA Ocrevus 2020 [25], CUA Mavenclad 2021 [117] oraz CUA Zeposia 2021 [17]. W jednej z nich przedstawiono wyniki analizy w zakresie efektów zdrowotnych (CUA Mavenclad 2021), w pozostałych analizach przedstawiono natomiast wyniki innych analiz ekonomicznych, które zostały wykorzystane w walidacji konwergencji.

W analizie CUA Ocrevus 2020 [25] nie przedstawiono wyników zdrowotnych w zakresie umożliwiającym przeprowadzenie walidacji konwergencji. Zaprezentowano natomiast dane 5 analiz ekonomicznych, które zostały wykorzystane w ramach walidacji konwergencji w CUA Ocrevus 2020: Yang 2017, Frasco 2017, CADTH 2017, Zimmermann 2018, NICE 2018. Wyniki tych analiz

przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 138, Tabela 139, Tabela 140, Tabela 141, Tabela 142). Porównano je z wynikami modelu wykorzystanego w niniejszej analizie po odpowiedniej modyfikacji ustawień, w oparciu o zidentyfikowane różnice pomiędzy założeniami niniejszej analizy a założeniami przedstawionymi w analizach opisanych w CUA Ocrevus 2021 (Tabela 137).

Tabela 137.
Założenia dotyczące horyzontu czasowego oraz dyskontowania w analizach zidentyfikowanych w ramach CUA Ocrevus 2021

Parametr	Yang 2017	Frasco 2017	CADTH 2017	Zimmermann 2018	NICE 2018
Horyzont czasowy	20 lat	30 lat	63 lata (dożywotni)	Dożywotni*	50 lat
Stopa dyskontowa	Efekty zdrowotne		1,5%	3%	3,5%
	Koszty				

* W przeprowadzonej walidacji założono horyzont 50-letni (w warunkach polskich tożsamy z dożywotnim)

Tabela 138.
Zestawienie wyników raportowanych w publikacji Yang 2017 oraz wyników niniejszej analizy

Substancja	Niniejsza analiza		Yang 2017	
	QALY	LY	QALY	LY
IFNB-1a-SC	■	■	6,270	14,511

Tabela 139.
Zestawienie wyników QALY raportowanych w publikacji Frasco 2017 oraz wyników niniejszej analizy

Substancja	Niniejsza analiza	Frasco 2017
IFNB-1a-SC	■	10,46

Tabela 140.
Zestawienie wyników raportowanych w publikacji CADTH 2017 oraz wyników niniejszej analizy

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

Tabela 141.
Zestawienie wyników raportowanych w publikacji Zimmermann 2018 oraz wyników niniejszej analizy

Substancja	Niniejsza analiza		Zimmermann 2018	
	QALY	LY	QALY	LY
IFNB-1a-SC	■	■	8,43	22,40

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

Tabela 142.
Zestawienie wyników raportowanych w publikacji NICE 2018 oraz wyników niniejszej analizy

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

W analizie CUA Mavenclad 2021 [117] porównywano kladrybinę w tabletkach z lekami modyfikującymi przebieg choroby stosowanymi w pierwszej linii leczenia MS (IFNB-1a-SC, IFNB-1a-IM, IFNB-1b-SC, peg-IFNB-1a, DMF, GA, TERI). Wyniki CUA Mavenclad 2021 dla horyzontu 50-letniego oraz wyniki modelu wykorzystanego w niniejszej analizie przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 143).

Tabela 143.
Zestawienie wyników raportowanych w CUA Mavenclad 2021 oraz wyników niniejszej analizy

Substancja	Niniejsza analiza			CUA Mavenclad 2021		
	Liczba rzutów choroby	LY	QALY	Liczba rzutów choroby	LY	QALY
DMF	■	■	■	6,313	18,737	11,363
IFNB-1a-SC	■	■	■	6,631	18,737	11,273
IFNB-1a-IM	■	■	■	6,585	18,737	11,326
IFNB-1b-SC	■	■	■	6,541	18,737	11,358
GA	■	■	■	6,583	18,737	11,324
peg-IFNB-1a	■	■	■	6,621	18,737	11,285
TERI	■	■	■	6,371	18,737	11,338

W analizie CUA Zeposia 2021 [17] w ramach walidacji konwergencji porównano otrzymane wyniki z wynikami otrzymanymi w analizach ekonomicznych ocenianych przez AOTMiT. Do zestawienia

wybrano analizy ekonomiczne wykonane w oparciu o format modelu ScHARR (*School of Health and Related Research*), w którym oceniano chorych na RRMS. Porównanie wyników trzech następujących analiz: HTA Tecfidera, HTA Plegridy i HTA Mavenclad, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 144.
Zestawienie wyników QALY dla komparatorów na podstawie CUA Zeposia 2021

Substancja	Niniejsza analiza		HTA Tecfidera	HTA Plegridy	HTA Mavenclad	CUA Zeposia 2021	
	40 lat	50 lat	40 lat	50 lat	50 lat	40 lat	50 lat
Horyzont							
DMF	■	■	6,947	-	11,349	8,63	8,75
INFB-1a-IM	■	■	6,698	7,836	11,316	8,56	8,69
TERI	■	■	-	-	11,326	8,61	8,73

W większości zidentyfikowanych publikacji szacowane QALY i liczba zyskanych lat życia dla poszczególnych interwencji są wyższe niż wartości obliczone w walidowanym modelu. Główną przyczyną tych różnic jest fakt, że model wykorzystany w niniejszej analizie zakłada, że pacjent, który znajdzie się w stanie SPMS, w kolejnych cyklach może przejść wyłącznie do kolejnych „gorszych” stanów w ramach SPMS (wyższy EDSS), podczas gdy większość modeli uwzględnia możliwość poprawy stanu zdrowia. Potencjalnymi przyczynami różnic w wynikach zdrowotnych generowanych przez porównywane modele mogą być także różnice w zakresie danych wejściowych dotyczących charakterystyki początkowej populacji (średni wiek, odsetek kobiet, rozkład EDSS), przebiegu choroby oraz użyteczności, a także założenia dotyczące przerywania leczenia na podstawie określonego progu EDSS.

6.3. Walidacja zewnętrzna

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

Zidentyfikowano trzy badania raportujące długoterminowe wyniki dla interwencji uwzględnionych w niniejszej analizie - Einarson 2017 [118], Defer 2018 [119] oraz Lebrun-Frenay 2019 [46].

Publikacja Einarson 2017 [118] przedstawia wyniki przeglądu systematycznego oraz metaanalizy badań obserwacyjnych porównujących efektywność INFB-1a IM, INFB-1a SC oraz INFB-1b. Metaanaliza objęła m.in. progresję niepełnosprawności w ciągu 5 lat leczenia.

Porównanie wyników modelu oraz wyniki metaanalizy przeprowadzonej w ramach publikacji Einarson 2017 przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 145). W niniejszej analizie uzyskano wyższe przyrosty w zakresie średniego poziomu EDSS w pierwszych dwóch latach stosowania interferonów. Należy zaznaczyć, że porównanie tempa progresji choroby między modelem wykorzystanym w analizie a

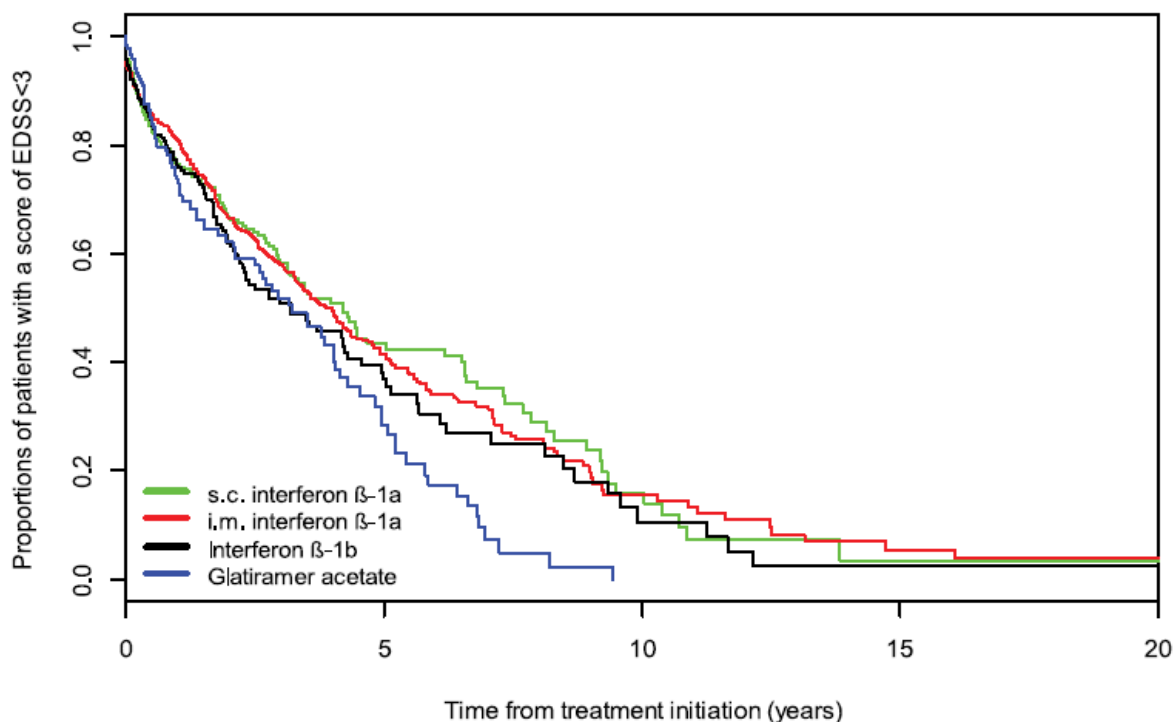
wynikami badania Einarson 2017 w tym zakresie jest utrudnione ze względu na brak danych o wyjściowym stanie EDSS w badaniu Einarson 2017, w szczególności biorąc pod uwagę rosnące ryzyko progresji wraz z wyższymi wartościami EDSS.

