



---

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

**ANALIZA EKONOMICZNA**



Wersja 1.5

Kraków, luty 2025

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

Analizę ekonomiczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	<p style="text-align: center;"><b>Centrum HTA Sp. z o.o.</b> <b>Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków</b> <b>e-mail: centrumhta@centrumhta.com</b> <b>telefon: 0 607 345 792</b></p>	
Autorzy analizy ekonomicznej	<b>Imię i nazwisko</b>	<b>Wkład pracy</b>
Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	<p style="text-align: center;"><b>NEURAXPHARM PHARMACEUTICALS S.L.</b> <b>Av. Barcelona 69,</b> <b>Sant Joan Despí, Barcelona,</b> <b>Hiszpania</b></p>	
<b>Konflikt interesów</b>	<p style="text-align: center;">Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA</p>	

---

**SPIS TREŚCI**

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU.....	4
STRESZCZENIE.....	6
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	13
2. PROBLEM DECYZYJNY .....	13
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA .....	14
2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE .....	15
2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ .....	22
2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH .....	23
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ .....	27
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA.....	27
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA .....	28
3.3. HORYZONT CZASOWY.....	29
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	30
3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH .....	32
3.6. OCENA KOSZTÓW.....	48
3.7. DYSKONTOWANIE .....	69
3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	69
3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ .....	72
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ .....	75
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ.....	75
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI .....	80
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY .....	121
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA .....	122
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA .....	122
6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ.....	122
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA .....	123
7. Dyskusja .....	123
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE.....	124
9. BIBLIOGRAFIA .....	125
10. SPIS TABEL .....	133
11. SPIS RYSUNKÓW .....	135
12. ANEKS.....	137
12.1. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY JAKOŚCI ŻYCIA.....	137
12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH.....	151
12.3. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI .....	159
12.4. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY .....	160

---

## INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BSC</b>	ang. <i>Best Supportive Care</i> ; najlepsza opieka wspomagająca
<b>CI</b>	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
<b>EDSS</b>	ang. <i>Kurtzke Expanded Disability Status Scale</i> Rozszerzona skala oceny niepełnosprawności Kurtzke'ego
<b>EMBASE</b>	ang. <i>Excerpta Medica dataBASE</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
<b>EMTREE</b>	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
<b>HR</b>	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Względny hazard
<b>i.m.</b>	ang. <i>Intramuscular</i> ; domięśniowy
<b>i.v.</b>	ang. <i>Intravenous</i> ; Dożylny
<b>ICUR</b>	ang. <i>Incremental cost-utility ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności
<b>LCI</b>	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
<b>LY</b>	ang. <i>Life Years</i> ; Lata życia
<b>MEDLINE</b>	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
<b>MeSH</b>	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
<b>MS</b>	ang. <i>Multiple Sclerosis</i> ; Stwardnienie rozsiane
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>p.o.</b>	łac. <i>Per os</i> ; dosutny
<b>Perspektywa płatnika publicznego</b>	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia)
<b>Perspektywa wspólna</b>	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne)
<b>PICO</b>	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
<b>QALY</b>	ang. <i>Quality-adjusted life years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość
<b>RES</b>	ang. <i>Rapidly Evolving Severe [Multiple Sclerosis]</i> ; Szybko rozwijająca się, ciężka postać choroby [MS], zgodnie z definicją w programie B.29. (II linia leczenia)
<b>RR</b>	ang. <i>Rate Ratio</i> ; Iloraz wskaźników występowania, względny <i>rate</i>
<b>RRMS</b>	ang. <i>Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis</i> ; Postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego
<b>RSS</b>	ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> ; Porozumienie podziału ryzyka
<b>s.c.</b>	ang. <i>Subcutaneous</i> ; Podskórny

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
<b>SA</b>	ang. <i>Sensitivity Analysis</i> ; Analiza wrażliwości
<b>SD</b>	ang. <i>Standard deviation</i> ; Odchylenie standardowe
<b>SE</b>	ang. <i>Standard error</i> ; Błąd standardowy
<b>SOT</b>	ang. <i>Suboptimally treated group</i> ; Populacja pacjentów nieodpowiadających na dotychczasowe leczenie modyfikujące przebieg choroby, zgodnie z definicją w programie B.29. (II linia leczenia)
<b>UCI</b>	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności

## STRESZCZENIE

### CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ), perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) i perspektywy społecznej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Briumvi® (ublituksymab) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach I linii istniejącego programu wielolekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” opisany w załączniku B.29. [37] (zwany dalej „programem B.29.”) [37].

### METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

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

- populację stanowili chorzy z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, spełniający kryteria kwalifikacji do leczenia I linii programu lekowego B.29. (P);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie ublituksymabu (Briumvi®) (I);
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem wszystkich opcjonalnych, refundowanych technologii lekowych, które mogą być zastąpione przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji – uwzględniono wszystkie leki I linii programu B.29., tj.: *Dimethylis fumaras* (Tecfidera®), *Teriflunomidum* (Aubagio®, Terebyo®), *Glatirameri acetat* (Copaxone®, Remurel®; 20 lub 40 mg), *Interferonum beta-1a* (Avonex®), *Interferonum beta-1a* (Rebif 44®), *Interferonum beta-1b* (Betaferon®), *Peginterferonum beta-1a* (Plegridy®), *Cladribinum* (Mavenclad®), *Ozanimodum* (Zeposia®), *Ponesimodum* (Ponvory®), *Ofatumumabum* (Kesimpta®) i *Ocrelizumabum* (Ocrevus®). **Do grona głównych komparatorów, które w praktyce klinicznej będą zastępowane przez wnioskowaną technologię zakwalifikowano: ofatumumab i okrelizumab ze względu na podobny mechanizm działania (cel molekularny wszystkich leków to antygen limfocytów B CD20) i podobne miejsce w schemacie postępowania z pacjentami ze stwardnieniem rozsianym oraz znaczne ich wykorzystanie wśród pacjentów rozpoczynających lub zmieniających terapię w programie B.29. (C);**
- mając na uwadze wyniki przeglądu systematycznego badań klinicznych [41] w opracowaniu uwzględniono efekty zdrowotne zastosowania porównywanych interwencji (wykorzystano efektywność eksperymentalną, określoną w ramach randomizowanych badań klinicznych); uwzględniono następujące punkty końcowe badań klinicznych: zmiana tempa progresji choroby w skali EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale*), zmiana częstotliwości występowania rzutów choroby, częstotliwość dyskontynuacji leczenia z innych przyczyn (O);
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano przede wszystkim pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*; QALY), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR; ang. *incremental cost-utility ratio*) oraz ceny zbytu netto, o której mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3]. Nie przedstawiono kalkulacji, o których mowa w § 5 ust. 6 rozporządzenia [3], gdyż w Analizie klinicznej [41] zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne o wysokiej jakości pozwalające wykazać przewagę wnioskowanej technologii nad lekami I linii z programu B.29. i uznano, że nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13. ust. 3 ustawy o refundacji [30] (por. rozdział 3.4.).

W analizie uwzględniono sugerowany sposób finansowania wnioskowanej technologii oraz sugerowaną do Wykazu cenę zbytu netto na poziomie [REDACTED] za opakowanie zawierające 1 fiolkę o objętości 6 ml (150 mg ublituksymabu).

W opracowaniu uwzględniono również sugerowane porozumienie podziału ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*, RSS) [REDACTED]

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i z pominięciem proponowanego RSS dla wnioskowanej technologii; [REDACTED]

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

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

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

**Do grona głównych komparatorów, które w praktyce klinicznej będą zastępowane przez wnioskowaną technologię zakwalifikowano ofatumumab i ocrelizumab ze względu na: podobny mechanizm działania (cel molekularny wszystkich leków to antygen limfocytów B CD20), podobne miejsce w schemacie postępowania z pacjentami ze stwardnieniem rozsianym oraz znaczne ich wykorzystanie wśród pacjentów rozpoczynających lub zmieniających terapię w programie B.29. w ostatnich latach.**

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

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

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

Kalkulacji rocznego kosztu stosowania leków dokonano na podstawie ilorazu liczby dni w roku oraz okresu terapii jednym opakowaniem zgodnie z zalecanym dawkowaniem, przy założeniu 100% adherencji pacjenta (100% *compliance*). Dawkowanie kładrybiny ustalono na poziomie raportowanym w analizie weryfikacyjnej dla leku Mavenclad® [66]. W przypadku wnioskowanej technologii uwzględniono zużycie 10 opakowań leku w pierwszym roku oraz 6 opakowań każdego kolejnego roku.

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

W analizie podstawowej koszt standardowej opieki nad pacjentem oraz dodatkowy koszt rzutu choroby określono na podstawie wyników badania Selmaj 2017 [81] dotyczącego oceny kosztów 411 pacjentów z Polski w 2015 roku – uwzględniono zaktualizowane do bieżących cen [144] dane kosztowe raportowane w publikacji [81] oraz dane z tego badania raportowane w materiałach do zlecenia [69]. Pozostałe źródła danych (zasoby medyczne raportowane przez Orlewska 2005 [77] i aktualne koszty jednostkowe; zaktualizowane koszty raportowane w badaniu Szmurło 2014 [78]) uwzględniono w analizie wrażliwości.

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

Zestawiono koszty i konsekwencje oraz przeprowadzono analizę inkrementalną – analizę kosztów-użyteczności. Próg opłacalności (koszt uzyskania jednostki dodatkowego efektu zdrowotnego określający skłonność do zapłaty za uzyskane efekty kliniczne) został w ramach niniejszej analizy ustalony na poziomie 217 641 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość.

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

Horyzont czasowy został ustalony na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji, od średniego wieku pacjenta do średniego wieku 100 lat – horyzont czasowy równy 64 lata w analizie podstawowej (śmiertelność pacjentów z analizowanej populacji z rozpatrywanym horyzoncie czasowym na poziomie >99,5%).

W opracowaniu wykorzystano model ekonomiczny opracowany na podstawie modeli uprzednio przedkładanych AOTMiT w celu oceny opcji terapeutycznych stwardnienia rozsianego. Wykorzystano przede wszystkim założenia modeli dla ofatumumabu [61] i okrelizumabu [62], czyli głównych komparatorów oraz modelu dla natalizumabu podawanego podskórnie [63] jako najnowszego modelu ocenianego przez AOTMiT.

W opracowaniu obserwację pacjentów z porównywanych grup rozpoczęto od stosowania wnioskowanej technologii lub komparatorów. Nie uwzględniono kolejnych linii leczenia – wszyscy pacjenci kończący leczenie z przyczyn innych niż zgon przechodzili do stanów z najlepszą opieką wspomagającą (BSC; brak kolejnych linii leczenia zgodnie z założeniami większości dotychczasowych analiz przedkładanych AOTMiT [62], [63], [64], [65], [66], [67], [68], [69], [73], [80], [82], z wyjątkiem analizy dla ofatumumabu [61]).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. [41]. Z uwagi na brak wystarczających danych umożliwiających przeprowadzenie porównania skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wszystkich uwzględnionych w opracowaniu technologii medycznych w ramach poszczególnych populacji oraz ograniczony charakter takiego porównania (wyniki w populacjach stanowiące często analizę *post hoc*; różnice w przyjętych definicjach dla populacji) [41], niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona z uwzględnieniem wyników zdrowotnych w pełnych populacjach badań klinicznych (populacje ITT). Wykorzystano wyniki meta-analizy sieciowej Samjoo 2023 [150], opisaną w [41].



Dla porównania z większością komparatorów uwzględniono wyniki podstawowej meta-analizy sieciowej; uzupełniając te dane założeniami w przypadku interwencji dla których dostępnych było kilka danych (np. dla różnych dawek leków w NMA przyjmowano wyniki NMA dla dawki z najkorzystniejszymi dla komparatora wynikami) lub interwencji dla których nie dysponowano odpowiednimi informacjami (dane dotyczące progresji dla Betaferon® i Plegridy® określono na podstawie wyników meta-analizy sieciowej dla Avonex® – najskuteczniejszej opcji wśród interferonów; dane dotyczące rzutów dla Plegridy® określono na podstawie danych dla Betaferon® zgodnie z wynikami analizy wrażliwości dla meta-analizy sieciowej [150] uwzględniającej dane z badania ADVANCE). Tym samym uwzględniono najbardziej wiarygodne dane dla pozostałych komparatorów, jednocześnie przeprowadzając porównanie z peginterferonem beta-1a, dla którego dane kliniczne z badania o akronimie ADVANCE cechują się istotnymi ograniczeniami [159].

Z wyjątkiem kladrybiny, która podawana jest łącznie przez 4 tygodnie z rocznym odstępem pomiędzy kolejnymi dwutygodniowymi terapiami, porównywane interwencje podawane są przewlekłe, z częstotliwością od dobowej do 6-miesięcznej. Dostępne informacje na temat skuteczności klinicznej kladrybiny dotyczyły okresu dwóch lat obserwacji, czyli okresu maksymalnie rocznej obserwacji od ostatniej dawki kladrybiny (np. badanie CLARITY) [41]. Mając ograniczone informacje na temat długości okresu utrzymywania się efektu kladrybiny od ostatniego jej podawania, w ramach analizy podstawowej uwzględniono założenia analizy dla kladrybiny przedkładanej NICE [179], tj. utratę efektu kladrybiny do poziomu 75% od 5. roku leczenia oraz do poziomu 50% od 6. roku leczenia. W ramach analizy wrażliwości testowano brak tego efekt w przypadku kladrybiny.

Co więcej, opierając się na wynikach Analizy klinicznej [41], w tym również wynikach meta-analizy sieciowej Samjoo 2023 [150], ustalono, że nie są dostępne dowody naukowe pozwalające potwierdzić różnice w skuteczności klinicznej leków przeciwciał monoklonalnych anti-CD10 stosowanych w analizowanym wskazaniu (ublituksymabu, okrelizumabu i ofatumumabu). Tym samym w ramach analizy podstawowej uwzględniono taką samą skuteczność wszystkich przeciwciał monoklonalnych anti-CD10 stosowanych w analizowanym wskazaniu. W analizie wrażliwości uwzględniono potencjalne różnice w skuteczności tych leków określone na podstawie wyników meta-analizy sieciowej Samjoo 2023 [150].

W opracowaniu pominięto poszczególne zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem porównywanych leków. Wyniki Analizy klinicznej [41] świadczą, że potencjalne różnice w profilu bezpieczeństwa porównywanych leków nie są istotne klinicznie lub nie mają istotnego wpływu na wyniki analizy ekonomicznej, potwierdzeniem tego są m.in. wyniki analiz ekonomicznych dla ofatumumabu [61] oraz natalizumabu [63]. W ramach wspomnianych analiz wykazano, że pominięcie kosztu zdarzeń niepożądanych i ich wpływu na jakość życia praktycznie nie ma wpływu na wysokość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności.

Przy ocenie naturalnego przebiegu choroby przy braku podawania porównywanych leków wykorzystano publikacje indeksowane w bazach danych oraz wyniki opublikowanych badań. W analizie podstawowej uwzględniono wyniki badań *British Columbia* [163] do oceny macierzy prawdopodobieństw przejść między stanami EDSS oraz wyniki badania Tremlett 2008 [164] do oceny wskaźników występowania rzutów choroby w ramach naturalnego jej przebiegu.

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

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

## WYNIKI I WNIOSKI

W ramach niniejszej analizy ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Briumvi® w miejsce komparatorów głównych (Kesimpta®, Ocrevus®) wiąże się z takimi samymi efektami klinicznymi oraz:

- w wariacie bez RSS:

[REDACTED]

- w wariacie z RSS:

[REDACTED]

Dodatkowo ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Briumvi® w miejsce pozostałych komparatorów wiąże się z przedłużeniem życia skorygowanego o jakość wśród pacjentów z analizowanej populacji, ale przy wzroście kosztu całkowitego leczenia ze wszystkich rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych, zarówno w wariacie bez RSS, jak i w wariacie z RSS.

Ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce opcjonalnych technologii refundowanych wiąże się ze wzrostem liczby lat życia skorygowanych o jakość w zakresie od 0 (vs. Kesimpta®, Ocrevus®) do 2,48 (vs. Zeposia®) w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji (średnio o 1,02 względem wszystkich komparatorów ważonych udziałem w rynku w 2023 roku).

Ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce opcjonalnych technologii refundowanych wiąże się ze zmianą całkowitego kosztu z perspektywy płatnika publicznego w zakresie:

- w wariacie bez RSS:

[REDACTED] oraz

- w wariacie z RSS:

[REDACTED] (wynik ważony udziałem w rynku sprzedaży w 2023 roku).

Z perspektywy wspólnej różnica w całkowitym koszcie mieściła się w zakresie:

- w wariacie bez RSS:

[REDACTED] oraz

- w wariacie z RSS:

[REDACTED] (wynik ważony udziałem w rynku sprzedaży w 2023 roku).

Różnica w całkowitym koszcie z perspektywy społecznej mieściła się w zakresie:

- w wariacie bez RSS:

[REDACTED] oraz

- w wariacie z RSS:

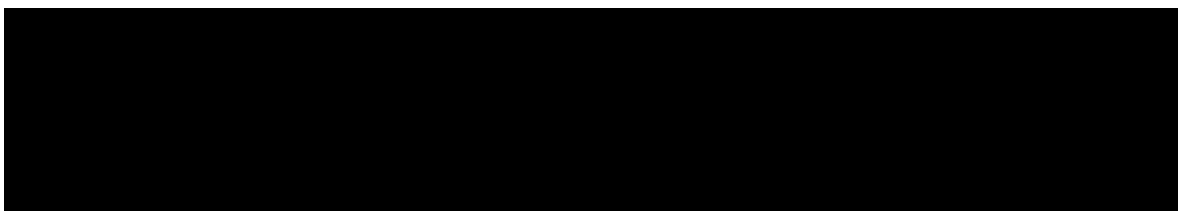
[REDACTED] (wynik ważony udziałem w rynku sprzedaży w 2023 roku).

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

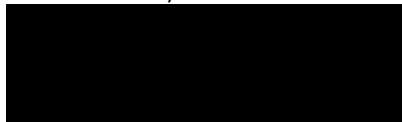
- w wariacie bez RSS: związane z inkrementalnym współczynnikiem kosztów-użyteczności powyżej progu opłacalności względem wszystkich komparatorów z każdej perspektywy ekonomicznej;

- w wariacie z RSS:

[REDACTED]



Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności względem wszystkich komparatorów ważonych ich udziałem w rynku sprzedaży w 2023 roku wyniósł w wariancie z RSS:



z perspektywy płatnika publicznego,  
z perspektywy wspólnej i  
z perspektywy społecznej (tylko 13% powyżej progu opłacalności).

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała stabilność wnioskowania z analizy podstawowej. Nie zaobserwowano nieoczekiwanych zmian wniosków w przypadku realizacji wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości. Częściową zmianę wniosków

w zakresie analizy inkrementalnej zaobserwowano przede wszystkim w ramach skrajnych scenariuszy zakładających np. górną granicę 95% przedziału ufności względnego hazardu progresji dla wnioskowanej technologii vs komparator.

Największy wpływ na wyniki analizy miały założenia dotyczące kosztu komparatorów (uwzględnienie oficjalnych cen komparatorów), długości horyzontu czasowego analizy, determinantów skuteczności klinicznej porównywanych interwencji (względny hazard progresji, redukcja ryzyka wystąpienia rzutu choroby czy ryzyko dyskontynuacji leczenia) i wysokości zależnych od EDSS wag użyteczności pacjentów z analizowanej populacji.

Rozszerzenie grona dostępnych opcji terapeutycznych I linii programu B.29. o wnioskowaną technologię może skutkować poprawą wyników zdrowotnych pacjentów leczonych w tym programie (w przypadku zastępowania leków o niższej skuteczności klinicznej, np. teryflunomidu, octanu glatirameru, interferonów) lub lepszą możliwością dostosowania schematu leczenia do indywidualnych potrzeb chorego (w przypadku leków o podobnej skuteczności, np. ofatumumab, okrelizumab).

Za pozytywną decyzją refundacyjną dla wnioskowanej technologii przemawia dodatkowo opłacalność wnioskowanej technologii względem większości komparatorów, w tym również:

- pozycjonowanie pod względem kosztów między pozostałymi przeciwciałami anti-CD20 w programie B.29. (ublituksymab tańszy od okrelizumabu, ale droższy od ofatumumabu);
- opłacalność z perspektywy społecznej względem stosowania większości poszczególnych komparatorów, tj.: Avonex®, Rebif 44®, Betaferon®, Plegridy®, Zeposia®, Ponvory®.

**Stosowanie wnioskowanej technologii wiąże się też z istotnymi korzyściami dla pacjentów i/lub personelu medycznego szpitala. W przeciwieństwie do refundowanych przeciwciał anti-CD20 (ofatumumabu i okrelizumabu) stosowanie wnioskowanej technologii wymaga podawania trwającego tylko jedną godzinę (2. i kolejne podania), nie wymaga monitorowania pacjenta (3. i kolejne podania) i wymaga premedykacji dostarczonej dowolną drogą (dożylnie, doustnie lub podskórnie) [143].**

## 1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ), perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) i perspektywy społecznej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Briumvi® (ublituksymab) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach I linii istniejącego programu wielolekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” opisany w załączniku B.29. [37] (zwany dalej „program B.29.”) [37]

## 2. PROBLEM DECYZYJNY

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

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

- populację stanowili chorzy z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, spełniający kryteria kwalifikacji do leczenia I linii programu lekowego B.29. (P);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie ublituksymabu (Briumvi®) (I);
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem wszystkich opcjonalnych, refundowanych technologii lekowych, które mogą być zastąpione przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji – uwzględniono wszystkie leki I linii programu B.29., tj.: *Dimethylis fumaras* (Tecfidera®), *Teriflunomidum* (Aubagio®, Terebyo®), *Glatirameri acetat* (Copaxone®, Remurel®; 20 lub 40 mg), *Interferonum beta-1a* (Avonex®), *Interferonum beta-1a* (Rebif 44®), *Interferonum beta-1b* (Betaferon®), *Peginterferonum beta-1a* (Plegridy®), *Cladribinum* (Mavenclad®), *Ozanimodum* (Zeposia®), *Ponesimodum* (Ponvory®), *Ofatumumabum* (Kesimpta®) i *Ocrelizumabum* (Ocrevus®). **Do grona głównych komparatorów, które w praktyce klinicznej będą zastępowane przez wnioskowaną technologię zakwalifikowano ofatumumab i okrelizumab ze względu na podobny mechanizm działania (cel molekularny wszystkich leków to antygen limfocytów B CD20) i podobne miejsce w schemacie postępowania z pacjentami ze stwardnieniem rozsianym oraz znaczne ich wykorzystanie wśród pacjentów rozpoczynających lub zmieniających terapię w programie B.29. (C);**

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

## 2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA

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

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

W opracowaniu uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w nowej grupie limitowej.

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

- wnioskowana technologia w Wykazie nie ma refundowanych odpowiedników;
- wnioskowana technologia cechuje się wyższą skutecznością kliniczną od stosowania pozostałych leków dostępnych we wnioskowanym wskazaniu (dostępne bezpośrednie dowody naukowe potwierdzające przewagę nad teryflunomidem oraz pośrednie sugerujące przewagę nad większością pozostałych leków I linii z programu B.29. [41]);

- wnioskowana technologia różni się od innych opcji terapeutycznych refundowanych we wnioskowanym wskazaniu: nazwą międzynarodową i mechanizmem działania, a także względem niektórych leków: drogą podawania i/lub postacią farmaceutyczną.

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

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

W analizie uwzględniono sugerowany sposób finansowania wnioskowanej technologii oraz sugerowaną do Wykazu cenę zbytu netto na poziomie [REDACTED] za opakowanie zawierające 1 fiolkę o objętości 6 ml (150 mg ublituksymabu). Uwzględniono również sugerowane porozumienie podziału ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme, RSS*) [REDACTED]

Podsumowanie uwzględnionego sposobu refundacji wnioskowanej technologii przedstawiono poniżej.

**Tabela 1. Uwzględnione informacje na temat wnioskowanej technologii.**

	Oficjalna cena zbytu netto	RSS – cena po rabacie	Lista	Grupa limitowa	Kategoria
<b>Briumvi® (ublituksymab)</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	Część B Wykazu [37]	Nowa	Lek bezpłatny

Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów refundacyjnych zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [182].

## 2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE

Wybór komparatorów tj. alternatyw dla stosowania ocenianej interwencji został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi dla przeprowadzania ocen technologii medycznych [1], [40].

Wnioskowaną technologię stanowił produkt leczniczy Briumvi® (ublituksymab) w leczeniu I linii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. **Lek ten celuje w unikalny epitop na CD20, który nie jest celem innych przeciwciał monoklonalnych anty-CD20, stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego, takich jak okrelizumab czy ofatumumab.**

Uwzględniono technologie medyczne, które obecnie są stosowane w analizowanym wskazaniu i które mogą być przejmowane przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji, tj. *Dimethylis*

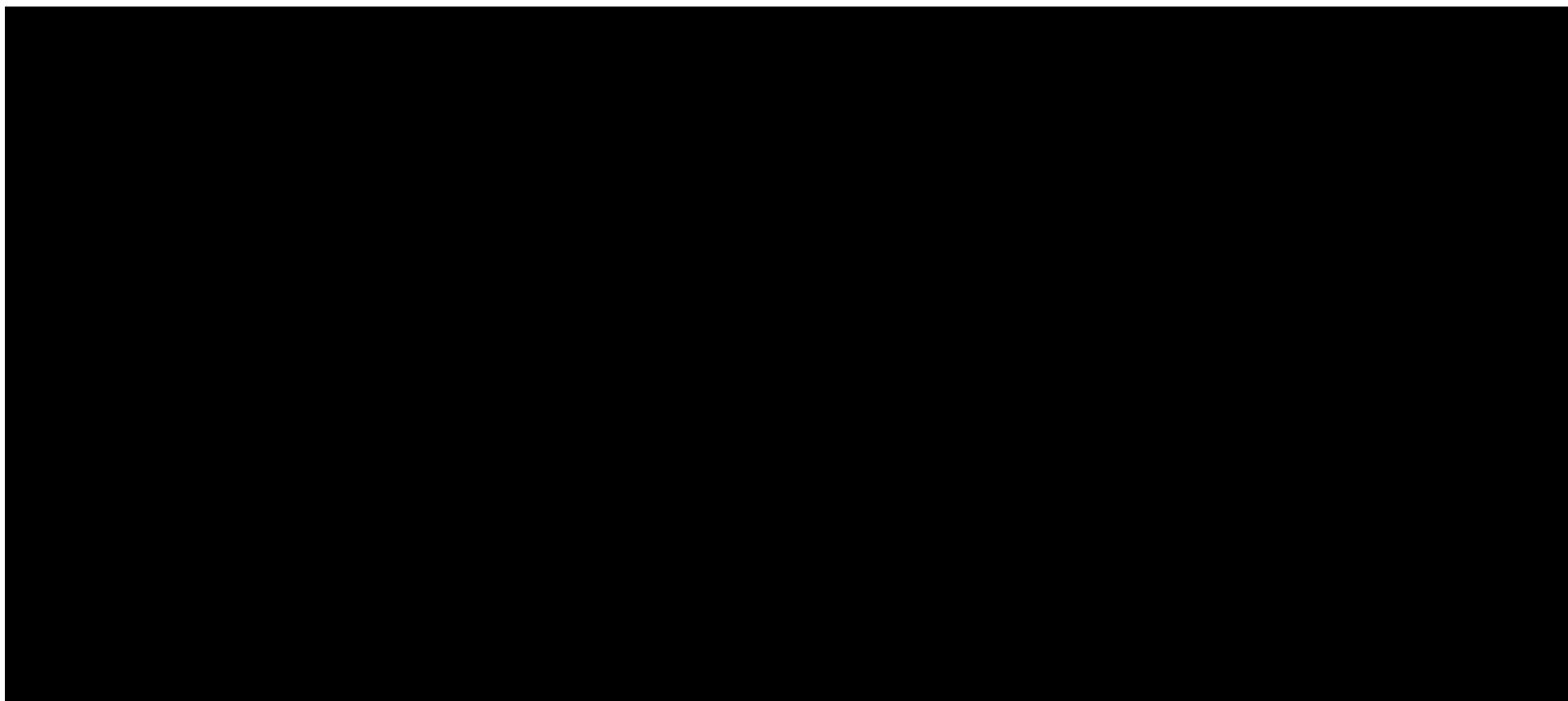
---

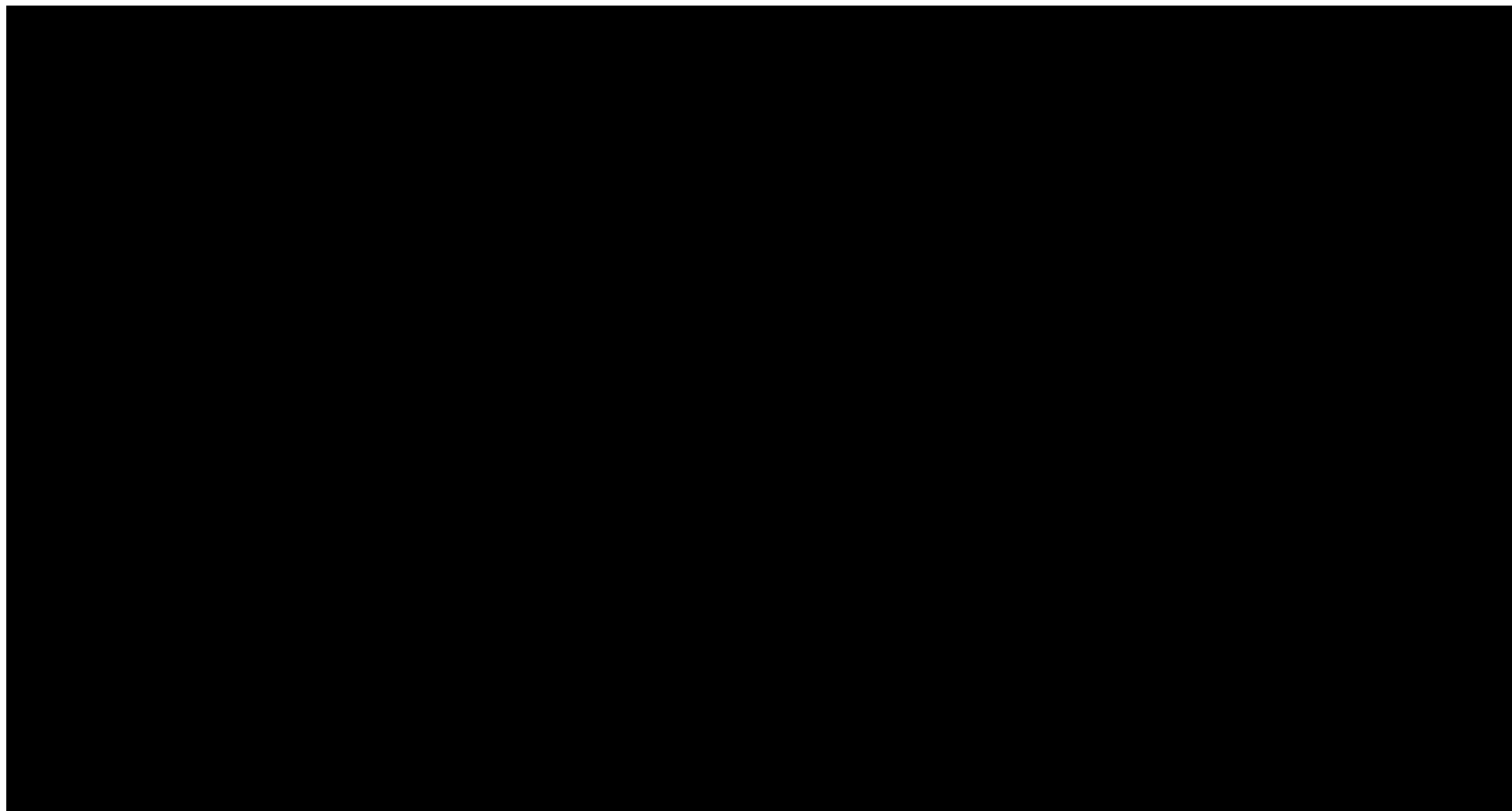
*fumaras* (Tecfidera®), *Teriflunomidum* (Aubagio®, Terebyo®), *Glatirameri acetat* (Copaxone®, Remurel®; 20 lub 40 mg), *Interferonum beta-1a* (Avonex®), *Interferonum beta-1a* (Rebif 44®), *Interferonum beta-1b* (Betaferon®), *Peginterferonum beta-1a* (Plegridy®), *Cladribinum* (Mavenclad®), *Ozanimodum* (Zeposia®), *Ponesimodum* (Ponvory®), *Ofatumumabum* (Kesimpta®) i *Ocrelizumabum* (Ocrevus®).

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

Niemniej jednak, od 2018 zaobserwowano wyraźny wzrost liczby pacjentów leczonych teryflunomidem, fumaranem dimetylu oraz ostatnio: ofatumumabem i okrelizumabem (wykresy poniżej).







Zgodnie z obliczeniami przedstawionymi w Analizie wpływu na budżet [182] przeciwciała anti-CD20 (ofatumumab, okrelizumab), zastępując fumaran dimetylu, stopniowo przyjmują wiodącą pozycję na rynku sprzedaży leków I linii leczenia stwardnienia rozsianego.

Mając powyższe na uwadze, grono komparatorów podzielono na 2 grupy:

- najważniejsze komparatory (ofatumumab i okrelizumab ze względu na podobny mechanizm działania [cel molekularny wszystkich leków to antygen limfocytów B CD20] i podobne miejsce w schemacie postępowania z pacjentami ze stwardnieniem rozsianym oraz znaczne ich wykorzystanie wśród pacjentów rozpoczynających lub zmieniających terapię w programie B.29.);
- wszystkie pozostałe komparatory.

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

Analizę przeprowadzono względem wszystkich poszczególnych komparatorów oraz komparatora łącznego, uwzględniającego wszystkie komparatory z uwzględnieniem ich udziału w terapii pacjentów leczonych w programie w 2023 roku [42].

**Tabela 2. Zakładany udział komparatorów w obrębie łącznego komparatora.**

Komparator	Dodatkowy opis	Udział w 2023 roku [42]
<b>Kesimpta®</b>	ofatumumab	13,4%
<b>Ocrevus®</b>	okrelizumab	8,3%
<b>Avonex®</b>	interferon beta-1a 30 µg	4,5%
<b>Rebif 44®</b>	interferon beta-1a 44 µg	2,9%
<b>Betaferon®</b>	interferon beta-1b, fiołka 300 µg	8,0%
<b>Plegridy®</b>	peginterferon beta-1a	1,7%
<b>Octan glatirameru</b>	Copaxone®, Remurel®, 20 mg lub 40 mg	7,6%
<b>Tecfidera®</b>	fumaran dimetylu	38,2%
<b>Teryflunomid</b>	Aubagio®, Terebyo®	9,0%
<b>Zeposia®</b>	ozanimod 0,92 mg	3,7%
<b>Ponvory®</b>	ponesimod 20 mg	1,2%
<b>Mavenclad®</b>	kladrybina	1,4%

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

Wnioskowana technologia podawana jest w dawce 150 mg w 1. dniu leczenia, 450 mg 2 tygodnie później, 450 mg w 24. tygodniu leczenia i następnie co 24 tygodnie. Odpowiada to 4 podaniom w 1

roku leczenia i 3 podaniom rocznie w kolejnych latach (zużyciu 10 opakowań w 1. roku i 6 opakowań na rok w kolejnych latach).

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

**Tabela 3. Dawkowanie i zużycie opakowań technologii lekowych stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego.**

Substancja czynna	Nazwa	Podawanie	Dawkowanie
Fumaran dimetylu	Tecfidera®	Doustnie	120 mg x2/d przez 7 dni; później 240 mg x2/d
Interferon beta	Betaferon® (IFN beta-1b)	Podskórnice	250 µg (1 ml) co 2. dzień
	Avonex® (IFN beta-1a)	Domięśniowo	30 µg raz na tydzień
	Rebif® 44 µg (IFN beta-1a)	Podskórnice	12 amp.-strz.a 0,5 ml: 3x w tygodniu 4 wkł.a 1,5 ml: 1 wkł. na tydzień
Peginterferon beta-1a	Plegridy®	Podskórnice	Dzień 0: 63 µg; dzień 14: 94 µg; kolejne 125 µg co 2 tygodnie
Octan glatirameru	Copaxone®	Podskórnice	20 mg/d
	Remurel	Podskórnice	40 mg 3x w tygodniu
Teryflunomid	Aubagio®, Terebyo®	Doustnie	14 mg (1 tabl.)/d
Ofatumumab	Kesimpta®	Podskórnice	20 mg w tygodniach: 0, 1, 2, 4 i kolejne dawki co miesiąc, tj. 15 podań w 1. roku oraz 12 podań w kolejnych latach
Fingolimod	Gilenya®	Doustnie	0,5 mg (1 kaps.)/d
Okrelizumab	Ocrevus®	Dożylnie	300 mg w dniu 0. i 14.; następnie 600 mg co 6 mies., tj. 3 podania w 1 roku i po 2 podania rocznie w kolejnych latach (4 opakowania na rok)
Kladrybina	Mavenclad®	Doustnie	1,75 mg/kg na rok x2 (12,68 tabletek w 1. roku oraz 12,68 tabletek w 2. roku leczenia [66])
Ponesimod	Ponvory®	Doustnie	20 mg raz na dobę z miareczkowaniem dawki w pierwszych 14 dniach (tabletki po od 2 do 10 mg)
Ozanimod	Zeposia®	Doustnie	0,92 mg raz na dobę z miareczkowaniem dawki w pierwszych 7 dniach (0,23 lub 0,46 mg)
Ublituksymab	Briumvi®	Dożylnie	150 mg w 1. dniu leczenia, 450 mg 2 tygodnie później, 450 mg w 24. tygodniu i następnie co 24 tygodnie, tj. 4 podania w 1 roku i po 3 podania rocznie w kolejnych latach (10 opakowań w 1. roku i po 6 opakowań na rok w kolejnych latach)*

\* w analizie wrażliwości uwzględniono również dawkowanie które prawdopodobnie będzie obserwowane w programie B.29., tj. co 6 miesięcy (7 opakowań w 1. roku i 6 opakowań rocznie w kolejnych latach), analogicznie jak w przypadku okrelizumabu z badaniami co 24 tygodnie, ale rejestracją co 6 miesięcy

W analizie uwzględniono także schematy podawania niektórych komparatorów (Rebif 44® co tydzień, octan glatirameru 3 razy w tygodniu) odmienne od tych wykorzystywanych w badaniach klinicznych,

które zostały uwzględnione przy ocenie skuteczności klinicznej porównywanych technologii. Niemniej jednak, założono, że częstotliwość podawania ww. komparatorów nie wpływa na skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo ich stosowania.

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

**Tabela 4. Kalkulacja zużycia kładrybiny, w zależności od masy ciała pacjenta.**

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

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

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

W analizie przyjęto stosowanie porównywanych leków do momentu zgonu, rezygnacji z leczenia ze wszystkich przyczyn (zgodnie z wynikami badań klinicznych; w tym: nieakceptowanych zdarzeń niepożądanych, niewystarczającej skuteczności leczenia, konwersji do postaci wtórnie postępującej) oraz osiągnięcia niepełnosprawności w stopniu powyżej 7 wg EDSS.

Uwzględnione kryteria dyskontynuacji odzwierciedlają te kryteria w praktyce klinicznej. Niemniej jednak w analizie nie modelowano osobno konwersji choroby pacjentów z analizowanej populacji do postaci wtórnie postępującej. Aspekt ten może nieznacznie zaniżyć dodatkowy efekt kliniczny interwencji o najwyższej skuteczności (wśród analizowanych leków ofatumumab ma najwyższą skuteczność), ale w większym stopniu może odzwierciedlać praktykę kliniczną, ze względu na częsty brak diagnozy tej postaci lub znaczne jej opóźnienie w praktyce klinicznej. Dodatkowo problematycznym aspektem jest

obecność wielu definicji postaci wtórnie postępującej, co utrudnia jednoznaczną implementację tej postaci choroby do modelu [61].

Poprzednie doświadczenia z modelami uwzględniającymi konwersję postaci rzutowo-remisyjnej do postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego oparte o definicję stałego wzrostu EDSS z dużym prawdopodobieństwem zawiązały stopień dyskontynuacji danego leczenia modyfikującego przebieg choroby. W ramach modelowania uwzględniającego ten aspekt osiągnęto średnie roczne ryzyko dyskontynuacji ze wszystkich przyczyn nawet na poziomie kilkudziesięciu procent [63], podczas gdy w praktyce to ryzyko wynosi około 10% rocznie [52]. Pominięcie dodatkowego modułu modelu ekonomicznego uwzględniającego konwersję choroby do postaci wtórnie postępującej zapewnia ryzyko dyskontynuacji na poziomie nieprzekraczającym kilkunastu procent pacjentów rocznie, co jest wartością bliższą wartościom obserwowanym w praktyce klinicznej.

### **2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ**

Zarejestrowane wskazanie do stosowania ocenianego produktu obejmuje leczenie dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego z aktywną chorobą potwierdzoną na podstawie cech klinicznych lub obrazowych [143]. Zarejestrowane wskazania do stosowania ublituksymabu obejmują więc nie tylko pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, ale również z progresywnymi postaciami choroby z aktywnością rzutową.

Wnioskowane wskazanie obejmuje wyłącznie rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozsianego i jest zgodne ze wskazaniem objętym refundacją leków I linii leczenia RRMS w ramach programu B.29. [37]. Tym samym, w ramach niniejszego opracowania przyjęto, że populacja docelowa dla wnioskowanej technologii pokrywa się z populacją pacjentów mogących korzystać z leków refundowanych w ramach programu lekowego B.29.

