



IGNORANTIA NOCET

Enspryng[®] (satralizumab) w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

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

Przygotowano dla:
Roche Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 10.09.2024 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

Analiza ekonomiczna została zaktualizowana 10.09.2024 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie WS.423.1.2024.ZZW.AZ.2. z dnia 26 sierpnia 2024 r. Pierwotnie analiza została zakończona 28.06.2024 r.

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

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Roche Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	10
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	15
2. Strategia analityczna.....	16
3. Perspektywa	16
4. Horyzont czasowy	17
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	17
5.1. Skuteczność kliniczna	17
5.2. Profil bezpieczeństwa.....	22
6. Technika analityczna.....	24
7. Modelowanie.....	25
7.1. Struktura modelu.....	25
7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	28
7.3. Efekt leczenia.....	32
7.4. Dyskontynuacja leczenia.....	33
7.5. Jakość życia w modelu Markowa	36
7.5.1. Użyteczności dla stanów EDSS	36
7.5.2. Obniżenie użyteczności dla nawrotu choroby.....	39
7.5.3. Obniżenie użyteczności ze względu na pogorszenie widzenia	40
7.5.4. Obniżenie użyteczności dla opiekunów chorych.....	44

7.5.5. Podsumowanie.....	45
7.6. Horyzont czasowy w modelu	46
7.7. Dyskontowanie.....	47
8. Analiza kosztów.....	48
8.1. Koszt leków.....	50
8.1.1. Dawkowanie leków.....	50
8.1.2. Ceny leków	51
8.1.3. Zestawienie kosztów leków	53
8.2. Koszty przepisania i podania leków.....	54
8.3. Koszty leczenia podtrzymującego	54
8.4. Koszty leczenia po niepowodzeniu leczenia podtrzymującego.....	56
8.5. Koszty leczenia rzutów choroby	59
8.6. Koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego	63
8.7. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia	63
8.8. Koszty leczenia w stanach	64
8.9. Całkowity koszt różniący	65
9. Założenia i dane wejściowe	68
10. Wyniki analizy.....	75
10.1. Analiza kosztów-użyteczności	75
10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	77
11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	80

11.1. Analiza wartości skrajnych	80
11.2. Analiza scenariuszy	87
12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości	104
12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej.....	107
12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)	107
13. Walidacja modelu	112
13.1. Walidacja wewnętrzna.....	112
13.2. Walidacja konwergencji.....	115
13.3. Walidacja zewnętrzna	116
14. Ograniczenia i założenia	119
15. Podsumowanie i wnioski końcowe	124
16. Dyskusja	126
17. Załączniki	128
17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	128
17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	128
17.1.2. Strategia wyszukiwania	128
17.1.3. Selekcja badań.....	129
17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	131
17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	131
17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	134

17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	135
17.2.2. Strategia wyszukiwania	135
17.2.3. Selekcja badań.....	136
17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	138
17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	138
17.3. Prezentacje leków uwzględnionych w niniejszej analizie na podstawie aktualnego <i>Wykazu leków refundowanych</i>	139
17.4. Uzasadnienie finansowania wnioskowanej technologii medycznej w ramach istniejącej grupy limitowej.....	143
17.5. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	144
18. Spis tabel	147
19. Spis rysunków	152
20. Bibliografia.....	153

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AIC	ang. <i>Akaike Information Criterion</i> – kryterium informacyjne Akaike
ALT	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AQP4	ang. <i>aquaporin-4</i> - akwaporyna 4
AQP4-IgG+	ang. <i>antibodies to aquaporin-4</i> - przeciwciała IgG przeciwko akwaporynie 4
ARR	ang. <i>annualized relapse rate</i> – roczny wskaźnik nawrotu choroby
AWW	analiza wielokierunkowej wrażliwości
AZA	azatiopryna
BIC	ang. <i>Bayesian Information Criterion</i> – Bayesowskie kryterium informacyjne
BMI	ang. <i>Body Mass Index</i> – wskaźnik masy ciała
BSA	ang. <i>body surface area</i> – parametr wskazujący odsetek powierzchni skóry zajętej chorobą
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
CEAC	ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i> – krzywe opłacalności kosztowej
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – dobową dawkę leku
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
EDSS	ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i> – Rozszerzona Skala Niepełności
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków, dawniej używanym skrótem jest EMEA
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
FACIT-F	ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy questionnaire</i> – kwestionariusz oceny funkcjonalnej przewlekłe chorych
HR	ang. <i>hazard ratio</i> - współczynnik ryzyka
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intent-to-treat</i> - populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KM	Kaplana-Meiera

Skrót	Rozwinięcie
logMAR	ang. <i>Logarithm of the Minimum Angle of Resolution</i> - logarytm minimalnego kąta rozdzielczości
LP	leczenie podtrzymujące
LR test	ang. <i>likelihood-ratio test</i> - test ilorazu wiarygodności
m.c.	masa ciała
MMF	mykofenolan mofetylu
MMRM	ang. <i>mixed model for repeated measurements</i> – model mieszany dla powtarzalnych pomiarów
MSM	ang. <i>continuous multi state model</i> - ciągły model wielostanowy
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NMO	łac. <i>neuromyelitis optica</i> – zapalenie rdzenia kręgowego i nerwów wzrokowych
NMOSD	ang. <i>neuromyelitis optica spectrum disorder</i> – choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PDR	ang. <i>Protocol Defined Relapse</i> – częstość występowania rzutu choroby definiowania zgodnie z protokołem
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLC	placebo
PLN	polski złoty
PPMS	ang. <i>primary progressive multiple sclerosis</i> – pierwotnie podstępujące stwardnienie rozsiane
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RM	rezonans magnetyczny
RRMS	ang. <i>relapsing remitting multiple sclerosis</i> - nawracająco-remisyjna postać stwardnienia rozsianego
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
RTX	rytuksymab
s.c.	łac. <i>sub cutem</i> – podskórnice
SAT	satralizumab

Skrót	Rozwinięcie
SD	ang. <i>stable disease</i> – stabilizacja choroby
sd	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SF-36	ang. <i>Short Form Health Survey</i> – skrócony kwestionariusz oceny jakości życia SF-36
SM	łac. <i>sclerosis multiplex</i> - stwardnienie rozsiane
SMR	ang. <i>standardized mortality ratio</i> – standaryzowany współczynnik umieralności
TCR	ang. <i>T-cell receptor</i> – receptor limfocytu T
Test D-F	and. <i>Dickey-Fuller test</i> - test Dickey'a Fullera
TOC	tocilizumab
Tr	dodatkowy współczynnik związany z zastosowanym leczeniem
TTO	ang. <i>time-to-trade-off</i> – metoda handlowania czasem
TTOT	ang. <i>time to off treatment</i> - czas do zakończenia leczenia
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa
VEP, VER	ang. <i>Visual Evoked Potentials, Visual Evoked Response</i> – wzrokowe potencjały wywołane
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce satralizumabu (Enspryng®, SAT) w spektrum chorób zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego u chorych w wieku 12 lat i starszych, u których wykryto obecność przeciwciał IgG przeciwko akwaporynie 4 (AQP4-IgG) w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią immunosupresyjną.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią chorzy ze spektrum chorób zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (ang. *neuromyelitis optica spectrum disorder*, NMOSD) w wieku 12 lat i starsi, u których wykryto obecność przeciwciał IgG przeciwko akwaporynie 4 (AQP4-IgG).

Wskazana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem oraz obciążeniem. NMOSD jest rzadką, ciężką chorobą autoimmunologiczną ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o charakterze zapalno-demielinizacyjnym, która najczęściej charakteryzuje się zapaleniem nerwu wzrokowego i poprzecznym zapaleniem rdzenia kręgowego. Duże obciążenie dla chorych z NMOSD stanowi nawrotowy charakter choroby. Występujące nieprzewidywalnie rzuty istotnie ograniczają sprawność chorych. Problemy z widzeniem i/lub paraliż kumulują się zazwyczaj po atakach choroby, mogąc prowadzić do tego, że już po pierwszym epizodzie rzutu chorzy doświadczają ciężkiej niepełnosprawności. Praktyka kliniczna leczenia chorych na NMOSD AQP4+ w Polsce opiera się na zapisach wprowadzonego w listopadzie 2022 r. Programu lekowego B.138.FM „Leczenie pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ICD-10: G36.0)”, w ramach którego objęty finansowaniem ze środków publicznych jest satralizumab.

Objęcie satralizumabu refundacją było wysoce oczekiwane przez ekspertów klinicznych, wskazujących na satralizumab jako na lek działający przyczynowo, umożliwiający kontrolę choroby, przy jednoczesnym dobrym profilu bezpieczeństwa. Satralizumab jest jedynym lekiem finansowanym w ramach Programu lekowego B.138., a więc jego stosowanie w sposób realny wpływa na podejmowane decyzje terapeutyczne i poprawę stanu zdrowia chorych. Satralizumab jest lekiem wysoce skutecznym w leczeniu NMOSD, także w terapii przewlekłej. Na podstawie długookresowych (niemal 9-letnich) wyników skuteczności i bezpieczeństwa satralizumabu wykazano, że efekty kliniczne uzyskane podczas zaślepionych faz badań

SAkuraStar i *SAkuraSky*, w okresach obserwacji odpowiednio ok. 93 i 107 tygodni, zostają utrzymane w długim okresie obserwacji. Podczas całego okresu leczenia satralizumabem wysoki odsetek chorych pozostał wolny od rzutu choroby (ok. 72%), w tym ciężkich rzutów (ok. 91%). Stosowanie satralizumabu ma na celu ograniczenie występowania rzutów oraz polepszenie jakości życia chorych, czego dowodzą wyniki *Analizy klinicznej*.

W przypadku braku refundacji satralizumabu, dostępne w Polsce immunosupresyjne leczenie podtrzymujące nie może zostać uznane za przynoszące optymalny efekt terapeutyczny. Oprócz klasycznych leków immunosupresyjnych stanowiących komparatory dla satralizumabu, takich jak azatiopryna i mykofenolan mofetylu, na świecie szeroko stosowane są leki biologiczne np. ekulizumab czy rawulizumab. W Polsce chorzy nie mają do nich szerokiego dostępu, ponieważ terapie te nie są refundowane we wnioskowanym wskazaniu (ekulizumab oraz rawulizumab są lekami zarejestrowanym w leczeniu NMOSD, ale aktualnie nier refundowanym w Polsce, natomiast rytuksymab stanowi jedynie terapię ratunkową finansowaną w ramach RDTL). Z uwagi na wykazaną skuteczność satralizumabu u chorych na NMOSD istnieje znacząca potrzeba medyczna przedłużenia jego finansowania ze środków publicznych w Polsce w leczeniu tej jednostki chorobowej w ramach Programu lekowego.

METODYKA

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej.

W analizie satralizumab w terapii skojarzonej z leczeniem podtrzymującym porównano z leczeniem podtrzymującym scharakteryzowanym w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. leczeniem azatiopryną (AZA), glikokortykosteroidami (GKS) lub mykofenolanem mofetylu (MMF). Zgodnie ze wskazaniem satralizumab może być stosowany również w monoterapii. W *Analizie klinicznej* przedstawiono wyniki badań zarówno dla stosowania technologii w monoterapii, jak i w skojarzeniu z leczeniem podtrzymującym (LP). W analizie ekonomicznej konserwatywnie, jako jedyne porównanie wybrano SAT+LP vs LP.

Do oceny opłacalności stosowania satralizumabu jako terapii skojarzonej z leczeniem wspomagającym względem leczenia wspomagającego wykonano analizę użyteczności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością. Oszacowanie efektów

zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, tj. na wynikach badania klinicznego *SAkuraSky*, przy pomocy którego bezpośrednio porównano wnioskowaną technologię z leczeniem podtrzymującym.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów wykorzystano model Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. W celu oszacowania skuteczności leczenia oprócz danych odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* zostały wykorzystane parametry oszacowane z wykorzystaniem zbiorczych danych z badań *SAkuraSky* oraz *SAkuraStar*, jak również danych z rejestru chorych z NMOSD.

W modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe oraz leczenie podtrzymujące odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty leków, koszty przepisania i podania leku, koszty leczenia podtrzymującego, koszty leczenia po niepowodzeniu leczenia podtrzymującego, koszty kwalifikacji do programu lekowego, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty leczenia rzutów choroby oraz koszty leczenia w stanach. Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka. W związku z tym wyniki zaprezentowano w wariacie uwzględniającym i nieuwzględniającym proponowaną umowę podziału ryzyka.

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

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

WYNIKI

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla SAT+LP vs LP

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

[Redacted text block]

Współczynnik ICUR przyjmuje wartość 2 727 233,07 PLN/QALY w perspektywie płatnika publicznego oraz 2 727 098,14 PLN/QALY w perspektywie wspólnej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Uwzględnienie alternatywnych scenariuszy analizy i zmiany wartości pojedynczych parametrów nie powodują zmiany wniosku w zakresie opłacalności.

Wyniki analizy probabilistycznej wskazują, że prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej wynosi 0%.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Satralizumab jest pierwszą terapią dedykowaną leczeniu pacjentów ze spektrum chorób zapalnych nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego. Objęcie satralizumabu refundacją (w ramach Funduszu Medycznego) umożliwiło leczenie chorych zgodnie z najnowszą wiedzą medyczną i zaleceniami ekspertów klinicznych. [REDACTED]

Zastosowanie satralizumabu jako terapii skojarzonej z leczeniem podtrzymującym związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi, które obejmują wygenerowanie dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość oraz zapewniają lepszą kontrolę rzutów choroby. [REDACTED]

Biorąc pod uwagę rzadkie wskazanie do stosowania leku Enspryng®, wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia produktem oraz brak alternatywnego leczenia dedykowanego tej grupie chorych, finansowanie satralizumabu z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne. Dodatkowo podmiot odpowiedzialny gotowy jest obniżyć koszt terapii lekiem w ramach umowy podziału ryzyka (RSS).

Z uwagi na wykazaną skuteczność satralizumabu u chorych na NMOSD istnieje znacząca potrzeba medyczna przedłużenia jego finansowania ze środków publicznych w Polsce w leczeniu tej jednostki chorobowej w ramach Programu lekowego.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce satralizumabu (Enspryng®) w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią immunosupresyjną w leczeniu spektrum chorób zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego u chorych w wieku 12 lat i starszych, u których wykryto obecność przeciwciał IgG przeciwko akwaporynie 4 (AQP4-IgG).

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

Populacja:

- chorzy z zapaleniem nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego w wieku 12 lat i starsi, u których wykryto obecność przeciwciał IgG przeciwko akwaporynie 4 (AQP4-IgG).

Interwencja:

- satralizumab jako terapia dodana do leczenia podtrzymującego (SAT+LP).

Komparator:

- leczenie podtrzymujące (LP),

Wyniki:

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

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego u chorych w wieku 12 lat i starszych, u których wykryto obecność przeciwciał IgG przeciwko akwaporynie 4 (AQP4-IgG) [*Analiza kliniczna*]. W niniejszej analizie bazowano również na danych rejestrowych chorych z NMOSD wraz z danymi na podstawie badań *SAkuraSky* oraz *SAkuraStar* wykorzystanych przez twórców modelu globalnego do oszacowania jakości życia oraz oszacowania progresji choroby i skuteczności analizowanych interwencji [Baza SM, Kirster 2014, Dane od Wnioskodawcy].

Satralizumab zgodnie ze wskazaniem może być stosowany również w monoterapii, nie tylko w terapii skojarzonej. W niniejszej analizie konserwatywnie przedstawiono wyniki jedynie dla satralizumabu stosowanego w skojarzeniu z terapią podtrzymującą w porównaniu z terapią podtrzymującą.

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

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na dostosowanym do warunków polskich modelu otrzymanym od Wnioskodawcy, w którym uwzględniono wyniki porównania bezpośredniego dla satralizumabu jako terapii skojarzonej z leczeniem podtrzymującym względem leczenia podtrzymującego stosowanego w Polsce w chorobach ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego u chorych w wieku 12 lat i starszych, u których wykryto obecność przeciwciał IgG przeciwko akwaporynie 4 (AQP4-IgG). Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej*, danych rejestrowych wykorzystanych przez twórców modelowania globalnego do szacowania progresji choroby [Baza SM, Kirster 2014, Dane od Wnioskodawcy], *Danych od Wnioskodawcy* dotyczących jakości życia na podstawie badań *SAkuraSky* i *SAkuraStar* oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model Markowa zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości / scenariuszy wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

3. Perspektywa

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

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

- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta.

W związku z tym, że w analizie zróżnicowany efekt zdrowotny porównywanych terapii utrzymuje się przez całe życie chorego, w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Na podstawie analizy danych dotyczących przeżycia całkowitego chorych przyjęto, że 50-letni horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej – rozdział 7.6.

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna

W celu oceny skuteczności leczenia satralizumabem w *Analizie klinicznej* odnaleziono dwa randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepienie badania *SAkuraSky* oraz *SAkuraStar*, które pozwoliły na bezpośrednie porównanie satralizumabu stosowanego w skojarzeniu z leczeniem podtrzymującym w porównaniu z leczeniem podtrzymującym (SAT+LP vs. LP) oraz satralizumabu stosowanego w monoterapii w porównaniu z brakiem leczenia (SAT vs. PLC). Badania zostały scharakteryzowane na podstawie publikacji *Yamamura 2019*, *Traboulsee 2020* oraz uzupełniająco na podstawie publikacji *Kleiter 2022* i dokumentu *EMA 2021*. Do analizy włączono także dwie publikacje pełnotekstowe zawierające wyniki długookresowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa satralizumabu, zgromadzone na podstawie otwartej, przedłużonej fazy (OLE, ang. *open-label extension*) badań *SAkuraSky* i *SAkuraStar*: publikację *Kleiter 2022* i *Yamamura 2022*. Ocena długookresowej skuteczności SAT przedstawiono także na podstawie badania *SAkuraMoon*, w którym uczestniczyli chorzy, którzy ukończyli terapię satralizumabem podczas podwójnie

zaślepionej fazy i / lub fazy OLE badań *SAkuraSky* i *SAkuraStar* (publikacje: *Palace 2023_poster*, *Benett 2023_poster* i uzupełniająco *Greenberg 2023_poster*).

W obu opisywanych w *Analizie klinicznej* badaniach czas fazy podwójnie zaślepionej badania określony był protokołem. W badaniu *SAkuraSky* zdefiniowano go jako czas do wystąpienia rzutu choroby u 26 chorych, natomiast w badaniu *SAkuraStar* wyróżniono okres 1,5 roku po losowym przydzieleniu ostatniego zarejestrowanego chorego. W publikacjach opisujących wskazane badania nie wyróżniono okresów obserwacji, wskazano jednak medianę czasu trwania leczenia. W badaniu *SAkuraSky* było to odpowiednio 107,4 tygodnia (zakres: 2; 224) oraz 32,5 tygodnia (zakres: 0; 180). Jako datę odcięcia danych wskazano 6 czerwca 2018 r. Natomiast w badaniu *SAkuraStar* mediana czasu trwania leczenia SAT i PLC wynosiła odpowiednio 92,3 tygodnia (zakres: 0; 202 tygodnie) oraz 54,6 tygodnia (zakres: 2; 216). Po fazie podwójnie zaślepionej chorzy mogli wziąć udział w otwartym przedłużeniu badania. Mediana czasu ekspozycji na satralizumab w okresach otwartej kontynuacji leczenia w badaniu *SAkuraSky* wyniosła 4,4 roku (zakres: 0,1; 7,0 lat) a w badaniu *SAkuraStar* 4,0 lata (zakres: 0,1; 6,0) lat. W badaniu *SAkuraMoon* czas ekspozycji na SAT różnił się w zależności od źródła (mediana 5,9 (0,1; 8,9) lat lub mediana 5,0 (0,1; 7,9) lat).

W badaniach *SAkuraSky* oraz *SAkuraStar* analizowano wymienione punkty końcowe:

- ocena rzutów choroby (czas do wystąpienia rzutu choroby definiowanego zgodnie z protokołem – pierwszorzędowy punkt końcowy, odsetek chorych wolnych od rzutu, czas do wystąpienia ciężkiego rzutu choroby, odsetek chorych wolnych od ciężkiego rzutu oraz roczna częstość rzutów);
- ocena nasilenia bólu w skali VAS (ang. *Visual Analogue Scale*) (drugorzędowy punkt końcowy);
- ocena nasilenia zmęczenia na podstawie kwestionariusza FACIT-F (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy questionnaire*, kwestionariusz oceny funkcjonalnej przewlekłe chorych) (drugorzędowy punkt końcowy);
- ocena jakości życia - na podstawie kwestionariuszy SF-36 (ang. *Short Form Health Survey*, skrócony kwestionariusz oceny jakości życia SF-36) oraz EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions*, europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach);
- ocena stopnia niepełnosprawności - w zmodyfikowanej skali Rankina oraz w skali EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale*, rozszerzona skala niepełnosprawności);

- ocena ostrości widzenia;
- ocena wyniku testu szybkości chodzenia na odcinku 7,5 m (25 stóp) (badanie *SAkuraStar*);
- konieczność stosowania terapii ratunkowej.

W *Analizie klinicznej* wyniki dla badań *SAkuraSky* oraz *SAkuraStar* przedstawiono zarówno dla populacji ogółem, jak i dla podgrup chorych stratyfikowanych w zależności od obecności przeciwciał przeciwko AQP4. Wyniki dla długiego okresu obserwacji zgodnie z podejściem autorów badań przedstawiono dla chorych z obecnymi przeciwciałami IgG przeciwko AQP4. Wszystkie wyniki przedstawiono dla populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. *intent-to-treat*), która obejmuje wszystkich chorych zrandomizowanych do fazy podwójnie zaślepionej w badaniu. Wyniki zgromadzono w większości dla chorych dorosłych, należy jednak podkreślić, że ekstrapolacja wniosków dotyczących oceny skuteczności uzyskanych w populacji dorosłych na populację młodzieży jest podejściem zaakceptowanym przez EMA, dlatego też wnioski z badań należy traktować jako obejmujące całą wnioskowaną populację.

W niniejszej analizie wyniki skuteczności leczenia satralizumabem przedstawiono jedynie dla stosowania satralizumabu w skojarzeniu z leczeniem podtrzymującym w porównaniu z leczeniem podtrzymującym, czyli na podstawie wyników z badania *SAkuraSky*. W *Analizie ekonomicznej* wybrano konserwatywnie tylko jeden komparator (podejście konserwatywne kosztowo). Ze względu na dokonane założenie w poniższych akapitach szczegółowo opisano wyniki jedynie dla badania *SAkuraSky*, dla populacji z analizowanego wskazania (czyli dla chorych z przeciwciałami przeciwko AQP4). Dokładną charakterystykę obu badań oraz wyników przedstawiono w *Analizie klinicznej*.

Należy jednak również zaznaczyć, iż w globalnym modelu ekonomicznym w przypadku części parametrów z charakterystyki chorych oraz surowych danych wykorzystanych do szacowania użyteczności chorych wykorzystano dane na podstawie obu opisywanych badań – *SakuraSky* i *SAkuraStar*.

Wyniki oceny skuteczności dla porównania SAT+LP vs LP

Głównym, pierwszorzędowym punktem końcowym w ramach oceny skuteczności dla porównania SAT+LP vs LP była czas do występowania rzutu choroby definiowanego zgodnie z protokołem (PDR, ang. *Protocol Defined Relapse*). Wśród chorych w grupie SAT+LP rzut wystąpił u 11%, natomiast w grupie stosującej jedynie leczenie podtrzymujące u 43% (w

podgrupie AQP4-IgG+). Współczynnik ryzyka (HR, ang. *hazard ratio*) wyniósł 0,21 (0,06; 0,75), zatem ryzyko wystąpienia rzutu choroby u chorych leczonych SAT+LP jest o 79% niższe niż u chorych w grupie kontrolnej. Wskazane wyniki są istotne statystycznie. W okresie obserwacji obejmującym łącznie zaślepiiony etap badania i jego otwartą fazę przedłużoną odsetek chorych, u których wystąpił ≥ 1 PDR wyniósł ok. 24%.

Częstość występowania pierwszego rzutu (definiowanego zgodnie z protokołem) w populacji chorych ≥ 18 r.ż., u chorych na NMO, na NMO i AQP4-IgG+ oraz na NMO/NMOSD i AQP4-IgG+ była istotnie statystycznie wyższa w grupie PLC+LP niż w grupie SAT+LP.

W podgrupie AQP4-IgG+ analizowano również odsetki chorych wolnych od rzutu. W populacji chorych z pozytywnym wynikiem testu na obecność przeciwciał przeciwko AQP4 odsetek chorych, którzy nie mieli rzutu był wyższy w grupie SAT+LP niż w grupie PLC+LP i wynosił odpowiednio 92% vs 60% po 48 tygodniach, 92% vs 53% po 96 tygodniach oraz 85% vs 53% po 144 tygodniach. Dane długookresowe przedstawione wskazują, że w 192. tygodniu 71% chorych przyjmujących SAT+LP pozostawało wolnych od rzutu. W badaniu *SAkuraMoon*, w którym chorzy przyjmowali SAT z lub bez immunosupresyjnego leczenia podtrzymującego, wolnych od rzutu w 288. tygodniu (5,5 roku) badania pozostawało 72%, a wysoki odsetek chorych wolnych od rzutu choroby utrzymywał się w dalszym okresie obserwacji, wynoszącym około 8,9 lat.

Podczas podwójnie zaślepionej fazy badania *SAkuraSky* ryzyko wystąpienia ciężkiego rzutu choroby u chorych leczonych SAT+LP było o 85% niższe niż u chorych w grupie kontrolnej. Odsetek chorych, u których nie raportowano ciężkiego rzutu choroby w 96. tyg. obserwacji wyniósł 100% w grupie chorych przyjmujących SAT+LP i 76% w grupie chorych otrzymujących PLC+LP. W przypadku grupy SAT+LP w 192. tygodniu 91% chorych pozostawało wolnych od ciężkiego rzutu, natomiast odsetek chorych, u których wystąpił ≥ 1 ciężki PDR na koniec okresu obserwacji (mediana: 4,4 lata) wyniósł 6,1%. Na podstawie danych zgromadzonych do 8,9 roku terapii SAT+LP wykazano, że odsetek chorych, u których wystąpił ciężki rzut choroby utrzymywał się na niskim poziomie przez cały okres obserwacji po zakończeniu fazy OLE badania *SAkuraSky*.

W ramach oceny skuteczności przeprowadzono analizę rocznego wskaźnika rzutów (ARR). Chorzy leczeni SAT+LP uzyskiwali niższe roczne wskaźniki częstości rzutów w porównaniu z PLC. Wysoka skuteczność SAT wyrażona niskim wskaźnikiem rocznej częstości rzutów, utrzymywała się w długim okresie obserwacji, obejmującym podwójnie zaślepiiony etap, przedłużoną fazę badania *SAkuraSky*, oraz badanie *SAkuraMoon*.

W ramach długookresowej oceny skuteczności SAT stosowanego w skojarzeniu z leczeniem podtrzymującym wykazano, że u chorych z obecnymi przeciwciałami IgG przeciwko AQP4 pogorszenie wyniku w skali EDSS trwające ≥ 24 tygodnie raportowano u pojedynczych chorych.

Zmiany parametrów dla punktów końcowych, jak ocena nasilenia bólu w skali VAS, czy zmiana wyniku kwestionariusza FACIT-F przeprowadzonych w populacji ogółem w fazie podwójnie zaślepionej nie były istotne statystycznie. Dla pozostałych analizowanych w publikacjach punktów końcowych autorzy nie podali, czy wyróżnione zmiany były istotne statystycznie.

Podsumowanie

W niniejszej analizie do modelowania skuteczności technologii wnioskowanej i komparatora wykorzystano dane dotyczące skuteczności zarówno na podstawie danych przedstawionych w *Analizie klinicznej*, jak i danych uwzględnionych w modelu globalnym, na podstawie danych jednostkowych zebranych w badaniu [Dane od Wnioskodawcy] oraz danych jednostkowych z rejestru NMOBase [Kister 2014, Baza SM] zebranych przez twórców modelu globalnego [Dane od Wnioskodawcy]:

- współczynnik ryzyka HR dla czasu do wystąpienia pierwszego rzutu zgodnie z PDR (określający redukcję ryzyka wystąpienia rzutu) uwzględniony w analizie podstawowej [*Analiza kliniczna*];
- współczynnik ryzyka HR dla czasu do wystąpienia pierwszego leczonego rzutu klinicznego (określający redukcję ryzyka wystąpienia rzutu), uwzględniony w analizie wrażliwości [EMA 2021];
- dane dotyczące dyskontynuacji leczenia satralizumabem (związanej również z występowaniem rzutów) na podstawie krzywych Kaplana-Meiera dla czasu do zakończenia leczenia (TTOT, ang. *time to off treatment*) [Dane od Wnioskodawcy];
- dane na podstawie rejestru chorych NMOBase wykorzystane do stworzenia kohort podobnych do kohort z badania *SAkuraSky* w celu oszacowania prawdopodobieństw przejść w modelowaniu [Baza SM, Kister 2014, Dane od Wnioskodawcy]

Wartości, uzasadnienie ich wyboru do uwzględnienia w analizie podstawowej oraz do testowania w analizie wrażliwości oraz analizie scenariuszy przedstawiono w rozdziale 9. (Tabela 36.).

5.2. Profil bezpieczeństwa

W celu oceny bezpieczeństwa leczenia satralizumabem w *Analizie klinicznej* opisano badania *SAkuraSky* oraz *SAkuraStar*, które pozwoliły na bezpośrednie porównanie satralizumabu stosowanego w skojarzeniu z leczeniem podtrzymującym w porównaniu z leczeniem podtrzymującym (SAT+LP vs. LP) oraz satralizumabu stosowanego w monoterapii w porównaniu z brakiem leczenia (SAT vs. PLC). Przedstawiono także dane długookresowe, na podstawie faz OLE ww. badań oraz na podstawie badania *SAkuraMoon*,

Długość czasu ekspozycji na badane leki w badaniu *SAkuraSky* w fazie zaślepionej różniła się między grupami ze względu na krótszy czas do rzutu i większą liczbę rezygnacji z udziału w badaniu w PLC+LP niż w grupie SAT+LP. Średni okres leczenia (\pm SD) w fazie zaślepionej wyniósł $94,1 \pm 72,6$ tygodnia w grupie SAT+LP i $66,0 \pm 61,4$ tygodnia w grupie PLC+LP. W analizie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich chorych, którzy przeszli randomizację i otrzymali co najmniej jedną dawkę satralizumabu lub placebo.

Faza podwójnie zaślepienia badania *SAkuraStar* zakończyła się zgodnie z planem, 1,5 roku po losowym przydzieleniu ostatniego zarejestrowanego chorego. Mediana czasu trwania leczenia SAT i PLC wynosiła odpowiednio 92,3 tygodnia (zakres: 0; 202 tygodnie;) oraz 54,6 tygodnia (zakres: 2; 216 tygodni). Po fazie podwójnie zaślepionej chorzy mogli wziąć udział w otwartym przedłużeniu badania. Mediana czasu ekspozycji na satralizumab w okresach otwartej kontynuacji leczenia w badaniu *SAkuraSky* wyniosła 4,4 roku (zakres: 0,1; 7,0 lat). W wynikach dotyczących długookresowej oceny bezpieczeństwa satralizumabu uwzględniono wszystkich chorych, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę SAT w okresie podwójnie zaślepionym i/lub w ramach otwartej kontynuacji badania. W badaniu *SAkuraMoon* czas ekspozycji na SAT różnił się w zależności od źródła (mediana 5,9 (0,1; 8,9) lat lub mediana 5,0 (0,1; 7,9) lat).

Wyniki dot. bezpieczeństwa odnoszące się do podwójnie zaślepionego okresu ww. badań oraz okresu OLE przedstawiono w populacji ogółem. Zgodnie z podejściem autorów badań, długookresowe dane dot. bezpieczeństwa pochodzące z badania *SAkuraMoon* i poszczególne zdarzenia z fazy OLE przedstawiono dla chorych AQP4-IgG+.

W badaniach *SAkuraSky* oraz *SAkuraStar* analizowano wymienione punkty końcowe:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane.

Wyniki dla wszystkich punktów końcowych opisywanych w publikacjach dotyczyły populacji ogółem. Dokładną charakterystykę obu badań oraz wyników można znaleźć w *Analizie klinicznej*.

Wyniki oceny bezpieczeństwa dla porównania SAT+LP vs LP

Zgodnie z wynikami badania *SAkuraSky* w trakcie podwójnie zaślepionej fazy badania oraz przez okres OLE nie odnotowano żadnych zgonów. Podczas podwójnie zaślepionej fazy badania zaaobserwowano jedynie jedną istotną statystycznie różnicę w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych – przerwania badania ogółem oraz gorączki. Chorzy w grupie PLC+LP przerywali udział w badaniu istotnie statystycznie częściej niż w grupie SAT+LP. Ogółem ok. 7% chorych leczonych satralizumabem i ok. 24% chorych otrzymujących placebo przerwało udział w badaniu. Gorączkę nie odnotowano w grupie chorych przyjmujących SAT+LP, jednak w grupie PLC+LP zdarzenie pojawiło się u 5% chorych. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w występowaniu w populacji ogółem pozostałych ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych.

W fazie OLE w populacji chorych ogółem, częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem skorygowana o ekspozycję ulegała redukcji wraz ze wzrostem okresu obserwacji. Do najczęstszych ciężkich zakażeń wg klasyfikacji układów i narządów (SOC) występujących łącznie u otrzymujących SAT od początku badania oraz zmieniających leczenie z PLC należały ciężkie zakażenia dolnych dróg oddechowych i ciężkie zakażenia dróg moczowych. Występowały one z mniejszą częstością skorygowaną o ekspozycję niż była obserwowana w grupie SAT+LP. Dodatkowo, nie obserwowano wzrostu częstości występowania ciężkich zakażeń ogółem w okresie do 7 lat obserwacji.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz zakażeń w otwartej, przedłużonej fazie badania *SAkuraSky* była zbliżona do częstości występowania tych zdarzeń w fazie podwójnie zaślepionej, a stopień nasilenia większości z nich był łagodny lub umiarkowany. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia skorygowanych o ekspozycję, również była niska.

Na podstawie wyników badania *SakuraMoon* wskazano, że liczba zdarzeń niepożądanych skorygowanych o ekspozycję zmniejszała się wraz z czasem leczenia, co świadczy o korzystnym długoterminowym profilu bezpieczeństwa SAT.

Podsumowanie

Zgodnie z wynikami *Analizy klinicznej* należy uznać, że profil bezpieczeństwa stosowania satralizumabu w skojarzeniu z leczeniem podtrzymującym u chorych z analizowanego wskazania w porównaniu ze stosowanym leczeniem podtrzymującym można uznać za porównywalny. Zgodnie z *Analizą kliniczną* wnioskowanie o bezpieczeństwie dla populacji ogółem może być ekstrapolowane na subpopulację chorych z przeciwciałami przeciwko AQP4.

W globalnym modelu ekonomicznym uwzględniono dane jednostkowe dotyczące występowania poważnych działań/zdarzeń niepożądanych (od stopnia 3 ciężkości występujących zdarzeń) w podgrupie chorych z obecnością przeciwciał AQP4. Jednak, ze względu na niską liczebność analizowanej podgrupy, niskie odsetki występowania wspomnianych zdarzeń, porównywalny profil bezpieczeństwa rozważanych komparatorów w populacji ogółem, który można ekstrapolować na subpopulację chorych z przeciwciałami przeciwko AQP4, jak również niewielki wpływ leczenia występujących zdarzeń na ostateczne wyniki analizy, w modelowaniu ekonomicznym nie uwzględniono szacowania kosztów oraz obniżenia użyteczności związanego z występowaniem działań/zdarzeń niepożądanych.

6. Technika analityczna

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

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

Ponadto zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA, ang. *cost-consequences analysis*).

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt

uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji*. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto*). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa GUS* PKB per capita wyniosło w Polsce 63 460 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie 190 380 PLN.

7. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania satralizumabu w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano dostosowany do warunków polskich jednorodny model Markowa otrzymany od Wnioskodawcy.

7.1. Struktura modelu

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

Model wykonano w dożywotnim (50 lat) horyzoncie czasowym. Oceniono, że wszystkie krzywe przeżycia są wygasające dla długości projekcji bliskiej 653 cyklom. W związku z tym przyjęto czas modelowania równy 653 cyklom, co przekłada się na 50-letni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365,25 dni¹). W ramieniu satralizumabu przeżycie po tym okresie wyniosło ok. 1,5%, a w ramieniu komparatora ok. 1,3%. Przemawia to za wysoką wiarygodnością przyjętego czasu modelowania.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2016.

W modelu uwzględniono 11 stanów:

¹ Przyjęto, że rok ma 365,25 dni, uwzględniając rok przestępny $((3 \cdot 365 + 366) / 4)$.

1-10. stany odpowiadające poziomom skali EDSS od 0 do 9

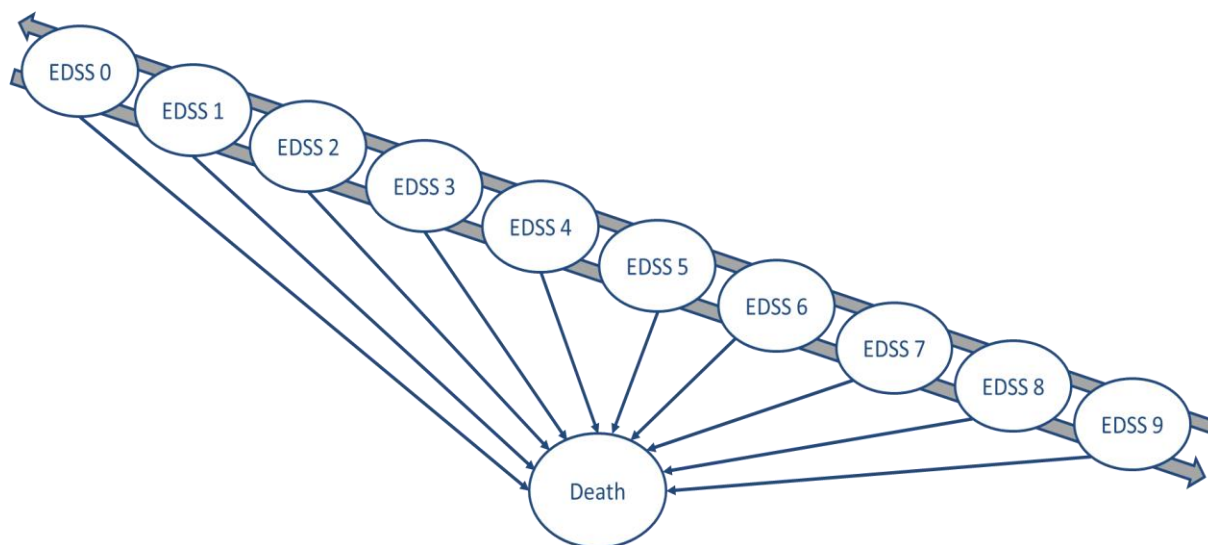
11. stan pochłaniający „Zgon”

Charakterystyka niepełnosprawności i ciężkości nawrotów w NMOSD jest najczęściej oparta na skali Kurtzke EDSS [Kurtzke 1983]. Skala ta stopniowana jest krokami co 0,5 punktu, w zakresie od 0 do 10 (gdzie 10 jest definiowane jako śmierć). W związku z tym, stany zdrowia zdefiniowane przez EDSS skutkowałyby 21 potencjalnymi stanami. W modelu stany zdrowia zdefiniowane w EDSS zostały zredukowane do wartości całkowitych, aby ułatwić modelowanie i zachować spójność z wartościami użyteczności stanów zdrowia EDSS, które można odnaleźć w literaturze.

Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach 4 tygodniowych (28 dni) w horyzoncie dożywotnim. Zdarzenia, takie jak progresja choroby albo zgon, mogły nastąpić w dowolnym momencie poza końcem cyklu. Aby to uwzględnić, zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, w modelu zastosowano korektę połowy cyklu. Ze względu na krótką długość cyklu wynoszącą 28 dni, nie oczekiwano, że korekta połowy cyklu będzie miała duży wpływ na wyniki, ale została ona uwzględniona w modelu dla kompletności danych.

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

Rysunek 1.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.

Stanem początkowym, czyli stanem, w którym chory pojawia się w modelu, może być każdy ze stanów EDSS od 1-6 ze względu na ograniczenia badań *SakuraSky* (kryteria włączenia do badania). Podział chorych na początku modelowania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Rozkład chorych na stany EDSS wchodzących do modelu

Interwencja	Obsada stanów EDSS przy wejściu do modelu (%)									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
SAT+LP / LP	0,00	3,70	18,52	29,63	22,22	0,00	25,93	0,00	0,00	0,00

Przebieg choroby u pacjentów z NMOSD jest zasadniczo determinowany przez nawracające rzuty choroby i powrót do zdrowia po rzutach, które w prawie wszystkich przypadkach powodują zmiany w punktacji EDSS. Chorzy mogą doświadczyć nawrotu choroby (który jest typowo związany z pogorszeniem/wzrostem wyniku w skali EDSS), powrotu do zdrowia po rzucie choroby (który jest typowo związany z poprawą/spadkiem wyniku w skali EDSS) oraz śmierci. Stanem końcowym w modelu jest stan ZGON. Stan końcowy jest stanem pochłaniającym. Oznacza to, że chory nie ma możliwości przejścia z tego stanu do innego. Do stanu tego mogą przejść chorzy ze wszystkich innych stanów.

W konsekwencji takiego przebiegu choroby w modelu uwzględniono możliwe przejścia między stanami:

- pozostanie w tym samym stanie określonym punkcją EDSS;
- przejście do wyższego stanu EDSS (odzwierciedlające nawrót choroby);
- przejście do niższego stanu EDSS (odzwierciedlające powrót do zdrowia po rzucie choroby);
- przejście do stanu ZGON.

W niniejszym modelu uwzględniono charakterystykę chorych na podstawie zagregowanych danych z badań *SakuraSky* oraz *SakuraStar* [Dane od Wnioskodawcy]. W poniższej tabeli przedstawiono uwzględnione w modelowaniu wartości odsetka płci, a także wieku oraz masy ciała chorych.

Tabela 2.
Charakterystyka chorych uwzględniona w modelu

Parametr	Wartość parametru
Średni wiek chorego	42,70
Masa ciała chorego (kg)	69,86

Parametr	Wartość parametru
Odsetek mężczyzn (%)	13,3%
Wzrost (cm)	164,10
BSA (ang. <i>body surface area</i> , powierzchnia ciała) (m ²)	1,76

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 0.

7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

NMOSD jest rzadką chorobą i w związku z tym do badań *SAkura* można było włączyć jedynie ograniczoną liczbę pacjentów, na określony czas obserwacji. Dlatego też, aby wygenerować zestaw prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami EDSS, które mogłyby w wiarygodny sposób odzwierciedlić kliniczny przebieg choroby, wykorzystano globalny rejestr specyficzny dla danej choroby (NMOBase, baza stanowiąca część globalnego rejestru chorych na SM) [Kister 2014, Baza SM]. W celu modelowania wyników dla chorych z analizowanego wskazania (chorzy z NMOSD, u których występują przeciwciała przeciwko akwaporynie-4) z bazy wyodrębniono podgrupę chorych z przeciwciałami AQP4+ (n=44) odpowiadającą podgrupie chorych z przeciwciałami AQP4+ z badania *SAkuraSky*.

Do wygenerowania prawdopodobieństw przejść zastosowano metodykę na podstawie publikacji *Kunchok 2020*. Wykorzystano dane wszystkich uczestników włączonych do rejestru NMOBase do 9 października 2019 r., którzy spełniali wymagania badania - rozpoznanie kliniczne NMOSD zgodnie z *Wingerchuk 2015*, dostępność minimalnego zestawu danych² oraz wykluczenie pacjentów z rozpoznaniem SM lub z dodatnim wynikiem oznaczenia glikoproteiny oligodendrocytów mieliny (MOG)-IgG.

Aby wyodrębnić kohorty zbliżone do tych, biorących udział w badaniach *SAkura*, te same kryteria włączenia/wyłączenia z badań *SAkuraSky* zastosowano do każdego pacjenta w zbiorze danych w oparciu o odstęp obserwacyjny obejmujący dwa lata od ich odpowiedniej wizyty początkowej. Pierwsze dwa lata obserwacji dla każdego chorego zostały wyłączone

² dane ośrodka, rok urodzenia pacjenta, płeć, data początku choroby, nawroty kliniczne i co najmniej 2 wizyty w klinice z zarejestrowaną rozszerzoną punktacją stanu niepełnosprawności (EDSS)

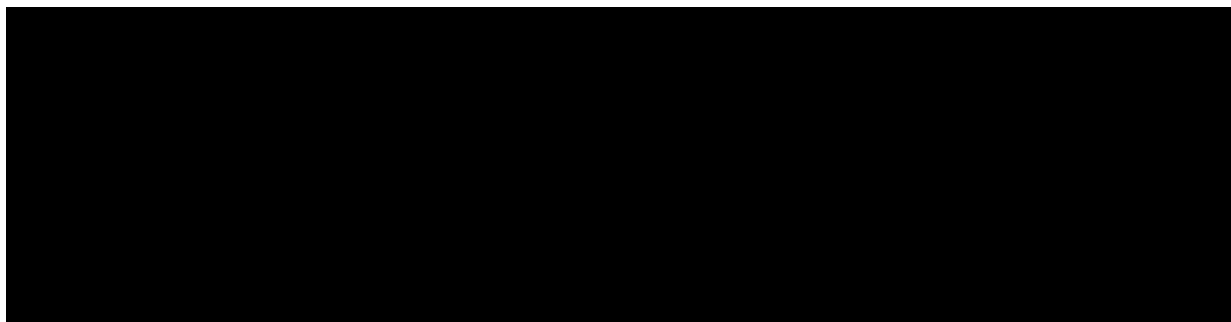
z rzeczywistej analizy, ponieważ były one używane tylko do selekcji pacjentów. Prawdopodobieństwa przejścia zostały wygenerowane przy użyciu ciągłego modelu wielostanowego (MSM, ang. *continuous multi state model*), z wykorzystaniem pakietu R msm [Jackson 2019]. Uwzględnionymi zmiennymi były kowarianty płci, wieku oraz binarna reprezentacja ekspozycji na immunosupresanty (brak lub ekspozycja) w celu zapobiegania nawrotom.