Tabela 145.
Porównanie wyników modelu i badania Einarson 2017

Interwencja	Zmiana EDSS po 1 roku		Zmiana EDSS po 2 latach	
	Model	Einarson 2017	Model	Einarson 2017
INFB-1a IM	0,52	0,02-0,03	0,92	0,17-0,18
INFB-1a SC	0,61	0,06	1,05	0,24
INFB-1b	0,45	0,04-0,08	0,81	0,27-0,34

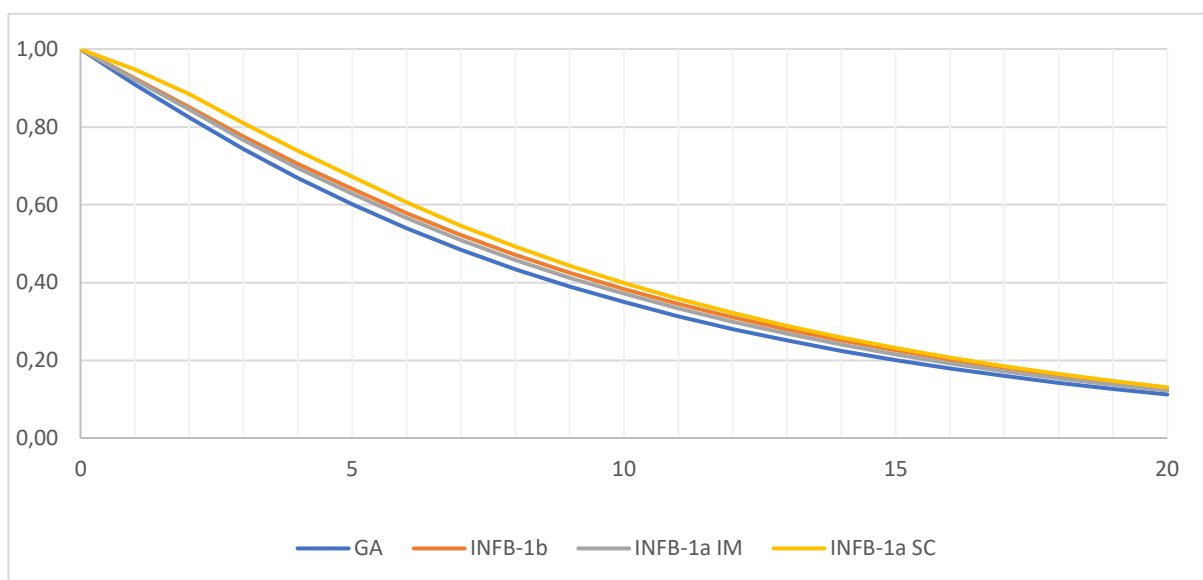
W publikacji Defer 2018 raportowano wyniki retrospektywnego badania przeprowadzonego w 11 ośrodkach zajmujących się leczeniem SM we Francji. Badaniem objęto 15 039 pacjentów z SM, w tym 74% kobiet. Średni wiek pacjentów w momencie diagnozy wynosił 32 lata. Wśród 15 039 pacjentów w badaniu, 10 800 było leczonych przynajmniej jednym lekiem z grupy DMT. Finalnie w analizie uwzględniono dane 2264 pacjentów, wyłączając z analizy pacjentów, u których choroba rozpoczęła się przed rokiem 2000, ostatnia wizyta miała miejsce przed rokiem 2014, z diagnozą SPMS oraz I linią leczenia z zastosowaniem substancji stosowanej u mniej niż 10% pacjentów.

Wykres 1.
Odsetek pacjentów z EDSS < 3 w zależności od stosowanego leczenia na podst. Defer 2018



Na wykresie poniżej przedstawiono analogiczne odsetki wyznaczone w oparciu o zastosowany model. Wyznaczone krzywe sugerują, że progresja w modelu postępuje wolniej, niż zaobserwowano w badaniu Defer 2018, niemniej jednak ze względu na brak danych odnośnie poziomu EDSS u pacjentów rozpoczynających leczenie poszczególnymi lekami w badaniu Defer 2018 brak jest możliwości precyzyjnego porównania uzyskanych wyników.

Wykres 2.
Odsetek pacjentów z EDSS < 3 w modelu



Publikacja Lebrun-Frenay 2019 [46] prezentuje wyniki prospektywnego badania obserwacyjnego przeprowadzonego we Francji w celu oceny efektywności i bezpieczeństwa GA w leczeniu pacjentów z RRMS. Badanie przeprowadzono wśród 220 neurologów i objęło ono 852 pacjentów, wśród których 594 pacjentów pozostało w badaniu przez okres 5 lat, w tym 395 pacjentów przez cały okres obserwacji w badaniu stosowało nieprzerwanie GA. Średni wiek pacjentów w badaniu to 40 lat, 76% populacji badania stanowiły kobiety.

Porównanie wyników modelu oraz wyniki metaanalizy przeprowadzonej w ramach publikacji Lebrun-Frenay 2019 przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 146). Wyniki w zakresie liczby rzutów są względnie spójne między wynikami niniejszej analizy i wynikami badania Lebrun Frenay 2019. Tempo progresji choroby w modelu jest natomiast zdecydowanie wyższe niż wskazują dane raportowane w rozważanej publikacji. Jednocześnie należy zauważyć, że zgodnie z wynikami badania Lebrun Frenay 2019 po 12 miesiącach leczenia nastąpiła regresja EDSS – model zastosowany w niniejszej analizie nie dopuszcza takiej możliwości.

Tabela 146.
Porównanie wyników modelu i badania Lebrun-Frenay 2019 (dla populacji nieprzerwanie leczonych GA)

Parametr	Model	Lebrun-Frenay 2019
Liczba rzutów w 1. roku leczenia	0,54	0,64

Parametr	Model	Lebrun-Frenay 2019
Liczba rzutów w 5. roku leczenia (nieprzerwane leczenie)	0,14	0,23
Liczba rzutów w 5. roku leczenia (przerwane leczenie)	0,40	0,51
Zmiana EDSS po 12 miesiącach	0,60	-0,10
Zmiana EDSS po 24 miesiącach	1,04	0,11
Zmiana EDSS po 36 miesiącach	1,36	0,16
Zmiana EDSS po 48 miesiącach	1,59	0,22
Zmiana EDSS po 60 miesiącach	1,75	0,21

Odnalezione badania nie pozwalają na precyzyjną weryfikację długoterminowych wyników modelu, a ewentualne rozbieżności mają charakter dwukierunkowy – tempo progresji w modelu wydaje się szybsze niż w badaniach Einarson 2017 oraz Lebrun-Frenay 2019, ale wolniejsze niż w badaniu Defer 2018.

7. Podsumowanie

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

8. Wnioski

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9. Ograniczenia

- Metodykę analizy ekonomicznej określono w oparciu o wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej. Na podstawie analizy klinicznej przyjęto również dane dotyczące skuteczności porównywanych interwencji. Wszelkie ograniczenia analizy klinicznej przekładają się na ograniczenia niniejszej analizy. W szczególności brak jest badań pozwalających na bezpośrednie porównanie ocenianej interwencji względem komparatorów (za wyjątkiem porównania z TERI). Wartości dla parametrów dotyczących skuteczności opierają się na wynikach porównania pośredniego metoda MTC.
- W analizie przyjęto, że pacjenci będą stosować tylko jedną terapię lekiem z grupy DMT. Nie uwzględniono możliwości zmiany leku na inny w ramach PL B.29. Nie uwzględniono również możliwości przejścia do leczenia w ramach PL B.46. Z jednej strony pozwala to na porównanie efektów zdrowotnych i kosztów wynikających bezpośrednio z zastosowania danej terapii, z drugiej nie oddaje w pełni praktyki klinicznej.
- Dostępne w badaniach klinicznych dane w zakresie przerywania terapii lekami z grupy DMT nie są dostatecznie szczegółowe, by móc je w pełni odnieść do wszystkich kryteriów programu lekowego.
- W trakcie prac nad analizą nie odnaleziono polskich danych pozwalających na pełne określenie charakterystyki początkowej pacjentów z populacji docelowej. W szczególności nie odnaleziono danych dotyczących początkowego rozkładu do stanów EDSS.
- W analizie podstawowej nie uwzględniono polskich danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia. Brak jest polskich danych pozwalających określić spadek jakości życia w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych czy też spadku jakości życia opiekunów chorych. Polskie badanie Selmaj 2017, wykorzystane w obliczeniach analizy wrażliwości, nie pozwala na różnicowanie jakości życia pomiędzy postacią choroby (RRMS i SPMS).
- Koszt komparatorów przyjęto zgodnie z danymi z komunikatu DGL (GA) lub na podstawie danych z odnalezionych przetargów na zakup leków (pozostałe leki z grupy DMT). Nie jest pewne, czy dane te pokazują w pełni realny koszt stosowania poszczególnych terapii. W rzeczywistości koszty te, po uwzględnieniu wszystkich ewentualnych rabatów i zasad umów podziału ryzyka mogą być inne.
- Koszt niepełnosprawności i rzutów choroby obliczono na podstawie danych z pracy Selmaj 2017, która opisuje m.in. wyniki badania kosztowego przeprowadzonego w roku 2015. W celu dostosowania obliczonych w badaniu kosztów do stanu obecnego przeskalowano je z uwzględnieniem zmian wartości wskaźnika cen oraz danych o wynagrodzeniach raportowane przez GUS. W rzeczywistości koszt ten mógł zmieniać się w inny sposób. Ponadto wyniki badania Selmaj 2017 analizują koszt z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. W konsekwencji, aby wyróżnić koszt wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego przyjęto

założenie, że podział kosztów pomiędzy płatnika publicznego a pacjenta jest na takim samym poziomie, jak w innym badaniu kosztowym Szmurło 2014.