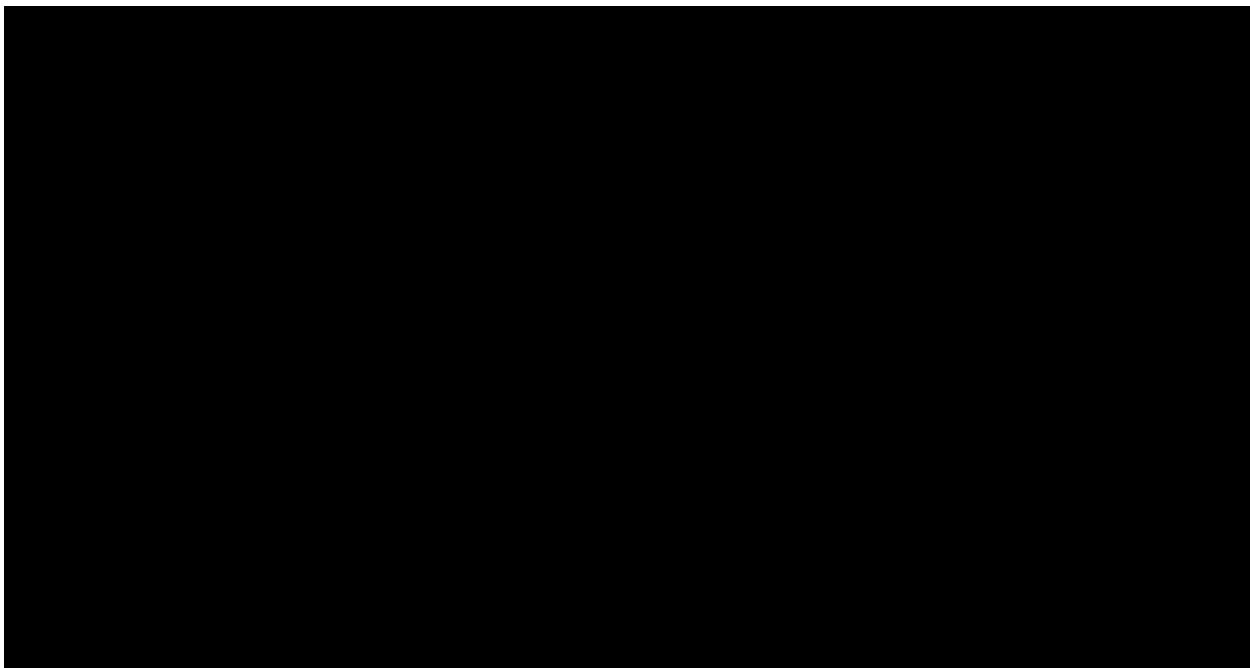
W opracowaniu uwzględniono wyniki badań klinicznych zidentyfikowanych w ramach Analizy klinicznej [41]. Pełne zestawienie charakterystyk pacjentów włączonych do wszystkich badań klinicznych wykorzystanych w niniejszym opracowaniu przedstawiono w Analizie klinicznej [41].

Charakterystyki wejściowe populacji pacjentów określono na podstawie charakterystyk pacjentów włączonych do badań klinicznych dla wnioskowanej technologii (badania ULTIMATE I i II [60] opisane w Analizie klinicznej [41]).

W analizie uwzględniono charakterystyki pacjentów dostępne w publikacji [60]. Przy ocenie odsetka pacjentów w danym stanie niepełnosprawności wg EDSS przeprowadzono modelowanie na podstawie dystrybuanty rozkładu normalnego opisanego średnim stopniem EDSS (2,92 dla wszystkich grup badań [60]; por. arkusz „Dane\_kliniczne” modelu) i SD (1,23 dla wszystkich grup badań [60]; por. arkusz „Dane\_kliniczne” modelu). Z otrzymanych wyników (% pacjentów w każdym stanie od 0 do 9 wg EDSS)

odrzucono pacjentów z niepełnosprawnością równą 6 pkt w skali EDSS lub wyższą (odrzucono tylko 1,8%).

Uwzględnione charakterystyki pacjentów z analizowanej populacji przedstawiono poniżej.



Średnia wartość EDSS i średni wiek pacjenta w momencie rozpoczęcia leczenia w Polsce (tj. pacjentów „pierwszorazowych”) [52] [redacted] zgodne były z założeniami modelu (mediana EDSS [redacted] łącznie wśród pacjentów „pierwszorazowych” oraz pacjentów po niepowodzeniu stosowania innego leku). Oznacza to, że uwzględnione charakterystyki pacjentów włączonych do badań międzynarodowych odpowiadają charakterystykom pacjentów leczonych w Polsce.

Szczegóły dotyczące liczebności analizowanej populacji w Polsce przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [182].

#### **2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH**

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

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

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

Uwzględniono następujące kryteria doboru punktów końcowych badań klinicznych:

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

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

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

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

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

Badania ULTIMATE wprowadzały definicję progresji/ pogorszenia choroby opartą na zmianie EDSS o 1 punkt (wśród pacjentów z EDSS<5,5) lub 0,5 pkt (EDSS≥5,5) przez 24 tygodnie [60]. Autorzy meta-analizy sieciowej [150] dodatkowo wprowadzili definicję zgodną z innymi badaniami która wprowadzała dodatkowo zmianę o 1,5 pkt wśród pacjentów z EDSS=0. W analizie podstawowej uwzględniono definicję progresji utrzymującą się 6 miesięcy i zgodną z innymi badaniami włączonymi do meta-analizy



sieciowej (scenariusz „EDSS-aligned” [150]). Predefiniowaną definicję ze wszystkich badań uwzględniono w analizie wrażliwości.

W analizie pominięto definicję progresji choroby opartej na 3-miesięcznej ocenie ze względu na: niską wagę tego punktu końcowego w badaniach ULTIMATE [60] oraz w praktyce klinicznej (program B.29. opiera się na corocznej ocenie efektów [37]).

Efekty zdrowotne uwzględnione w niniejszej analizie ekonomicznej:

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

Z uwagi na brak wystarczających danych umożliwiających przeprowadzenie porównania skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wszystkich uwzględnionych w opracowaniu technologii medycznych w ramach poszczególnych populacji oraz ograniczony charakter dostępnych porównań pośrednich (wyniki w populacjach stanowiące często analizę *post hoc*; różnice w przyjętych definicjach dla populacji) [41] niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona z uwzględnieniem wyników zdrowotnych w pełnych populacjach badań klinicznych (populacje ITT).

Wykorzystano wyniki meta-analizy sieciowej Samjoo 2023 [150] opisaną w [41]. Dla porównania z większością komparatorów uwzględniono wyniki podstawowej meta-analizy sieciowej; uzupełniając te dane założeniami w przypadku interwencji dla których dostępnych było kilka danych (np. dla różnych dawek leków w NMA przyjmowano wyniki NMA dla dawki z najkorzystniejszymi dla komparatora wynikami) lub interwencji dla których nie dysponowano odpowiednimi informacjami (dane dotyczące progresji dla Betaferon® i Plegridy® określono na podstawie wyników meta-analizy sieciowej dla Avonex® – najskuteczniejszej opcji wśród interferonów; dane dotyczące rzutów dla Plegridy® określono na podstawie danych dla Betaferon® zgodnie z wynikami analizy wrażliwości dla meta-analizy sieciowej [150] uwzględniającej dane z badania ADVANCE). Tym samym uwzględniono najbardziej wiarygodne dane dla pozostałych komparatorów, jednocześnie przeprowadzając porównanie z peginterferonem beta-1a, dla którego dane kliniczne z badania o akronimie ADVANCE cechują się istotnymi ograniczeniami.

W Analizie klinicznej [41] i meta-analizie sieciowej [150] wykazano, że badanie o akronimie ADVANCE (peginterferon beta-1a vs placebo) zostało wykluczone z analizy podstawowej porównania sieciowego, ponieważ komisja NICE w raporcie oceniającym dla okrelizumabu uznała jego wyniki za odstające i pomijała jego wpływ na ocenę technologii medycznej dla tego leku [159] – w przytoczonym dokumencie NICE, wyniki uwzględnione w MTC dla potwierdzonej 24-tygodniowej progresji niepełnosprawności dla peginterferonu sugerowały, że jest on bardziej skuteczny niż inne interferony beta lub octan glatirameru, a ponadto cechuje się porównywalną skutecznością do terapii o wysokiej aktywności, takich jak natalizumab; wynik ten został uznany za niewiarygodny i pozostający w sprzeczności z doświadczeniami klinicznymi dotyczącymi peginterferonu oraz klinicznym konsensusem, co do równoważności między interferonami beta i octanem glatirameru. Również w raporcie EPAR dla peginterferonu beta-1a [160] skomentowana została niekonwencjonalna definicja potwierdzonej progresji niepełnosprawności w badaniu ADVANCE – jak zaznaczyła EMA, analiza *post-hoc* z wykorzystaniem typowej definicji potwierdzonej 24-tygodniowej progresji niepełnosprawności skutkowała mniejszymi rozmiarami efektu w porównaniu z komparatorem (placebo).

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

W opracowaniu obserwację pacjentów z porównywanych grup rozpoczęto od stosowania wnioskowanej technologii lub komparatorów. Nie uwzględniono kolejnych linii leczenia – wszyscy pacjenci kończący leczenie z przyczyn innych niż zgon przechodzili do stanów z najlepszą opieką wspomagającą (BSC; brak kolejnych linii leczenia zgodnie z założeniami większości dotychczasowych analiz przedkładanych AOTMiT [62], [63], [64], [65], [66], [67], [68], [69], z wyjątkiem analizy dla ofatumumabu [61]).

Z wyjątkiem kładrybiny, która podawana jest łącznie przez 4 tygodnie z rocznym odstępem pomiędzy kolejnymi dwutygodniowymi terapiami, porównywane interwencje podawane są z częstotliwością od dobowej do 6-miesięcznej. Dostępne informacje na temat skuteczności klinicznej kładrybiny dotyczyły okresu dwóch lat obserwacji, czyli okresu maksymalnie rocznej obserwacji od ostatniej dawki kładrybiny (np. badanie CLARITY) [41]. Mając ograniczone informacje na temat długości okresu utrzymywania się efektu kładrybiny od ostatniego jej podawania, w ramach analizy podstawowej uwzględniono założenia analizy dla kładrybiny przedkładanej NICE [179], tj. utratę efektu kładrybiny do poziomu 75% od 5. roku leczenia oraz do poziomu 50% od 6. roku leczenia. W ramach analizy wrażliwości testowano brak tego efektu w przypadku kładrybiny.

Co więcej, opierając się na wynikach Analizy klinicznej [41], w tym również wynikach meta-analizy sieciowej Samjoo 2023 [150] ustalono, że nie są dostępne dowody naukowe pozwalające potwierdzić różnice w skuteczności klinicznej leków przeciwciał monoklonalnych anty-CD10 stosowanych w analizowanym wskazaniu (ublituksymabu, okrelizumabu i ofatumumabu). Tym samym w ramach analizy podstawowej uwzględniono taką samą skuteczność wszystkich przeciwciał monoklonalnych anty-CD10

stosowanych w analizowanym wskazaniu. W analizie wrażliwości uwzględniono potencjalne różnice w skuteczności tych leków określone na podstawie wyników meta-analizy sieciowej Samjoo 2023 [150].

W opracowaniu pominięto poszczególne zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem porównywanych leków. Wyniki Analizy klinicznej [41] świadczą, że potencjalne różnice w profilu bezpieczeństwa porównywanych leków nie są istotne klinicznie lub nie mają istotnego wpływu na wyniki analizy ekonomicznej. Potwierdzeniem tego są m.in. wyniki analiz ekonomicznych dla ofatumumabu [61] oraz natalizumabu [63]. W ramach wspomnianych analiz wykazano, że pominięcie kosztu zdarzeń niepożądanych i ich wpływu na jakość życia praktycznie nie ma wpływu na wysokość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności.

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

### **3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ**

#### **3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA**

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

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. [41].

W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego medycznych baz danych, zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych procedur medycznych [41].

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

W opracowaniu wykorzystano model ekonomiczny opracowany na podstawie modeli uprzednio przedkładanych AOTMiT w celu oceny opcji terapeutycznych stwardnienia rozsianego. Wykorzystano przede wszystkim założenia modeli dla ofatumumabu [61] i okrelizumabu [62], czyli głównych komparatorów oraz modelu dla natalizumabu podawanego podskórnym [63] jako najnowszego modelu ocenianego przez AOTMiT.

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

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

### **3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA**

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

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

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

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

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

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

### **3.3. HORYZONT CZASOWY**

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

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

Niemniej jednak, dostępne są dowody świadczące o możliwości przełożenia dodatkowego efektu klinicznego ublituksymabu (zmniejszone tempo progresji choroby) na wydłużenie życia pacjenta z analizowanej populacji (zmniejszenie tempa progresji choroby ocenianej w skali EDSS może wiązać się z dłuższym okresem do wystąpienia stanu klinicznego związanego z wyższą śmiertelnością – por. m.in. wyniki badania [161]).

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

Techniczny horyzont czasowy analizy ekonomicznej ustalono na 64 lat (długość okresu od średniego wieku pacjenta w chwili rozpoczęcia leczenia do średniego wieku na poziomie 100 lat; śmiertelność pacjentów z analizowanej populacji w rozpatrywanym horyzoncie czasowym na poziomie >99,5%).

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany długości horyzontu czasowego analizy w zakresie od 30 do 100 lat. Tak zdefiniowany zakres niepewności dla horyzontu czasowego uznano za wystarczający mając na uwadze, że zmiany w postępie choroby cechują się często kilkunastomiesięcznymi interwałami, a krótszy horyzont czasowy nie pozwoliłby na uchwycenie wszystkich potencjalnych konsekwencji stosowania porównywanych interwencji.

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

### 3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ

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

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

Zestawiono koszty i konsekwencje oraz przeprowadzono analizę inkrementalną – analizę kosztów-użyteczności. Próg opłacalności (koszt uzyskania jednostki dodatkowego efektu zdrowotnego określający skłonność do zapłaty za uzyskane efekty kliniczne) został w ramach niniejszej analizy ustalony na poziomie 217 641 PLN.

W ramach analizy ekonomicznej nie przeprowadzono kalkulacji, o których mowa w § 5 ust. 6 rozporządzenia [3], gdyż w Analizie klinicznej [41] zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne o wysokiej jakości pozwalające wykazać przewagę wnioskowanej technologii nad lekami z programu B.29. (bezpośrednio nad teryflunomidem [60] oraz pośrednio nad pozostałymi opcjami terapeutycznymi dostępnymi w programie B.29. [150]). Na tej podstawie uznano, że nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13. ust. 3 ustawy o refundacji [30].

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono przede wszystkim pod postacią:

- zestawienia kosztów-konsekwencji (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 1 rozporządzenia [3]);
- różnicy w koszcie całkowitym i efektach zdrowotnych pomiędzy porównywanymi interwencjami;
- kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (ICUR; zgodnie z § 5 ust 2 pkt 2 rozporządzenia [3]);
- ceny zbytu netto, przy której inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego (QALY) w odniesieniu do komparatora jest równy 217 641 PLN (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia [3]).

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i z pominięciem proponowanego RSS dla wnioskowanej technologii. Różnica pomiędzy tymi wariantami [REDACTED]

Mając powyższe na uwadze ustalono, że [REDACTED]

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

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

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

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

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

gdzie:

INMB – inkrementalny współczynnik monetarnej korzyści netto;

$\Delta E$  – różnica w efektach zdrowotnych porównywanych technologii medycznych (QALY);

$\Delta C$  – różnica w kosztach porównywanych technologii medycznych;

$\lambda$  - próg opłacalności.

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

### 3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH

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

Powody przeprowadzenia modelowania [1]:

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

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

W opracowaniu wykorzystano model ekonomiczny opracowany na podstawie modeli uprzednio przedkładanych AOTMiT w celu oceny opcji terapeutycznych stwardnienia rozsianego. Wykorzystano przede wszystkim założenia modeli dla ofatumumabu [61] i okrelizumabu [62], czyli głównych komparatorów oraz modelu dla natalizumabu podawanego podskórnym [63] jako najnowszego modelu ocenianego przez AOTMiT.

W opracowaniu uwzględniono źródła danych dotyczące warunków polskich, a w przypadku ich braku – dane pochodzące z badań klinicznych lub dane dotyczące innych warunków (zazwyczaj dane kanadyjskie lub brytyjskie ze względu na ich dostępność i raportowanie umożliwiające przeprowadzenie wiarygodnego modelowania).

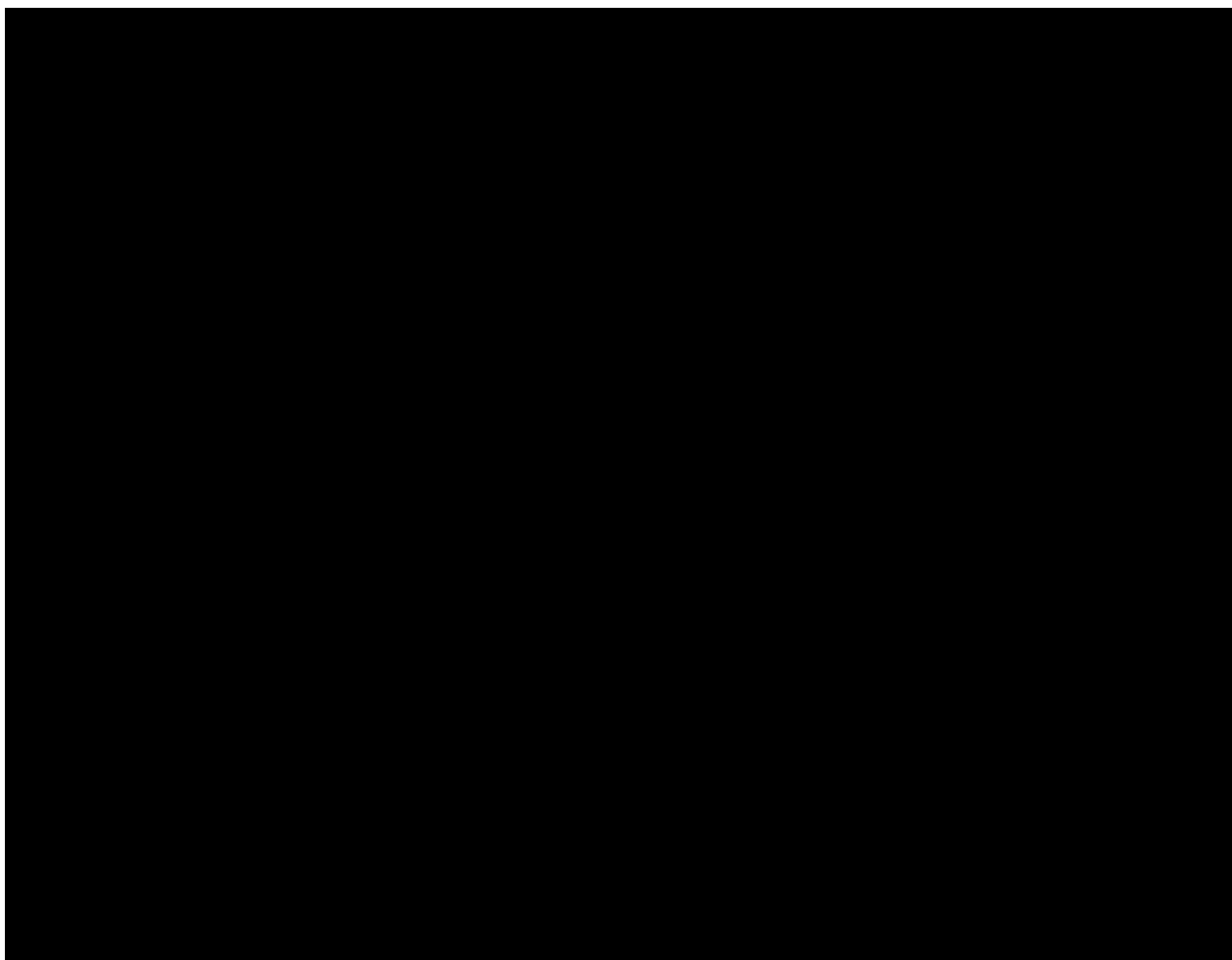


---

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

Skonstruowano [REDACTED]  
[REDACTED] W modelu uwzględniono dwie części – jedna dotycząca leczenia z wykorzystaniem jednej z porównywanych opcji i druga obejmująca pacjentów po zakończonym leczeniu ze wszystkich przyczyn pomijając zgon.

Struktura modelu została przedstawiona poniżej.



Punkt początkowy modelowania obejmuje rozpoczęcie terapii z wykorzystaniem porównywanych interwencji wśród pacjentów o scharakteryzowanej strukturze EDSS. W kolejnych cyklach pacjent może zmienić stan niepełnosprawności (zmniejszyć lub zwiększyć stan EDSS), pozostać lub przejść do kolejnej

linii leczenia lub przejść do stanu nieuwzględniającego aktywnego leczenia (tylko najlepsza opieka wspomagająca, BSC) lub przejść do stanu absorbującego („Zgon”).

W ramach każdej linii leczenia pacjenci są przenoszeni do nowych stanów EDSS zgodnie z prawdopodobieństwami przejścia wyprowadzonymi na podstawie wyników skuteczności z badań klinicznych odpowiednich leków.

Model zakłada możliwość wystąpienia rzutów choroby niezależnie od stopnia niepełnosprawności ocenianego w skali EDSS. Modelowano wystąpienie rzutów choroby niezależnie od zmian stopnia niepełnosprawności, mając jednocześnie na uwadze różnice w częstotliwości występowania rzutów wśród pacjentów z różnym stopniem niepełnosprawności i różną postacią choroby – nie zakładano bezpośredniego wpływu rzutu choroby na stan kliniczny chorego w fazie remisji.

[REDAKCE] W miarę progresji przez model Markowa, u pacjenta naliczane są specyficzne dla danego stanu klinicznego koszty i efekty zdrowotne (lata życia w danym stanie skorygowane przez odpowiednie wagi użyteczności umożliwiające kalkulację QALY).

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

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

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

### **3.5.1. NATURALNY PRZEBIEG CHOROBY**

#### **3.5.1.1. MACIERZ PRZEJŚĆ MIĘDZY STANAMI**

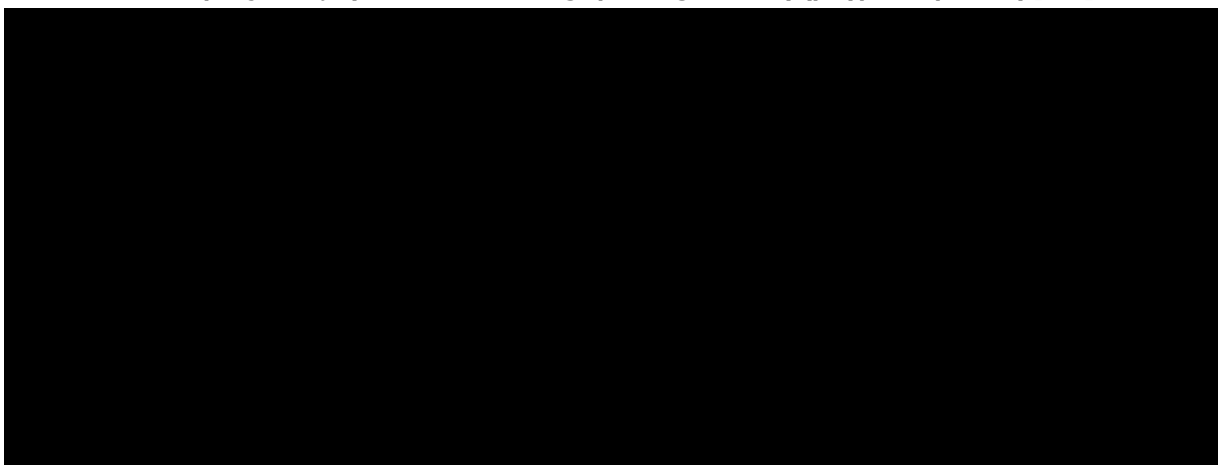
Idealnym źródłem danych do oceny naturalnego przebiegu choroby są podłużne, prospektywne badania kohortowe pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Opcjonalnie (lub jako uzupełnienie innych danych) dane naturalnego przebiegu choroby można uzyskać z ramienia placebo randomizowanych badań klinicznych. Jednak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

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

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

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

**Tabela 6. Macierz przejść między stanami naturalnego przebiegu choroby (przypisana placebo) [163].**



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

### **3.5.1.2. RZUTY CHOROBY**

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

W analizie podstawowej uwzględniono, że wskaźniki rzutów są niezależne od stanów EDSS ale przyjęto, że bazowy wskaźnik rzutów przypisany na początku modelu maleje wraz z upływem czasu. To założenie przyjęto na podstawie wyników analizy prawie 2,5 tysiąca pacjentów opublikowanej przez Tremlett i wsp. [164], który stwierdził, że pacjenci z dłuższym czasem trwania choroby cechują się zmniejszonymi wskaźnikami nawrotów (około 17% co pięć lat, SE=2,6%).

W celu włączenia ww. informacji do modelu, wyjściowy wskaźnik rzutów został wybrany na podstawie średniej liczby lat od diagnozy stwardnienia rozsianego wśród pacjentów biorących udział w badaniach ULTIMATE na początku badania [60].



Uwzględnienie wskaźników rzutu choroby niezależnych od EDSS pozwala dodatkowo na łatwiejszą implementację wpływu analizowanych leków na ten wskaźnik. W przypadku zależnego od EDSS wskaźnika rzutów, analizowane leki wpływałyby na liczbę rzutów choroby w dwojaki sposób: pośrednio

poprzez zmniejszenie tempa progresji choroby do wyższych stanów EDSS oraz bezpośrednio poprzez globalny parametr określający redukcję ryzyka wystąpienia rzutów w badaniach klinicznych.

Z tego powodu, w analizie wrażliwości uwzględniono zależne od EDSS wskaźniki występowania rzutu określone na podstawie danych z badań Orme 2007 [127] oraz Patzold i Pocklington 1982 [165] (wariant „Orme 2007 [127], Patzold i Pocklington 1982 [165]: zależne od EDSS”) lub danych dla okrelizumabu [62] (wariant „Dane dla okrelizumabu [62]: zależne od EDSS”).

W niniejszym opracowaniu uwzględniono wszystkie rzuty choroby łącznie, niezależnie od stopnia ich nasilenia [61], [62], [63].

### **3.5.2. MODYFIKACJA NATURALNEGO PRZEBIEGU CHOROBY PO ZASTOSOWANIU LEKÓW**

#### **3.5.2.1. MACIERZ PRZEJŚĆ MIĘDZY STANAMI**

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

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

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

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

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

Stany zdrowia na przekątnej lub po lewej stronie przekątnej to stany odpowiadające za brak zmiany lub zmniejszenie stanu EDSS (brak progresji). Skorygowane prawdopodobieństwo braku progresji wynosiło

1 – *Skorygowane prawdopodobieństwo*. Tak określone skorygowane prawdopodobieństwo braku progresji jest redystrybuowane pomiędzy stanami w takich samych proporcjach jak w przypadku naturalnego przebiegu choroby.

W modelu uwzględniono wyniki meta-analizy sieciowej Samjoo 2023 [150] opisanej w Analizie klinicznej [41] (por. rozdział 2.4.). Uwzględnione dane przedstawiono poniżej.



W grupie wnioskowanej technologii macierz prawdopodobieństw przejść przypisana BSC została skorygowana przez HR dla porównania wnioskowanej technologii z BSC; w grupie komparatorów macierz prawdopodobieństw przejść przypisana BSC została skorygowana przez iloraz HR-u dla porównania ublituksymabu z BSC i HR-u dla porównania ublituksymabu z danym komparatorem.

Z wyjątkiem kładrybiny, która podawana jest łącznie przez 4 tygodnie z rocznym odstępem pomiędzy kolejnymi dwutygodniowymi terapiami, porównywane interwencje podawane są z częstotliwością od dobowej do 6-miesięcznej. Dostępne informacje na temat skuteczności klinicznej kładrybiny dotyczyły okresu dwóch lat obserwacji, czyli okresu maksymalnie rocznej obserwacji od ostatniej dawki kładrybiny (np. badanie CLARITY) [41]. Mając ograniczone informacje na temat długości okresu utrzymywania się efektu kładrybiny od ostatniego jej podawania, w ramach analizy podstawowej uwzględniono założenia analizy dla kładrybiny przedkładanej NICE [179], tj. utratę efektu kładrybiny do poziomu 75% od 5. roku leczenia oraz do poziomu 50% od 6. roku leczenia. W ramach analizy wrażliwości testowano brak tego efekt w przypadku kładrybiny. Oznacza to, że w przypadku kładrybiny HR przedstawiony powyżej dotyczył pierwszych 4 lat leczenia (od 5. roku wynosił 0,66, a od 6. roku – 0,77).

### 3.5.2.2. RZUTY CHOROBY

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

W grupie wnioskowanej technologii wykorzystano bezpośrednio RR dla porównania wnioskowanej technologii z BSC; w grupie komparatorów wskaźniki rzutów przypisane BSC zostały skorygowane przez iloraz RR-u dla porównania ublituksymabu z BSC i RR-u dla porównania ublituksymabu z danym komparatorem.

W modelu uwzględniono wyniki meta-analizy sieciowej Samjoo 2023 [150] opisanej w Analizie klinicznej [41] (por. rozdział 2.4.). Uwzględnione dane przedstawiono poniżej.

**Tabela 8. Wpływ leków na wskaźniki występowania rzutów choroby.**

Briumvi® vs	RR	95% LCI	95% UCI	Źródło
BSC				
Kesimpta®				
Ocrevus®				
Avonex®				
Rebif 44®				
Betaferon®				
Plegridy®				
Octan glatirameru				
Tecfidera®				
Teryflunomid				
Zeposia®				
Ponvory®				
Mavenclad®				

Analogicznie jak w przypadku HR wystąpienia progresji, RR występowania rzutów dla kladrybiny modyfikowano po 5. i 6. roku leczenia.

### **3.5.3. PODSTAWOWE ASPEKTY MODELOWANIA**

Model wykorzystywał algorytm stopniowego przejścia między stanami w każdym cyklu.

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

- kalkulacja rozmieszczenia pacjentów w stanach na początku cyklu;
- obliczenia śmiertelności pacjentów z poszczególnych stanów;
- obliczenia dotyczące dyskontynuacji leczenia (próg EDSS, inne przyczyny);
- zmiana obsadzenia stanów EDSS;
- korekta połowy cyklu oparta na metodzie tablic trwania życia.

#### **3.5.3.1. WEJŚCIOWA DYSTRYBUCJA PACJENTÓW W MODELU**

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

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

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

Mając na uwadze, iż w przypadku modelu nieuwzględniającego sekwencyjnego podawania leków, ryzyko dyskontynuacji może wpływać na wnioskowanie z analizy, tj. może promować leki związane z wysokim ryzykiem dyskontynuacji ze względu na istotne zmniejszenie kosztu całkowitego (przejście ze stanów związanych z wysokim kosztem terapii do stanów nie mających tego kosztu), w ramach analizy podstawowej uwzględniono takie same dla wszystkich leków ryzyko dyskontynuacji wynoszące 10% w 1. i 2. roku leczenia oraz 3% rocznie w kolejnych latach. Wariant ten był proponowany przez AOTMiT [80] i uwzględniany w analizie podstawowej lub analizach wrażliwości wielu późniejszych analizach przedkładanych AOTMiT (np. analizie dla natalizumabu [63]).

Nie są dostępne dowody potwierdzające istotną różnicę w ryzyku dyskontynuacji pomiędzy lekami stosowanymi w leczeniu RRMS [153]. Niemniej jednak w analizie wrażliwości uwzględniono potencjalnie



różne ryzyko dyskontynuacji określone na podstawie modelu dla ofatumumabu [61] i modelu dla natalizumabu [63].

Warianty dyskontynuacji oparte na uprzednich modelach [60], [63] wymagały uzupełnienia, ponieważ nie uwzględniały wszystkich interwencji. W tym celu wykorzystano wyniki badania [60] (względne ryzyko dyskontynuacji z każdej przyczyny dla ublituksymabu vs teryflunomid wynoszące 0,92; 95% CI: 0,64 – 1,31;  $p=0,628$ ; por. arkusz „Dane\_kliniczne” modelu) oraz założenia (ryzyko w grupie ozanimodu lub ponesimodu na poziomie tego ryzyka w grupie teryflunomidu; ryzyko w grupie kladrybiny na poziomie ryzyka w grupie ofatumumabu).

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

### **3.5.3.3. ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE**

W opracowaniu pominięto zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem porównywanych leków. Wyniki Analizy klinicznej [41] świadczą, że potencjalne różnice w profilu bezpieczeństwa porównywanych leków nie są istotne klinicznie lub nie mają istotnego wpływu na wyniki analizy ekonomicznej.

Potwierdzeniem powyższych aspektów są m.in. wyniki analiz ekonomicznych dla ofatumumabu [61] oraz natalizumabu [63]. W ramach tych analiz wykazano, że pominięcie kosztu zdarzeń niepożądanych i ich wpływu na jakość życia praktycznie nie ma wpływu na wysokość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności.

### **3.5.3.4. RYZYKO ZGONU**

Ryzyko zgonu pacjentów z analizowanej populacji modelowana była na podstawie zależnych od wieku i płci prawdopodobieństw zgonu osób z populacji ogólnej w 2022 roku [141], skorygowanych o specyficzne dla pacjentów ze stwardnieniem rozsianym współczynniki wzrostu ryzyka zgonu określone w ramach dwóch wariantów: ogólnego względnego ryzyka zgonu dla wszystkich pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (analiza wrażliwości) lub względnego ryzyka zgonu zależnego od poziomu niepełnosprawności ocenianego wg EDSS (analiza podstawowa).

Dane dotyczące osób z populacji generalnej przedstawiono poniżej.

**Tabela 9. Bazowe prawdopodobieństwo zgonu [141].**

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu		
	Mężczyźni	Kobiety	łącznie
[Redacted data]			

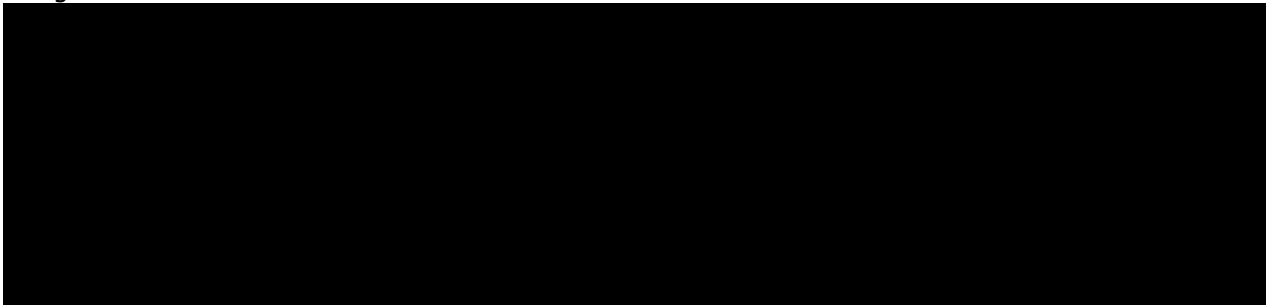
Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu		
	Mężczyźni	Kobiety	łącznie

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu		
	Mężczyźni	Kobiety	łącznie

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

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

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



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

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

**Tabela 10. Zależne od stopnia niepełnosprawności względne ryzyko zgonu [161].**

Postać choroby	Obserwowana liczba zgonów	Oczekiwana liczba zgonów	SMR	95%CI <sup>*</sup>

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

Ww. dane zostały interpolowane na wszystkie rozpatrywane w analizie poziomy niepełnosprawności. Przeprowadzono regresję wielomianową stopnia 3, na podstawie której ustalono, że względne ryzyko zgonu pacjenta ze stwardnieniem rozsianym cechują się zależnością od stopnia niepełnosprawności pod postacią:  $HR_{EDSS} = 0,0219 \cdot EDSS^3 - 0,1972 \cdot EDSS^2 + 0,6069 \cdot EDSS + 1$ .

**Tabela 11. Zależny od EDSS względny hazard wystąpienia zgonu. Na podstawie [161]. SE dla zlogarytmowanego HR-u równe 0,1.**

EDSS=	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9

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

### 3.5.3.5. DYSKONTYNUACJA Z PRZYCZYŃ OSIĄGNIĘCIA PROGU EDSS DLA LECZENIA

Po przejściu do nowych stanów Markowa pacjenci, którzy osiągnęli próg EDSS umożliwiający przerwanie leczenia przechodzą do modułu obliczeniowego uwzględniającego stosowanie u nich wyłącznie najlepszej opieki wspomagającej. Jak wspomniano w rozdziale 2.2. w niniejszym opracowaniu uwzględniono próg EDSS dla leczenia wynoszący 7, zgodnie z zapisami programu B.29. [37]. W analizie wrażliwości rozpatrywano pominięcie tego progu lub jego wzrost do EDSS z zakresu od 5 do 9 (brak progu).

### 3.5.4. WAGI UŻYTECZNOŚCI

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

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

Dodatkowo, wagi te uwzględniać mogą utratę jakości życia wśród opiekunów (wariant testowany tylko w analizie wrażliwości wg danych z badania [125] wykorzystanego w niektórych wariantach analizy dla ofatumumabu [61] czy badania [168] wykorzystanego w niektórych wariantach analizy dla natalizumabu [63]).

W analizie podstawowej uwzględniono wyniki badania Orme 2007 [127] przeprowadzonego wśród pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią choroby. Uwzględniono zależną od EDSS wagę użyteczności (tabela poniżej) oraz korektę wynikającą z płci pacjenta (+0,017 wśród mężczyzn, SE=0,012) i czasu jaki upłynął od diagnozy (+0,002 na rok; SE=0,0005)

**Tabela 12. Zależne od EDSS wagi użyteczności.**

EDSS	Waga użyteczności	SE

W modelu zamieszczono dodatkowo zestawy danych wag użyteczności pochodzące z badania [134], badania Selmaj 2018 [81] i danych z badań OPERA [62] uzupełnionych danymi z badania Orme 2007 [127]. Niemniej jednak tylko w analizie podstawowej uwzględniono wyniki analizy skorygowanej o potencjalne czynniki zakłócające (oceniono wpływ zmiany samego stanu EDSS przy pominięciu wpływu innych czynników).

Wpływ rzutu choroby określono na podstawie danych z badania Orme 2007 [127]. Dane raportowane w publikacji dla jednorocznego okresu uwzględniono jako utratę użyteczności w danym cyklu (-0,0710; SE=0,0032).

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

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

Z tego również powodu w analizie podstawowej nie uwzględniono jedynych pełnych danych dotyczących wag użyteczności z populacji polskiej – badania Selmaj 2017 [81]. Dane te dotyczą wag użyteczności poszczególnych grup pacjentów różniących się stanem EDSS, bez korekty względem znanych czynników zakłócających (np. wiek, płeć, czas od diagnozy). Dane te zostały uwzględnione wyłącznie w analizie wrażliwości.

### 3.5.5. DODATKOWE INFORMACJE

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

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

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

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

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

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

### 3.6. OCENA KOSZTÓW

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

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

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

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

Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów:

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

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

Dane kosztowe zebrano w lipcu 2024 roku i zaktualizowano w lutym 2025 roku (data odcięcia: 10 lutego 2025).

Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ i ich załącznikach [70], [71], [83]-[89].

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.) [30] oraz koszt leków zgodny z obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wchodzącym w życie z dniem 1 stycznia 2025 roku [37].



Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach:

- wariant bez RSS uwzględniający sugerowaną do Wykazu cenę wnioskowanej technologii oraz
- wariant z RSS [REDACTED]

Koszt leków refundowanych w Polsce określono na poziomie: średniego kosztu w Polsce w listopadzie 2024 roku [46] lub średniego kosztu w I połowie 2024 roku [180], [181] w przypadku leków szpitalnych oraz aktualnych cen wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] w przypadku leków nabywanych w aptece.

W opracowaniu uwzględniono dwa algorytmy oceny kosztów:

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

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

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

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

### 3.6.1. ZASOBY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

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

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

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

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

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych:

- koszt stosowania porównywanych leków;
- koszt podania/wydania pacjentowi leku w ramach programu B.29.;
- koszt świadczeń diagnostycznych związanych z realizacją analizowanego programu lekowego;
- koszt opieki wspomagającej;
- koszt leczenia rzutu choroby;
- koszt leczenia działań niepożądanych.

#### 3.6.1.1. OCENA KOSZTU NA PODSTAWIE ZUŻYCIA ZASOBÓW

W Polsce nie są publikowane szczegółowe informacje na temat kosztu punktu rozliczeniowego między świadczeniodawcami a NFZ. Tym samym w opracowaniu uwzględniono koszt punktu określony na podstawie informacji dotyczących świadczeniodawców o najwyższym kontrakcie na dany zakres świadczeń w 2024 roku (dane z Informatora o umowach NFZ, <https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/>). Uwzględnione koszty przedstawiono poniżej.

Tabela 13. Koszt punktu produktów rozliczeniowych.

	Koszt punktu	Kod rozliczeniowy
<b>AOS, 02.1220.001.02 (neurologia)</b>	1,79 PLN	02.1220.001.02 świadczenia w zakresie neurologii
<b>5.11.02.9000020</b>	1,84 PLN	05.2300.022.02 rehabilitacja ogólnoustrojowa w ośrodku/oddziale dziennym
<b>5.11.02.9100034 (RNPS01)</b>	2,39 PLN	05.4306.300.02 rehabilitacja neurologiczna
<b>programy lekowe (03.0000.329.02)</b>	1,77 PLN	03.0000.329.02
<b>JGP (hospitalizacje, neurologia)</b>	1,77 PLN	02.1220.001.02 świadczenia w zakresie neurologii

Mając na uwadze, iż przeprowadzono szeroką analizę wrażliwości dla wszystkich danych kosztowych, testując ich wpływ na wyniki w bardzo szerokim zakresie ( $\pm 100\%$  wartości podstawowej, tj. od 0 PLN do dwukrotnie wyższej kwoty niż w analizie podstawowej), nie przeprowadzono dodatkowo analiz wrażliwości dla kosztu punktu dla poszczególnych zakresów świadczeń.

Wycenę uwzględnionych świadczeń medycznych zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 14. Świadczenia medyczne uwzględnione w niniejszym opracowaniu (wariant analizy podstawowej lub wariant analizy wrażliwości).**

Kod produktu (grupa)	Nazwa świadczenia	Koszt uwzględniony (NFZ)	Źródło
<b>5.30.00.0000011</b>	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	78,76 PLN	[83]
<b>5.30.00.0000031</b>	W31 Porada udzielana w miejscu pobytu świadczeniobiorcy	146,78 PLN	
<b>5.11.02.9000020</b>	Rehabilitacja ogólnoustrojowa w ośrodku/oddziale dziennym – osobodzień w rehabilitacji ogólnoustrojowej w ośrodku/oddziale dziennym	141,68 PLN	[84]
<b>5.11.02.9100034 (RNPS01)</b>	Rehabilitacja neurologiczna przewlekła w szpitalu	262,90 PLN	[85]
<b>14.2142.026.04</b>	Świadczenia w pielęgniarstwie w opiece długoterminowej domowej – osobodzień	27,38 PLN	[86] i informator o umowach NFZ
-	Świadczenie transportu sanitarnego „dalekiego” w POZ – przewóz na odległość (tam i z powrotem) 121 - 400 km	341,31 PLN	[87]
<b>5.08.07.0000001/ 5.08.07.0000003</b>	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu/ hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	861,49 PLN	[70]
<b>5.08.07.0000004</b>	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	191,44 PLN	
<b>5.08.08.0000036</b>	Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego	2 957,67 PLN	[71]
<b>5.51.01.0001036 (A36)</b>	Choroby demielinizacyjne	6 903,00 PLN	[89]

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

**Tabela 15. Koszty jednostkowe związane z podawaniem leków uwzględnionych w opracowaniu [37], [38], [152].**

Produkt / substancja	Jednostka	Koszt jednostkowy (PLN)	
		Płatnik publiczny	Świadczeniobiorca
<b>Methylprednisolonum 1g</b>	1 opakowanie	85,56 PLN	6,40 PLN
<b>fematydyna</b>	1 opakowanie	0 PLN*	13,54 PLN
<b>Oxybutyninum</b>	1 DDD [33]	0,6175 PLN	Nie dotyczy**

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

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

Uwzględnione w opracowaniu ceny, limity finansowania oraz kwoty refundacji NFZ i odpłatności świadczeniobiorców za leki stosowane w terapii rozpatrywanych stanów klinicznych (leków, których ceny wykorzystano do kalkulacji kosztu przedstawionego w tabeli powyżej), przedstawiono w arkuszu „Koszt\_jedn” modelu dołączonego do opracowania. W obliczeniach kosztów jednostkowych leków uwzględniono informacje dotyczące sprzedaży poszczególnych produktów w okresie styczeń-listopad 2024 roku [152].