Po wstępnej analizie danych z bazy, zaobserwowano brak równowagi pomiędzy całkowitą liczbą wizyt podczas których odnotowano spadek wyniku w skali EDSS (w porównaniu z poprzednią wizytą) a całkowitą liczbą wizyt podczas których odnotowano wzrost wyniku w skali EDSS (w porównaniu z poprzednią wizytą). W celu zmniejszenia tej dysproporcji, przed przystąpieniem do estymacji prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami EDSS, zastosowano dwuetapową procedurę filtrowania. W zbiorze danych NMOBase, dla każdej kohorty pacjentów zidentyfikowano wizyty, które były od siebie oddalone o określony czas (tj. wizyty wykonane w okresie 90 dni). Następnie wyłączono z analizy wizyty, które zostały przeprowadzone w ciągu 90 dni od poprzedniej obserwacji i znajdowały się w środku sekwencji trzech wizyt charakteryzujących się kolejnymi wzrostami/spadkami EDSS (w oparciu o 0,5-punktową skalę EDSS) w stosunku do ich odpowiednich wizyt poprzedzających. Podejście to pozwoliło na przypisanie serii wizyt jednemu ze zdarzeń – nawrotu / powrotu do zdrowia, w których zachodziły zmiany w punktacji EDSS w trakcie sekwencji wizyt. Umożliwiło to również ograniczenie liczby odrzucanych wizyt, przy jednoczesnym zminimalizowaniu utraty informacji z obserwacji stanu chorych z występujących zdarzeń (przykładowo dwóch niezależnych nawrotów).

W poniższej tabeli przedstawiono współczynniki dopasowania dla zmiennych wybranych w ramach modelowania prawdopodobieństw przejść.

Tabela3.

Dopasowanie współczynników dla modelowania z grupy podobnej do podgrupy badania *SAkuraSky* z AQP4+





*Test Dickey-Fullera

**ang. *likelihood-ratio test*, wskaźnik wiarygodności

Oszacowane roczne prawdopodobieństwa przejść odzwierciedlające naturalny przebieg choroby z wykorzystaniem wskazanych powyżej kowariantów zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 4.

Roczne prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami EDSS uwzględnione w modelowaniu (analiza podstawowa)

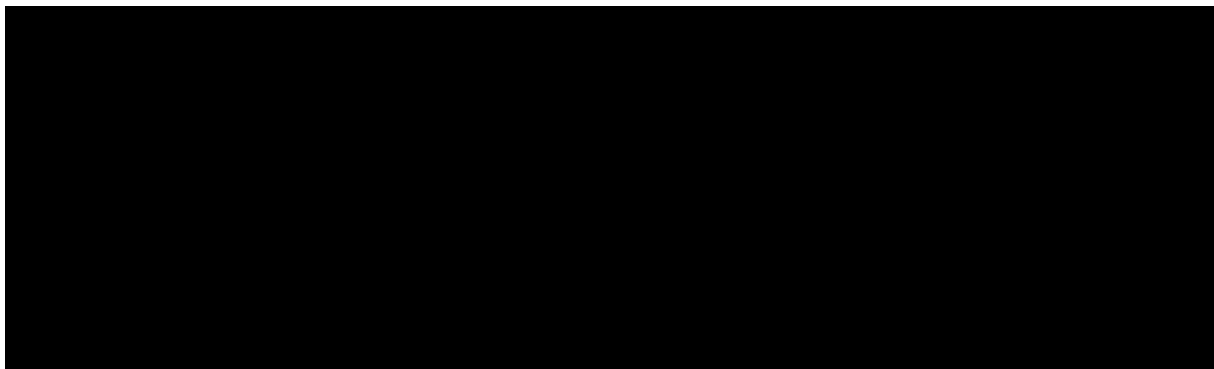


(Tabela 5.)



Tabela 5.

Roczne prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami EDSS uwzględnione w wariacie analizie wrażliwości

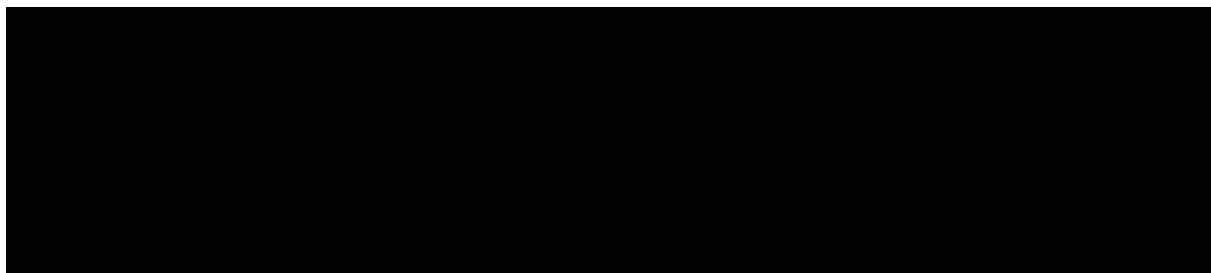


ZGON

Do stanu końcowego, czyli stanu ZGON, chorzy mogą przejść z każdego stanu EDSS, przy czym uwzględniono zmienne prawdopodobieństwa przejść ze względu na stopień zaawansowania choroby. W wyniku przeglądu literatury wykonanego na potrzeby modelu globalnego otrzymano bardzo zróżnicowane dane w zakresie wskaźników śmiertelności lub prawdopodobieństwa zgonu, najprawdopodobniej z powodu znacznej heterogeniczności w zakresie charakterystyki wyjściowej pacjentów, czynników prognostycznych, wielkości próby i czasu obserwacji w poszczególnych badaniach [*Bichuetti 2013, Long 2017, Cabre 2009, Jarius 2012, Kitley 2012, Wingerchuk 2003*]. Uniemożliwiło to bezpośrednie zaczerpnięcie wskaźnika śmiertelności dla chorych z NMOSD z literatury.

Zastosowano więc alternatywne podejście, bazujące na publikacji dotyczącej śmiertelności w przebiegu stwardnienia rozsianego (SM). W celu oszacowania wskaźnika śmiertelności dla wyodrębnionych stanów EDSS zastosowano szereg obliczeń. Najpierw wyodrębniono roczne prawdopodobieństwa zgonu z powodu wszystkich przyczyn w ogólnej populacji polskiej, specyficzne dla wieku i płci, na podstawie tablic trwania życia [Dane GUS], a następnie obliczono średnią ważoną prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej w oparciu o stosunek liczby kobiet do liczby mężczyzn wśród pacjentów z NMOSD. Aby uwzględnić zwiększone ryzyko zgonu u pacjentów z NMOSD w stosunku do populacji ogólnej (i w stosunku do pacjentów z SM) prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej zostało skorygowane za pomocą standaryzowanych współczynników śmiertelności (SMR, ang. *Standardized Mortality Ratio*) dla pacjentów z SM [*Pokorski 1997*], które z kolei zostały dodatkowo skorygowane o 20-procentową wartość współczynnika zwiększenia śmiertelności dla chorych z NMOSD na podstawie ustaleń zewnętrznych ekspertów (zapytanych na potrzeby tworzenia modelu globalnego). Wyniki uwzględnionych w analizie współczynników umieralności przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Standaryzowane współczynniki śmiertelności (SMR) dla stanów EDSS



7.3. Efekt leczenia

Celem terapii podtrzymującej u pacjentów cierpiących na przewlekłą wyniszczającą chorobę, taką jak NMOSD, jest spowolnienie tempa narastania niepełnosprawności chorych. Uważa się, że w NMOSD zmniejszenie liczby nawrotów choroby jest silnie skorelowane ze zmniejszeniem narastania niepełnosprawności. Dlatego też efekt leczenia modelowano jako skuteczność terapii w zmniejszaniu częstości nawrotów.

W celu określenia efektów leczenia satralizumabem do wyjściowych prawdopodobieństw przejść dla stanów EDSS opisanych w poprzednim rozdziale przyłożono odpowiednie wskaźniki (dostosowane do długości cyklu przyjętego w modelowaniu). Aby odzwierciedlić wpływ leczenia na zmniejszenie ryzyka nawrotu w dowolnym punkcie w czasie wskaźnik ryzyka (HR, ang. *hazard ratio*) dla czasu do pierwszego zdefiniowanego protokołem badania nawrotu choroby (PDR, ang. *protocol defined relapse*) (pierwszorzędowy punkt końcowy z badań *SAkura*) mnożono przez prawdopodobieństwa przejść do stanów zdrowia opisanych wyższymi wartościami EDSS.


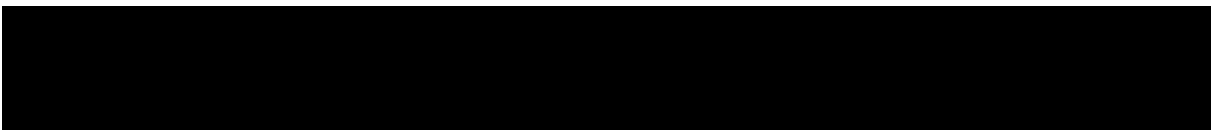
Wskaźnik ryzyka dla czasu do wystąpienia pierwszego zdefiniowanego protokołem badania nawrotu uzyskano z badania *SAkuraSky*. 



Tabela 7.
Wskaźnik ryzyka dla czasu do wystąpienia pierwszego nawrotu NMOSD



Dodatkowo, w scenariuszu podstawowym założono, że efekt leczenia jest stały w czasie. Dowody z łącznej analizy badań *SAkura* potwierdzają to założenie. W rzeczywistości roczna redukcja częstości nawrotów klinicznych po leczeniu w porównaniu z placebo (skorygowana o status AQP4-Ab i identyfikator badania) pozostawała na stałym poziomie około 28% w ciągu pierwszych czterech lat obserwacji. Redukcja rocznego wskaźnika nawrotu choroby (ARR, ang. *annualized relapse rate*) na podstawie PDR nie mogła być wykorzystana do tej oceny, ponieważ PDR oceniano tylko w fazie zaślepionej badania.

W badaniach *SAkura* nie zaobserwowano zgonów, a zatem nie można założyć bezpośredniego wpływu leczenia na śmiertelność chorych. Dlatego też jedyny wpływ satralizumabu na śmiertelność w modelu jest pośredni, uwidoczniony poprzez opóźnienie progresji choroby.

7.4. Dyskontynuacja leczenia

W modelu dyskontynuację leczenia modelowano oddzielnie dla interwencji oraz komparatora.

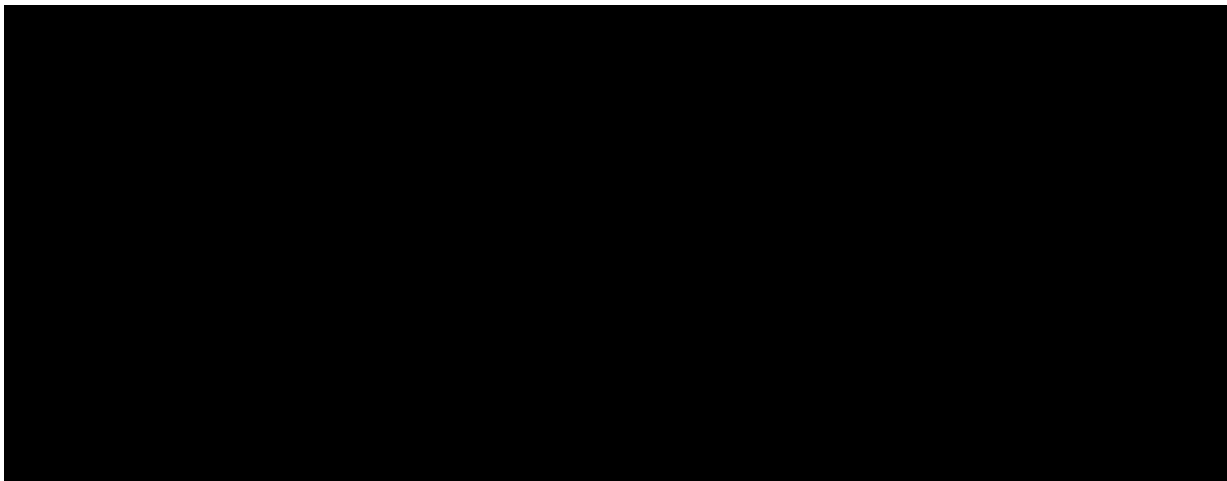
W każdym cyklu modelu odsetek pacjentów przerywających leczenie satralizumabem szacowano za pomocą danych dotyczących czasu do przerwania leczenia (TTOT, ang. *time to off-treatment*), uzyskanych z badania *SAkuraSky* (z datą odcięcia luty 2020 r.). Do krzywej Kaplana-Meiera dla TTOT dla satralizumabu dla wyróżnionej grupy chorych dopasowano zestaw rozkładów parametrycznych (tj. wykładniczy, Weibulla, lognormalny, log-logistyczny, Gompertza i uogólniony gamma). Ponadto dopasowano również rozkład gamma i dodano go jako opcję do modelu, ponieważ jest on coraz częściej wymagany przez światowe organy HTA. Rozkłady zostały wykorzystane do modelowania przerwania leczenia, w okresie czasu obserwacji z badania, jak również w ramach ekstrapolacji poza okres badania. W celu wyboru najlepszego rozkładu parametrycznego rozpatrywano statystyki najlepszego dopasowania - Akaike (AIC)/Kryterium Baysowskie (BIC) i prawdopodobieństwo logarytmiczne, przy czym największą wagę przyłożono do wskaźników AIC. W przypadku wątpliwości dotyczących

wyboru najlepszego rozkładu parametrycznego określono, że jako dodatkowe kryterium wyboru można zastosować również ocenę wizualną dopasowania krzywych.

W poniższej tabeli przedstawiono statystyki dopasowania dla rozważanych krzywych.

Tabela 8.

Współczynniki dopasowania wraz ze statystyką dopasowania AIC dla rozkładów parametrycznych wykorzystanych do modelowania czasu leczenia

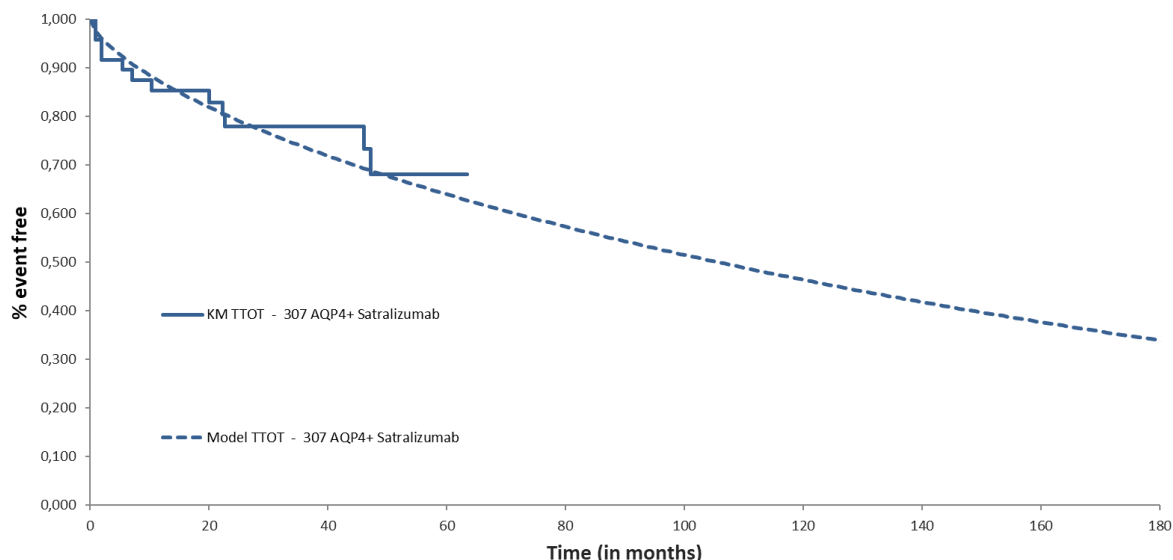


Biorąc pod uwagę wskazane powyżej kryteria do analizy podstawowej, jako najlepiej dopasowaną wybrano krzywą Gamma (Rysunek 2.).



Rysunek 2.

Czas do zakończenia leczenia, dopasowana najlepsza funkcja parametryczna



W każdym kroku t (cyklu) rozpatrywanym w modelu, prawdopodobieństwo przerwania leczenia satralizumabem obliczano jako wartość funkcji parametrycznej w czasie t_x podzieloną przez wartość funkcji parametrycznej w czasie t_{x-1} .

W ramach leczenia terapią podtrzymującą, zarówno w ramieniu interwencji, jak i komparatora, modelowano leczenie zestawem terapii immunosupresyjnych. Zgodnie z modelowaniem globalnym założono, że zestaw uwzględnionych terapii pozostanie niezmienny w czasie. Nie uwzględniono również możliwości przerwania leczenia podtrzymującego w żadnym z rozważanych ramion. Przyjęte założenie stanowi pewne uproszczenie, jednak przemawiają za nim pewne argumenty. Pacjenci z NMOSD są praktycznie w sposób ciągły leczeni w celu zapobiegania nawrotom choroby. Część z chorych w rozważanym horyzoncie czasowym może znajdować się etapie zmiany leczenia, jednak z perspektywy modelowania można założyć, że cała rozpatrywana kohorta jest praktycznie zawsze objęta leczeniem. Idąc dalej, można również przyjąć, iż komponenty przyjętego zestawu leczenia immunosupresyjnego pozostają względnie stałe w czasie.

Przyjęcie opisywanego powyżej założenia łączy się z pewnymi ograniczeniami, nie powinno mieć jednak znaczącego wpływu na wyniki analizy, ze względu na niski koszt leków terapii podtrzymującej oraz charakter rozpatrywanej interwencji (terapia skojarzona).

7.5. Jakość życia w modelu Markowa

Stany uwzględnione w wykorzystanym w analizie modelu Markowa wskazano w rozdziale 7.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Preferowaną przez AOTMiT (*Wytyczne AOTMiT*) oraz NICE (*NICE technology appraisal*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach). EQ-5D jest kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W ramach każdej z kategorii na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia definiowany jest jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

W związku z powyższym, w analizie brano pod uwagę przede wszystkim jakość życia chorych mierzoną za pomocą EQ-5D.

7.5.1. Użyteczności dla stanów EDSS

W wyniku przeglądu do oceny jakości życia odnaleziono dwie publikacje: *Mealy 2019* oraz *Siritho 2018*. Publikacja *Mealy 2019* uwzględniała tylko jedną średnią wartość użyteczności określoną miarą w skali EQ-5D w rozpatrywanej populacji, więc jej włączenie do modelu nie byłoby możliwe. Dane z publikacji *Siritho 2018* zostały uwzględnione w niniejszej analizie w ramach scenariusza analizy wrażliwości.

[Redacted text]

³ [Redacted text]

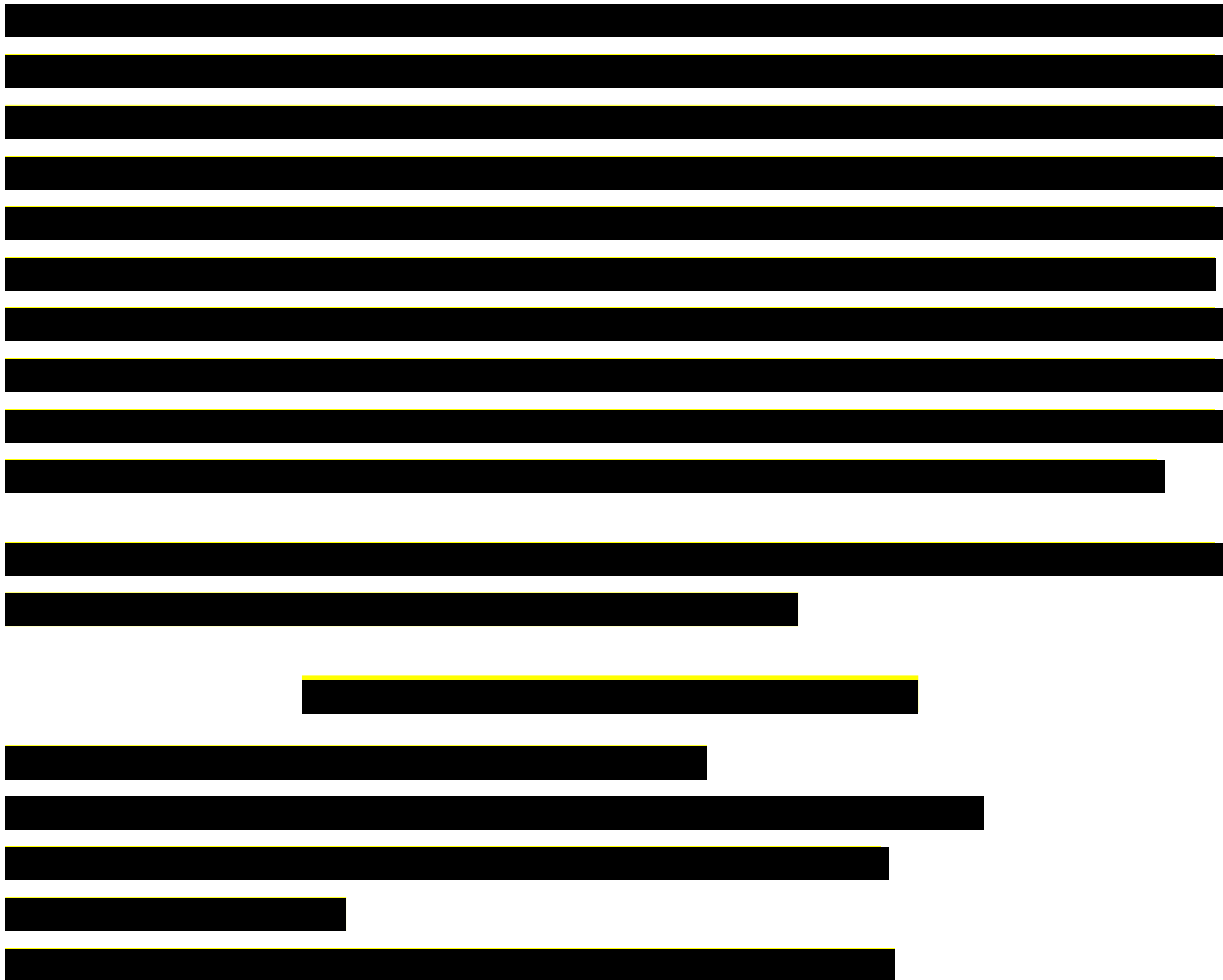
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

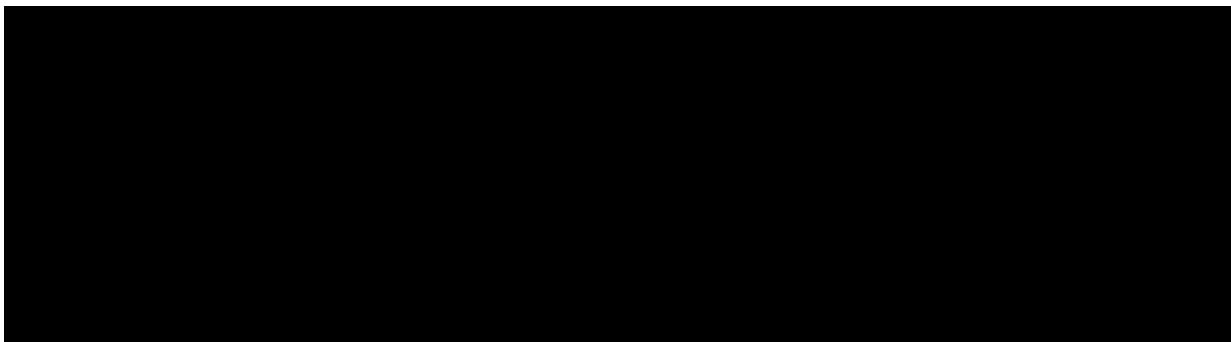
[Redacted text block]

[Redacted text block]



W poniższej tabeli zebrano wartości uwzględnionych współczynników wykorzystanych w celu oszacowania użyteczności dla stanów EDSS 1-6.

Tabela 9.
Wartości współczynników określonych dla najlepszego dopasowania modelu wykorzystane w celu szacowania użyteczności w analizie podstawowej dla stanów EDSS 1-6



Aby możliwe było przypisanie użyteczności w całej skali EDSS, wartości użyteczności dla stanów zdrowia EDSS 0 i 7-9 zaczerpnięto z pracy [Orme, 2007], w której przedstawiono wyniki oceny jakości życia mierzone w skali EQ-5D pacjentów z nawracająco-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS, ang. *relapsing remitting multiple sclerosis*) przeprowadzonej w Wielkiej Brytanii z wykorzystaniem bazy danych MS Trust. Do wyboru były także badania pacjentów z postacią pierwotnie postępującą stwardnienia rozsianego (PPMS, ang. *primary progressive multiple sclerosis*) z tego samego raportu [Orme 2007] oraz badania jakości życia chorych na NMOSD [Siritho 2018]. Przy czym zaznaczyć należy, że dane z publikacji Siritho 2018 nie rozróżniały użyteczności dla wszystkich stanów uwzględnionych w niniejszej analizie. Ostatecznie, w analizie podstawowej wybrano wyniki pomiarów przeprowadzonych wśród chorych z RRMS z uwagi na dużą populację (n=728 osób) oraz podobny, drastyczny postęp choroby jak u pacjentów z NMOSD na poziomach EDSS >6. [Orme 2007, Siritho 2018]. Oszacowane i uwzględnione w niniejszej analizie użyteczności przedstawiono w tabeli (Tabela 13.).

7.5.2. Obniżenie użyteczności dla nawrotu choroby

Pacjenci z NMOSD borykają się z bardzo trudnymi nawrotami choroby co negatywnie wpływa na ich jakość życia oraz na wynik EDSS. Określenie wpływu rzutów choroby na jakość życia chorych nie można było oprzeć na badaniach *SAkura*, ze względu na fakt, że pomiary w skali EQ-5D nie były wykonywane dla każdej z odbytych przez chorych wizyt (jedynie zgodnie z założoną w protokole badania częstotliwością). Odwrotnie było w przypadku punktacji w skali EDSS, której pomiar był wykonywany również dla pacjentów z nawrotem choroby, dla których zaplanowano dodatkową wizytę. Prowadzi to do tego, że użyteczności oszacowane w badaniach *SAkura* zostały uzyskane od względnie stabilnych pacjentów. W związku z tym wszystkie użyteczności określone dla pomiarów w całym spektrum skali EDSS nie uwzględniają w pełni krótkoterminowych konsekwencji dla jakości życia wynikających z doświadczania nawrotu choroby.

Aby w pełni uchwycić wpływ NMOSD na jakość życia chorych (tj. w tym pacjentów doświadczających rzutów choroby), zastosowano krótkoterminową obniżkę użyteczności w przypadku nawrotu, która została przypisana do każdego przejścia do wyższego stanu EDSS występującego w każdym cyklu modelu.

W zestawie wartości użyteczności dla pacjentów z SM w modelu regresji dla wartości użyteczności odnotowano statystycznie istotną zmienną reprezentującą wpływ ostatniego nawrotu choroby. Dlatego też wartości użyteczności EDSS podane przez Orme 2007 dla pacjentów z SM również nie uwzględniają krótkoterminowego wpływu nawrotu choroby na QoL (ponieważ jest to ujęte za pomocą zmiennej) i można je uznać za reprezentatywne dla względnie stabilnych pacjentów. W związku z tym wszystkie wagi użyteczności stosowane w całym spektrum stanów EDSS nie uwzględniają w pełni krótkoterminowych konsekwencji doświadczania nawrotu choroby dla QoL. Obniżka użyteczności została oparta na współczynniku z modelu regresji z Orme 2007.

Obniżkę użyteczności związaną na rzutem choroby zastosowano dla pełnej długości cyklu modelu, w oparciu o dane z literatury [Beekman 2019], jak również oszacowanie dotyczące średniego czasu między wizytą w związku z nawrotem a pierwszą kolejną zaplanowaną wizytą w badaniach SAKuraSky i SAKuraStar.

Tabela 10.

Krótkoterminowa obniżka użyteczności nawrotu NMOSD na podstawie publikacji Orme 2007

Rzut choroby	Obniżka użyteczności	95%CI
Łagodny/umiarkowany rzut	-0,071	(-0,096; -0,046)
Ciężki rzut	-0,071	(-0,096; -0,046)

7.5.3. Obniżenie użyteczności ze względu na pogorszenie widzenia

Skala EDSS obejmuje ocenę pogorszenia widzenia, jednak wzrost w obszarze wzrokowych komponentów skali EDSS ma bardzo ograniczony wpływ na ogólny wynik EDSS w wyższych zakresach skali, a w szczególności od wyniku EDSS 6, gdzie ocena skupia się głównie na upośledzeniu mobilności. Inaczej niż w SM, pacjenci mogą cierpieć z powodu poważnego upośledzenia wzroku (w tym ślepoty) na wszystkich poziomach skali EDSS. Dlatego też, aby

odzwierciedlić wpływ na jakość życia potencjalnego doświadczenia jednostronnego/dwustronnego ataku zapalenia nerwu wzrokowego również w wyższych stanach EDSS zastosowano obniżkę użyteczności dla upośledzenia wzroku w odniesieniu do stanów zdrowia EDSS 6 i wyższych, u pacjentów z ciężkimi problemami ze wzrokiem, gdyż łagodne problemy z widzeniem nie będą miały znaczącego wpływu na jakość życia.

W modelu pacjenci z ciężkim uszkodzeniem wzroku (ciężkie uszkodzenie wzroku lub ślepota przynajmniej jednego oka) zostali podzieleni na chorych mających ciężkie upośledzenie wzroku tylko w jednym oku (tj. gorzej widzące oko) oraz pacjentów mających ciężkie upośledzenie wzroku w obu oczach (tj. gorzej i lepiej widzące oczy). Uznano, że lepiej odzwierciedla to stan pacjentów z NMOSD, ponieważ ataki zapalenia nerwu wzrokowego mogą być jednostronne lub obustronne, a więc dotyczyć tylko jednego lub obu oczu. Odsetek chorych z ciężkim upośledzeniem widzenia ustalono na 22,2%, natomiast względny odsetek chorych z ciężkim upośledzeniem widzenia tylko w jednym oku i w obu oczach ustalono odpowiednio na 80% i 20% w oparciu o wyniki zbiorczej analizy wizyt w badaniach *SAkuraSky* i *SAkuraStar*. Ze względu na niską liczbę wizyt z wynikiem 7 lub wyżej w skali EDSS w badaniach *SAkura* przyjęto, że wspomniane odsetki będą stałe dla wszystkich stanów.

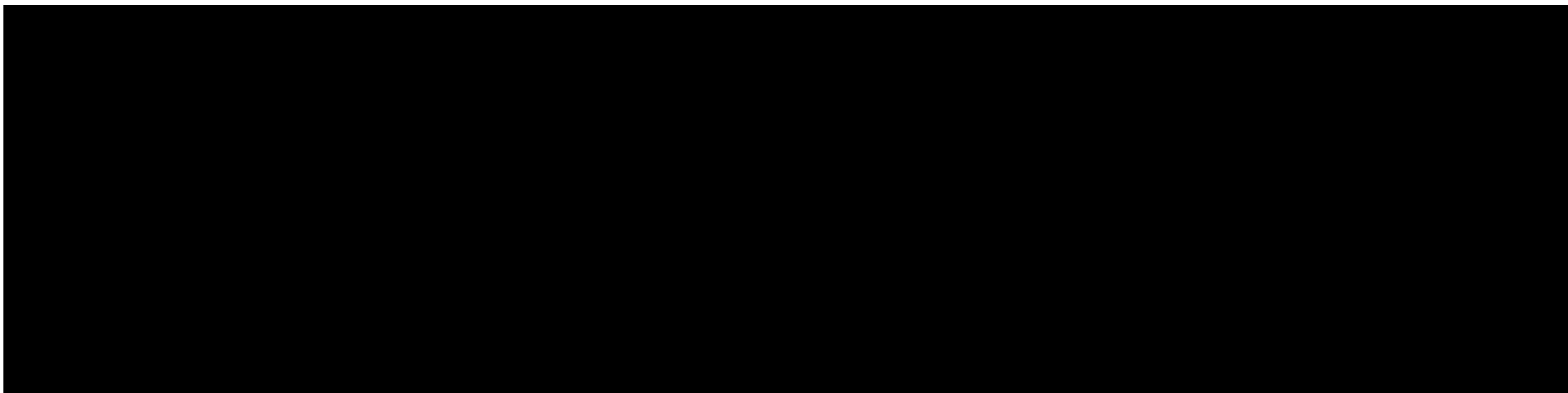
Dla każdej z tych grup chorych oszacowano spadek użyteczności na podstawie poziomu upośledzenia wzroku w każdym oku z osobna. W tym celu wykorzystano współczynniki z równania regresji określającego zależność pomiędzy użytecznościami określonymi za pomocą metody handlowania czasem time-trade-off (TTO) a poziomem upośledzenia widzenia w skali logMAR na podstawie badania *Hodgson 2017*. Współczynniki te zostały pomnożone przez średnią wartość logMAR obserwowaną w każdym oku z osobna u chorych z ciężkim upośledzeniem widzenia odpowiednio tylko w jednym oku i w obu oczach. Biorąc pod uwagę możliwość modelowania użyteczności dla obojga oczu oraz najwyższą liczbę istotnych statystycznie współczynników regresji zdecydowano się na wybór jednego z pięciu modeli regresji (model 3) [Hodgson 2017]. Spadek jakości życia związany z upośledzeniem wzroku powinien osiągnąć maksimum w momencie ślepoty, wartość logMAR użyta do oszacowania obniżki użyteczności upośledzenia wzroku w każdym oku w modelu nie mogła więc przekroczyć wartości logMAR równoważnej ślepoty w jednym oku. Ostateczna wartość obniżki została oszacowana jako średnia ważona ze spadku użyteczności dla pacjentów z poważnym upośledzeniem wzroku tylko w jednym oku i w obojgu oczu, z uwzględnieniem wag w postaci prawdopodobieństw posiadania poważnego upośledzenia wzroku tylko w jednym lub w obu oczach. Równanie regresji [Hodgson 2017] zostało uzyskane na podstawie zbioru

danych wykorzystujących obserwacje zdrowej grupy badawczej (z populacji brytyjskiej) [Czoski-Murray 2009], która testowała zestaw specjalnych soczewek kontaktowych symulujących różne poziomy upośledzenia wzroku w każdym oku. Zastosowanie opublikowanego równania regresji [Hodgson 2017] było konieczne, ponieważ wyniki w skali logMAR w oczach lepiej i gorzej widzących nie zostały uwzględnione jako zmienne w modelu mieszanym służącym do oszacowania użyteczności. Było to najprawdopodobniej spowodowane brakiem kowariantów dla stanów EDSS 7 lub wyższych, podczas gdy upośledzenie widzenia powinno korelować z wynikami w skali EDSS do wartości 5.

Oparcie wyników upośledzenia widzenia na modelach regresji wykorzystujących dane z badania na populacji ogólnej wiąże się z pewnymi ograniczeniami, przy czym uznano, że przyjęte dane i założenia pozwalają w dosyć dokładny sposób uchwycić poziom obniżenia jakości życia związany z poważnym uszkodzeniem wzroku u pacjentów z NMOSD. Dodatkowym argumentem przekonującym do założonego wykorzystania danych jest fakt, iż wspomniane dane z publikacji *Czoski-Murray 2009* oraz *Hodgson 2017* były szeroko wykorzystywane w modelach ekonomicznych [Chen and Wu 2020, McCarthy 2019]. Wyniki oszacowania obniżenia użyteczności związanej z pogorszeniem widzenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11.

Współczynniki regresji na podstawie badania *Hodgson 2017* oraz wartości średnie w skali logMAR dla wyodrębnionych grup chorych upośledzenia wzroku, wraz z wartością końcową obniżki użyteczności uwzględnioną w niniejszej analizie



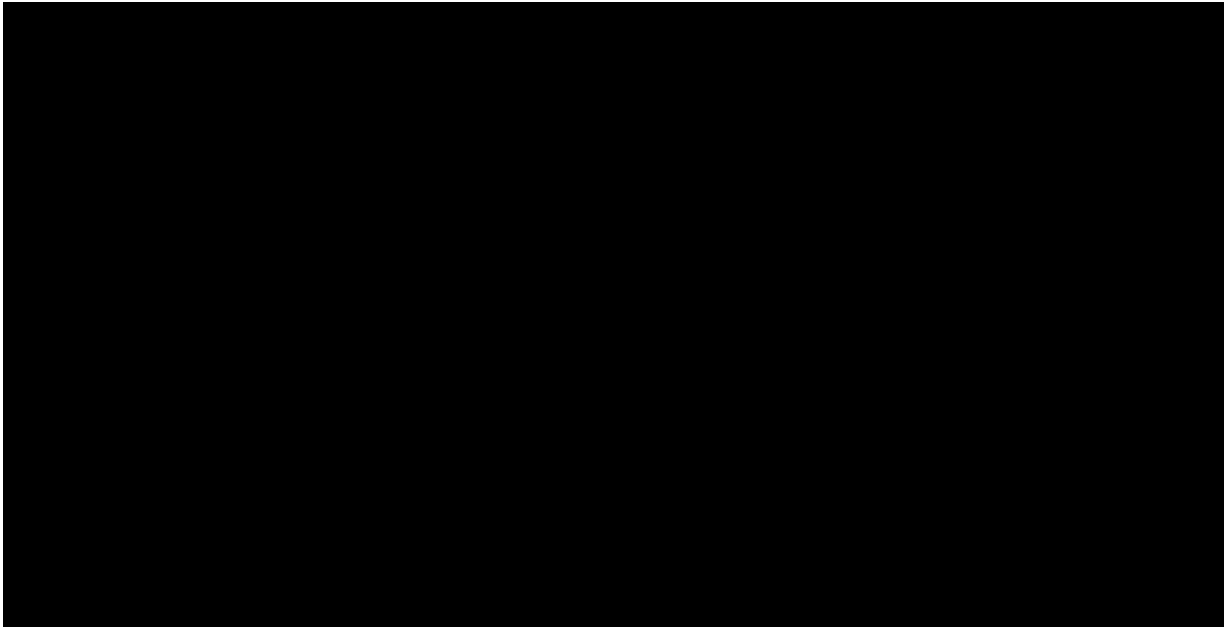
7.5.4. Obniżenie użyteczności dla opiekunów chorych

Ze względu na wysokie obciążenie chorobą pacjentów NMOSD, a co za tym idzie również ich opiekunów w analizie wrażliwości postanowiono uwzględnić obniżenie użyteczności dla opiekunów chorych.

Oszacowania wspomnianego obniżenia użyteczności dokonano przyjmując podejście oparte na intensywności opieki, zgodnie z którym wartość obniżenia użyteczności opiekuna w każdym stanie EDSS jest powiązana z liczbą godzin spędzonych przez niego na opiece nad pacjentem w tym stanie EDSS. Obniżenie użyteczności opiekuna w każdym stanie EDSS obliczono poprzez przeskalowanie maksymalnej wartości spadku użyteczności opiekuna (tj. tej w najwyższym stanie EDSS), przez stosunek liczby godzin opieki dziennie spędzonych w każdym stanie EDSS do liczby godzin opieki dziennie spędzonych w najwyższym stanie EDSS.

Maksymalna wartość redukcji użyteczności opiekuna w modelu została ustalona na poziomie 0,142, na podstawie badania przeprowadzonego wśród opiekunów pacjentów z SM [Argyriou, 2011]. Średnią liczbę godzin opieki na pacjenta dziennie zaczerpnięto z NICE TA127 na podstawie badań pacjentów SM z 2005 roku [Orme 2007].

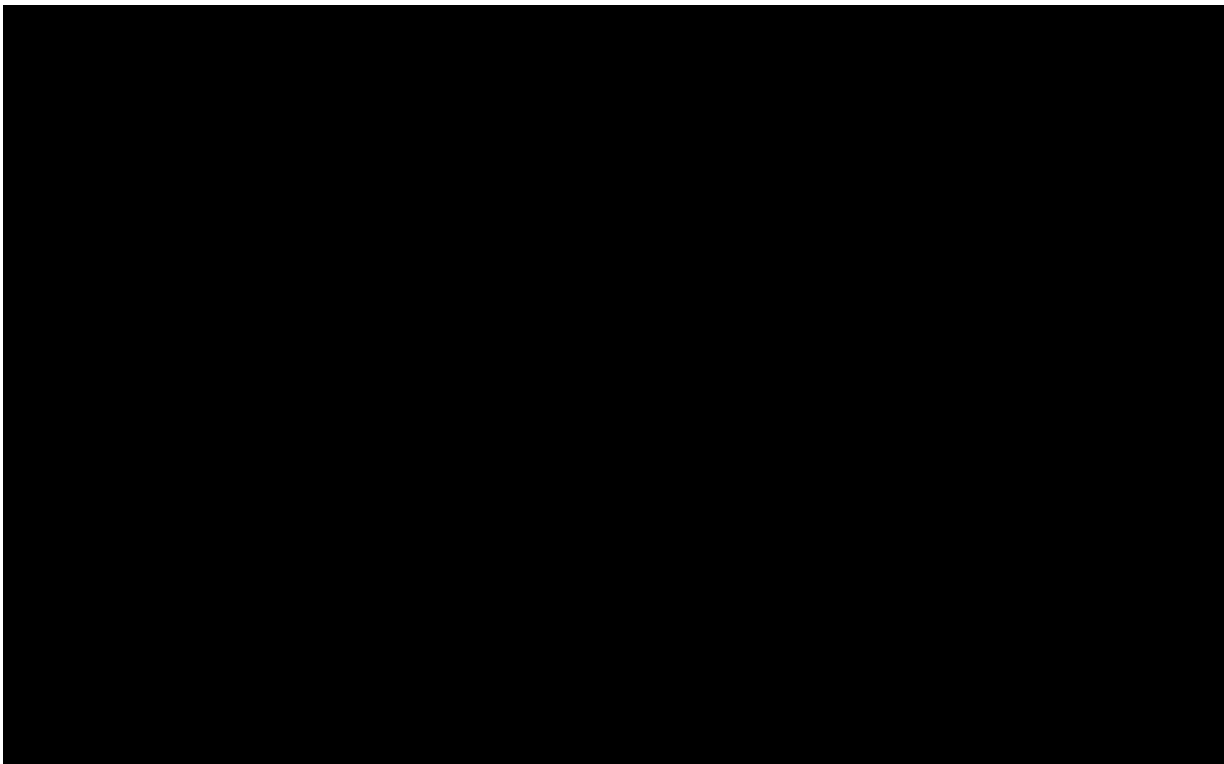
Tabela 12.
Obniżki użyteczności opiekuna w zależności od stanu EDSS

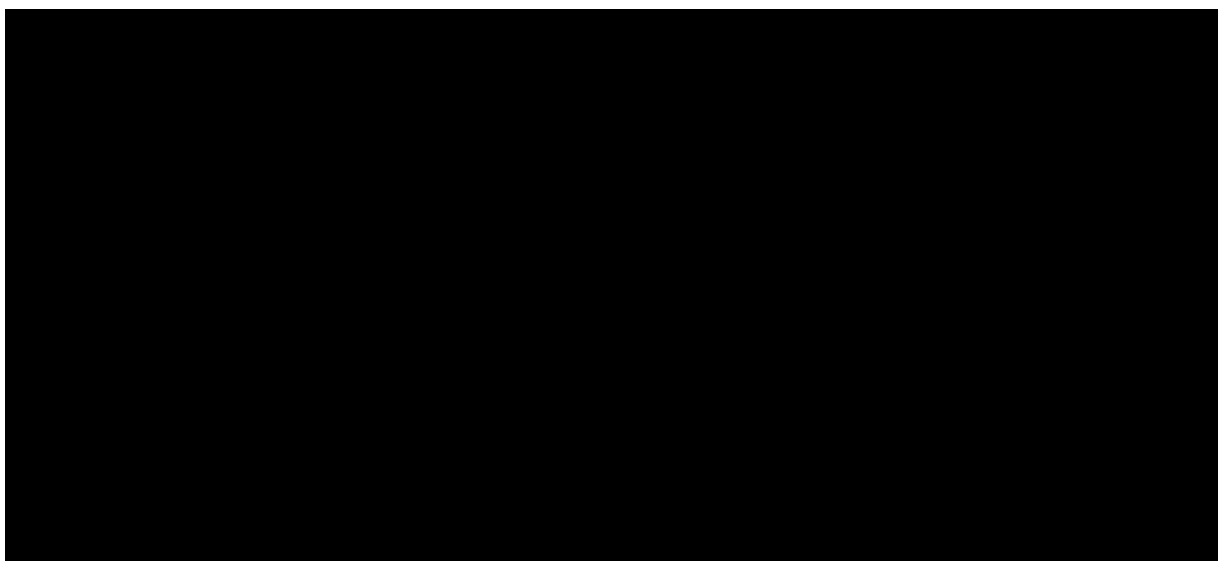


7.5.5. Podsumowanie

W poniższej tabeli przedstawiono wartości użyteczności wykorzystane w niniejszej analizie.

Tabela 13.
Wartości jakości życia w zależności od stanu EDSS wykorzystane w niniejszej analizie





Wartości użyteczności oraz uzasadnienie ich wyboru do analizy podstawowej i testowania w analizie wrażliwości przedstawiono w rozdziale 0. (Tabela 36.).

7.6. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta, co jest tożsame z przyjęciem dożywotniego horyzontu czasowego.

W związku z powyższym horyzont czasowy analizy został określony jako dożywotni, natomiast uwzględnienie w analizie podstawowej horyzontu dokładnie 50-letniego jest rozwiązaniem technicznym. Oceniono, że przeżycie chorych dla rozpatrywanych technologii jest wygasające dla długości projekcji bliskiej 653 cyklom, w związku z czym przyjęto czas modelowania równy 653 cyklom, co przekłada się na 50-letni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365,25 dni).