- Obliczenia analizy przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego. Wszelkie ograniczenia oryginalnego modelu przekładają się na ograniczenia niniejszej analizy.

10. Dyskusja

Celem niniejszej analizy jest ocena opłacalności terapii ponesimodem stosowanej jako leczenie dorosłych pacjentów z RRMS w ramach programu lekowego B.29. W celu przeprowadzenia obliczeń wykorzystano otrzymany od Zamawiającego model globalny, który następnie dostosowano do warunków polskich.

Struktura otrzymanego modelu pozwala na modelowanie przebiegu choroby pacjenta w dożywotnim horyzoncie czasowym. Co istotne, struktura modelu wykorzystanego w obliczeniach niniejszej analizy nie odbiega istotnie od struktury innych modeli wykorzystywanych do oceny opłacalności terapii lekami z grupy DMT w leczeniu stwardnienia rozsianego. W szczególności struktura modelu w niniejszej analizie jest zbieżna ze strukturą innych modeli wykorzystanych w analizach CUA, które w przeszłości zostały ocenione przez AOTMiT. Jedynym czynnikiem, w zakresie struktury modelu, który różni model wykorzystany w obliczeniach niniejszej analizy względem innych modeli, jest brak możliwości „cofania się” do lepszych stanów zdrowia wg EDSS po progresji do postaci SPMS choroby.

Poza wysoką zbieżnością w zakresie struktury modelu, występuje także zgodność w zakresie danych wejściowych dotyczących naturalnego przebiegu choroby. W ramach niniejszej analizy prawdopodobieństwa dotyczące progresji niepełnosprawności oraz występowania rzutów choroby w sytuacji braku leczenia określono w oparciu o dane z dwóch rejestrów: London Ontario oraz British Columbia. Dane z tych dwóch rejestrów stanowią podstawowe źródło danych wejściowych w analizach ekonomicznych dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego. Należy przy tym zaznaczyć, że analizując poszczególne analizy ekonomiczne nie ma między nimi zgodności co do tego, który zestaw danych wykorzystywać jako podstawowy. Czasami dane z tych rejestrów są uzupełniane danymi z badań klinicznych (np. CUA Zeposia [17]), ale ponieważ nie dostarczają one pełnego zestawu danych, nie stanowią źródła, które jest standardowo wykorzystywane we wszystkich analizach.

Dane dotyczące efektywności poszczególnych terapii przyjęto zgodnie z wynikami porównania pośredniego, które zostało przeprowadzone w ramach przeprowadzonej równolegle analizy klinicznej (nieznacznie uzupełnione wynikami innego opracowania, Melendez-Torres 2017). Wyniki kliniczne uzyskane taką metodą posiadają pewne ograniczenia, jednakże wykorzystanie ich w analizach ekonomicznych jest standardową praktyką. Warto zaznaczyć, że wraz z pojawianiem się wyników kolejnych dobrze zaprojektowanych badań randomizowanych, wzrasta wiarygodność uzyskiwanych wyników porównania pośredniego.

W scenariuszu podstawowym analizy ekonomicznej przyjęto różną skuteczność porównywanych interwencji. W celu zachowania zgodności z wytycznymi AOTMiT przeprowadzono dodatkowe obliczenia w ramach analiz wrażliwości, w których przyjmowano takie same wartości dla parametrów dotyczących efektywności, dla których nie wykazano różnic istotnych statystycznie. Tym samym spełniono wszelkie wymagania w zakresie uwzględnienia w modelu danych klinicznych.

Wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęto na podstawie publikacji Orme 2007. Badanie to jest najbardziej wiarygodnym źródłem danych do uwzględniania w obliczeniach, ponieważ dostarcza wartości użyteczności dla każdego stanu zdrowia ze względu na EDSS oraz postać choroby, a dodatkowo wskazuje na spadek użyteczności w przypadku wystąpienia rzutu SM. Dostępne polskie badanie (Selmaj 2017) nie dostarcza pełnego zestawu danych dla użyteczności stanów zdrowia, w związku z czym uznano, że jego wykorzystanie będzie właściwe jedynie w ramach analizy wrażliwości. Warto zaznaczyć, że dane wejściowe dotyczące użyteczności stanów zdrowia, kluczowego parametru w analizach CUA, było szeroko testowane w ramach analiz wrażliwości, co jest mocną stroną niniejszej analizy.

W analizie uwzględniono możliwie szeroki zakres danych kosztowych, tj. związane z leczeniem pacjenta w programie lekowym (leki, podanie, monitorowanie), leczeniem zdarzeń niepożądanych oraz związanych z leczeniem SM i jego następstw (niepełnosprawność, rzuty). Uwzględniono koszty ponoszone przez płatnika publicznego, pacjenta oraz koszty społeczne. W przypadku takiej jednostki chorobowej jak SM, koszty społeczne stanowią istotną część kosztów, które są generowane przez chorobę. Warto zaznaczyć, że wraz z poszerzaniem się perspektywy analizy, końcowe wyniki analizy zmieniają się na korzyść interwencji ocenianej.

Zachowanie spójności w zakresie struktury modeli oraz wykorzystanie takich samych danych wejściowych dla kluczowych parametrów pomiędzy analizami pozwala na łatwe porównanie w zakresie uzyskiwanych wyników pomiędzy analizami ekonomicznymi. Z tego samego powodu można stwierdzić, że choć niniejsza analiza posiad pewne ograniczenia, to są one zbliżone do ograniczeń występujących w innych analizach. Podejście takie zapewnia wysoką wiarygodność dla uzyskanych w niniejszej analizie wyników.

11. Bibliografia

1. ██████████ (2021) Analiza wpływu na budżet. Ponesimod (Ponvory®) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. HTA Consulting.
2. ██████████ (2021) Analiza problemu decyzyjnego. Ponesimod (Ponvory®) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. HTA Consulting.
3. ██████████ (2021) Analiza kliniczna. Ponesimod (Ponvory®) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. HTA Consulting.
4. (2014) Technology appraisal guidance. Teriflunomide for treating relapsing–remitting multiple sclerosis. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta303/resources/teriflunomide-for-treating-relapsingremitting-multiple-sclerosis-pdf-82602364297669>.
5. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074&SessionID=495CE0027C3377556BFEE0BECF68732CE608634>.
6. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (27.9.2021).
7. Selmaj K, Kobelt G, Berg J, Orlewska E, Capsa D, Dalén J, European Multiple Sclerosis Platform. (2017) New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Poland. *Mult Scler* 23(2_suppl):130–142.
8. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2021 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2017-2019 na poziomie makroregionów (NUTS 1), regionów (NUTS 2) i podregionów (NUTS 3). Dostęp: <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2017-2019-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,8.html>.
9. (2014) Analiza ekonomiczna. Fumaran dimetylu (Tecfidera®) w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/228/AW/228_AW_OT_4351_30_Tecfidera_AE_2014.pdf (27.9.2021).
10. (2021) Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Mavenclad (kladrybina) w ramach programu lekowego Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35). Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/125/AWA/125_AWA_OT.4231.39.2021_Mavenclad_BIP_REOPTR.pdf.
11. Kapica-Topczewska K, Tarasiuk J, Choraży M, Czarnowska A, Broła W, Szczepański M, Kochanowicz J, Kułakowska A. (2020) The epidemiology of comorbidities among multiple sclerosis patients in northeastern Poland. *Mult Scler Relat Disord* 41:102051.
12. Wawrzyniak S, Koziarska D, Kułakowska A, Bartosik-Psujek H, Adamczyk-Sowa M. (2019) Early predictors of injectable disease modifying drugs suboptimal response based on clinical and radiological data assessment in Polish Multiple Sclerosis patients. *Neurol Neurochir Pol* 53(2):131–137.
13. Palace J, Bregenzer T, Tremlett H, Oger J, Zhu F, Zhu F, Boggild M, Duddy M, Dobson C. (2014) UK multiple sclerosis risk-sharing scheme: a new natural history dataset and an improved Markov model. *BMJ Open* 4(1):e004073.
14. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, Ebers GC. (2010) The natural history of multiple sclerosis, a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain* 133(7):1914–1929.
15. Mauskopf J, Fay M, Iyer R, Sarda S, Livingston T. (2016) Cost-effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis in the United States. *J Med Econ* 19(4):432–442.
16. Tremlett H, Zhao Y, Rieckmann P, Hutchinson M. (2010) New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. *Neurology* 74(24):2004–2015.