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

Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez Ministerstwo Finansów PKB w 2024 roku jest prognozowany na 3691,5 mld PLN z przeciętną liczbą osób zatrudnionych w tym okresie wynoszącą 11 140 tys. osób [90].

PKB na jednego pracującego wyniosło więc 333 373 PLN.

Uwzględniając dodatkowo korektę produkcji krańcowej (0,65) określono koszt jednostkowy utraty produktywności w płatnej pracy wynoszący 215 393 PLN na jednego pracującego na rok, co przekłada się na utratę 107,27 PLN za godzinę pracy (przy uwzględnieniu 251 dni pracujących w roku po 8 godzin dziennie) lub 858,14 PLN za dzień pracy [90].

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

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

Założono, że koszt jednej godziny opieki nieformalnej wynosić będzie 13,69 PLN (koszt osobodnia świadczenia pielęgnarskiej opieki długoterminowej zakładający dwugodzinną opiekę pielęgnarki nad pacjentem w danym dniu).

Przed wszystkim ze względu na ww. założenie (opieka pielęgnarska była raportowana oddzielnie w [77]) wariant oceny kosztów opieki wspomagającej z perspektywy społecznej oparty na wynikach badania Orlewska 2005 [77] został uwzględniony w ramach analizy wrażliwości.

### 3.6.1.2. UWZGLĘDNIENIE OPUBLIKOWANYCH DANYCH KOSZTOWYCH

W przypadku oceny kosztów uwzględniającej opublikowane informacje przeprowadzono aktualizację raportowanych danych z uwzględnieniem wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) – raportowane dane zaktualizowano do cen obserwowanych w 2024 roku zgodnie z informacjami z GUS [144].

Uwzględnione CPI przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 16. Uwzględnione w opracowaniu wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) wg GUS.**

Okres	CPI [144]
2023	111,4%
2022	114,4%
2021	105,1%
2020	103,4%
2019	102,3%
2018	101,6%
2017	102,0%
2016	99,4%
2015	99,1%
2014	100,0%
2013	100,9%
2012	103,7%
2011	104,3%
2010	102,6%
2009	103,5%
2008	104,2%
2007	102,5%
2006	101,0%

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

### 3.6.2. KOSZT ANALIZOWANYCH TECHNOLOGII LEKOWYCH

W analizie uwzględniono sugerowany sposób finansowania wnioskowanej technologii oraz sugerowaną do Wykazu cenę zbytu netto na poziomie [REDACTED] za opakowanie zawierające 1 fiolkę o objętości 6 ml (150 mg ublituksymabu).

W opracowaniu uwzględniono również sugerowane porozumienie podziału ryzyka (RSS) [REDACTED]

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i z pominięciem proponowanego RSS dla wnioskowanej technologii. [REDACTED]

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

**Tabela 17. Kalkulacja cen i limitu produktu Briumvi®. Wartości zaokrąglone.**

	Bez RSS	Z RSS
<b>Grupa limitowa</b>	Nowa grupa limitowa	
<b>Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy</b>	Bezpłatne (0%)	
<b>Cena zbytu netto*</b>	[REDACTED]	
<b>Urzędowa cena zbytu (VAT 8%)</b>	[REDACTED]	
<b>Cena hurtowa brutto (6% marża hurtowa, od 0,50 PLN do 2 000 PLN)</b>	[REDACTED]	
<b>Limit finansowania</b>	[REDACTED]	
<b>Kwota refundacji NFZ</b>	[REDACTED]	
<b>Odpłatność świadczeniobiorcy</b>	0 PLN	0 PLN

W opracowaniu uwzględniono koszt wnioskowanej technologii na poziomie ceny hurtowej brutto [REDACTED] (wariant bez RSS) i RSS [REDACTED]

Koszt opcjonalnych technologii refundowanych przedstawiono poniżej.

**Tabela 18. Koszt leków refundowanych z perspektywy płatnika publicznego.**

Lek	Cena opakowania lub 1 tabletki (Mavenclad®)	Źródło
<b>Dimethylis fumaras 120 (Tecfidera)</b>	242,89 PLN/opak.	I poł. 2024 roku [180], [181]
<b>Dimethylis fumaras 240 (Tecfidera)</b>	1 943,15 PLN/opak.	I poł. 2024 roku [180], [181]
<b>Teriflunomidum</b>	753,12 PLN/opak.	listopad 2024 [46]

Lek	Cena opakowania lub 1 tabletki (Mavenclad®)	Źródło
<b>Glatirameri acetas (Copaxone, Remurel; 20 lub 40 mg/l)*</b>	590,27 PLN/opak.	listopad 2024 [46]
<b>Interferonum beta-1a (Avonex)</b>	1 852,34 PLN/opak.	I poł. 2024 roku [180], [181]
<b>Interferonum beta-1a (Rebif 44)</b>	2 100,32 PLN/opak.	I poł. 2024 roku [180], [181]
<b>Interferonum beta-1b (Betaferon)</b>	1 988,89 PLN/opak.	I poł. 2024 roku [180], [181]
<b>Ocrelizumabum (Ocrevus)</b>	15 061,74 PLN/opak.	I poł. 2024 roku [180], [181]
<b>Ponesimodum, 2wks</b>	392,43 PLN/opak.	I poł. 2024 roku [180], [181]
<b>Ponesimodum</b>	2 647,70 PLN/opak.	I poł. 2024 roku [180], [181]
<b>Ozanimodum, 1 wk</b>	163,53 PLN/opak.	I poł. 2024 roku [180], [181]
<b>Ozanimodum</b>	1 831,54 PLN/opak.	I poł. 2024 roku [180], [181]
<b>Cladribinum (Mavenclad)</b>	6 869,27 PLN za tabl.	I poł. 2024 roku [180], [181]
<b>Peginterferonum beta-1a (Plegridy) 63 µg; 94 µg</b>	1 198,58 PLN/opak.	I poł. 2024 roku [180], [181]
<b>Ofatumumabum</b>	2 088,52 PLN/opak.	I poł. 2024 roku [180], [181]
<b>Peginterferonum beta-1a (Plegridy) 125 µg</b>	1 908,56 PLN/opak.	I poł. 2024 roku [180], [181]

Kalkulacji rocznego kosztu stosowania leków dokonano na podstawie ilorazu liczby dni w roku oraz okresu terapii jednym opakowaniem zgodnie z zalecanym dawkowaniem, przy założeniu 100% adherencji pacjenta do zalecanego leczenia (por. informacje w rozdziale 2.2.). W przypadku wnioskowanej technologii uwzględniono zużycie 10 opakowań leku w pierwszym roku oraz 6 opakowań każdego kolejnego roku.

Określone na podstawie ww. danych roczne koszty wnioskowanej technologii i leków stosowanych w I linii leczenia w programie B.29. przedstawiono poniżej.

**Tabela 19. Roczne koszty porównywanych leków.**

Lek	Rok 1	Rok 2	Rok 3+

Szczegóły obliczeń w arkuszach: „Koszt\_jedn” i „Koszt\_program” modelu dołączonego do opracowania.

### 3.6.3. KOSZT PODAWANIA LEKÓW I MONITOROWANIA CHOROBY

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

Przeprowadzono przeszukanie portalu <https://bipold.aotm.gov.pl/> w celu identyfikacji analiz ekonomicznych dla leków stosowanych u chorych na stwardnienie rozsiane. Kryteria włączenia obejmowały: wskazanie do stosowania (stwardnienie rozsiane) oraz uwzględnione leki (co najmniej jeden z leków stosowanych w programie B.29. lub programie B.46., realizowanym do 2022 roku; w analizie uwzględniono leki różniące się drogą podawania, np. i.v. vs s.c. lub i.v. vs p.o.).

Zidentyfikowano 10 analiz ekonomicznych [61], [62], [63], [64], [65], [66], [67], [68], [69], [73].

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

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

- większość analiz (tj. [61], [63], [65], [66], [67], [69]) uwzględniała koszt podawania leków dożylnych na poziomie kosztu świadczenia 5.08.07.0000001 „hospitalizacja związana z wykonaniem programu” (486,72 pkt [70]);
- jedna analiza [64] zakładała koszt podawania natalizumabu i.v. na poziomie kosztu świadczenia 5.08.07.0000004 „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (108,16 pkt [70]), testując jednocześnie wariant z wyższym kosztem (na poziomie kosztu świadczenia 5.08.07.0000001 „hospitalizacja związana z wykonaniem programu”) w analizie wrażliwości;
- jedna analiza [68] uwzględniała koszt podawania natalizumabu i.v. na poziomie kosztu świadczeń 5.08.07.0000001 „hospitalizacja związana z wykonaniem programu” (486,72 pkt [70]) oraz 5.08.07.0000004 „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (z równymi udziałami – po 50%).

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

Koszt administracji leków podawanych drogą doustną, domięśniową lub podskórną ustalono na poziomie kosztu świadczenia 5.08.07.0000004 „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z



wykonaniem programu” (108,16 pkt [70]) z częstotliwością uwzględniającą okres trwania leczenia z wykorzystaniem jednego opakowania danego leku.

Na uwagę zasługuje fakt, że **w przeciwieństwie do refundowanych przeciwciał anti-CD20 (ofatumumabu i okrelizumabu) stosowanie wnioskowanej technologii wymaga podawania trwającego tylko jedną godzinę (2. i kolejne podania), nie wymaga monitorowania pacjenta (3. i kolejne podania) i wymaga premedykacji dostarczonej dowolną drogą (dożylnie, doustnie lub podskórnice)** [143]. Niemniej jednak w opracowaniu uwzględniono koszt podawania wnioskowanej technologii na takim samym poziomie jak koszt podawania okrelizumabu. Jest to konserwatywne podejście, które z wysokim prawdopodobieństwem zawyża koszty podawania wnioskowanej technologii – w praktyce wysoce prawdopodobna jest sytuacja, że od 2. lub 3. podania wnioskowanej technologii świadczeniodawca będzie wykazywał tańsze produkty rozliczeniowe związane z podawaniem analizowanego leku (godzinna infuzja bez okresu monitorowania raczej nie będzie rozliczana w ramach hospitalizacji jednodniowej).

Liczba świadczeń oraz ich koszt jednostkowy zostały przedstawiona poniżej.

**Tabela 20. Zużycie świadczeń towarzyszących realizacji programu lekowego B.29.**

	1. rok	2. rok	3+ rok	droga podania	Koszt jednostkowy
<b>Wnioskowana technologia</b>	4,00	2,00	2,00	i.v.	861,49 PLN
<b>Kesimpta®</b>	15,00	12,00	12,00	s.c.	191,44 PLN
<b>Tecfidera®</b>	13,79	13,04	13,04	p.o.	191,44 PLN
<b>ozanimod</b>	13,79	13,04	13,04	p.o.	191,44 PLN
<b>Teryflunomid</b>	13,04	13,04	13,04	p.o.	191,44 PLN
<b>Ponesimod</b>	13,54	13,04	13,04	p.o.	191,44 PLN
<b>Octan glatirameru</b>	13,04	13,04	13,04	s.c.	191,44 PLN
<b>Avonex®</b>	13,04	13,04	13,04	i.m.	191,44 PLN
<b>Rebif 44®</b>	13,04	13,04	13,04	s.c.	191,44 PLN
<b>Betaferon®</b>	12,18	12,18	12,18	s.c.	191,44 PLN
<b>Ocrevus®</b>	3,00	2,00	2,00	i.v.	861,49 PLN
<b>Mavenclad®</b>	12,00	12,00	0,00	p.o.	191,44 PLN
<b>Plegridy®</b>	13,04	13,04	13,04	s.c.	191,44 PLN

Koszt monitorowania leczenia określono na podstawie kosztu świadczenia 5.08.08.0000036 [71].

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

**Tabela 21. Sumaryczne koszty realizacji leczenia I linii programu B.29. w Polsce.**

Lek	Podawanie, Rok 1	Podawanie, Rok 2	Podawanie, Rok 3+	Monitorowanie, na rok
<b>Briumvi®, bez RSS</b>	3 445,98 PLN	1 722,99 PLN	1 722,99 PLN	2 957,67 PLN
<b>Briumvi®, z RSS</b>	3 445,98 PLN	1 722,99 PLN	1 722,99 PLN	2 957,67 PLN
<b>Kesimpta®</b>	2 871,65 PLN	2 297,32 PLN	2 297,32 PLN	2 957,67 PLN
<b>Ocrevus®</b>	2 584,48 PLN	1 722,99 PLN	1 722,99 PLN	2 957,67 PLN
<b>Avonex®</b>	2 497,31 PLN	2 497,31 PLN	2 497,31 PLN	2 957,67 PLN
<b>Rebif 44®</b>	2 497,31 PLN	2 497,31 PLN	2 497,31 PLN	2 957,67 PLN
<b>Betaferon®</b>	2 330,82 PLN	2 330,82 PLN	2 330,82 PLN	2 957,67 PLN
<b>Plegridy®</b>	2 497,31 PLN	2 497,31 PLN	2 497,31 PLN	2 957,67 PLN
<b>Octan glatirameru</b>	2 497,31 PLN	2 497,31 PLN	2 497,31 PLN	2 957,67 PLN
<b>Tecfidera®</b>	2 640,89 PLN	2 497,31 PLN	2 497,31 PLN	2 957,67 PLN
<b>Teryflunomid</b>	2 497,31 PLN	2 497,31 PLN	2 497,31 PLN	2 957,67 PLN
<b>Zeposia®</b>	2 640,89 PLN	2 497,31 PLN	2 497,31 PLN	2 957,67 PLN
<b>Ponvory®</b>	2 593,03 PLN	2 497,31 PLN	2 497,31 PLN	2 957,67 PLN
<b>Mavenclad®</b>	4 020,31 PLN	4 020,31 PLN	0,00 PLN	2 957,67 PLN

Szczegóły obliczeń przedstawiono w arkuszu „Koszt\_program” modelu dołączonego do opracowania.

### 3.6.4. KOSZT OPIEKI STANDARDOWEJ

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

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

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

Wszystkie uwzględnione w opracowaniu źródła informacji stanowiły podstawę oceny kosztów leczenia wspomagającego we wszystkich analizach ekonomicznych przedłożonych AOTMiT (por. m.in. [61], [62], [63], [80], [82], [167]).

Wybrane informacje z ww. źródeł przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 22. Wybrane wyniki uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji na temat kosztu leczenia wspomagającego pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Polsce.**

Badanie	Rok kosztów	Perspektywa	EDSS	Koszt w okresie obserwacji (PLN)*	Roczny koszt (2024 PLN)**
Orlewska 2005 [77]; prospektywne badanie 148 pacjentów z Polski	2005	NFZ i świadczeniobiorca	<3,5	4 069,00	17 657,04 PLN
			4,0–6,0	5 399,00	23 428,45 PLN
			>6,5	6 010,00	26 079,82 PLN
		Społeczna	<3,5	10 954,00	47 533,84 PLN
			4,0–6,0	15 603,00	67 707,73 PLN
			>6,5	18 464,00	80 122,77 PLN
Szmurło 2014 [78]; ocena kosztów przy uwzględnieniu zużycia zasobów obserwowanego w Czechach [79]	2012	NFZ***	0–0,5	1 968,00	2 871,97 PLN
			1–1,5	2 398,50	3 500,22 PLN
			2–2,5	2 689,60	3 925,03 PLN
			3–3,5	3 202,10	4 672,94 PLN
			4–4,5	4 231,20	6 174,74 PLN
			5–5,5	3 398,90	4 960,14 PLN
			6–6,5	6 191,00	9 034,75 PLN
			7–7,5	17 035,50	24 860,51 PLN
			8–8,5	24 046,50	35 091,91 PLN
		9–9,5	31 795,50	46 400,31 PLN	
		Społeczna***	0–0,5	6 174,60	<b>6 138,84 PLN</b>
			1–1,5	9 852,30	<b>10 877,60 PLN</b>
			2–2,5	17 002,70	<b>20 887,62 PLN</b>
			3–3,5	32 369,50	<b>42 565,03 PLN</b>
			4–4,5	43 275,50	<b>56 978,74 PLN</b>
			5–5,5	46 682,60	<b>63 165,45 PLN</b>
			6–6,5	52 955,60	<b>68 245,25 PLN</b>
			7–7,5	76 776,60	<b>87 182,32 PLN</b>
8–8,5	88 314,00		<b>93 787,85 PLN</b>		
9–9,5	109 843,10	<b>113 897,64 PLN</b>			
AOTMiT & SchARR 2007 [80]; wtórna analiza danych z badania Orlewska 2005 (regresja liniowa)	2006	NFZ	-	2717,94 + 524,37 x EDSS	4865,61 + 938,72 x EDSS
		NFZ i świadczeniobiorca	-	8023,24 + 1123,41 x EDSS	14363,07 + 2011,11 x EDSS
		Świadczeniobiorca	-	5305,3 + 599,04 x EDSS	9497,46 + 1072,39 x EDSS
AOTMiT 2012 [82]; wtórna analiza danych z badania Orlewska 2005 (regresja liniowa)	2012	Społeczna	-	19265,91 + 2163,33 x EDSS	28115,43 + 3157,02 x EDSS
Selmaj [81]: badanie 411	2015	Koszty bezpośrednie: NFZ i/lub pacjent	0-3	7 895,00 PLN	11 522,39 PLN
			4-6,5	13 915,00 PLN	20 308,30 PLN
			>6,5	15 250,00 PLN	22 256,67 PLN

Badanie	Rok kosztów	Perspektywa	EDSS	Koszt w okresie obserwacji (PLN)*	Roczny koszt (2024 PLN)**
pacjentów z Polski		Koszty pośrednie	0 -3	8 067,00 PLN	11 773,41 PLN
			4 - 6,5	29 498,00 PLN	43 050,97 PLN
			> 6,5	60 541,00 PLN	88 356,80 PLN
Selmaj 81] prezentowane w [69]	2015	NFZ	0-0.5	4 673,00 PLN	6 820,03 PLN
			1-1.5	7 121,00 PLN	10 392,77 PLN
			2-2.5	6 453,00 PLN	9 417,86 PLN
			3-3.5	8 037,12 PLN	11 729,81 PLN
			4-4.5	11 108,16 PLN	16 211,85 PLN
			5-5.5	11 744,46 PLN	17 140,50 PLN
			6-6.5	10 772,40 PLN	15 721,82 PLN
			7-7.5	7 187,70 PLN	10 490,12 PLN
			8-8.5	6 764,76 PLN	9 872,86 PLN
			9-9.5	12 076,29 PLN	17 624,79 PLN
		Pacjenci	0-0.5	0,00 PLN	0,00 PLN
			1-1.5	0,00 PLN	0,00 PLN
			2-2.5	0,00 PLN	0,00 PLN
			3-3.5	1 530,88 PLN	2 234,25 PLN
			4-4.5	462,84 PLN	675,49 PLN
			5-5.5	1 161,54 PLN	1 695,21 PLN
			6-6.5	687,60 PLN	1 003,52 PLN
			7-7.5	378,30 PLN	552,11 PLN
			8-8.5	2 136,24 PLN	3 117,74 PLN
			9-9.5	2 832,71 PLN	4 134,21 PLN
		Dodatkowe koszty z perspektywy społecznej	0-0.5	668,00 PLN	974,92 PLN
			1-1.5	4 673,00 PLN	6 820,03 PLN
			2-2.5	7 121,00 PLN	10 392,77 PLN
			3-3.5	18 470,00 PLN	26 956,11 PLN
			4-4.5	23 144,00 PLN	33 777,60 PLN
			5-5.5	26 481,00 PLN	38 647,80 PLN
			6-6.5	45 508,00 PLN	66 416,83 PLN
			7-7.5	54 520,00 PLN	79 569,42 PLN
			8-8.5	72 100,00 PLN	105 226,62 PLN
			9-9.5	125 953,00 PLN	183 822,59 PLN

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

\*\* skonwertowany przy uwzględnieniu CPI;

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

### 3.6.4.1. PERSPEKTYWA PŁATNIKA PUBLICZNEGO

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

- wariantu uwzględniającego zużycie zasobów raportowane przez Orlewską i wsp. 2005 [77] przy uwzględnieniu aktualnych kosztów jednostkowych;

- wariantu uwzględniającego raportowane w [69] koszty z badania Selmaj 2017 [81] (koszty zaktualizowano do cen obowiązujących w 2024 roku; por. Tabela 22.);
- wariantu uwzględniającego raportowane przez Szmurło i wsp., 2014 [78] koszty określone na podstawie zużycia zasobów medycznych w warunkach czeskich (koszty z perspektywy NFZ po wyodrębnieniu kosztu stosowania leków zaktualizowano do cen obowiązujących w 2024 roku; por. Tabela 22.).

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

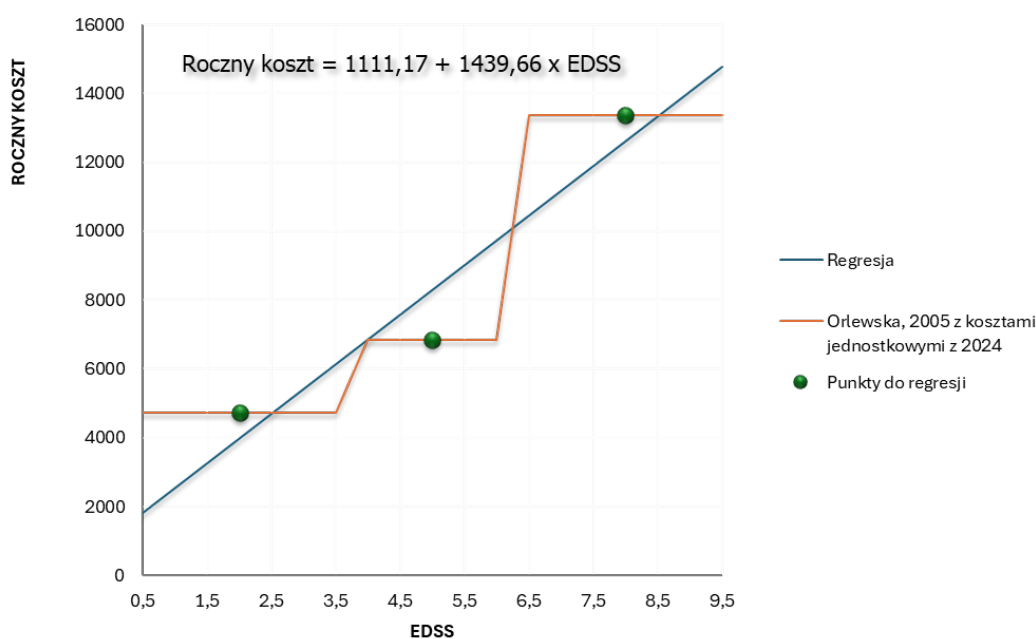
- koszt godziny rehabilitacji został określony na podstawie kosztu świadczenia 5.11.02.9000020 (osobodzień w rehabilitacji ogólnoustrojowej w ośrodku/oddziale dziennym) przy założeniu przeprowadzania średnio 5 godzin rehabilitacji dziennie (minimum 3 godziny);
- hospitalizacja w oddziale neurologicznym została wykluczona ze względu na fakt, iż z wysokim prawdopodobieństwem dotyczy leczenia rzutu choroby, którego koszt został oceniony oddzielnie;
- przy braku szczegółowych informacji na temat powodów hospitalizacji i w jakim oddziale przebywa pacjent założono, że wszystkie hospitalizacje w oddziale innym niż neurologiczny rozliczane będą jak hospitalizacja w oddziale rehabilitacyjnym (5.11.02.9100034, RNPS01 [86]);
- wszystkie porady opieki ambulatoryjnej odbywają się w ramach grupy W11 [83];
- wykluczono domowe wizyty lekarza POZ i prywatne wizyty (50%), zakładając, że 50% wizyt domowych lekarza (neurologa) rozlicza się w ramach grupy W31 [83];
- uwzględniono wyłącznie koszt stosowania *oxybutyninum* (roczny koszt w dawce na poziomie DDD [33]) pomijając baklofen (niskie wykorzystanie w chwili obecnej, brak refundacji postaci doustnych) i steroidy stosowane zazwyczaj w leczeniu rzutów choroby;
- nie uwzględniono kosztu badań diagnostycznych i testów laboratoryjnych, gdyż prawdopodobnie są one rozliczane w ramach porad ambulatoryjnych (świadczenia W11 uwzględnionego powyżej);
- koszt opieki pielęgniarki ustalono na poziomie kosztu świadczenia w pielęgniarskiej opiece długoterminowej domowej przy uwzględnieniu średniego czasu pielęgniarki przeznaczonego na opiekę nad chorym wynoszącego 2 godziny dziennie [86];
- koszt transportu pacjenta do ośrodka medycznego określono w oparciu o roczny ryczałt za przewóz w ramach świadczenia transportu sanitarnego „dalekiego” w POZ – przewóz na odległość (tam i z powrotem) 121 - 400 km.

**Tabela 23. Ocena kosztu leczenia wspomagającego stwardnienia rozsianego z perspektywy płatnika publicznego przy uwzględnieniu zasobów raportowanych w [77].**

Kategoria / jednostka	EDSS <3,5	EDSS 4-6	EDSS >6,5	Koszt jednostkowy
<b>1. Rehabilitacja</b>				
godzina/pacjent/miesiąc	7,19	9,05	9,4	28,34 PLN
<b>2. Hospitalizacja</b>				
dzień/pacjent/miesiąc	0,75	1,25	1,75	-
w innych oddziałach niż neurologiczny, %	29%	48%	74%	-
w oddziale rehabilitacyjnym, %	20%	36%	65%	-
w oddziale neurologicznym, dzień/pacjent/miesiąc	0,53	0,65	0,46	-
w oddziale rehabilitacyjnym, dzień/pacjent/miesiąc	0,15	0,45	1,14	-
w innych oddziale, dzień/pacjent/miesiąc	0,07	0,15	0,16	-
w innym oddziale niż neurologiczny, dzień/pacjent/miesiąc	0,22	0,60	1,30	262,90 PLN
<b>3. Ambulatoryjne wizyty lekarskie</b>				
% użytkowników	74%	77%	83%	-
liczba/użytkownik/miesiąc (mediana)	1,20	1,20	0,80	-
liczba/pacjent/miesiąc	0,89	0,92	0,66	78,76 PLN
<b>4. Domowe wizyty lekarski</b>				
% użytkowników	32%	34%	51%	-
liczba/użytkownik/miesiąc (mediana)	0,50	1,00	2,10	-
liczba/pacjent/miesiąc	0,16	0,34	1,07	73,39 PLN
<b>5. Leki</b>				
oxybutynium	88%	95%	97%	225,54 PLN
baklofen	0%	95%	97%	-
steroidy	15,8%	27,6%	8,6%	-
<b>6. Pomoc społeczna i płatna opieka domowa</b>				
godzina/miesiąc/pacjent	2,5	3,0	26,1	13,69 PLN
<b>7. Badania diagnostyczne i testy laboratoryjne</b>				
% użytkowników	42%	34%	40%	-
liczba/użytkownik/miesiąc	0,60	0,60	0,60	-
liczba/pacjent/miesiąc	0,25	0,20	0,24	-
<b>8. Transport</b>				
% użytkowników	77%	82%	80%	341,31 PLN
km/użytkownik/miesiąc, mediana	21,0	37,5	31,5	-
km/użytkownik/miesiąc, średnia		50,0		-
<b>Podsumowanie oceny kosztu rocznego, w PLN</b>				
1. Rehabilitacja	2 444,83 PLN	3 077,29 PLN	3 196,30 PLN	-
2. Hospitalizacja	686,17 PLN	1 892,88 PLN	4 085,47 PLN	-
3. Ambulatoryjne wizyty lekarskie	839,27 PLN	873,29 PLN	627,56 PLN	-
4. Domowe wizyty lekarski	140,91 PLN	299,43 PLN	943,21 PLN	-
5. Leki	198,48 PLN	214,27 PLN	218,78 PLN	-
6. Pomoc społeczna i płatna opieka domowa	410,63 PLN	492,75 PLN	4 286,93 PLN	-

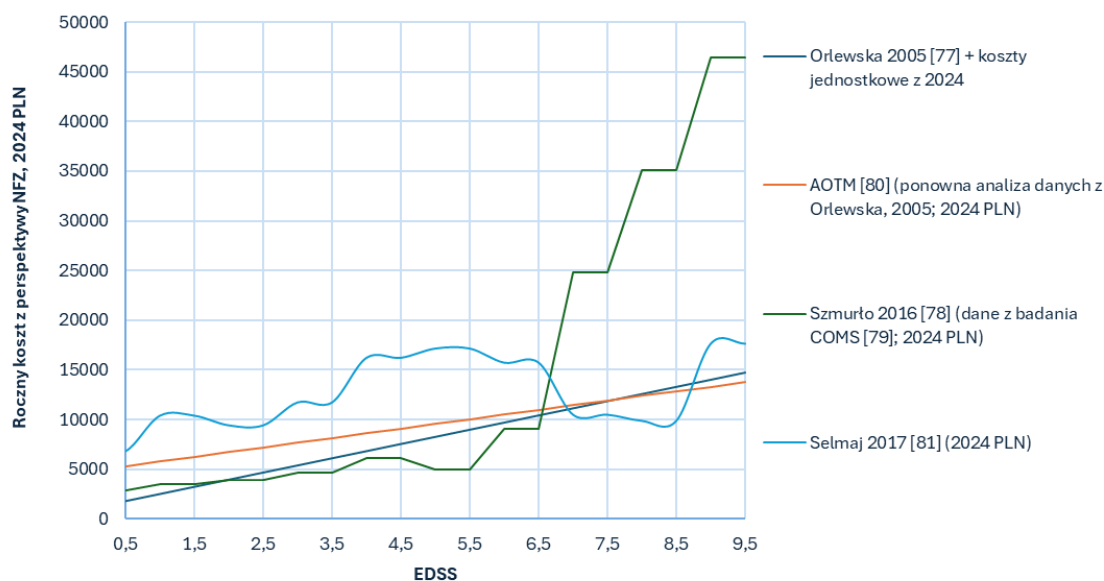
Kategoria / jednostka	EDSS <3,5	EDSS 4-6	EDSS >6,5	Koszt jednostkowy
<b>7. Badania diagnostyczne i testy laboratoryjne</b>	n/a	n/a	n/a	-
<b>8. Transport</b>	262,81 PLN	279,87 PLN	273,05 PLN	-
<b>Sumaryczny koszt (2024 PLN)</b>	4 720,28 PLN	6 849,91 PLN	13 358,24 PLN	-

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



**Rysunek 4. Regresja liniowa wyników oceny kosztu leczenia wspomagającego z perspektywy płatnika publicznego.**

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



**Rysunek 5. Zestawienie wyników oceny kosztu leczenia wspomagającego z perspektywy płatnika publicznego.**

W analizie podstawowej uwzględniono najbardziej aktualne źródło danych dotyczące pacjentów z populacji polskiej – badanie Selmaj 2017 [81] (koszty zaktualizowano do cen obowiązujących w 2024 roku; por. Tabela 22.).

Pozostałe źródła danych uwzględnione w analizie wrażliwości.

### 3.6.4.2. PERSPEKTYWA ŚWIADCZENIOBIORCY

Przeprowadzono dwa warianty oceny kosztu opieki standardowej z perspektywy pacjentów: wariantu uwzględniającego raportowane w [69] koszty z badania Selmaj 2017 [81] (koszty zaktualizowano do cen obowiązujących w 2024 roku; por. Tabela 22.; analiza podstawowa) oraz wariantu opartego na danych z badania Orlewska i wsp. 2005 [77] (analiza wrażliwości).

W ramach wariantu opartego na danych z badania Orlewska i wsp. 2005 [77] różnicę w kosztach z perspektywy wspólnej i kosztach z perspektywy płatnika publicznego raportowaną w [80] dla poszczególnych grup pacjentów różniących się stopniem niepełnosprawności, po zaktualizowaniu do cen obowiązujących w 2024 roku, poddano interpolacji z wykorzystaniem regresji wykładniczej.

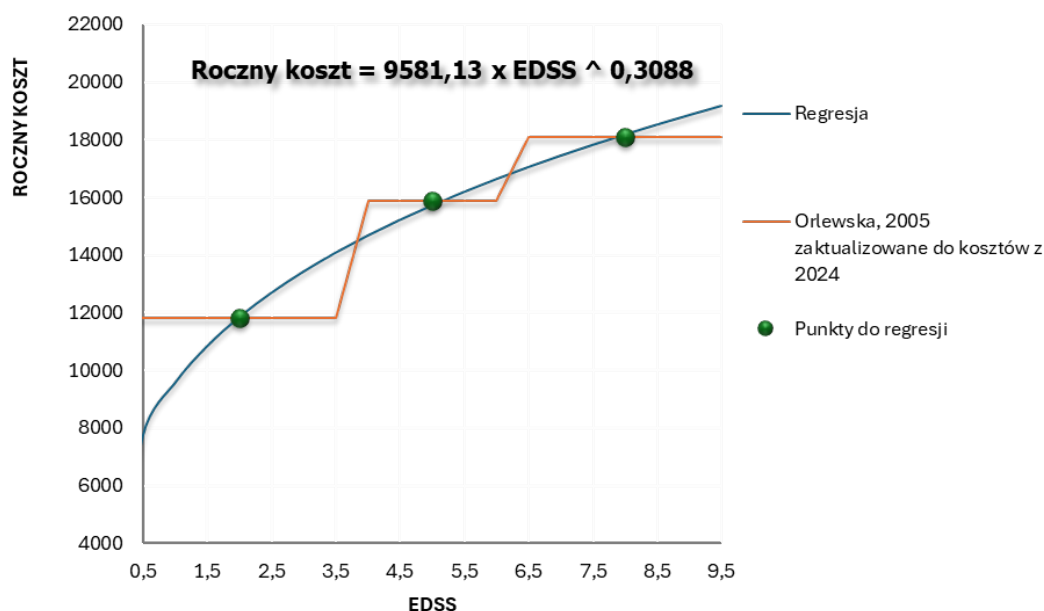
Dane wejściowe regresji przedstawiono w tabeli poniżej.



Tabela 24. Ocena średniego kosztu leczenia wspomagającego z perspektywy świadczeniobiorcy.

	EDSS <3,5	EDSS 4-6	EDSS >6,5
Średni koszt z perspektywy wspólnej (2006 PLN) [80]	10 588,00	14 049,00	15 639,00
Średni koszt z perspektywy NFZ (2006 PLN) [80]	3 977,09	5 179,06	5 522,80
Średni koszt z perspektywy świadczeniobiorcy (2006 PLN)	6 610,91	8 869,94	10 116,20
Średni koszt z perspektywy świadczeniobiorcy (2024 PLN)	11 834,74	15 878,82	18 109,85

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



Rysunek 6. Regresja wykładnicza wyników oceny kosztu leczenia wspomagającego z perspektywy świadczeniobiorcy.

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

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

### 3.6.4.3. PERSPEKTYWA SPOŁECZNA

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

Przeprowadzono 3 warianty oceny kosztu leczenia wspomagającego z perspektywy społecznej:

- wariant uwzględniający zużycie zasobów raportowane przez Orlewską i wsp. 2005 w [77] i aktualne koszty jednostkowe (w ramach tego wariantu określono wysokość kosztów pośrednich, które przy zsumowaniu z kosztem z perspektywy płatnika publicznego oraz z kosztem z perspektywy świadczeniodawcy będą obrazowały całkowity koszt leczenia wspomagającego z perspektywy społecznej);
- wariant uwzględniający koszty raportowane Selmaj 2017 [81] (koszty zaktualizowano do cen aktualnych; por. Tabela 22.);
- wariant uwzględniający raportowane przez Szmurło 2014 [78] koszty z perspektywy społecznej określone na podstawie zużycia zasobów medycznych w warunkach czeskich (dodatkowe koszty z perspektywy społecznej zaktualizowano do cen aktualnych; por. Tabela 22.).

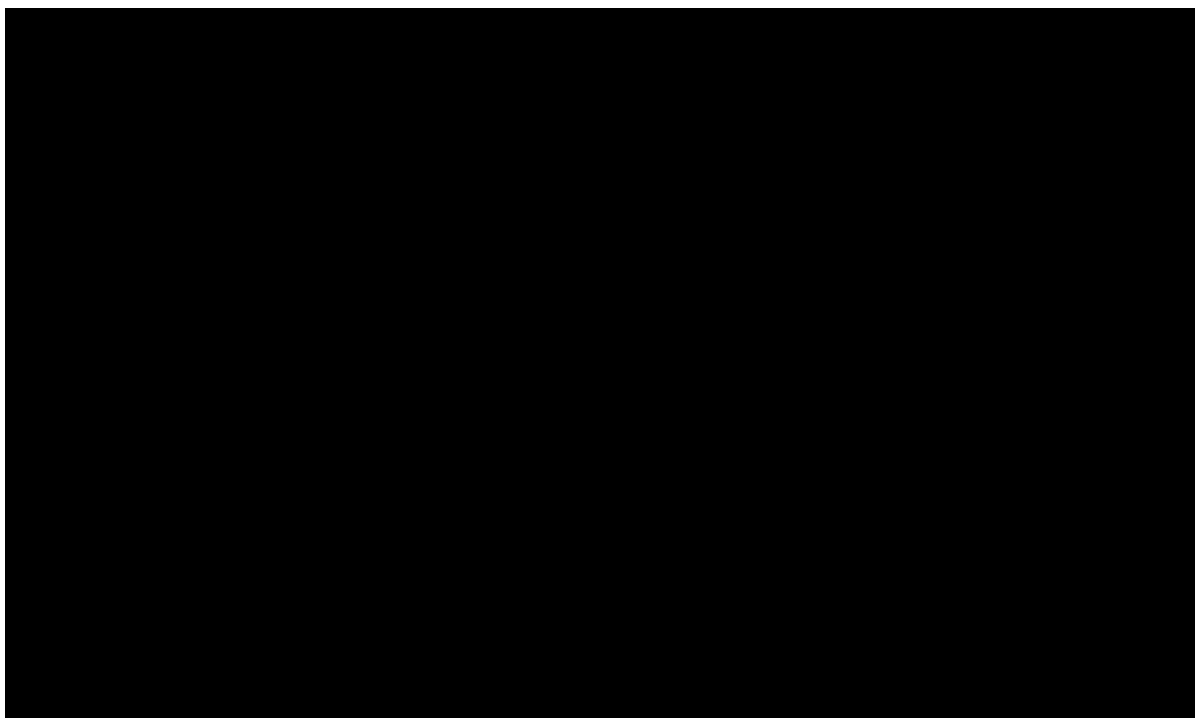
Wszystkie ww. warianty określają dodatkowe koszty z perspektywy społecznej, które po dodaniu do kosztów z perspektywy NFZ i kosztów z perspektywy pacjentów będą informować o całkowitych kosztach z perspektywy społecznej.

Dane wejściowe obliczeń wariantu pierwszego przedstawiono w tabeli poniżej.

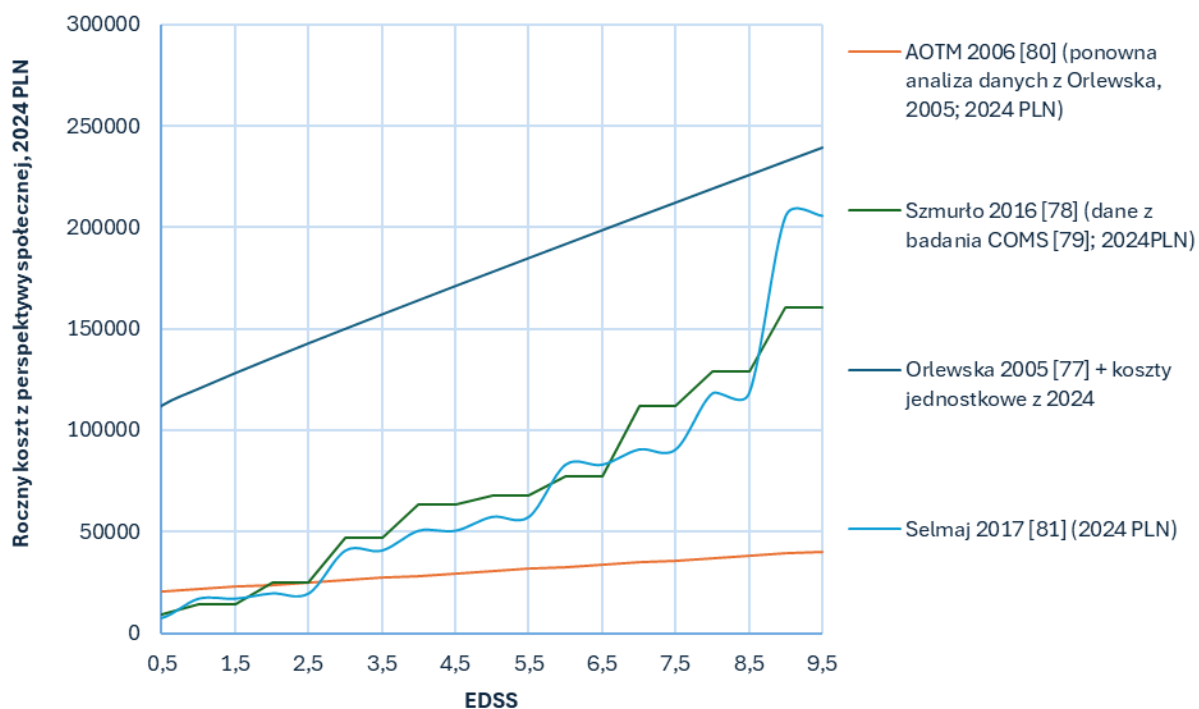
**Tabela 25. Ocena kosztu pośredniego stwardnienia rozsianego przy uwzględnieniu zasobów raportowanych w [77].**

Kategoria	Jednostka	EDSS<3,5	EDSS 4-6	EDSS>6,5	Koszt jednostkowy
<b>1. Utrata produktywności</b>	dni/pacjent/miesiąc	10,9	14,38	16,8	858,14 PLN
<b>2. Opieka nieformalna</b>	godziny/pacjent/miesiąc	30,85	71,52	78,48	13,69 PLN
<b>Podsumowanie rocznych kosztów, w PLN</b>					
<b>1. Utrata produktywności</b>		112 244,50	148 080,36	173 000,69	-
<b>2. Opieka nieformalna</b>		5 067,11	11 747,16	12 890,34	-
<b>Całkowity koszt pośredni</b>		117 311,61	159 827,52	185 891,03	-

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



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



Rysunek 8. Koszty całkowite opieki standardowej z perspektywy społecznej.