Wnioskodawca nie jest w posiadaniu żadnych wytycznych (polskich lub zagranicznych), które zalecałyby wykonanie analizy dla innego horyzontu czasowego niż dożywotni, w tym horyzontu czasowego odpowiadającego okresowi trwania badań klinicznych (zwłaszcza w sytuacji, gdy wnioskowana technologia ma wpływ na przeżycie chorego). W związku z tym analiza wnioskodawcy nie obejmuje wariantu kalkulacji dla horyzontu czasowego odpowiedniego dla horyzontu badania klinicznego. Takie oszacowanie należy uznać za

nieprawidłowe i nieinterpretowalne, ponieważ nie pozwala ono na wskazanie wszystkich wyników i kosztów związanych ze stosowaniem porównywanych terapii (koszty są niewspółmierne do wyniku zdrowotnego). W przypadku takiej choroby jak NMOSD, gdy rzuty choroby mogą nawracać przez całe życie chorego, testowanie alternatywnych horyzontów czasowych mogłoby nie uwzględniać istotnych dla wyników analizy zdarzeń.

Należy przyjąć, że badanie kliniczne pokazuje jedynie początkowy fragment interesującej nas rzeczywistości, natomiast modelowanie służy do zaprezentowania najbardziej prawdopodobnego kształtu całości procesu (co pozwala uchwycić łączny efekt kliniczny). Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* modelowanie przeprowadza się, jeśli dostępne dane są niewystarczające do określenia opłacalności (jest to dokładanie sytuacja, z jaką mamy do czynienia w rozpatrywanym przypadku). Literatura w zakresie farmakoekonomiki wskazuje, że modelowanie powinno opierać się na danych z badań klinicznych, ale też powinno (jeśli ramy czasowe badania nie obejmują wszystkich różnic pomiędzy porównywanymi technologiami) sięgać poza ramy czasowe badań [Orlewska 1999, Drummond 2003].

Konkludując, nie jest właściwe uwzględnienie horyzontu czasowego tylko z badań, ponieważ modelowanie efektów zdrowotnych wykonuje się po to, aby uwzględnić efekty nieujęte w badaniach a występujące po zakończeniu badania klinicznego. Dla horyzontu z badań nie jest potrzebne modelowanie.

Należy również zaznaczyć, że ewentualne testowanie w analizie wrażliwości innego niż dożywotni horyzontu czasowego (w tym zwłaszcza krótkiego horyzontu odpowiadającego długości badania klinicznego) nie jest zasadne z uwagi na brak możliwości zaprezentowania wyników zdrowotnych adekwatnych do poniesionych kosztów terapii. Wyniki takie nie mogą być więc należycie interpretowane.

W ramach walidacji i poprawności generowania wyników testowano jednak roczny horyzont czasowy.

7.7. Dyskontowanie

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

ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

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

8. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej w analizie uwzględniono koszty odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

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

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

- koszt leków;
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty leczenia podtrzymującego;
- koszty leczenia po niepowodzeniu leczenia podtrzymującego;
- koszt leczenia rzutów choroby;
- koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty leczenia w stanach zdrowia.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Koszt leczenia działań/zdarzeń niepożądanych uznano za nieróżniący, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli (Tabela 14.) wyszczególniono koszt nieróżniący oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 14.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszty leczenia działań/zdarzeń niepożądanych	W odniesieniu do analizy bezpieczeństwa opisanej w <i>Analizie klinicznej</i> wskazującej na porównywalny profil bezpieczeństwa analizowanych interwencji oraz ze względu na niską częstotliwość występowania działań/zdarzeń niepożądanych, określono, że ich wpływ na wyniki analizy będzie minimalny.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie *Programu Lekowego*, danych przedstawionych w *Analizie problemu decyzyjnego* oraz charakterystyk produktów leczniczych.

Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *Danych refundacyjnych DGL* oraz *Wykazu leków refundowanych*. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych w ramach umów w rodzaju leczenie szpitalne i ambulatoryjna opieka specjalistyczna przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ [*Zarządzenie programy lekowe, Zarządzenie leczenie szpitalne, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna*].

Koszty wycenianych świadczeń szacowanych w oparciu o *Zarządzenie leczenie szpitalne, Zarządzenie chemioterapia, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Zarządzenie programy lekowe*, oszacowano przy uwzględnieniu średniej wyceny jednego punktu oszacowanej na podstawie *Informatora o umowach NFZ*. W tabeli poniżej zebrano wyceny punktów dla wykorzystanych świadczeń.

Tabela 15.
Wycena punktów uwzględnionych w analizie świadczeń na podstawie Informatora o umowach NFZ

Świadczenie	Koszt punktu (PLN)
Ambulatoryjna opieka specjalistyczna	1,61
Badanie obrazowe metodą rezonansu magnetycznego: badanie głowy bez i ze wzmocnieniem kontrastowym.	1,70
Badanie obrazowe metodą rezonansu magnetycznego: badanie jednego odcinka kręgosłupa lub kanału kręgowego bez i ze wzmocnieniem kontrastowym.	1,68
Grupy JGP	1,66
Hospitalizacja z przyczyn nie ujętych gdzie indziej	1,66

Świadczenie	Koszt punktu (PLN)
Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	1,64
Plazmafereza lecznicza	1,66
Plazmafereza lecznicza z hospitalizacją	1,67
Programy lekowe	1,64

8.1. Koszt leków

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz cen jednostkowych leków.

8.1.1. Dawkowanie leków

SATRALIZUMAB

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Enspryng®* i projektu *Programu lekowego* określono, że satralizumab może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią immunosupresyjną (IS) – doustnymi kortykosteroidami (OCs), azatiopryną (AZA) lub mykofenolanem mofetylu (MMF). Dawkowanie u młodzieży ≥ 12 lat z masą ciała ≥ 40 kg jest takie samo jak u chorych dorosłych.

Według *ChPL Enspryng®* zalecaną dawką nasycającą jest 120 mg podawane podskórnie co dwa tygodnie przez pierwsze trzy podania (pierwsza dawka w tygodniu 0., druga w tygodniu 2., a trzecia w tygodniu 4., zaś w przypadku dawek podtrzymujących zalecane jest 120 mg podawane podskórnie co cztery tygodnie.

W poniższej tabeli przedstawioną zalecaną dawkę nasycającą i podtrzymującą satralizumabu [ChPL Enspryng®].

Tabela 16.
Dawkowanie satralizumabu na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Grupa chorych	Dawka nasycająca	Dawka podtrzymująca
Dorośli chorzy	120 mg	120 mg
Młodzież ≥ 12 lat i ≥ 40 kg	120 mg	120 mg

W niniejszej analizie rozpatrywano jedynie dawkowanie satralizumabu w terapii skojarzonej.

LECZENIE PODTRZYMUJĄCE

Leki uwzględnione w ramach leczenia podtrzymującego stosowane są zarówno w ramach interwencji, jak i komparatora, gdyż satralizumab rozpatrywany jest w ramach terapii skojarzonej. Skład rozważanej terapii immunosupresyjnej w analizie podstawowej określono na podstawie *Analizy problemu decyzyjnego*. Wyróżnione substancje stosowane w ramach komparatora (immunosupresyjnej terapii podtrzymującej) to azatiopryna (AZA), mykofenolan mofetylu (MMF) oraz glikokortykosteroidy (np. prednizolon - doustny kortykosteroid).

Określono, że dawkowanie AZA na podstawie wytycznych *Zhang 2019* wynosi od 2 do 3 mg/d/kg m.c. W modelowaniu uwzględniono średnią z określonego w literaturze dawkowania, przyjmując dawkę 2,5 mg/d/kg m.c. W oszacowaniach uwzględniono masę ciała – 69,86 kg na podstawie badań *SAkuraSky* oraz *SAkuraStar* [Dane od Wnioskodawcy].

W przypadku MMF również oparto się na dawkowaniu 1 000 – 3 000 mg/d przedstawionym w *Zhang 2019* przyjmując średnie dawkowanie substancji wynoszące 2 000 mg/d.

Dawkowanie prednizolonu zgodnie z publikacją *Yamamura 2019* wynosi max. do 15 mg/d. W modelu uwzględniono dawkowanie zgodne z DDD (ang. *defined daily dose*) według WHO - 10 mg/d.

Dawkowanie leków uwzględnione w niniejszej analizie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17.

Dawkowanie leków uwzględnione w ramach leczenia podtrzymującego oraz satralizumabu uwzględnione w analizie

Substancja	Jednorazowa dawka leku (mg)	Dawkowanie leku w cyklu 1. (mg)	Dawkowanie leku w cyklu 2. i kolejnych (mg)
SAT	120	360	120
AZA (mg/d/kg)	174,7	4 890,2	4 890,2
MMF (mg/d)	2 000	56 000	56 000
Prednizolon (mg/d)	10	280	280

8.1.2. Ceny leków

Satralizumab

Obecnie satralizumab jest finansowany w analizowanym wskazaniu w ramach *Funduszu Medycznego* [Wykaz leków refundowanych]. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym

uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w istniejącej obecnie grupie limitowej (1260.0, *Satralizumab*), zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 17.3. Lek wnioskowany jest tylko w jednej prezentacji, będzie więc ona stanowiła nadal podstawę limitu w grupie.

[REDACTED]

[REDACTED] Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu, cenę hurtową brutto oraz limit finansowania.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

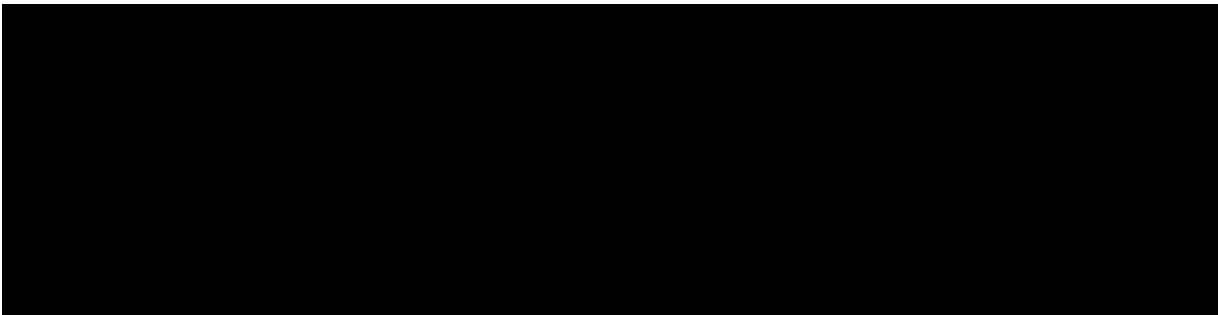
[REDACTED]

[REDACTED]

⁴ Uzyskane wyniki wskazują, że w 192. tygodniu 91% chorych pozostaje wolnych od ciężkiego rzutu

Wartości uwzględnionych cen leku prezentuje poniższa tabela (Tabela 18.).

Tabela 18.
Ceny leku uwzględnione w niniejszej analizie



Leczenie podtrzymujące

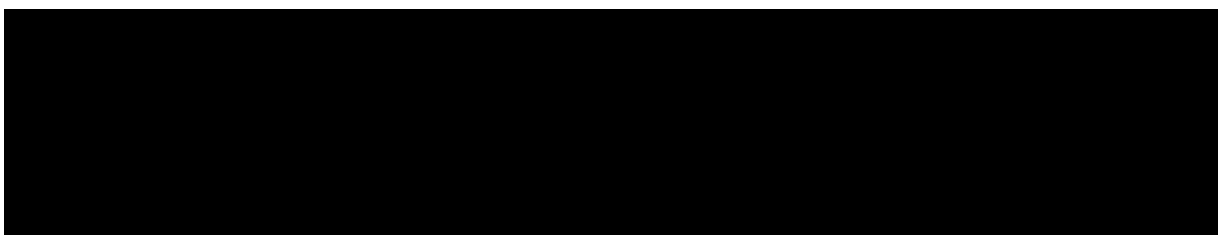
Leki uwzględnione w ramach leczenia podtrzymującego stosowane są zarówno w ramach interwencji, jak i komparatora, gdyż satralizumab rozpatrywany jest jako terapia skojarzona. Stosowane w ramach leczenia podtrzymującego leki finansowane są w większości w ramach dostępności w katalogu leków dostępnych w aptece na receptę i wydawane są świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. Ceny leku zgodne z *Wykazem leków refundowanych* przedstawiono w rozdziale 17.3. (Tabela 57.).

Szerszy opis stosowanego leczenia podtrzymującego zawarto w rozdziale 8.3.

8.1.3. Zestawienie kosztów leków

W oparciu o dawkowanie, ceny leków oraz proponowane warunki RSS wyznaczono koszt jednostkowy satralizumabu w przeliczeniu na opakowanie oraz w cyklu leczenia. Wartości wskazano w poniższej tabeli. Koszty leczenia w ramach komparatora przedstawiono w rozdziale 8.3.

Tabela 19.
Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN) w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej



8.2. Koszty przepisania i podania leków

Satralizumab podawany jest drogą iniekcji podskórnej. W niniejszej analizie w wariancie podstawowym przyjęto, że w ramach kosztu podania leku będzie przypisany jednorazowy koszt na początku leczenia w celu poinstruowania chorego w kwestii prawidłowego podania leku w samodzielnej iniekcji. Założono, że podanie leku będzie odbywać się w ramach świadczenia 5.08.07.0000004. *Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanym z wykonaniem programu*, którego koszt wyceniany jest na 177,38 PLN (wycena punktowa świadczenia wynosi 108,16 punktów, koszt punktu 1,64 PLN), zgodnie z *Zarządzeniem programy lekowe*. Kolejne podania leków będą odbywały się samodzielnie, a przepisanie leków będzie następowało w ramach wizyt monitorujących.

W analizie wrażliwości testowano dwa alternatywne warianty związane z naliczaniem kosztu podania, tj. brak uwzględnienia kosztu podania oraz koszt podania naliczany przy wszystkich podaniach.

Nie naliczano kosztów podania w ramach terapii LP, ze względu na fakt, że leki te mają doustną formę podania. Leki w ramach terapii LP przepisywane będą w trakcie wizyt diagnostycznych bądź wizyt związanych z leczeniem rzutów choroby.

8.3. Koszty leczenia podtrzymującego

Założono, że chorzy będą leczeni w ramach leczenia podtrzymującego terapią immunosupresyjną przez cały czas trwania choroby, zarówno w ramieniu interwencji, jak i komparatora.

Skład rozważanej terapii immunosupresyjnej w analizie podstawowej uwzględniono biorąc pod uwagę analizę i wnioski z *Analizy problemu decyzyjnego*, gdzie szczegółowo omówiono wybór komparatora (leki wchodzące w skład terapii immunosupresyjnej zapobiegającej wystąpieniu rzutów). Leczenie podtrzymujące z pierwszego wyboru obejmuje stosowanie azatiopryny, doustnych kortykosteroidów (wybrano jako przedstawiciela prednizolon) oraz mykofenolanu mofetylu. Jak wspomniano w rozdziale 7.4 dotyczącym dyskontynuacji leczenia, założono, że skład podtrzymującej terapii immunosupresyjnej pozostaje niezmienny w czasie, ze względu na fakt, że chory cały czas będzie korzystał z jakiejś terapii, a zmiany zachodzące dla całej kohorty w ramach wymiany między konkretnymi substancjami, nie będą miały znaczącego wpływu na wyniki analizy.

W poniższej tabeli przedstawiono koszty wyróżnionych w ramach komparatora (oraz terapii podtrzymującej stosowanej w ramach interwencji) leków w zależności od przyjętego wariantu – uwzględniając średni ważony koszt substancji na podstawie *Danych refundacyjnych DGL* (analiza podstawowa) bądź uwzględniając koszt substancji oszacowany na podstawie średniej arytmetycznej dostępnych prezentacji leku na podstawie *Obwieszczenia MZ* (analiza wrażliwości).

Tabela 20.

Koszty substancji stosowanych w ramach leczenia podtrzymującego na podstawie *Danych refundacyjnych DGL* oraz koszt oszacowany jako średnia arytmetyczna prezentacji leku z cenami z *Obwieszczenia MZ*

Substancja	Koszt za mg, średnia ważona - Dane refundacyjne DGL		Koszt za mg, średnia arytmetyczna - Obwieszczenie MZ		Koszt na cykl, średnia ważona - Dane refundacyjne DGL		Koszt na cykl – średnia arytmetyczna - Obwieszczenie MZ)	
	NFZ	p. wspólna	NFZ	p. wspólna	NFZ	p. wspólna	NFZ	p. wspólna
AZA	0,01	0,01	0,01	0,01	48,94	56,11	47,65	58,64
MMF	0,003	0,004	0,003	0,004	168,58	214,96	156,90	197,77
Prednizolon	0,07	0,12	0,07	0,11	19,89	33,05	19,41	30,93

W analizie podstawowej uwzględniono odsetki rozważanych terapii na podstawie badania klinicznego *SAkuraSky*. W poniższej tabeli przedstawiono uwzględnione odsetki stosowania leków oraz koszty (w zależności od źródła uwzględnionych danych kosztowych).

Tabela 21.

Odsetki stosowania poszczególnych terapii w ramach leczenia podtrzymującego oraz całkowity koszt leczenia w ramach leczenia podtrzymującego

Substancja	Odsetki stosowania poszczególnych terapii	Koszty ważne - Dane refundacyjne DGL		Koszty uwzględniające średnią arytmetyczną dostępnych prezentacji danej substancji -Obwieszczenie MZ	
		Koszt NFZ/cykl	Koszt p. wspólna/cykl	Koszt NFZ/cykl	Koszt p. wspólna/cykl
AZA	35%	57,39	74,65	54,69	71,65
MMF	15%				
Prednizolon	45%				
AZA + Prednizolon	4%				
MMF + Prednizolon	2%				

W analizie wrażliwości przetestowano wariant w którym równy odsetek chorych stosuje dane terapie (33,3%). W poniższej tabeli przedstawiono całkowity koszt leczenia w ramach komparatora (oraz terapii podtrzymującej w ramach interwencji) brany pod uwagę w analizie wrażliwości.

Tabela 22.

Odsetki stosowania poszczególnych terapii w ramach leczenia podtrzymującego oraz całkowity koszty leczenia (PLN) w ramach leczenia podtrzymującego w zależności od źródła danych (analiza wrażliwości)

Substancja	Odsetki stosowania poszczególnych terapii*	Koszty ważone - Dane refundacyjne DGL		Koszty uwzględniające średnią arytmetyczną dostępnych prezentacji danej substancji - Obwieszczenie MZ	
		Koszt NFZ/cykl	Koszt p. wspólna/cykl	Koszt NFZ/cykl	Koszt p. wspólna/cykl
AZA	33,3%	79,14	101,37	74,66	95,78
MMF	33,3%				
Prednizolon	33,3%				

8.4. Koszty leczenia po niepowodzeniu leczenia podtrzymującego

Po niepowodzeniu leczenia immunosupresyjnego zapobiegającego nawrotom, zgodnie w wytycznymi [Analiza problemu decyzyjnego] oprócz wspomnianych już substancji pierwszego wyboru (mykofenolan mofeylu, AZA, prednizolon, terapie łączone z wymienionych substancji), wskazywana jest również możliwość leczenia rytuksymabem (RTX, terapia nierefundowana w analizowanym wskazaniu. w ramach *Wykazu leków refundowanych*), tocilizumabem (terapia nierefundowana w analizowanym wskazaniu), plazmaferezą oraz terapią immunoglobulinową. Ze względu na bardzo zróżnicowaną praktykę kliniczną oraz brak dokładnych danych dotyczących czasu do zmiany terapii na skutek niepowodzenia wcześniejszego leczenia immunosupresyjnego, postanowiono uwzględnić koszty dodatkowych terapii po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia IS w uproszczony sposób. Koszty leczenia po niepowodzeniu w ramieniu interwencji naliczane są po zakończeniu leczenia satralizumabem, natomiast w ramieniu komparatora naliczane są od pierwszego cyklu modelowania. Jest to rozwiązanie techniczne, umożliwiające uchwycenie zmieniających się w czasie nakładów na opiekę medyczną chorych z NMOSD w odniesieniu do skuteczności stosowanych opcji terapeutycznych.

W ramach leczenia po niepowodzeniu terapii IS pierwszego wyboru uwzględniono następujące refundowane substancje/terapie, które wskazywane są w wytycznych oraz w literaturze⁵: plazmafereza oraz immunoglobuliny [Analiza problemu decyzyjnego, Chen 2024, Lee 2022]. Uwzględniono, iż ok. 6% chorych zastosuje terapię II linii leczenia [Chen 2024] oraz założono, że ten sam odsetek chorych zastosuje III linię leczenia. Udział terapii na II linii leczenia dla plazmaferezy przyjęto na podstawie publikacji Lee 2022, natomiast na III linii leczenia przyjęto taki sam udział rozpatrywanych terapii, jak dla II linii. W oszacowaniu opisywanego kosztu wzięto pod uwagę opcje terapeutyczne przedstawione w poniższej tabeli oraz odsetki stosowania leczenia w wyróżnionych liniach (Tabela 23.).

Tabela 23.

Odsetki chorych stosujących leczenie po niepowodzeniu terapii immunosupresyjnej oraz stosowane opcje terapeutyczne w ramach tego leczenia

Parametr / Opcje terapeutyczne	Odsetek chorych dla II linii leczenia	Odsetek chorych dla III oraz kolejnych linii leczenia
Chorzy stosujący terapie po niepowodzeniu leczenia IS		
Chorzy stosujący leczenie na II linii	6%	n/d
Chorzy stosujący leczenie na III i kolejnych liniach	n/d	6%
Opcje terapeutyczne stosowania po niepowodzeniu leczenia IS		
Plazmafereza	74%	74%
IgG i.v.	33%	33%

Wyróżnione powyżej terapie refundowane są w ramach *Wykazu leków refundowanych*. Refundacja IgG możliwa jest w ramach różnych programów lekowych. Brakuje dokładnych informacji jak rozliczane są wskazane powyżej substancje w ramach leczenia chorych na NMOSD. Założono więc, że uwzględnione zostaną dane potrzebne do oszacowania kosztów substancji na podstawie wszystkich prezentacji dostępnych w refundacji, dla których odnaleziono informacje dotyczące dawkowania. Uwzględnione prezentacje leków w ramach leczenia po niepowodzeniu immunosupresyjnej terapii podtrzymującej przedstawiono w załączniku (rozdział 17.3.).

Koszty za mg substancji oszacowano zarówno na podstawie *Danych refundacyjnych DGL*, jak i *Wykazu leków refundowanych*. W przypadku zabiegów plazmaferezy założono rozliczanie

⁵ Przy czym zaznaczyć należy, że wyróżnianie takiego podziału na linie jest również pewnym uproszczeniem, ze względu na brak usystematyzowanego podejścia w wytycznych dotyczącego wyodrębniania linii leczenia w leczeniu chorych z NMOSD [Analiza problemu decyzyjnego]

świadczenia *Plazmaferaza lecznicza z hospitalizacją* uwzględnionego w *Zarządzeniu leczenie szpitalne*, zgodnie z wyceną 6 755,20 PLN (wycena punktowa świadczenia wynosi 4 056 punktów, koszt punktu 1,67 PLN).

W celu określenia zużycia immunoglobulin wykorzystano dawkowanie przedstawione w *Programie lekowym B.67*. W przypadku plazmaferazy zużycie zasobów określono na podstawie danych literaturowych [Damiza-Detmer 2019], przy czym liczbę zabiegów przyjęto jak dla leczenia rzutów choroby.

W oszacowaniach zużycia zasobów w leczeniu po niepowodzeniu leczenia immunosupresyjnego uwzględniono średnią masę ciała chorego z NMOSD równą 69,86 kg oraz BSA (ang. *body surface area*, powierzchnia ciała) równą 1,76 na podstawie *Danych od Wnioskodawcy*.

W ramach leczenia immunoglobulinami założono również, że dodatkowo będzie rozliczane świadczenie *Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin* uwzględnione w *Zarządzeniu leczenie szpitalne*, naliczane dla każdego podania immunoglobulin. Wycena świadczenia związanego z podaniem wynosi 444,09 PLN (wycena punktowa świadczenia wynosi 270 punktów, koszt punktu 1,64 PLN).

Tabela 24.

Uwzględnione opcje terapeutyczne w ramach leczenia po niepowodzeniu terapii IS wraz z dawkowaniem oraz kosztami ich stosowania

Opcja terapeutyczna	Dawkowanie		Koszt za mg / świadczenie (PLN)	Koszt podania		Koszt leczenia (PLN)	
	1. cykl	2. cykl oraz kolejne		1. cykl	2. cykl oraz kolejne	1. cykl	2. cykl oraz kolejne
<i>Na podstawie danych z Danych refundacyjnych DGL</i>							
Plazmaferaza [^]	6	n/d	6 755,20	n/d		40 531,19	0,00
IgG i.v. ^{^^}	1 500 mg	1 200 mg	0,25	444,09	444,09	470,58	465,28
<i>Na podstawie Obwieszczenie MZ</i>							
Plazmaferaza [^]	6	n/d	6 755,20	n/d		40 531,19	0,00
IgG i.v. ^{^^}	1 500 mg	1 200 mg	0,30	444,09	444,09	475,00	468,82

[^]Przyjęto średnią wartość z terapii obejmującej 5-7 zabiegów plazmaferazy [Damiza-Detmer 2019]. Koszt uwzględniono na podstawie *Zarządzenia leczenia szpitalne*

^{^^}Dawkowanie oparto na zapisach *Programu lekowego B.67*, uwzględniając średnią dawkę 1 500 mg/kg m.c. w pierwszym cyklu, oraz średnio 1 200 mg/kg m.c. w kolejnych cyklach leczenia

Ostateczny koszt leczenia po niepowodzeniu terapii podtrzymującej oszacowano biorąc pod uwagę koszty w wyróżnionych cyklach dla uwzględnionych substancji zważone odsetkami stosowania opcji terapeutycznych oraz odsetki stosowania leczenia na wyszczególnionych liniach [Analiza problemu decyzyjnego, Chen 2024, Lee 2022]. W poniższej tabeli przedstawiono ostateczny koszt szacowany w analizie.

Tabela 25.
Koszty leczenia po niepowodzeniu terapii IS (PLN) w rozbiciu na cykle

Parametr	1. cykl	2. cykl oraz kolejne
Koszt leczenia po niepowodzeniu terapii IS (PLN) na podstawie <i>Danych refundacyjnych DGL</i>	1 883,80	9,69
Koszt leczenia po niepowodzeniu terapii IS (PLN) na podstawie <i>Obwieszczenia MZ</i>	1 883,94	9,80

Ze względu na dużą liczbę założeń związaną z oszacowaniem powyższych kosztów oraz ograniczeń związanych z bardzo zróżnicowaną praktyką kliniczną w Polsce, w analizie wrażliwości szacowano wariant nieuwzględniający kosztu leczenia po niepowodzeniu leczenia podtrzymującego.

8.5. Koszty leczenia rzutów choroby

W przypadku analizowanej jednostki chorobowej istotną część kosztów stanowi leczenie rzutów choroby. W niniejszej analizie uwzględniono leczenie rzutów o charakterze lekkim/umiarkowanym oraz rzutów o charakterze ciężkim. Standardem leczenia ostrych rzutów NMOSD są glikokortykoidy⁶ w dużych dawkach i terapia aferezą. Do eksperymentalnych opcji leczenia ostrych rzutów choroby należą również dożylnie immunoglobuliny (IVIg) [Analiza problemu decyzyjnego].

Koszty terapii (immunoglobulinami oraz sterydami) zostały oszacowane na podstawie aktualnego *Wykazu leków refundowanych* (zwanym również *Obwieszczeniem MZ*) (Tabela 58.) bądź *Danych refundacyjnych DGL*. Wycenę zabiegu plazmaferazy przeprowadzono na podstawie *Zarządzenia leczenie szpitalne*, zakładając rozliczanie

⁶ Założono, że odsetki stosowania metyloprednizolonu bądź sterydów będą odnosiły się do stosowania metyloprednizolonu. Przyjęte założenie wynika z braku jednoznacznego wskazania stosowania innych substancji w ramach grupy sterydów oraz zbliżony koszt substancji z tej grupy (nie mający znaczącego wpływu na wyniki analizy).

świadczenia *Plazmafereza lecznicza*, zgodnie z wyceną 6 369,38 PLN (wycena punktowa świadczenia wynosi 3 840 punktów, koszt punktu 1,66 PLN).

W celu oszacowania zużycia immunoglobulin na rzut choroby wykorzystano dawkowanie zgodne z publikacją *Damiza-Detmer 2019* przy uwzględnieniu średniej masy ciała równej 69,86 kg [Dane od Wnioskodawcy]. W przypadku plazmaferezy zużycie zasobów określono na podstawie wytycznych i danych literaturowych [*NEMOS 2024, Damiza-Detmer 2019*]. Dawkowanie metyloprednizolonu określono na podstawie wytycznych [EFNS 2010], *ChPL Meprelon*^{®7} oraz publikacji *Damiza-Detmer 2019*.

Nie uwzględniono dodatkowych kosztów podania dla substancji w ramach leczenia rzutów, ze względu na fakt, że większość chorych jest hospitalizowana, i podanie może być wykonywane w ramach rozliczanego świadczenia leczenia szpitalnego.

Tabela 26.
Koszty opcji terapeutycznych wykorzystanych w leczeniu rzutów choroby

Opcja terapeutyczna	Ilość substancji na rzut	Koszt za mg / świadczenie (PLN) na podstawie		Koszt leczenia w rzucie (PLN) na podstawie	
		DGL	Obwieszczenie MZ	DGL ⁸	Obwieszczenie MZ ⁹
Perspektywa płatnika publicznego					
Immunoglobiny i.v.	140 g*	0,25	0,32	35 323,74	44 216,59
Sterydy i.v.	5 000 mg**	0,06	0,06	307,57	308,78
Sterydy p.o.	2 445 mg***	0,05	0,05	114,01	116,49
Zabiegi plazmaferezy	6^	6 369,38^^		38 216,28^^	
Perspektywa wspólna					
Immunoglobiny i.v.	140 g*	0,25	0,32	35 323,74	44 216,59
Sterydy i.v.	5 000 mg**	0,08	0,08	397,34	388,88
Sterydy p.o.	2 445 mg***	0,08	0,07	186,79	177,27

⁸ W przypadku leków z Wykazu A1 uwzględniono średnią ważoną udziałem poszczególnych prezentacji na podstawie danych DGL

⁹ W przypadku leków z Wykazu A1 uwzględniono średnią arytmetyczną dla poszczególnych prezentacji danej substancji

Opcja terapeutyczna	Ilość substancji na rzut	Koszt za mg / świadczenie (PLN) na podstawie		Koszt leczenia w rzucie (PLN) na podstawie	
		DGL	Obwieszczenie MZ	DGL ⁸	Obwieszczenie MZ ⁹
Zabiegi plazmaferezy	6 [^]	6 369,38 ^{^^}		38 216,28 ^{^^}	

*Przyjęto podanie w dawce całkowitej 0,4 mg/kg m.c. pomnożonej przez średnią masę ciała 69,86 kg [Damiza-Detmer 2019].

**Przyjęto 5 podań w dawce 1 000 mg [EFNS 2010, ChPL Meprelon®].

***Przyjęto średnią z 2-8 tygodni wraz ze stosowania z dawką 1 mg/kg m.c. [Damiza-Detmer 2019]

[^]Przyjęto średnią wartość z terapii obejmującej 5-7 zabiegów plazmaferezy [NEMOS 2013, Damiza-Detmer 2019]

^{^^}Koszt na podstawie *Zarządzenia leczenie szpitalne* uwzględniając wycenę punktu na podstawie *Informatora o umowach NFZ*

Odsetki stosowanych terapii przyjęto uwzględniając informacje przedstawione w wytycznych NEMOS 2024, które wskazywały przede wszystkim na stosowanie sterydów i zabiegów plazmaferezy. Odsetki równe 100% dla sterydów i 100% dla zabiegów plazmaferezy przyjęto w przypadku ciężkich rzutów choroby, natomiast w umiarkowanych i łagodnych rzutach uwzględniono, iż 100% chorych leczy się sterydami. Uwzględnione w analizie odsetki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27.

Odsetki chorych stosujących wyróżnione w ramach leczenia rzutów choroby opcje terapeutyczne

Opcja terapeutyczna	Odsetek chorych stosujących daną opcję w ciężkim rzucie choroby	Odsetek chorych stosujących daną opcję w łagodnym/umiarkowanym rzucie choroby
Sterydy i.v./p.o.	100%	100%
Zabiegi plazmaferezy	100%	0%

Ponadto przyjęto, iż leczenie ciężkiego oraz umiarkowanego/łagodnego rzutu związane jest z leczeniem w warunkach szpitalnych dla 100% chorych oraz dla ¼ chorych z wizytą ambulatoryjną. Częstotliwość wizyt ambulatoryjnych oraz leczenia szpitalnego różnicowano w zależności od ciężkości rzutu (dla umiarkowanych/łagodnych przyjęto po jednym świadczeniu na rzut, natomiast dla ciężkich dwa). Ze względu na fakt, iż uwzględniono leczenie w warunkach szpitalnych dla 100% chorych, pozostałe istotne procedury realizowane w ramach leczenia rzutu, tj. rezonans magnetyczny, optyczna koherentna tomografia oka, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, czy VEP, przyjęto, że będą rozliczane w ramach świadczenia szpitalnego. Założono, że chory będzie leczony w warunkach szpitalnych, zgodnie z wyceną dla grupy A36, *Choroby demielinizacyjne*, na podstawie *Zarządzenia*

leczenie szpitalne. Określono, że koszt realizacji tego świadczenia wynosi 6 474,00 PLN (wycena punktowa świadczenia wynosi 3 900 punktów, koszt punktu 1,66 PLN). Natomiast porady ambulatoryjne będą realizowane w ramach świadczenia *W11-Swiadczenie specjalistyczne 1-ego typu* na podstawie *Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna*, którego wartość zgodnie z wyceną wynosi 70,79 PLN (wycena punktowa świadczenia wynosi 44 punktów, koszt punktu 1,61 PLN).

W poniższej tabeli przedstawiono wyróżnione w analizie podstawowej zużycie świadczeń, odsetki chorych realizujących świadczenia w wyróżnionych rzutach choroby wraz z kosztem świadczeń.

Tabela 28.
Zużycie oraz koszty świadczeń w ramach leczenia rzutów choroby

Opcje terapeutyczne / Świadczenia	Ilość zrealizowanych świadczeń	Odsetek chorych stosujących daną opcję terapeutyczną / świadczenie	Koszt świadczenia (PLN)
Ciężki rzut choroby			
Porada ambulatoryjna	2	25%	70,79
Leczenie szpitalne	2	100%	6 474,00
Łagodny/umiarkowany rzut choroby			
Porada ambulatoryjna	1	25%	70,79
Leczenie szpitalne	1	100%	6 474,00

W poniższej tabeli zebrano łączne koszty leczenia rzutów choroby. W analizie wrażliwości dla każdego z rzutów rozważano testowanie wartości minimalnym oraz maksymalnych, przy założeniu, że wszyscy chorzy będą otrzymywać terapię najtańszą (wariant minimalny) lub terapię najdroższą (wariant maksymalny) bez zmiany w liczbie realizowanych świadczeń.

Tabela 29.
Koszty leczenia rzutów choroby uwzględnione w analizie, w perspektywie płatnika publicznego (PLN)

Rzut choroby	Koszt leczenia rzutu	Koszt leczenia rzutu wariant minimalny	Koszt leczenia rzutu wariant maksymalny
Ciężki rzut	51 621,26	13 404,98	51 621,26
Łagodny/umiarkowany rzut choroby	6 913,28	6 913,28	44 707,97

8.6. Koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego

W analizie uwzględniono koszt kwalifikacji zgodny z wyceną świadczenia *Kwalifikacji do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności* w wysokości 554,32 PLN (wycena punktowa świadczenia wynosi 338 punktów, koszt punktu 1,64 PLN) na podstawie *Zarządzenia programy lekowe*.

Tabela 30.

Koszty kwalifikacji do programu na podstawie *Zarządzenia programy lekowe*

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny (punkty)	Wycena kosztowa (PLN)
5.08.07.0000023	Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności	338,00	554,32

8.7. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia

Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia dla satralizumabu zostały oszacowane na podstawie wyceny diagnostyki w istniejącym programie lekowym (satralizumab obecnie refundowany w Programie lekowym, w ramach Funduszu Medycznego) *Diagnostyka w programie leczenia pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD)*. Zgodnie z *Zarządzeniem programy lekowe* koszt ten wynosi 3 823,96 PLN dla pierwszego roku oraz 1 532,57 PLN dla drugiego roku (wycena punktowa świadczenia wynosi 2 331,70 punktów w pierwszym roku oraz 934,50 punktów dla drugiego roku, koszt punktu 1,64 PLN). W tabeli poniżej zestawiono wyceny świadczeń dla pierwszego i drugiego roku leczenia na podstawie *Zarządzenia programy lekowe*.

Tabela 31.

Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności na podstawie *Zarządzenia programy lekowe*

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny (punkty)	Wycena kosztowa (PLN)
5.08.08.0000188	Diagnostyka w programie leczenia pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) – 1 rok terapii	2 331,70	3 823,96
5.08.08.0000189	Diagnostyka w programie leczenia pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) – 2 i kolejny rok terapii	934,50	1 532,57

Koszty diagnostyki w trakcie terapii podtrzymującej (w ramieniu komparatora oraz po zakończeniu terapii satralizumabem) zostały opisane w poniższym rozdziale.

8.8. Koszty leczenia w stanach

W niniejszej analizie w ramach pobytu w konkretnych stanach EDSS możliwe jest przyporządkowanie kosztów leczenia. W przebiegu NMOSD wraz z naturalnym przebiegiem choroby oraz narastającą niepełnosprawnością chorym powinny być naliczane koszty leków, diagnostyki, hospitalizacji, konsultacji, jak również koszty rehabilitacji, czy wyrobów medycznych. Ciężko określić rozdział kosztów ze względu na uwzględniony podział stanów EDSS w rozważanej jednostce chorobowej. Jedyne dostępne dane w literaturze dotyczą uwzględnienia kosztów w rozdziale na stany EDSS w leczeniu stwardnienia rozsianego. Ze względu na zbliżony charakter SM (choroba autoimmunologiczna o postępującym charakterze prowadzącym do wysokiej niepełnosprawności) oraz możliwość rozdziału kosztów ze względu na punktację EDSS w niniejszej analizie wykorzystano źródła opisujące koszty leczenia w SM – *Selmaj 2017* oraz *Szurto 2014*.

W publikacji *Selmaj 2017* opisano badanie dotyczące kosztów leczenia SM wśród 411 pacjentów z Polski. W poniższej tabeli przedstawiono zebrane na podstawie publikacji koszty, wraz ze skorygowanym o współczynnik inflacji skorygowanym kosztem [Dane GUS], które mogły zostać włączone do niniejszej analizy.

Tabela 32.

Koszt leczenia w stanach w zależności od stopnia EDSS na podstawie publikacji *Selmaj 2017*

Koszt	EDSS 0-3	EDSS 4-6	EDSS 7-9
Hospitalizacja	1 817,00	4 494,00	4 335,00
Jednodniowe przyjęcia	1 716,00	1 689,00	683,00
Konsultacje	867,00	1 018,00	996,00
Diagnostyka	1 267,00	710,00	361,00
Leki (inne niż DMT)	1 652,00	4 046,00	2 447,00
Razem (diagnostyka i konsultacje)	2 134,00	1 728,00	1 357,00
Razem (wszystko)	7 319,00	11 957,00	8 822,00
Skumulowany współczynnik inflacji	1,42		
Skorygowana wycena (diagnostyka i	3 026,72	2 450,88	1 924,68

Koszt	EDSS 0-3	EDSS 4-6	EDSS 7-9
konsultacje) – Analiza podstawowa			
Skorygowana wycena – Analiza wrażliwości	10 380,77	16 958,99	12 512,52

Przedstawione w publikacji i tabeli powyżej koszty obejmują czas, w którym występują rzuty choroby, jak i czas poza nawrotami. W związku z faktem, że w modelowaniu uwzględniono odrębnie koszty leczenia rzutów choroby, wykorzystanie wszystkich przedstawionych powyżej kosztów mogłoby doprowadzić do dublowania się kosztów naliczanych w analizie. Przyjęto więc, że jedyne koszty, które będą uwzględniane w analizie podstawowej, to koszty diagnostyki oraz konsultacji realizowane w trakcie leczenia podtrzymującego (poza leczeniem satralizumabem).

W analizie wrażliwości testowano jednak alternatywne warianty uwzględniające pełne koszty uwzględnione na podstawie publikacji *Selmaj 2017*, jak również koszty na podstawie innej publikacji opisującej koszty leczenia (skorygowane o skumulowany wskaźnik inflacji od 2012 roku) u chorych z SM – *Szurlo 2014* (Tabela 27.) oraz wariant zakładający brak naliczania kosztów leczenia w stanach.

Tabela 33.

Koszt leczenia w stanach w zależności od stopnia EDSS na podstawie publikacji *Szurlo 2014*

EDSS	Koszt (PLN)	Koszt po uwzględnieniu wskaźnika inflacji (PLN)
0	2 054	2 945
1	2 503	3 589
2	2 807	4 024
3	3 341	4 790
4	4 415	6 330
5	3 547	5 085
6	6 460	9 262
7	17 776	25 486
8	25 092	35 975
9	33 178	47 568

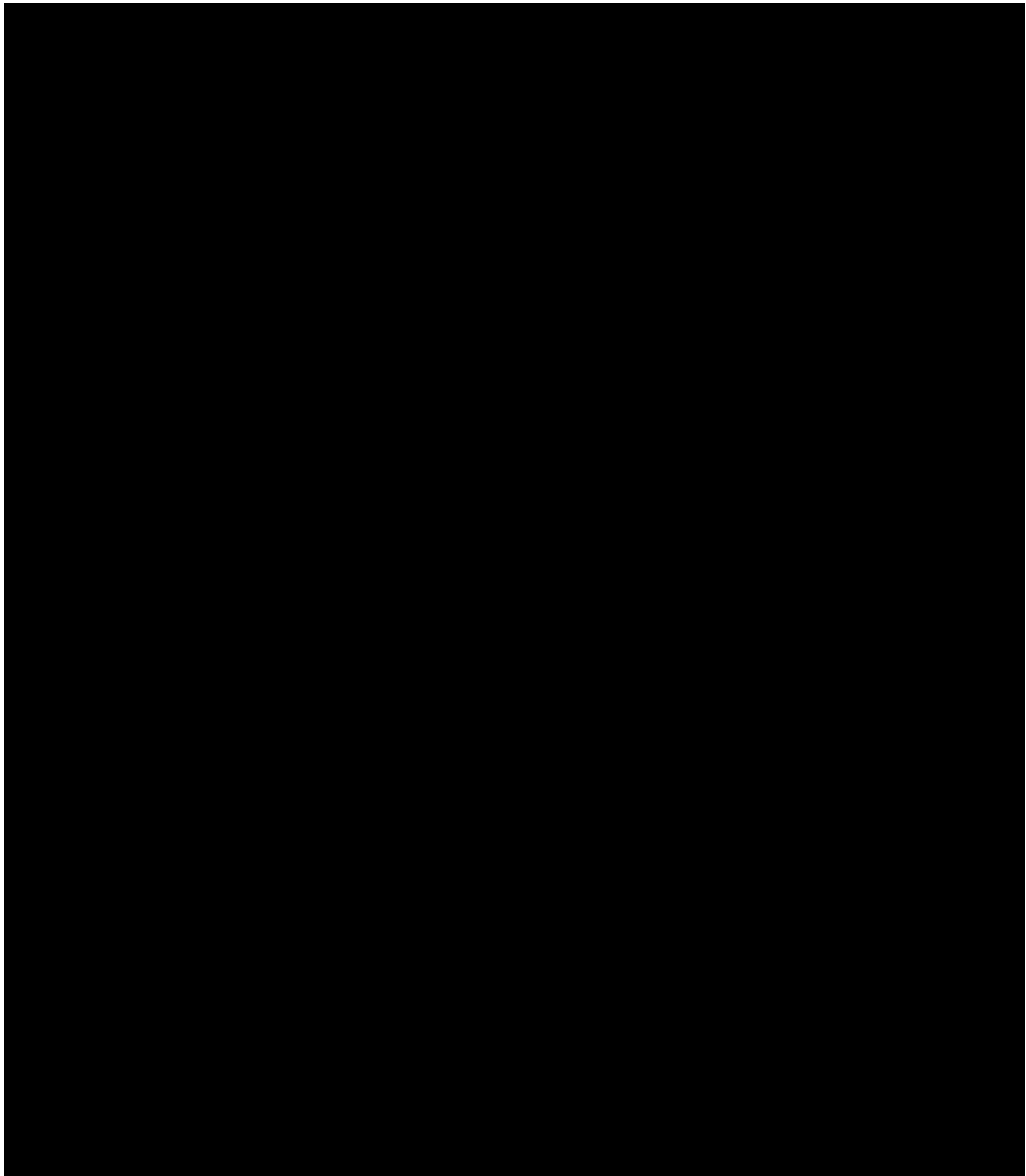
8.9. Całkowity koszt różniący

Całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne zostały podsumowane w poniższych tabelach. Należy wziąć pod uwagę orientacyjny charakter przedstawionych

wartości, który wynika z faktu, że w różnych cyklach modelu lub w stanach w jakich chory przebywa w modelu, koszty te mogą się od siebie różnić. Część z podanych kosztów, to koszty w przeliczeniu na cykl, część to koszty przypisane jednorazowo lub przypisane do zdarzenia.

Tabela 34.