17. (2021) Analiza ekonomiczna. Zeposia® (ozanimod) w leczeniu chorych na stwardnienie rozsiane. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/057/AW/57_AW_OT.4231.14.2021_Zeposia_AE.pdf (27.9.2021).
18. (2018) Analiza ekonomiczna. Alemtuzumab (Lemtrada) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/135/AW/135_AW_3_OT.4331.22_Lemtrada_RRMS_AE_2018.09.20.pdf.
19. Patzold U, Pocklington PR. (1982) Course of multiple sclerosis. First results of a prospective study carried out of 102 MS patients from 1976-1980. *Acta Neurol Scand* 65(4):248–266.
20. Natalizumab (Tysabri®) for the Treatment of Adults with Highly Active Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. Biogen Idec Single Technology Appraisal (STA). Submission to The National Institute for Health and Clinical Excellence. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta127/documents/multiple-sclerosis-natalizumab-manufacturer-submissions-biogen-idec-uk-and-elan-pharma-international-ltd-joint-development-agreement-confidential-information-removed2> (28.9.2021).
21. GUS. (2021) Trwanie życia w 2020 roku. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2020-roku,2,15.html> (13.10.2021).
22. Pokorski RJ. (1997) Long-term survival experience of patients with multiple sclerosis. *J Insur Med* 29(2):101–106.
23. Melendez-Torres G, Auguste P, Armoiry X, Maheswaran H, Court R, Madan J, Kan A, Lin S, Counsell C, Patterson J, Rodrigues J, Ciccarelli O, Fraser H, Clarke A. (2017) Clinical effectiveness and cost-effectiveness of beta-interferon and glatiramer acetate for treating multiple sclerosis: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 21(52):1–352.
24. Lucchetta RC, Leonart LP, Gonçalves MVM, Becker J, Pontarolo R, Fernandez-Llimós F, Wiens A. (2020) Reliability in long-term clinical studies of disease-modifying therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review. *PLoS One* 15(6):e0231722.
25. (2020) Analiza ekonomiczna. Okrelizumab (Ocrevus®) w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/065/AW/65_AW_OT.4231.20.2021_Ocrevus_AE.pdf (27.9.2021).
26. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Fredrikson S, Jönsson B. (2006) Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77(8):918–926.
27. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Plesnilla C, Baumhackl U, Berger T, Kolleger H, Vass K. (2006) Costs and quality of life of multiple sclerosis in Austria. *Eur J Health Econ* 7 Suppl 2:S14-23.
28. Kobelt G. (2006) Costs and quality of life for patients with multiple sclerosis in Belgium. *Eur J Health Econ* 7 Suppl 2:S24-33.
29. Berg J, Lindgren P, Fredrikson S, Kobelt G. (2006) Costs and quality of life of multiple sclerosis in Sweden. *Eur J Health Econ* 7 Suppl 2:S75-85.
30. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Elias WG, Flachenecker P, Freidel M, König N, Limmroth V, Straube E. (2006) Costs and quality of life of multiple sclerosis in Germany. *Eur J Health Econ* 7 Suppl 2:S34-44.
31. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Battaglia M, Lucioni C, Uccelli A. (2006) Costs and quality of life of multiple sclerosis in Italy. *Eur J Health Econ* 7 Suppl 2:S45-54.
32. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Anten B, Ekman M, Jongen PJH, Polman C, Uitdehaag B. (2006) Costs and quality of life in multiple sclerosis in The Netherlands. *Eur J Health Econ* 7 Suppl 2:S55-64.
33. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Izquierdo G, Sánchez-Soliño O, Pérez-Miranda J, Casado MA, Asociación Española de Esclerosis Múltiple. (2006) Costs and quality of life of multiple sclerosis in Spain. *Eur J Health Econ* 7 Suppl 2:S65-74.
34. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Gerfin A, Lutz J. (2006) Costs and quality of life of multiple sclerosis in Switzerland. *Eur J Health Econ* 7 Suppl 2:S86-95.
35. Kobelt G, Texier-Richard B, Lindgren P. (2009) The long-term cost of multiple sclerosis in France and potential changes with disease-modifying interventions. *Mult Scler* 15(6):741–751.
36. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Kerrigan J, Russell N, Nixon R. (2006) Costs and quality of life of multiple sclerosis in the United Kingdom. *Eur J Health Econ* 7 Suppl 2:S96-104.
37. Kobelt G, Eriksson J, Phillips G, Berg J. (2017) The burden of multiple sclerosis 2015: Methods of data collection, assessment and analysis of costs, quality of life and symptoms. *Mult Scler* 23(2_suppl):4–16.
38. Battaglia M, Kobelt G, Ponzio M, Berg J, Capsa D, Dalén J, European Multiple Sclerosis Platform. (2017) New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Italy. *Mult Scler* 23(2_suppl):104–116.
39. Berger T, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Gannedahl M, European Multiple Sclerosis Platform. (2017) New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Austria. *Mult Scler* 23(2_suppl):17–28.

40. Boyko A, Kobelt G, Berg J, Boyko O, Popova E, Capsa D, Eriksson J, European Multiple Sclerosis Platform. (2017) New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Russia. *Mult Scler* 23(2_suppl):155–165.
41. Brundin L, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Eriksson J, European Multiple Sclerosis Platform. (2017) New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Sweden. *Mult Scler* 23(2_suppl):179–191.
42. Calabrese P, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Eriksson J, European Multiple Sclerosis Platform. (2017) New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Switzerland. *Mult Scler* 23(2_suppl):192–203.
43. Dubois B, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Gannedahl M, European Multiple Sclerosis Platform. (2017) New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Belgium. *Mult Scler* 23(2_suppl):29–40.
44. Flachenecker P, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Gannedahl M, European Multiple Sclerosis Platform. (2017) New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Germany. *Mult Scler* 23(2_suppl):78–90.
45. Havrdova E, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Gannedahl M, Doležal T, European Multiple Sclerosis Platform. (2017) New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results of the Czech Republic. *Mult Scler* 23(2_suppl):41–52.
46. Lebrun-Frenay C, Moulignier A, Pierrot-Deseilligny C, Benrabah R, Moreau T, Lubetzki C, Monchecourt F. (2019) Five-year outcome in the copaxone observatory: a nationwide cohort of patients with multiple sclerosis starting treatment with glatiramer acetate in France. *J Neurol* 266(4):888–901.
47. Oreja-Guevara C, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Eriksson J, European Multiple Sclerosis Platform. (2017) New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Spain. *Mult Scler* 23(2_suppl):166–178.
48. Péntek M, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Dalén J, Bíró Z, Mátyás K, Komoly S, European Multiple Sclerosis Platform. (2017) New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Hungary. *Mult Scler* 23(2_suppl):91–103.
49. Rasmussen PV, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Gannedahl M, European Multiple Sclerosis Platform. (2017) New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Denmark. *Mult Scler* 23(2_suppl):53–64.
50. Sá MJ, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Dalén J, European Multiple Sclerosis Platform. (2017) New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Portugal. *Mult Scler* 23(2_suppl):143–154.
51. Thompson A, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Eriksson J, Miller D, European Multiple Sclerosis Platform. (2017) New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for the United Kingdom. *Mult Scler* 23(2_suppl):204–216.
52. Uitdehaag B, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Dalén J, European Multiple Sclerosis Platform. (2017) New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for the Netherlands. *Mult Scler* 23(2_suppl):117–129.
53. Dolan P, Gudex C, Kind P, Williams A. (1996) The time trade-off method: results from a general population study. *Health Econ* 5(2):141–154.
54. Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wrona W, Busschbach JJV. (2010) Valuation of EQ-5D health states in Poland: first TTO-based social value set in Central and Eastern Europe. *Value Health* 13(2):289–297.
55. Golicki D, Niewada M, Jakubczyk M, Wrona W, Hermanowski T. (2010) Self-assessed health status in Poland: EQ-5D findings from the Polish valuation study. *Pol Arch Med Wewn* 120(7–8):276–281.
56. Orme M, Kerrigan J, Tyas D, Russell N, Nixon R. (2007) The effect of disease, functional status, and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK. *Value Health* 10(1):54–60.
57. Ahmad H, Taylor BV, Mei I van der, Colman S, O’Leary BA, Breslin M, Palmer AJ. (2017) The impact of multiple sclerosis severity on health state utility values: Evidence from Australia. *Mult Scler* 23(8):1157–1166.
58. Broła W, Sobolewski P, Fudala M, Flaga S, Jantarski K, Rylewicz D, Potemkowski A. (2016) Self-reported quality of life in multiple sclerosis patients: preliminary results based on the Polish MS Registry. *Patient Prefer Adherence* 10:1647–1656.
59. Fisk JD, Brown MG, Sketris IS, Metz LM, Murray TJ, Stadnyk KJ. (2005) A comparison of health utility measures for the evaluation of multiple sclerosis treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76(1):58–63.
60. Fogarty E, Walsh C, Adams R, McGuigan C, Barry M, Tubridy N. (2013) Relating health-related Quality of Life to disability progression in multiple sclerosis, using the 5-level EQ-5D. *Mult Scler* 19(9):1190–1196.
61. Gyllensten H, Kavaliunas A, Alexanderson K, Hillert J, Tinghög P, Friberg E. (2018) Costs and quality of life by disability among people with multiple sclerosis: a register-based study in Sweden. *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical* 4(3):205521731878335.
62. Hawton A, Green C. (2016) Health Utilities for Multiple Sclerosis. *Value Health* 19(4):460–468.
63. Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, Kindundu CM, Selchen DH. (2012) Treatment experience, burden, and unmet needs (TRIBUNE) in multiple sclerosis: the costs and utilities of MS patients in Canada. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 19(1):e11–25.