Na podstawie przedstawionych danych w analizie oceny kosztu zależnej od EDSS opieki standardowej uwzględniono raportowane w [69] koszty z badania Selmaj 2017 [81] (koszty zaktualizowano do cen obowiązujących w 204 roku; por. Tabela 22.).

### 3.6.5. KOSZT RZUTU CHOROBY

Koszt leczenia rzutu choroby określono w ramach dwóch wariantów: na podstawie zaktualizowanych do obecnych cen kosztu rzutu choroby prezentowanych w badaniu Selmaj 2017 [81] (3 272,65 PLN z perspektywy NFZ i dodatkowo 2 468,84 PLN z perspektywy społecznej) oraz na podstawie założeń innych analiz przedkładanych AOTMiT.

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

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

- związany z leczeniem rzutu choroby pobyt pacjenta w szpitalu rozliczany będzie w ramach świadczenia A36 (koszt świadczenia na podstawie [89]);
- każdy rzut choroby będzie wymagał hospitalizacji pacjenta średnio przez 4 dni (mediana i moda okresu hospitalizacji w grupie A36 w 2023 roku) wg portalu Statystyki NFZ\*;
- w trakcie hospitalizacji oraz po jej zakończeniu pacjent stosować będzie metyloprednizolon w dawce 1g/d dożylnie przez 5 dni (w tym jeden dzień w warunkach ambulatoryjnych) [74], [76];
- w warunkach ambulatoryjnych pacjent będzie przyjmował dodatkowo familydynę jako suplement (uwzględniono tylko 1 opakowanie produktu zawierającego 60 dawek po 150 mg ze względu na przyjmowanie dożylne metyloprednizolonu; w przypadku dłuższej terapii steroidami przyjmowanymi doustnie należałoby uwzględnić większą liczbę opakowań familydyny);
- nie uwzględniono kosztów pośrednich wystąpienia rzutu choroby, gdyż nie było możliwe wyodrębnienie kosztów pośrednich związanych z rzutem z kategorii kosztu opieki wspomagającej – uniemożliwiono tym samym potencjalne zdublowanie wpływu rzutu choroby na koszty pośrednie.

Uwzględniony w tym wariantcie koszt rzutu wyniósł: 6 988,56 PLN z perspektywy NFZ i 19,94 PLN z perspektywy pacjentów.

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

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

### 3.7. DYSKONTOWANIE

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

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie 0% dla wyników zdrowotnych i 0% dla kosztów [1] (-100% wartości podstawowych) oraz komplementarny scenariusz zakładający dwukrotne zwiększenie stóp dyskontowych (+100% wartości podstawowych).

### 3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

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

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

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

Scenariusze analizy wrażliwości zdefiniowano w tabeli poniżej.

**Tabela 26. Scenariusze analizy wrażliwości.**

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości	
<b>DSA 00</b>	Analiza podstawowa	
<b>DSA 01</b>	Charakterystyki pacjentów: 95% CI	95% LCI
<b>DSA 02</b>		95% UCI
<b>DSA 03</b>	Maksymalny EDSS w trakcie leczenia: 5 - 9	5
<b>DSA 04</b>		9
<b>DSA 05</b>	Stopy dyskontowe: $\pm 100\%$	-100% (stopy = 0%)
<b>DSA 06</b>		+100% (dwukrotnie wyższe)
<b>DSA 07</b>	Horyzont czasowy: 30 - 100 lat	30
<b>DSA 08</b>		100

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości	
DSA 09	Ryzyko dyskontynuacji: 95% CI	95% LCI
DSA 10		95% UCI
DSA 11	Koszt podawania, wydawania i koszt monitorowania: ±100%	-100% (0 PLN)
DSA 12		+100% (dwukrotnie wyższe)
DSA 13	Koszt opieki standardowej: 95% CI	95% LCI
DSA 14		95% UCI
DSA 15	Koszt rzutu: 95% CI	95% LCI
DSA 16		95% UCI
DSA 17	Pomiń utratę skuteczności kładrybiny z czasem	
DSA 18	Wskaźniki rzutów (BSC): 95% CI	95% LCI
DSA 19		95% UCI
DSA 20	Redukcja wskaźnika rzutów z czasem (BSC): 95% CI	95% LCI
DSA 21		95% UCI
DSA 22	HR zgonu vs populacja ogólna: 95% CI	95% LCI
DSA 23		95% UCI
DSA 24	Wagi użyteczności i zmiany wag: 95% CI	95% LCI
DSA 25		95% UCI
DSA 26	RR rzutów, Briumvi vs BSC: 95% CI	95% LCI
DSA 27		95% UCI
DSA 28	RR rzutów, Briumvi vs komparator: 95% CI	95% LCI
DSA 29		95% UCI
DSA 30	HR progresji, Briumvi vs BSC: 95% CI	95% LCI
DSA 31		95% UCI
DSA 32	HR progresji, Briumvi vs komparatory: 95% CI	95% LCI
DSA 33		95% UCI
DSA 34	Opcjonalne scenariusze dla ryzyka dyskontynuacji	Założenia [61] i dostępne dane (m.in. [60])
DSA 35		Takie same dla wszystkich leków [63], [80]
DSA 36		Założenia [63] i dostępne dane (m.in. [60])
DSA 37	Oficjalne ceny komparatorów	
DSA 38	Zużycia kładrybiny: opcjonalne scenariusze	Średnie zużycie Mavenclad [66]
DSA 39		Minimalne zużycie Mavenclad wg ChPL
DSA 40		Maksymalne zużycie Mavenclad wg ChPL
DSA 41	Koszt opieki z perspektywy NFZ: opcjonalne scenariusze	Regresja na podstawie zużycia zasobów z Orlewska 2005 [77] i aktualnych (2024) kosztów jednostkowych
DSA 42		Szmurło 2014 [78], zaktualizowane do cen z 2024
DSA 43		Selmaj 2017 [69], [81], zaktualizowane do cen z 2024
DSA 44	Koszt opieki z perspektywy pacjentów: opcjonalne scenariusze	Regresja na podstawie zużycia zasobów z Orlewska 2005 [80] i aktualnych (2024) kosztów jednostkowych
DSA 45		Selmaj 2017 [69], [81], zaktualizowane do cen z 2024
DSA 46	Koszt opieki z perspektywy społecznej: opcjonalne scenariusze	Szmurło 2014 [78], zaktualizowane do cen z 2024
DSA 47		Regresja na podstawie zużycia zasobów z Orlewska 2005 [77] i aktualnych (2024) kosztów jednostkowych
DSA 48		Selmaj 2017 [69], [81], zaktualizowane do cen z 2024
DSA 49	Symuluj włączenie okresu frykcyjnego (90 dni)	
DSA 50	Koszt rzutu: opcjonalne scenariusze	Poprzednie analizy HTA
DSA 51		Selmaj 2017 [69], [81], zaktualizowane do cen z 2024

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości	
<b>DSA 52</b>	Macierz przejść: opcjonalne dane	Dane British Columbia (> 28 lat) [163]
<b>DSA 53</b>		Dane London Ontario [162]
<b>DSA 54</b>	Potencjalne różnice w skuteczności Briumvi, Kesimpta, Ocrevus	
<b>DSA 55</b>	Definicja progresji: opcjonalne dane	6-miesięczna progresja (predefiniowane definicje) [150]
<b>DSA 56</b>		6-miesięczna progresja (korekta EDSS) [150]
<b>DSA 57</b>	Wskaźnik rzutów: opcjonalne scenariusze	Tremlett [164]: zależne od czasu od diagnozy [61]
<b>DSA 58</b>		Orme 2007 [127], Patzold i Pocklington 1982 [165]: zależne od EDSS
<b>DSA 59</b>		Dane dla okrelizumabu [62]: zależne od EDSS
<b>DSA 60</b>	Ryzyko zgonu: opcjonalne dane	niezależne od EDSS, ogólne wg Jick, 2014 [166]
<b>DSA 61</b>		Zależne od EDSS wg Pokorski 1997 [161]
<b>DSA 62</b>	Wagi użyteczności: opcjonalne zestawy	Orme 2007 [127]
<b>DSA 63</b>		Hawton 2016 [134]
<b>DSA 64</b>		Selmaj 2017 [81]
<b>DSA 65</b>		OPERA I, OPERA II [62] i [127]
<b>DSA 66</b>	Użyteczność opiekunów: opcjonalne scenariusze	Pominięta [61]
<b>DSA 67</b>		Acaster 2013 [125]
<b>DSA 68</b>		Analiza dla Tysabri [63], [168]
<b>DSA 69</b>	Podawanie Briumvi co 6 miesięcy (zgodnie z oczekiwaną praktyką w Polsce, analogicznie jak w przypadku okrelizumabu z badaniami co 24 tygodnie, ale rejestracją co 6 miesięcy)	

Szczegółowe informacje na temat przeprowadzonych scenariuszy analizy wrażliwości znajdują się w arkuszach „SA\_EE” i „Parametry” modelu dołączonego do opracowania.

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

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

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

---

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

### **3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ**

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



Tabela 27. Parametry i założenia analizy podstawowej.

Parametr	Opis
<b>Horyzont czasowy</b>	Dożywności, 64 lata
<b>Stopa dyskontowa</b>	5% dla kosztów i 3,5% dla efektów
<b>Próg opłacalności</b>	217 641 PLN za dodatkowy QALY
<b>Charakterystyki wejściowe pacjentów</b>	Dane pacjentów z włączonych do badań ILTIMATE I i II, por. rozdział 2.3. Dane z badań ULTIMATE odzwierciedlające dane z Polski [52]
<b>Sekwencja leczenia</b>	Wnioskowana technologia lub komparator → → BSC BSC: najlepsza opieka wspomagająca Na podstawie sposobu realizacji programów lekowych w Polsce oraz informacji z praktyki klinicznej w Polsce [52]
<b>Próg EDSS dla leczenia</b>	EDSS = 7, por. rozdział 2.2.
<b>Założenia dotyczące skuteczności porównywanych leków</b>	Na poziomie skuteczności raportowanej w badania klinicznych [41] – wyniki meta-analizy sieciowej [150]
<b>Determinanty skuteczności klinicznej analizowanych leków: RR wystąpienia rzutu, HR progresji choroby i ryzyko dyskontynuacji leczenia</b>	Wyniki meta-analiz sieciowych [150]; por. rozdziały 3.5.2. i 3.5.3.2. Opis metod w Analizie klinicznej [41]
<b>Naturalny przebieg choroby</b>	Macierz przejść między stanami EDSS na podstawie danych z <i>British Columbia</i> [163] Zależne od czasu od diagnozy choroby i płci pacjenta wskaźniki wystąpienia rzutu choroby na podstawie danych z badania [164]; niezależne od EDSS (0,32 rocznie; zmiana co roku o mnożnik 0,963); por. rozdział 3.5.1.
<b>Koszt leków</b>	Wariant bez RSS: uwzględniający sugerowaną do Wykazu cenę wnioskowanej technologii Wariant z RSS: ██████████ Obydwa ww. warianty: efektywne ceny wszystkich leków refundowanych (dane NFZ z listopada 2024 roku lub dane NFZ z I połowy 2024 roku). Por. rozdział 3.6.2.
<b>Koszt podawania/wydawania i monitorowania</b>	Na podstawie częstotliwości stosowania i okresu leczenia jednym opakowaniem przyjmując hospitalizację przy podawaniu dożylnym i poradę ambulatoryjną przy podawaniu innymi drogami. Koszt monitorowania leczenia określono na podstawie kosztu świadczenia 5.08.08.0000036 [71]. Por. rozdział 3.6.3.
<b>Zdarzenia niepożądane</b>	Pominięto
<b>Kosz opieki standardowej</b>	Zależny od EDSS koszt opieki z badania Selmaj 2017 [81] prezentowany w [69] (dane zaktualizowane do obecnych cen); por. rozdział 3.6.4.
<b>Koszt leczenia rzutu</b>	Dane z badania Selmaj 2017 [81] (dane zaktualizowane do obecnych cen); por. rozdział 3.6.5.
<b>Wagi użyteczności</b>	Zależne od EDSS, płci pacjenta i czasu jaki upłynął od diagnozy na podstawie wyników badania Orme 2007 [127]; por. rozdział 3.5.4.
<b>Wpływ rzutu na wagi użyteczności</b>	na podstawie wyników badania Orme 2007 [127]; por. rozdział 3.5.4.

Parametr	Opis
<b>Ryzyko zgonu</b>	Zależne od wieku i płci prawdopodobieństwo zgonu osób z populacji ogólnej Polski [141] skorygowane o zależny od EDSS wzrost tego ryzyka wśród pacjentów ze stwardnieniem rozsianym na podstawie danych z badania [161]; por. rozdział 3.5.3.4

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

## 4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

### 4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ

Tabela 28. Wyniki analizy podstawowej.

		Briumvi	Kesimpta	Ocrevus	Avonex	Rebif 44	Betaferon	Plegiridy	Octan glatirameru	Tecfidera	Teryflunomid	Zeposia	Ponvory	Mavenclad	Łącznie, I linia
<b>Liczba rzutów na pacjenta</b>		2,19	2,19	2,19	3,22	2,97	3,11	3,11	2,97	2,67	3,02	2,59	2,58	2,83	2,69
<b>Lata życia</b>		20,05	20,05	20,05	19,76	19,66	19,76	19,76	19,67	19,80	19,69	19,47	19,84	19,77	19,81
<b>Lata życia z EDSS &lt;6</b>		13,25	13,25	13,25	11,39	10,79	11,39	11,39	10,88	11,70	10,97	9,56	11,92	11,71	11,76
<b>Lata życia skorygowane o jakość, QALY</b>	<b>w grupie</b>	11,65	11,65	11,65	10,35	9,97	10,36	10,36	10,03	10,60	10,09	9,17	10,75	10,55	10,63
	<b>różnica</b>	-	0,00	0,00	1,29	1,68	1,29	1,29	1,62	1,05	1,56	2,48	0,90	1,10	1,02
<b>Koszt leków stosowanych w wnioskowanym wskazaniu (PLN)</b>	<b>z RSS</b>														
	<b>bez RSS</b>														
<b>Koszt podawania leku w programie (PLN)</b>															
<b>Koszt monitorowania leczenia w programie (PLN)</b>															
<b>Koszt leczenia rzutu (PLN)</b>	<b>NFZ</b>														
	<b>pacjenci</b>														
	<b>społeczna</b>														
<b>Koszt standardowej opieki (PLN)</b>	<b>NFZ</b>														

		Briumvi	Kesimpta	Ocrevus	Avonex	Rebif 44	Betaferon	Plegridy	Octan glatirameru	Tecfidera	Teryflunomid	Zeposia	Ponvory	Mavenclad	Łącznie, I linia	
Sumaryczne koszty (PLN)	z RSS	pacjenci														
		społeczna														
		NFZ														
	bez RSS	wspólna														
		społeczna														
		NFZ														
Różnica w koszcie całkowitym	z RSS	wspólna														
		społeczna														
		NFZ														
	bez RSS	wspólna														
		społeczna														
		NFZ														
Inkrementalny współczynnik kosztów-	z RSS	NFZ														
		wspólna														

4.1. Wyniki analizy podstawowej



			Briumvi	Kesimpta	Ocrevus	Avonex	Rebif 44	Betaferon	Plegridy	Octan glatirameru	Tecfidera	Teryflunomid	Zeposia	Ponvory	Mavenciad	Łącznie, I linia
użyteczności, ICUR (PLN za dodatkowy QALY) dla Briumvi® vs komparator	bez RSS	społeczna														
		NFZ														
		wspólna														
Inkrementalna korzyść monetarna netto, INMB (PLN) dla Briumvi® vs komparator	z RSS	społeczna														
		NFZ														
		wspólna														
Progowa cena dla szpitala (PLN)	bez RSS	społeczna														
		NFZ														
		wspólna														
Progowa cena zbytu netto (PLN)		społeczna														
		NFZ														
		wspólna														

W ramach niniejszej analizy ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Briumvi® w miejsce komparatorów głównych (Kesimpta®, Ocrevus®) wiąże się z takimi samymi efektami klinicznymi oraz:

- w wariancie bez RSS:
  - [REDACTED] w horyzoncie trwania życia;
  - [REDACTED] w horyzoncie trwania życia;
- w wariancie z RSS:

[REDACTED]

Dodatkowo ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Briumvi® w miejsce pozostałych komparatorów wiąże się z przedłużeniem życia skorygowanego o jakość wśród pacjentów z analizowanej populacji, [REDACTED]

Ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce opcjonalnych technologii refundowanych wiąże się ze wzrostem liczby lat życia skorygowanych o jakość w zakresie od 0 (vs. Kesimpta®, Ocrevus®) do 2,48 (vs. Zeposia®) w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji (średnio o 1,02 względem wszystkich komparatorów ważonych udziałem w rynku w 2023 roku).

Ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce opcjonalnych technologii refundowanych wiąże się ze zmianą całkowitego kosztu z perspektywy płatnika publicznego w zakresie:

[REDACTED] wynik ważony udziałem w rynku sprzedaży w 2023 roku) oraz

[REDACTED] wszystkich komparatorów (wynik ważony udziałem w rynku sprzedaży w 2023 roku).

Z perspektywy wspólnej różnica w całkowitym koszcie mieściła się w zakresie:

[REDACTED] (wynik ważony udziałem w rynku sprzedaży w 2023 roku) oraz

[redacted] (wynik ważony udziałem w rynku sprzedaży w 2023 roku).

Różnica w całkowitym koszcie z perspektywy społecznej mieściła się w zakresie:

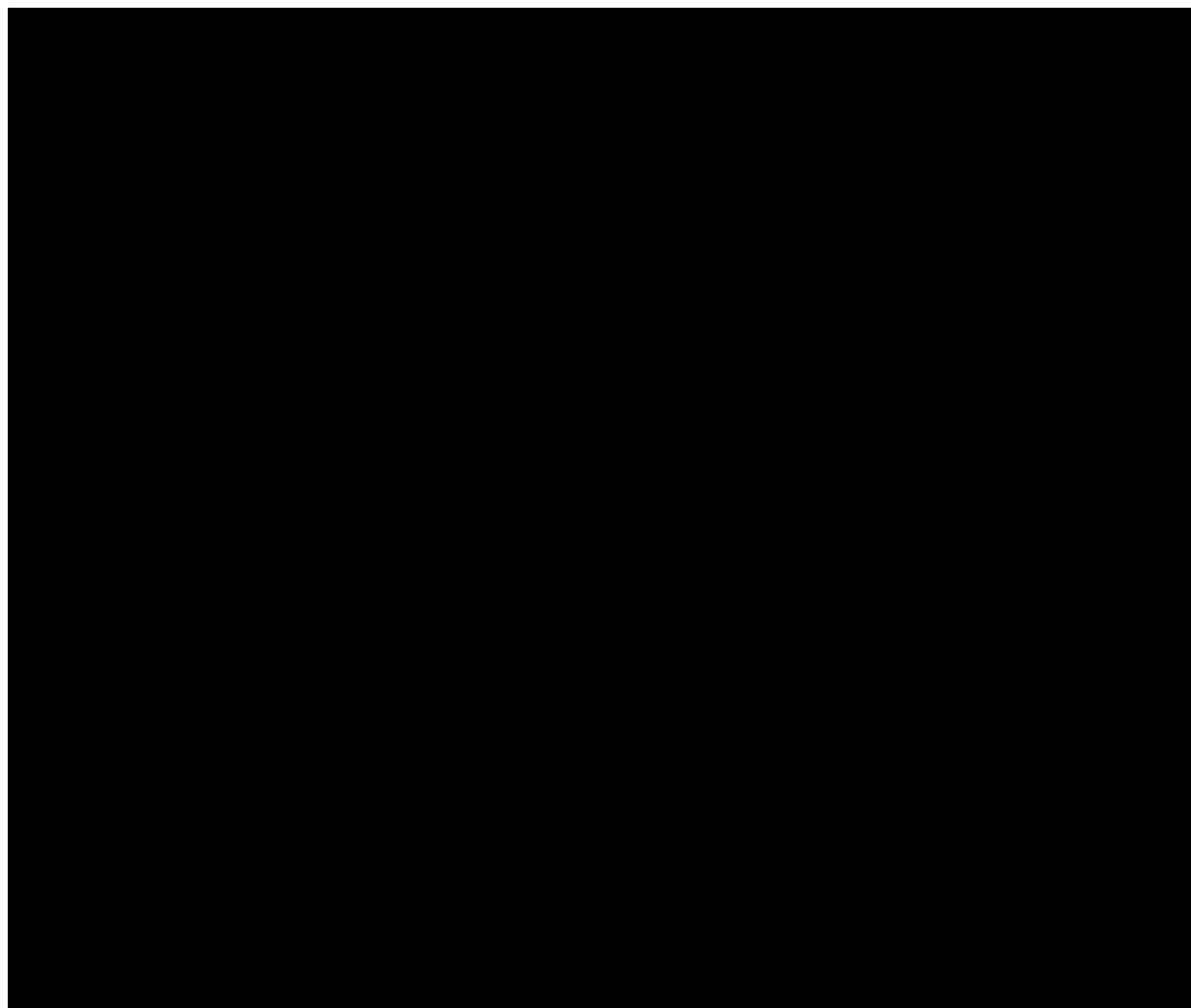
[redacted] (wynik ważony udziałem w 2023 roku) oraz

[redacted] (wynik ważony udziałem w rynku sprzedaży w 2023 roku).

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

- w wariantcie bez RSS: związane z inkrementalnym współczynnikiem kosztów-użyteczności powyżej progu opłacalności względem wszystkich komparatorów z każdej perspektywy ekonomicznej;
- w wariantcie z RSS:

[redacted]



Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności względem wszystkich komparatorów ważonych ich udziałem w rynku sprzedaży w 2023 roku wyniósł w wariancie z RSS:

- [REDACTED] za dodatkowy QALY z perspektywy płatnika publicznego,
- [REDACTED] za dodatkowy QALY z perspektywy wspólnej i
- [REDACTED] za dodatkowy QALY z perspektywy społecznej (tylko 13% powyżej progu opłacalności).

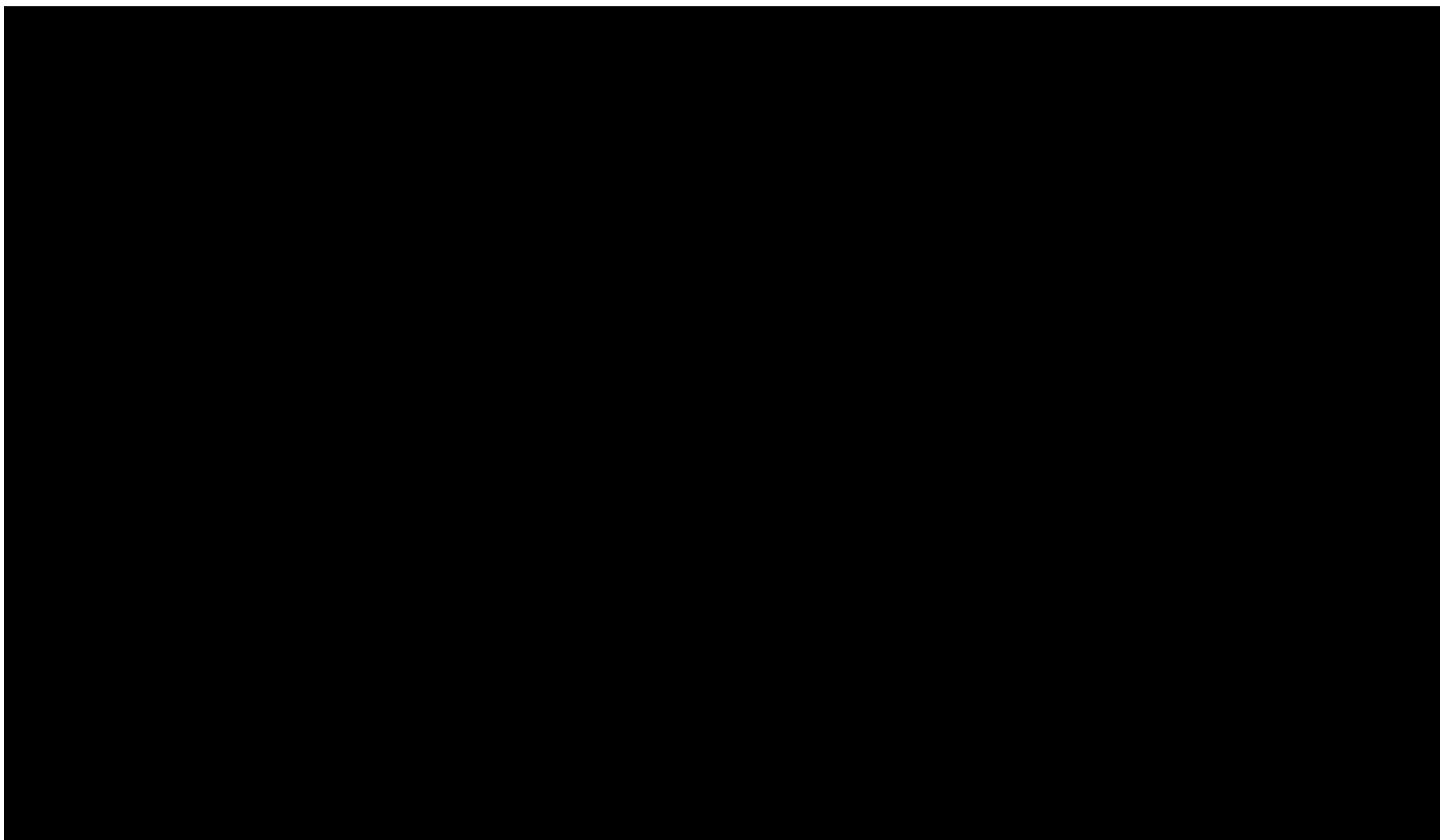
#### **4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI**

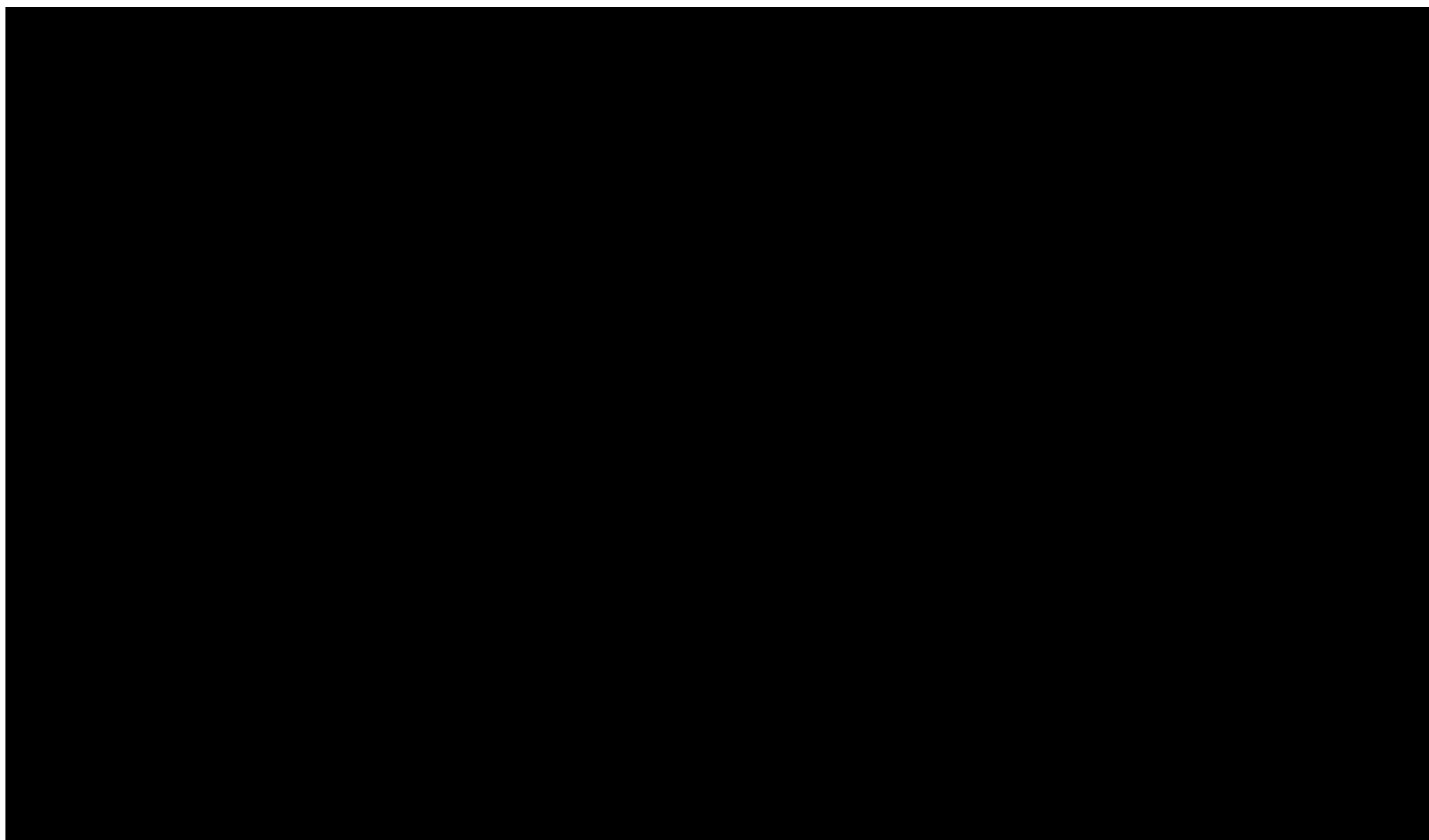
Wyniki analiz wrażliwości zostały dołączone do niniejszego opracowania – por. rozdział 12.3.

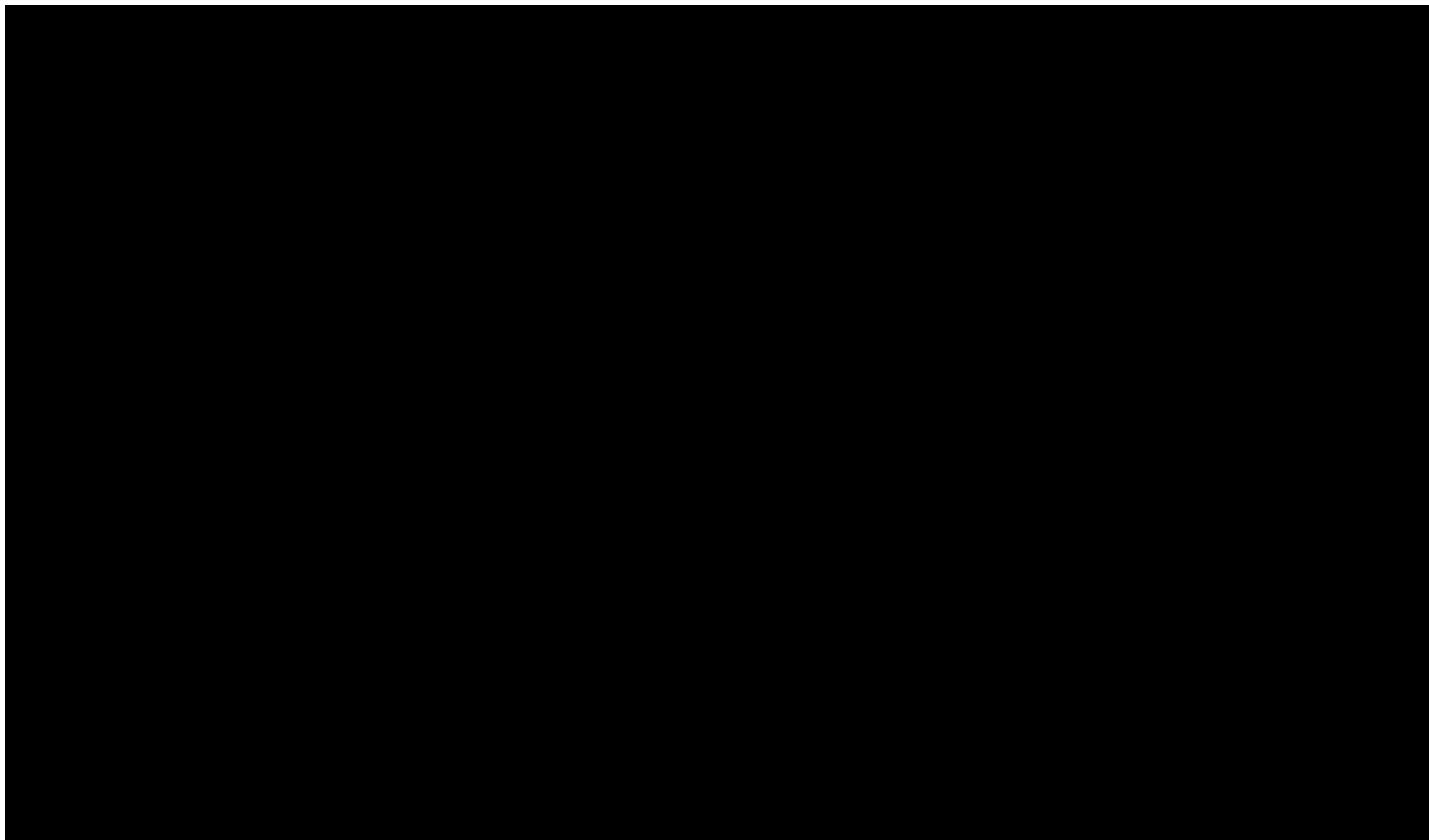
Poniżej przedstawiono wyłącznie wyniki w wariancie z RSS, gdyż obrazują one najbardziej prawdopodobne koszty wnioskowanej technologii. Wyniki dla wariantu bez RSS przedstawiono w arkuszu „SA\_EE” modelu.

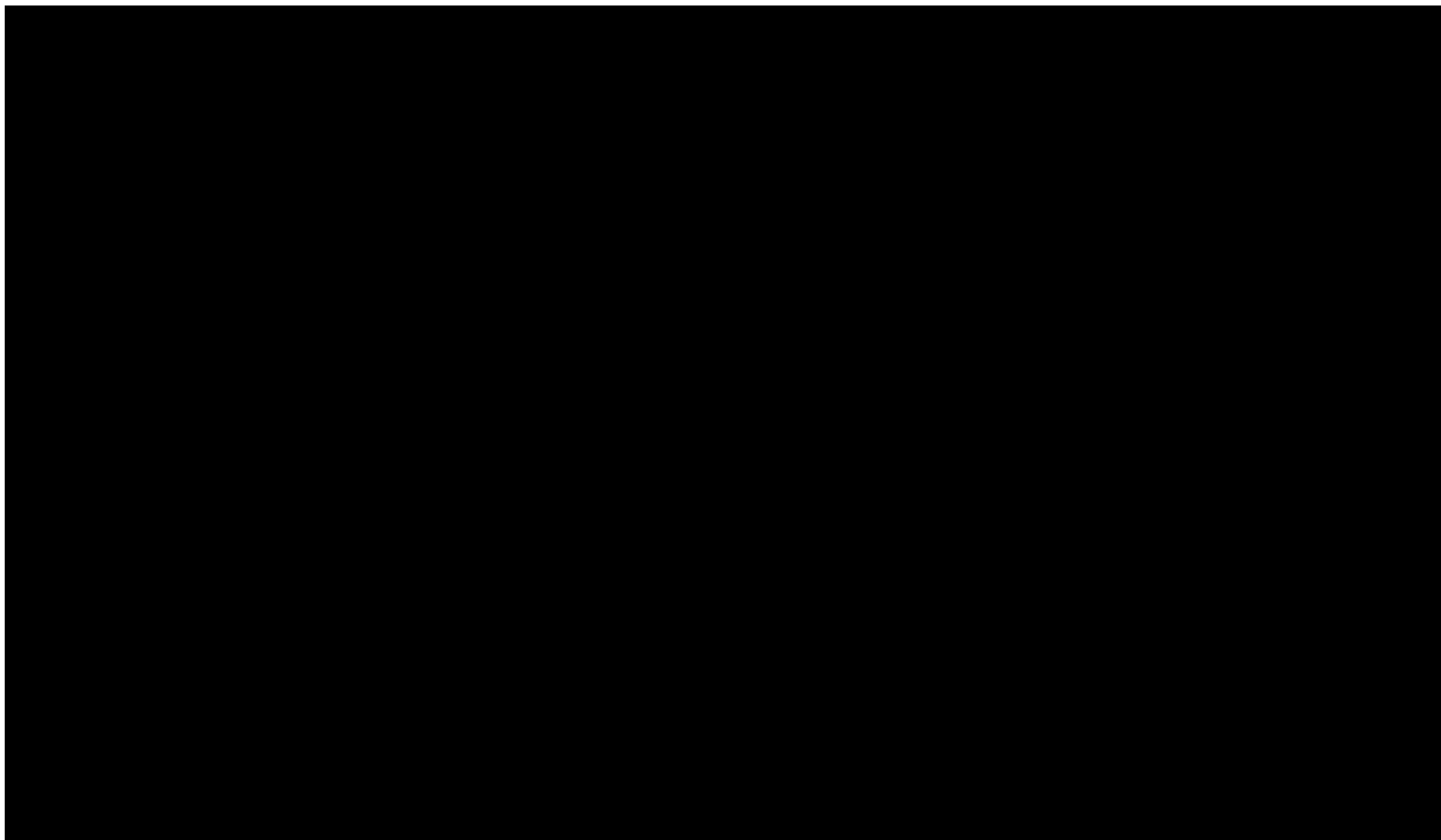
Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości (diagramy tornado) zamieszczono poniżej.