Koszty stosowania porównywanych technologii bez uwzględnienia RSS w przeliczeniu na cykl modelu (PLN)



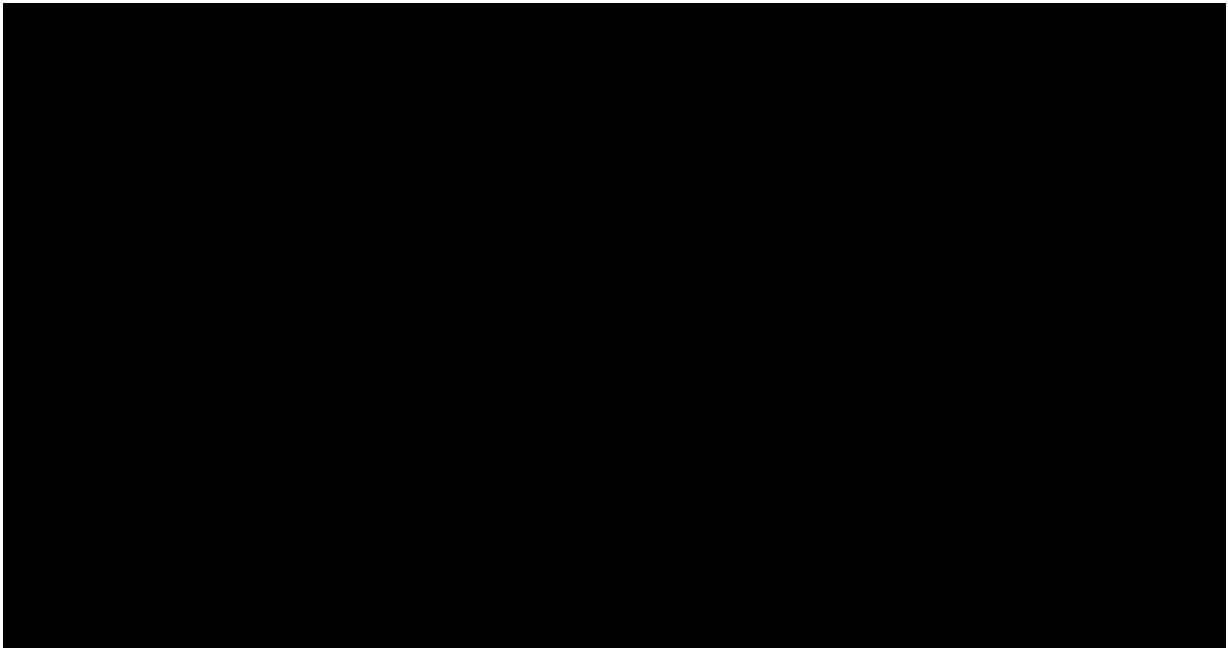
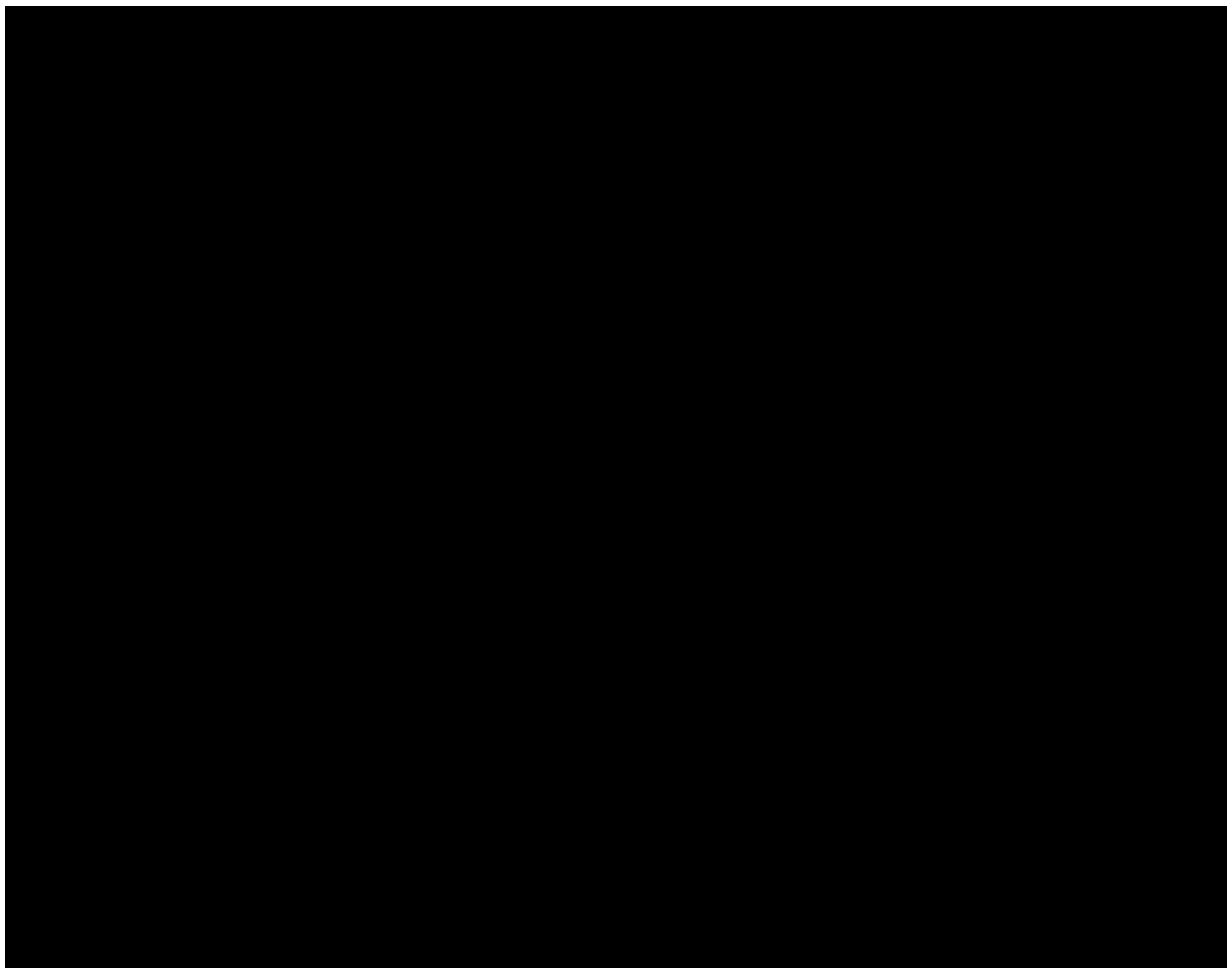
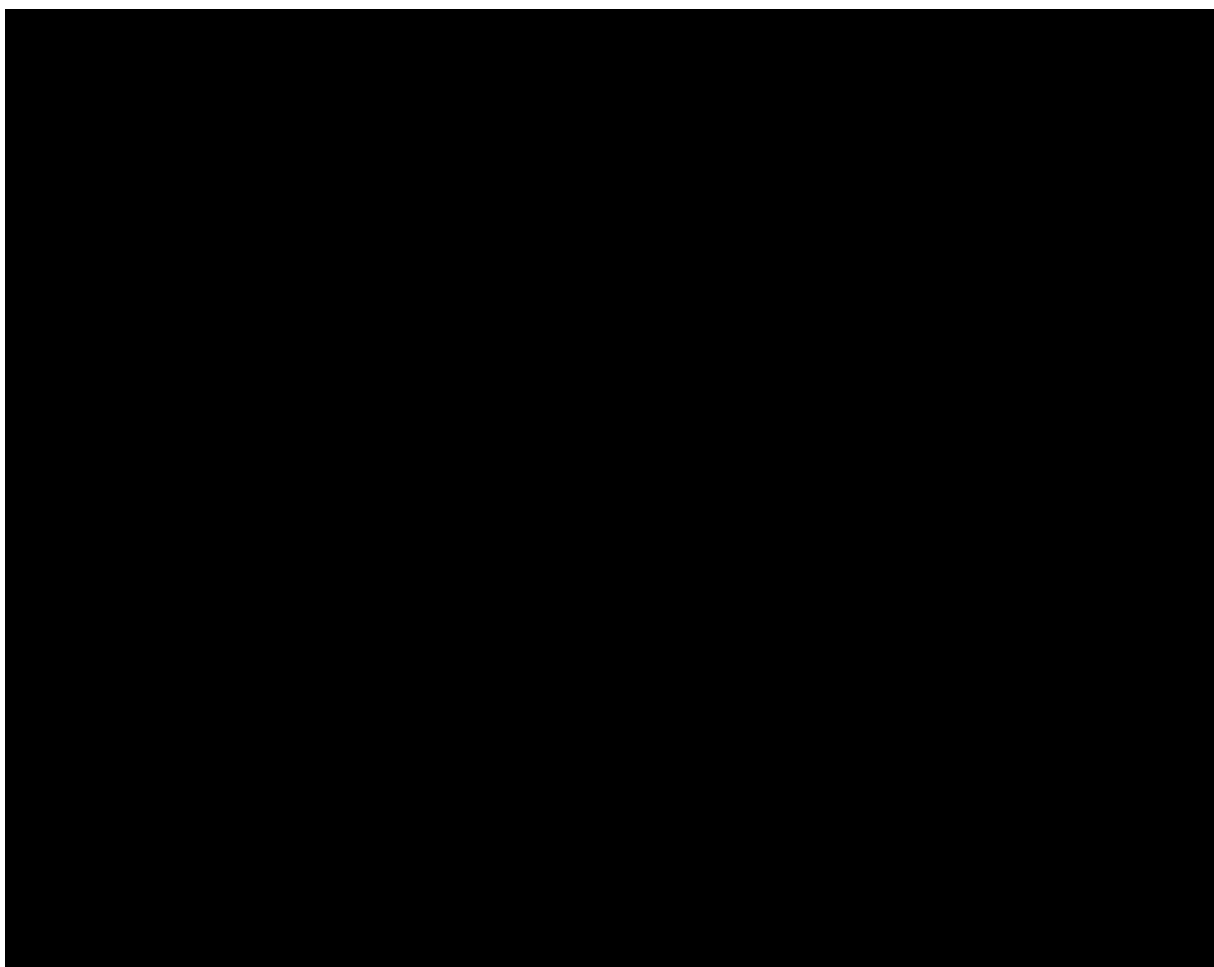


Tabela 35.

Koszty stosowania porównywanych technologii z uwzględnieniem RSS* w przeliczeniu na cykl modelu (PLN)



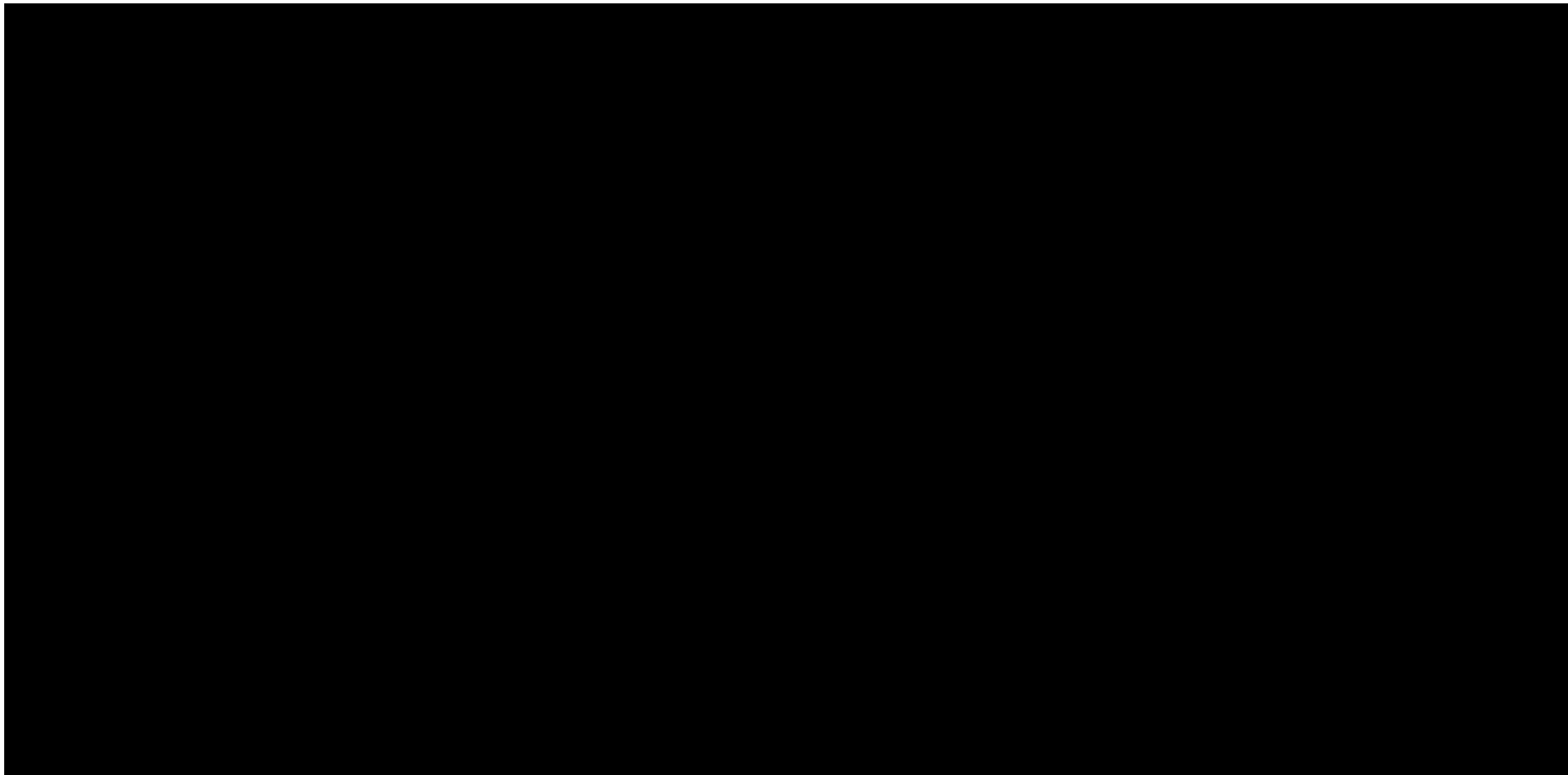


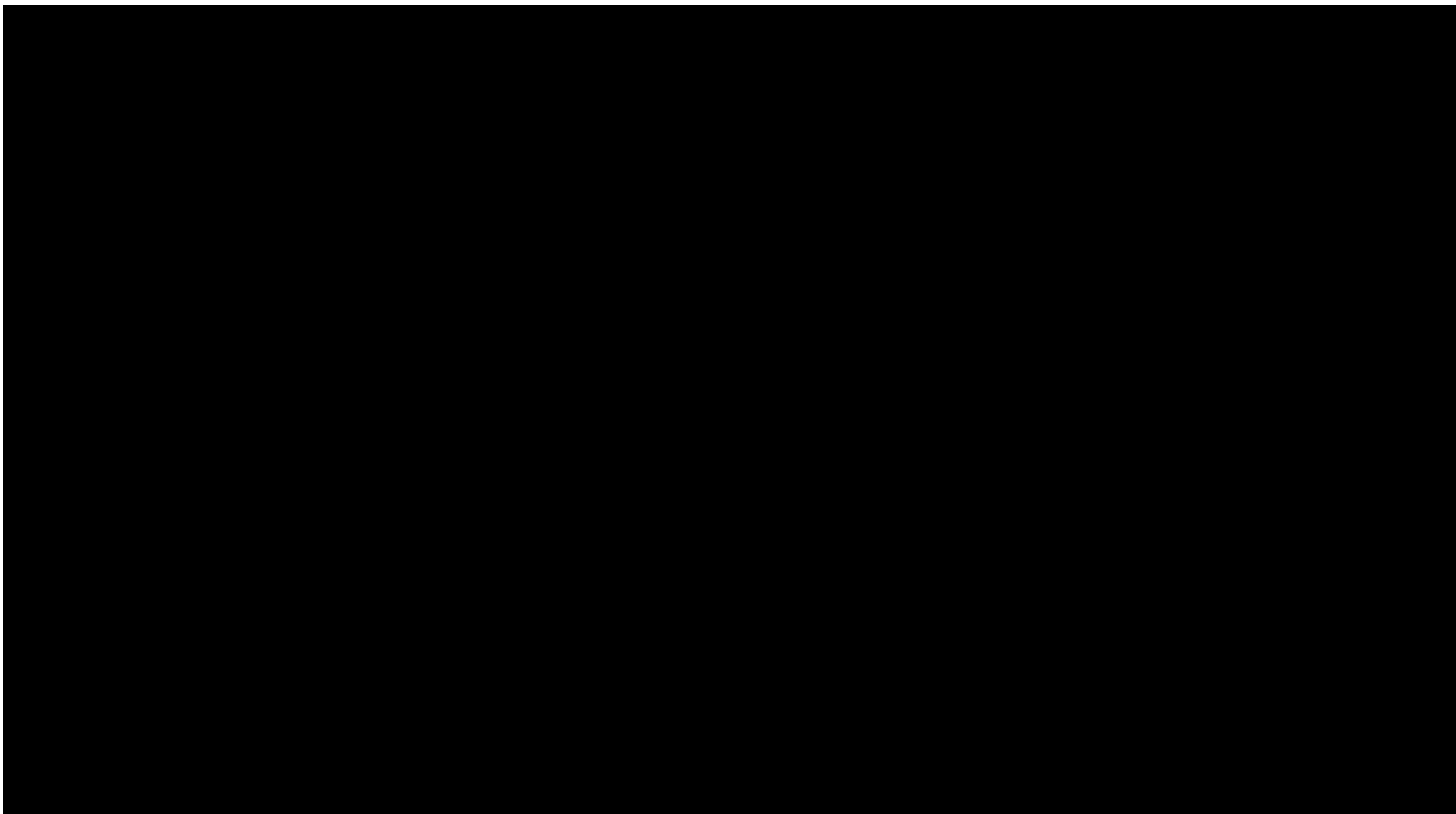
*wyniki zaprezentowano przy uwzględnieniu RSS związanego z ceną leku

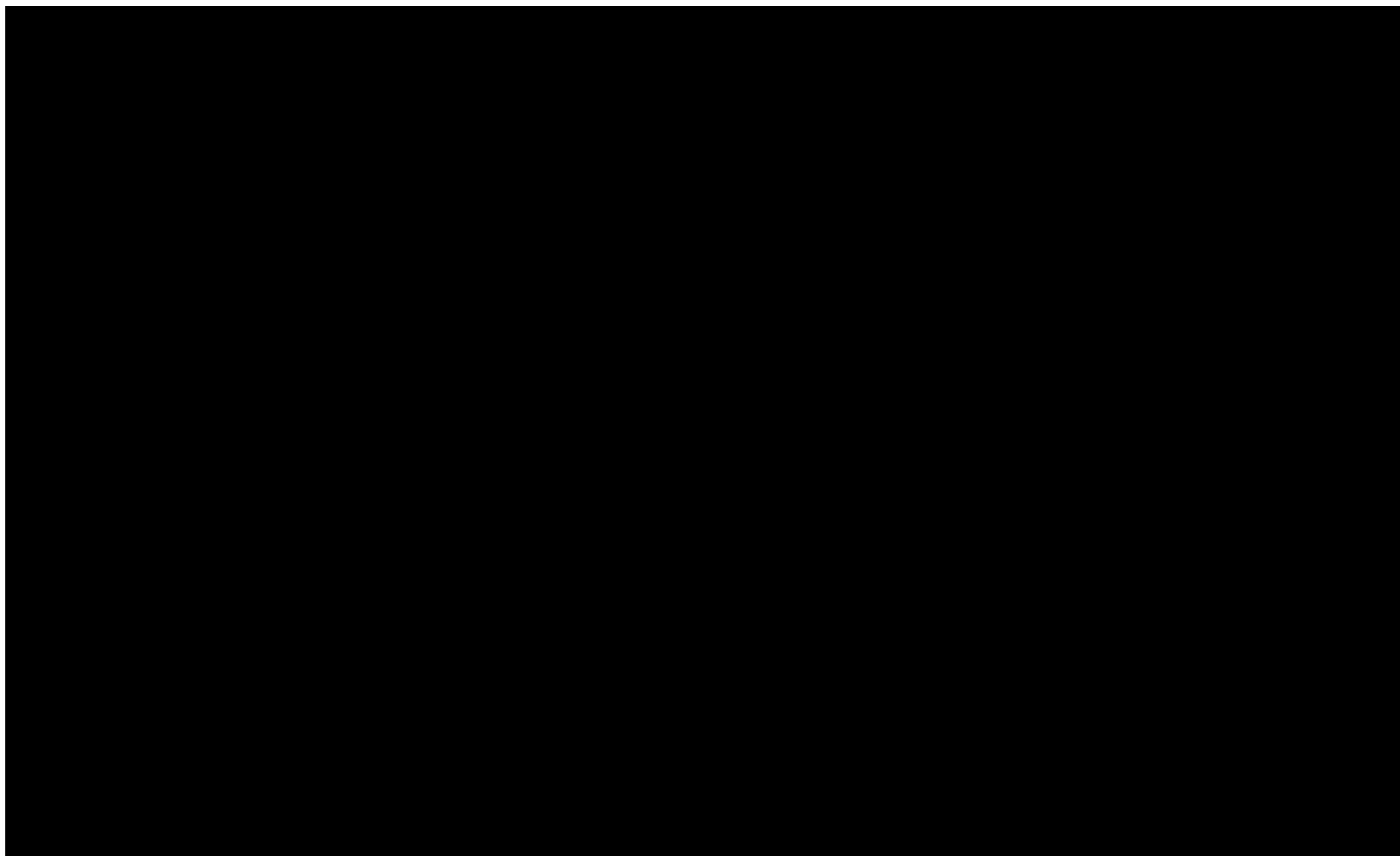
9. Założenia i dane wejściowe

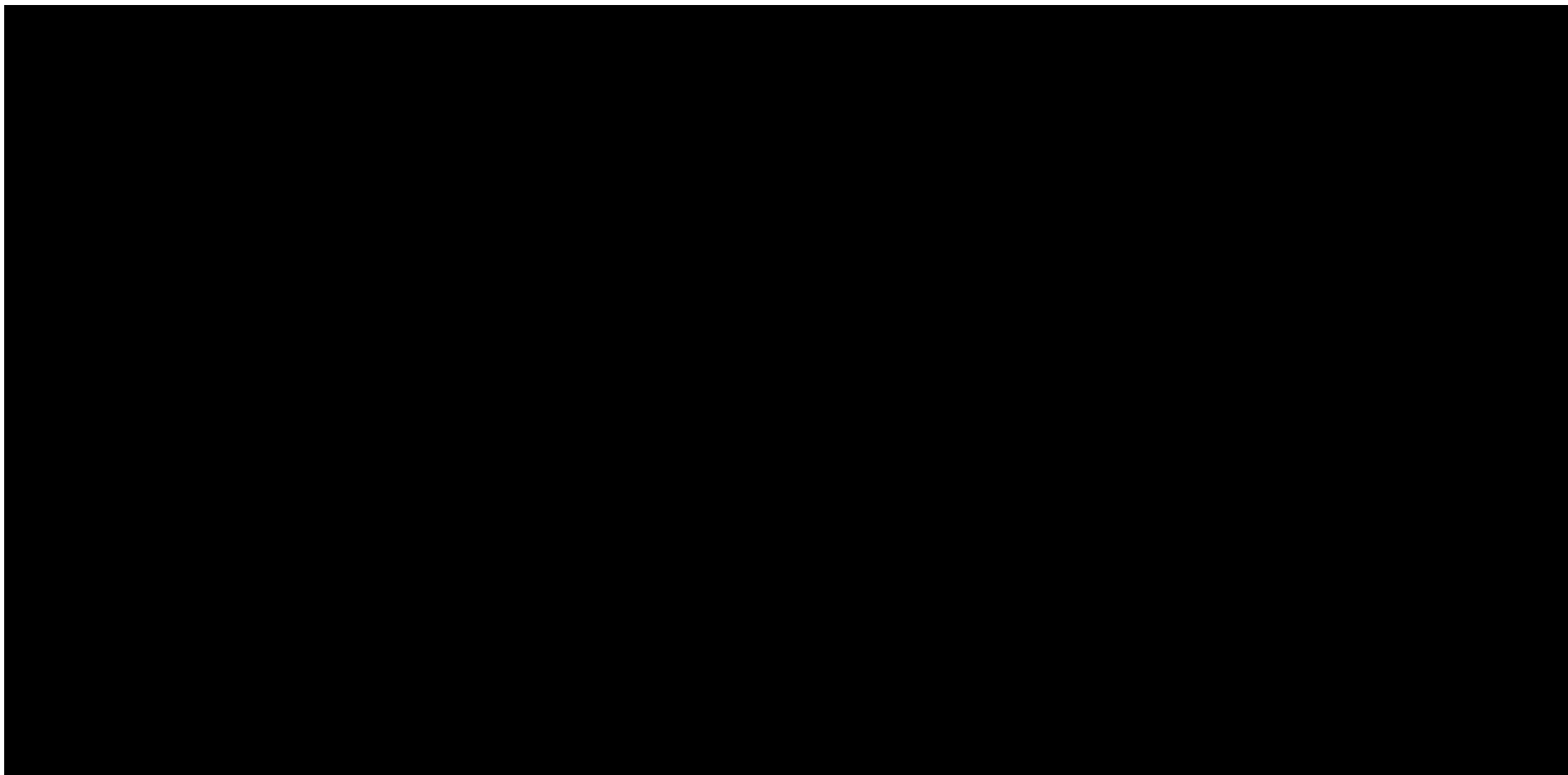
W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 36.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia



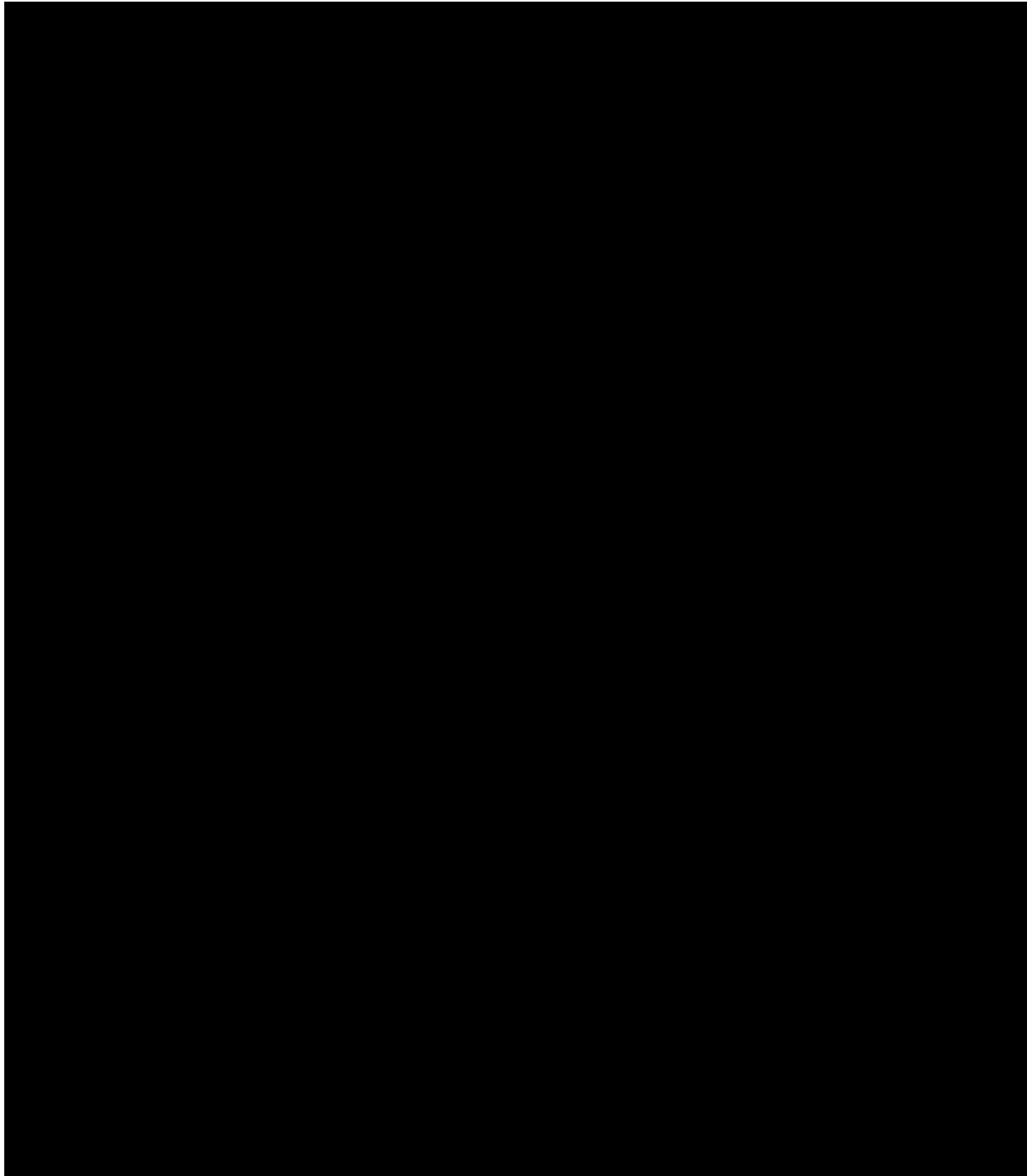


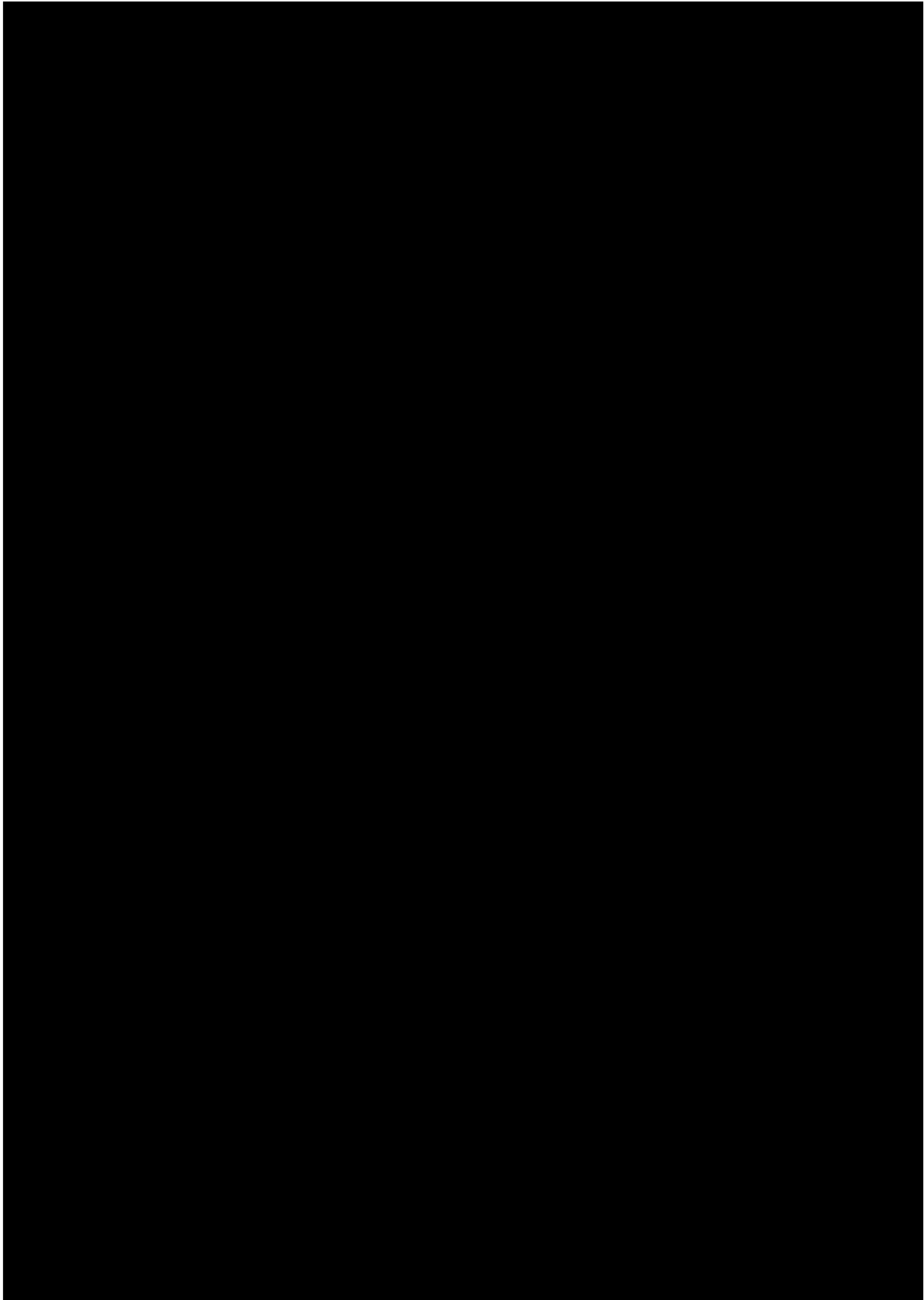


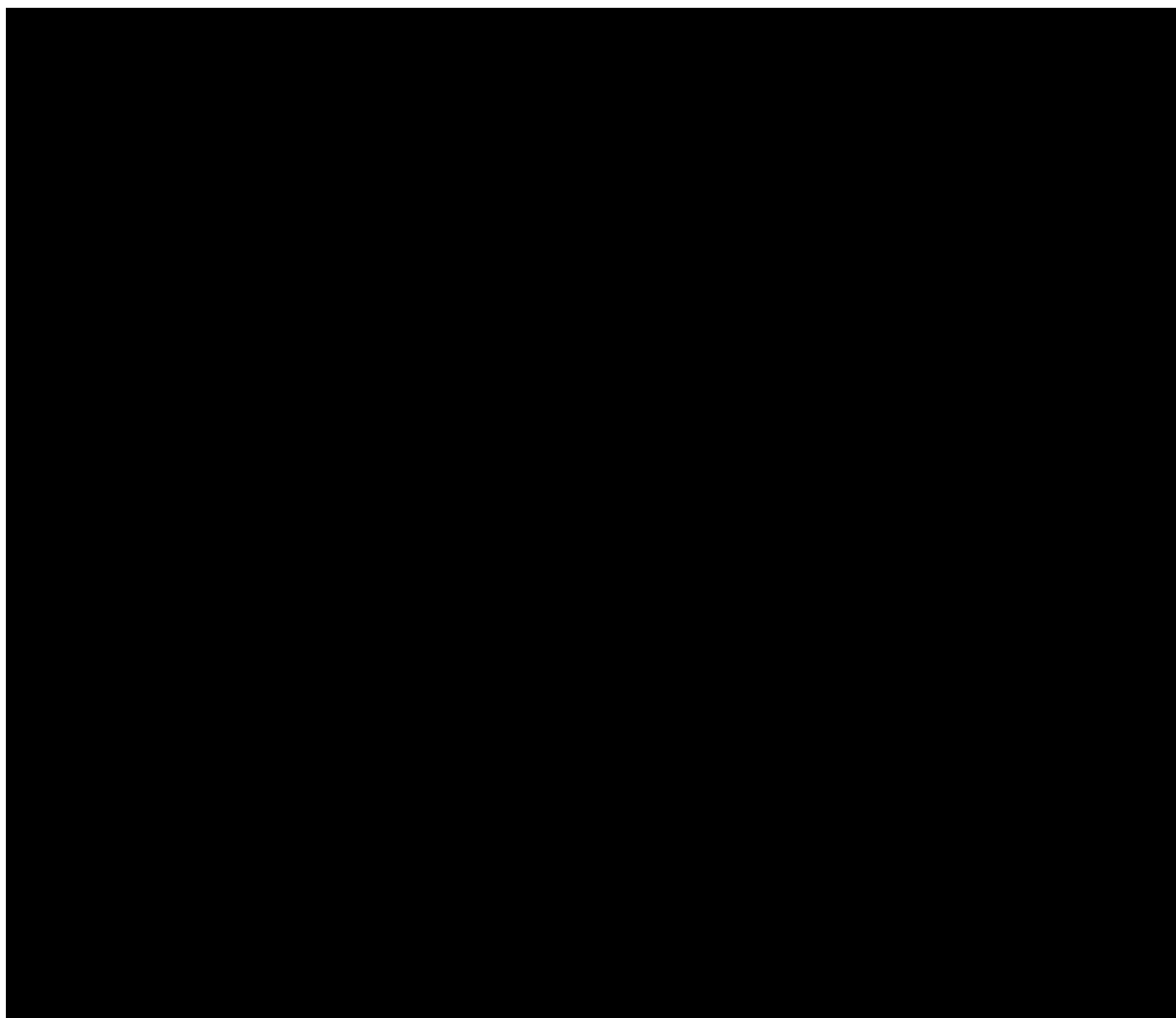


W modelu przyjęto założenia związane z modelowaniem kosztów i wyników zdrowotnych. Dla kluczowych założeń przeprowadzono analizę scenariuszy. Scenariusze analizy podstawowej oraz scenariusze analizy wrażliwości zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 37.
Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości







10. Wyniki analizy

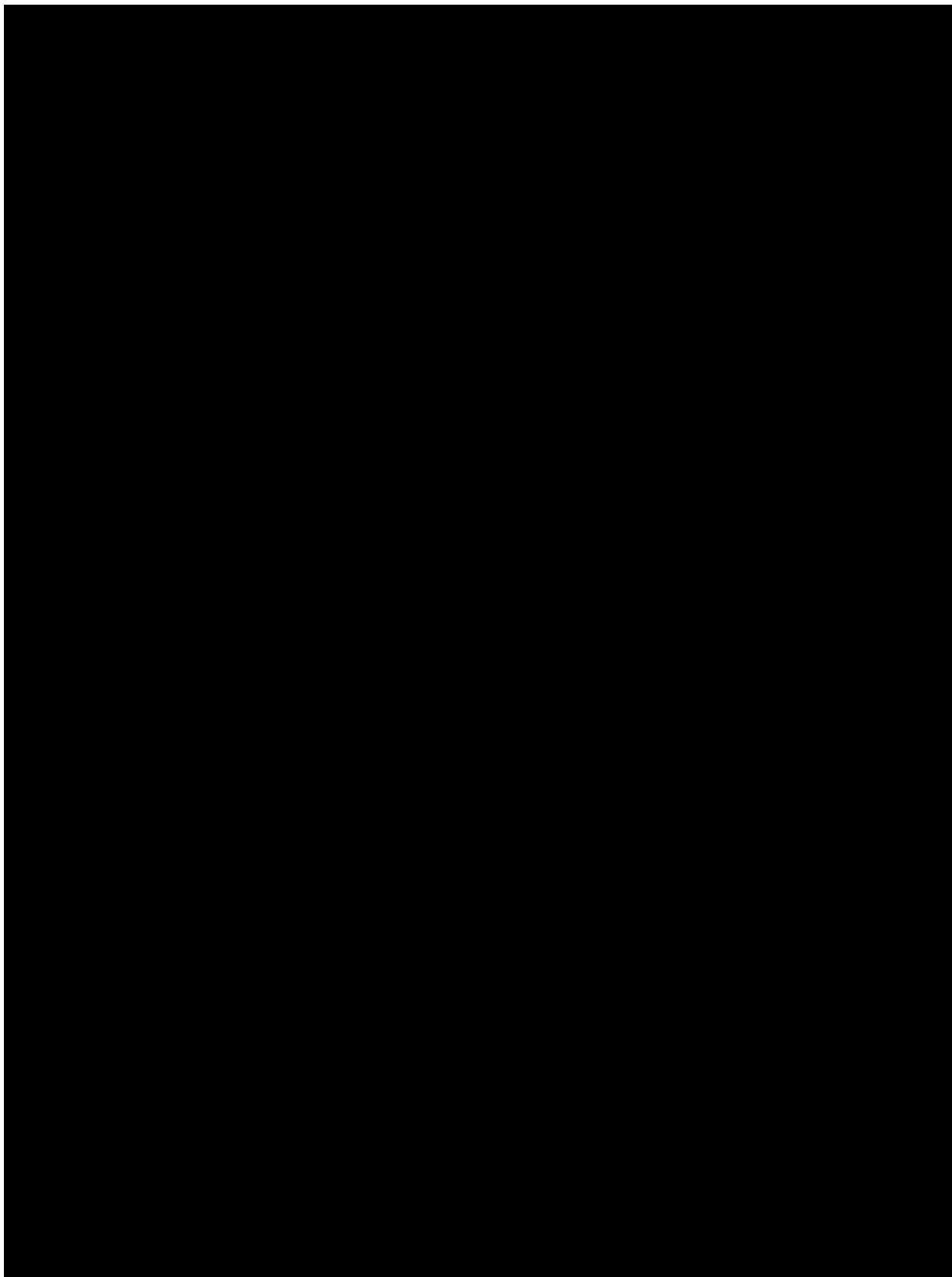
10.1. Analiza kosztów-użyteczności

Podstawowymi wynikami analizy kosztów-użyteczności są inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz cena progowa wnioskowanej technologii medycznej. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne, które uwzględniono w kalkulacjach tych wartości wynikowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Koszty przedstawiono osobno w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej w wariacie z RSS i bez RSS.

Tabela 38.

Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora



*Koszty obejmują również koszty leczenia po niepowodzeniu terapii LP

Wartości inkrementalnych kosztów, QALY i współczynnika kosztów-użyteczności oraz cenę progową leku przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39.
Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku

ICUR bez RSS	2 727 233,07	2 727 098,14

10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności dla wyniku zdrowotnego: QALY został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów klinicznych oraz poprzez testowanie alternatywnych

scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych, z wyłączeniem horyzontu czasowego i stóp dyskonta¹⁰. Parametry te określono w rozdziale 0.

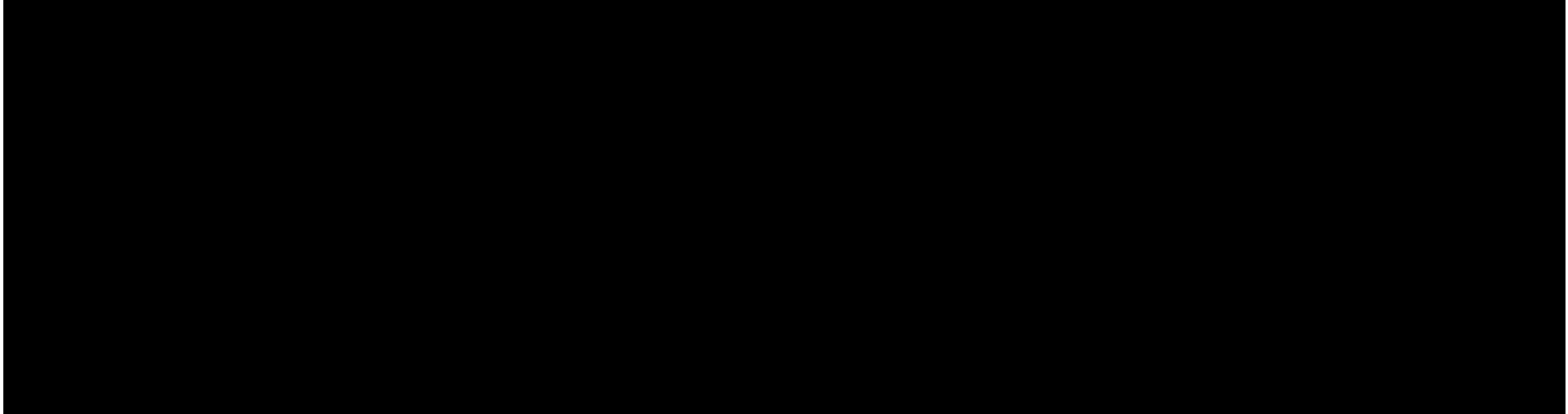
Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów kosztowych oraz poprzez testowanie alternatywnych scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów, z wyłączeniem horyzontu czasowego i stóp dyskonta. Parametry te określono w rozdziale 0.

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

¹⁰ przyjęto, że te 2 parametry mają na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwiają zinterpretowanie rzeczywistej niepewności oszacowania wyników

Tabela 40.

Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną



11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

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

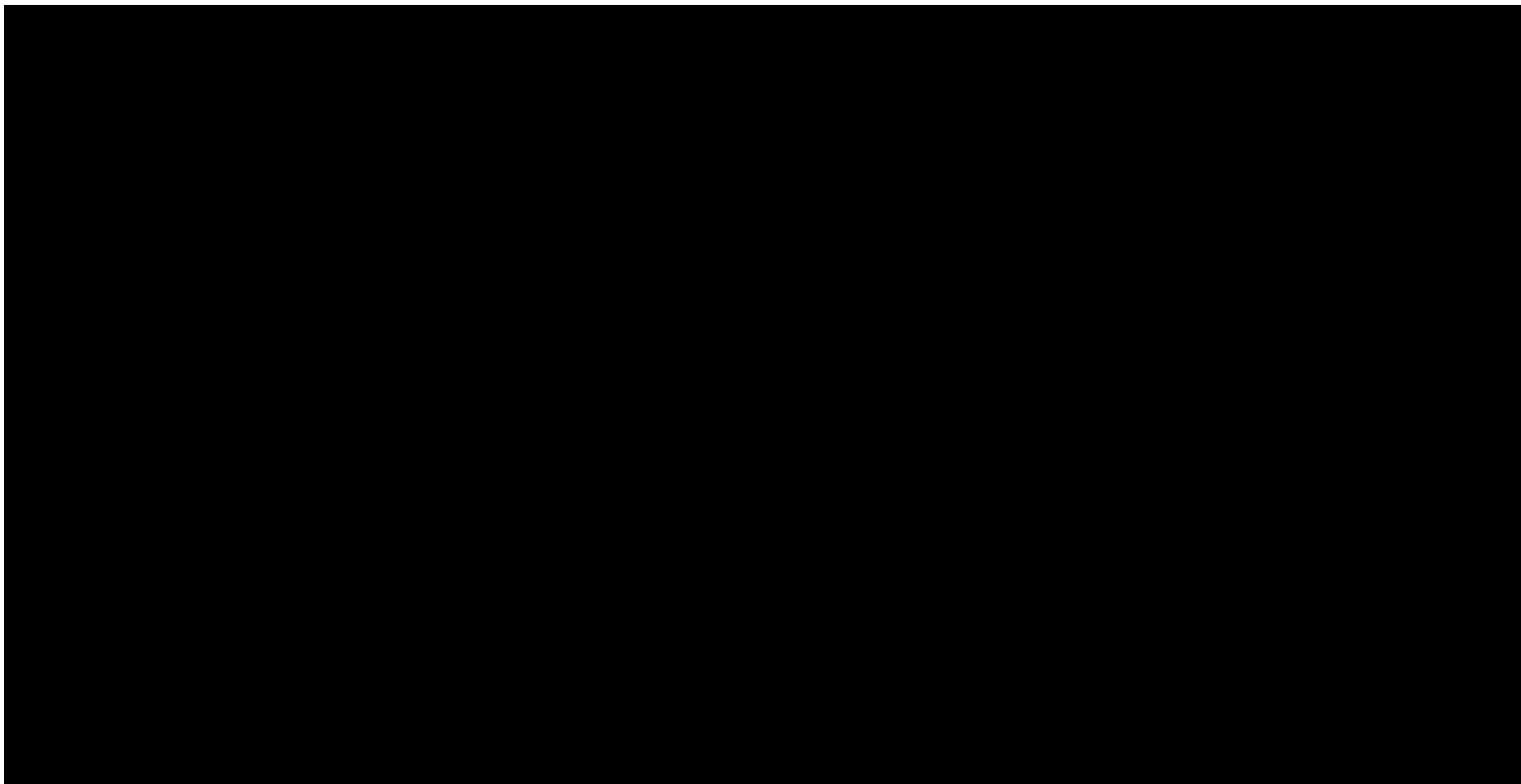
Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w rozdziale 0.