64. Kobelt G, Jönsson L, Henriksson F, Fredrikson S, Jönsson B. (2000) Cost-utility analysis of interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis. *Int J Technol Assess Health Care* 16(3):768–780.
65. Moore F, Wolfson C, Alexandrov L, Lapierre Y. (2004) Do general and multiple sclerosis-specific quality of life instruments differ? *Can J Neurol Sci* 31(1):64–71.
66. Péntek M, Gulácsi L, Rózsa C, Simó M, Iljicsov A, Komoly S, Brodszky V. (2012) Health status and costs of ambulatory patients with multiple sclerosis in Hungary. *Ideggyogy Sz* 65(9–10):316–324.
67. Parkin D, Jacoby A, McNamee P, Miller P, Thomas S, Bates D. (2000) Treatment of multiple sclerosis with interferon beta: an appraisal of cost-effectiveness and quality of life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68(2):144–149.
68. Purmonen T, Hakkarainen T, Tervomaa M, Ruutiainen J. (2020) Impact of multiple sclerosis phenotypes on burden of disease in Finland. *Journal of Medical Economics* 23(2):156–165.
69. 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, i in. (2009) Quality of life in 1000 patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 16(6):713–720.
70. Reese JP, Wienemann G, John A, Linnemann A, Balzer-Geldsetzer M, Mueller UO, Eienbröker C, Tackenberg B, Dodel R. (2013) Preference-based Health status in a German outpatient cohort with multiple sclerosis. *Health Qual Life Outcomes* 11:162.
71. Ruutiainen J, Viita A-M, Hahl J, Sundell J, Nissinen H. (2016) Burden of illness in multiple sclerosis (DEFENSE) study: the costs and quality-of-life of Finnish patients with multiple sclerosis. *J Med Econ* 19(1):21–33.
72. Svendsen B, Myhr K-M, Nyland H, Aarseth JH. (2012) The cost of multiple sclerosis in Norway. *Eur J Health Econ* 13(1):81–91.
73. Takemoto MLS, Lopes da Silva N, Ribeiro-Pereira ACP, Schilithz AOC, Suzuki C. (2015) Differences in utility scores obtained through Brazilian and UK value sets: a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes* 13:119.
74. Versteegh M. (2016) Impact on the Incremental Cost-Effectiveness Ratio of Using Alternatives to EQ-5D in a Markov Model for Multiple Sclerosis. *Pharmacoeconomics* 34(11):1133–1144.
75. Tappenden P, McCabe C, Chilcott J, Simpson E, Nixon R, Madan J, Fisk JD, Brown M. (2009) Cost-effectiveness of disease-modifying therapies in the management of multiple sclerosis for the Medicare population. *Value Health* 12(5):657–665.
76. Grima DT, Torrance GW, Francis G, Rice G, Rosner AJ, Lafortune L. (2000) Cost and health related quality of life consequences of multiple sclerosis. *Mult Scler* 6(2):91–98.
77. Henriksson F, Fredrikson S, Masterman T, Jönsson B. (2001) Costs, quality of life and disease severity in multiple sclerosis: a cross-sectional study in Sweden. *Eur J Neurol* 8(1):27–35.
78. Kohlmann T, Wang C, Lipinski J, Hadker N, Caffrey E, Epstein M, Sadasivan R, Gondek K. (2013) The impact of a patient support program for multiple sclerosis on patient satisfaction and subjective health status. *J Neurosci Nurs* 45(3):E3-14.
79. Prosser LA, Kuntz KM, Bar-Or A, Weinstein MC. (2003) Patient and community preferences for treatments and health states in multiple sclerosis. *Mult Scler* 9(3):311–319.
80. Afolabi D, Albor C, Zalewski L, Altmann DR, Baker D, Schmierer K. (2018) Positive impact of cladribine on quality of life in people with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 24(11):1461–1468.
81. Goodwin E, Green C, Spencer A. (2015) Estimating a Preference-Based Index for an Eight-Dimensional Health State Classification System for Multiple Sclerosis. *Value Health* 18(8):1025–1036.
82. Hemmett L, Holmes J, Barnes M, Russell N. (2004) What drives quality of life in multiple sclerosis? *QJM* 97(10):671–676.
83. 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. (2014) Quality of life outcomes with BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the DEFINE study. *Mult Scler* 20(2):243–252.
84. Kita M, Fox RJ, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Sarda SP, Agarwal S, Kong J, Zhang A, Vigiotta V, Sheikh SI, Seidman E, Dawson KT. (2014) 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* 20(2):253–257.
85. Kobelt G, Berg J, Atherly D, Hadjimicheal O, Jönsson B. (2004) Costs and quality of life in multiple sclerosis: a cross-sectional study in the USA. SSE/EFI Working Paper Series in Economics and Finance. Dostęp: <http://swopec.hhs.se/hastef/papers/hastef0594.pdf> (15.9.2020).
86. Oleen-Burkey M, Castelli-Haley J, Lage MJ, Johnson KP. (2012) Burden of a multiple sclerosis relapse: the patient's perspective. *Patient* 5(1):57–69.
87. Phillips G, Guo S, Bender R, Havrdová E, Proskorovsky I, Vollmer T. (2016) 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* 6:66–72.
88. RTI Health Solutions. (2021) Economic Model for Ponesimod in Patients with Relapsing Forms of Multiple Sclerosis for Poland.

89. Final appraisal determination. Teriflunomide for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. NICE 2013 Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta303/resources/multiple-sclerosis-relapsing-teriflunomide-final-appraisal-determination3> (8.9.2021).
90. Single Technology Appraisal. Ocrelizumab for treating relapsing multiple sclerosis [ID937]. Committee Papers. NICE 2018 Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta533/documents/committee-papers> (8.9.2021).
91. Single Technology Appraisal. Peginterferon beta-1a for treating relapsing-remitting multiple sclerosis [ID1521]. Committee Papers. NICE 2020 Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta624/documents/committee-papers> (8.9.2021).
92. Hendin Travis L, Okai A, Cavalier S, Stam D, Farnett L, Edwards KR. (2018) Real-World Observational Evaluation of Hair Thinning in Patients with Multiple Sclerosis Receiving Teriflunomide: Is It an Issue in Clinical Practice? *Neural Ther* 7(2):341–347.
93. Soini E, Joutseno J, Sumelahti M-L. (2017) Cost-utility of First-line Disease-modifying Treatments for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Clin Ther* 39(3):537-557.e10.
94. Paracha N, Abdulla A, MacGilchrist KS. (2018) Systematic review of health state utility values in metastatic non-small cell lung cancer with a focus on previously treated patients. *Health Qual Life Outcomes* 16(1):179.
95. Acaster S, Perard R, Chauhan D, Lloyd AJ. (2013) 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* 13:346.
96. Multiple Technology Appraisal. Beta interferon and glatiramer acetate for treating multiple sclerosis (review of TA32) [ID809]. Committee papers. NICE 2017 Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta527/documents/committee-papers> (13.9.2021).
97. Gani R, Giovannoni G, Bates D, Kembal B, Hughes S, Kerrigan J. (2008) 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* 26(7):617–627.
98. Komunikat DGL z dnia 29.11.2021 dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do września 2021 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8095.html> (29.9.2021).
99. Postępowanie ID 383686: PN 41/20 PN 41/20 - dostawa leków stosowanych w programach lekowych. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/383686> (27.9.2021).
100. Postępowanie ID 395559: DSUiZP 252/MT/24/2020r DSUiZP 252/MT/24/2020r dot.: postępowania o udzielenie zamówienia publicznego na dostawę leków do programów lekowych wg opisu i ilości z zadań od nr 1 do 36, - sukcesywnie przez okres 12 m-cy. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/395559> (27.9.2021).
101. Postępowanie ID 408692: ZOZ.V.010/DZP/105/20 Dostawa leków w ramach programów lekowych. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/408692> (27.9.2021).
102. Postępowanie ID 399570: 186/PN/ZP/D/2020 186/PN/ZP/D/2020 - Dostawa produktów leczniczych z programów lekowych. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/399570> (27.9.2021).
103. Postępowanie ID 389503: Z/68/PN/20 Przetarg nieograniczony o wartości szacunkowej powyżej równowartości kwoty 214 000 euro na dostawę leków stosowanych w programach terapeutycznych - znak sprawy: Z/68/PN/20. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/389503> (27.9.2021).
104. Postępowanie ID 410536: 4WSzKzP.SZP.2612.79.2020 Dostawa produktów leczniczych na rok 2021 / 2022. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/410536> (27.9.2021).
105. IkarPro. Dostęp: <https://www.ikarpro.pl/pl/#/> (22.9.2021).
106. Zarządzenie Nr 190/2021/DGL Prezesa NFZ z dnia 26.11.2021 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1902021dgl,7446.html> (15.12.2021).
107. Zarządzenie Nr 129/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 09.07.2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1292021dsoz,7390.html> (6.9.2021).
108. Zarządzenie Nr 55/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31.03.2021 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-552021dsoz,7333.html#:~:text=Zarz%C4%85dzenie%20Nr%2055%2F2021%2FDsoz%2031-03-2021%20w%20sprawie%20okre%C5%9Blenia%20warunk%C3%B3w,leczenie%20szpitalne%20oraz%20leczenie%20szpitalne%20%E2%80%93%20C5%9Bwiadczenia%20wysokospecjalistyczne.> (6.9.2021).
109. Statystyka NFZ - Statystyka leki - Programy Lekowe. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms?search=true&S.Province=&S.DateFrom=2019-01&S.DateTo=2019-12&S.DrugProgram=B.29&S.ActiveSubstance=&S.AgeGroup=&S.Gender=> (6.9.2021).