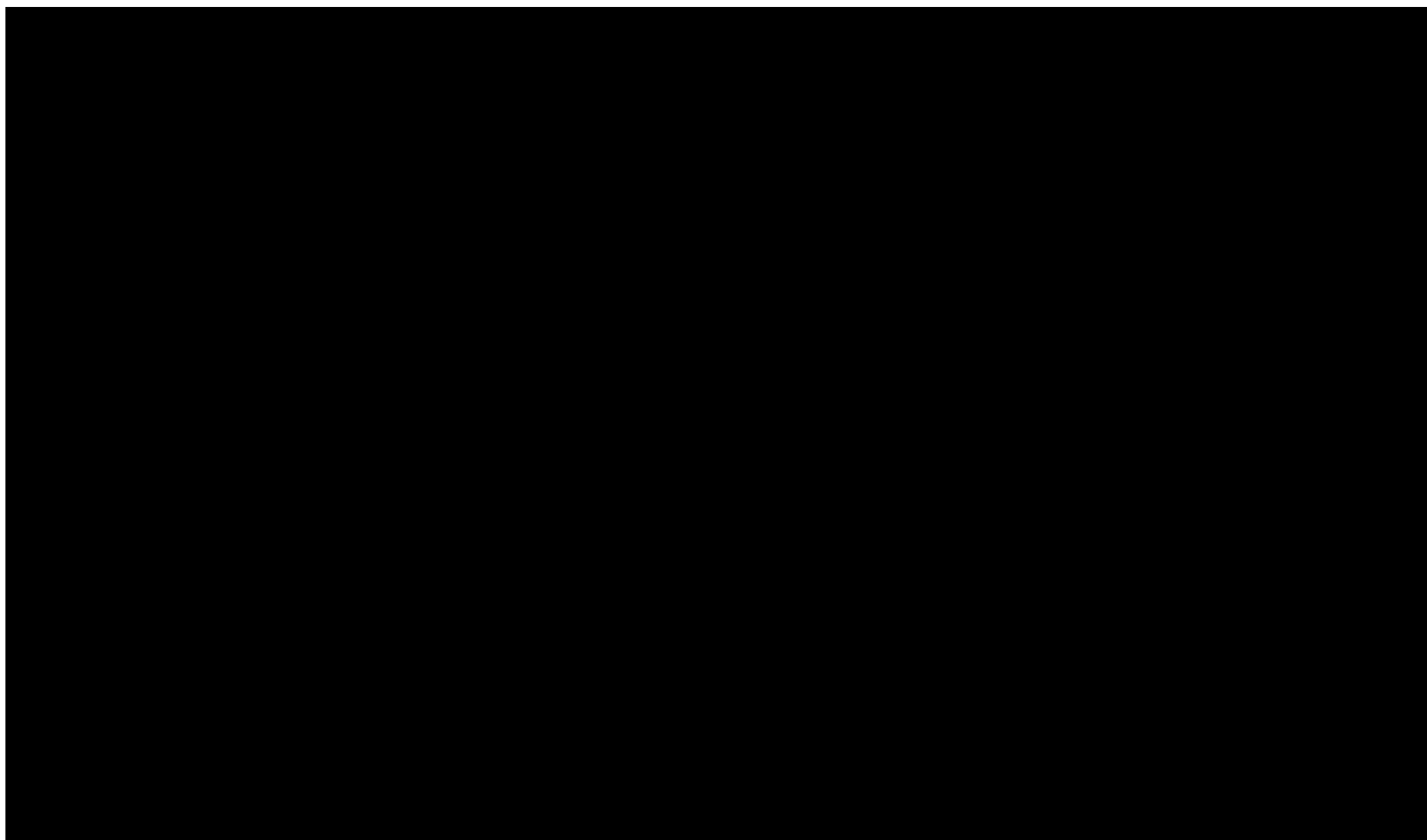


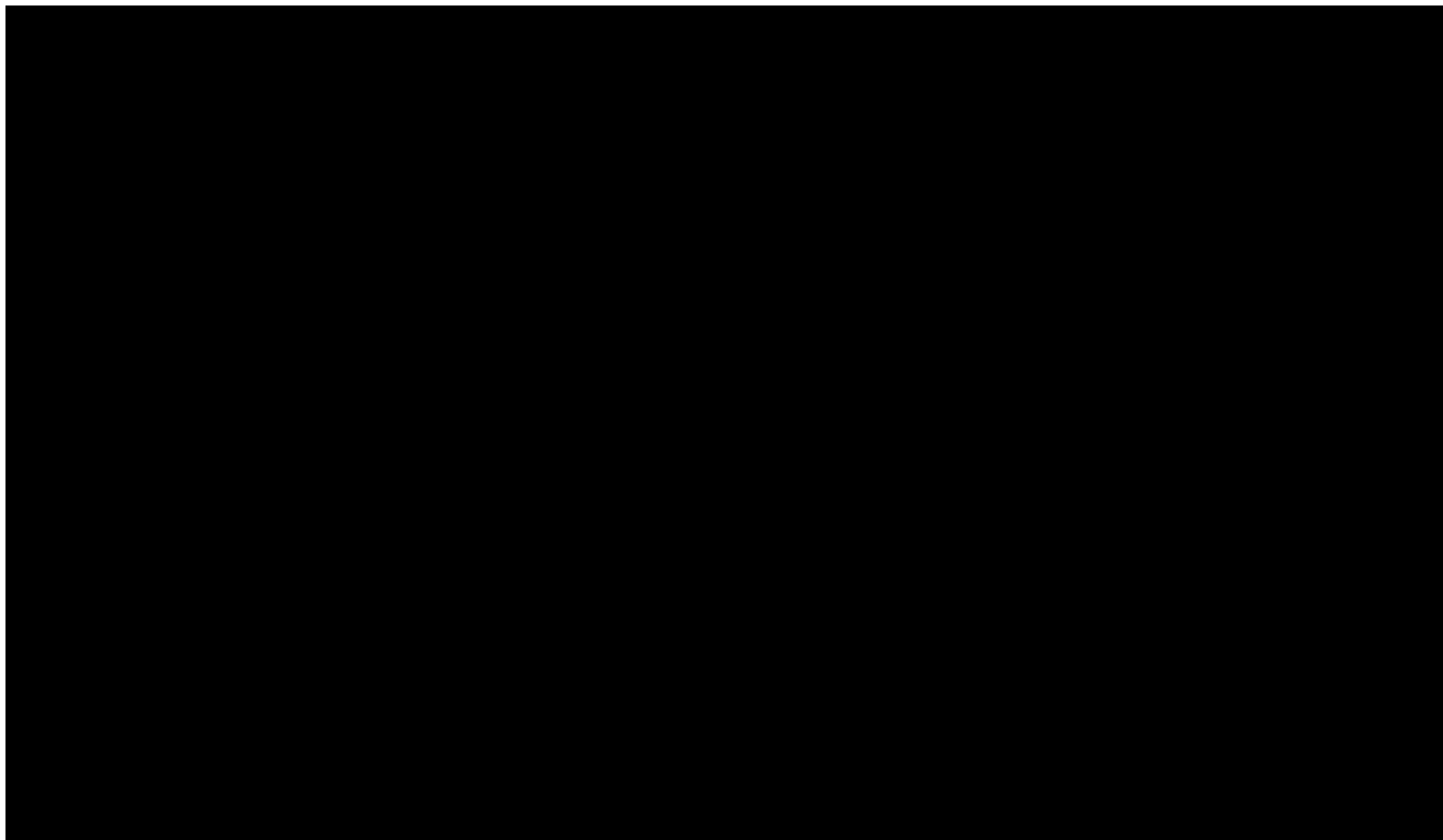


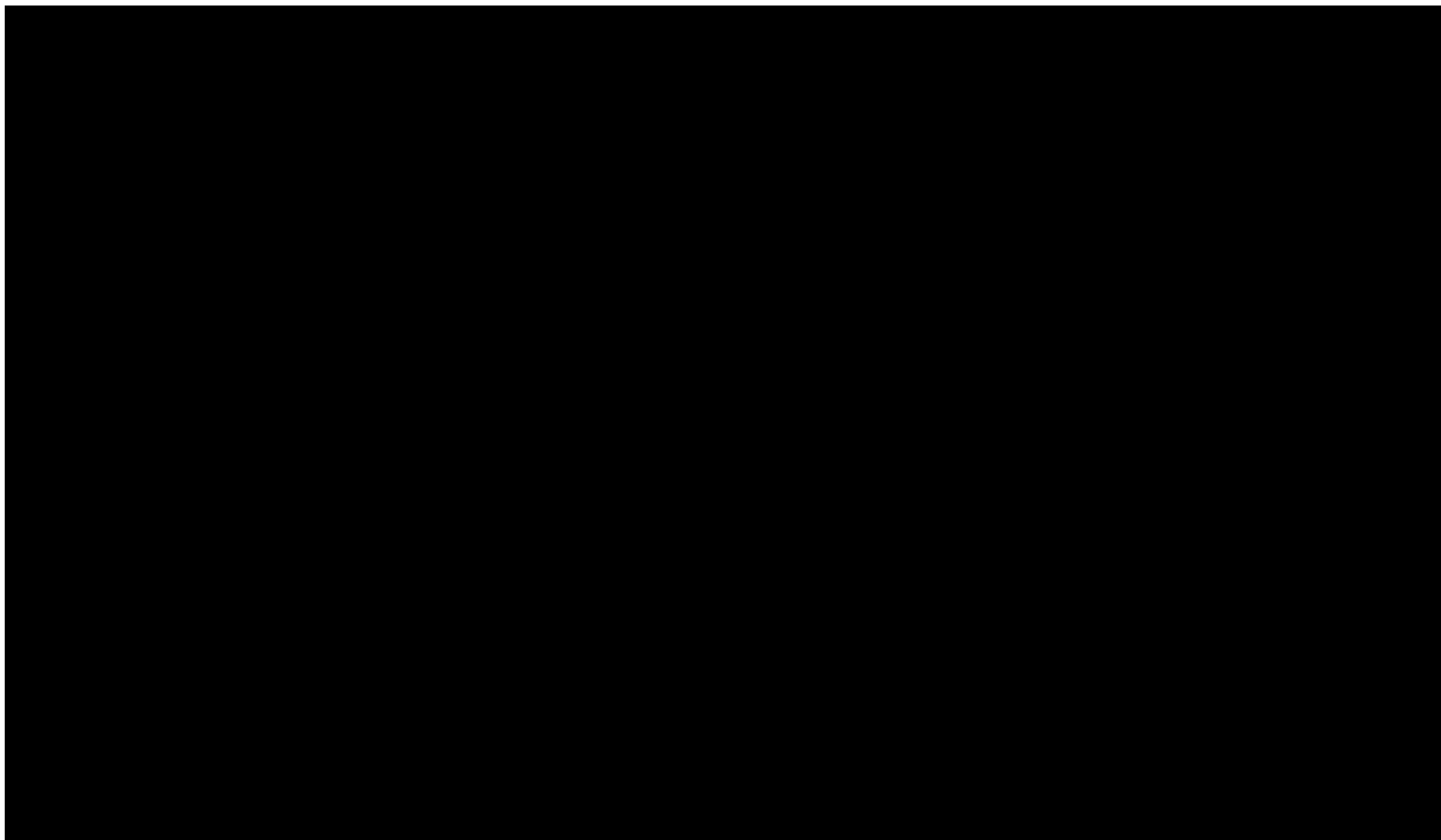


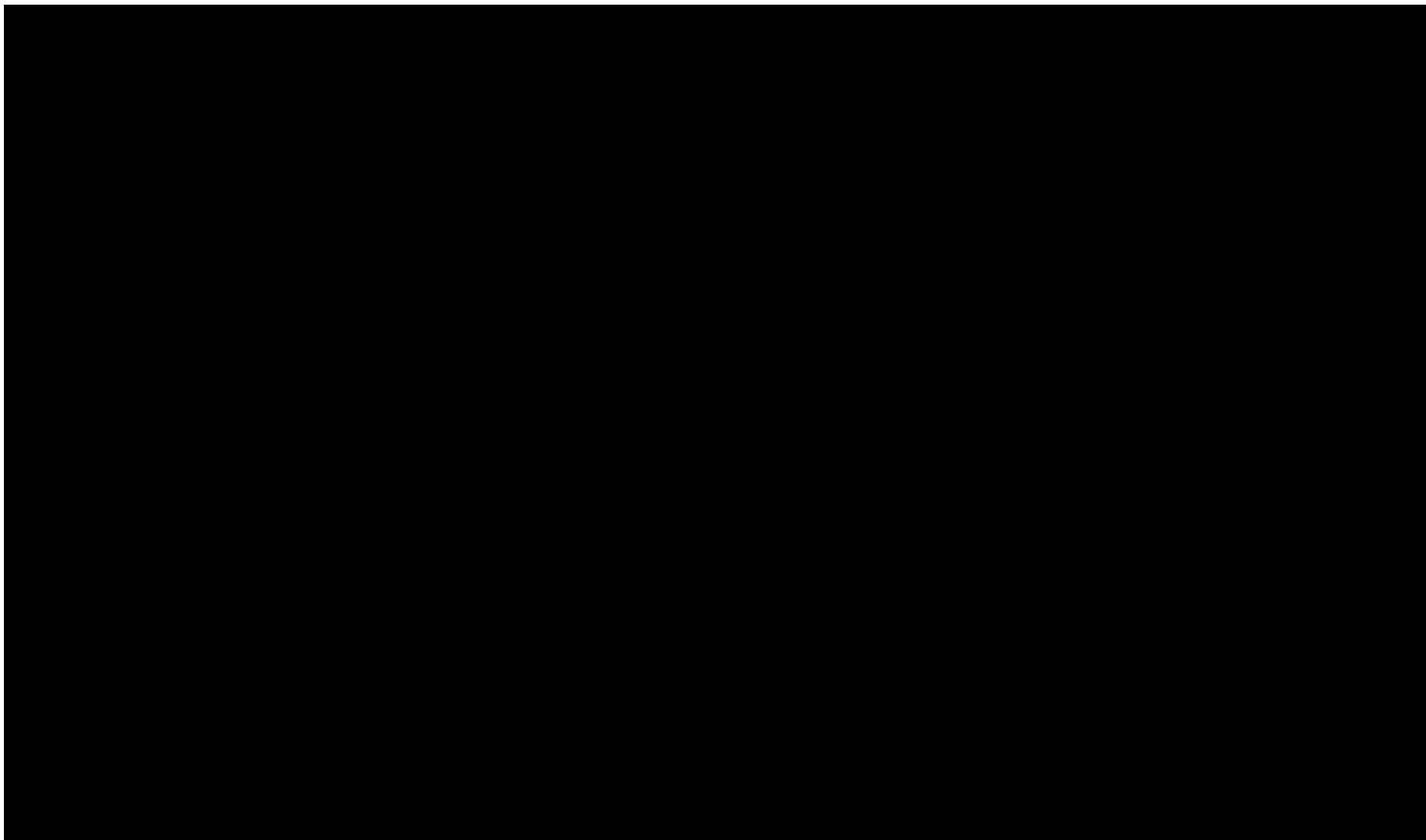




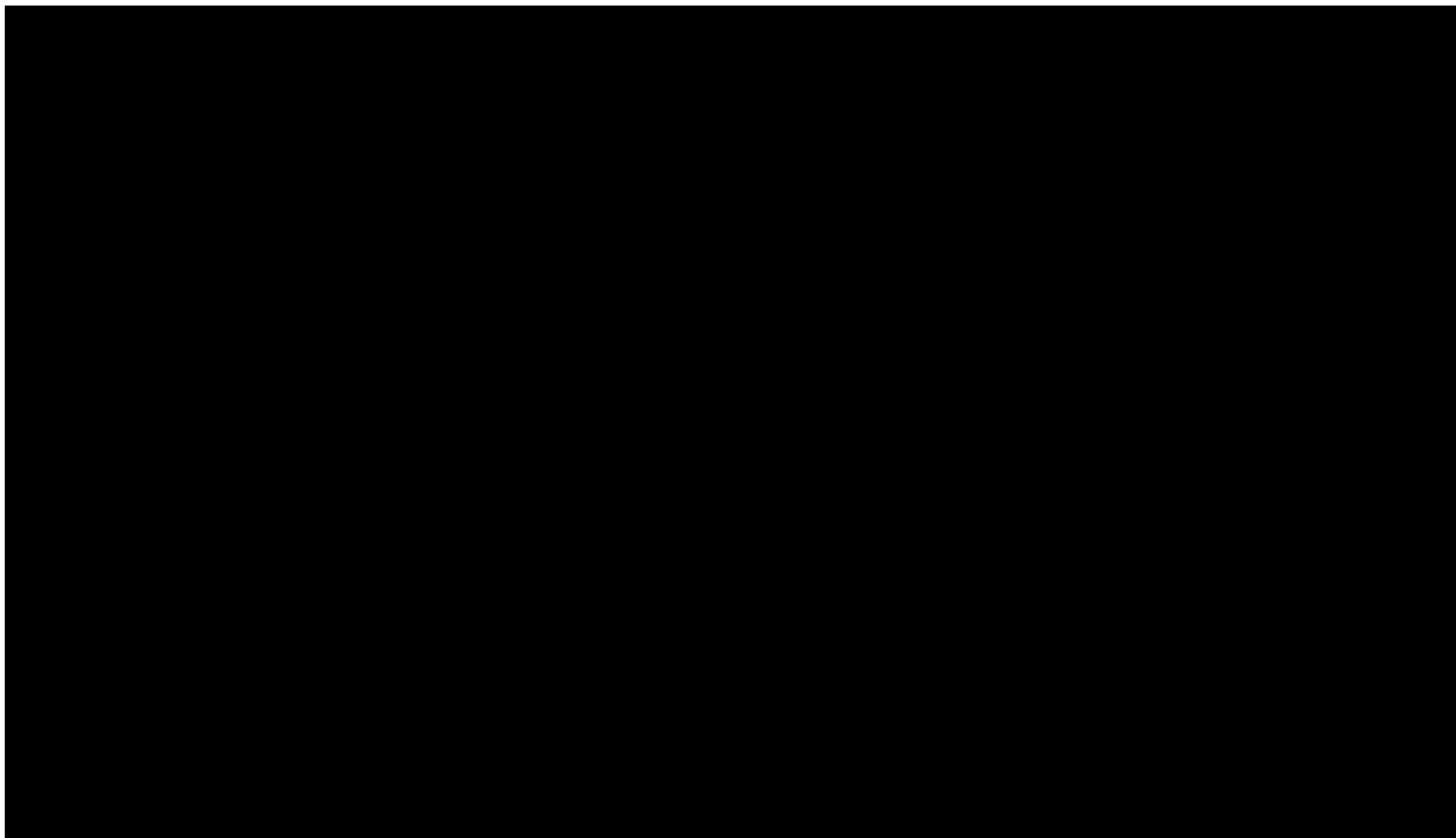


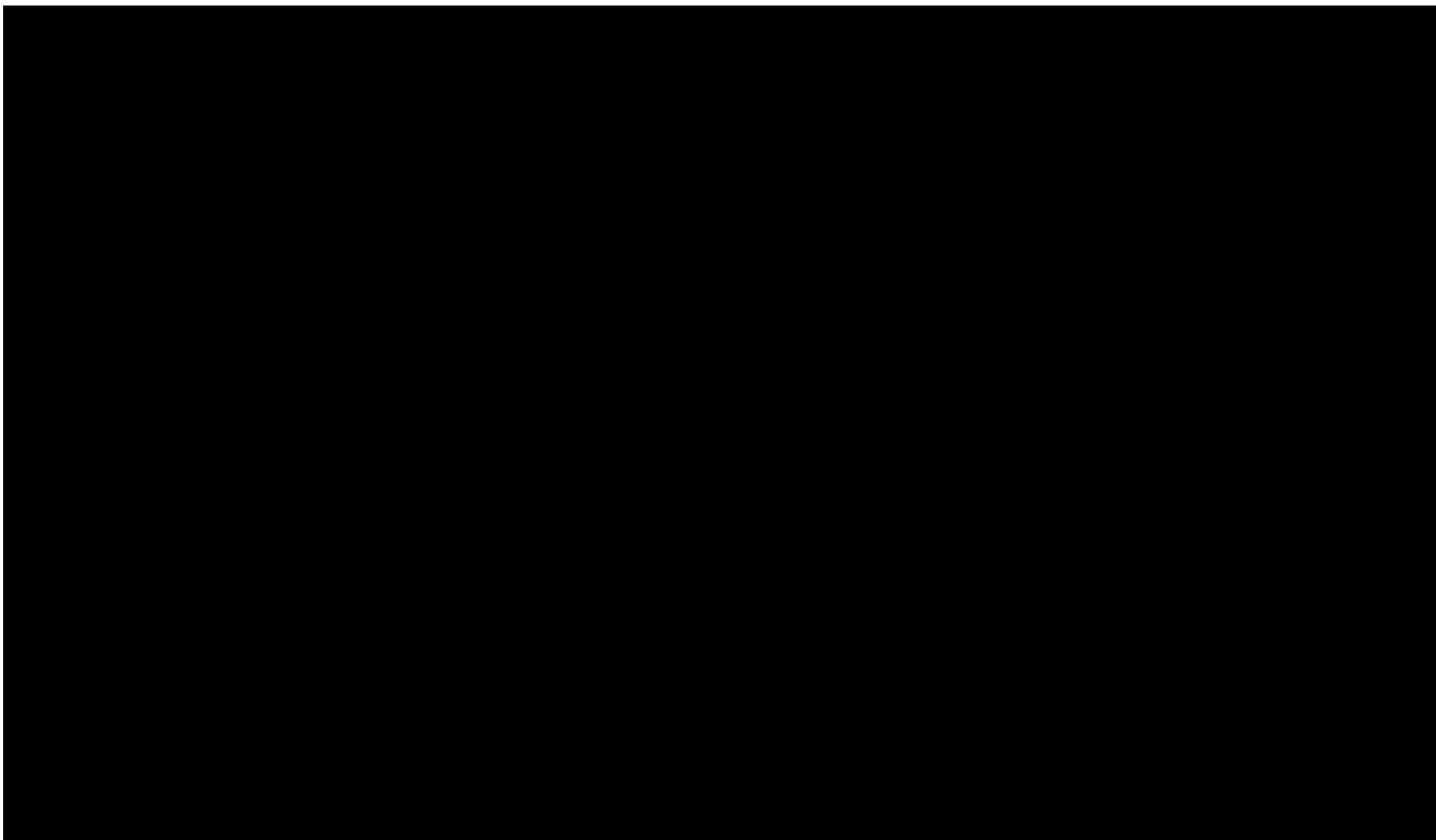


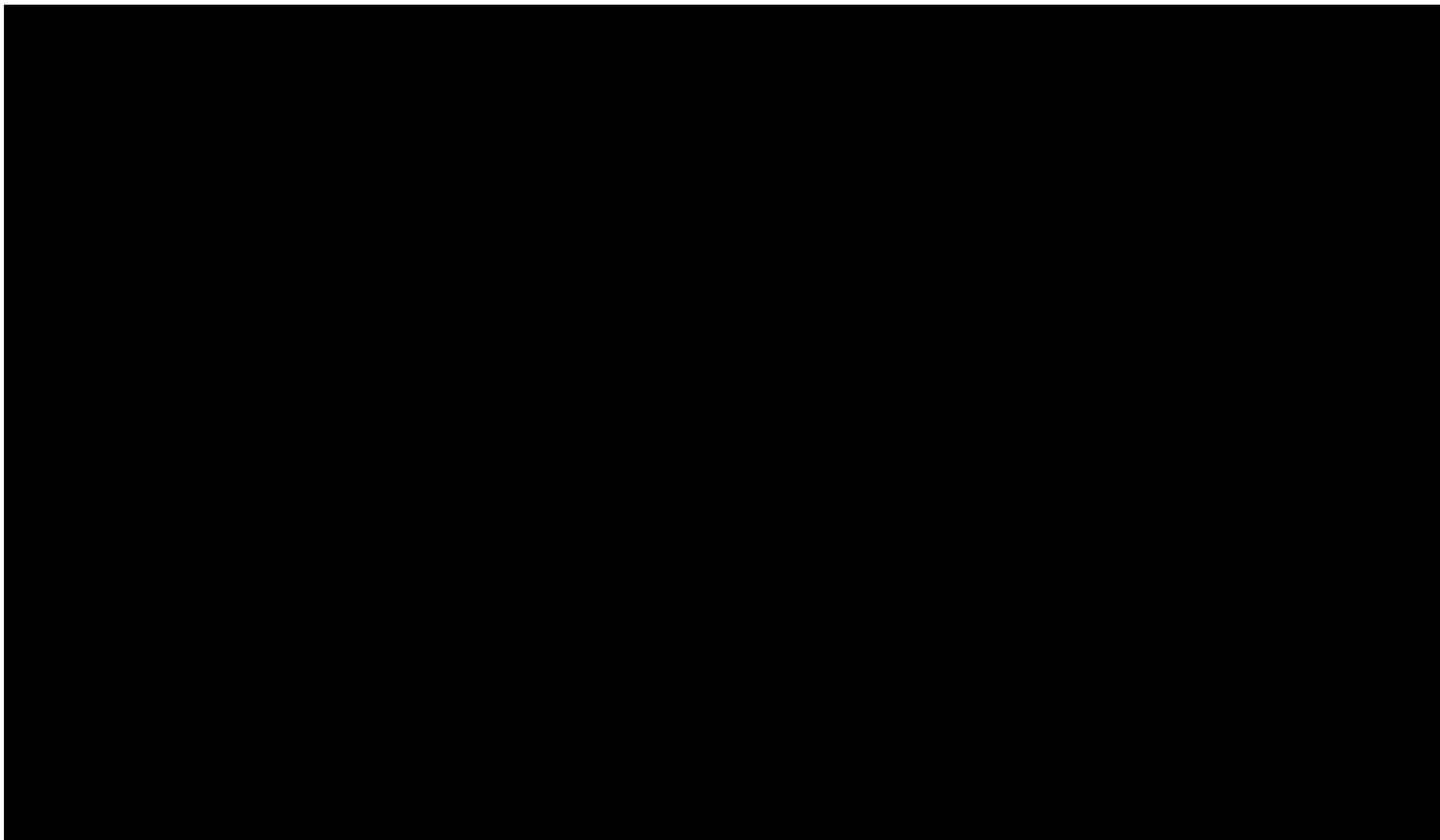


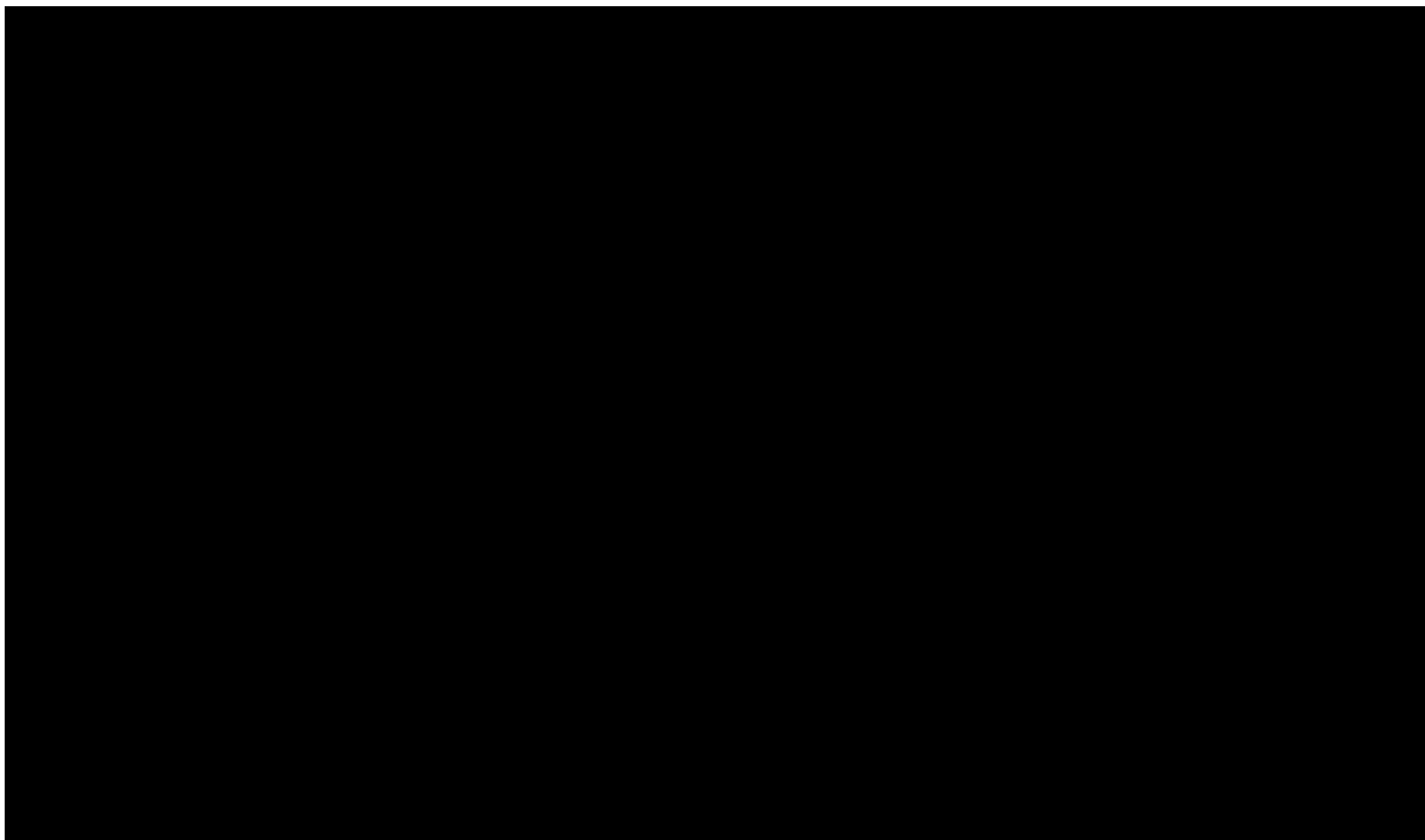


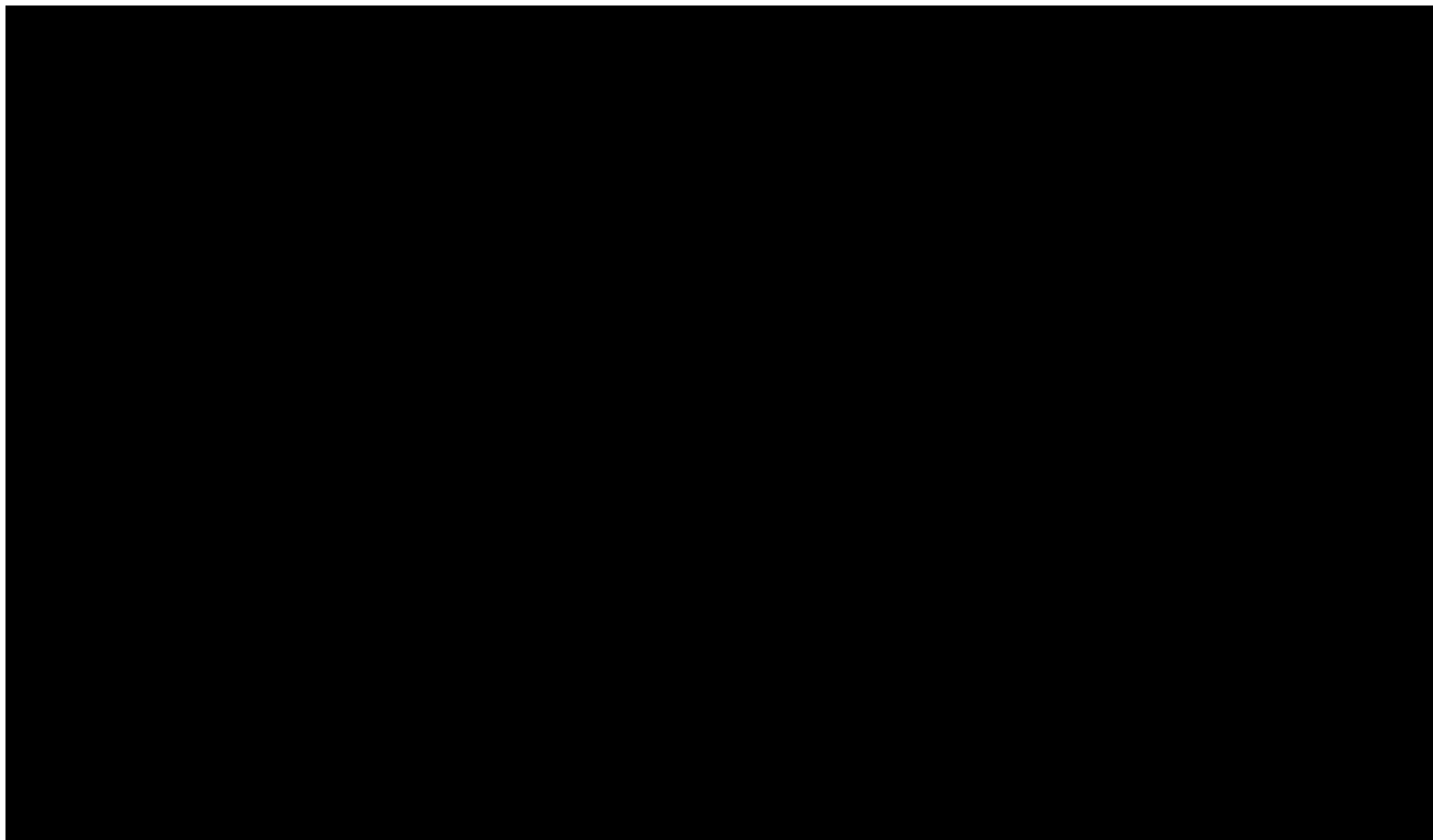


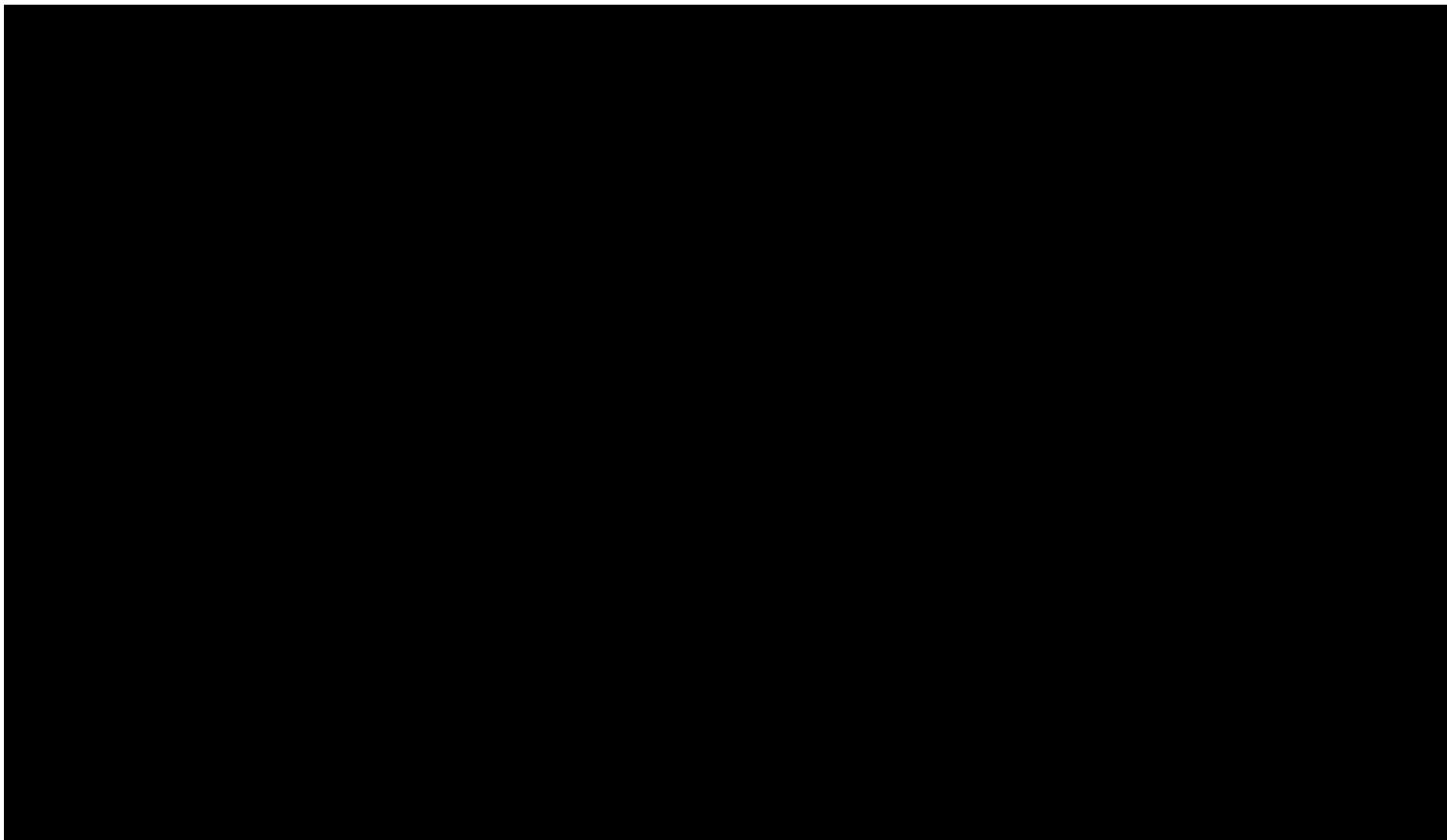


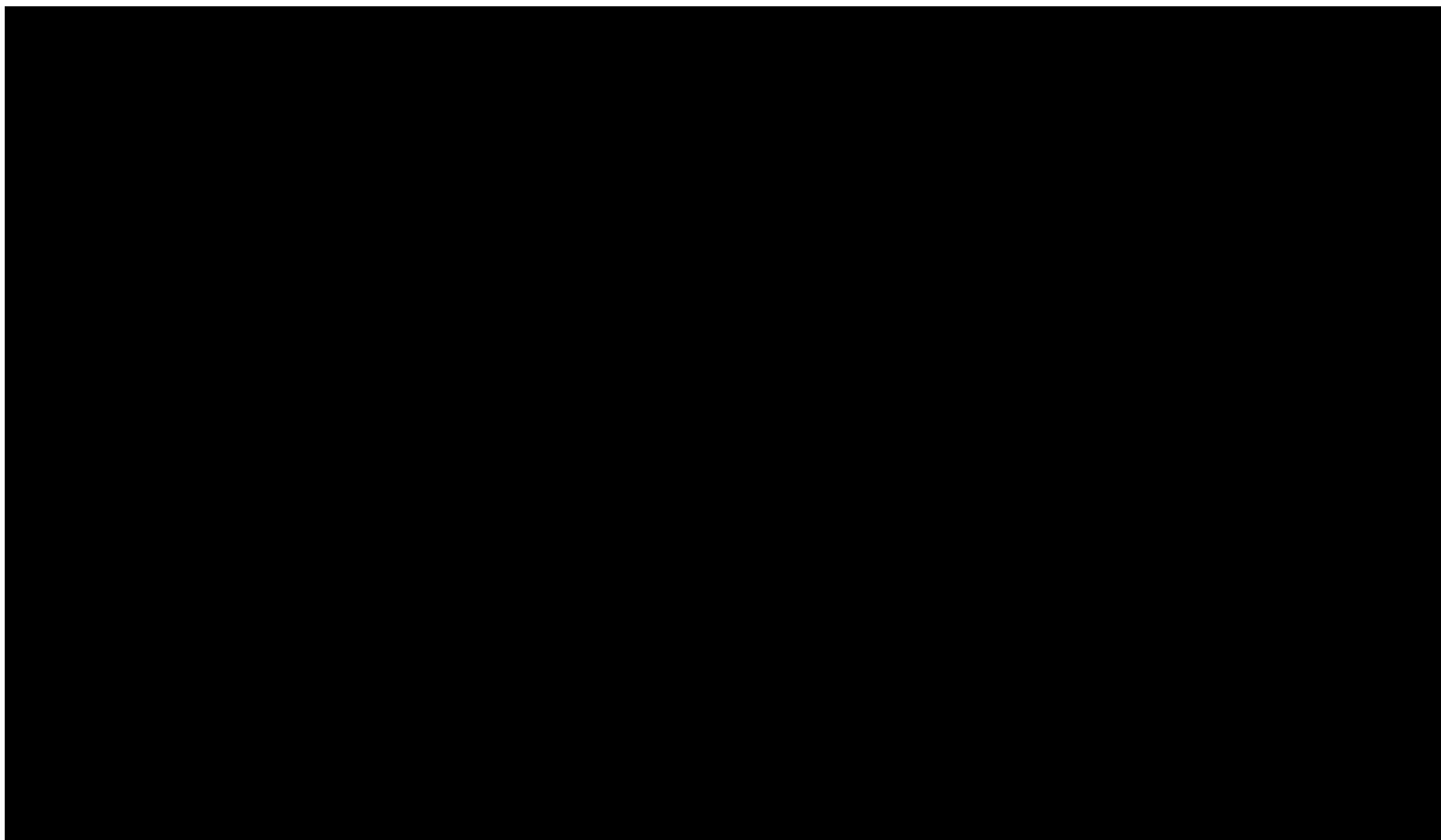


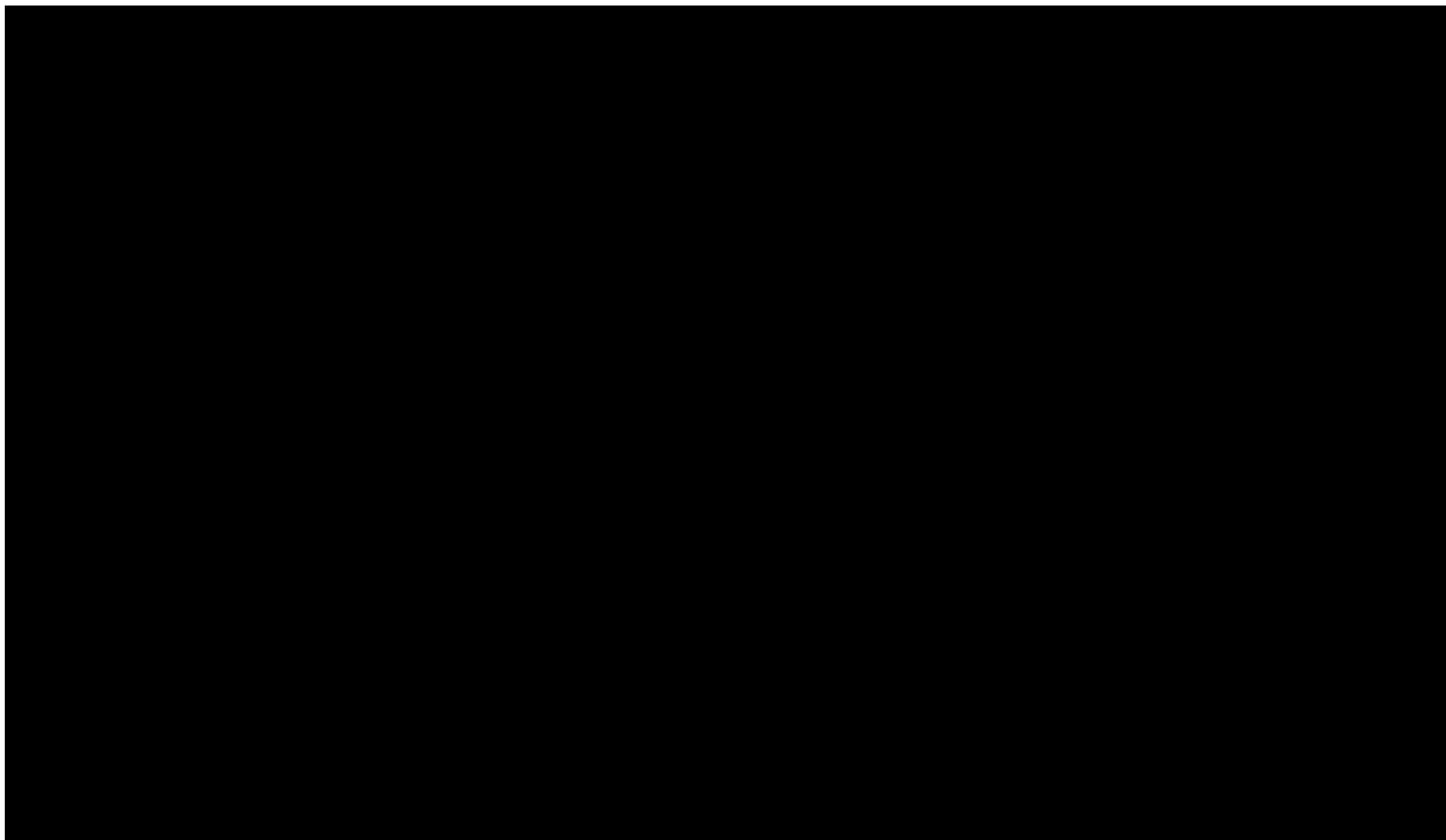




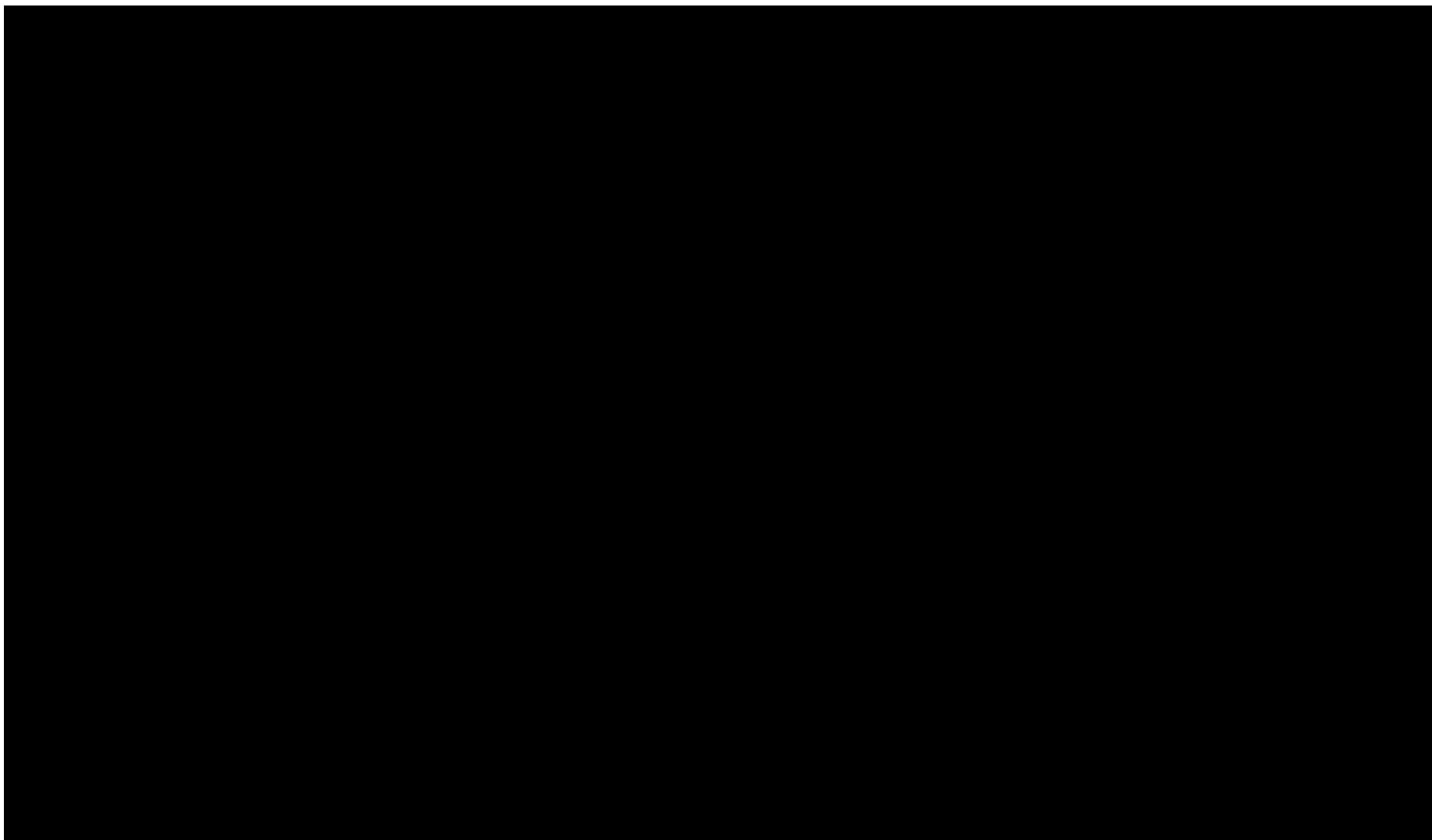