11.1. Analiza wartości skrajnych

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

Tabela 41.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania SAT+LP vs LP w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego



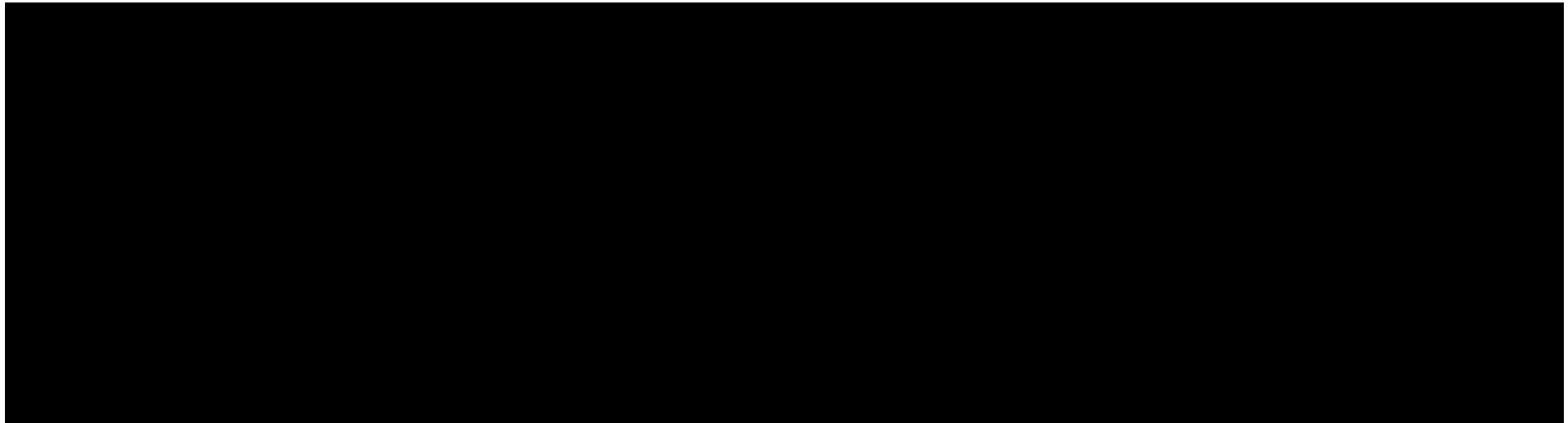
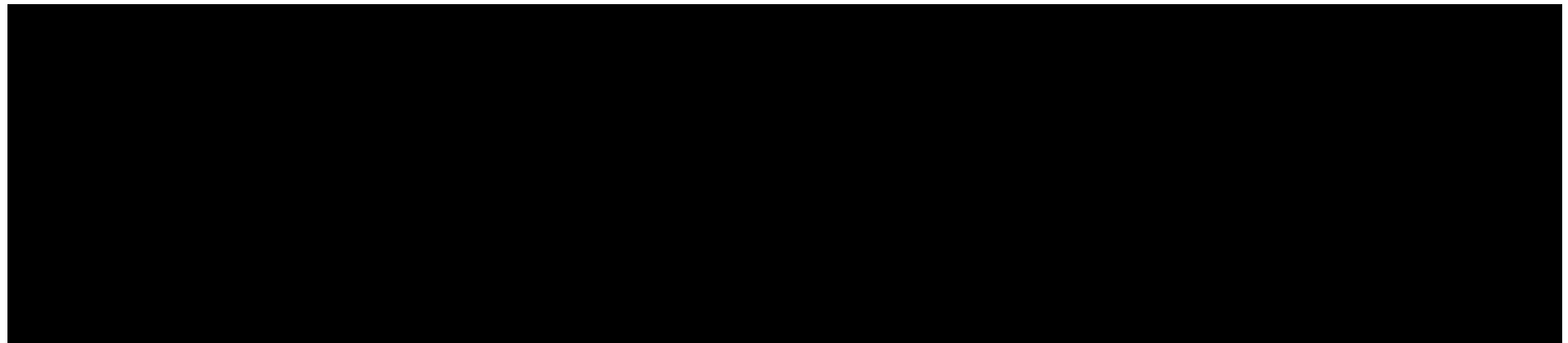


Tabela 42.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego



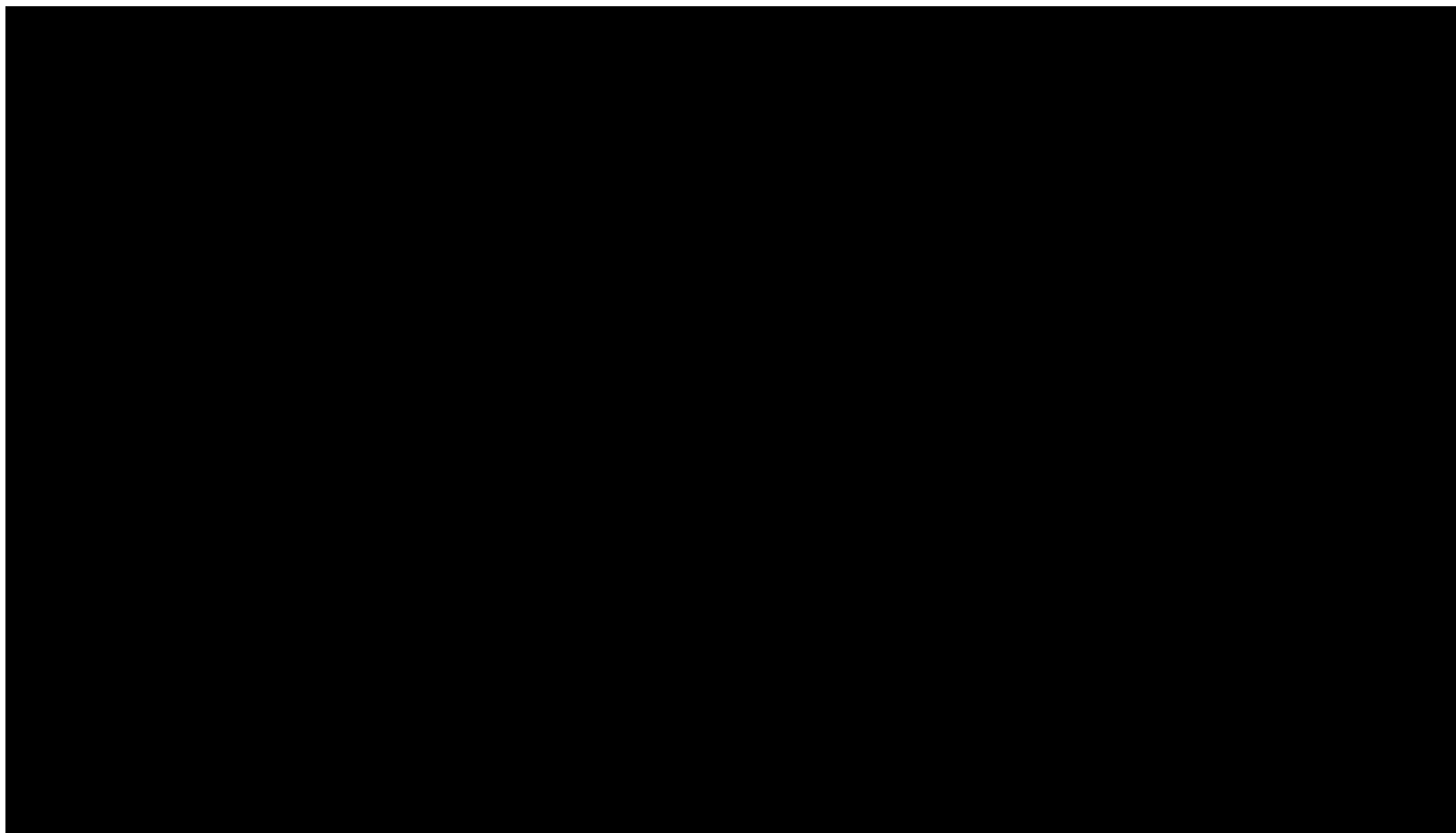
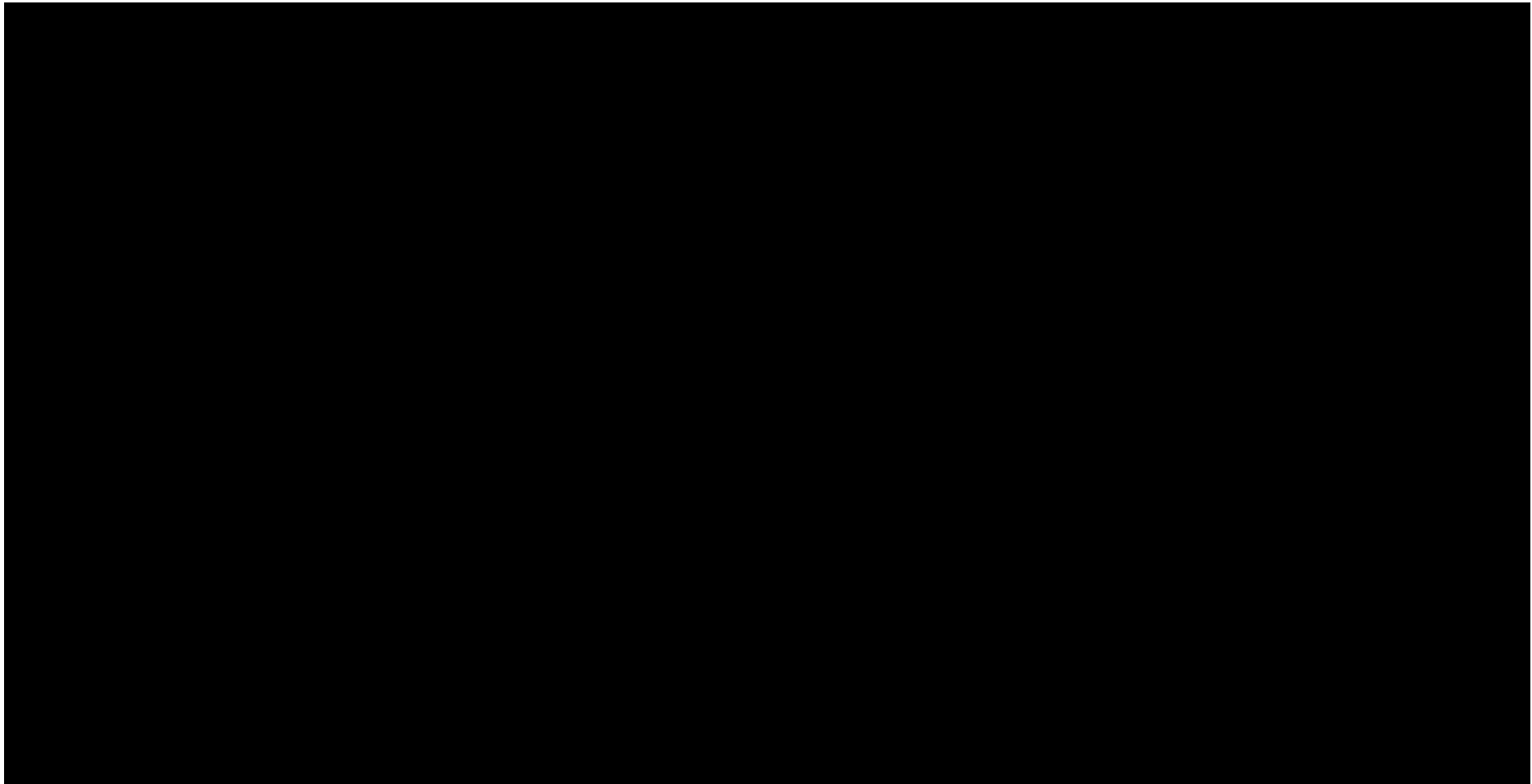


Tabela 43.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie wspólnej



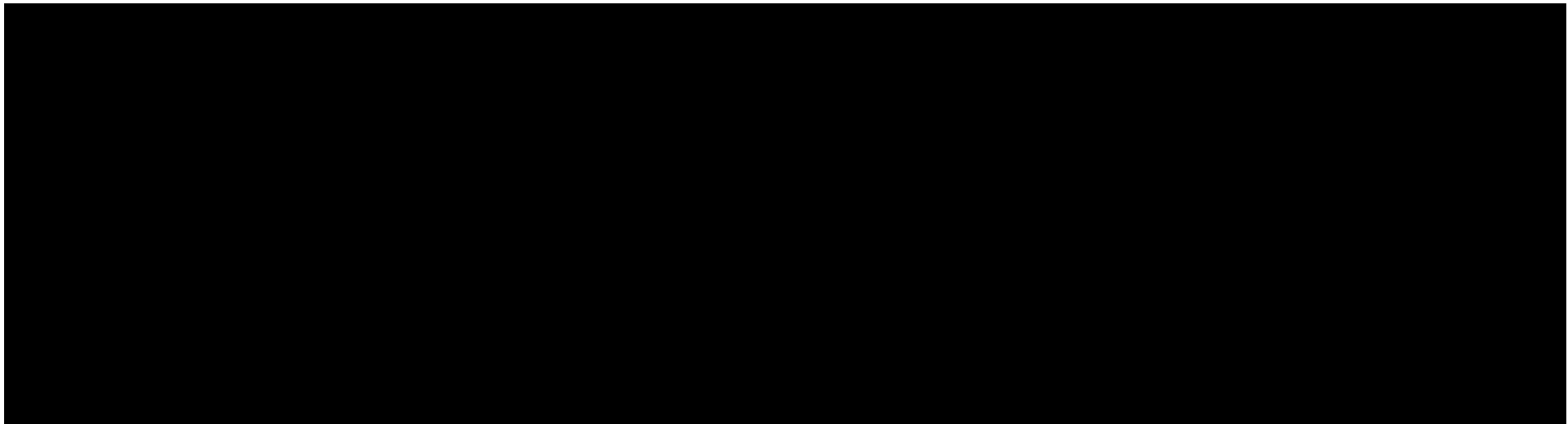
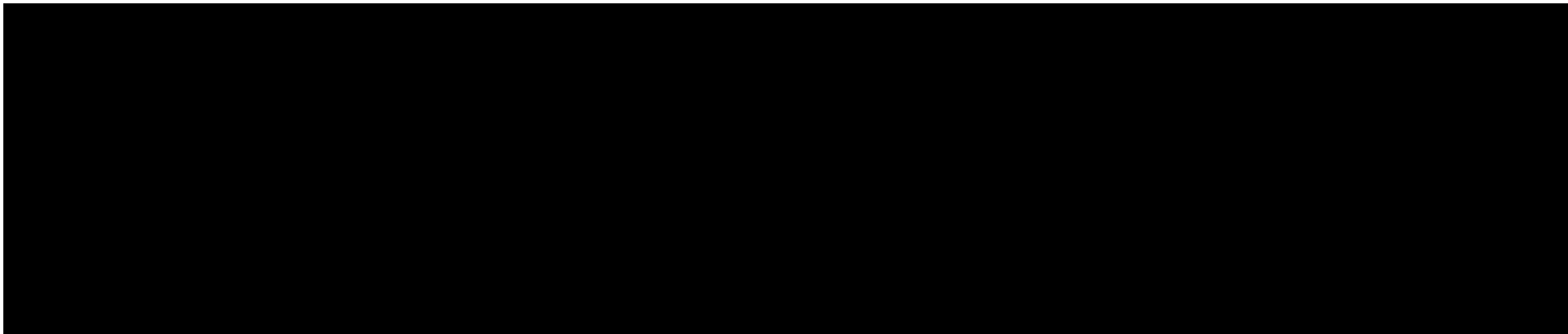
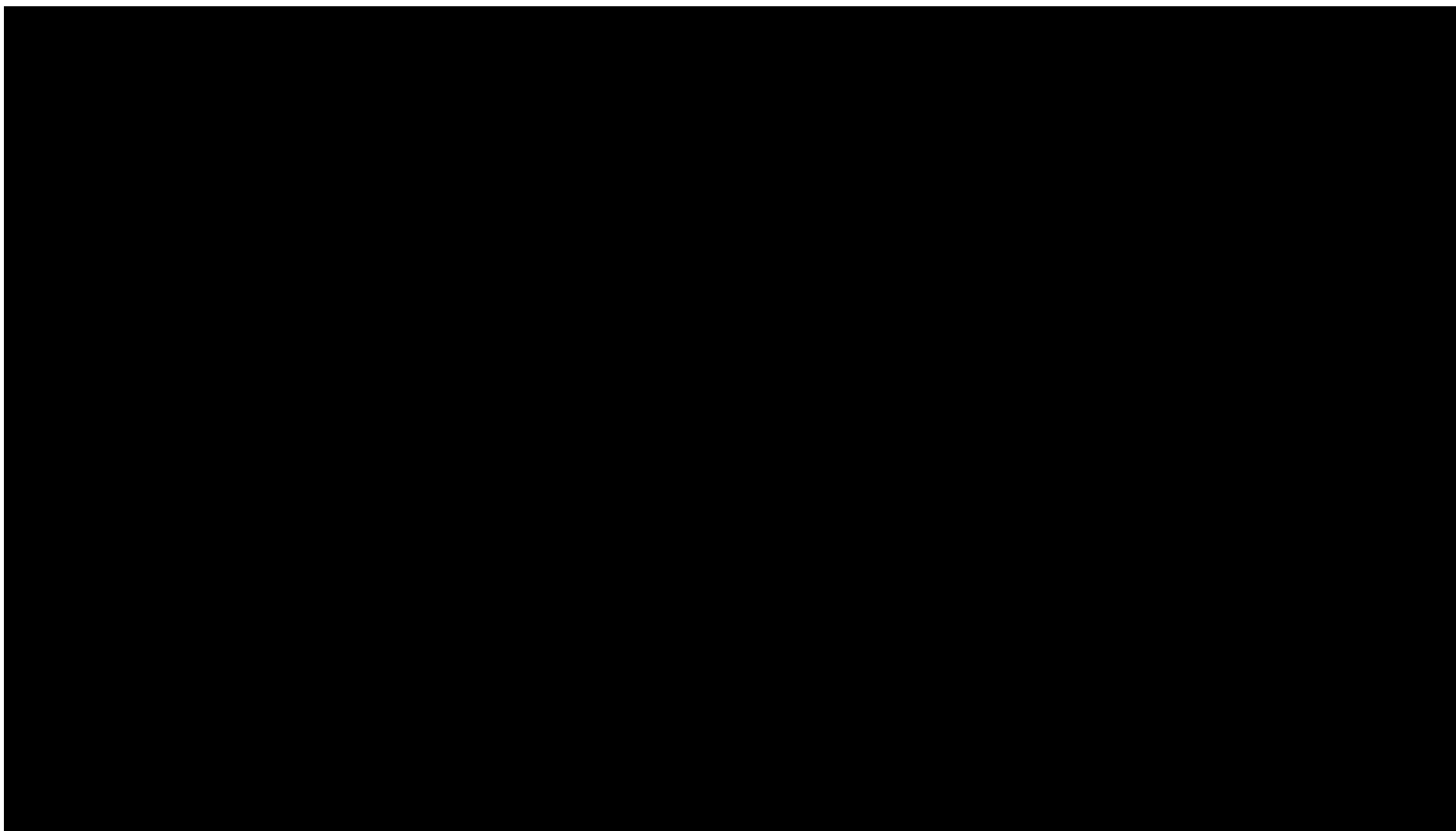
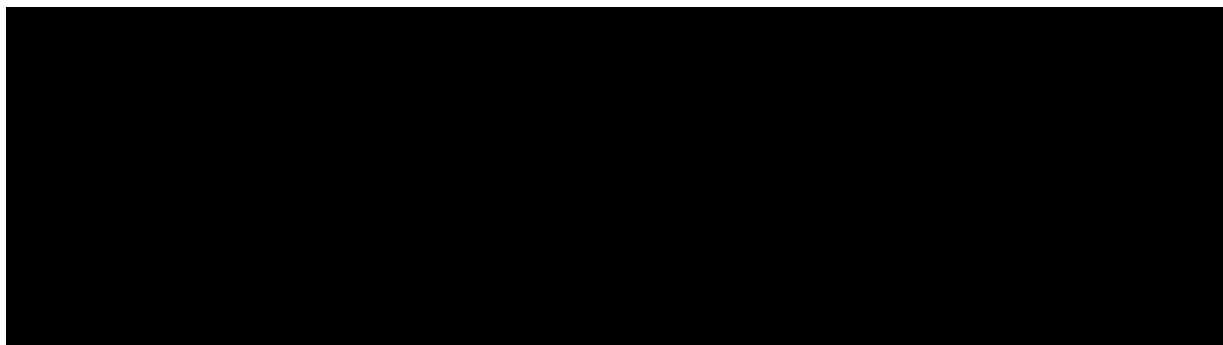


Tabela 44.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej







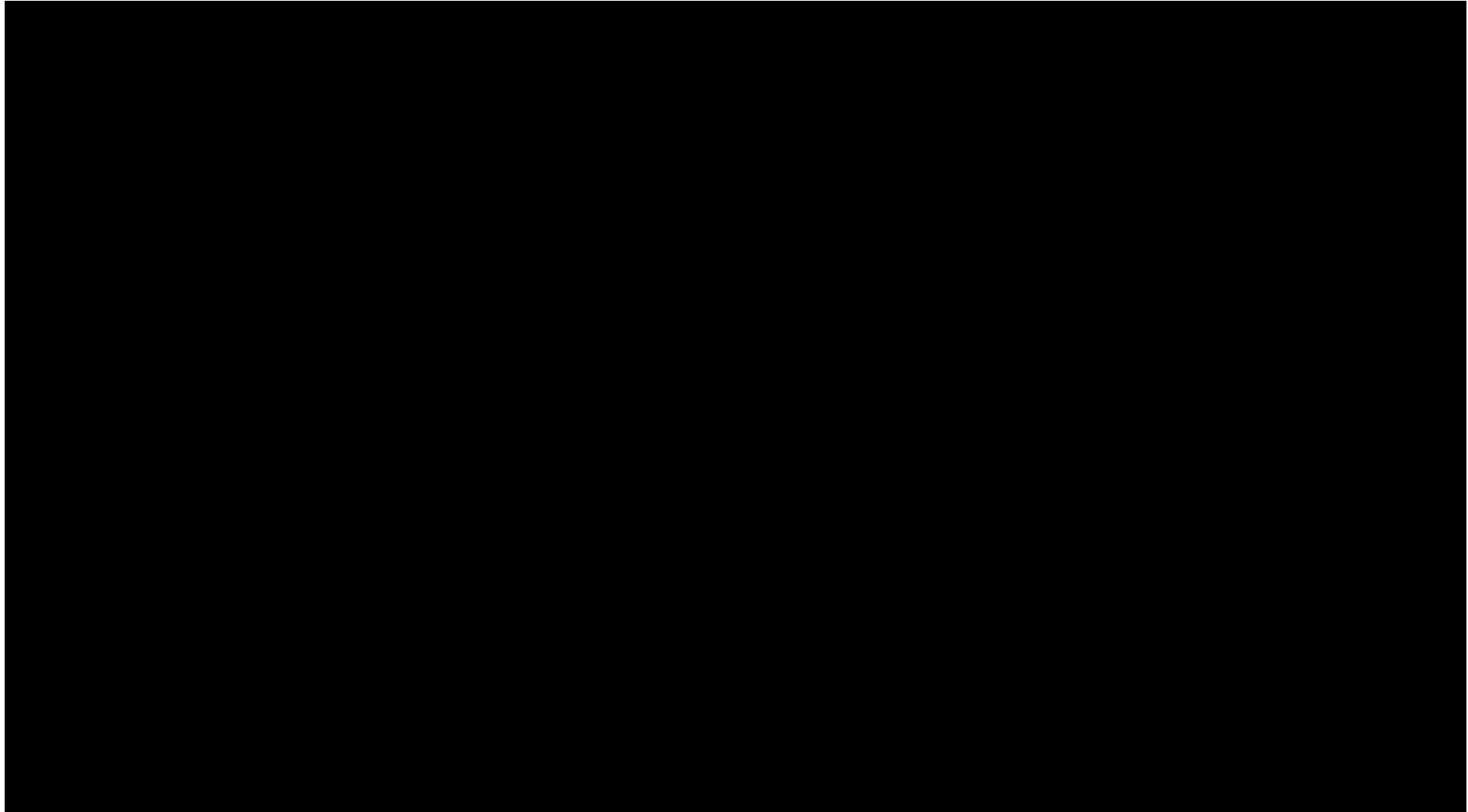
W przypadku pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości, wnioskować należy, że ich zmiana wpływa na zmianę wartości współczynnika ICUR o mniej niż 10%.

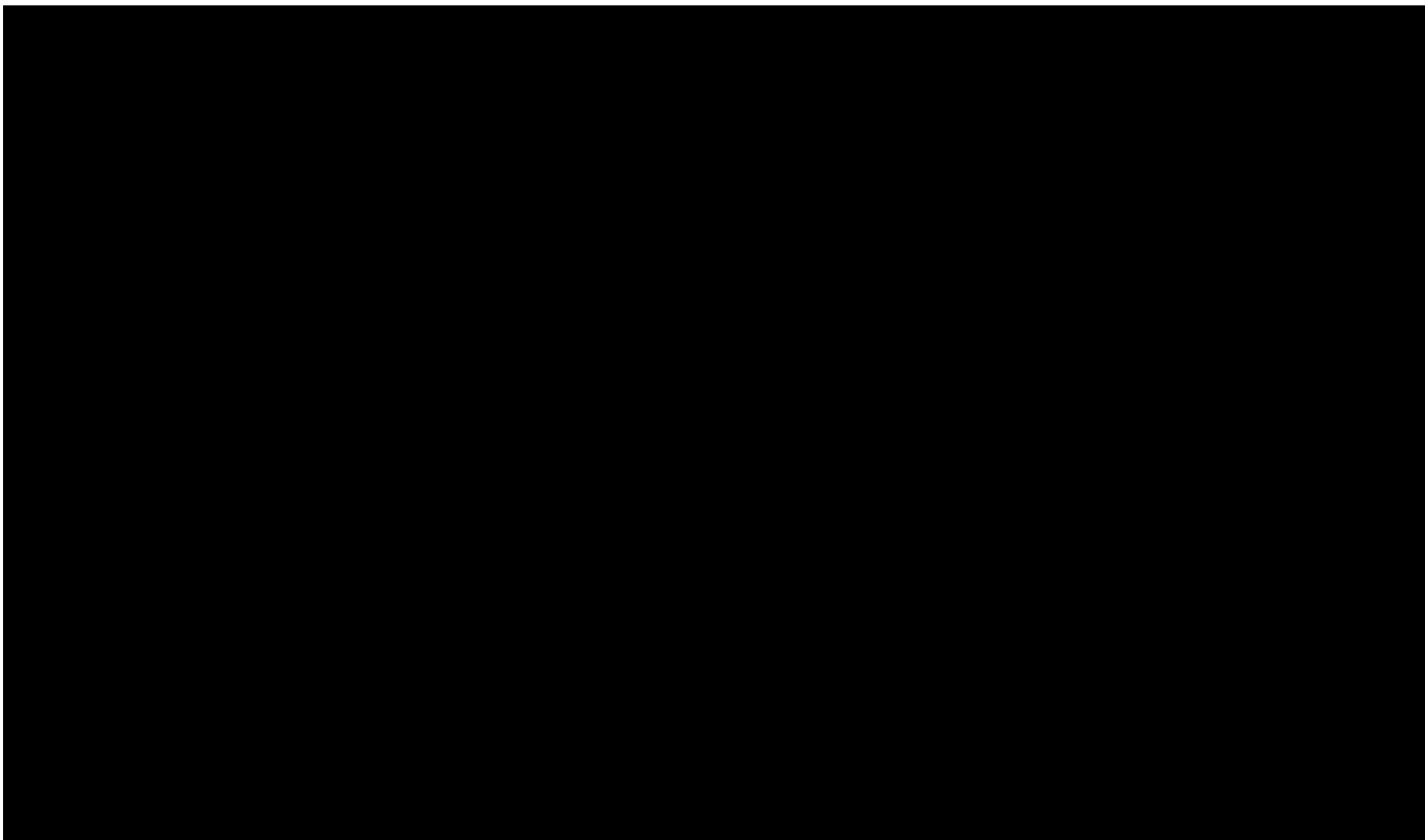
11.2. Analiza scenariuszy

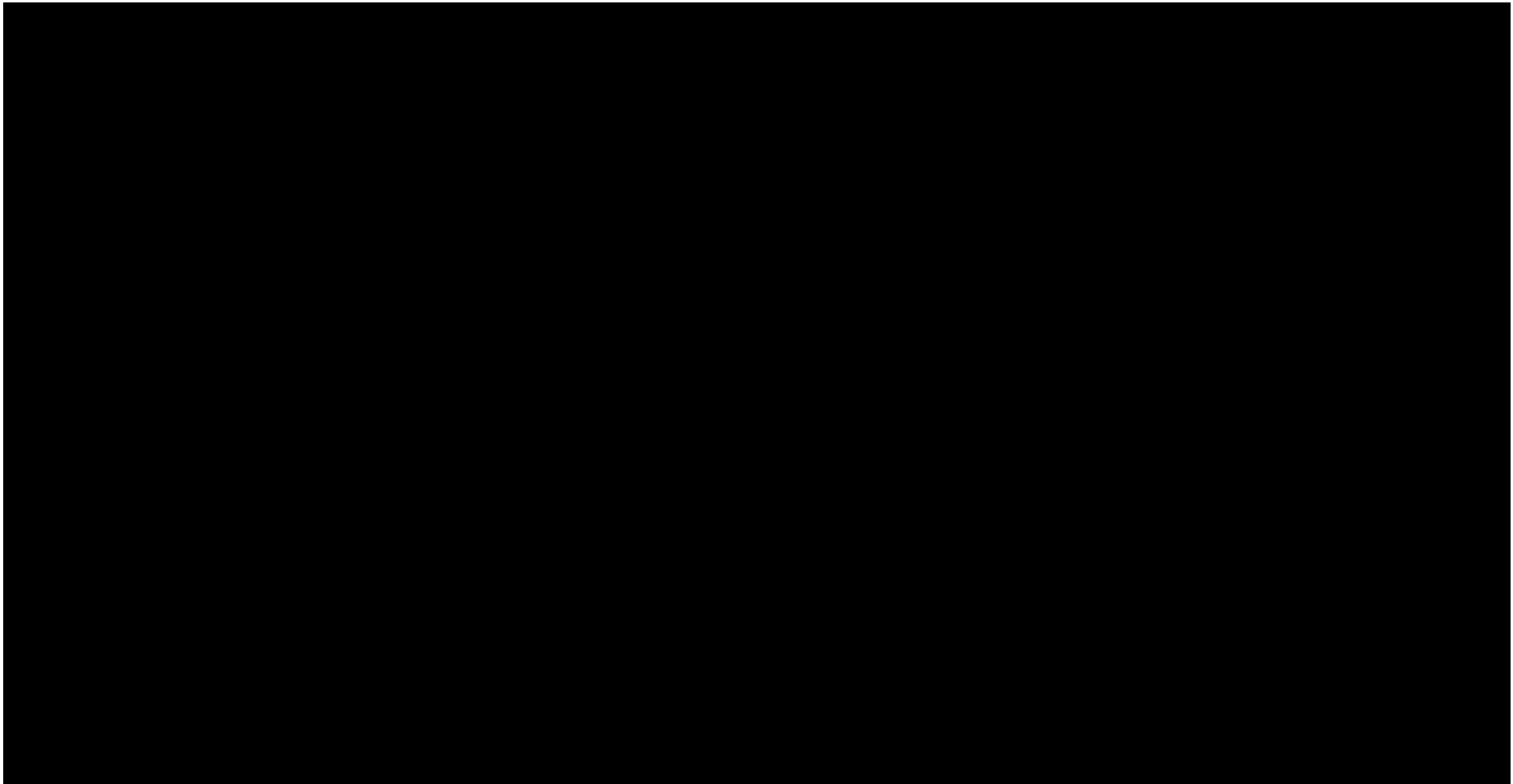
W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla dodatkowych scenariuszy uwzględnionych w niniejszej analizie.

Tabela 45.

Wyniki analizy scenariuszy dla porównania – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego







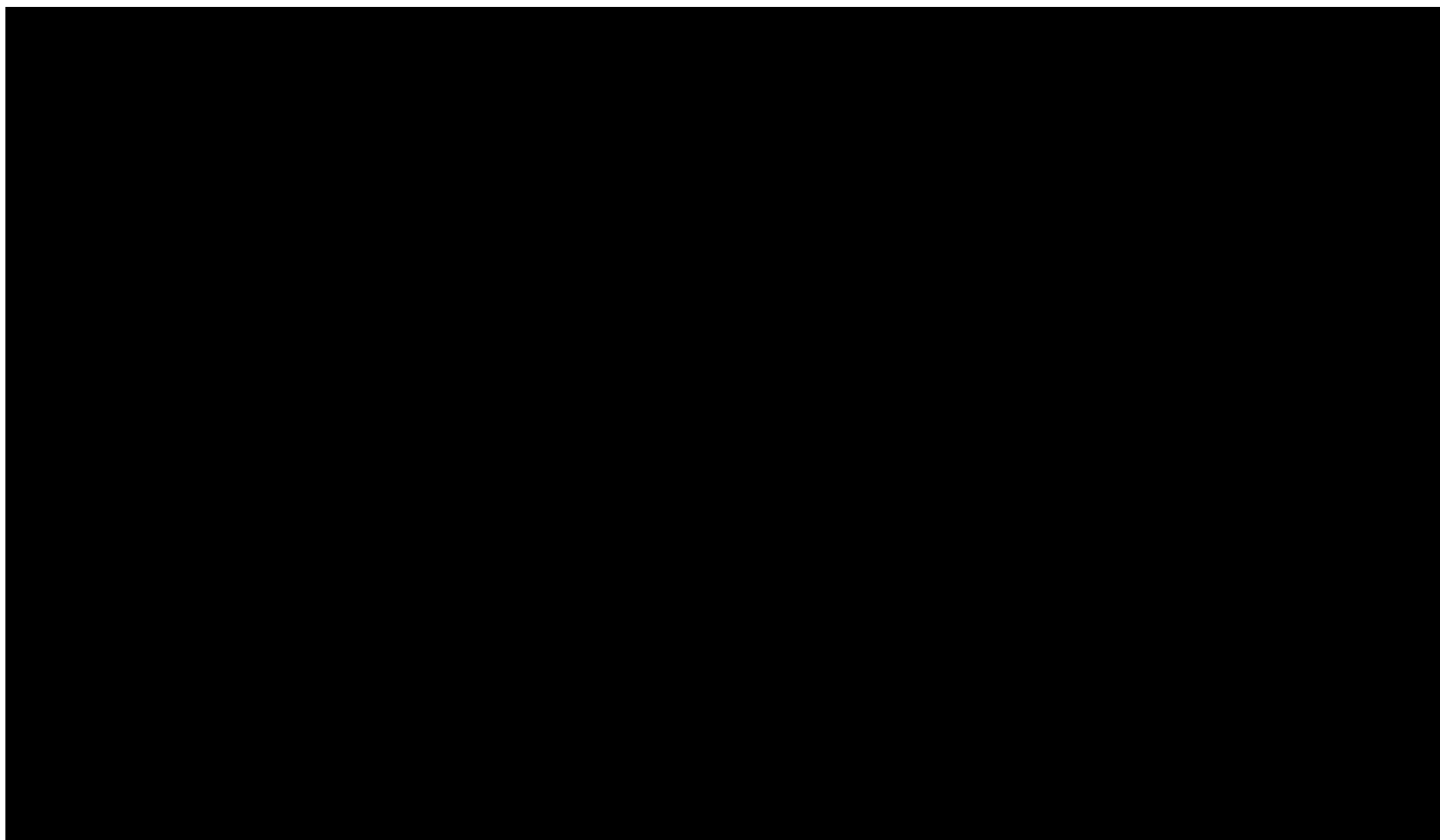
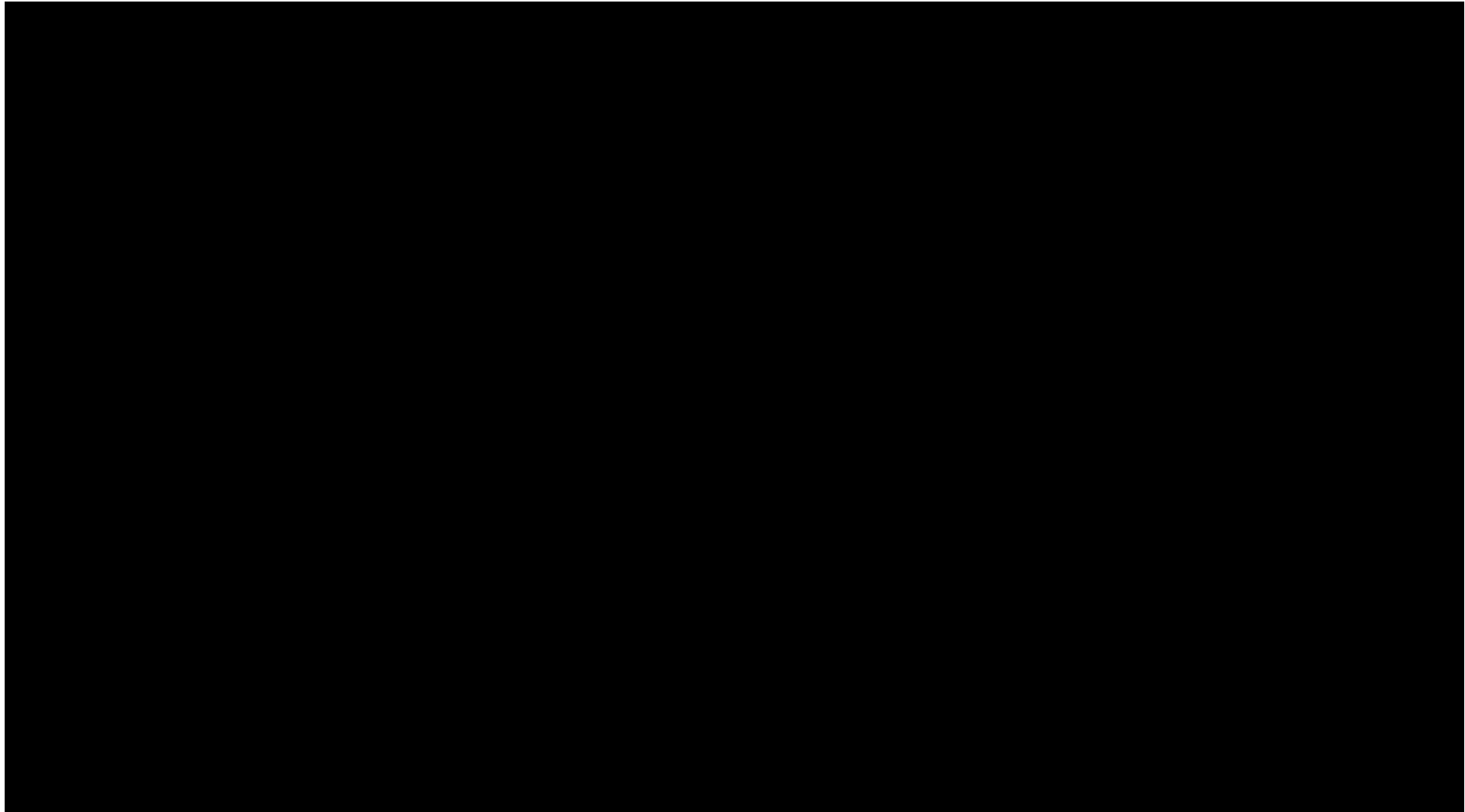
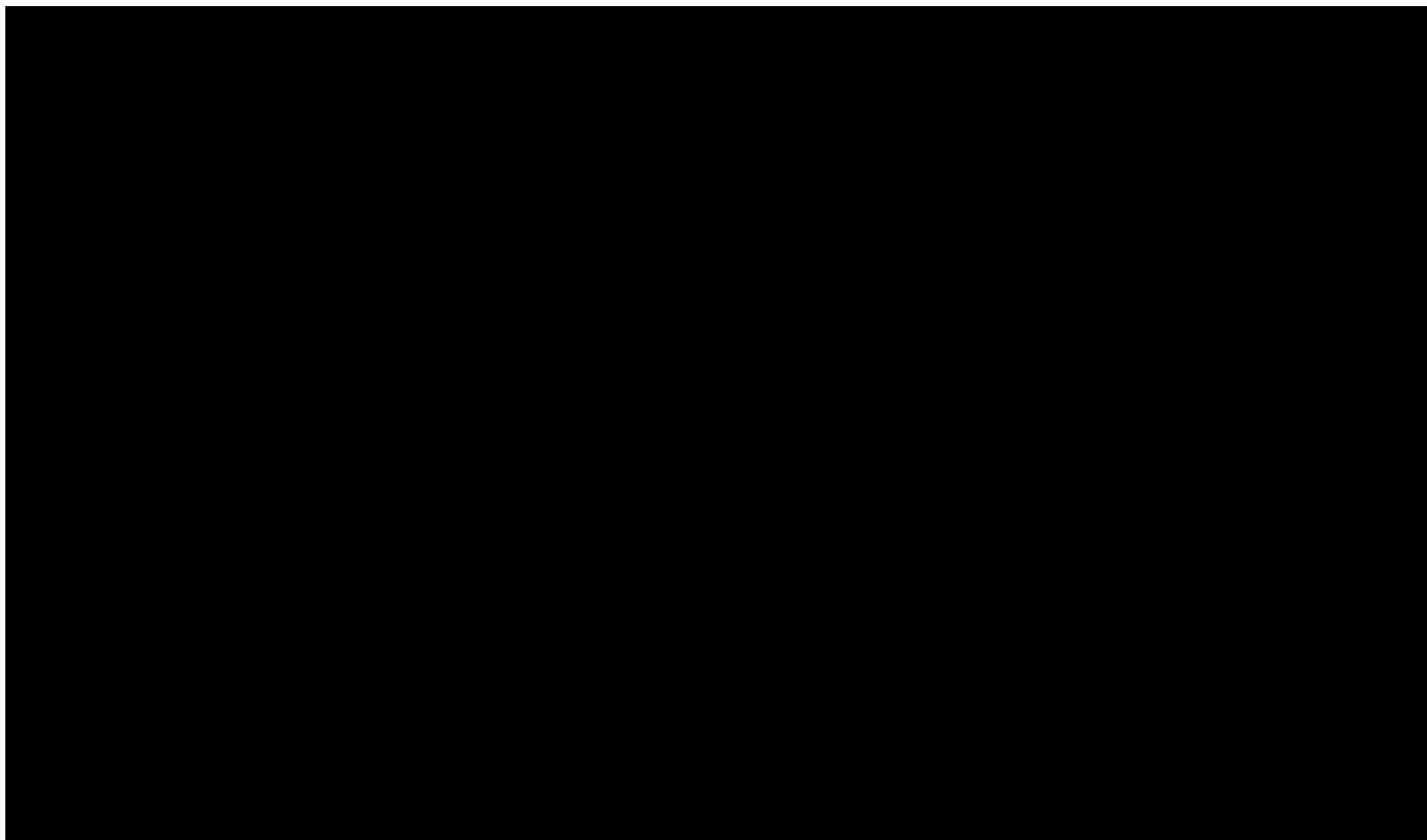
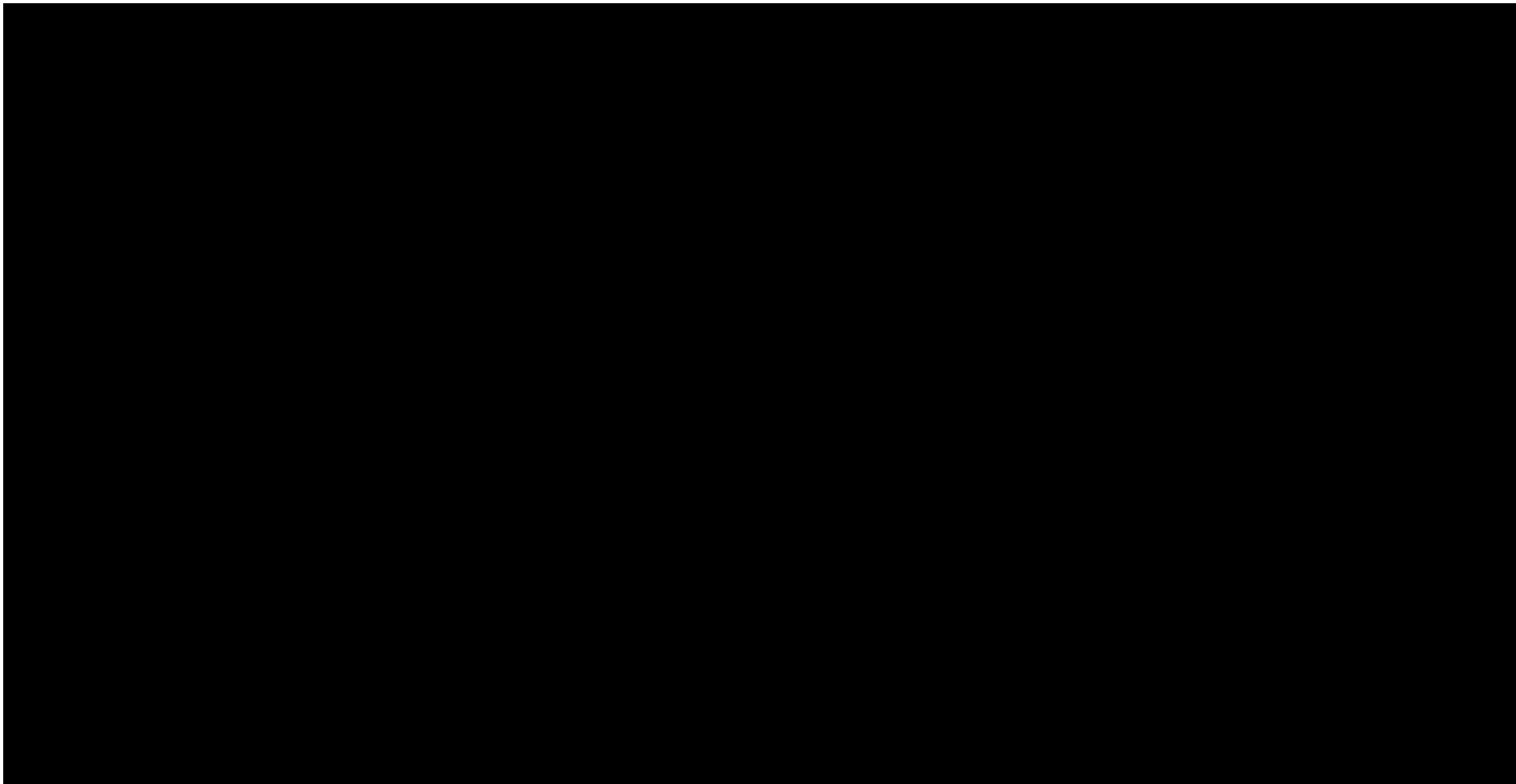


Tabela 46.