110. Szmurło D, Fundament T, Ziobro M, Kruntorádová K, Doležal T, Głogowski C. (2014) Costs of multiple sclerosis – extrapolation of Czech data to Polish patients. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research* 14(3):451–458.[
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
117. (2021) Analiza ekonomiczna. Mavenclad (kladrybina w tabletkach) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności. Aestimo Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/125/AW/analiza%20ekonomiczna_REOPTR.pdf.
118. Einarson TR, Bereza BG, Machado M. (2017) Comparative effectiveness of interferons in relapsing–remitting multiple sclerosis: a meta-analysis of real-world studies. *Current Medical Research and Opinion* 33(3):579–593.
119. Defer G, Seze J de, Bouee S, Courouve L, Longin J, Payet M, Deleglise ASJ. (2018) Outcomes and treatment management of a French cohort suffering from multiple sclerosis: A retrospective epidemiological study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 25:276–281.
120. PubMed. Dostęp: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (22.9.2021).
121. Cochrane Reviews | Cochrane Library. Dostęp: <https://www.cochranelibrary.com/> (27.9.2021).
122. Centre for Reviews and Dissemination, University of York. Dostęp: <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/> (27.9.2021).
123. CEA Registry. Dostęp: <http://healthconomics.tuftsmedicalcenter.org/cear2n/search/search.aspx>.
124. ISPOR Presentations Database. Dostęp: <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search> (27.9.2021).
125. Evidence search | NICE. Dostęp: <https://www.evidence.nhs.uk/> (27.9.2021).
126. NICE | The National Institute for Health and Care Excellence. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/> (27.9.2021).
127. CADTH. Dostęp: <https://www.cadth.ca/> (27.9.2021).
128. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) | Public Summary Documents by Product. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product> (27.9.2021).
129. Scottish Medicines Consortium. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (27.9.2021).
130. SMC Advice for ponesimod titration pack and 20mg film-coated tablets (Ponvory®). Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6424/ponesimod-ponvory-abbreviated-final-october-2021-for-website.pdf>.

12. Spis tabel, wykresów i rysunków

SPIS TABEL

Tabela 1.	Dawkowanie leków z grupy DMT uwzględnionych w analizie ekonomicznej.....	22
Tabela 2.	Charakterystyka początkowa populacji docelowej (wiek, płeć, EDSS) – analiza podstawowa.....	29
Tabela 3.	Charakterystyka początkowa populacji docelowej (EDSS) – analiza wrażliwości, scenariusz 3a.....	30
Tabela 4.	Charakterystyka początkowa populacji docelowej (średni wiek, odsetek kobiet) – analiza wrażliwości, scenariusz 3b.....	30
Tabela 5.	Roczne prawdopodobieństwa przejść między stopniami niepełnosprawności wg EDSS u chorych z RRMS – dane z rejestru British Columbia (dane dla pacjentów zdiagnozowanych w wieku ≥ 28 lat) – analiza podstawowa.....	32
Tabela 6.	Roczne prawdopodobieństwa przejść między stopniami niepełnosprawności wg EDSS u chorych z RRMS – dane z ramienia placebo z badań klinicznych oraz z rejestru London Ontario – analiza wrażliwości, scenariusz 4.....	33
Tabela 7.	Roczne prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy RRSM a SPMS w modelu oryginalnym (analiza podstawowa).....	34
Tabela 8.	Roczne prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy RRSM a SPMS na podstawie CUA Zeposia [16] (analiza wrażliwości).....	35
Tabela 9.	Roczne prawdopodobieństwa przejść między stopniami niepełnosprawności wg EDSS u chorych z SPMS - dane z rejestru London Ontario (analiza podstawowa).....	36
Tabela 10.	Roczne prawdopodobieństwa przejść między stopniami niepełnosprawności wg EDSS u chorych z SPMS – dane rejestru London Ontario na podst. analiz CUA Lemtrada 2018 i CUA Zeposia 2021 [16] (analiza wrażliwości).....	36
Tabela 11.	Średnia roczna liczba rzutów w zależności od czasu od diagnozy (dane z Patzold i Pocklington 1982).....	37
Tabela 12.	Liczba pacjentów w zależności od czasu od diagnozy i stanu EDSS – UK MS Survey.....	37
Tabela 13.	Średnia roczna liczba rzutów.....	38
Tabela 14.	Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej.....	39
Tabela 15.	Śmiertelność w zależności od EDSS.....	41
Tabela 16.	Wyniki porównania pośredniego dla CDA3 uzyskane w ramach analizy klinicznej.....	42
Tabela 17.	Wyniki porównania pośredniego dla ARR uzyskane w ramach analizy klinicznej.....	43
Tabela 18.	Utrzymywanie skuteczności terapii w długim okresie.....	45
Tabela 19.	Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia PON obliczone na podstawie danych z badań klinicznych.....	46
Tabela 20.	Wyniki porównania pośredniego dla przerywania leczenia.....	47
Tabela 21.	Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia dla komparatorów.....	47
Tabela 22.	Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla poszczególnych interwencji.....	48
Tabela 23.	Odsetek poważnych zdarzeń niepożądanych wśród wszystkich zdarzeń niepożądanych.....	49
Tabela 24.	Użyteczności EQ-5D stanów zdrowia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Europie (Kobelt 2017).....	50
Tabela 25.	Użyteczności EQ-5D dla wyróżnionych stanów zdrowia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Polsce (Selmaj 2017).....	51
Tabela 26.	Wartości współczynników regresji dla użyteczności z badania Orme 2017.....	51
Tabela 27.	Użyteczności stanów zdrowia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, w zależności od punktacji w skali EDSS w odnalezionych badaniach.....	53
Tabela 28.	Użyteczności EQ-5D stanów zdrowia w zależności od zaawansowania choroby – dane przyjęte w analizie.....	57
Tabela 29.	Spadki użyteczności w trakcie rzutu według odnalezionych badań.....	58

Tabela 30.	Spadki użyteczności w trakcie rzutu uwzględnione w analizie	59
Tabela 31.	Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi [87].....	59
Tabela 32.	Spadki użyteczności opiekunów pacjentów z MS w zależności od stopnia niesprawności chorego na podst. publikacji Acaster 2013 [94] – analiza podstawowa, perspektywa społeczna	60
Tabela 33.	Spadki użyteczności opiekunów pacjentów z MS w zależności od stopnia niesprawności chorego na podst. publikacji Gani 2008 [96] – analiza wrażliwości, scenariusz 12a	61
Tabela 34.	Koszt preparatu Ponvory®	62
Tabela 35.	Koszty terapii - PON.....	62
Tabela 36.	Preparaty refundowane w ramach PL B.29.....	62
Tabela 37.	Koszt substancji GA na podstawie danych DGL	63
Tabela 38.	Liczba sprzedanych opakowań GA na podst. danych sprzedażowych NFZ.....	64
Tabela 39.	Roczne koszty terapii z zastosowaniem GA.....	64
Tabela 40.	Ceny substancji na podstawie odnalezionych przetargów.....	64
Tabela 41.	Roczne koszty terapii z zastosowaniem pegIFNB-1a oraz DMF	66
Tabela 42.	Roczne koszty terapii z zastosowaniem TER1, INFB-1a IM, INFB-1a SC oraz IFNB-1b	67
Tabela 43.	Koszty komparatorów uwzględnione w analizie	67
Tabela 44.	Świadczenie związane z podaniem leku	68
Tabela 45.	Koszt podania leków uwzględnionych w analizie	68
Tabela 46.	Koszty monitorowania terapii.....	68
Tabela 47.	Koszty leczenia ambulatoryjnego [106].....	69
Tabela 48.	Koszty hospitalizacji związane z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi [107].....	69
Tabela 49.	Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 2012–2020 na podstawie danych GUS.....	70
Tabela 50.	Wartość przeciętnych wynagrodzeń w roku 2012, 2015 i 2020 oraz obliczone na tej podstawie wskaźniki zmiany	70
Tabela 51.	Roczne koszty związane z niesprawnością ponoszone przez płatnika i pacjentów – dane z badania Selmaj 2017 [zł].....	71
Tabela 52.	Społeczne koszty niesprawności (roczne) – dane z badania Selmaj 2017 [zł].....	71
Tabela 53.	Koszty niesprawności ponoszone przez płatnika i pacjentów – dane w analizie ekonomicznej na podstawie Selmaj 2017 [zł].....	72
Tabela 54.	Społeczne koszty związane z niesprawnością – zaktualizowane dane z publikacji Selmaj 2017 [zł]	73
Tabela 55.	Społeczne koszty związane z niesprawnością – dane w analizie ekonomicznej.....	73
Tabela 56.	Koszty związane z niesprawnością w badaniu Szmurło 2014 [zł]	74
Tabela 57.	Koszty niesprawności z perspektywy NFZ oraz NFZ + pacjent z badania Szmurło 2014 [zł]	74
Tabela 58.	Koszty niesprawności z perspektywy NFZ oraz NFZ + pacjent – dane w analizie ekonomicznej na podstawie Szmurło 2014 [zł].....	74
Tabela 59.	Zaktualizowane społeczne koszty niesprawności– dane z badania Szmurło 2014 [zł].....	75
Tabela 60.	Społeczne koszty związane z niesprawnością – dane w analizie ekonomicznej.....	75
Tabela 61.	Koszty związane z niesprawnością – podsumowanie danych wykorzystanych w analizie ekonomicznej [zł].....	75
Tabela 62.	Koszty związane z leczeniem rzutu choroby na podstawie danych z badania Selmaj 2017	76
Tabela 63.	Koszty związane z leczeniem rzutu choroby – dane w analizie ekonomicznej; scenariusz podstawowy	77
Tabela 64.	Koszty związane z leczeniem rzutu choroby – dane w analizie ekonomicznej.....	77
Tabela 65.	Zestawienie kategorii kosztowych z wyszczególnieniem perspektyw, w których zostały uwzględnione	78
Tabela 66.	Wyniki oceny klinicznej – perspektywa NFZ i NFZ + pacjent	79
Tabela 67.	Wyniki oceny klinicznej – perspektywa społeczna.....	80