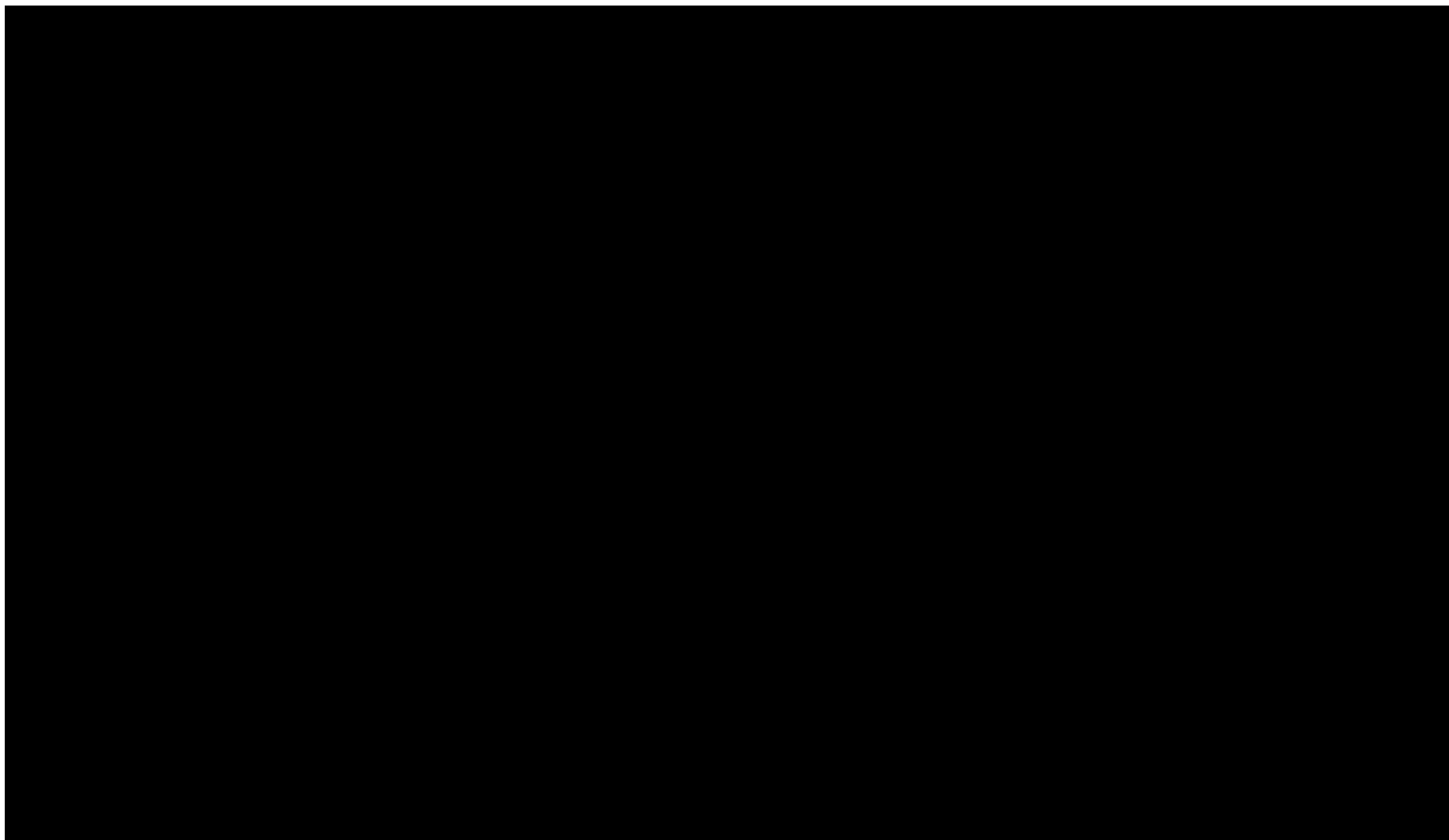


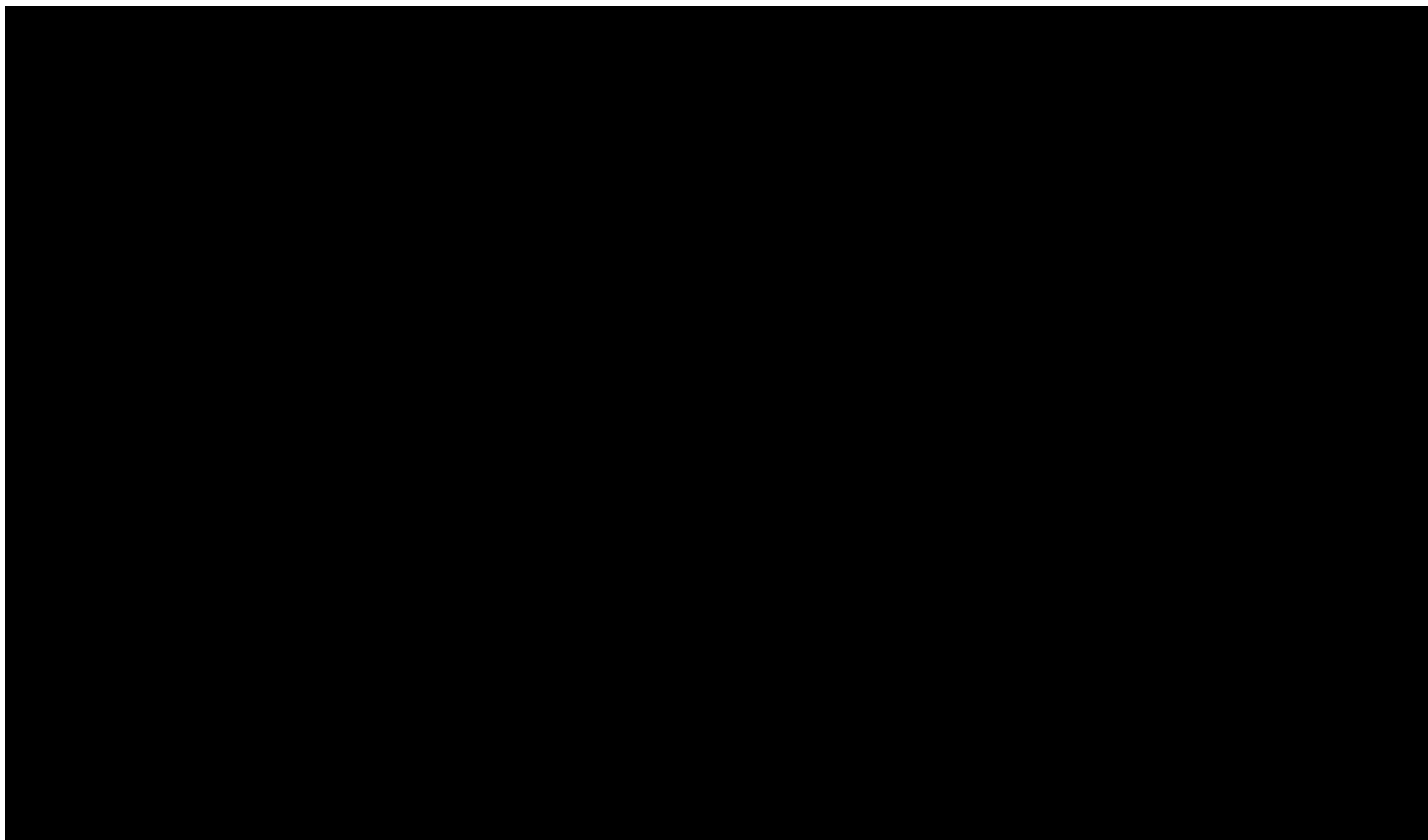


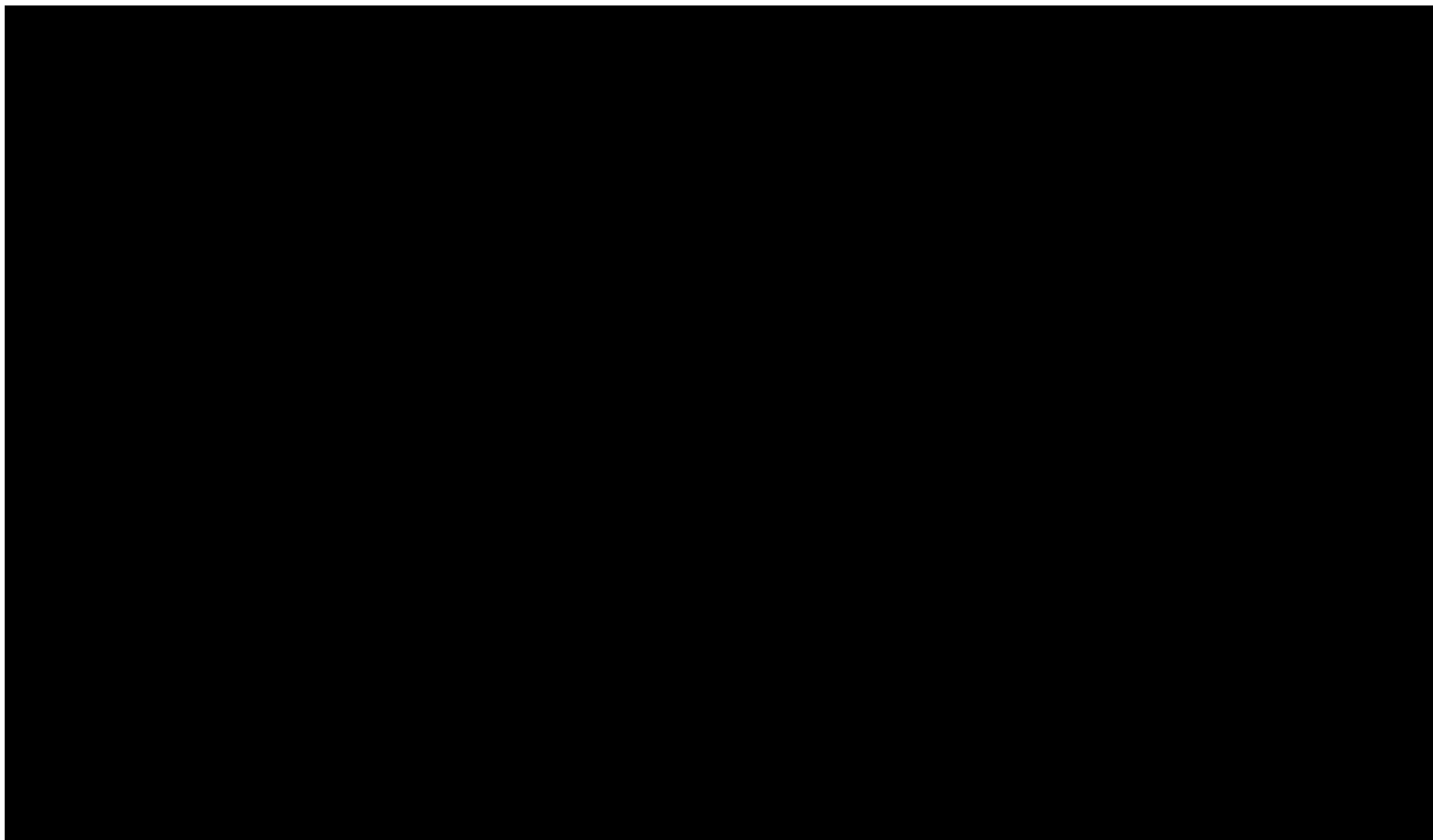


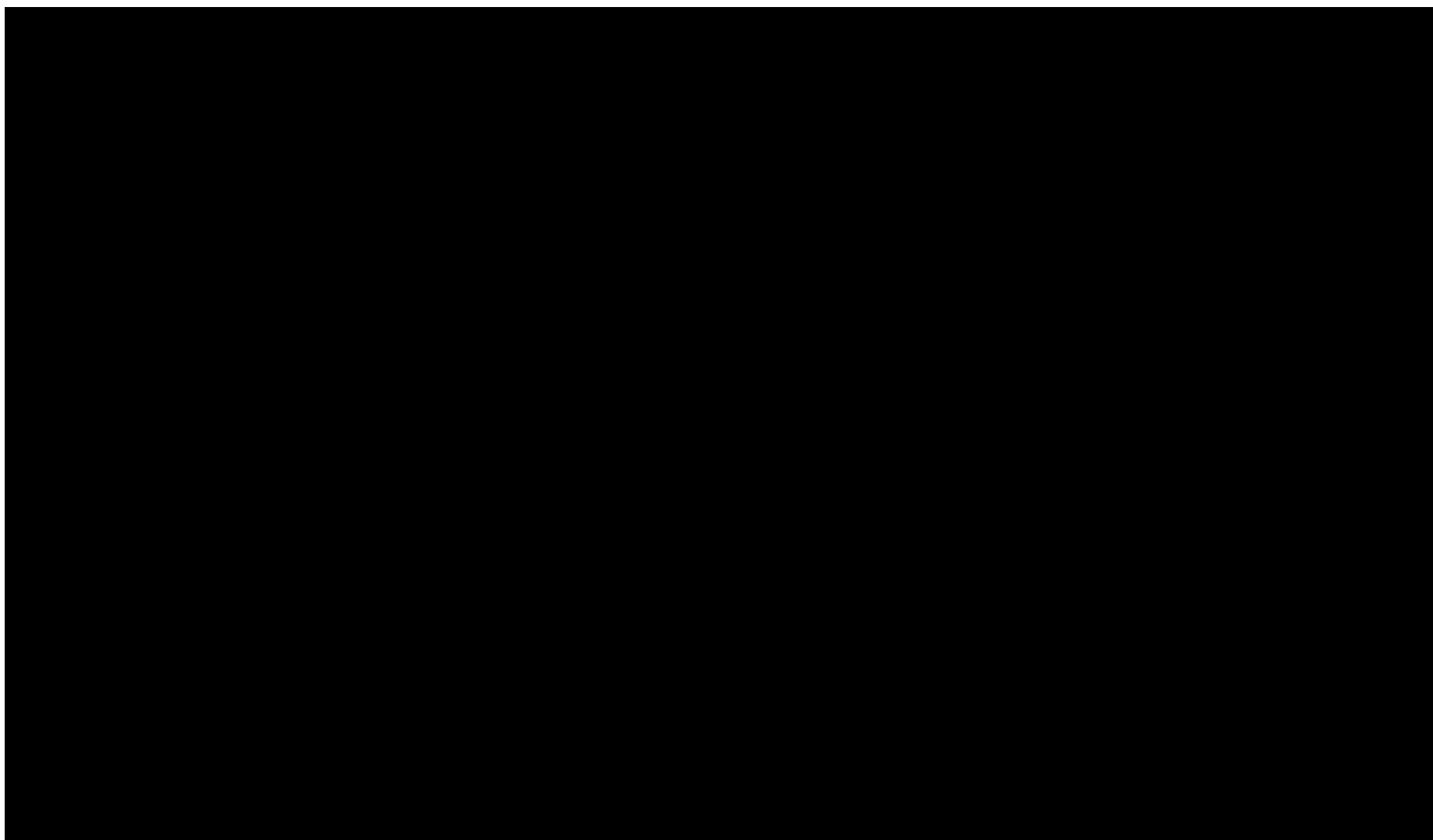


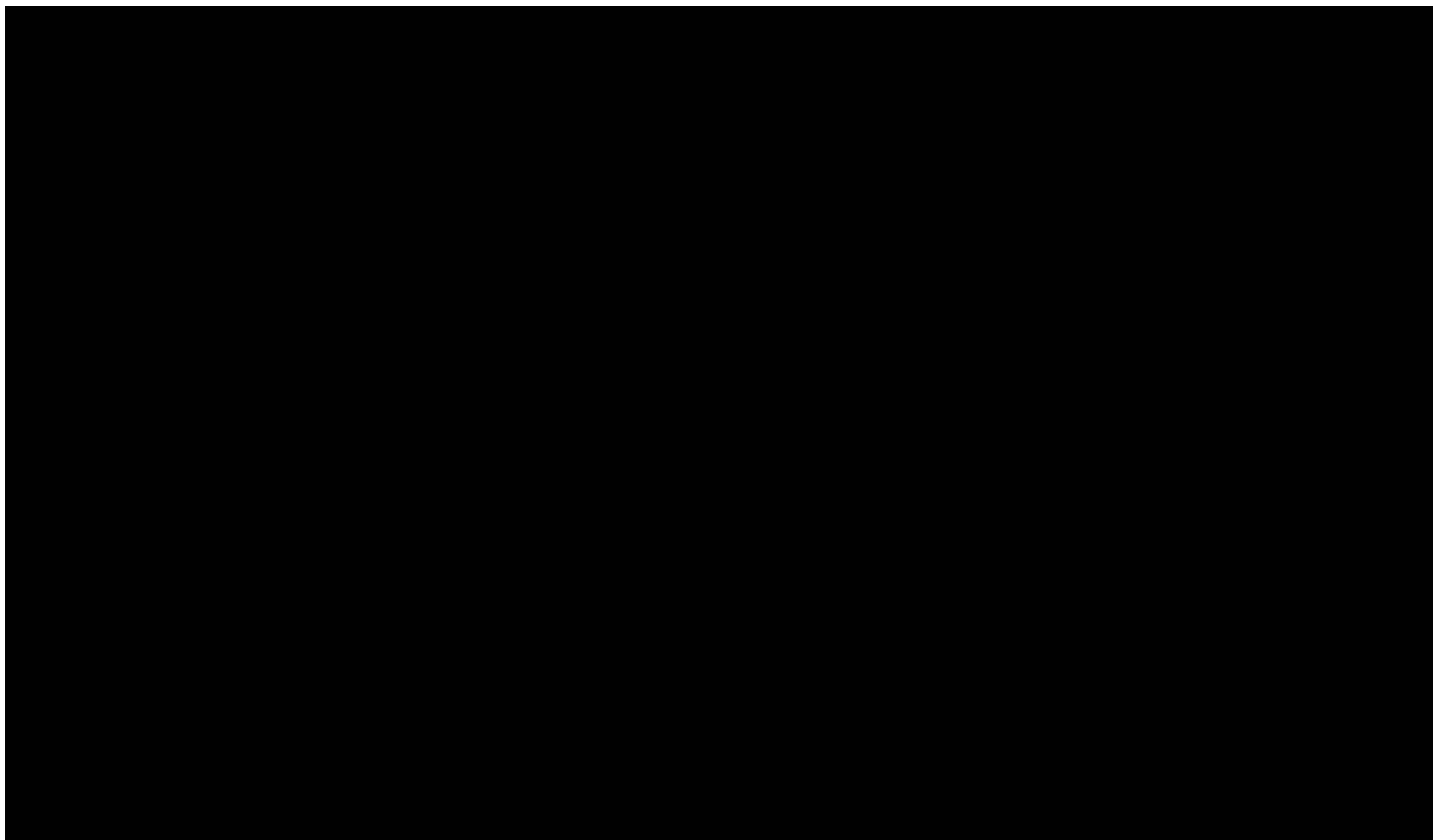


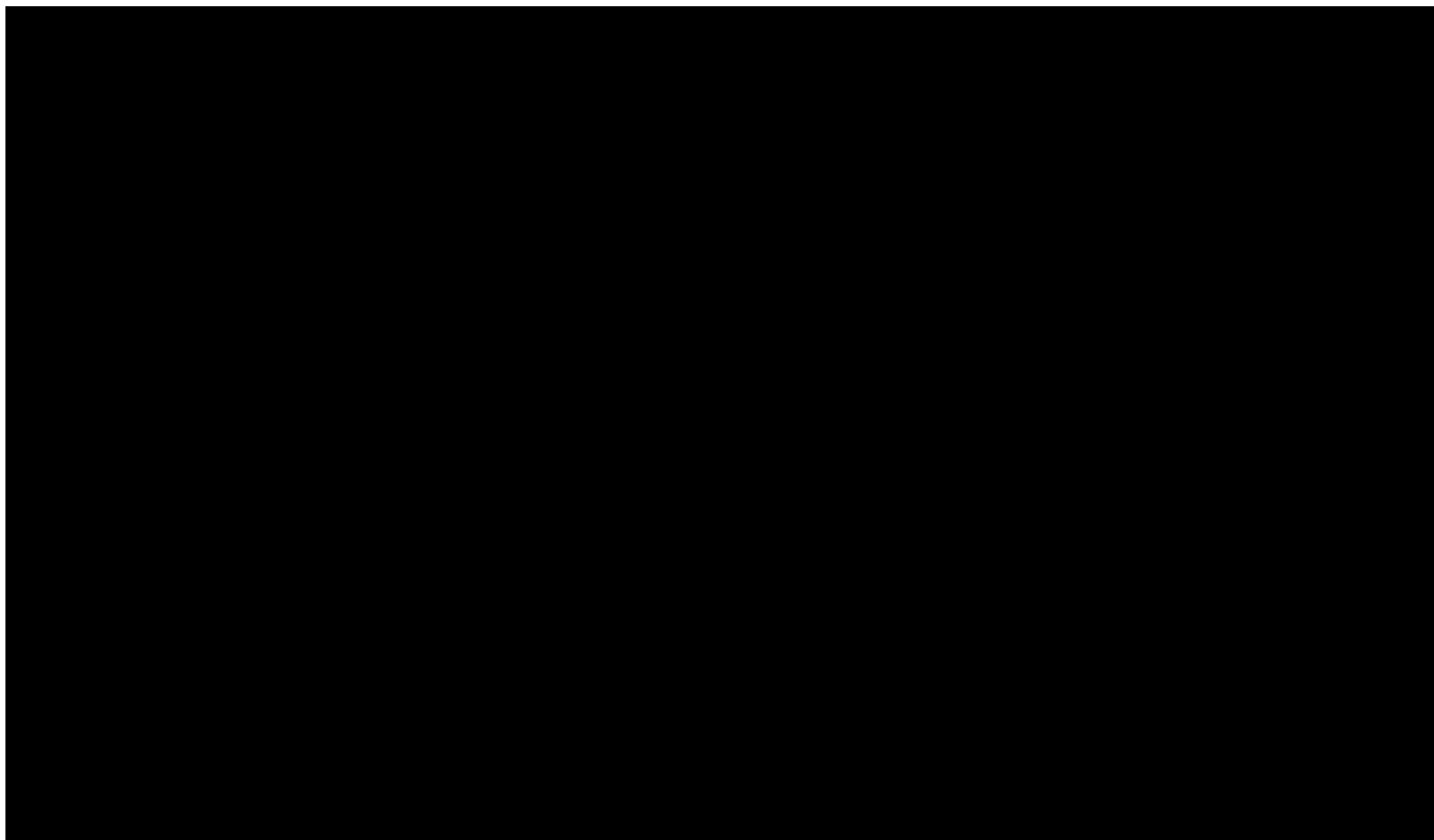




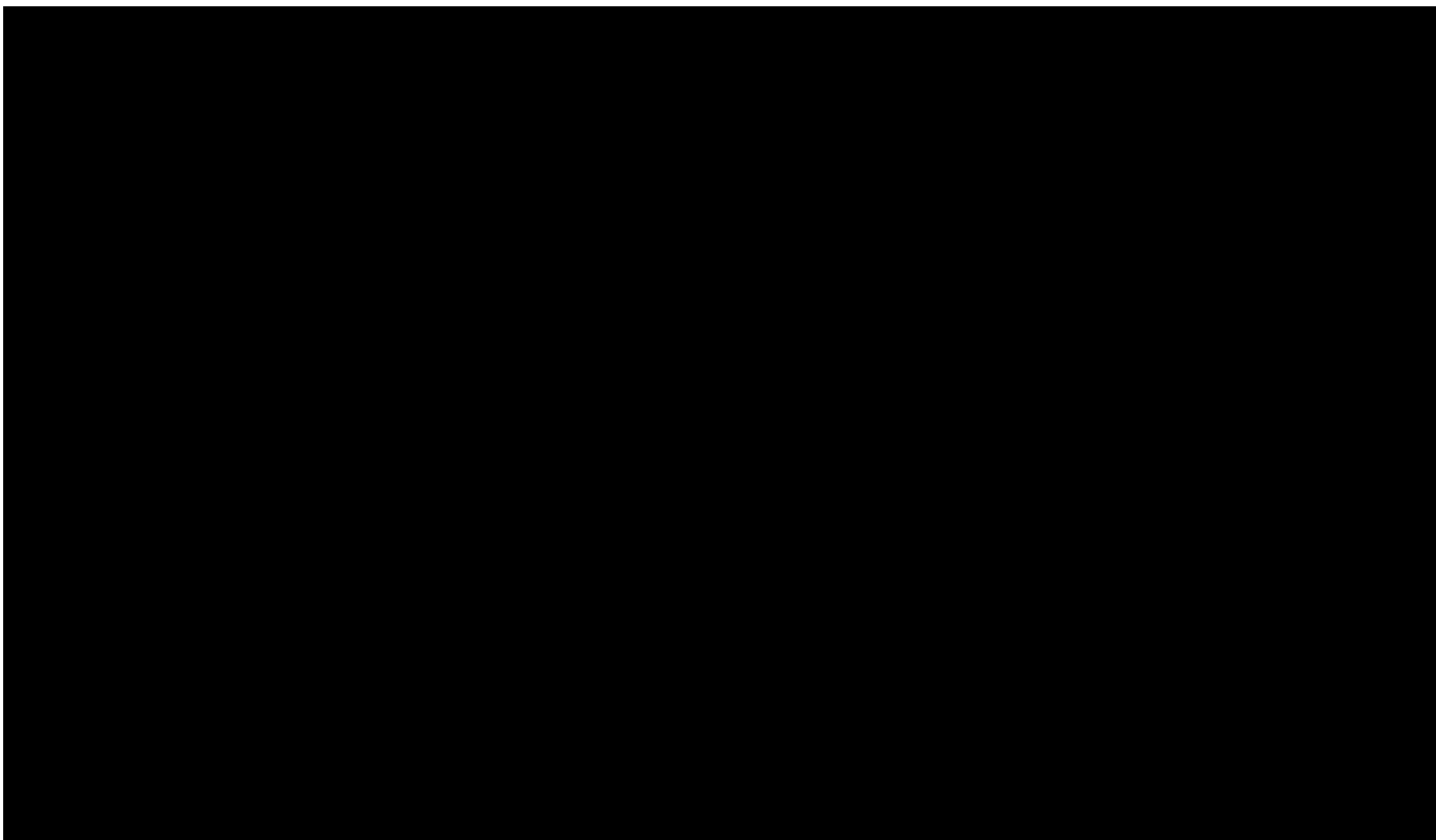




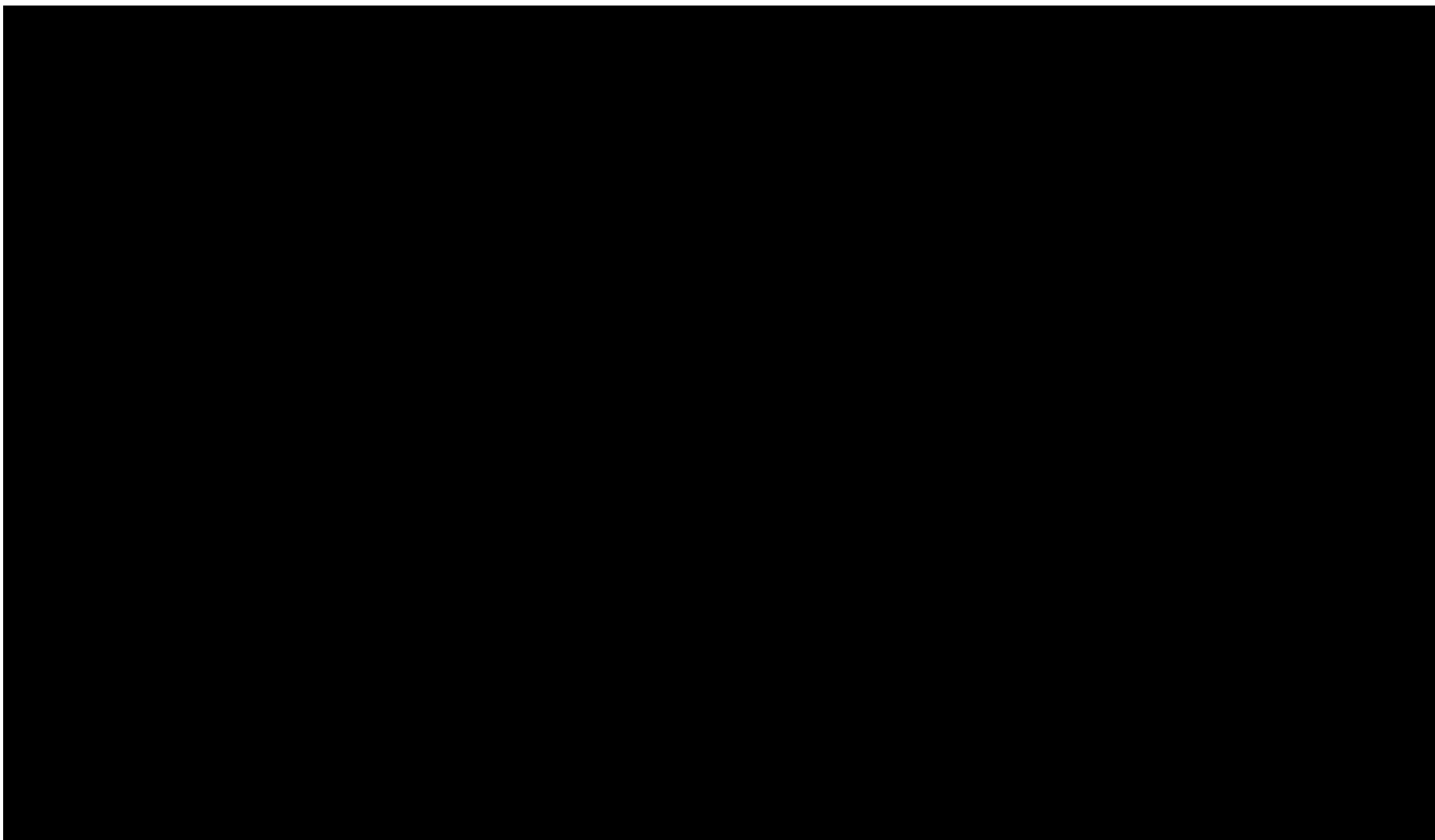


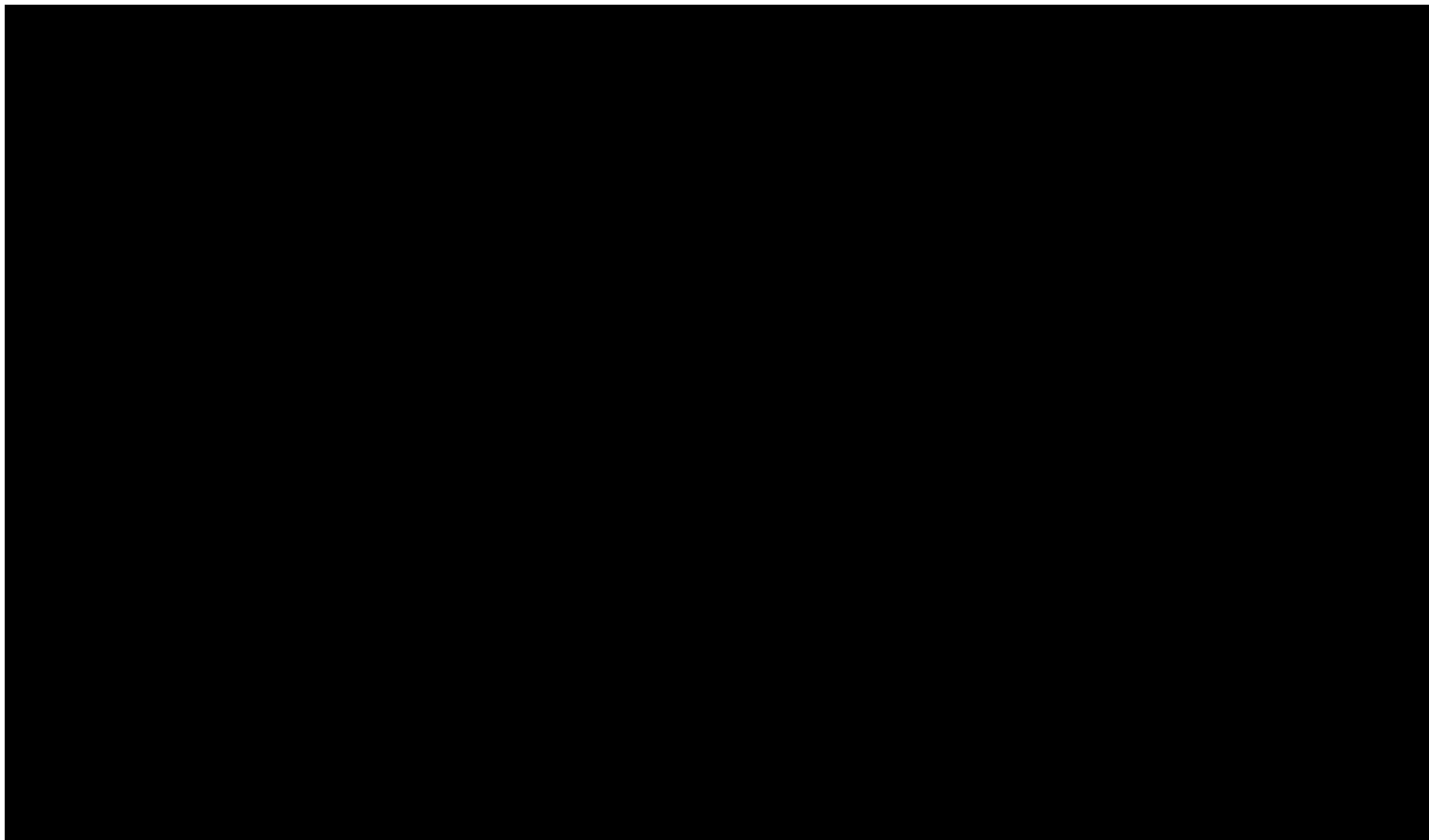


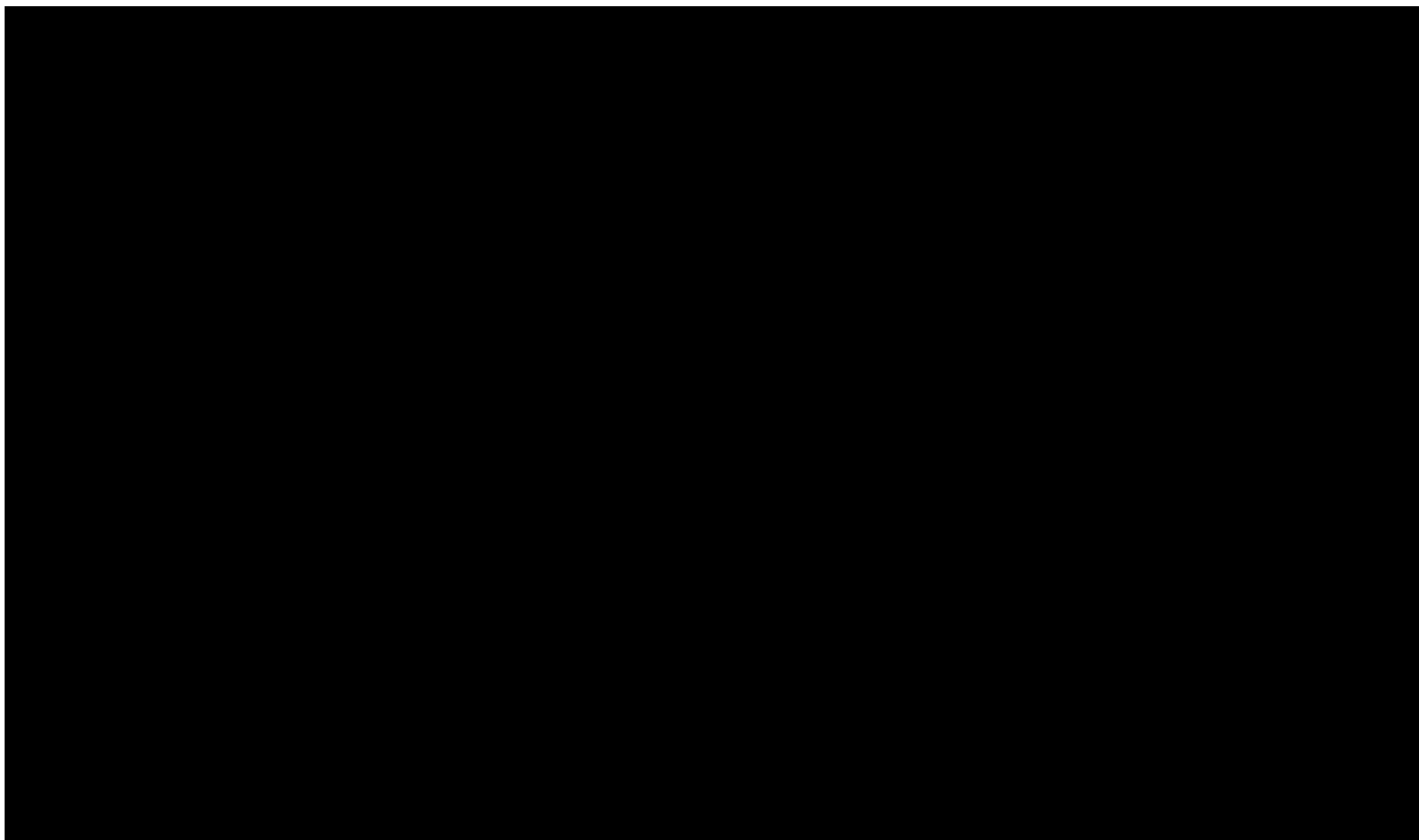
Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Briumvi® (ublituksymab) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozсіяnego.