Wyniki analizy scenariuszy dla porównania– wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego







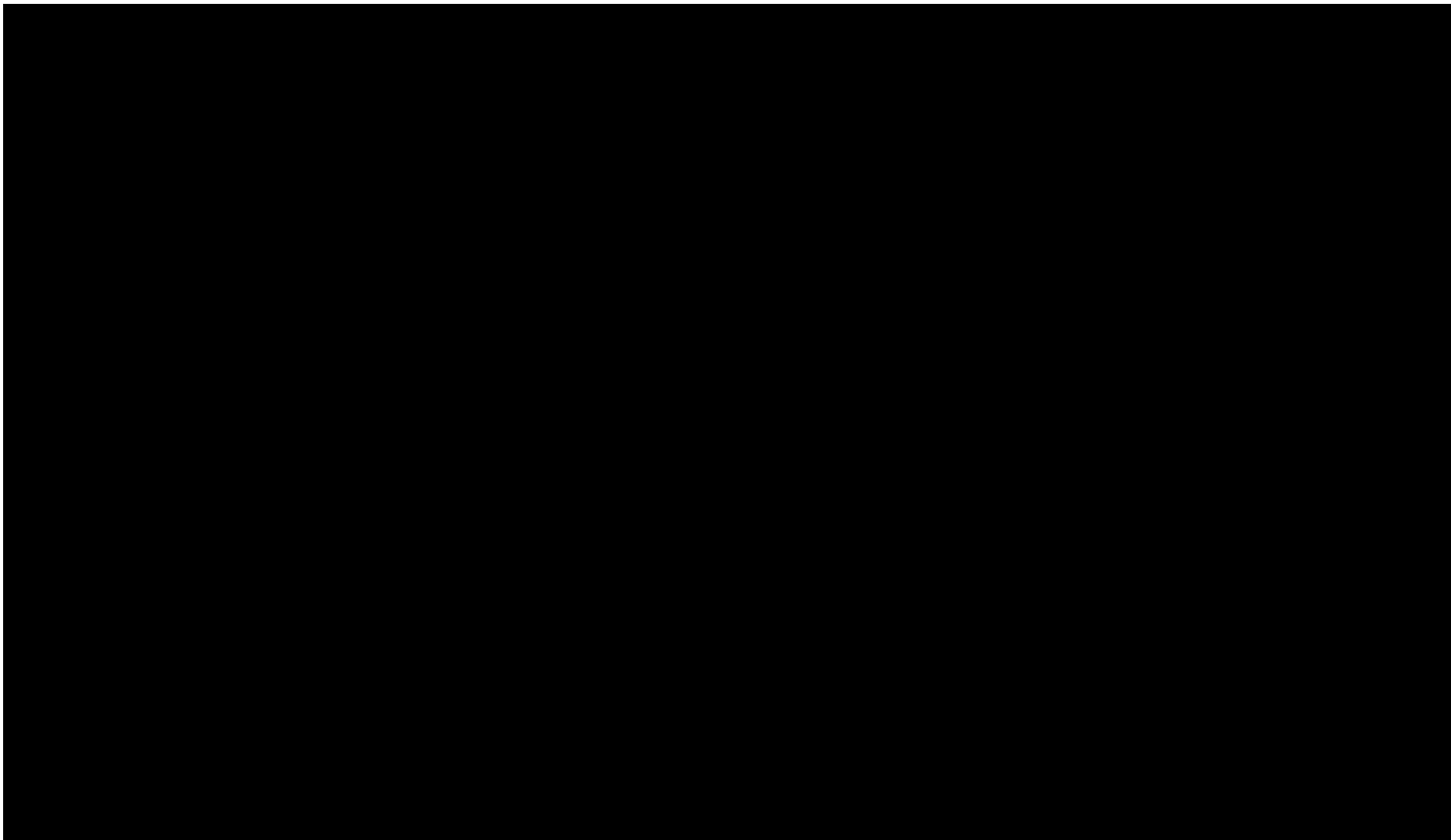
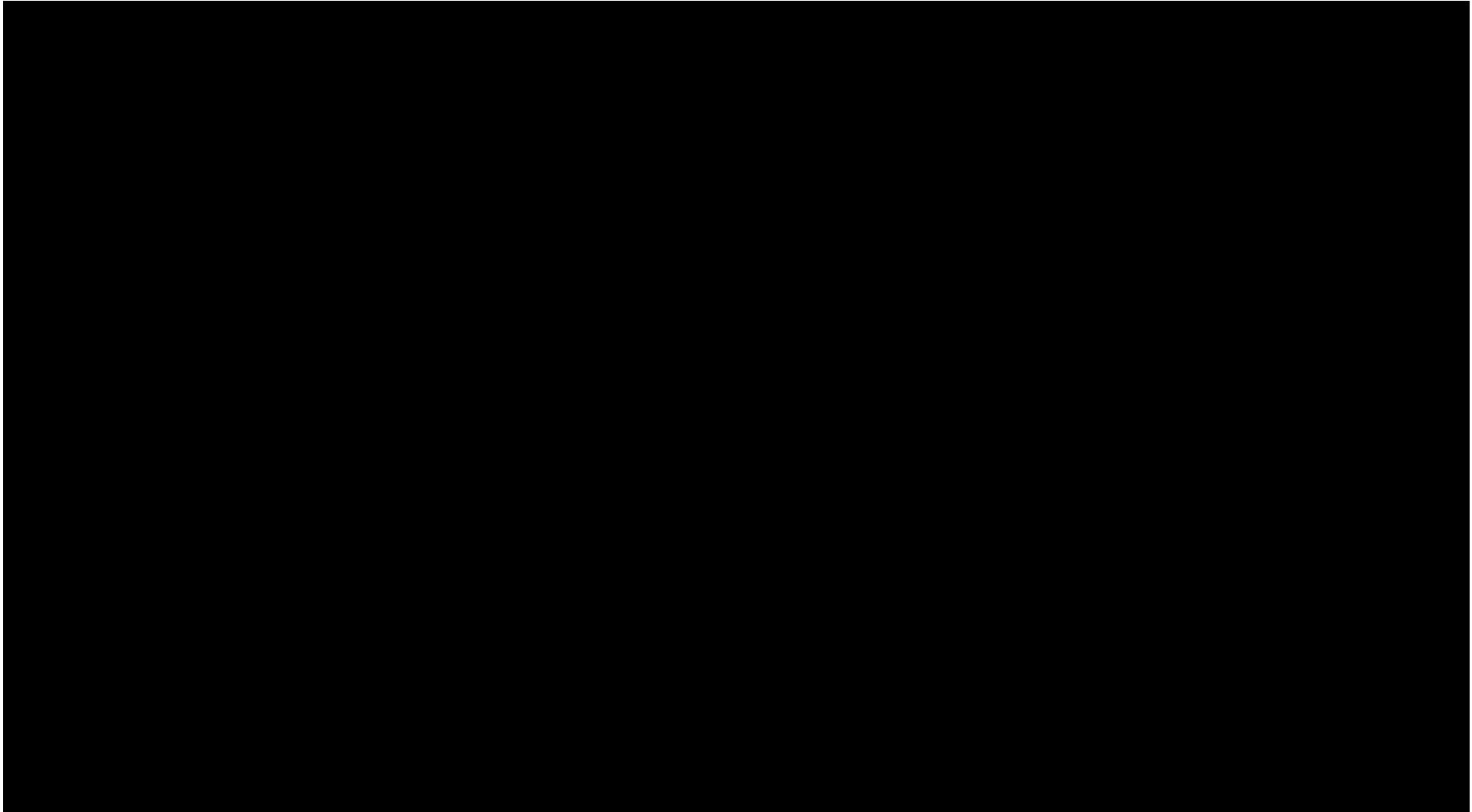
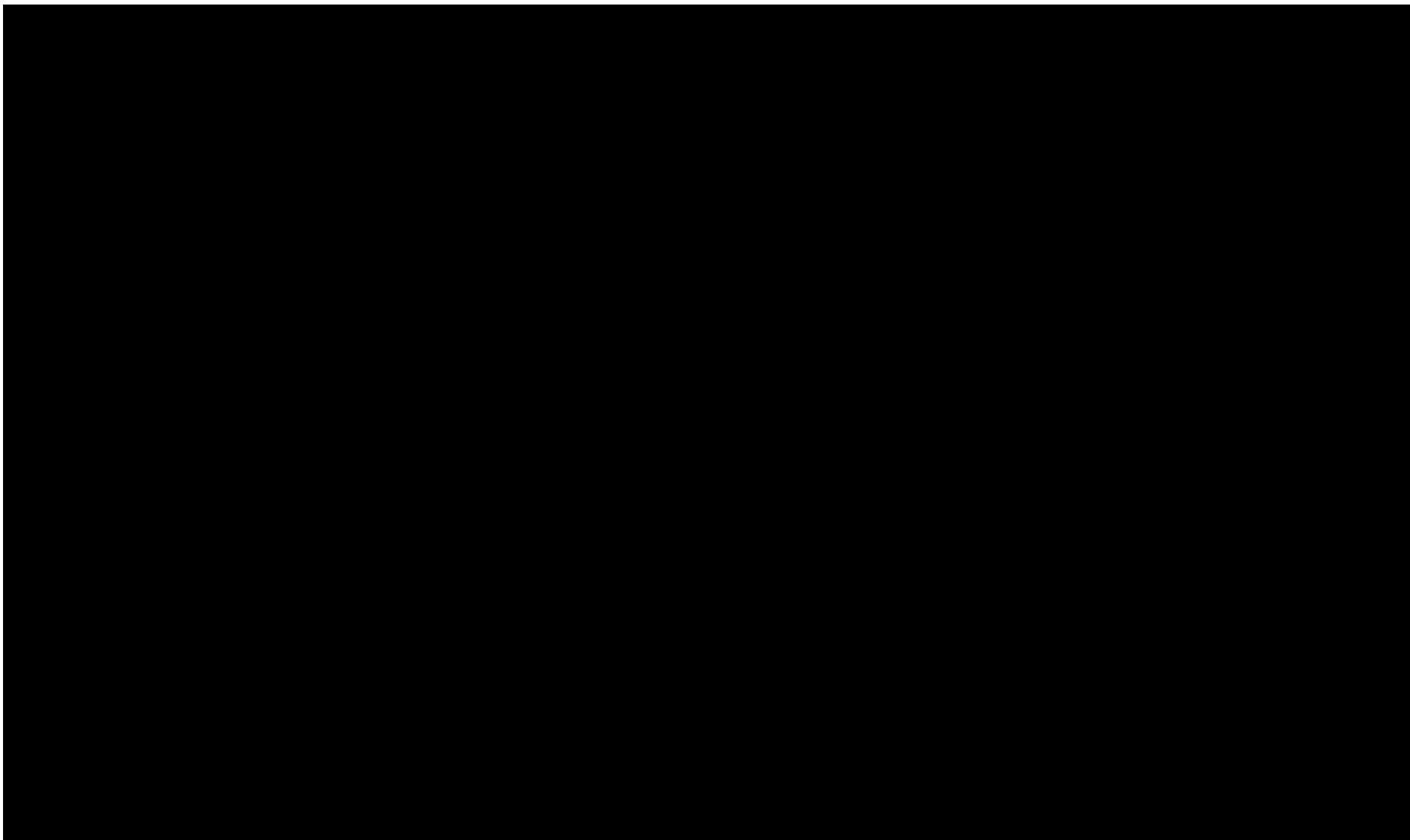
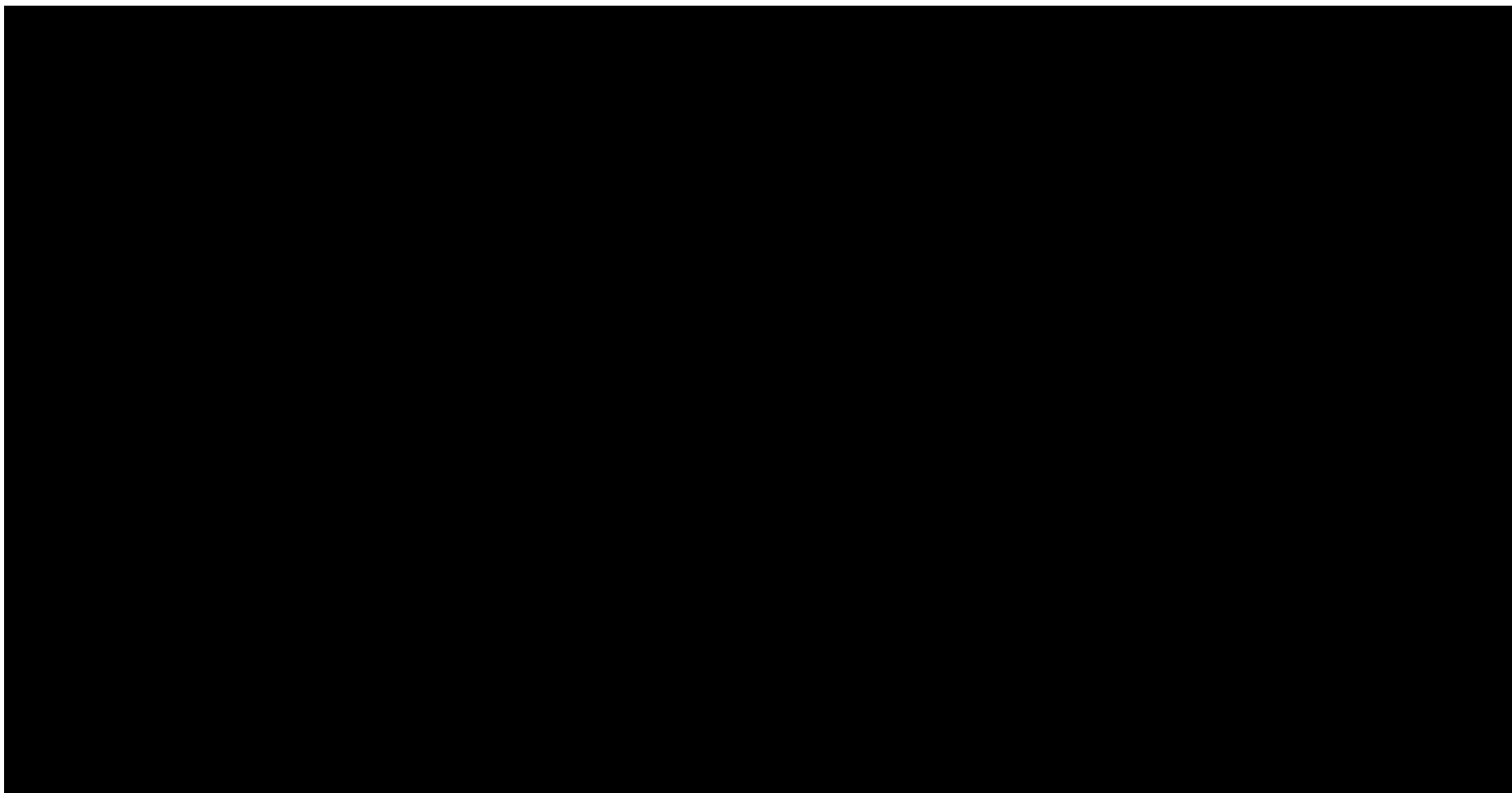


Tabela 47.
Wyniki analizy scenariuszy dla porównania– wersja z RSS w perspektywie wspólnej







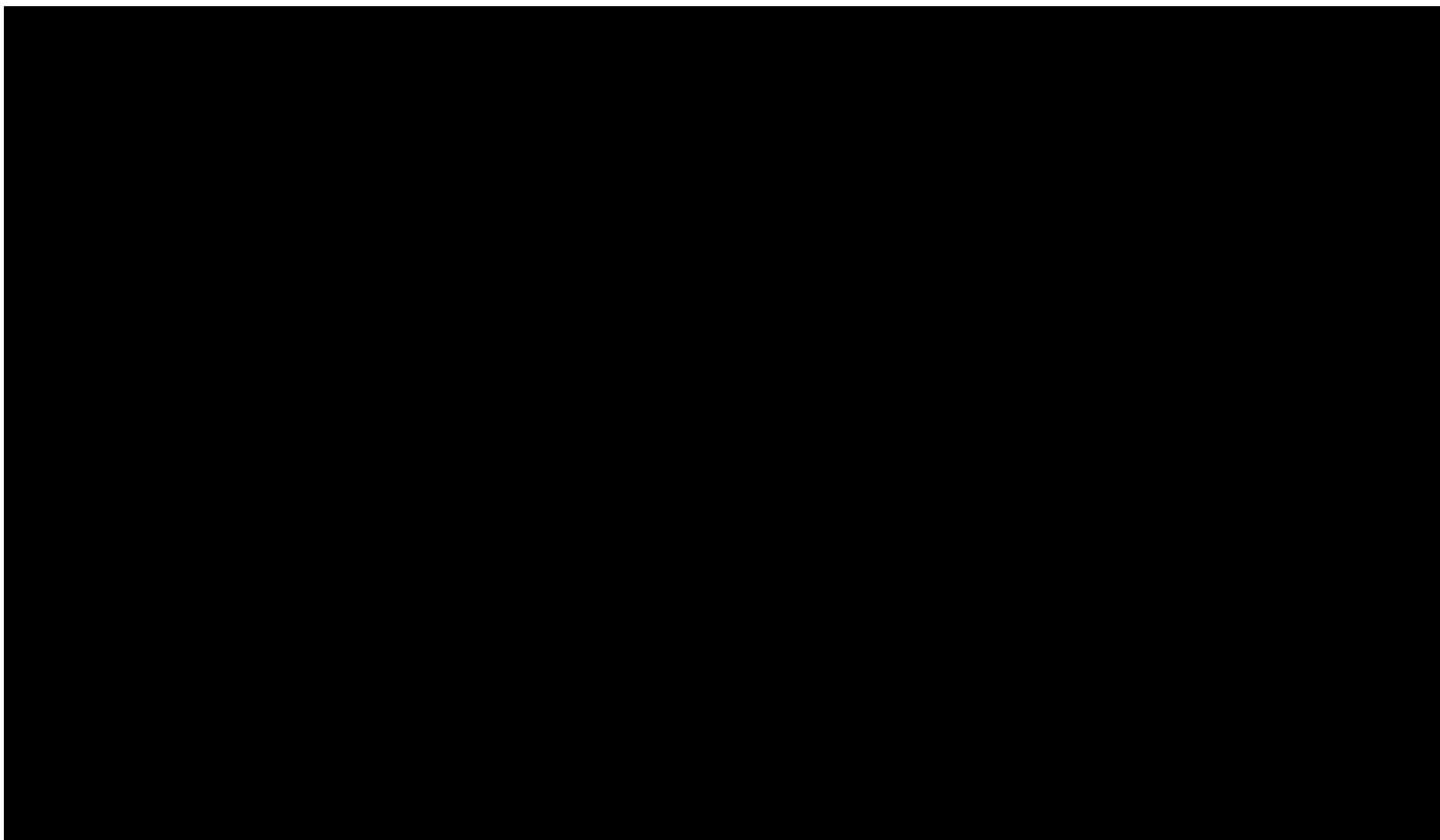
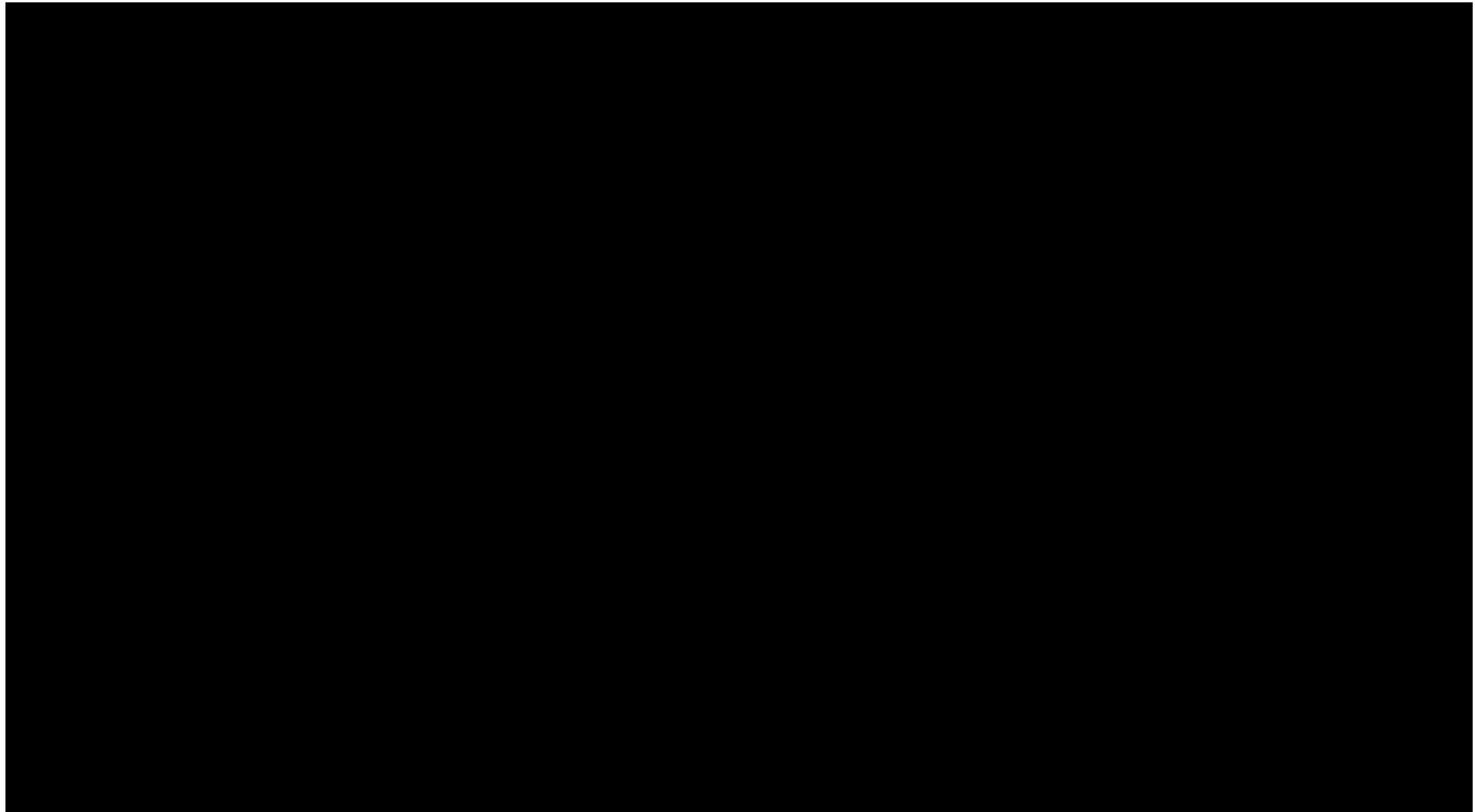
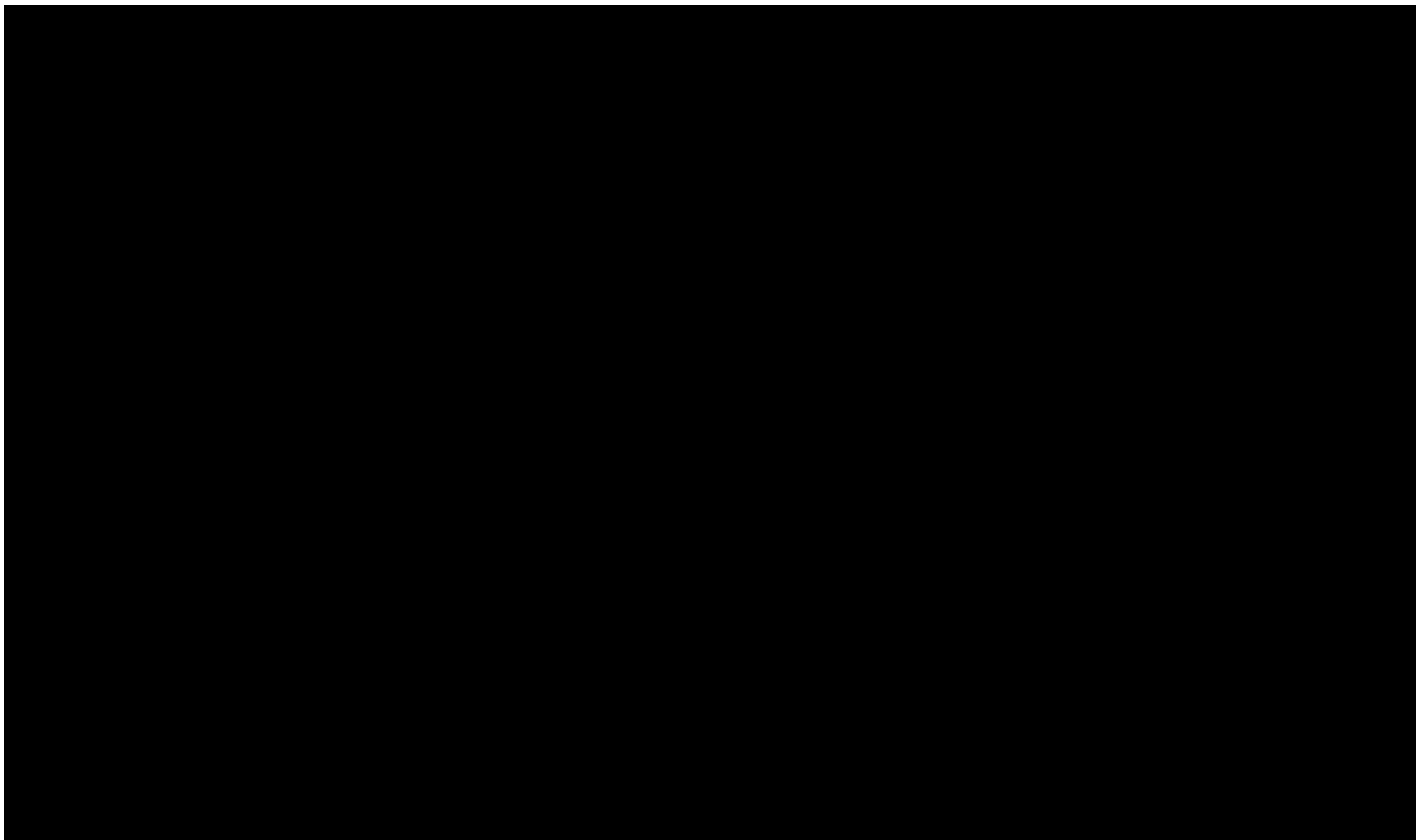
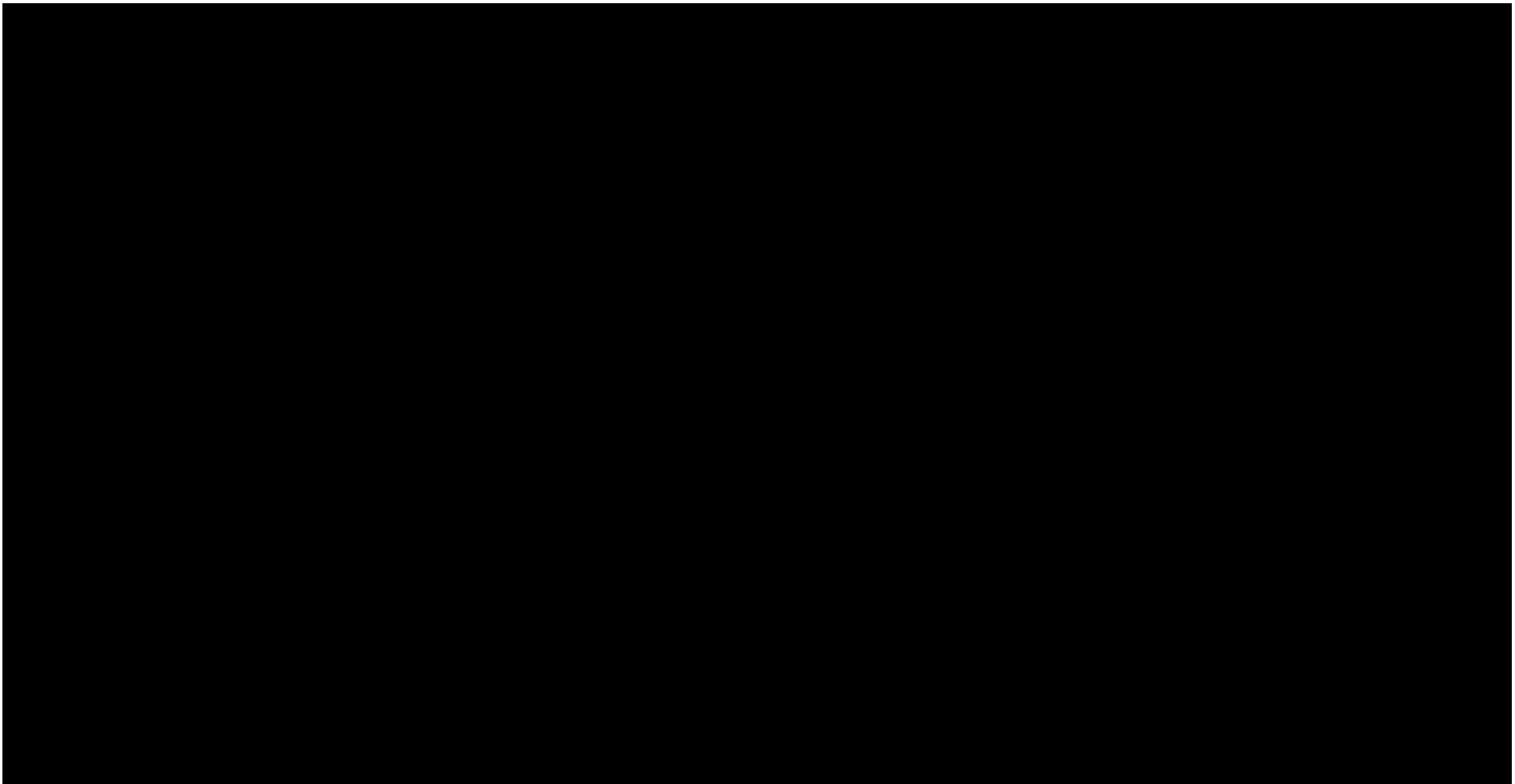
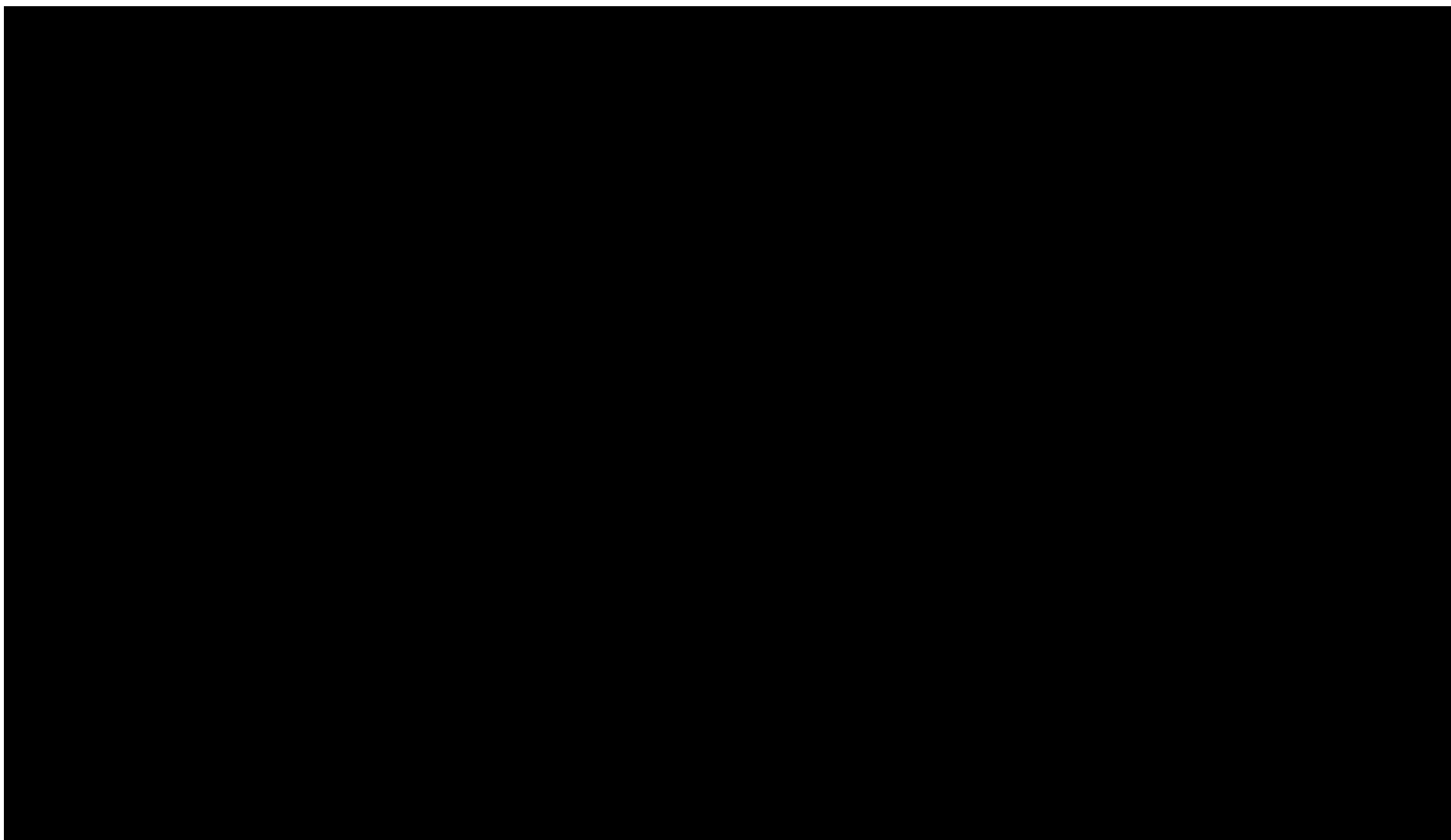


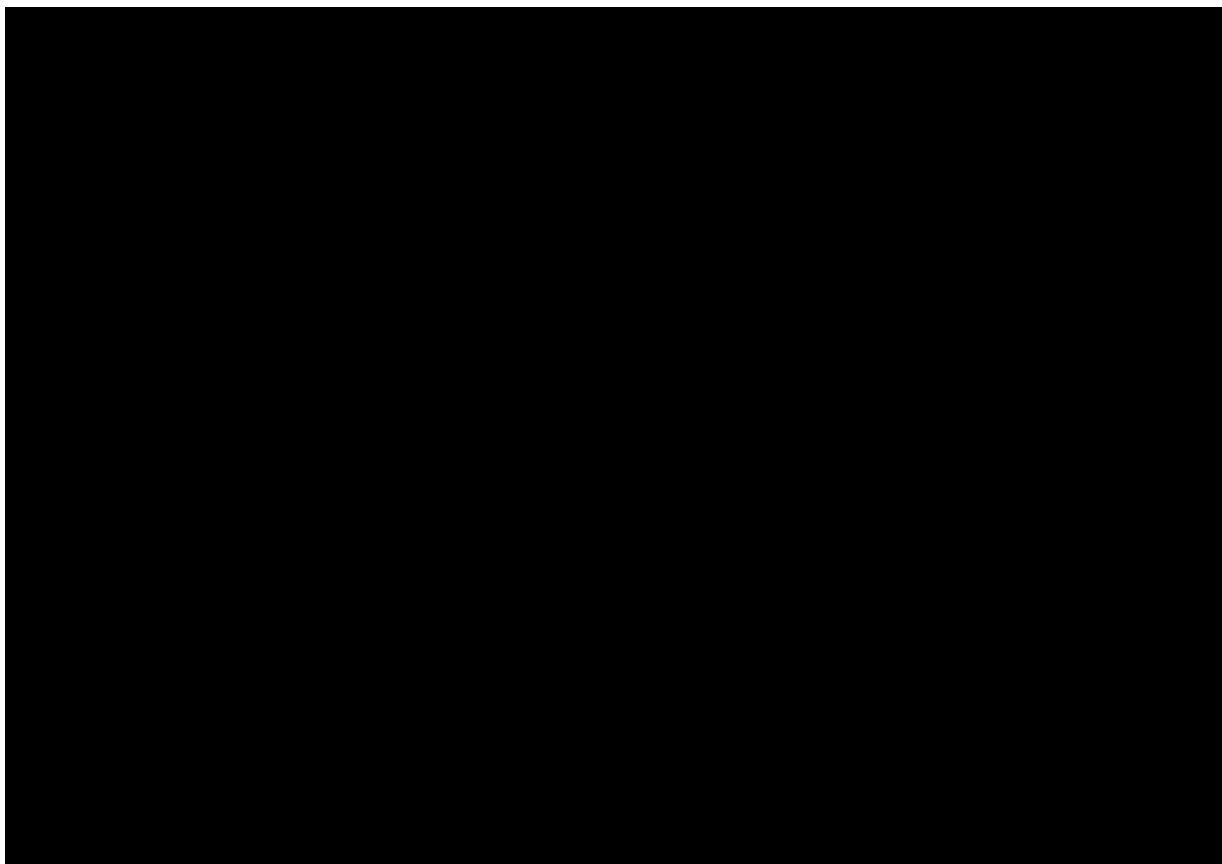
Tabela 48.
Wyniki analizy scenariuszy dla porównania– wersja bez RSS w perspektywie wspólnej











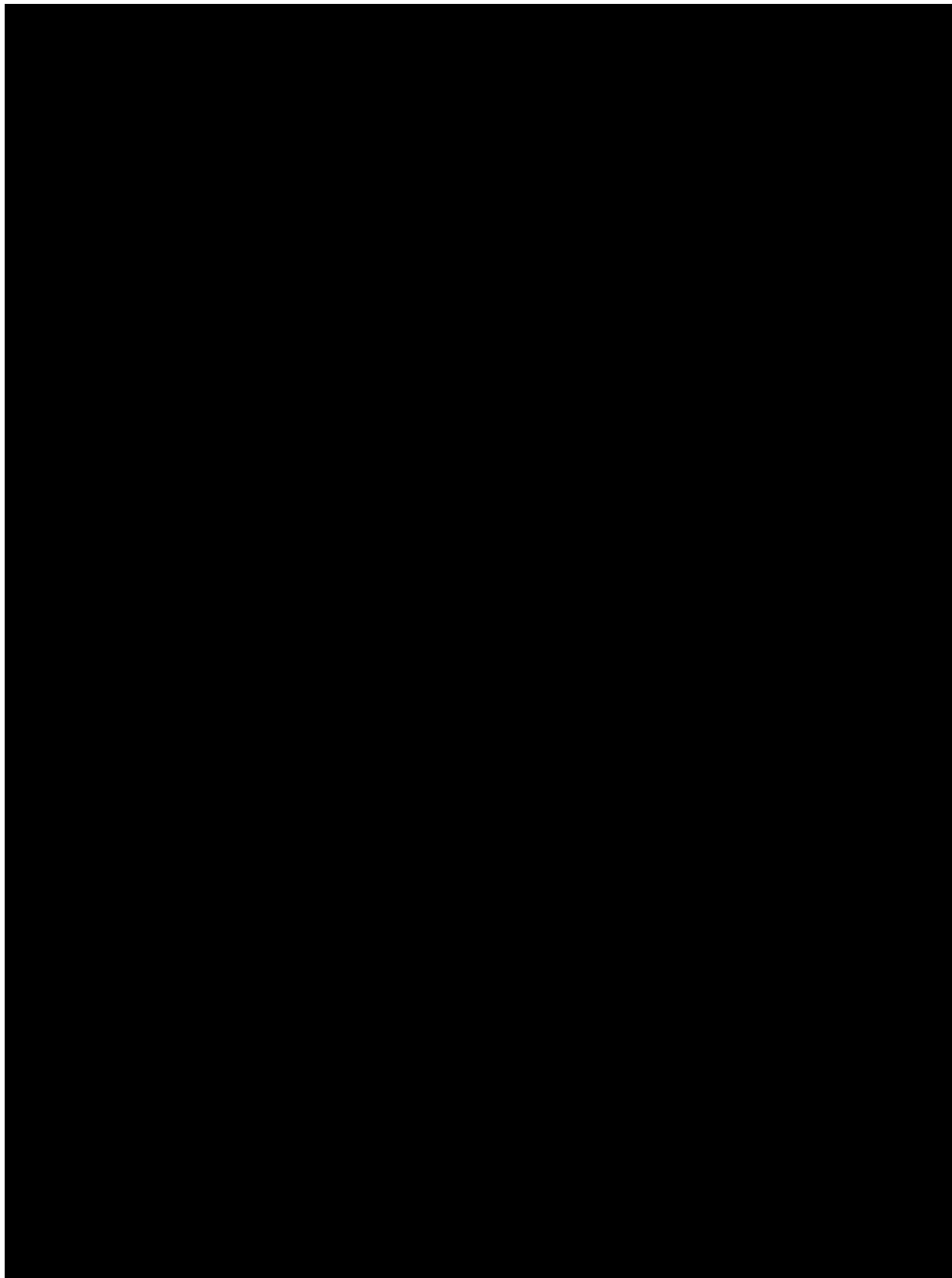
W przypadku pozostałych wariantów uwzględnionych w analizie scenariuszy wnioskować należy, że ich realizacja nie wpływa znacząco na wyniki analizy (zmiana wyniku ICUR nie większa niż 10%), a w konsekwencji na wynik wnioskowania.

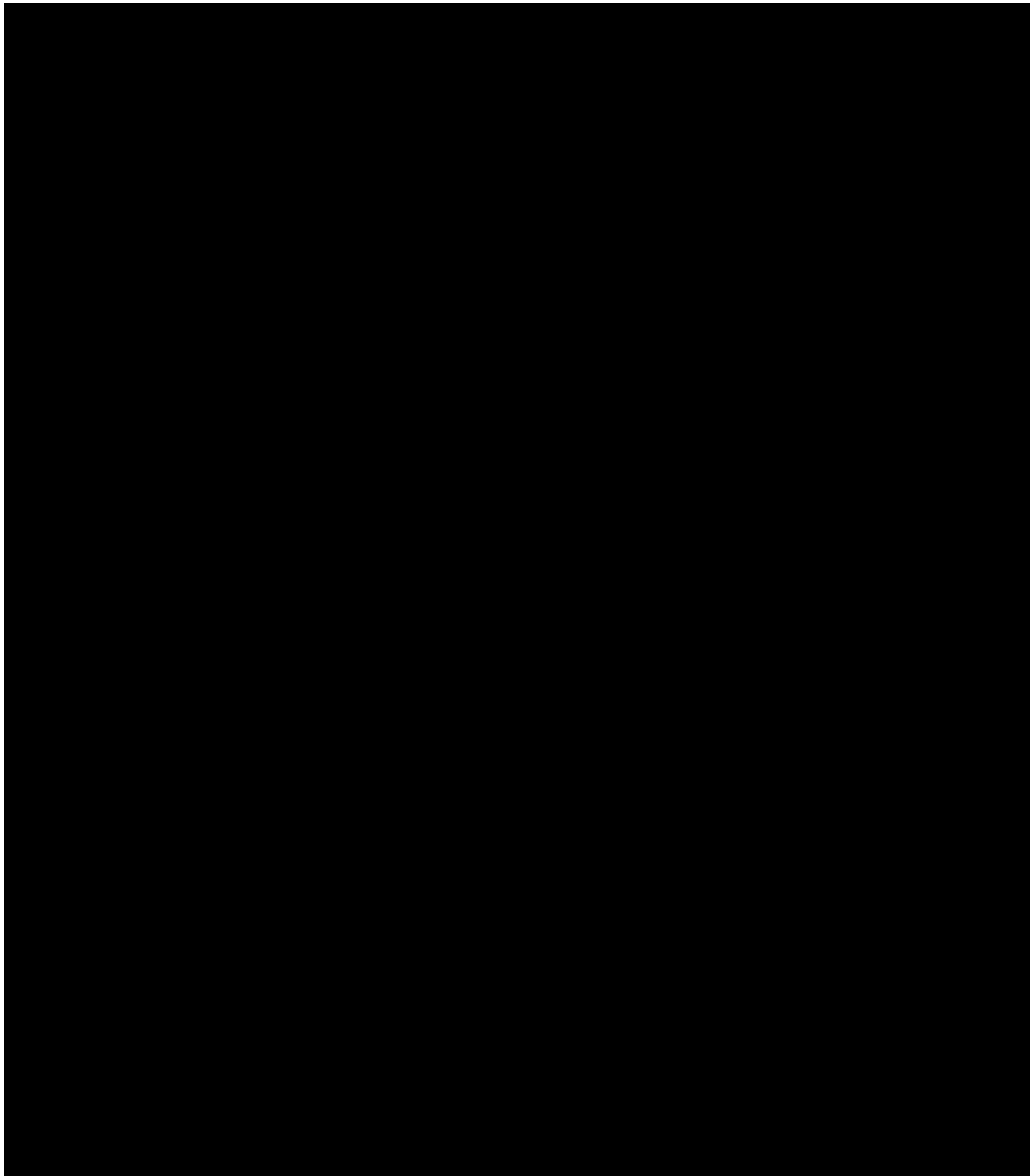
12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy przeprowadzono również wielokierunkową analizę wrażliwości. Uwzględniono w niej parametry, które mają największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej.