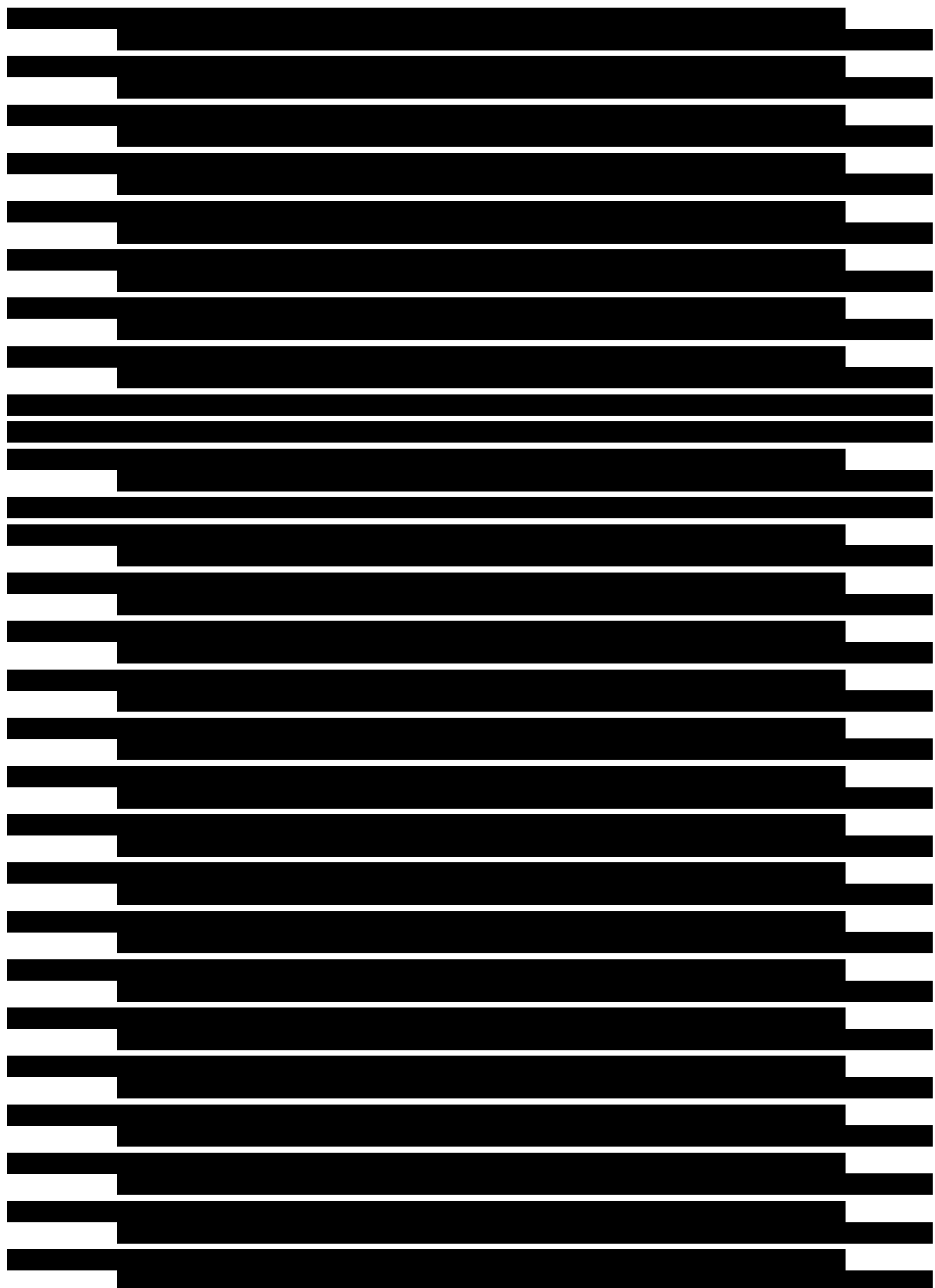


Tabela 137. Założenia dotyczące horyzontu czasowego oraz dyskontowania w analizach zidentyfikowanych w ramach CUA Ocrevus 2021158

Tabela 138. Zestawienie wyników raportowanych w publikacji Yang 2017 oraz wyników niniejszej analizy158

Tabela 139. Zestawienie wyników QALY raportowanych w publikacji Frasco 2017 oraz wyników niniejszej analizy	158
Tabela 140. Zestawienie wyników raportowanych w publikacji CADTH 2017 oraz wyników niniejszej analizy	158
Tabela 141. Zestawienie wyników raportowanych w publikacji Zimmermann 2018 oraz wyników niniejszej analizy	158
Tabela 142. Zestawienie wyników raportowanych w publikacji NICE 2018 oraz wyników niniejszej analizy	159
Tabela 143. Zestawienie wyników raportowanych w CUA Mavenclad 2021 oraz wyników niniejszej analizy	159
Tabela 144. Zestawienie wyników QALY dla komparatorów na podstawie CUA Zeposia 2021	160
Tabela 145. Porównanie wyników modelu i badania Einarson 2017	161
Tabela 146. Porównanie wyników modelu i badania Lebrun-Frenay 2019 (dla populacji nieprzerwanie leczonych GA)	162
Tabela 147. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku	183
Tabela 148. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w Medlinei Cochrane Library	186
Tabela 149. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w pozostałych bazach danych oraz stronach internetowych agencji HTA	187
Tabela 150. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie Medline	188
Tabela 151. Strategia wyszukiwania polskich badań w bazie Medline – badania populacyjne, obserwacyjne, rejestry	190
Tabela 152. Strategia wyszukiwania polskich badań w bazie Medline – koszty	190

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Odsetek pacjentów z EDSS < 3 w zależności od stosowanego leczenia na podst. Defer 2018	161
Wykres 2. Odsetek pacjentów z EDSS < 3 w modelu	162

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Struktura modelu ekonomicznego wykorzystanego w obliczeniach	19
Rysunek 2. Schemat selekcji analiz ekonomicznych	188
Rysunek 3. Schemat selekcji publikacji o jakości życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w ramach przeprowadzonego przeszukania	189

13. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 147.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku

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

Wymaganie	Rozdział
§ 5.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka
§ 5.6	
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	<p>1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia</p> <p>2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)</p> <p>3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.</p>
	Dostępne w pliku obliczeniowym analizy <i>Okoliczności nie zachodzą dla porównania z TER!</i>
§ 5.7	
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdz. 2.10
§ 5.8	
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdz. 3.6 i A.1.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Rozdz. 5.1
2. uzasadnienie zakresów zmienności	Rozdz. 5.1
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	Rozdz. 5.2
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdz. 2.5
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	
§ 5.11	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.6
§ 5.12	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdz. A.1

Wymaganie	Rozdział
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 11
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 11

Aneks A.

A.1. Strategie wyszukiwania

A.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych dotyczących zastosowania analizowanej interwencji u pacjentów chorych na stwardnienie rozsiane przeszukano bazę Medline (poprzez PubMed [120]) oraz Bibliotekę Cochrane [121].

Przeszukania przeprowadzono w dniu 16 listopada 2021 roku. Strategie wyszukiwania w ww. bazach przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 148).

Tabela 148.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w Medlinei Cochrane Library

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik	
		Medline	Cochrane Library
1	"Multiple Sclerosis"[Mesh] ^{a)} OR SPMS OR RRMS OR multiple sclerosis OR disseminated sclerosis OR sclerosis multiplex	100 291	11 832
2	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model"	1 695 212	65 263
3	ponvory OR ponesimod	84	64
4	#1 AND #2 AND #3	0	2
Data przeszukania: 16.11.2021			

a) wykorzystane wyłącznie w strategii wyszukiwania w Pubmed

W wyniku przeprowadzonego przeszukania zidentyfikowano 2 publikacje. Obie zostały odrzucone na poziomie analizy abstraktów, ze względu na niespełnienie jednego lub więcej założonych kryteriów:

- populacja pacjentów z stwardnieniem rozsianym,
- ponesimod jako jedna z ocenianych interwencji,
- dostępne wyniki w zakresie QALY, LY, liczby unikniętych rzutów lub liczby lat bez progresji.

W związku z powyższym dodatkowo przeprowadzono doszukanie systematyczne analiz ekonomicznych zgodnie ze strategią prezentowaną w poniższej tabeli w następujących bazach / stronach agencji HTA:

- DARE, NHS EED oraz HTA (wyszukanie przez stronę CRD, *Centre for Reviews and Dissemination* [122]),
- CEA Registry (CEAR, *Cost-Effectiveness Analyses Registry*) [123],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [124],
- NHS Evidence [125] oraz NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) [126],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [127],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [128],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [129].

Tabela 149.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w pozostałych bazach danych oraz stronach internetowych agencji HTA