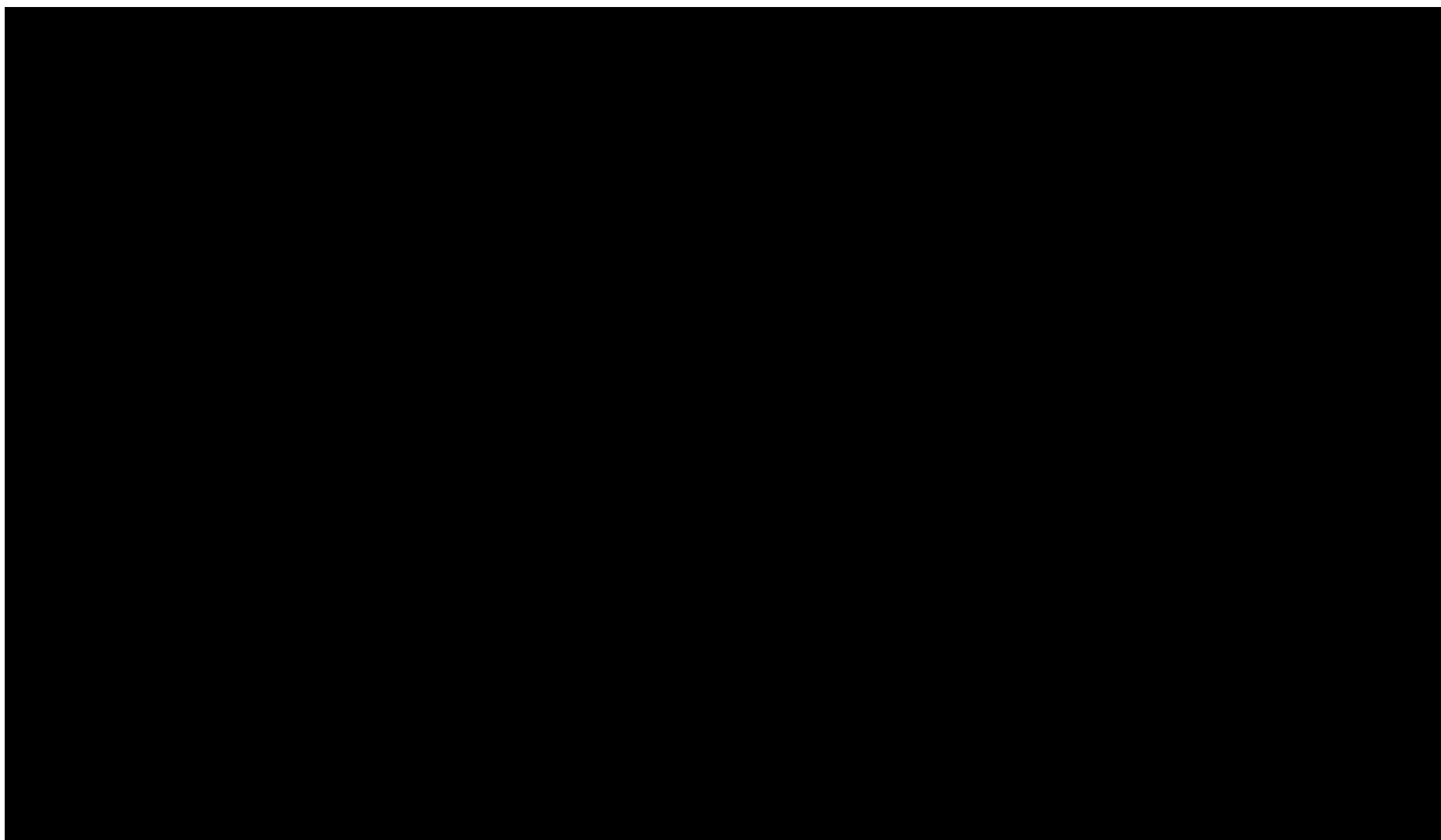


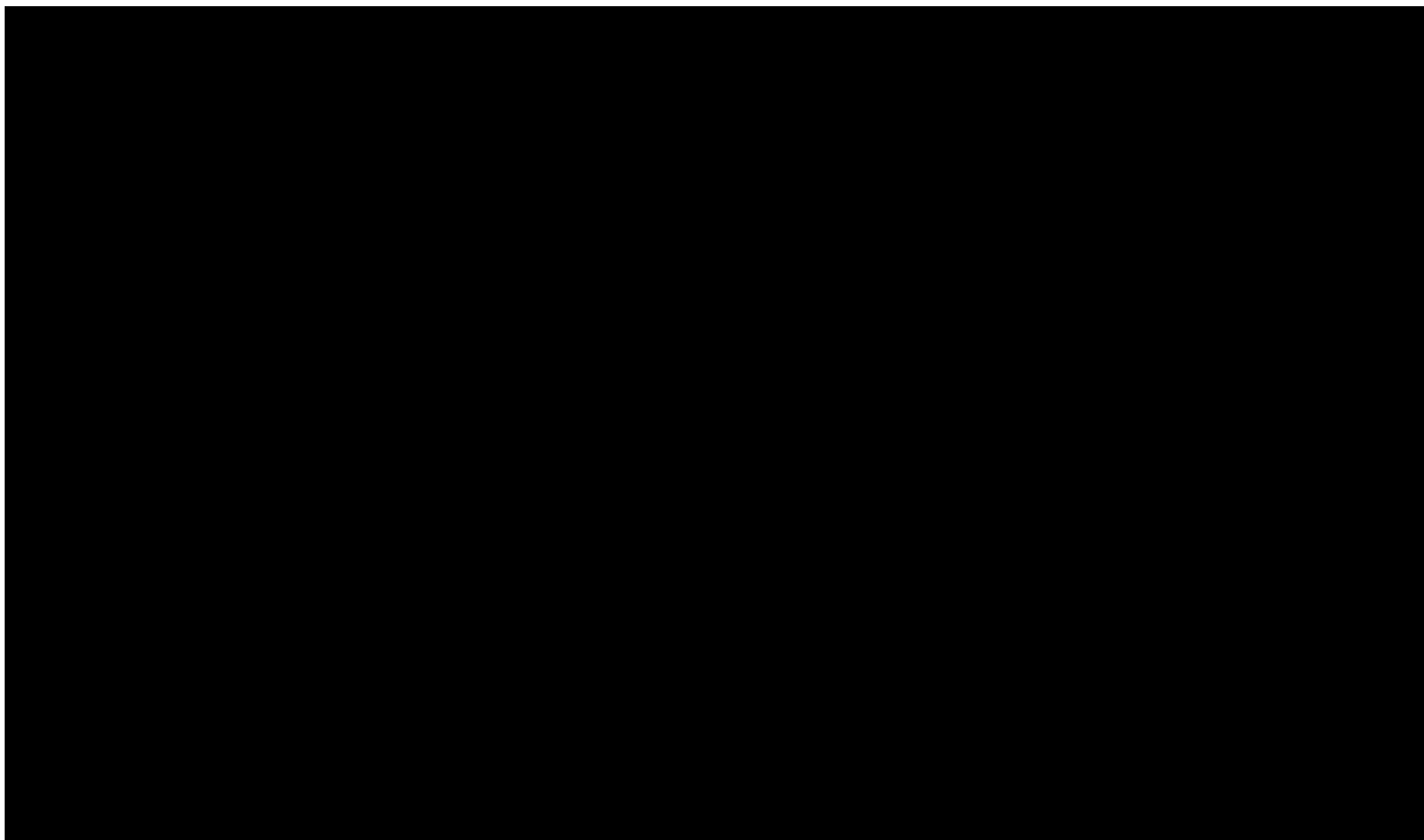


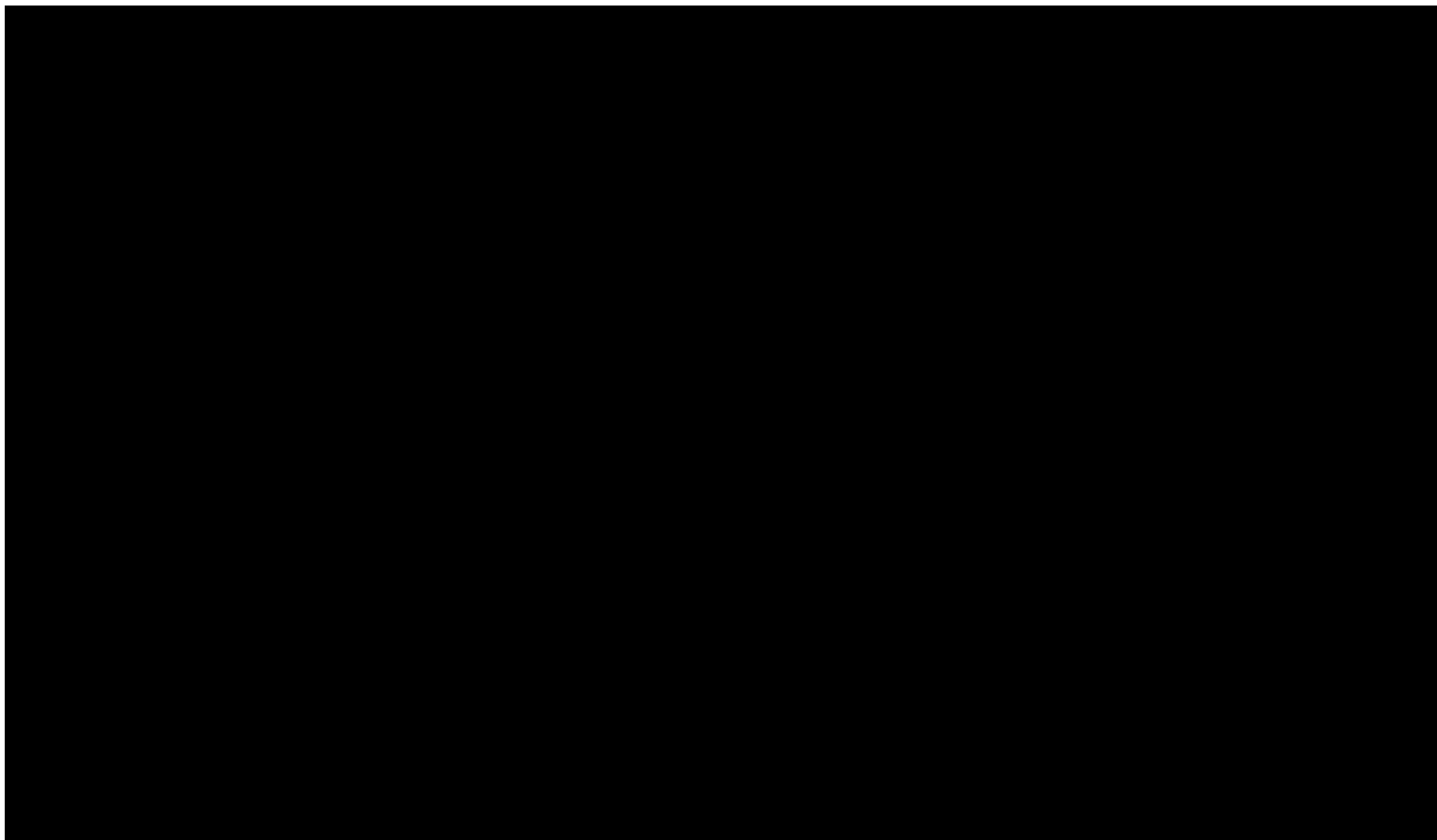


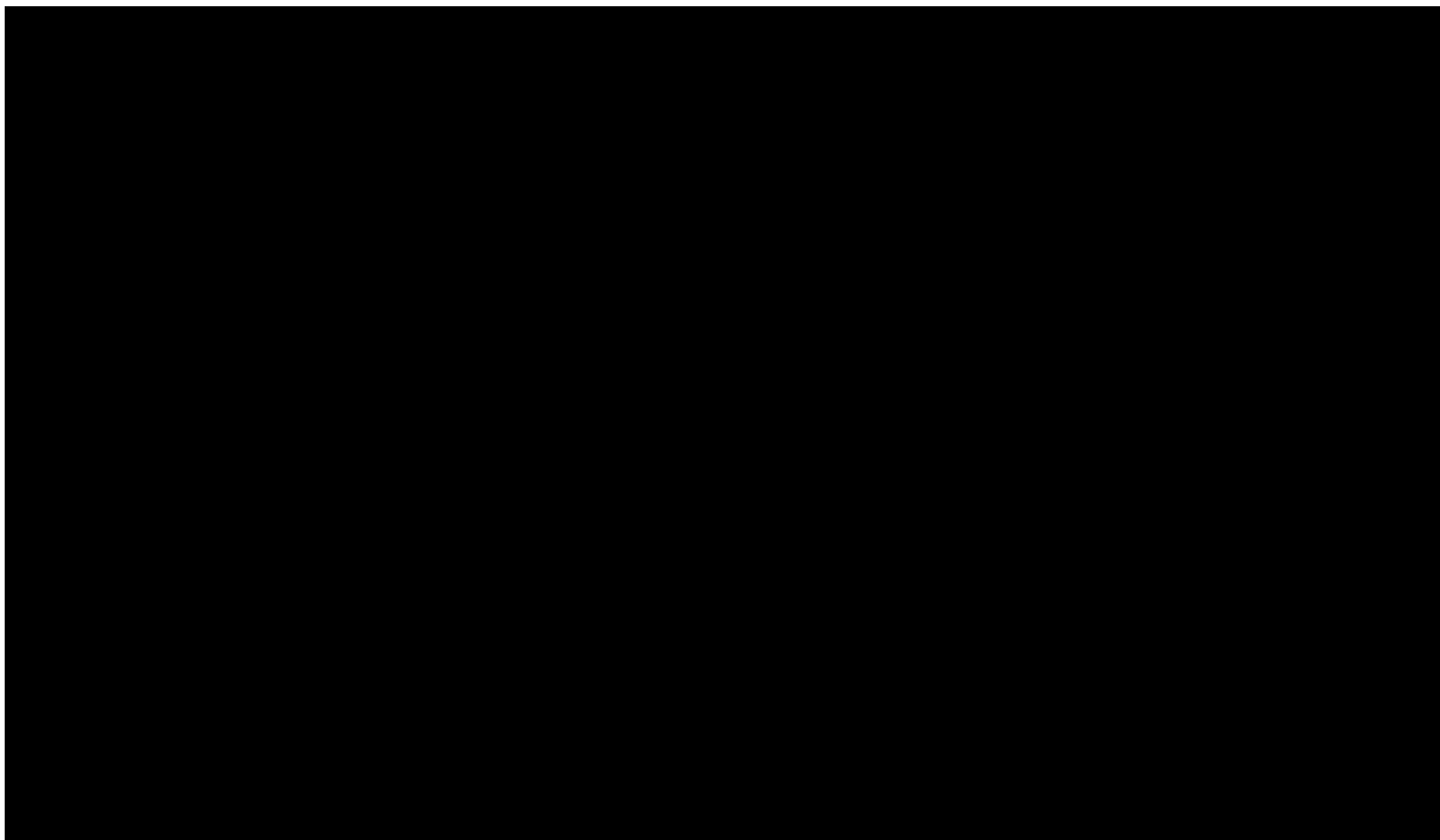


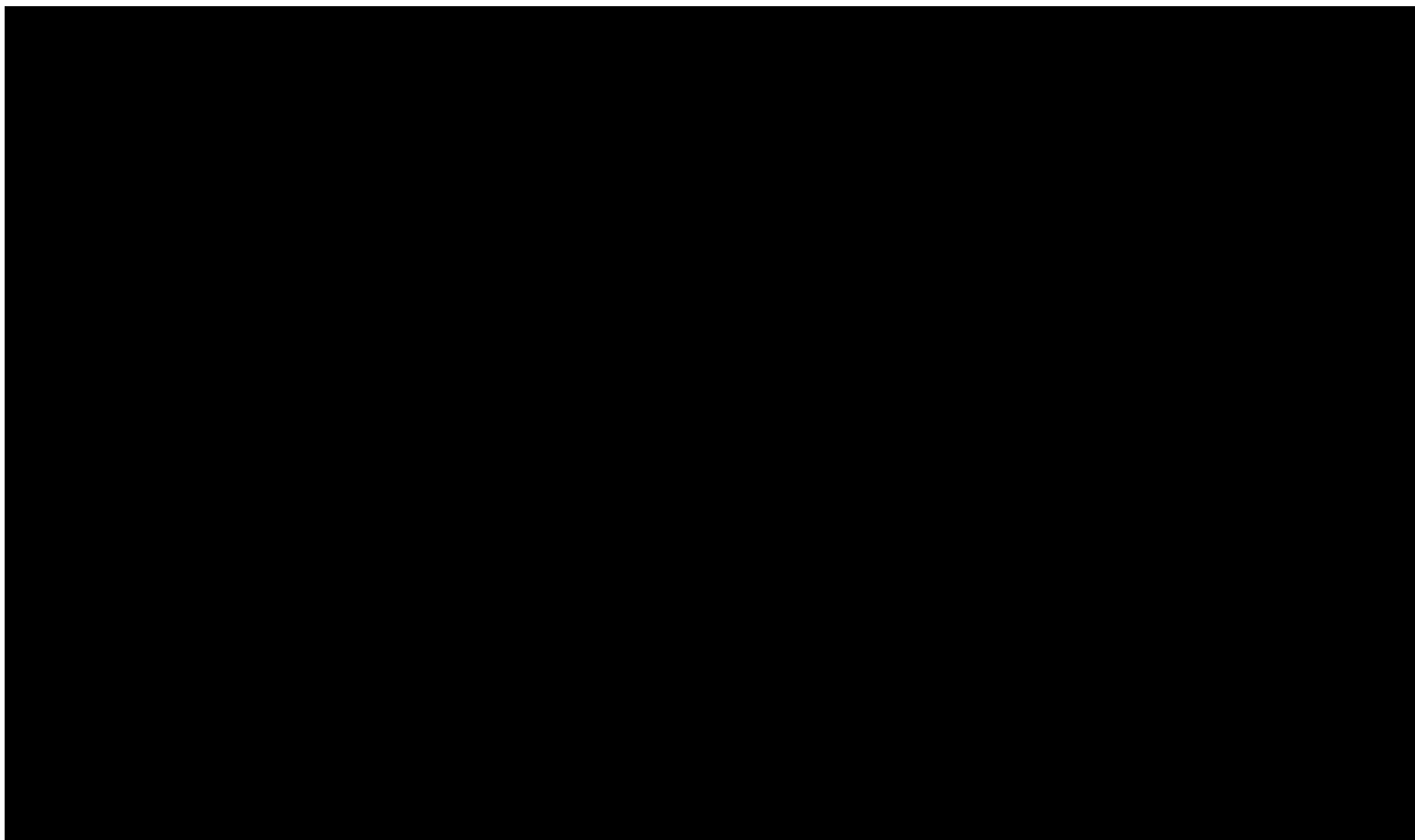




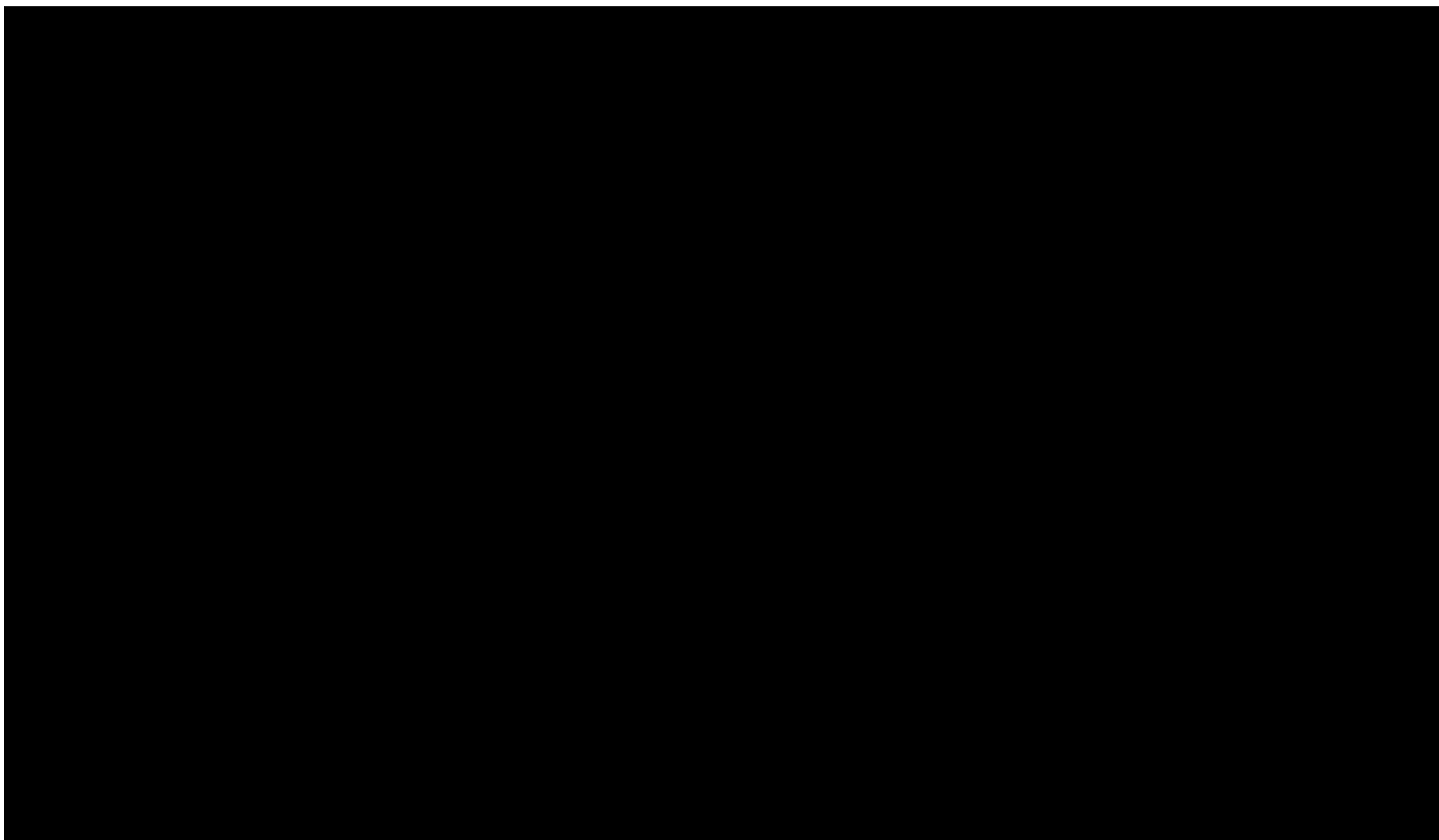


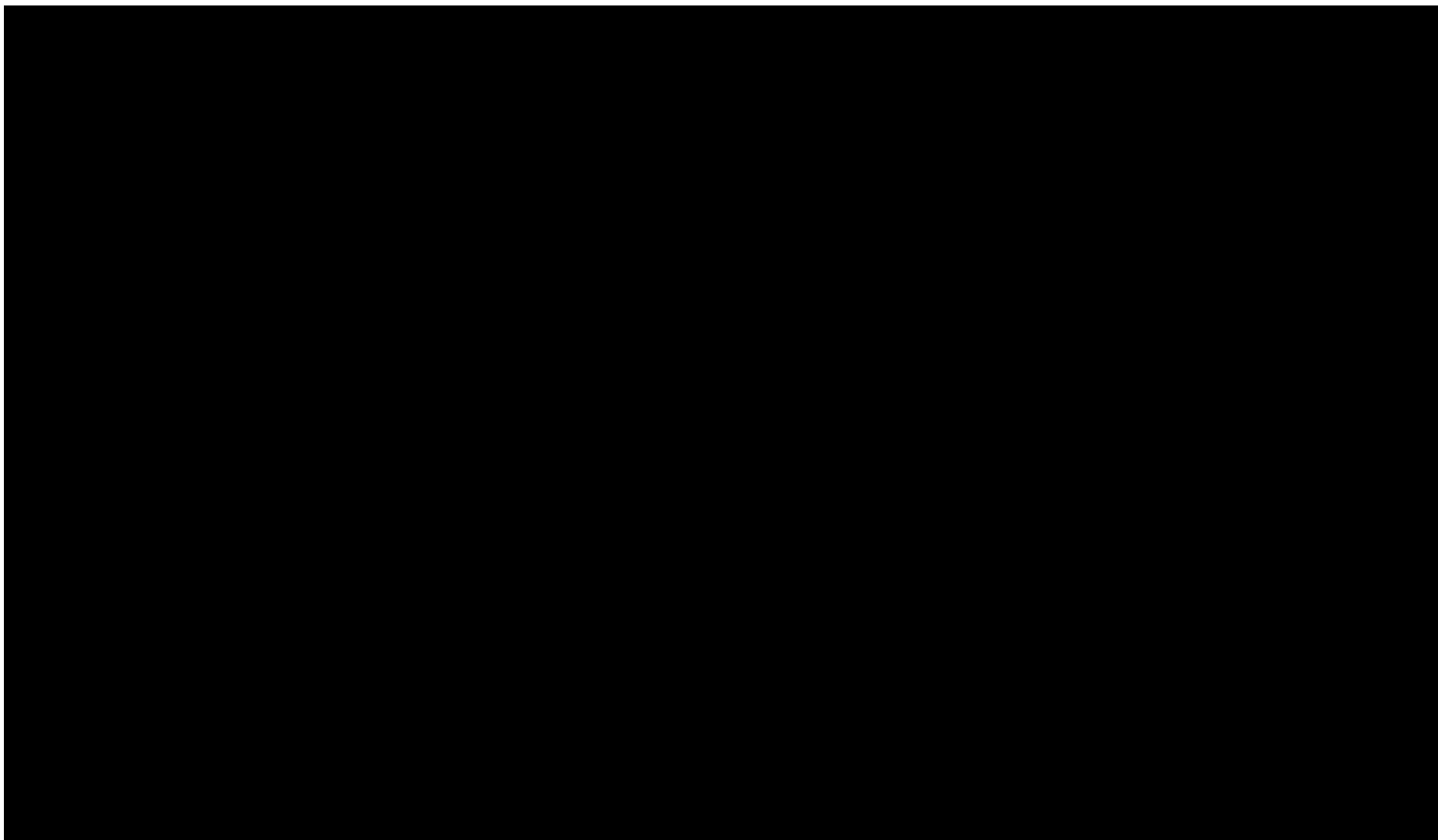


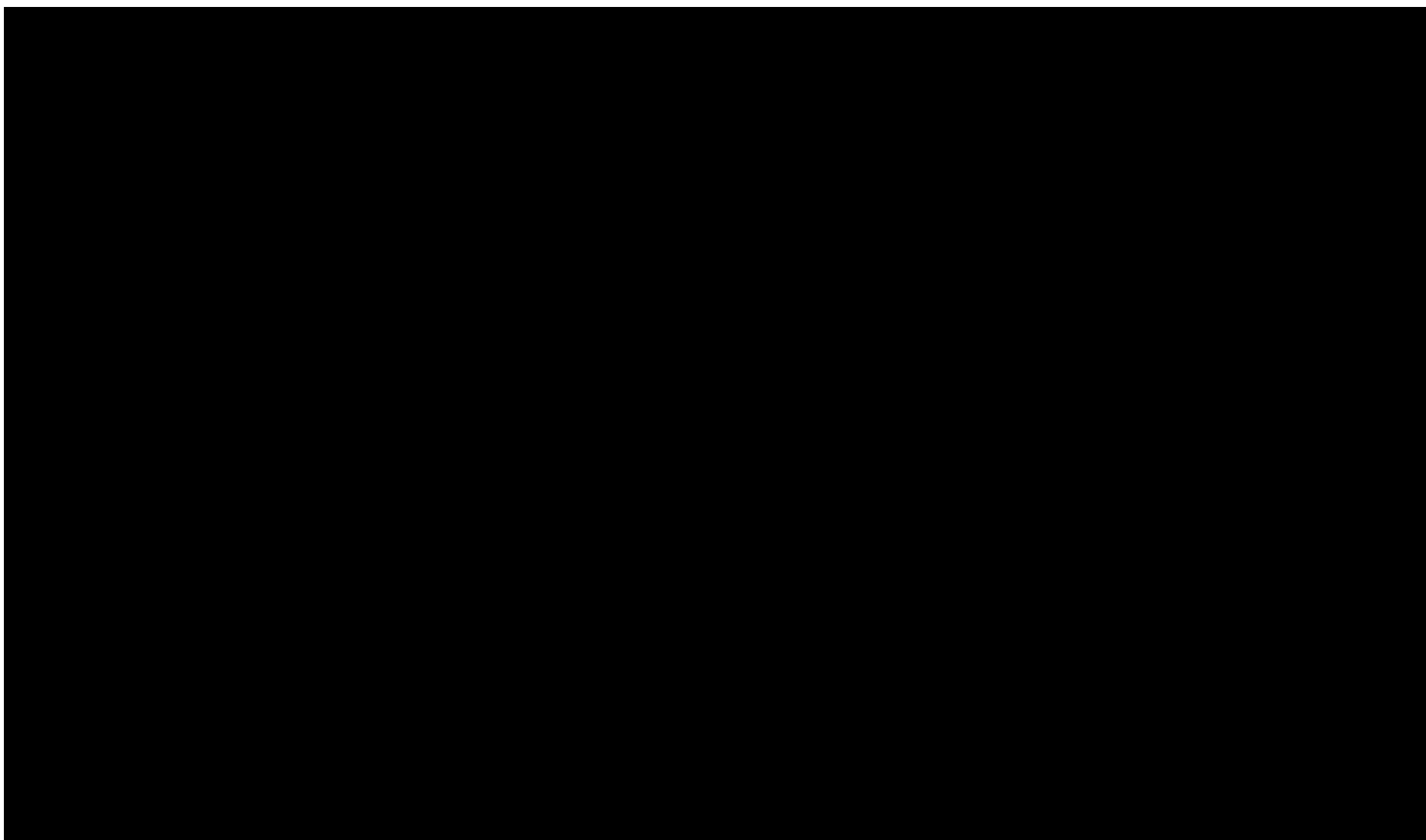


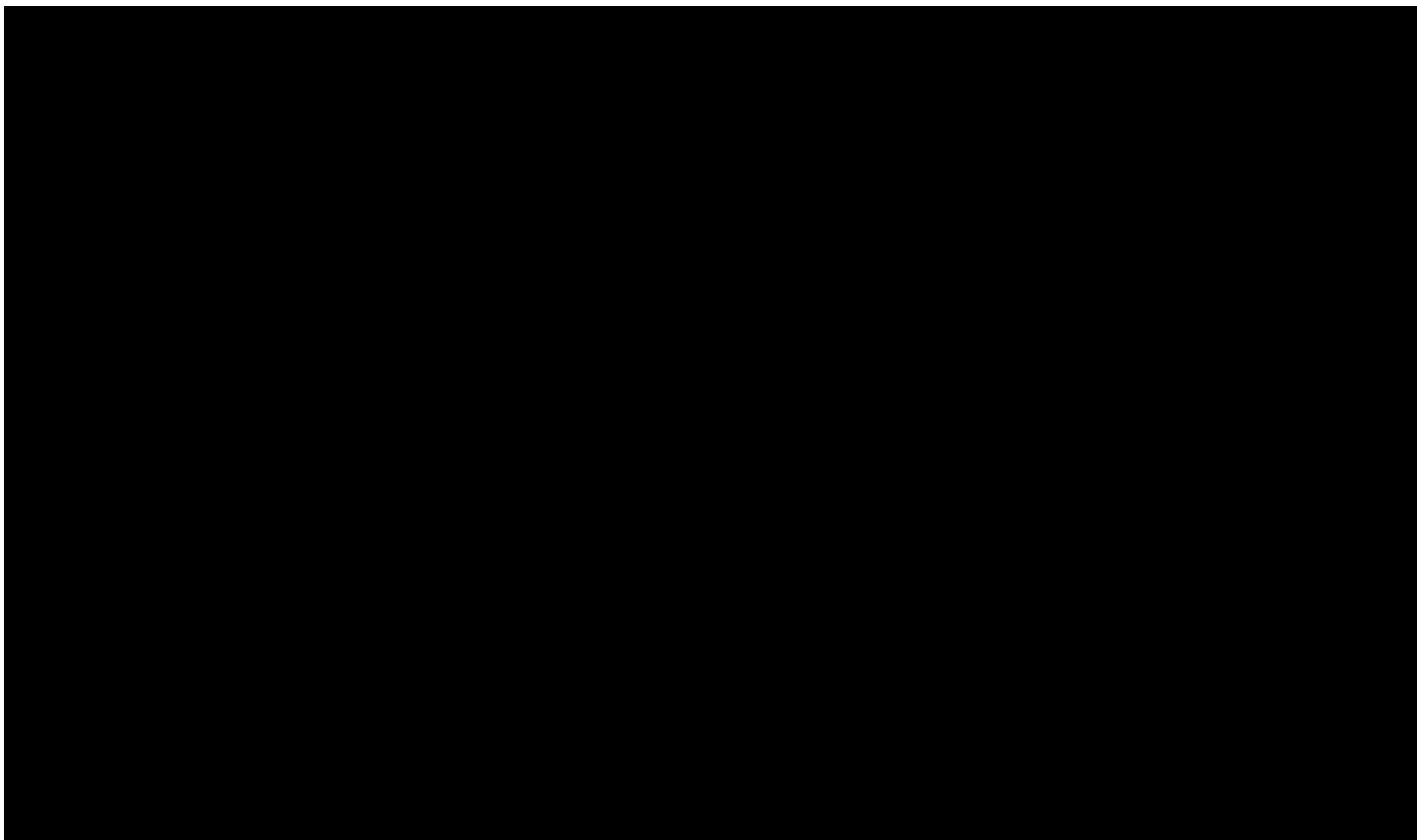












Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała stabilność wnioskowania z analizy podstawowej. Nie zaobserwowano nieoczekiwanych zmian wniosków w przypadku realizacji wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości. Częściową zmianę wniosków w zakresie analizy inkrementalnej zaobserwowano przede wszystkim w ramach skrajnych scenariuszy zakładających np. górną granicę 95% przedziału ufności względnego hazardu progresji dla wnioskowanej technologii vs komparator.

Największy wpływ na wyniki analizy miały założenia dotyczące kosztu komparatorów (uwzględnienie oficjalnych cen komparatorów), długości horyzontu czasowego analizy, determinantów skuteczności klinicznej porównywanych interwencji (względny hazard progresji, redukcja ryzyka wystąpienia rzutu choroby czy ryzyko dyskontynuacji leczenia) i wysokości zależnych od EDSS wag użyteczności pacjentów z analizowanej populacji.

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

Poniżej przedstawiono wyłącznie wyniki w wariancie z RSS. Wyniki dla wariantu bez RSS przedstawiono w elektronicznym załączniku (por. rozdział 12.3.).

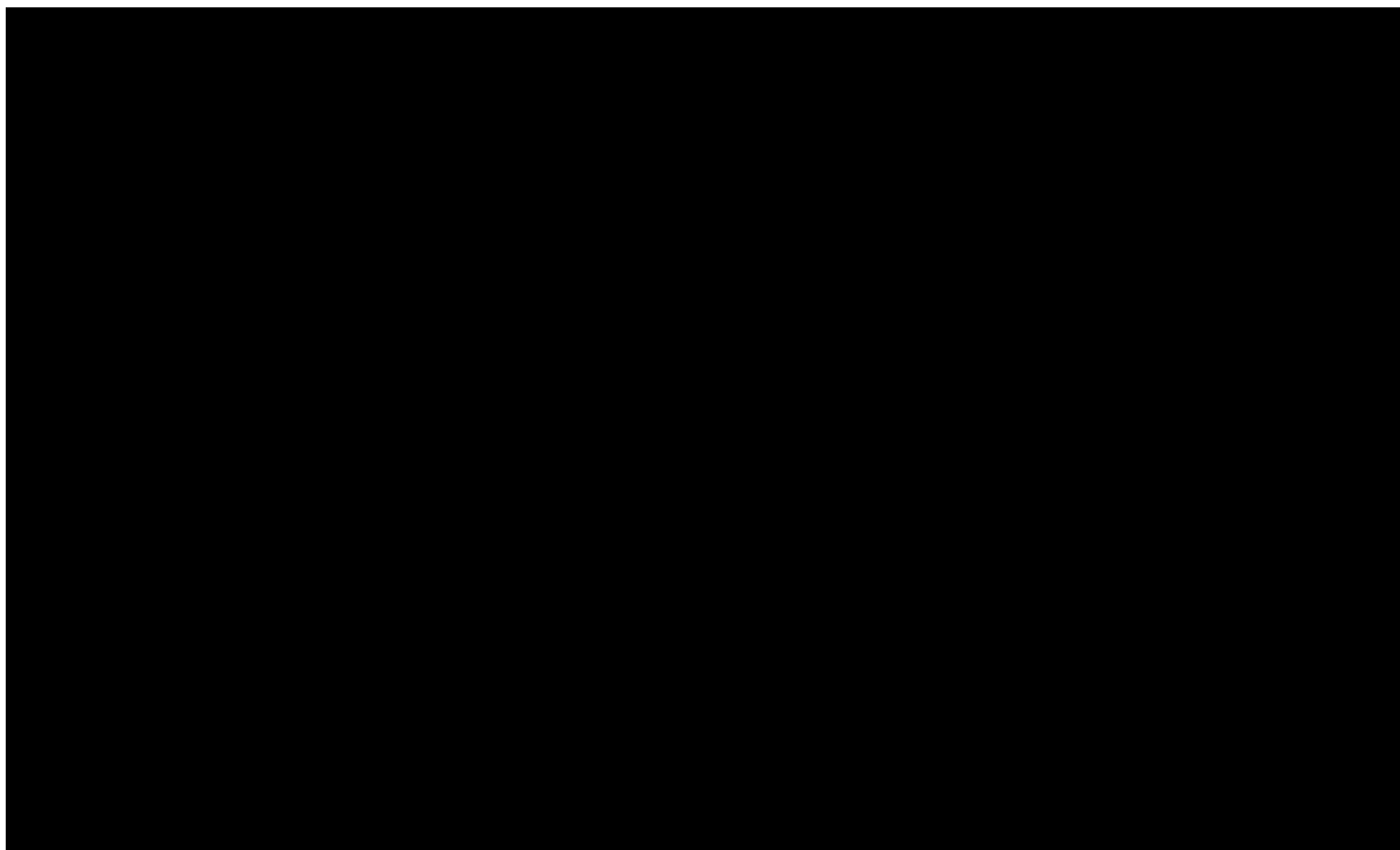
**Tabela 29. Prawdopodobieństwo zdarzeń. Wariant z RSS.**

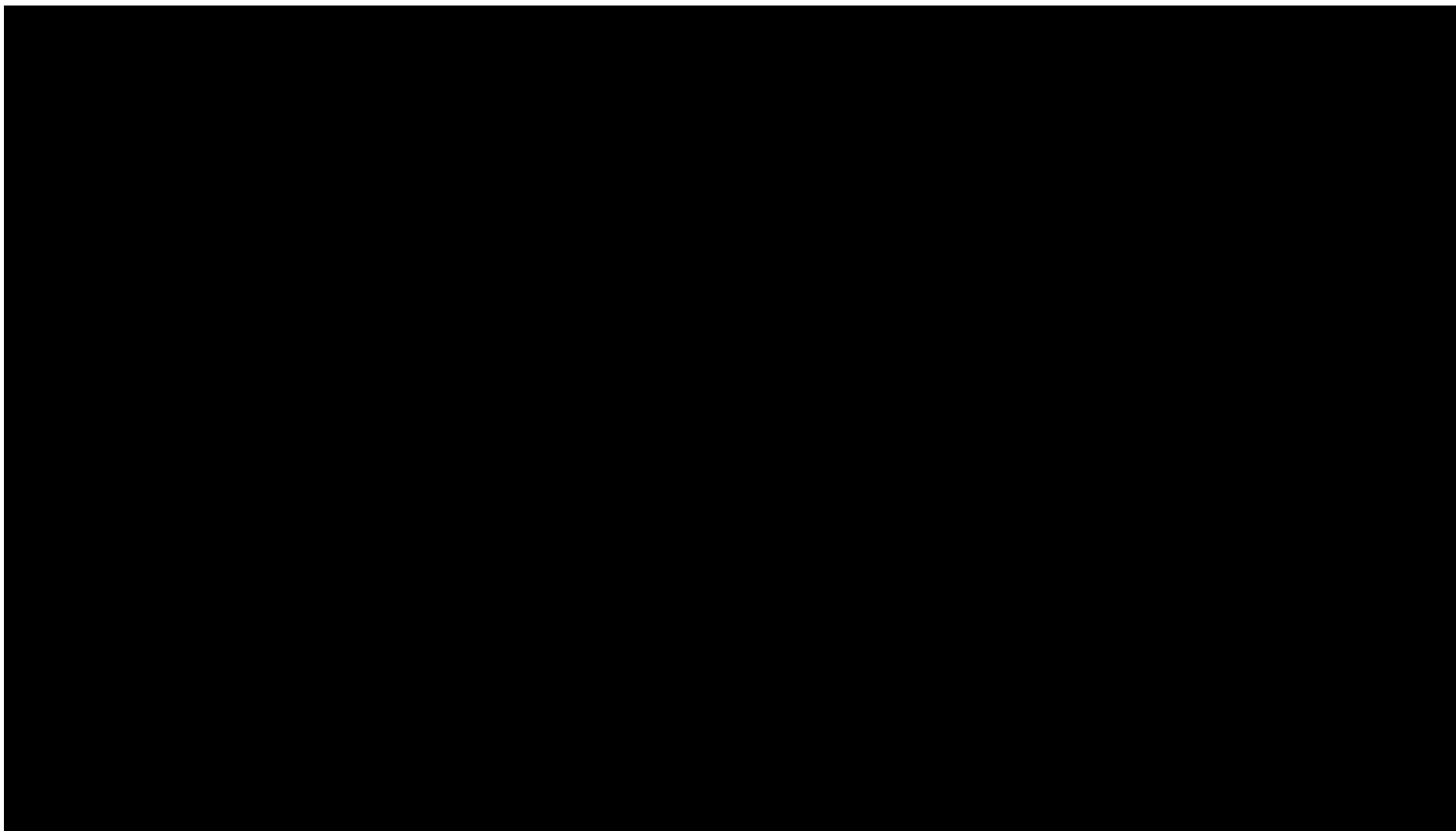
	Opłacalność z perspektywy płatnika publicznego*	Opłacalność z perspektywy wspólnej*	Opłacalność z perspektywy społecznej*	tak samo lub bardziej skuteczne
<b>vs Kesimpta®</b>				
<b>vs Ocrevus®</b>				
<b>vs Avonex®</b>				
<b>vs Rebif 44®</b>				
<b>vs Betaferon®</b>				
<b>vs Plegridy®</b>				
<b>vs Octan glatirameru</b>				
<b>vs Tecfidera®</b>				
<b>vs Teryflunomid</b>				
<b>vs Zeposia®</b>				
<b>vs Ponvory®</b>				
<b>vs Mavenclad®</b>				

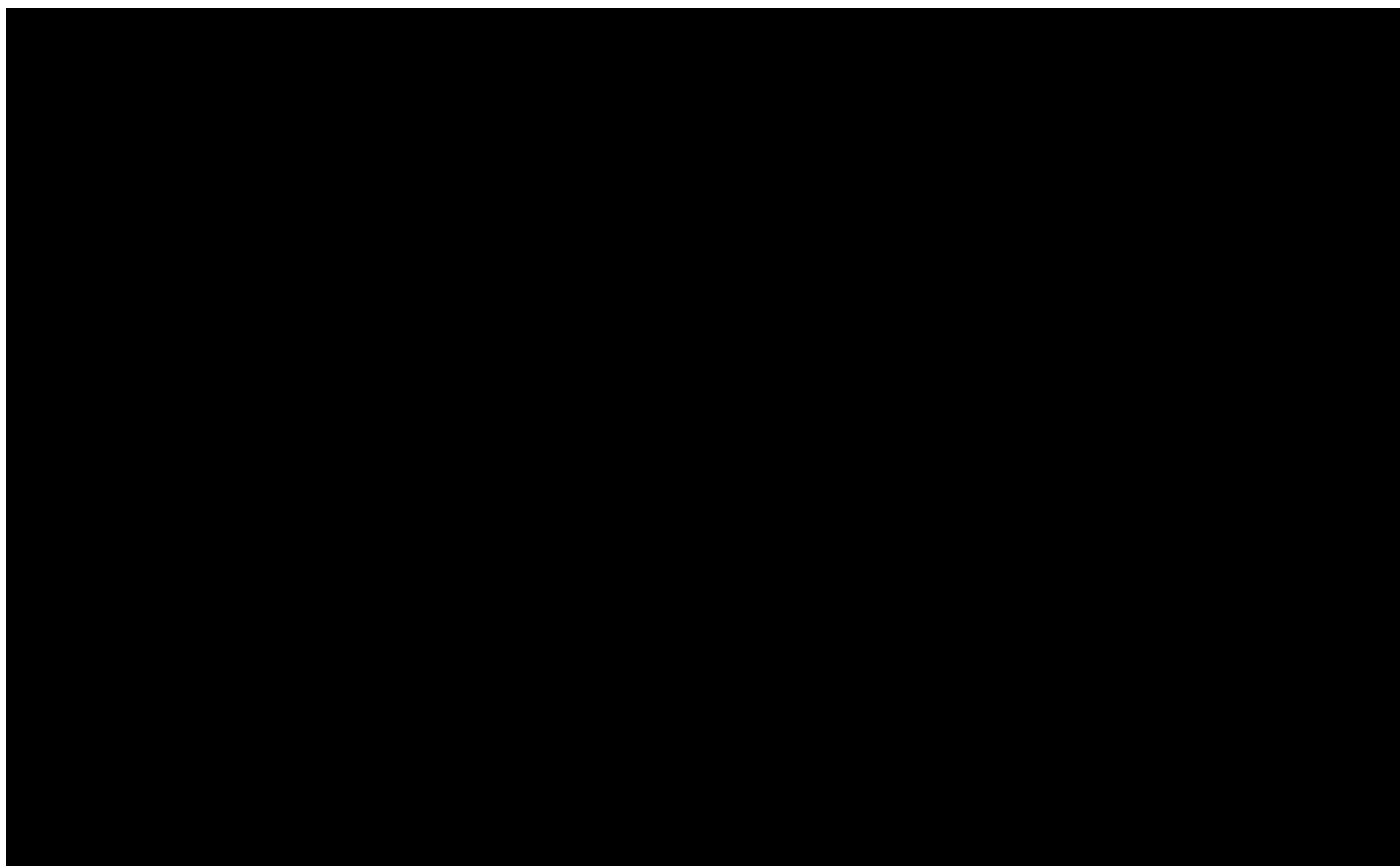
\* INMB $\geq$ 0 przy WTP= 217 641;

Krzywe akceptowalności kosztowej użyteczności zostały przedstawione poniżej.