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

Tabela 49.
Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości





^W przypadku szacowania ważonej obniżki użyteczności w celu określenia odsetków wag dla analizowanych oczu wybrano rozkład Beta, natomiast w przypadku wartości obniżki dla obojga analizowanych oczu rozkład Gamma

*Dla wskazanych wartości przyjęto błąd SE w wielkości 20%

Wartości przyjmowane przez zmienne modelowano także przy użyciu rozkładu log-normalnego. Wykorzystano tutaj twierdzenie, że średnia wartość wielu zmiennych losowych przyjmuje charakter rozkładu log-normalnego. Parametrami tego rozkładu są: średnia oraz błąd standardowy.

Wartości przyjmowane przez część parametrów modelowano przy wykorzystaniu rozkładu Beta lub Gamma. Parametrami tych rozkładów w niniejszej analizie są średnia (wartość użyta w analizie podstawowej) oraz błąd standardowy. W przypadku danych związanych z prawdopodobieństwami (przyjmowanymi wartościami z przedziału od 0 do 1) wybrano rozkład Beta, natomiast w przypadku obniżek użyteczności rozkład Gamma.

W przypadku szacowania użyteczności dla stanów EDSS wykorzystano rozkład Choleskiego. Parametry dla tego rozkładu zostały uwzględnione w postaci macierzy kowariancji.

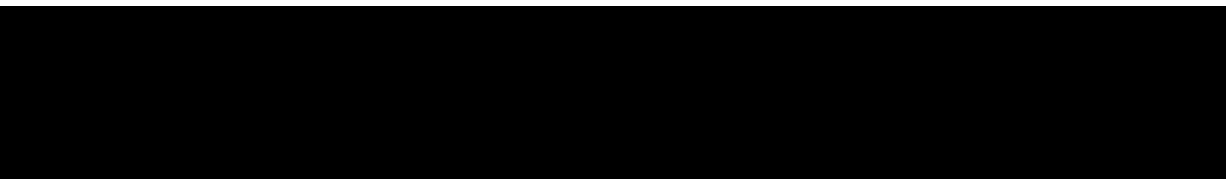
Dla tak określonych rozkładów parametrów przeprowadzono tysiąc symulacji metodą Monte Carlo (przy użyciu programu MS Excel).

12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

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

Tabela 50.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości – wariant z perspektywy płatnika publicznego z RSS

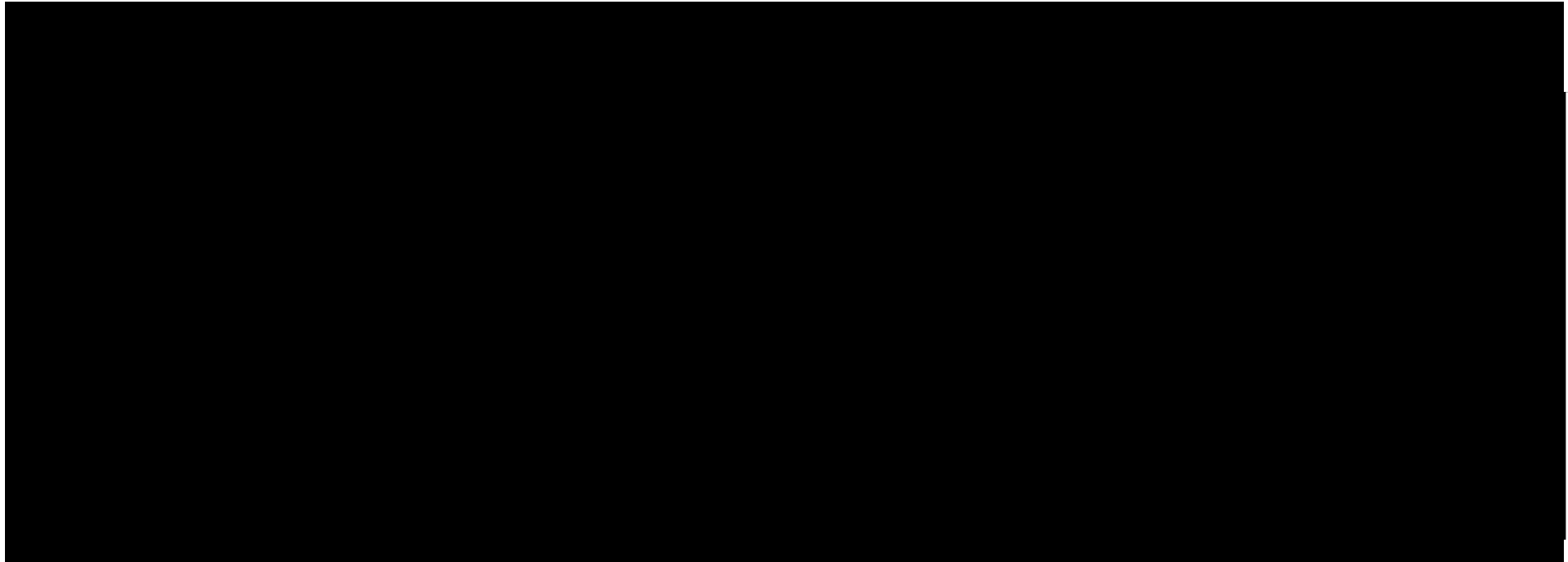


12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

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

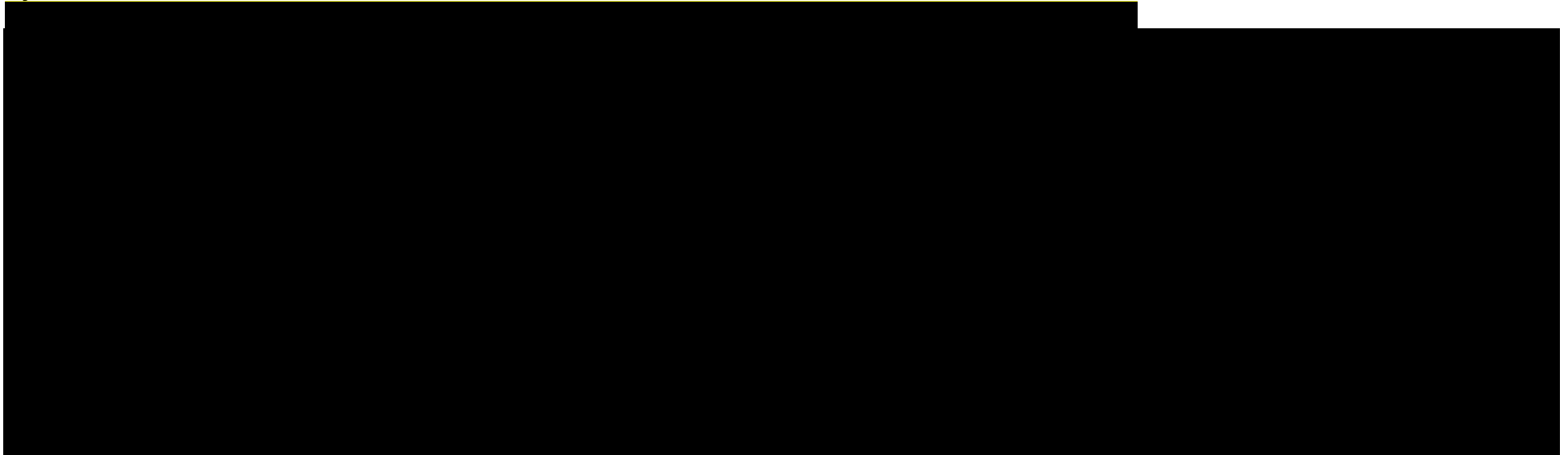
Na powyższym wykresie przedstawiono rozkład możliwych wyników dla parametru ICUR, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji. Na wykresie

zaznaczono również krzywą określającą próg opłacalności. Na poniższym wykresie widać, że terapia satralizumabem przy wyższych kosztach pozwala na osiągnięcie wyższych efektów zdrowotnych, jak terapia komparatorem.



[Redacted content]

Rysunek 4.



13. Walidacja modelu

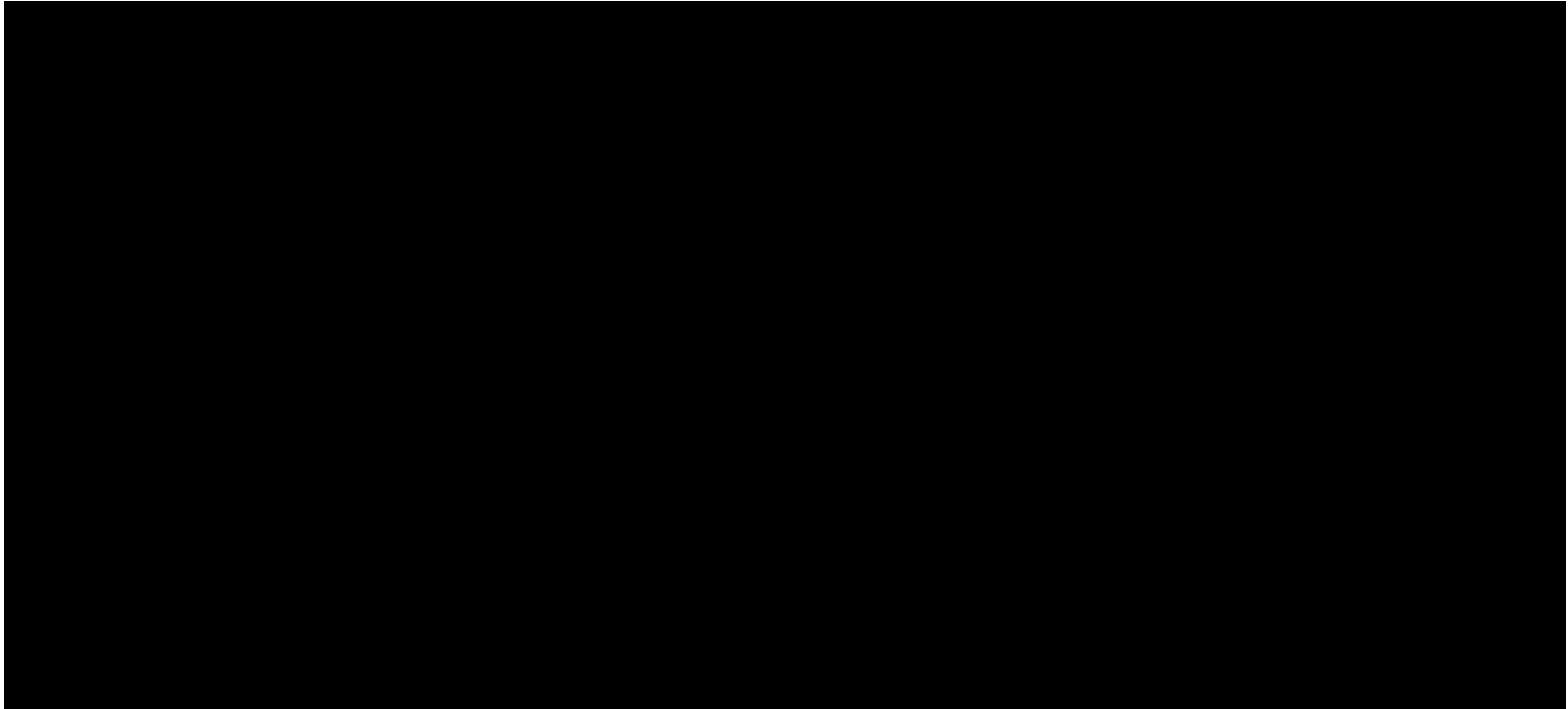
W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza scenariuszy oraz analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 11.

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

13.1. Walidacja wewnętrzna

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

Tabela 51.
Wyniki walidacji wewnętrznej, perspektywa płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS



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

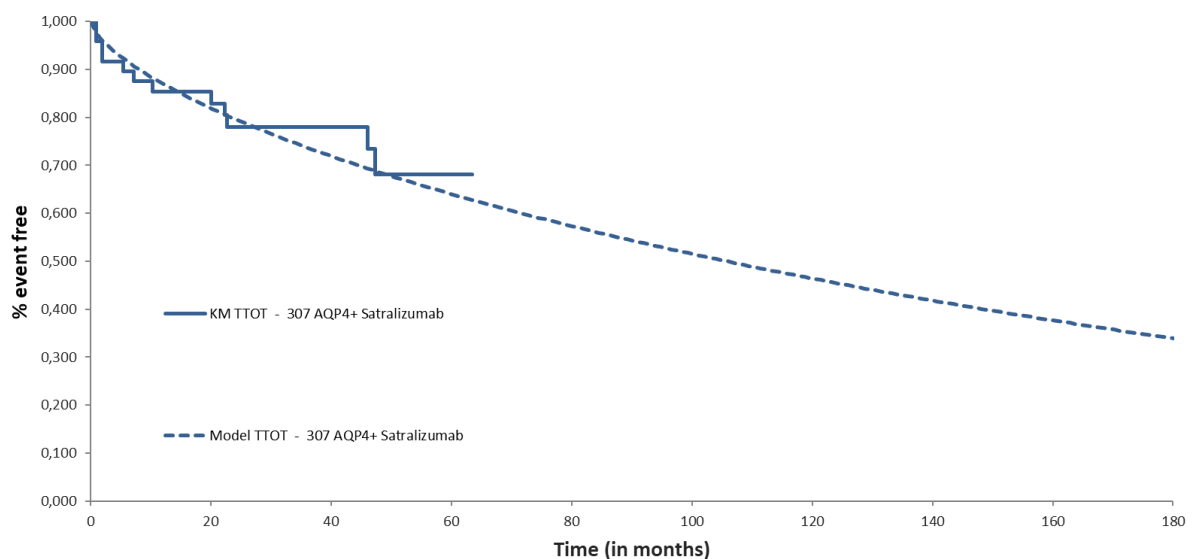
- odsetek chorych w trakcie leczenia we wszystkich stanach EDSS + odsetek chorych poza leczeniem we wszystkich stanach EDSS = chorzy żyjący;
- chorzy żyjący + chorzy w stanie zgonu = 1.

W ramach walidacji wszystkie powyższe równania zostały spełnione.

Ponadto w ramach walidacji wewnętrznej oceniono dopasowanie wizualne parametrycznych krzywych czasu leczenia do surowych danych KM.

Rysunek 5.

Zestawienie krzywej TTOT oszacowanej na podstawie danych Kaplana-Meiera z dopasowanym w analizie podstawowej rozkładem parametrycznym



Analizując powyższy wykres należy uznać, że krzywa parametryczna jest dobrze dopasowana do danych KM. Można zaobserwować dość wyraźne odchylenie krzywej parametrycznej od krzywej KM występujące pomiędzy 20. a 50. miesiącem. Przy czym skokowy przebieg krzywej KM związany jest z tym, że chorzy w każdym momencie mogą zaprzestać leczenia, nie tylko ze względu na zgon, czy brak skuteczności, ale również ze względu na zdarzenia niepożądane bądź rezygnację z leczenia. Na skutek skokowego charakteru krzywej KM żaden rozkład parametryczny nie będzie w stanie dopasować się dobrze na wszystkich odcinkach. Nie stanowi to jednak w żadnym wypadku ograniczenia analizy. Uwzględnienie krzywej

parametrycznej eliminuje ograniczenie związane z okresową oceną skuteczności leczenia i tym samym pozwala na oszacowanie rzeczywistych kosztów terapii (chorzy w rzeczywistości przerywają terapię w sposób ciągły).

13.2. Walidacja konwergencji

Walidacja konwergencji polega na porównaniu modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku odnaleziono 1 analizę ekonomiczną w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowanej wnioskowanej interwencji – *CADTH 2021*. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 52.
Wyniki analizy z publikacji *CADTH 2021*

Kategoria wynikowa	Wyniki w przeliczeniu na jednego chorego (PLN*)			
	SAT	PLC	SAT+IST	IST
Koszty ogółem (PLN)	8 539 895	3 239 887	10 154 157	3 876 852
Wynik inkrementalny (PLN)	5 300 004		6 281 221	
QALY	6,92	1,99	10,66	5,90
Wynik inkrementalny QALY	4,93		4,76	
ICUR (PLN/QALY)	1 075 725		320 119	

*Uwzględniając cenę dolara 3,92 PLN/USD na dzień 31.05.2024

Przedstawiona w *CADTH 2021* analiza ekonomiczna została wykonana z perspektywy kanadyjskiej. Rozbieżności w wynikach niniejszej analizy ekonomicznej oraz odnalezionej analizy *CADTH 2021* dotyczą uwzględnionych kategorii kosztowych i komparatora.

Wnioski z analizy *CADTH 2021* w zakresie wnioskowania odnośnie opłacalności stosowania technologii w odniesieniu do obowiązującego progu opłacalności w Polsce są zbieżne z wynikami niniejszego opracowania, ponieważ stosowanie SAT+IST generuje dodatkowe koszty w porównaniu z leczeniem IST.

Odnaleziona analiza ekonomiczna potwierdza zasadność modelowania kosztów i wyników zdrowotnych w dożywotnym horyzoncie czasowym (50 lat), przyjęcie cyklu w modelu równego 28 dni. Ponadto waliduje ona konstrukcję modelu ekonomicznego w oparciu o zdefiniowane stany zdrowia, kategorie kosztowe, wykorzystanie określonych źródeł użyteczności i badań klinicznych (w tym punktów końcowych do modelowania) – *SakuroStar* oraz *SakuroSky*.

Dodatkową odnalezioną publikacją opisującą modelowanie dotyczące tego samego problemu zdrowotnego jest opracowanie *Aungsumart 2020*. Celem tego badania była ocena opłacalności leczenia mykofenolanem mofetylu (MMF) i rytuksymabem u chorych opornych na azatioprynę z perspektywy płatnika publicznego w Tajlandii. Model Markowa o przyjętej długości cyklu równej jeden rok zastosowano do oszacowania wyników zdrowotnych i kosztowych u pacjentów z NMOSD w ciągu całego życia. Uwzględniono trzy główne stany zdrowia oparte na EDSS, a mianowicie: pacjenci bez niepełnosprawności lub z lekką niepełnosprawnością (EDSS 0-5,5), pacjenci z umiarkowaną lub ciężką niepełnosprawnością (EDSS 6-9,5) oraz zgon. Dodatkowo, dwa stany zdrowia, związane z doświadczeniem łagodnego lub ciężkiego rzutu choroby (stadium przejściowe) zostały włączone do modelu. Pacjenci z ciężkim nawrotem choroby byli definiowani jako osoby z ciężką niepełnosprawnością, która utrzymywała się lub pogarszała się po zastosowaniu dużej dawki steroidów, ze wskazaniem punktacji EDSS > 7,0. Użyteczność pacjentów NMOSD w stanach wyróżnionych w modelu została zaczerpnięta z publikacji opisującej badanie przeprowadzone w populacji tajlandzkiej *Siritho 2018*. W publikacji przedstawiono wynik wygenerowanych wartości QALY dla azatiopryny, będącej terapią referencyjną dla pozostałych ocenianych opcji terapeutycznych, równe 8,4 w horyzoncie dożywotnym. Nie jest jednak możliwe zestawienie przedstawionej wartości z wynikiem generowanym przez model wykorzystany w niniejszej analizie z uwagi na rozbieżności w definicji stanów zdrowia, definicji ciężkiego rzutu choroby oraz przyjętego zestawu użyteczności. Ponadto rozpatrywana interwencja składa się jedynie ze stosowania azatiopryny, a analizowaną populację stanowili chorych z NMOSD oporni na azatioprynę, a więc stosujący RTX lub MMF po niepowodzeniu tego leczenia.

13.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonano oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi.

Walidacja zewnętrzna w przypadku niniejszej analizy obejmuje weryfikację tezy, że wykorzystane w ramach niniejszej analizy modelowanie przeżycia chorych w analizowanej jednostce chorobowej pozwala na uzyskanie wyników zgodnych z ogólnie dostępną wiedzą medyczną opisaną w publikacjach naukowych.

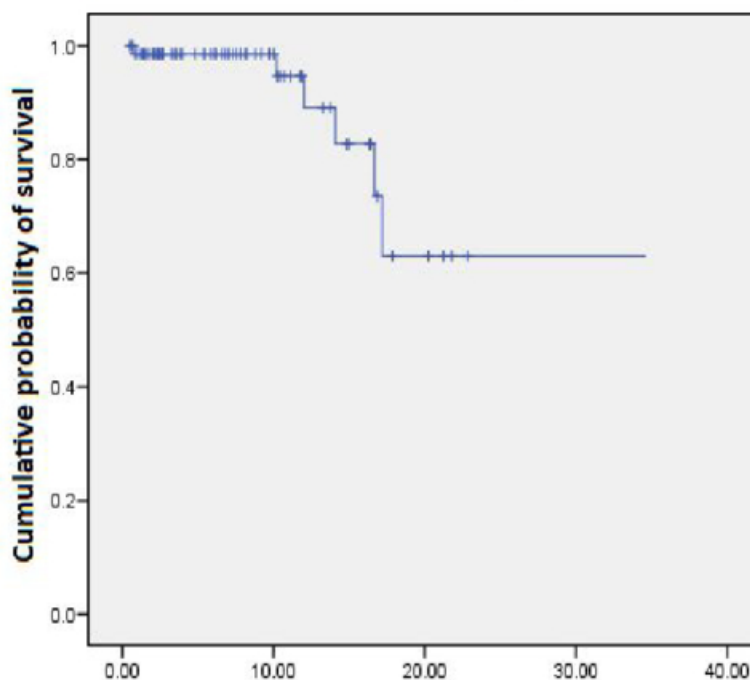
Długoterminowe badania zaprezentowane w *Analizie klinicznej* potwierdzają przyjęty sposób modelowania w niniejszej analizie.

Dodatkowo wykonano walidację modelowania przeżycia w ramieniu leczenia podtrzymującego. Przy czym zaznaczyć również należy, że praktyka stosowanego leczenia podtrzymującego w leczeniu NMOSD jest bardzo zróżnicowana, zatem nie można spodziewać się idealnego odwzorowania przeżycia w modelowaniu w odniesieniu do opisywanych w literaturze populacji chorych. Brakuje również publikacji na dużych kohortach chorych, które pozwalałyby na dokładniejszą walidację przeprowadzonego modelowania.

Udało się jednak odnaleźć w literaturze publikację *Basuroski 2017*, w której analizowano przeżycie 74 chorych z NMOSD z kliniki z Belgradu. Uwzględniona charakterystyka analizowanej kohorty bliska jest przyjętej w niniejszym modelowaniu (średni wiek chorych z publikacji wyniósł 49,9, odsetek mężczyzn 11%). Dodatkowo również stosowane leczenie immunosupresyjne w opisywanej kohorcie chorych zbliżone było do uwzględnionego w niniejszym modelowaniu. Większość pacjentów z kohorty belgradzkiej (98%) stosowała leczenie w postaci kortykosteroidów, klasycznych immunosupresantów, plazmaferezy lub terapii łączących wymienione opcje terapeutyczne. Dodatkowo u 89,2% chorych wykazano dodatni wynik testu na przeciwciała przeciwko AQP4 (z medianą miana przeciwciał 1:640).

Na poniższym rysunku przedstawiono krzywą KM dotyczącą prawdopodobieństwa przeżycia na podstawie publikacji *Basuroski 2017*.

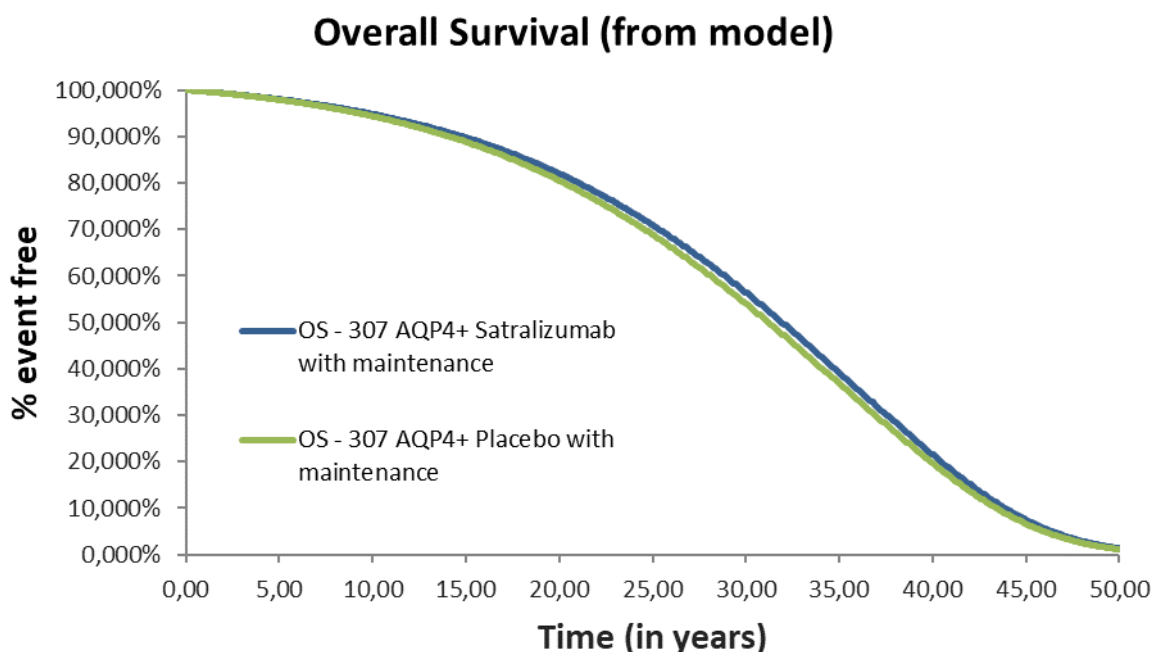
Rysunek 6.
Krzywa KM związana z przeżyciem chorych na podstawie publikacji *Basuroski 2017*



W przypadku obserwowanych krzywych KM na podstawie badania *Basuroski 2017* można zauważyć, że w pierwszych 10 latach przeżycie będzie sięgało ok. 95% natomiast w okolicach 15 lat ok. 82%, by w kolejnych latach drastycznie spaść. W przypadku powyższych danych trzeba pamiętać jednak o ograniczeniach takich jak wielkość próby badanej, a także uwzględnienie w krzywej chorych z negatywnym wynikiem testu przeciwko przeciwciałom AQP4 (ok. 10,8% chorych).

Na podstawie określonych krzywych związanych z przeżyciem chorych w niniejszym modelowaniu (Rysunek 7.) można określić, że po 10 – 15 latach przeżycie chorych będzie wynosiło odpowiednio ok. 94% i 89%.

Rysunek 7.
Przeżycie chorych w modelowaniu ekonomicznym



Zauważalne jest więc, że w pierwszym okresie 10 lat, prawdopodobieństwo przeżycia przedstawione w publikacji *Basuroski 2017* i w modelu są bardzo zbliżone. W krzywych otrzymanych z modelowania widoczny jest także narastający spadek w okresie 20 lat od rozpoczęcia modelowania. W niniejszej analizie uwzględniono również chorych z trochę niższą średnią wieku, co może mieć nieznaczny wpływ na obserwowane wyższe odsetki przeżycia po 15 latach.

Biorąc pod uwagę powyższe, można stwierdzić, że oszacowane wyniki przybliżają przeżycie chorych w analizowanej jednostce chorobowej, mogą więc z wysokim prawdopodobieństwem zostać uznane za wiarygodne.

14. Ograniczenia i założenia

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości. [REDACTED]

Przyjęcie parametrów klinicznych (wiek, masa ciała, wzrost) dla chorych na podstawie badań *SAkuraSky* oraz *SAkuraStar* związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce.

Wykorzystany w niniejszej analizie model globalny zakłada, że chory może przebywać w jednym z 11 stanów (10 stanów związanych z poziomem EDSS chorego oraz stan ZGON).

Początkowy rozkład w stanach w modelu oparto na danych z badania *SAkuraSky*. Przejścia pomiędzy stanami EDSS w modelu możliwe są w obie strony (związane jest to z pogorszeniem stanu zdrowia chorego związanego z występowaniem rzutów choroby, jak i polepszeniem w ramach powrotu do zdrowia po nawrocie). [REDACTED]

W niniejszej analizie przyjęte prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami w modelu oszacowano w oparciu o dane chorych z bazy NMOBase [Kister 2014, Baza SM] z wykorzystaniem metodyki przedstawionej w literaturze [Kunchok 2020]. Dane z bazy dostosowano tak, by odpowiadały one charakterystyce chorych z przeciwciałami przeciwko AQP4 z badania *SAkuraSky*. Wykorzystanie danych z zewnętrznego źródła wiąże się z pewnymi ograniczeniami. Przede wszystkim łączy się to z faktem, że analizowani chorzy z bazy danych leczenia byli według lokalnych zaleceń, a nie ściśle usystematyzowanego protokołu badania. W trakcie szacowania prawdopodobieństw przejść chorzy, którzy stosowali rytuksymab w 6 miesiącach poprzedzających moment możliwości włączenia do analizowanej kohorty chorych, nie zostali uwzględnieni w analizie, jednak w kilku przypadkach nie

przekreślało to zastosowania u nich leczenia RTX w ramach zmiany leczenia w okresie *follow-up*. Całkowite usunięcie tych pacjentów z analizy rejestrowej nie było jednak możliwe, ze względu na zbyt małą wielkość analizowanej kohorty chorych. Prowadzi to do tego, że kohorta chorych na podstawie rejestru NMOBase, która zostały wykorzystana do oszacowania prawdopodobieństw przejść w modelu, może charakteryzować się lepszą kontrolą przebiegu NMOSD (chorzy z takiej kohorty mogą doświadczać mniejszej liczby rzutów choroby). Przyjęcie takich założeń ma jednak charakter konserwatywny, gdyż prowadzi do ewentualnego niedoszacowania korzyści leczenia po stronie satralizumabu.

Oszacowane prawdopodobieństwa przejść stanowią jedno z najważniejszych założeń niniejszej analizy. Zauważyć należy jednak, że zsumowane prawdopodobieństwa polepszenia stanu zdrowotnego są wyższe niż prawdopodobieństwa doświadczenia rzutu choroby dla większości stanów. Wy tłumaczenia w tych dysproporcjach należy szukać w kwestii charakteru wystąpienia rzutu (gwałtownego wzrostu punktacji w skali EDSS) oraz powrotu do zdrowia (zajmującego zwykle dłuższy okres czasu). Prowadzi to do tego, iż przypisane wizyty związane z powrotem do zdrowia są nadmiernie reprezentowane przy analizie danych rejestrowych, co z kolei prowadzi do niższego prawdopodobieństwa wystąpienia rzutów choroby (przejść do wyższych poziomów EDSS) względem prawdopodobieństwa polepszenia stanu zdrowia chorego.

W ramach szacowania prawdopodobieństwa zgonu dla chorych z NMOSD wykorzystano dane z publikacji opisującej zwiększone prawdopodobieństwo zgonu dla chorych ze stwardnieniem rozsianym *Pokorski 1997*. [REDACTED]

W celu oszacowania efektu terapeutycznego leczenia satralizumabem, tj. wyodrębnienia zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby w dowolnym punkcie w czasie wykorzystano wskaźniki ryzyka na podstawie badania *SAkuraSky* określające czas do wystąpienia pierwszego nawrotu choroby zdefiniowanego protokołem badania (HR PDR) [*Yamamura 2019*]. [REDACTED]

[REDACTED] W analizie podstawowej założono również, że efekt leczenia jest stały w czasie. Ze względu na brak wyników długoterminowych

badania wiąże się to z pewnymi ograniczeniami. [REDACTED]

W niniejszej analizie przyjęto, że czas leczenia satralizumabem określony będzie z wykorzystaniem krzywej TTOT na podstawie danych z badania *SAkuraSky* [Dane od Wnioskodawcy]. Do danych z krzywej KM dopasowano rozkłady parametryczne. Na podstawie wskaźników dopasowania w analizie podstawowej uwzględniono rozkład gamma, jako najlepiej dopasowaną krzywą. Ze względu na istniejące ograniczenia związane z brakiem możliwości idealnego dopasowania krzywej do surowych danych [REDACTED]

Założono dodatkowo, że w przypadku leczenia terapią podtrzymującą (w obu rozważanych ramionach) skład terapii immunosupresyjnej stosowanej wśród chorych pozostanie niezmienny w trakcie całej analizy oraz nie będzie możliwa dyskontynuacja leczenia LP. Przyjęcie założeń o braku możliwości zmiany terapii immunosupresyjnej stanowi uproszczenie i wiąże się z pewnymi ograniczeniami. Jednak ze względu na fakt, że część z chorych może znajdować się na różnych etapach leczenia (także zmiany danej terapii immunosupresyjnej), można przyjąć, że patrząc z pozycji całej kohorty chorych będzie ona przez cały czas objęta leczeniem, względnie stałym w czasie. Jest to rozwiązanie techniczne, umożliwiające uchwycenie zmieniających się w czasie nakładów na opiekę medyczną chorych z NMOSD w odniesieniu do skuteczności stosowanych opcji terapeutycznych. Przedstawione założenia nie powinny stanowić istotnego ograniczenia analizy ze względu na niskie koszty leczenia podtrzymującego oraz charakter rozpatrywanej interwencji (satralizumab jako terapia skojarzona).

W celu oszacowania jakości życia dla stanów uwzględnionych w modelu wykorzystano [REDACTED] jak również wartości użyteczności z publikacji *Orme 2007* dotyczącej leczenia chorych na stwardnienie rozsiane (dla stanów 0 i 7-9). Uwzględnienie danych dotyczących użyteczności z dwóch różnych źródeł (badania kliniczne oraz literatura) łączy się z pewnymi ograniczeniami. Jednak ze względu na kryteria włączenia do rozpatrywanych badań, niską liczebność rozpatrywanej grupy badawczej z badań oraz niewielką liczbę wizyt dla stanów z wysokimi poziomami w skali EDSS, konieczne było uwzględnienie dodatkowych użyteczności z literatury. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W ramach rozpatrywania jakości życia założono dodatkowo naliczanie obniżek użyteczności związanych z rzutami choroby w oparciu o dane z publikacji *Orme 2007*, jak również obniżkę użyteczności ze względu na pogorszenie widzenia naliczaną od stanu EDSS 6 na podstawie publikacji *Czoski-Murray 2009* oraz *Hodgson 2017*. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W modelowaniu uwzględniono następujące koszty:

- leków;
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty leczenia podtrzymującego;
- koszty leczenia po niepowodzeniu leczenia podtrzymującego;
- koszty leczenia rzutów choroby;
- koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty leczenia w stanach.

Opcje terapeutyczne stosowane w ramach terapii podtrzymującej (wraz z odsetkami ich stosowania) oparto na badaniu *SAkuraSky*. Dawkowanie leków stosowanych w ramach terapii podtrzymującej zostało uwzględnione w niniejszej analizie w oparciu o publikacje *Yamamura 2019* oraz *Zhang 2019*. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Na podstawie wytycznych analizowanych w ramach *Analizy problemu decyzyjnego* wyróżniono również stosowane opcje terapeutyczne w przypadku leczenia ciężkich oraz łagodnych/umiarkowanych rzutów choroby. Dawkowanie substancji lub częstotliwości

stosowania wyróżnionych opcji terapeutycznych uwzględnionych w ramach leczenia rzutów choroby oparto na publikacjach, charakterystykach produktów leczniczych lub wytycznych [Damiza-Detmer 2019, NEMOS 2024, EFNS 2010, ChPL Meprelon®].

W ramach leczenia rzutów przyjęto również realizację świadczeń, wycenionych z wykorzystaniem *Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna* oraz *Zarządzenia leczenie szpitalne*.

W niniejszej analizie założono dodatkowo, że będą naliczane koszty leczenia po niepowodzeniu leczenia podtrzymującego. W modelowaniu globalnym założono stały skład leczenia immunologicznego. W niniejszej analizie naliczanie kosztów takiego leczenia odzwierciedlającego polską praktykę kliniczną, oparto na danych z *Analizy problemu decyzyjnego* dotyczących aktualnej praktyki jak również innych odnalezionych danych literaturowych. Poczyniono przy tym szereg założeń, dotyczących stałego składu terapii, która naliczana jest dla określonego odsetka chorych zarówno dla ramienia interwencji (po zaprzestaniu leczenia satralizumabem), jak i w ramieniu komparatora (od początku cyklu). Dawkowanie uwzględnionych terapii określono na podstawie publikacji *Damiza-Detmer 2019*, *Programu lekowego B.67* oraz publikacji *Held 2021*. Przyjęte założenia dotyczące szacowania kosztu leczenia po niepowodzeniu LP łączą się z pewnymi ograniczeniami, dlatego też w analizie wrażliwości testowano alternatywny wariant braku naliczania tychże kosztów.

Koszty w leczeniu po niepowodzeniu LP zostały oszacowane na podstawie *Wykazu leków refundowanych*, *Danych refundacyjnych DGL*, *Zarządzenia chemioterapii*, *Zarządzenia programy lekowe* oraz *Zarządzenia leczenie szpitalne*.

Ceny dostępnych prezentacji leków stosowanych w ramach leczenia podtrzymującego, leczenia po niepowodzeniu leczenia podtrzymującego oraz w ramach leczenia rzutów zostały oparte na *Wykazie leków refundowanych*. W analizie podstawowej koszty leków zostały uwzględnione na podstawie *Danych refundacyjnych DGL*, natomiast w analizie wrażliwości testowano wariant, w którym ceny leków szacowane były z wykorzystaniem cen na podstawie *Wykazu leków refundowanych*.

Założono, że w analizie podstawowej w ramach przepisania oraz podania leków w ramieniu satralizumabu naliczany będzie jednorazowy koszt podania leków na podstawie *Zarządzenia programy lekowe*. [REDACTED]

Koszty kwalifikacji do programu lekowego zostały oszacowane na podstawie wyceny świadczenia *Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności*, zgodnej z *Zarządzeniem programy lekowe*.

Koszty diagnostyki, monitorowania oraz oceny skuteczności leczenia w trakcie leczenia satralizumabem oszacowano w oparciu o wycenę diagnostyki w istniejącym programie lekowym (satralizumab jest obecnie refundowany w Programie lekowym, w ramach Funduszu Medycznego) *Diagnostyka w programie leczenia pacjentów ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD)*. Przyjęto również, że w ramach diagnostyki w trakcie terapii podtrzymującej rozliczany będzie koszt, który przyporządkowano w ramach leczenia w stanach modelu.

Koszty leczenia w stanach oparto na kosztach diagnostyki i konsultacji z publikacji *Selmaj 2017* opisującej koszty niepełnosprawności u chorych ze stwardnieniem rozsianym. Uwzględnienie kosztów szacowanych dla innej jednostki chorobowej łączy się z ograniczeniami. Jednak ze względu na zbliżony charakter choroby oraz niemożliwość pozyskania danych w zależności od stanów w modelu w analizowanej jednostce chorobowej, jak również ze względu na nieznaczny wpływ na wyniki analizy, przyjęte założenie, nie powinno stanowić dużego ograniczenia niniejszej analizy. [REDACTED]

Cenę prezentacji leku Enspryng® rozważanej w niniejszej analizie oraz dane dotyczące instrumentu podziału ryzyka otrzymano od *Wnioskodawcy*.

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach istniejącej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 17.4. Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie prezentacja Enspryng®, 120 mg, jako jedyna wnioskowana prezentacja leku. Podejście takie jest zgodne z zapisami *Ustawy o refundacji*.

Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.

15. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalności stosowania satralizumabu jako terapii skojarzonej z leczeniem podtrzymującym względem leczenia podtrzymującego u chorych ze

spektrum chorób zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego w wieku 12 lat i starszych, u których wykryto obecność przeciwciał IgG przeciwko akwaporynie 4 (AQP4-IgG). Wykorzystano technikę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, jak również na *Danych od Wnioskodawcy* oraz pozycjach literaturowych [Orme 2007, Baza SM, Kister 2014]. Zużycie i wykorzystanie konkretnych substancji określono na podstawie danych przedstawionych w *Analizie problemu decyzyjnego* oraz danych z literatury. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie *Danych refundacyjnych DGL*, *Wykazu leków refundowanych* oraz odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ [Zarządzenie programy lekowe, Zarządzenie chemioterapia, Zarządzenie opieka ambulatoryjna, Zarządzenie leczenie szpitalne]. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy. Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka.

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

[Redacted text block]

Z uwagi na wykazaną skuteczność satralizumabu u chorych na NMOSD istnieje znacząca potrzeba medyczna przedłużenia jego finansowania ze środków publicznych w Polsce. Istotne jest podkreślenie wysokiej skuteczności i korzystnego profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji w długim okresie obserwacji w populacji chorych z obecnymi przeciwciałami IgG przeciwko AQP4. Skuteczność satralizumabu obserwowana w podwójnie zaślepionych okresach badań utrzymywała się podczas przedłużonej fazy badań, a także po ich

zakończeniu. Po niemal 9 latach leczenia wysoki odsetek chorych pozostawał wolny od rzutów, ciężkich rzutów, pogorszenia stopnia niepełnosprawności neurologicznej mierzonej skalą EDSS, przy niezmiennie niskim ARR. Stosowanie wnioskowanej technologii wpływa zatem na lepsze rokowania pacjenta. Dalsze finansowanie satralizumabu przyczyni się w związku z tym do zdecydowanej poprawy jakości życia chorych na NMOSD.

16. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 17.2. Odnaleziono 1 publikację, która nawiązuje do omawianego problemu zdrowotnego: *CADTH 2021*. Wykorzystuje ona ten sam model, który jest uwzględniony w opisywanej analizie ekonomicznej. W raporcie *CADTH 2021* zbadano wpływ leku satralizumabu (lek Enspryng) jako monoterapii lub w skojarzeniu z IST (ang. *immunosuppressive therapy* - terapia immunosupresyjna) w leczeniu NMOSD u dorosłych i nastolatków, którzy są seropozytywni wobec akwaporyny 4. Komparatorem dla monoterapii był brak leczenia, a dla terapii skojarzonej z IST była terapia IST.

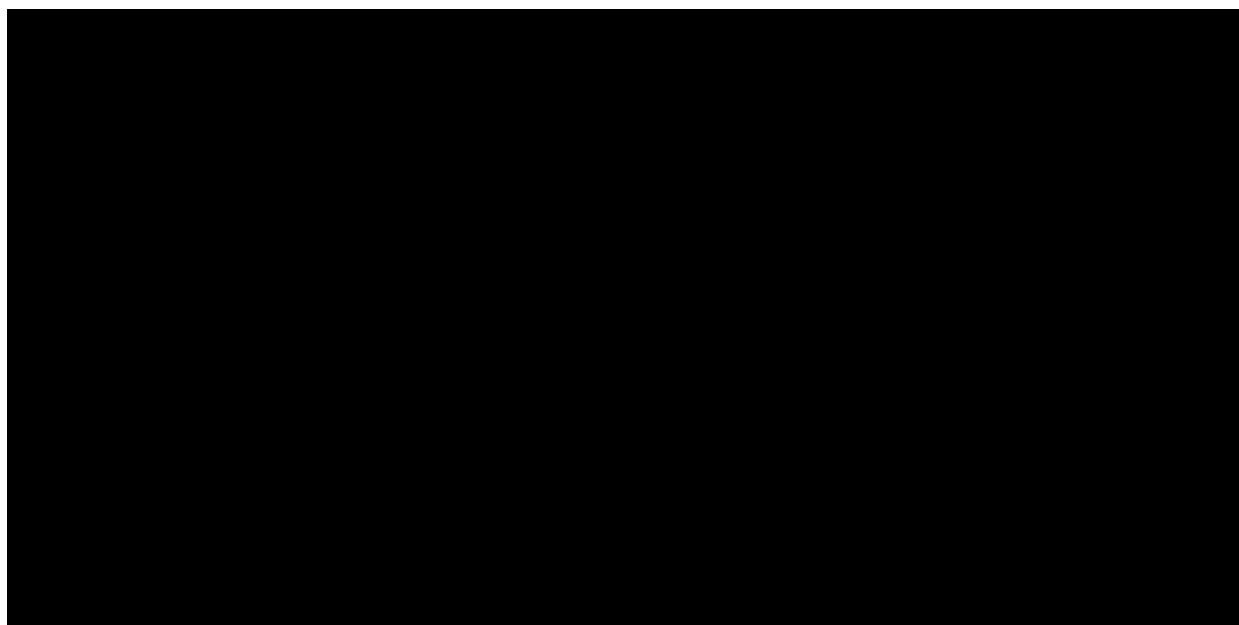
W analizie przeprowadzono analizę pierwotną oraz wtórną kosztów-użyteczności wykorzystując model Markowa. W badaniu *SAkuraStar*, które było wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem z kontrolą placebo w fazie III, zastosowano monoterapię satralizumabem. Badanie to objęło 900 pacjentów.

Z kolei, w badaniu *SAkuraSky*, które również było wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem z kontrolą placebo w fazie III, zastosowano terapię skojarzoną satralizumabu z terapią immunosupresyjną (IST). Badanie to objęło 898 pacjentów. Wszyscy pacjenci w tym badaniu kontynuowali podstawowe leczenie podtrzymujące IST.