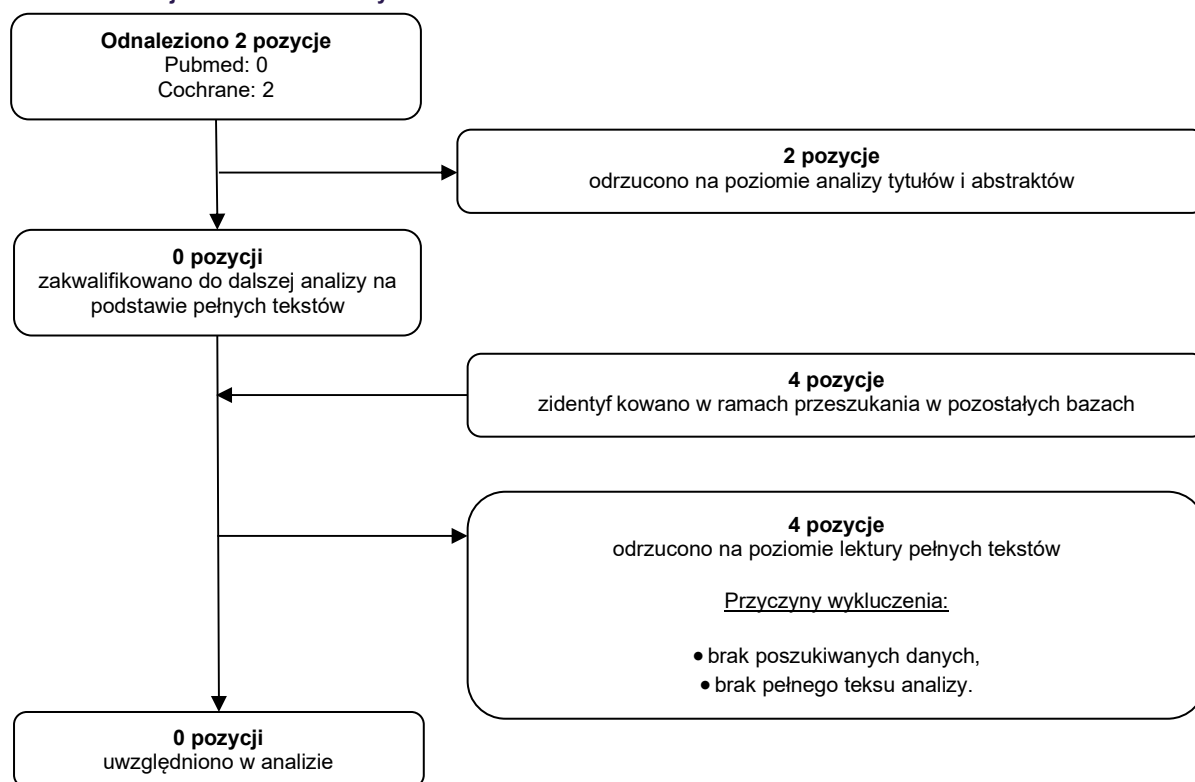
Baza danych / agencja HTA	Zapytanie / słowo klucz [zastosowane filtry]	Wynik
DARE, NHS EED	ponvory OR ponesimod	0
CEAR	ponvory	0
	ponesimod	0
ISPOR	ponvory [Economic Evaluation]	0
	ponesimod [Economic Evaluation]	2
NHS Evidence	ponvory [Economic Evaluation, Health Technology Assessment]	0
	ponesimod [Economic Evaluation, Health Technology Assessment]	0
NICE	ponvory	0
	ponesimod	1
CADTH	ponvory	0
	ponesimod	0
PBAC	ponvory	0
	ponesimod	0
SMC	ponvory	1
	ponesimod	
Data przeszukania: 16.11.2021		

W wyniku przeprowadzonego przeszukania wyodrębniono 2 publikacje. Obie zidentyfikowane publikacje odrzucono na etapie wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów i abstraktów - do analizy pełnych tekstów nie zakwalifikowała się żadna z nich. Kolejne 4 pozycje odnaleziono w pozostałych bazach. Dwie z nich odnaleziono na stronie ISPOR odrzucono na poziomie lektury pełnych tekstów z powodu braku wyników zdrowotnych. Zgodnie z informacjami prezentowanymi na stronie internetowej SMC zakończono ocenę wniosku dla ponesimodu (Ponvory®) [130] – SMC rekomenduje płatnikowi publicznemu refundację PON w leczeniu pacjentów z RRMS. Opublikowany dokument nie przedstawia jednak poszukiwanych danych w zakresie QALY, LY, liczby unikniętych rzutów lub liczby lat bez progresji, w związku z czym finalnie nie został uwzględniony w

walidacji konwergencji. W przypadku analizy odnalezionej na stronie NICE brak jest pełnych tekstów analiz – w dniu przeszukania wniosek nadal był procedowany.

Etapy selekcji analiz ekonomicznych przedstawiono na poniższym schemacie (Rysunek 2). Ostatecznie nie zidentyfikowano publikacji, które spełniały przyjęte kryteria w zakresie analizowanej populacji, interwencji oraz prezentowanych wyników.

Rysunek 2.
Schemat selekcji analiz ekonomicznych



A.1.2. Użyteczności

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia chorych ze stwardnieniem rozsianym przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy Medline (przez PubMed [120]). Przeszukanie przeprowadzono w dniu 16 września 2021 roku. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia odnalezionych doniesień naukowych, a także wykorzystaną strategię wyszukiwania przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 150.
Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie Medline

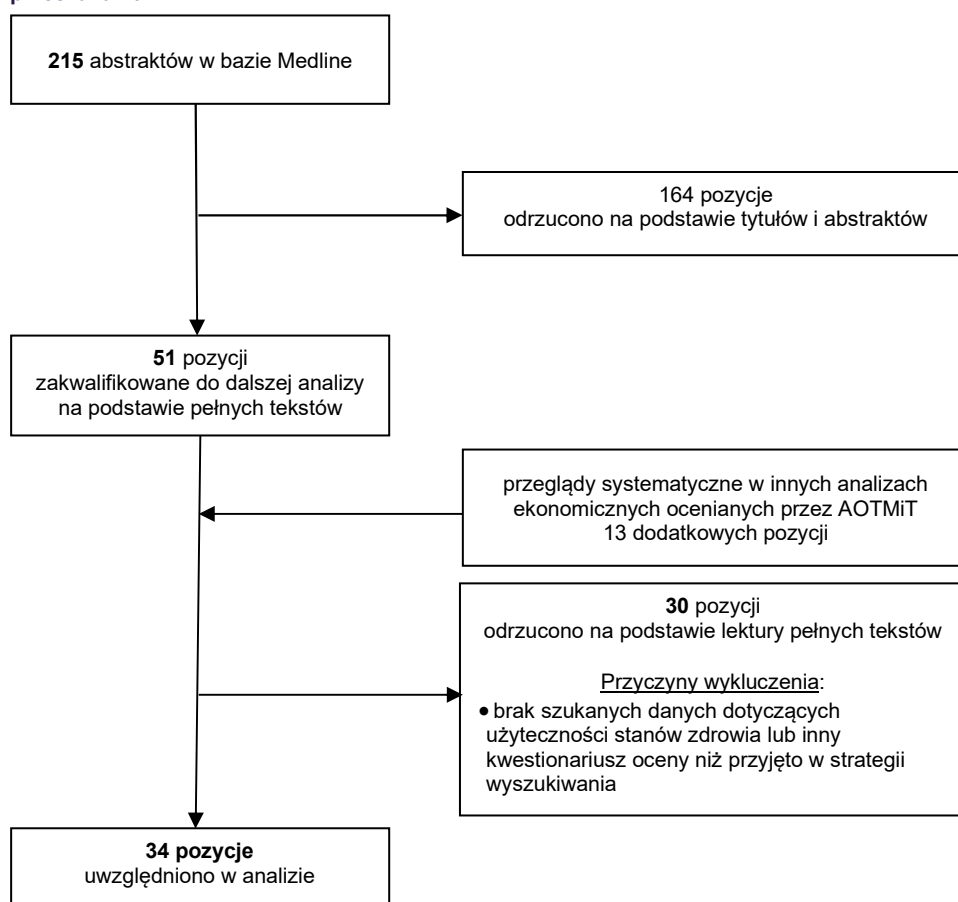
L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
3	#1 AND #2	215
2	eq-5d OR "eq 5d" OR euroqol OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble" OR "health utility index" OR HUI	37 904

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
1	"Multiple Sclerosis"[Mesh] OR SPMS OR RRMS OR multiple sclerosis OR disseminated sclerosis OR sclerosis multiplex	99 266
Data przeszukania: 16.09.2021		

W ramach przeprowadzonego przeszukania, oprócz przeszukania bazy Medline za pomocą opisanej strategii przeanalizowano także zawartość przeglądów systematycznych w zakresie użyteczności stanów zdrowia w analizach ekonomicznych Ocrevus [25] oraz Mavenclad [117] ocenionych w ostatnim czasie przez AOTMiT.

W wyniku przeprowadzonego przeszukania oraz po przeanalizowaniu innych opublikowanych przeglądów systematycznych odnaleziono łącznie 34 publikacje, których wyniki oraz opis przedstawiono w rozdziałach 3.6.1 oraz 3.6.2.

Rysunek 3.
Schemat selekcji publikacji o jakości życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w ramach przeprowadzonego przeszukania



A.1.3. Polskie źródła danych

W ramach prac nad analizą poszukiwano polskich danych, które mogłyby zostać wykorzystane do określenia charakterystyki początkowej populacji docelowej, kosztów związanych z SM lub wartości innych parametrów wykorzystanych w obliczeniach niniejszej analizy. W tym celu przeanalizowano dane zawarte w innych raportach HTA dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego, które zostały w przeszłości ocenione przez AOTMiT.

Dodatkowo przeprowadzono dodatkowe przeszukanie w bazie Medline (przez PubMed) z wykorzystaniem strategii przedstawionych w poniższych tabelach.

Tabela 151.
Strategia wyszukiwania polskich badań w bazie Medline – badania populacyjne, obserwacyjne, rejestry

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
4	#1 AND #2 AND #3	336
3	poland OR polish	384 735
2	epidemiol* OR crosssection OR crosssectional OR "cross sectional" OR register OR longitudinal OR populationbased OR prospective OR retrospective OR registry OR registries OR observational OR longitudinal OR database	4 954 858
1	"Multiple Sclerosis"[Mesh] OR SPMS OR RRMS OR multiple sclerosis OR disseminated sclerosis OR sclerosis multiplex	97 039
Data przeszukania: 19.05.2021		

Tabela 152.
Strategia wyszukiwania polskich badań w bazie Medline – koszty

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
4	#1 AND #2 AND #3	62
3	poland OR polish	384 735
2	'economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models" OR cost OR costs	1 966 770
1	"Multiple Sclerosis"[Mesh] OR SPMS OR RRMS OR multiple sclerosis OR disseminated sclerosis OR sclerosis multiplex	97 039
Data przeszukania: 19.05.2021		

Wszystkie odnalezione badania / źródła danych, które finalnie zostały wykorzystane w analizie zostały omówione w głównej części dokumentu.