Oba badania były starannie zaprojektowane i przeprowadzone, aby ocenić skuteczność i bezpieczeństwo satralizumabu w leczeniu zaburzeń spektrum neuromyelitis optica (NMOSD). Horyzont czasowy obejmował 50 lat (dożywotni).

Wyniki obejmowały wartość ICER dla wskaźnika QALY. Agencja CADTH przeprowadziła analizę wtórną, z której wynika, że należy obniżyć cenę monoterapii o 80%, a terapii skojarzonej o 89%, aby była opłacalna według standardów kanadyjskich (50 000 USD/QALY).

W analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, walidację konwergencji (w której zidentyfikowano model w analizowanym problemie zdrowotnym), walidację zewnętrzną oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu (dotyczy to zarówno wskaźnika opłacalności jakim jest ICUR jak i cen progowych wnioskowanej technologii medycznej).



W zakresie przyjętej metodyki nie zaobserwowano wielu rozbieżności względem większości odnalezionych analiz.

Podobieństwa dotyczyły źródeł danych wykorzystanych do oszacowania użyteczności, kategorii kosztowych przyjętych w analizie kosztowej, metodyki oceny skuteczności leczenia, modelowania w dożywotnim horyzoncie czasowym, punktów końcowych oraz badań, na których oparto analizę (*SAkroSky* oraz *SAkuroStar*).

W analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości wraz z analizą scenariuszy, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu (dotyczy to zarówno wskaźnika opłacalności jakim jest ICUR jak i cen progowych wnioskowanej technologii medycznej).

17. Załączniki

17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

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

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

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

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** chorzy na choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego;
- **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

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

17.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania, zaprezentowaną w tabeli

poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 53.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#1	"quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR EQ5D OR EQ-5D OR HUI OR "health utilities index" OR SF6D OR SF-6D	73 118
#2	NMOSD OR "Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder" OR NMO OR "Neuromyelitis Optica" OR "Neuromyelitis"	7 237
#3	#1 AND #2	23

Data ostatniego wyszukiwania: 11.04.2024

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

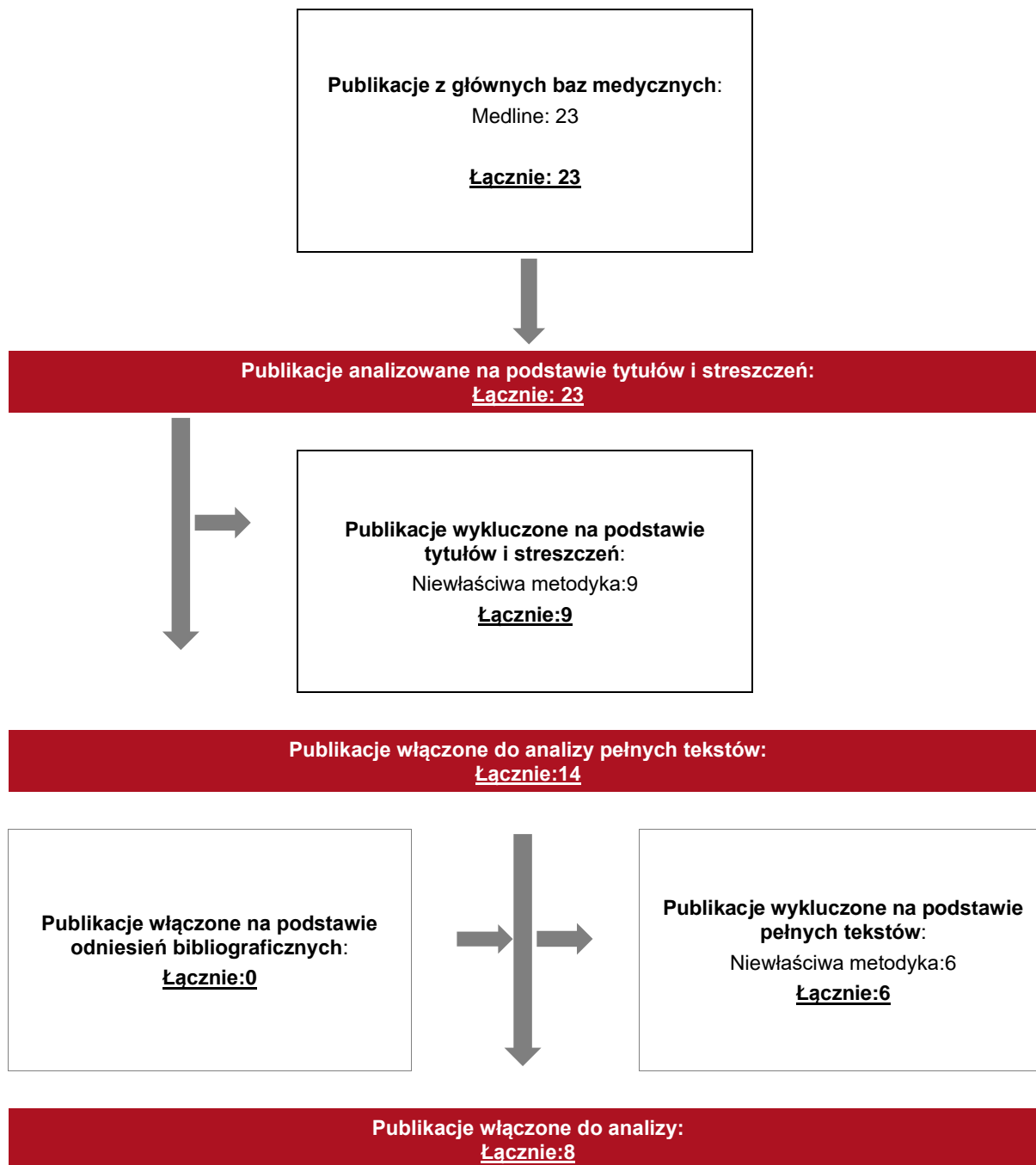
17.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.

Rysunek 8.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 23 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 14 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 8 publikacje do oceny jakości życia chorych.

17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 2 publikacje do oceny jakości życia chorych: *Chen 2021*, *Du 2021*, *Hughes 2022*, *Hummert 2022*, *Kim 2022*, *Levy 2022*, *Mealy 2019* i *Siritho 2018*.

Celem badania *Chen 2021* jest zbadanie wyników radiograficznych i powikłań u pacjentów z NMOSD po THA (ang. *total hip arthroplasty* - całkowita artroplastyka), w porównaniu z pacjentami bez NMOSD. W badaniu uczestniczyło 12 kobiet na NMOSD, które spełniały kryteria włączenia, dopasowano do przypadków bez NMOSD w stosunku 1:2 na podstawie wieku, płci, wskaźnika współchorobowości Charlsona (CCI) i daty operacji. Średnia wieku w grupie chorych wyniosła 40,58 (SD: 7,72) lata. Istotne wyniki zostały przeanalizowane i porównane między dwiema grupami. W badaniu użyto wskaźników pomiaru jakości życia: HOOS JR (ang. *Hip Disability and Osteoarthritis Score Joint Replacement*), EQ-5D z podziałem na kategorie i EQ-VAS.

W badaniu *Du 2021* porównano 19 pacjentów z NMOSD otrzymujących tocilizumab (TOC) jako dodatek do wysokodawkowego metyloprednizolonu (MP) z 22 pacjentami leczonymi tylko MP. Ocena niepełnosprawności obejmowała EDSS, HAI (ang. *Hauser ambulation index*), mRS (ang. *modified Rankin scale*), NRS (ang. *Pain numerical rating scale*), FACIT-F (ang. *functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale*), ADL (ang. *activity of daily living*), EQ-5D-3L i ocenę funkcji niektórych narządów w systemach funkcjonalnych Kurtzke. Średnia wieku dla chorych leczonych TOC wyniosła 44,74 (SD 15,83) lat, a dla chorych leczonych MP

wyniosła 52,68 (SD: 15,74) lat. Udział kobiet dla TOC i MP wyniósł, odpowiednio, 84,21% i 77,27%.

W publikacji *Hughes 2022* pacjenci z NMOSD i ich opiekunowie, rekrutowani za pośrednictwem regionalnego specjalistycznego ośrodka leczenia, wypełnili kwestionariusz, który zawierał miarę wykorzystania zasobów, EQ-5D-5L, EQ-5D-VAS, VisQoL (ang. *Vision and Quality of Life Index*) i CES (ang. *Carer Experience Survey*). Uwzględniono wyniki dla 111 pacjentów i 74 opiekunów. Populacja składa się z 78% z kobiet, średnia wieku wynosi 53 lata (SD: 15), wśród których 50% wykazywało umiarkowaną wartość EDSS pomiędzy 4,5 – 6,5.

W publikacji *Hummert 2022* dokonano oceny kosztów i jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) w grupie chorych NMOSD i chorobie związanej z przeciwciałami przeciwko glikoproteinie oligodendrocytów mielinowych (MOGAD). W tym wielośrodkowym badaniu koszty zostały przeanalizowane w 2018 roku z perspektywy społecznej. HRQoL została uchwycona za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L. Analizie poddano 212 pacjentów. Wśród grupy badanych było uwzględnionych 80% kobiet, gdzie mediana wieku wynosi 50 (zakres: 19-83) lat, mediana czasu trwania choroby wynosi 7 (zakres: 0-43) lat, a mediana wyniku w EDSS wynosi 3,5 (zakres: 0-8,5).

W publikacji *Kim 2022* do badania włączono 171 chorych, z czego 51 chorych na NMOSD oraz 120 na stwardnienie rozsiane. Mediana wieku w grupie NMOSD wynosi 52 lat (90,2% kobiet), a mediana wyniku EDSS wynosi 3. Uzyskano wartości w skali HADS (ang. *Hospital Anxiety and Depression Scale*) oraz EQ-5D, a pomiaru dokonano w zależności od poziomu wskaźnika EDSS.

Badanie *Levy 2022* oparto na badaniach *SAkuraSky* (NCT02028884) i *SAkuraStar* (NCT02073279), które są wielośrodkowymi, randomizowanymi badaniami fazy 3, międzynarodowymi, podwójnie zaślepionymi i z kontrolą placebo badaniami, w których uwzględniono 1486 pacjentów wraz z oceną EDSS. Największą grupę stanowili pacjenci w przedziale EDSS pomiędzy 3-3,5. Uzyskano wyniki jakości życia EQ-5D w zależności od poziomu EDSS.

W badaniu *Mealy 2019* opisano pomiar jakości życia u chorych na NMOSD w Stanach Zjednoczonych. Populacja badania to 21 osób z medianą wieku 42,8 lat. Do mierzenia jakości życia użyto kwestionariusza EQ-5D, a pomiaru dokonano w zależności od poziomu wskaźnika

EDSS, który wyniósł średnio 5,0. Wyniki arkusza EQ-5D oraz szczegółowe poziomy EDSS przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 54.).

Badanie *Siritho 2018* zostało przeprowadzone na grupie 290 pacjentów z Tajlandii, z czego 186 cierpiało na NMOSD. Populacja chorych na NMOSD to w 86% procentach kobiety, a mediana wieku badanych to 45.1. Do pomiaru QALY wykorzystano kwestionariusz EQ-5D, powiązany z nim EQ-VAS, a pomiaru dokonano w zależności od poziomu wskaźnika EDSS.

Metody i wyniki pomiaru jakości życia, stany zdrowia chorych oraz liczbę pacjentów włączonych do poszczególnych badań podsumowano w poniższej tabeli (Tabela 54.).

Tabela 54.

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

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności	Liczba pacjentów w badaniu
<i>Du 2021</i>	EQ-5D (ramię TOC) – początek ataku choroby	EDSS (mediana): 7.0 (3.5-8.0)	0.26	0.16-0.73	19
	EQ-5D (ramię MP) - początek ataku choroby	EDSS (mediana): 7.0 (3.1-8.0)	0.20	0.11-0.77	22
<i>Chen 2021</i>	VAS	Przed operacją	8.17	± 2.08	12
		Po operacji	1.25	± 2.38	
<i>Hughes 2022</i>	EQ-5D-5L	EDSS ≤ 4.0	0,80	0.75–0.85, 0.44–1.00	29
		4.5 ≤ EDSS ≤ 6.5	0,54	0.48–0.60, – 0.01 to 0.87	56
		7.0 ≤ EDSS ≤ 7.5	0,31	0.12–0.50, – 0.22 to 0.78	14
		8.0 ≤ EDSS ≤ 9.5	0,20	0.02–0.38, – 0.29 to 0.56	12
		Ogólnie	0,54	0.49–0.60, – 0.29 to 1.00	111
<i>Hummert 2022</i>	EQ-5D	Ogólnie EDSS 3,5	0.693	95%CI 0.65–0.73	212
		EDSS 0–3	0.845	95%CI 0.82–0.88	101
		EDSS 3.5–6	0.705	95%CI 0.66–0.75	70
		EDSS 6.5–8.5	0.195	95%CI 0.13–0.28	33

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności	Liczba pacjentów w badaniu
		NMOSD z dodatnim przeciwciałem AQP4	0.663	95% CI 0.61–0.72	141
		podwójnie seronegatywne NMOSD	0.761	95% CI 0.67–0.85	25
		MOGAD spełniający kryteria IPND	0.745	95% CI 0.63–0.85	25
		MOGAD niespełniający kryteriów IPND	0.757	95% CI 0.65–0.86	21
<i>Kim 2022</i>	EQ-5D-5L	EDSS 3 (Mediana)	0.82	0.72–0.91	51
<i>Levy 2022</i>	EQ-5D-3L	EDSS 0	1,0	bd	4
		EDSS 1	0,81	0,62-1,0	144
		EDSS 2	0,84	0,64-1,1	309
		EDSS 3	0,76	0,56-0,96	442
		EDSS 4	0,62	0,36-86	323
		EDSS 5	0,54	0,29-0,77	44
		EDSS 6	0,38	0,06-0,70	207
		EDSS 7	0,31	0,04-0,58	7
		EDSS 8	-0,24	-0,42 – (-0,06)	6
<i>Mealy 2019</i>	EQ-5D	EDSS (średnia): 5,0 +/- 1,8	0,738	+/- 0,163	21
<i>Siritho 2018</i>	EQ-5D	EDSS (mediana): 3,5 (przedział: 2,0 - 5,5)	0,410	+/- 0,320	186
	EQ-5D	EDSS 0.0–2,5:	0,56	(0,51; 0,61)	
		EDSS 3-5,5:	0,47	(0,41; 0,53)	
		EDSS 6,0-7,5:	0,18	(0,05; 0,31)	
		EDSS 8,0-9,5:	-0,15	(-0,28; -0,02)	

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

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

17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** chorzy na choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego;
- **interwencja:** satralizumab;
- **komparatory:** najlepsze leczenie wspomagające;
- **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
- **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

17.2.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 55.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie Medline	Liczba trafień w bazie Cochrane
#1	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	1 801 474	125 433
#2	Enspryng OR satralizumab	115	83

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie Medline	Liczba trafień w bazie Cochrane
#3	#1 AND #2	11	3

Data ostatniego wyszukiwania: 11.04.2024

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę NICE. Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją i komparatorami. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 56.

Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie NICE
1	Enspryng	1
2	Satralizumab	1

Data ostatniego wyszukiwania: 11.04.2024

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem zdefiniowanego komparatora.

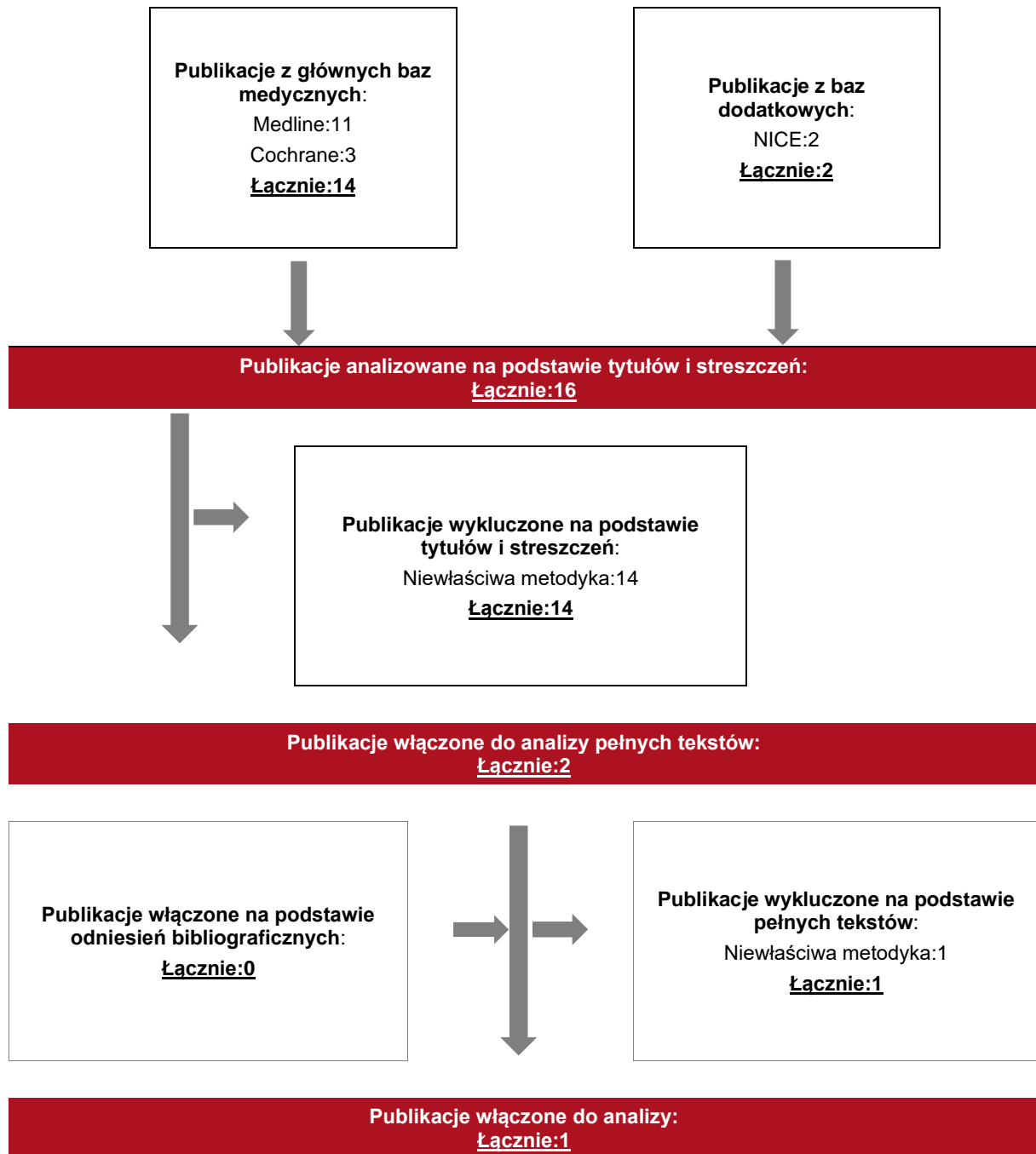
17.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 17.2.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.

Rysunek 9.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 16 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 2 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy ekonomicznej włączono 1 publikację.

17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy odnaleziono 1 analizę ekonomiczną, w której pokazano wyniki opłacalności stosowania satralizumabu w porównaniu z terapią immunosupresyjną lub brakiem leczenia, w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego: *CADTH 2021*.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki wskazanych powyżej analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 16.).

17.3. Prezentacje leków uwzględnionych w niniejszej analizie na podstawie aktualnego Wykazu leków refundowanych

Tabela 57.
Prezentacje leków uwzględnionych w ramach leczenia podtrzymującego znajdujące się w Wykazie leków refundowanych

Substancja czynna	Prezentacja	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Limit (PLN)
Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 szt. (1 słoik po 30 szt.)	13,61	14,43	19,21	16,68
	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	50 szt. (1 słoik po 50 szt.)	22,03	23,35	30,13	27,80
	Imuran, tabl. powl., 50 mg	100 szt. (4 blist. po 25 szt.)	43,09	45,67	55,59	55,59
Mycophenolas mofetil	CellCept, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 1 g/5 ml	110 g (175 ml)	209,24	221,79	235,83	110,63
	CellCept, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	107,68	114,13	126,18	79,02
	CellCept, tabl., 500 mg	50 szt.	107,68	114,13	126,18	79,02
	Mycofit, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	63,18	66,97	79,02	79,02
	Mycofit, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	63,18	66,97	79,02	79,02
	Mycophenolate mofetil Sandoz 250 mg kapsułki twarde, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	62,64	66,40	78,45	78,45
	Mycophenolate mofetil Sandoz 500 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	70,20	74,41	86,46	79,02

Substancja czynna	Prezentacja	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Limit (PLN)
	Myfenax, kaps. twarde, 250 mg	100 kaps.	66,80	70,80	82,85	79,02
	Myfenax, tabl. powł., 500 mg	50 tabl.	66,80	70,80	82,85	79,02
Prednisolonum	Encortolon, tabl., 5 mg	20 szt.	9,61	10,18	13,03	9,07
	Predasol, tabletki, 20 mg	20 tabl.	27,00	28,62	36,26	36,26

Tabela 58.

Prezentacje leków stosowanych w ramach leczenia rzutów oraz leczeniu po niepowodzeniu leczenia podtrzymującego (immunoglobuliny) znajdujące się w Wykazie leków refundowanych

Prezentacja	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Limit (PLN)
Immunoglobulinum humanum*					
Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	1209,60	1282,18	n/d	1282,18
Flebogamma DIF, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 200 ml	2419,20	2564,35	n/d	2564,35
Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml	1 fiol.po 10 ml	648,00	686,88	n/d	595,30
Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml	1 fiol.po 20 ml	1296,00	1373,76	n/d	1190,60
Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml	1 fiol.po 5 ml	324,00	343,44	n/d	297,65
Hizentra, roztwór do wstrzykiwań, 0,2 g/ml	1 fiol.po 50 ml	3240,00	3434,40	n/d	2976,50
Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 400 ml	12960,00	13737,60	n/d	10303,20
Cuvitru, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml	1 fiol. 10 ml	561,60	595,30	n/d	595,30
Cuvitru, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml	1 fiol. 20 ml	1123,20	1190,59	n/d	1190,59
Cuvitru, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml	1 fiol. 40 ml	2246,40	2381,18	n/d	2381,18
Cuvitru, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml	1 fiol. 5 ml	280,80	297,65	n/d	297,65
HyQvia, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	3240,00	3434,40	n/d	2976,50

Prezentacja	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Limit (PLN)
HyQvia, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 200 ml	6480,00	6868,80	n/d	5953,00
HyQvia, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	810,00	858,60	n/d	744,13
HyQvia, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 300 ml	9720,00	10303,20	n/d	8929,50
HyQvia, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1620,00	1717,20	n/d	1488,25
Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 10 ml	324,00	343,44	n/d	257,58
Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 100 ml	3240,00	3434,40	n/d	2575,80
Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 200 ml	6480,00	6868,80	n/d	5151,60
Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 25 ml	810,00	858,60	n/d	643,95
Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 300 ml	9720,00	10303,20	n/d	7727,40
Kiovig, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. 50 ml	1620,00	1717,20	n/d	1287,90
Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	3240,00	3434,40	n/d	2575,80
Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 200 ml	6480,00	6868,80	n/d	5151,60
Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	810,00	858,60	n/d	643,95
Privigen, roztwór do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1620,00	1717,20	n/d	1287,90
Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l	1 fiol.po 100 ml + zest. do infuzji	1215,00	1287,90	n/d	1287,90
Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l	1 fiol.po 200 ml + zest. do infuzji	2430,00	2575,80	n/d	2575,80
Ig VENA, roztwór do infuzji, 50 g/l	1 fiol.po 50 ml + zest. do infuzji	607,50	643,95	n/d	643,95
Methylprednisolonum (82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego – metyloprednisolon)					
Medrol, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	6,48	7,02	9,64	8,31
Meprelon, tabl., 16 mg	30 szt.	24,49	25,96	33,21	33,21
Meprelon, tabl., 4 mg	30 szt.	6,48	7,02	9,64	8,31
Meprelon, tabl., 8 mg	30 szt.	12,25	12,98	17,58	16,61

Prezentacja	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Limit (PLN)
Metypred, tabl., 16 mg	30 szt.	24,51	25,97	33,22	33,22
Metypred, tabl., 4 mg	30 szt.	6,46	7,00	9,62	8,31
Metylprednisolonum (82.1., Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy – metyloprednisolon)					
Meprelon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji, 1000 mg	1 fiol. + 1 amp.	52,49	55,64	66,55	66,55
Solu-Medrol, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol. z prosz. + 1 fiol. z rozp.	34,88	36,98	44,50	33,28
Medrol, tabl., 16 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	32,40	34,34	44,02	44,02

*Dostępne w ramach katalogu B, w programach lekowych B.17, B.62 oraz B.67, wydawane świadczeniobiorcy bezpłatnie

*Dostępne w katalogu A, wydawane świadczeniobiorcy przy odpłatności ryczałtowej

17.4. Uzasadnienie finansowania wnioskowanej technologii medycznej w ramach istniejącej grupy limitowej

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że lek Enspryng® finansowany będzie w ramach obecnie istniejącej grupy limitowej. Obecnie satralizumab jest finansowany w analizowanym wskazaniu, w ramach *Funduszu Medycznego*, w grupie limitowej 1260.0, *Satralizumab* [Wykaz leków refundowanych]. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono finansowanie leku w istniejącej obecnie grupie limitowej (1260.0, *Satralizumab*).

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

Tabela 59.
Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 10.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 11- 12.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 17.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 10.2.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 10.1
5.2.	dotodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 10.1
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	n/d
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 0.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 14.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 17.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK, rozdział 0.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 0.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5. i 8, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 11.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

18. Spis tabel

Tabela 1. Rozkład chorych na stany EDSS wchodzących do modelu.....	27
Tabela 2. Charakterystyka chorych uwzględniona w modelu.....	27
Tabela 3. Dopasowanie współczynników dla modelowania z grupy podobnej do podgrupy badania <i>SAkuraSky</i> z AQP4+	29
Tabela 4. Roczne prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami EDSS uwzględnione w modelowaniu (analiza podstawowa)	30
Tabela 5. Roczne prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami EDSS uwzględnione w wariancie analizy wrażliwości	30
Tabela 6. Standaryzowane współczynniki śmiertelności (SMR) dla stanów EDSS	32
Tabela 7. Wskaźnik ryzyka dla czasu do wystąpienia pierwszego nawrotu NMOSD	32
Tabela 8. Współczynniki dopasowania wraz ze statystyką dopasowania AIC dla rozkładów parametrycznych wykorzystanych do modelowania czasu leczenia.....	34
Tabela 9. Wartości współczynników określonych dla najlepszego dopasowania modelu wykorzystane w celu szacowania użyteczności w analizie podstawowej dla stanów EDSS 1-6	38
Tabela 10. Krótkoterminowa obniżka użyteczności nawrotu NMOSD na podstawie publikacji Orme 2007	40
Tabela 11. Współczynniki regresji na podstawie badania <i>Hodgson 2017</i> oraz wartości średnie w skali logMAR dla wyodrębnionych grup chorych upośledzenia wzroku, wraz z wartością końcową obniżki użyteczności uwzględnioną w niniejszej analizie.....	43
Tabela 12. Obniżki użyteczności opiekuna w zależności od stanu EDSS	45
Tabela 13. Wartości jakości życia w zależności od stanu EDSS wykorzystane w niniejszej analizie	45




Tabela 14. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	49
Tabela 15. Wycena punktów uwzględnionych w analizie świadczeń na podstawie <i>Informatora o umowach NFZ</i>	49
Tabela 16. Dawkowanie satralizumabu na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego	50
Tabela 17. Dawkowanie leków uwzględnione w ramach leczenia podtrzymującego oraz satralizumabu uwzględnione w analizie	51
Tabela 18. Ceny leku uwzględnione w niniejszej analizie	53
Tabela 19. Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN) w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej	53
Tabela 20. Koszty substancji stosowanych w ramach leczenia podtrzymującego na podstawie <i>Danych refundacyjnych DGL</i> oraz koszt oszacowany jako średnia arytmetyczna prezentacji leku z cenami z <i>Obwieszczenia MZ</i>	55
Tabela 21. Odsetki stosowania poszczególnych terapii w ramach leczenia podtrzymującego oraz całkowity koszt leczenia w ramach leczenia podtrzymującego	55
Tabela 22. Odsetki stosowania poszczególnych terapii w ramach leczenia podtrzymującego oraz całkowity koszty leczenia (PLN) w ramach leczenia podtrzymującego w zależności od źródła danych (analiza wrażliwości)	56
Tabela 23. Odsetki chorych stosujących leczenie po niepowodzeniu terapii immunosupresyjnej oraz stosowane opcje terapeutyczne w ramach tego leczenia	57
Tabela 24. Uwzględnione opcje terapeutyczne w ramach leczenia po niepowodzeniu terapii IS wraz z dawkowaniem oraz kosztami ich stosowania	58
Tabela 25. Koszty leczenia po niepowodzeniu terapii IS (PLN) w rozbiciu na cykle	59

Tabela 26. Koszty opcji terapeutycznych wykorzystanych w leczeniu rzutów choroby	60
Tabela 27. Odsetki chorych stosujących wyróżnione w ramach leczenia rzutów choroby opcje terapeutyczne.....	61
Tabela 28. Zużycie oraz koszty świadczeń w ramach leczenia rzutów choroby	62
Tabela 29. Koszty leczenia rzutów choroby uwzględnione w analizie, w perspektywie płatnika publicznego (PLN).....	62
Tabela 30. Koszty kwalifikacji do programu na podstawie <i>Zarządzenia programy lekowe</i>	63
Tabela 31. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności na podstawie <i>Zarządzenia programy lekowe</i>	63
Tabela 32. Koszt leczenia w stanach w zależności od stopnia EDSS na podstawie publikacji <i>Selmaj 2017</i>	64
Tabela 33. Koszt leczenia w stanach w zależności od stopnia EDSS na podstawie publikacji <i>Szmurło 2014</i>	65
Tabela 34. Koszty stosowania porównywanych technologii bez uwzględnienia RSS w przeliczeniu na cykl modelu (PLN).....	66
Tabela 35. Koszty stosowania porównywanych technologii z uwzględnieniem RSS* w przeliczeniu na cykl modelu (PLN).....	67
Tabela 36. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	69
Tabela 37. Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości.....	73
Tabela 38. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora.....	76
Tabela 39. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku	77
Tabela 40. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną	79

Tabela 41. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania SAT+LP vs LP w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	81
Tabela 42. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego	82
Tabela 43. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie wspólnej ..	84
Tabela 44. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej	85
Tabela 45. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego	88
Tabela 46. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania– wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego	92
Tabela 47. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania– wersja z RSS w perspektywie wspólnej	96
Tabela 48. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania– wersja bez RSS w perspektywie wspólnej	100
Tabela 49. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości	105
Tabela 50. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości – wariant z perspektywy płatnika publicznego z RSS	107
Tabela 51. Wyniki walidacji wewnętrznej, perspektywa płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS.....	113
Tabela 52. Wyniki analizy z publikacji <i>CADTH 2021</i>	115

Tabela 53. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	129
Tabela 54. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych	133
Tabela 55. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	135
Tabela 56. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	136
Tabela 57. Prezentacje leków uwzględnionych w ramach leczenia podtrzymującego znajdujące się w <i>Wykazie leków refundowanych</i>	139
Tabela 58. Prezentacje leków stosowanych w ramach leczenia rzutów oraz leczeniu po niepowodzeniu leczenia podtrzymującego (immunoglobuliny) znajdujące się w <i>Wykazie leków refundowanych</i>	140
Tabela 59. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	144

19. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	26
Rysunek 2. Czas do zakończenia leczenia, dopasowana najlepsza funkcja parametryczna	35
	
	
	
Rysunek 5. Zestawienie krzywej TTOT oszacowanej na podstawie danych Kaplana- Meiera z dopasowanym w analizie podstawowej rozkładem parametrycznym.....	114
Rysunek 6. Krzywa KM związana z przeżyciem chorych na podstawie publikacji <i>Basuroski</i> <i>2017</i>	117
Rysunek 7. Przeżycie chorych w modelowaniu ekonomicznym.....	118
Rysunek 8. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	130
Rysunek 9. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą.....	137

20. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza kliniczna	Analiza kliniczna, Enspryng® (satralizumab) w leczeniu w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2024
Analiza kliniczna CADTH 2021	CADTH, <i>Clinical Review Report Satralizumab (Enspryng) NMOSD</i> , CADTH Common Drug Review, June 2021
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, Enspryng® (satralizumab) w leczeniu w leczeniu chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2024
Argyriou 2011	Argyriou A.A., Karanasios P., Ifanti A.A. i in., <i>Quality of life and emotional burden of primary caregivers: a case-control study of multiple sclerosis patients in Greece</i> , Qual Life Res 2011, 20 (10):1663-8.
Aungsumart 2020	Aungsumart S., Apiwattanakul M., <i>Cost effectiveness of rituximab and mycophenolate mofetil for neuromyelitis optica spectrum disorder in Thailand: Economic evaluation and budget impact analysis</i> , PLoS One. 2020 Feb 12;15(2)
Basuroski 2017	Basuroski I., Martinovic V., Maric G. i in., <i>Survival in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders: data from the Belgrade cohort</i> , Mult Scler J 2017, 23:437-438,ECTRIMS 2014 (poster)
Baza SM	Multiple Sclerosis Base, Neuro-Immunology Registry, strona internetowa: https://msbase.org
Beekman 2019	Beekman J., Keisler A., Pedraza O., i in., <i>Neuromyelitis optica spectrum disorder: Patient experience and quality of life</i> . Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2019, 6 (4):e580, doi: 10.1212/nxi.0000000000000580.
Bichuetti 2010	Bichuetti D.B., Lobato de Oliveira E.M., Oliveira D.M. i in., <i>Neuromyelitis optica treatment: analysis of 36 patients</i> . Arch Neurol. 2010, 67 (9):1131-6., doi: 10.1001/archneurol.2010.203.
Cabre 2009	Cabre P., Gonzalez-Quevedo A., Bonnan M. i in., <i>Relapsing neuromyelitis optica: long term history and clinical predictors of death</i> . J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009, 80 (10):1162-4, doi: 10.1136/jnnp.2007.143529.
CADTH 2021	CADTH, <i>Drug Reimbursement Review Pharmacoeconomic Report for Satralizumab (Enspryng). Neuromyelitis optica spectrum disorder</i> , CADTH Common Drug Review, June 2021
Chen 2020	Chen R., Wu B., <i>Cost-effectiveness of intravitreal conbercept versus other treatments for wet age-related macular degeneration</i> . Ann Transl Med 2020, 8 (15):939, doi: 10.21037/atm-20-1334.
Chen 2021	Chen X., Qian W., Qiu G. i in., <i>Patients with neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) are associated with adverse outcome after total hip arthroplasty: a matched case-control study</i> , Orphanet J Rare Dis, 2021.
Chen 2024	Chen Y., Wang Y., Jin R., i in., <i>Renal dysfunction in AQP4 NMOSD and MS; a potential predictor of relapse and prognosis</i> , Clinical Immunology, 259, 2024

Publikacja/Źródło danych	Referencje
ChPL Enspryng®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Enspryng®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enspryng-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 15.09.2021)
ChPL Meprelon®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Meprelon® http://leki.urpl.gov.pl/files/26_Meprelon_16mg.pdf (data dostępu: 15.09.2021)
Czoski-Murray 2009	Czoski-Murray C., Carlton J., Brazier J. i in., <i>Valuing condition-specific health states using simulation contact lenses</i> , Value Health 2009, 12 (5):793-9. doi: 10.1111/j.1524-4733.2009.00527.x.
Damiza-Detmer 2019	Damiza-Detmer A., Milewska-Jędrzejczak M., Pawełczyk M., i in., <i>Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) – diagnosis, epidemiology, clinical course, treatment</i> . Aktualności Neurologiczne 2019, 19. 19-26.
Dane GUS	Główny Urząd Statystyczny, <i>Trwanie życia w 2022 roku</i> , 28.07.2023 https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2022-roku,2,17.html
Dane od Wnioskodawcy	Dane otrzymane od Wnioskodawcy w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej, mechanizmu podziału ryzyka, a także dane w modelu globalnym dotyczące danych źródłowych i oszacowań w zakresie modelowania użyteczności, prawdopodobieństw przejść oraz danych dotyczących dyskontynuacji leczenia satralizumabem
Dane refundacyjne NFZ	NFZ, Komunikaty DGL – Wartość refundacji cen leków według kodów EAN za 2023 r.
Diagram PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , PLoS Med 2009, 6 (7)
Drummond 2003	Drummond M., <i>Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia</i> , Gdańsk 2003, rozdział 8 str. 260-264
Du 2021	Du C., Zeng P., Han J-R. i in., <i>Early Initiation of Tocilizumab Treatment Against Moderate-to Severe Myelitis in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder</i> , Frontiers in Immunology, 12:660230, 2021
EMA 2021	European Medicines Agency, <i>Assessment report, Enspryng®</i> , EMEA/H/C/004788/0000, 2031, 1-132
Held 2021	Held F., Klein A.K., Berthele A., <i>Drug Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Out with the Old, in with the New?</i> Immunotargets Ther. 2021 10:87-101.
Hodgson 2017	Hodgson R., Reason T., Trueman D., i in., <i>Challenges Associated with Estimating Utility in Wet Age-Related Macular Degeneration: A Novel Regression Analysis to Capture the Bilateral Nature of the Disease</i> . Adv Ther 2017, 34 (10):2360-2370, doi: 10.1007/s12325-017-0620-x.
Hughes 2022	Hughes D.A., Bourke S., Jones A., i in., <i>Health utilities and costs for neuromyelitis optica spectrum disorder</i> , Orphanet Journal of Rare Diseases, 17:159, 2022.
Hummert 2022	Hummert M. W., Schöppe L. M., Bellmann-Strobl J. i in., <i>Costs and Health-Related Quality of Life in Patients With NMO Spectrum Disorders and MOG Antibody-Associated Disease</i> , Neurology, 98:e1184-e1196, 2022.

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Jackson 2019	Jackson C., <i>Multi-state modelling with R: the msm package</i> (version 1.6.7). MRC Biostatistics Unit, Cambridge, U. 2019
Jarius 2012	Jarius S., Ruprecht K., Wildemann B., i in., <i>Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients</i> . J Neuroinflammation 2012, 9:14, doi: 10.1186/1742-2094-9-14.
Kim 2022	Kim S., Lee E.-J., Kim K.-W. i in., <i>Quality of life of patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders: Cross-sectional and longitudinal analysis</i> , Multiple Sclerosis and Related Disorders, 58, 2022
Kister 2014	Kister I., Bacon T., Charlson R., i in., <i>NMOBase is a web-based, global observational registry for an orphan disorder: neuromyelitis optica (P219)</i> ., ECTRIMS 2014, Boston MA, USA (poster)
Kitley 2012	Kitley J., Leite M.I., Nakashima I., i in., <i>Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan</i> . Brain 135 (Pt 6):1834-49, 2012 doi: 10.1093/brain/aws109.
Kleiter 2022	Kleiter I., Traboulsee A., Palace J., i in. Long-term Efficacy of Satralizumab in AQP4-IgG-Seropositive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder From SAKuraSky and SAKuraStar. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2022 Dec 8;10(1):e200071
Kunchok 2020	Kunchok A., <i>The impact of immunosuppressive therapies and patient characteristics on clinical outcomes in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder</i> . Praca obecnie nieopublikowana (dane Roche w aktach), 2020
Kurtzke 1983	Kurtzke J.F., <i>Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)</i> . Neurology 1983, 33 (11):1444-52. doi: 10.1212/wnl.33.11.1444.
Lee 2022	Lee H.L., Kim S.-H., Seok J.M. i in., <i>Results of a Survey on Diagnostic Procedures and Treatment Choices for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder in Korea: Beyond the Context of Current Clinical Guidelines</i> , J Clin Neurol, 18(2), 2022.
Levy 2022	Levy M., Haycox A.R., Becker U. i in., <i>Quantifying the relationship between disability progression and quality of life in patients treated for NMOSD: Insights from the SAKura studies</i> , Multiple Sclerosis and Related Disorders, 57, 2022
Long 2017	Long Y., Liang J., Wu L., i in., <i>Different Phenotypes at Onset in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Patients with Aquaporin-4 Autoimmunity</i> . Front Neurol 2017, 8:62., doi: 10.3389/fneur.2017.00062.
McCarthy 2019	McCarthy G., Fenu E., Bennett N., Almond C., <i>Intravitreal Ranibizumab for the Treatment of Visual Impairment Due to Choroidal Neovascularization Associated with Rare Diseases: Cost-Effectiveness in the UK</i> . Adv Ther 2019, 36 (3):632-644, doi: 10.1007/s12325-019-0894-2.
Mealy 2019	Mealy M.A., Boscoe A., Caro J., Levy M., <i>Assessment of Patients with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Using the EQ-5D</i> , Int J MS Care 2019, 21 (3):129-134, 2019. doi: 10.7224/1537-2073.2017-076.

Publikacja/Źródło danych	Referencje
NEMOS 2024	Kümpfel T., Gighuber K., Aktas O. i in., <i>Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) – revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part II: Attack therapy and long-term management</i> , Journal of Neurology, 271, 2024
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2023 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2019–2021
Orlewska 1999	Orlewska E., <i>Podstawy farmakoekonomiki</i> , Warszawa 1999, str. 180-192
Orme 2007	Orme M., Kerrigan J., Tyas D., i in., <i>The effect of disease, functional status, and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK</i> , Value Health 2007, 10 (1):54-60., doi: 10.1111/j.1524-4733.2006.00144.x.
Pokorski 1997	Pokorski R.J., <i>Long-term survival experience of patients with multiple sclerosis</i> , J Insur Med 1997, 29 (2):101-6
Program lekowy B.67	Program lekowy „Leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych” (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G 70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2) regulowany załącznikiem B.67.
Prosser 2004	Prosser L.A., Kuntz K.M., Bar-Or A., Weinstein M.C., <i>Cost-effectiveness of interferon beta-1a, interferon beta-1b, and glatiramer acetate in newly diagnosed non-primary progressive multiple sclerosis</i> . Value Health. 2004 Sep-Oct;7(5):554-68. doi: 10.1111/j.1524-4733.2004.75007.x. PMID: 15367251.
Rejdak 2022	Medexpress, Pacjenci z NMOSD pilnie potrzebują faktycznego dostępu do leczenia w ramach nowego programu lekowego, (wywiad z prof. dr hab. n. med. Konradem Rejdakiem) https://www.medexpress.pl/leki-technologie-medyczne/pacjenci-z-nmosd-pilnie-potrzebuja-faktycznego-dostepu-do-leczenia-w-ramach-nowego-programu-lekowego-85943/ (dostęp: 22.04.2024 r)
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	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
SAkuraMoon (Bennett 2023_poster)	Bennett J.L., Greenberg B., Weinschenker B.G., i in. Long-term Efficacy and Safety of Satralizumab in Adults with AQP4-IgG-seropositive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD): Results from the Roll-over, Open-label Study Sakura Moon. Multiple Sclerosis Journal (2023) 29:2 Supplement (168-169)
SAkuraMoon (Greenberg 2023_poster)	Greenberg B.M., De Seze J., Saiz A. i in., Long-term safety of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder: results from the open-label extension periods of Sakura Sky and SA kura Star, Multiple sclerosis journal 2021, 27, 2 SUPPL: 147-148

Publikacja/Źródło danych	Referencje
SAkuraMoon (Palace 2023_poster)	Palace J., Traboulsee A., Saiz A., i in. Long-term efficacy of satralizumab in patients with AQP4-IgG+ NMOSD: Updated analysis from the open-label SAkuraMoon study. <i>Multiple Sclerosis Journal</i> (2023) 29:3 Supplement (1052-1053)
Selmaj 2017	Selmaj K., Kobelt G., Berg J. i in., <i>European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Poland</i> . <i>Mult Scler</i> . 2017, 23(2_suppl):130-142. doi: 10.1177/1352458517708666
Siritho 2018	Siritho S., Thavorncharoensap M., Chanatittarat C. i in., <i>Health utilities of patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders in Thailand</i> . <i>Mult Scler Relat Disord</i> 2018, 24:151-156. doi: 10.1016/j.msard.2018.07.004.
Szmurło 2014	Szmurło D., Fundament T., Ziobro M. i in., <i>Costs of multiple sclerosis - extrapolation of Czech data to Polish patients</i> . <i>Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res</i> . 2014, 14(3):451-8. doi: 10.1586/14737167.2014.906305.
Traboulsee 2020	Traboulsee A., Greenberg B.M., Paul F., i in., <i>Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial</i> , <i>Lancet Neurol</i> 2020, 19 (4):298-306
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw Dz.U. 2023 poz. 1938
Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto	Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Wingerchuk 2003	Wingerchuk D.M., Weinshenker B.G., <i>Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival</i> . <i>Neurology</i> 2003, 60 (5):848-53, doi: 10.1212/01.wnl.0000049912.02954.2c.
Wingerchuk 2015	Wingerchuk D.M., Banwell B., Bennett J.L., i in. International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders, <i>Neurology</i> 2015; 85(2):177-89
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Yamamura 2019	Yamamura T., Kleiter I., Fujihara J., i in. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder, <i>N Engl J Med</i> 2019;381:2114-24
Yamamura 2022	Yamamura T., Weinshenker B., Yeaman M.R., i in. Long-term safety of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) from SAkuraSky and SAkuraStar. <i>Mult Scler Relat Disord</i> . 2022 Oct;66:104025

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 57/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie chemioterapia	Zarządzenie Nr 10/2024/DGL Prezesa NFZ z dnia 26 stycznia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie nr 37/2024//DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne.
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 49/2024/DGL Prezesa NFZ z dnia 8 maja 2024 r. w zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
Zhang 2019	Zhang L., Tian J-Y., Li B., <i>Current immunotherapies for multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders: the similarities and differences</i> . Neuroimmunology and Neuroinflammation. 2019, 6. 8. 10.20517/2347-8659.2019.06.