Probabilistyczna analiza wrażliwości potwierdziła wnioski z analizy podstawowej.









## 5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY

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

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

Najważniejszym ograniczeniem wykorzystanego modelu ekonomicznego jest założenie braku sekwencyjności terapii modulującej przebieg stwardnienia rozsianego – założono, że po zaprzestaniu leczenia z wykorzystaniem porównywanych opcji terapeutycznych pacjent poddawany jest wyłącznie opiece wspomagającej. To założenie, powielane przez większość modeli ekonomicznych dla stwardnienia rozsianego może być problematyczne, gdyż może nie odzwierciedlać praktyki klinicznej. Niemniej jednak wyniki analizy przeprowadzonej dla ofatumumabu [61] (model sekwencyjnego leczenia) odzwierciedlały wyniki modeli nieuwzględniających sekwencji leczenia (np. [63]).

Powyższe może oznaczać, że uwzględnienie sekwencyjności stosowania analizowanych leków może nieistotnie wpłynąć na wniosku z analizy, ale z dużym prawdopodobieństwem może skomplikować ich interpretację w przypadku braku możliwości zastosowania takich samych leków w kolejnych liniach leczenia dla wszystkich porównywanych leków.

Wszystkie założenia przedstawione w rozdziale 3. można zakwalifikować do grona ograniczeń przeprowadzonego modelowania. Większość, jeżeli nie wszystkie, odzwierciedlają założenia innych analiz ekonomicznych przeprowadzanych w warunkach polskich (m.in. [61], [62], [63], [80], [82], [167]).

## **6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA**

### **6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA**

Skonstruowany na potrzeby analizy model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych (również w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości nie zaobserwowano istotnych różnic w wynikach poszczególnych symulacji przy progu wynoszącym  $p=0,05$ ).

### **6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ**

W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla rozważanego problemu decyzyjnego (por. rozdział 12.2.) zidentyfikowano 1 analizę ekonomiczną [151].

Analiza [151] obejmowała ocenę opłacalności leków anti-CD20 w warunkach duńskich. Analiza [150] oparta była o wyniki sekwencyjnej meta-analizy sieciowej i przyjmowała podobną, nieistotnie różną skuteczność ofatumumabu, okrelizumabu i ublituksymabu. Podstawowym celem analizy była ocena który z leków anti-CD20 jest najbardziej opłacalny.

Modelowanie [150] przeprowadzono przed rejestracją wnioskowanej technologii i nie uwzględniono realnych jej cen. Wnioski odniesiono przede wszystkim do zarejestrowanych terapii (ofatumumabu, okrelizumabu), przeprowadzając porównanie bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności.

W przypadku ublituksymabu oceniono, że sekwencja leczenia z jego wykorzystaniem będzie tak samo kosztowo-użyteczna (tj. związana z takim samym bezwzględnym współczynnikiem kosztów-użyteczności jak sekwencja dla komparatora) jeżeli koszt ublituksymabu będzie niższy od okrelizumabu o około 22%. Niemniej jednak wykazano, że obserwowane różnice w skuteczności między uwzględnionymi lekami anti-CD20 są niestabilne i na podstawie dostępnych danych trudno jednoznacznie wykazać istotną przewagę kliniczną jednego leku anti-CD20 nad innym.

Przedstawione powyżej wyniki analizy [150] odzwierciedlają wyniki i założenia niniejszej analizy.

### 6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA

Nie zidentyfikowano badań pozwalających dokonać walidacji zewnętrznej wyników analizy.

## 7. DYSKUSJA

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

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności uwzględniającą wyniki opublikowanej meta-analizy sieciowej [150]. W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano opublikowane źródła informacji; szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5.

W analizie podstawowej oraz analizach wrażliwości wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii (wariant z RSS) będzie opłacalne względem większości komparatorów z perspektywy społecznej (z wyjątkiem: okrelizumabu, octanu glatirameru, teryflunomidu i kladrybiny).

W ramach analizy wykazano, że spośród wszystkich komparatorów wnioskowana technologia w przypadku jej refundacji zastępować będzie przede wszystkim leczenie, którego wykorzystanie jest najwyższe wśród pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie w programie B.29. (ofatumumabu, fumaranu dimetylu, teryflunomidu i okrelizumabu; por. informacje przedstawione w Analizie wpływu na budżet [182]). Co więcej, dowody naukowe potwierdzające skuteczność wnioskowanej technologii pozwalają jednoznacznie wykazać jej przewagę kliniczną nad stosowaniem teryflunomidu [60]. Aspekt ten będzie również miał znaczenie przy wyborze leczenia przez lekarza.

W analizie wykazano, że względem połowy z ww. komparatorów stosowanie wnioskowanej technologii jest opłacalne w wariacie z RSS z perspektywy społecznej. Wniosek ten potwierdza zasadność ekonomiczną finansowania wnioskowanej technologii na sugerowanych przez Wnioskodawcę zasadach.

Do ograniczeń niniejszej analizy ekonomicznej zaliczono przede wszystkim ograniczenia związane z ograniczeniami dostępnych danych klinicznych oraz ograniczenia dostępnych źródeł danych na temat kosztów leczenia oraz jakości życia pacjentów z populacji polskiej.

Objęcie refundacją produktu leczniczego Briumvi® pozwoli na zwiększenie spektrum dostępnych opcji terapeutycznych wśród chorych na stwardnienie rozsiane, przy zachowaniu opłacalności stosowanego

schematu postępowania względem większości leków stosowanych w programie B.29. w przypadku zaakceptowania proponowanego porozumienia podziału ryzyka dla wnioskowanej technologii.

Udostępnienie pacjentowi leku o podobnej (vs ofatumumab, okrelizumab) lub wyższej (vs teryflunomid, octan glatirameru, interferony) skuteczności od opcji terapeutycznych aktualnie dostępnych w programie lekowym może przełożyć się na poprawę wyników zdrowotnych wśród pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Polsce, zwiększając jednocześnie satysfakcję chorych i ich opiekunów z otrzymanej opieki zdrowotnej. Co więcej, czas infuzji ublituksymabu wynosi zaledwie godzinę, zatem jest około 3-krotnie krótszy niż w przypadku innych przeciwciał anti-CD20, podawanych drogą dożylną. Ponadto po 2 pierwszych infuzjach nie ma konieczności monitorowania pacjenta; po kolejnych infuzjach a także przed podaniem leku można podawać premedykację dowolną drogą (doustną, dożylną, podskórną lub domięśniową), co również odróżnia wnioskowaną interwencję od innych przeciwciał anti-CD20 [143].

## 8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE

W ramach analizy wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii w wariantcie z RSS, a więc uwzględniającym realne ceny wnioskowanej technologii i komparatorów, jest opłacalne względem większości refundowanych technologii opcjonalnych z perspektywy społecznej.

Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności względem wszystkich komparatorów ważonych ich udziałem w rynku w 2023 roku wyniósł w wariantcie z RSS:

- ██████████ za dodatkowy QALY z perspektywy płatnika publicznego,
- ██████████ za dodatkowy QALY z perspektywy wspólnej i
- ██████████ za dodatkowy QALY z perspektywy społecznej (13% powyżej progu opłacalności).

Rozszerzenie grona dostępnych opcji terapeutycznych I linii programu B.29. o wnioskowaną technologię może skutkować poprawą wyników zdrowotnych pacjentów leczonych w tym programie (w przypadku zastępowania leków o niższej skuteczności klinicznej, np. teryflunomidu, octanu glatirameru, interferonów) lub lepszą możliwością dostosowania schematu leczenia do indywidualnych potrzeb chorego (w przypadku leków o podobnej skuteczności, np. ofatumumab, okrelizumab).

Za pozytywną decyzją refundacyjną dla wnioskowanej technologii przemawia dodatkowo opłacalność wnioskowanej technologii względem większości komparatorów, w tym również:

- pozycjonowanie pod względem kosztów między pozostałymi przeciwciałami anti-CD20 w programie B.29. (ublituksymab tańszy od okrelizumabu, ale droższy od ofatumumabu);
- opłacalność z perspektywy społecznej względem stosowania większości poszczególnych komparatorów, tj.: Avonex®, Rebif 44®, Betaferon®, Plegridy®, Zeposia®, Ponvory®.

## 9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT, wersja 3.0, sierpień 2016. [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl) (dostęp: lipiec 2024).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyżce urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2023 r. poz. 2345).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-b and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel OZY and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. Pharmacoeconomics. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. Pharmacoeconomics. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. Population Biology: Concepts and Models. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. BMC Med Res Methodol. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. Pharmacoeconomics. 2013, 31:663-675.
- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. Pharmacoeconomics. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.

- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm.
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (ostatnia aktualizacja: sierpień 2021).
- [34] Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs A H, Carswell C et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations *BMJ* 2022; 376 :e067975 doi:10.1136/bmj-2021-067975.
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. Methods Research Report. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm).
- [36] Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia, Ekonomiczno-społeczne skutki stwardnienia rozsianego w aspekcie optymalizacji zarządzania chorobą w Polsce, Warszawa 2018. [https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user\\_upload/Raport\\_SM\\_05.10.18\\_ISBN.pdf](https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/Raport_SM_05.10.18_ISBN.pdf).
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2025 r.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, [www.mp.pl](http://www.mp.pl) (ostatnia aktualizacja: lipiec 2024).
- [39] Katalog leków Pharmindex, <http://pharmindex.pl> (ostatnia aktualizacja: lipiec 2024).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, lipiec 2024 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, lipiec 2024 roku.
- [42] Uchwała Nr 5/2024/IV z dnia 02.04.2024 w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52024iv,6655.html>
- [43] Raport refundacyjny z dnia 07.06.2024. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–grudzień 2023 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8623.html>.
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: [www.cearegistry.org](http://www.cearegistry.org) (ostatnia aktualizacja: lipiec 2024).
- [45] Holko P. Search Embase.com for economic evaluations: translation of published OVID and PubMed query (Neyt M and Chalon PX. *Pharmacoeconomics*. 2013;31:1087-90). Jan 2014. DOI: 10.13140/RG.2.2.36545.66407.
- [46] Komunikat DGL NFZ z dnia 21-01-2025 dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do listopada 2024 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [47] Komunikat DGL z 11-06-2019. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do marca 2019 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [48] Uchwała Nr 6/2020/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [49] D. Luo, X. Wan, J. Liu and T. Tong (2018), "Optimally estimating the sample mean from the sample size, median, mid-range and/or mid-quartile range", *Statistical Methods in Medical Research*, 27: 1785-1805
- [50] Wan, W. Wang, J. Liu and T. Tong (2014), "Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range", *BMC Medical Research Methodology*, 14: 135.
- [51] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. *Pharmacoeconomics*. 2013 Dec;31(12):1087-90.
- [52] Kapica-Topczewska K, Collin F, Tarasiuk J, Chorąży M, Czarnowska A, Kwaśniewski M, Broła W, Bartosik-Psujek H, Adamczyk-Sowa M, Kochanowicz J, Kułakowska A. Clinical and epidemiological characteristics of multiple sclerosis patients receiving disease-modifying treatment in Poland. *Neurol Neurochir Pol*. 2020;54(2):161-168. doi: 10.5603/PJNNS.a2020.0020.



- [53] Uchwała Nr 8/2023/IV z dnia 20.03.2023 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-82023iv,6627.html>
- [54] Uchwała Nr 3/2022/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 marca 2022 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [55] Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [56] Uchwała Nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [57] Uchwała Nr 7/2016/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 marca 2016 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2015 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [58] Uchwała Nr 4/2015/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 marca 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2014 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [59] Uchwała Nr 3/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [60] Steinman L, Fox E, Hartung HP, Alvarez E, Qian P, Wray S, Robertson D, Huang D, Selmaj K, Wynn D, Cutter G, Mok K, Hsu Y, Xu Y, Weiss MS, Bosco JA, Power SA, Lee L, Miskin HP, Cree BAC; ULTIMATE I and ULTIMATE II Investigators. Ublituximab versus Teriflunomide in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2022 Aug 25;387(8):704-714. doi: 10.1056/NEJMoa2201904. PMID: 36001711.
- [61] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 165/2021 (Kesimpta), w tym AWA nr OT.4231.57.2021 z 2021 roku. [www.aotmit.gov.pl](http://www.aotmit.gov.pl)
- [62] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 65/2021 (Ocrevus, I linia), w tym AWA nr OT.4231.20.2021 z 2021 roku. [www.aotmit.gov.pl](http://www.aotmit.gov.pl)
- [63] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 63/2023 (Tysabri SC), w tym AWA nr OT.4231.28.2023 z 2023 roku. [www.aotmit.gov.pl](http://www.aotmit.gov.pl)
- [64] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 087/2016 (Kesimpta), w tym AWA nr OT.4351.10.2016 z 2016 roku. [www.aotmit.gov.pl](http://www.aotmit.gov.pl)
- [65] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 135/2018 (Lemtrada), w tym AWA nr OT.4311.22.2018 z 2018 roku. [www.aotmit.gov.pl](http://www.aotmit.gov.pl)
- [66] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 121/2018 (Mavenclad), w tym AWA nr OT.4331.17.2018 z 2018 roku. [www.aotmit.gov.pl](http://www.aotmit.gov.pl)
- [67] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 114/2017 (Gilenya), w tym AWA nr OT.4351.37.2017 z 2017 roku. [www.aotmit.gov.pl](http://www.aotmit.gov.pl)
- [68] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 228/2014 (Tecfidera), w tym AWA nr OT.4351.30/2014 z 2014 roku. [www.aotmit.gov.pl](http://www.aotmit.gov.pl)
- [69] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 157/2018 (Ocrevus), w tym AWA nr OT.4331.31.2018 z 2018 roku. [www.aotmit.gov.pl](http://www.aotmit.gov.pl)
- [70] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1k do zarządzenia Nr 9/2025/DGL Prezesa NFZ z dnia 30 stycznia 2025 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [71] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 1l do zarządzenia Nr 9/2025/DGL Prezesa NFZ z dnia 30 stycznia 2025 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [72] Uchwała Nr 5/2021/IV RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 12 marca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 r.
- [73] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 83/2020 (Betaferon), w tym AWA nr OT.4331.16.2020 z 2020 roku. [www.aotmit.gov.pl](http://www.aotmit.gov.pl)
- [74] Członkowska A. Stwardnienie rozsiane - współczesna diagnostyka i leczenie. *Przew Lek* 2003, 6, 1, 6-15
- [75] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 53/2017 (tocilizumab), w tym AWA nr OT.4351.12.2017 z 2017 roku. [www.aotmit.gov.pl](http://www.aotmit.gov.pl)
- [76] Hassan-Smith G, Douglas MR. Management and prognosis of multiple sclerosis. *Br J Hosp Med (Lond).* 2011;72(11):M174-6.
- [77] Orlewska E, Mierzejewski P, Zaborski J, Kruszewska J, Wicha W, Fryze W, Drozdowski W, Skibicka I, Mirowska-Guzel D, Członkowska A, Członkowska A. A prospective study of the financial costs of multiple sclerosis at different stages of the disease. *Eur J Neurol.* 2005;12(1):31-9.
- [78] Szmurło D, Fundament T, Ziobro M, Kruntorádová K, Doležal T, Głogowski C. Costs of multiple sclerosis - extrapolation of Czech data to Polish patients. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2014 Jun;14(3):451-8. doi: 10.1586/14737167.2014.906305.
- [79] Blahova Dusankova J, Kalincik T, Dolezal T, Kobelt G, Havrdova E. Cost of multiple sclerosis in the Czech Republic: the COMS study. *Mult Scler.* 2012 May;18(5):662-8. doi: 10.1177/1352458511424422.
- [80] Agencja Oceny Technologii Medycznych i School of Health and Related Research – SCHARR. Analiza kosztów-żyteczności terapii immunomodulujących w stwardnieniu rozsianym w Polsce. Warszawa, marzec 2007. [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl)
- [81] Selmaj K, Kobelt G, Berg J, Orlewska E, Capsa D, Dalén J; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Poland. *Mult Scler.* 2017 Aug;23(2\_suppl):130-142. doi: 10.1177/1352458517708666. PMID: 28643586.
- [82] Materiały do zlecenia Ministra Zdrowia nr 070/2012. <http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2012/193-zlecenie-070-2012>
- [83] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 5a do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 132/2024/DSOZ z dnia 31.12.2024 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. [https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43457/Zarządzenie-132\\_2024\\_DSOZ](https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43457/Zarządzenie-132_2024_DSOZ)

- 
- [84] Katalog zakresów świadczeń (1n). Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 94/2024/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 23 września 2024 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [85] Katalog Jednorodnych Grup Pacjentów w stacjonarnej rehabilitacji leczniczej. Załącznik nr 1r do zarządzenia Nr 155/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 11 grudnia 2020 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [86] Katalog świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych dla świadczeń gwarantowanych. Załącznik 1 do zarządzenia Nr 55/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2022 roku. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [87] Wartości stawek kapitacyjnych, porad i ryczałtów w POZ. Załącznik Nr 1 do zarządzenia Nr 84/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23 sierpnia 2024 roku. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [88] Katalog zakresów świadczeń opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 55/2024/DSOZ Prezesa NFZ, z dnia 6 czerwca 2024 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [89] Katalog grup 1a (leczenie szpitalne). Załącznik 1 do Zarządzenia Prezesa NFZ nr 120/2024/DSOZ z dnia 17 grudnia 2024 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne. [https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43431/Zarzadzenie-120\\_2024\\_DSOZ](https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43431/Zarzadzenie-120_2024_DSOZ)
- [90] Wytoczne dotyczące stosowania jednolitych wskaźników makroekonomicznych będących podstawą oszacowania skutków finansowych projektowanych ustaw. Aktualizacja maj 2024. <https://www.gov.pl/web/finanse/wytoczne-sytuacja-makroekonomiczna>.
- [91] Kobelt G. Costs and quality of life for patients with multiple sclerosis in Belgium. *Eur J Health Econ.* 2006 Sep;7 Suppl 2:S24-33.
- [92] Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Plesnilla C, Baumhackl U, Berger T, Kolleger H, Vass K. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Austria. *Eur J Health Econ.* 2006 Sep;7 Suppl 2:S14-23.
- [93] Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Elias WG, Flachenecker P, Freidel M, König N, Limmroth V, Straube E. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Germany. *Eur J Health Econ.* 2006 Sep;7 Suppl 2:S34-44.
- [94] Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Battaglia M, Lucioni C, Uccelli A. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Italy. *Eur J Health Econ.* 2006 Sep;7 Suppl 2:S45-54.
- [95] Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Izquierdo G, Sánchez-Soliño O, Pérez-Miranda J, Casado MA; Asociación Española de Esclerosis Múltiple. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Spain. *Eur J Health Econ.* 2006 Sep;7 Suppl 2:S65-74.
- [96] Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Gerfin A, Lutz J. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Switzerland. *Eur J Health Econ.* 2006 Sep;7 Suppl 2:S86-95.
- [97] Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Kerrigan J, Russell N, Nixon R. Costs and quality of life of multiple sclerosis in the United Kingdom. *Eur J Health Econ.* 2006 Sep;7 Suppl 2:S96-104.
- [98] Kobelt G, Berg J, Atherly D, Hadjimichael O. Costs and quality of life in multiple sclerosis: a cross-sectional study in the United States. *Neurology.* 2006 Jun 13;66(11):1696-702.
- [99] Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Anten B, Ekman M, Jongen PJ, Polman C, Uitdehaag B. Costs and quality of life in multiple sclerosis in The Netherlands. *Eur J Health Econ.* 2006 Sep;7 Suppl 2:S55-64.
- [100] Kobelt G, Texier-Richard B, Lindgren P. The long-term cost of multiple sclerosis in France and potential changes with disease-modifying interventions. *Mult Scler.* 2009 Jun;15(6):741-51.
- [101] Berg J, Lindgren P, Fredrikson S, Kobelt G. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Sweden. *Eur J Health Econ.* 2006 Sep;7 Suppl 2:S75-85.
- [102] Fisk JD, Brown MG, Sketris IS, Metz LM, Murray TJ, Stadnyk KJ. A comparison of health utility measures for the evaluation of multiple sclerosis treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005 Jan;76(1):58-63.
- [103] Grima DT, Torrance GW, Francis G, Rice G, Rosner AJ, Lafortune L. Cost and health related quality of life consequences of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2000 Apr;6(2):91-8.
- [104] Henriksson F, Fredrikson S, Masterman T, Jönsson B. Costs, quality of life and disease severity in multiple sclerosis: a cross-sectional study in Sweden. *Eur J Neurol.* 2001 Jan;8(1):27-35.
- [105] Kobelt G, Jönsson L, Henriksson F, Fredrikson S, Jönsson B. Cost-utility analysis of interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis. *Int J Technol Assess Health Care.* 2000 Summer;16(3):768-80.
- [106] Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, Kindundu CM, Selchen DH. Treatment experience, burden, and unmet needs (TRIBUNE) in multiple sclerosis: the costs and utilities of MS patients in Canada. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2012;19(1):e11-25. Epub 2012 Jan 10.
- [107] Karampampa K, Gustavsson A, van Munster ET, Hupperts RM, Sanders EA, Mostert J, Sinnige OL, de Graaf J, Pop P, Miltenburger C, Groot MT, Relleke M, van der Hel WS. Treatment experience, burden, and unmet needs (TRIBUNE) in Multiple Sclerosis study: the costs and utilities of MS patients in The Netherlands. *J Med Econ.* 2013 Jul;16(7):939-50.
- [108] Karabudak R, Karampampa K, Calışkan Z. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from Turkey. *J Med Econ.* 2015 Jan;18(1):69-75.
- [109] Moore F, Wolfson C, Alexandrov L, Lapierre Y. Do general and multiple sclerosis-specific quality of life instruments differ? *Can J Neurol Sci.* 2004 Feb;31(1):64-71.
- [110] Parkin D, Jacoby A, McNamee P, Miller P, Thomas S, Bates D. Treatment of multiple sclerosis with interferon beta: an appraisal of cost-effectiveness and quality of life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000 Feb;68(2):144-9.
-



- [111] Prosser LA, Kuntz KM, Bar-Or A, Weinstein MC. Patient and community preferences for treatments and health states in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2003 Jun;9(3):311-9.
- [112] Putzki N, Fischer J, Gottwald K, Reifschneider G, Ries S, Siever A, Hoffmann F, Käfferlein W, Kausch U, Liedtke M, Kirchmeier J, Gmünd S, Richter A, Schicklmaier P, Niemczyk G, Wernsdörfer C, Hartung HP; "Mensch im Mittelpunkt" Study Group. Quality of life in 1000 patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2009 Jun;16(6):713-20.
- [113] Tappenden P, McCabe C, Chilcott J, Simpson E, Nixon R, Madan J, Fisk JD, Brown M. Cost-effectiveness of disease-modifying therapies in the management of multiple sclerosis for the Medicare population. *Value Health*. 2009 Jul-Aug;12(5):657-65. doi: 10.1111/j.1524-4733.2008.00485.x.
- [114] Fogarty E, Walsh C, Adams R, McGuigan C, Barry M, Tubridy N. Relating health-related Quality of Life to disability progression in multiple sclerosis, using the 5-level EQ-5D. *Mult Scler*. 2013 Aug;19(9):1190-6. doi: 10.1177/1352458512474860. Epub 2013 Feb 11.
- [115] Łabuz-Roszak B, Kubicka-Baczyk K, Pierzchała K, Horyniecki M, Machowska-Majchrzak A, Augustyńska-Mutryn D, Kosałka K, Michalski K, Pyszak D, Wach J. Quality of life in multiple sclerosis--association with clinical features, fatigue and depressive syndrome. *Psychiatr Pol*. 2013 May-Jun;47(3):433-42.
- [116] Péntek M, Gulácsi L, Rózsa C, Simó M, Iljicsov A, Komoly S, Brodszky V. Health status and costs of ambulatory patients with multiple sclerosis in Hungary. *Ideggyogy Sz*. 2012 Sep 30;65(9-10):316-24.
- [117] Mitosek-Szewczyk K, Kułakowska A, Bartosik-Psujek H, Hożejowski R, Drozdowski W, Stelmasiak Z. Quality of life in Polish patients with multiple sclerosis. *Adv Med Sci*. 2014 Mar;59(1):34-8. doi: 10.1016/j.advms.2013.07.002.
- [118] Kohn CG, Sidovar MF, Kaur K, Zhu Y, Coleman CI. Estimating a minimal clinically important difference for the EuroQol 5-Dimension health status index in persons with multiple sclerosis. *Health Qual Life Outcomes*. 2014 May 5;12:66. doi: 10.1186/1477-7525-12-66.
- [119] Kwiatkowski A, Marissal JP, Pouyfaucou M, Vermersch P, Hautecoeur P, Dervaux B. Social participation in patients with multiple sclerosis: correlations between disability and economic burden. *BMC Neurol*. 2014 May 27;14:115. doi: 10.1186/1471-2377-14-115.
- [120] Chruzander C, Ytterberg C, Gottberg K, Einarsson U, Widén Holmqvist L, Johansson S. A 10-year follow-up of a population-based study of people with multiple sclerosis in Stockholm, Sweden: changes in health-related quality of life and the value of different factors in predicting health-related quality of life. *J Neurol Sci*. 2014 Apr 15;339(1-2):57-63. doi: 10.1016/j.jns.2014.01.020.
- [121] Tosh J, Dixon S, Carter A, Daley A, Petty J, Roalfe A, Sharrack B, Saxton J. Cost effectiveness of a pragmatic exercise intervention (EXIMS) for people with multiple sclerosis: economic evaluation of a randomised controlled trial. *Mult Scler*. 2014 Jan 13;20(8):1123-1130.
- [122] Kappos L, Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, Sarda SP, Agarwal S, Zhang A, Sheikh SI, Seidman E, Dawson KT. Quality of life outcomes with BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the DEFINE study. *Mult Scler*. 2014 Feb;20(2):243-52. doi: 10.1177/1352458513507817.
- [123] Kita M, Fox RJ, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Sarda SP, Agarwal S, Kong J, Zhang A, Viglietta V, Sheikh SI, Seidman E, Dawson KT. Effects of BG-12 (dimethyl fumarate) on health-related quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: findings from the CONFIRM study. *Mult Scler*. 2014 Feb;20(2):253-7. doi: 10.1177/1352458513507818.
- [124] Reese JP, Wienemann G, John A, Linnemann A, Balzer-Geldsetzer M, Mueller UO, Eienbröker C, Tackenberg B, Dodel R. Preference-based Health status in a German outpatient cohort with multiple sclerosis. *Health Qual Life Outcomes*. 2013 Oct 3;11:162. doi: 10.1186/1477-7525-11-162.
- [125] Acaster S, Perard R, Chauhan D, Lloyd AJ. A forgotten aspect of the NICE reference case: an observational study of the health related quality of life impact on caregivers of people with multiple sclerosis. *BMC Health Serv Res*. 2013 Sep 9;13:346. doi: 10.1186/1472-6963-13-346.
- [126] Jones KH, Ford DV, Jones PA, John A, Middleton RM, Lockhart-Jones H, Peng J, Osborne LA, Noble JG. How people with multiple sclerosis rate their quality of life: an EQ-5D survey via the UK MS register. *PLoS One*. 2013 Jun 11;8(6):e65640.
- [127] Orme M, Kerrigan J, Tyas D, Russell N, Nixon R. The effect of disease, functional status, and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. Jan-Feb 2007;10(1):54-60
- [128] Liu Y, Vollmer T, Havrdova E, Riester K, Lee A, Phillips G, Wang P, Sabatella G. Impact of daclizumab versus interferon beta-1a on patient-reported outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2017 Jan;11:18-24.
- [129] Lee A, Pike J, Edwards MR, Petrillo J, Waller J, Jones E. Quantifying the Benefits of Dimethyl Fumarate Over  $\beta$  Interferon and Glatiramer Acetate Therapies on Work Productivity Outcomes in MS Patients. *Neurol Ther*. 2017 Jan 16. doi: 10.1007/s40120-016-0061-5.
- [130] Arroyo González R, Kita M, Crayton H, Havrdova E, Margolin DH, Lake SL, Giovannoni G; CARE-MS I and II Investigators.. Aletuzumab improves quality-of-life outcomes compared with subcutaneous interferon beta-1a in patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016 Nov 1;32(11):1352458516677589. doi: 10.1177/1352458516677589.

- [131] Versteegh M. Impact on the Incremental Cost-Effectiveness Ratio of Using Alternatives to EQ-5D in a Markov Model for Multiple Sclerosis. *Pharmacoeconomics*. 2016 Nov;34(11):1133-1144.
- [132] Ahmad H, Taylor BV, van der Mei I, Colman S, O'Leary BA, Breslin M, Palmer AJ. The impact of multiple sclerosis severity on health state utility values: Evidence from Australia. *Mult Scler*. 2016 Oct 3. pii: 1352458516672014. [Epub ahead of print]. PubMed PMID: 27698247.
- [133] Broła W, Sobolewski P, Fudala M, Flaga S, Jantarski K, Ryglewicz D, Potemkowski A. Self-reported quality of life in multiple sclerosis patients: preliminary results based on the Polish MS Registry. *Patient Prefer Adherence*. 2016 Aug 26;10:1647-56.
- [134] Hawton A, Green C. Health Utilities for Multiple Sclerosis. *Value Health*. 2016 Jun;19(4):460-8.
- [135] Mäurer M, Comi G, Freedman MS, Kappos L, Olsson TP, Wolinsky JS, Miller AE, Dive-Pouletty C, Bozzi S, O'Connor PW. Multiple sclerosis relapses are associated with increased fatigue and reduced health-related quality of life - A post hoc analysis of the TEMSO and TOWER studies. *Mult Scler Relat Disord*. 2016 May;7:33-40.
- [136] Afolabi D, Albor C, Zalewski L, Altmann DR, Baker D, Schmierer K. Positive impact of cladribine on quality of life in people with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017 Aug 1:1352458517726380. doi: 10.1177/1352458517726380.
- [137] Ruutiainen J, Viita AM, Hahl J, Sundell J, Nissinen H. Burden of illness in multiple sclerosis (DEFENSE) study: the costs and quality-of-life of Finnish patients with multiple sclerosis. *J Med Econ*. 2016;19(1):21-33. doi: 10.3111/13696998.2015.1086362.
- [138] Phillips G, Guo S, Bender R, Havrdová E, Proskorovsky I, Vollmer T. Assessing the impact of multiple sclerosis disease activity and daclizumab HYP treatment on patient-reported outcomes: Results from the SELECT trial. *Mult Scler Relat Disord*. 2016 Mar;6:66-72.
- [139] Takemoto ML, Lopes da Silva N, Ribeiro-Pereira AC, Schilithz AO, Suzuki C. Differences in utility scores obtained through Brazilian and UK value sets: a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes*. 2015 Aug 6;13:119. doi: 10.1186/s12955-015-0318-1.
- [140] Goodwin E, Green C, Spencer A. Estimating a Preference-Based Index for an Eight-Dimensional Health State Classification System for Multiple Sclerosis. *Value Health*. 2015 Dec;18(8):1025-36.
- [141] GUS. Trwanie życia w 2022 r. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2022-roku,2,17.html>
- [142] Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. *Pol Arch Intern Med*. 2021; 131: 484-486. doi:10.20452/pamw.15943
- [143] Charakterystyka produktu leczniczego Brumvi. [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/brumvi-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/brumvi-epar-product-information_pl.pdf).
- [144] Główny Urząd Statystyczny. Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 roku <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-/roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych/>.
- [145] Visser LA, Louapre C, Uyl-de Groot CA, Redekop WK. Health-related quality of life of multiple sclerosis patients: a European multi-country study. *Arch Public Health*. 2021 Mar 20;79(1):39. doi: 10.1186/s13690-021-00561-z. PMID: 33743785; PMCID: PMC7980344.
- [146] Hernandez L, O'Donnell M, Postma M; for MSOAC. Predictors of Health Utility in Relapsing-Remitting and Secondary-Progressive Multiple Sclerosis: Implications for Future Economic Models of Disease-Modifying Therapies. *Pharmacoeconomics*. 2021 Feb;39(2):243-256. doi: 10.1007/s40273-020-00964-w. Epub 2020 Sep 29. PMID: 32989685; PMCID: PMC7867536.
- [147] Campbell JA, Jelinek GA, Weiland TJ, Nag N, Neate SL, Palmer AJ, Mulhern B, De Livera A, Simpson-Yap S. SF-6D health state utilities for lifestyle, sociodemographic and clinical characteristics of a large international cohort of people with multiple sclerosis. *Qual Life Res*. 2020 Sep;29(9):2509-2527. doi: 10.1007/s11136-020-02505-6. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32488685.
- [148] Purmonen T, Hakkarainen T, Tervomaa M, Ruutiainen J. Impact of multiple sclerosis phenotypes on burden of disease in Finland. *J Med Econ*. 2020 Feb;23(2):156-165. doi: 10.1080/13696998.2019.1682004. Epub 2019 Nov 7. PMID: 31617776.
- [149] Eriksson J, Kobelt G, Gannedahl M, Berg J. Association between Disability, Cognition, Fatigue, EQ-5D-3L Domains, and Utilities Estimated with Different Western European Value Sets in Patients with Multiple Sclerosis. *Value Health*. 2019 Feb;22(2):231-238. doi: 10.1016/j.jval.2018.08.002. Epub 2018 Oct 12. PMID: 30711069.
- [150] Samjoo IA, Drudge C, Walsh S, Tiwari S, Brennan R, Boer I, Häring DA, Klotz L, Adlard N, Banhazi J. Comparative efficacy of therapies for relapsing multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *J Comp Eff Res*. 2023 Jul;12(7):e230016. doi: 10.57264/ceer-2023-0016. Epub 2023 Jun 2. PMID: 37265062; PMCID: PMC10508312.
- [151] Smets I, Versteegh M, Huygens S, Corsten C, Wokke B, Smolders J. Health-economic benefits of anti-CD20 treatments in relapsing multiple sclerosis estimated using a treatment-sequence model. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2023 Jul 24;9(3):20552173231189398. doi: 10.1177/20552173231189398. PMID: 37529628; PMCID: PMC10387699.

- [152] Raport refundacyjny z dnia 03.02.2025. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–listopad 2024. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [153] Tramacere I, Virgili G, Perduca V, Lucenteforte E, Benedetti MD, Capobussi M, Castellini G, Frau S, Gonzalez-Lorenzo M, Featherstone R, Filippini G. Adverse effects of immunotherapies for multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 Nov 30;11(11):CD012186. doi: 10.1002/14651858.CD012186.pub2. PMID: 38032059; PMCID: PMC10687854.
- [154] Uchwała Nr 24/2023/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 6 października 2023 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2023 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [155] Raport refundacyjny z dnia 01.09.2024. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–czerwiec 2023 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8462.html>
- [156] <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms>. Dostęp: lipiec 2024.
- [157] Portal Wiedzy o Stwardnieniu Rozsianym. <https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3454>. Dostęp: lipiec 2024.
- [158] NFZ o zdrowiu. Stwardnienie rozsiane. <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-stwardnienie-rozsiane>. Data publikacji 2021-05-17. Dostęp: lipiec 2024.
- [159] NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/ta533/evidence/committee-papers-pdf-4909622509> (lipiec 2024)
- [160] EPAR Plegridy [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/plegridy-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/plegridy-epar-public-assessment-report_en.pdf) (lipiec 2024)
- [161] Pokorski RJ. Long-term survival experience of patients with multiple sclerosis. *Journal of insurance medicine.* 1997;29(2):101-106.
- [162] Weinschenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain : a journal of neurology.* Dec 1989;112 ( Pt 6):1419-1428
- [163] Palace J, Bregenzer T, Tremlett H, et al. UK multiple sclerosis risk-sharing scheme: a new natural history dataset and an improved Markov model. *BMJ open.* 2014;4(1):e004073.
- [164] Tremlett, H., Zhao, Y., Joseph, J. and Devonshire, V. (2008) Relapses in multiple sclerosis are age- and time-dependent. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 79(12), pp. 1368-1374
- [165] Patzold U, Pocklington PR. Course of multiple sclerosis. First results of a prospective study carried out of 102 MS patients from 1976-1980. *Acta neurologica Scandinavica.* Apr 1982;65(4):248-266.
- [166] Jick, S. S., Li, L., Falcone, G. J., Vassilev, Z. P. and Wallander, M.-A. (2014) Mortality of patients with multiple sclerosis: a cohort study in UK primary care. *Journal of Neurology*, 261(8), pp. 1508-1517.
- [167] AOTMiT. Terapeutyczny Program Zdrowotny „Leczenie stwardnienia rozsianego” Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej Nr: AOTM-OT-431-9/2011 AOTM-OT-430-7/2011. Warszawa, wrzesień 2011.
- [168] Biogen Idec. Natalizumab (Tysabri®) for the Treatment of Adults with Highly Active Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. Manufacturer submission of evidence to NICE, 2007:TA127. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta127>
- [169] Clafflin S, Campbell JA, Norman R, et al. Using the EQ-5D-5L to investigate quality-of-life impacts of disease-modifying therapy policies for people with multiple sclerosis (MS) in New Zealand [published online ahead of print, 2022 Sep 23]. *Eur J Health Econ.* 2022;10.1007/s10198-022-01518-x. doi:10.1007/s10198-022-01518-x
- [170] Benedict RHB, Vo P, Adlard N, Grennan O, Enstone A, Bridge D, Wyn R, Cohan SL. Disutility of Cognitive Processing Speed (CPS) Impairment in the Context of Multiple Sclerosis: A Time Trade-Off (TTO) Elicitation Study. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2024 Feb 8;16:55-67. doi: 10.2147/CEOR.S433294. PMID: 38348373; PMCID: PMC10860390.
- [171] Wnuk M, Maluchnik M, Perwieniec J, Podwojciec K, Szeląg M, Walkiewicz D, Zakrzewski M, Kulakowska A, Broła W, Rejda K, Slowik A. Multiple sclerosis incidence and prevalence in Poland: Data from administrative health claims. *Mult Scler Relat Disord.* 2021 Jul 22;55:103162. doi: 10.1016/j.msard.2021.103162. Epub ahead of print. PMID: 34332458.
- [172] Małecka I, Przybek-Skrzypecka J, Kurowska K, Mirowska-Guzel D, Członkowska A. Clinical and laboratory parameters by age for patients diagnosed with multiple sclerosis between 2000 and 2015. *Neurol Neurochir Pol.* 2021 Aug 6. doi: 10.5603/PJNNS.a2021.0055. Epub ahead of print. PMID: 34355789.
- [173] Bonek R, Guenter W, Jałowiński R, Karbicka A, Litwin A, Maciejowski M, Zajdel R, Zajdel K, Petit V, Rejda K. JC Virus Seroprevalence and JCVA Index in Polish Multiple Sclerosis Patients Treated with Immunomodulating or Immunosuppressive Therapies. *J Clin Med.* 2021 May 6;10(9):1998. doi: 10.3390/jcm10091998. PMID: 34066624; PMCID: PMC8124193.
- [174] Rzepiński Ł, Zawadka-Kunikowska M, Kucharczuk J, Newton J, Zalewski P. New insights into the socio-economic aspects of multiple sclerosis in a cohort of Polish patients. *Ann Agric Environ Med.* 2021 Mar 18;28(1):99-106. doi: 10.26444/aaem/117962. Epub 2020 Feb 24. PMID: 33775074.
- [175] Ahmad H, Campbell JA, van der Mei I, Taylor BV, Xia Q, Zhao T, Palmer AJ. Estimating the disutility of relapse in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis using the EQ-5D-5L, AQL-8D, EQ-5D-5L-psychosocial, and SF-

- 6D: implications for health economic evaluation models. *Qual Life Res.* 2023 Dec;32(12):3373-3387. doi: 10.1007/s11136-023-03486-y. Epub 2023 Jul 31. PMID: 37522942; PMCID: PMC10624739.
- [176] Dahham J, Hiligsmann M, Kremer I, Khoury SJ, Darwish H, Hosseini H, Hallit S, Evers S, Rizk R. Health-related quality of life and utilities among Lebanese patients with Multiple Sclerosis: A cross-sectional study. *Mult Scler Relat Disord.* 2024 Jun;86:105635. doi: 10.1016/j.msard.2024.105635. Epub 2024 Apr 16. PMID: 38640585.
- [177] Dillon P, Heer Y, Karamasioti E, Muros-Le Rouzic E, Marcelli G, Di Maio D, Braune S, Kobelt G, Wasem J. The socioeconomic impact of disability progression in multiple sclerosis: A retrospective cohort study of the German NeuroTransData (NTD) registry. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2023 Jul 24;9(3):20552173231187810. doi: 10.1177/20552173231187810. PMID: 37529629; PMCID: PMC10387702.
- [178] Heather A, Goodwin E, Green C, Morrish N, Ukoumunne OC, Middleton RM, Hawton A. Multiple sclerosis health-related quality of life utility values from the UK MS register. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2023 Jun 2;9(2):20552173231178441. doi: 10.1177/20552173231178441. PMID: 37324245; PMCID: PMC10265354.
- [179] Cladribine for treating relapsing–remitting multiple sclerosis (nice.org.uk). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta616/resources/cladribine-for-treating-relapsingremitting-multiple-sclerosis-pdf-82608960149701>
- [180] Uchwała Rady NFZ nr 29/2024/IV z w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2024 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-292024iv,6679.html>
- [181] Raport refundacyjny z dnia 02.09.2024. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–czerwiec 2024. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8668.html>.
- [182] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, luty 2025 roku.

## 10. SPIS TABEL

Tabela 1. Uwzględnione informacje na temat wnioskowanej technologii.....	15
Tabela 2. Zakładany udział komparatorów w obrębie łącznego komparatora. ....	19
Tabela 3. Dawkowanie i zużycie opakowań technologii lekowych stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego. ....	20
Tabela 4. Kalkulacja zużycia kładrybiny, w zależności od masy ciała pacjenta. ....	21
Tabela 5. Wejściowa charakterystyka pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Obliczenia własne na podstawie danych z [60]. ....	23
Tabela 6. Macierz przejść między stanami naturalnego przebiegu choroby (przypisana placebo) [163]. ....	36
Tabela 7. Wpływ leków na tempo progresji choroby. Analiza podstawowa (6- miesięcy, progresja skorygowana EDSS) [150].	38
Tabela 8. Wpływ leków na wskaźniki występowania rzutów choroby. ....	39
Tabela 9. Bazowe prawdopodobieństwo zgonu [141]. ....	42
Tabela 10. Zależne od stopnia niepełnosprawności względne ryzyko zgonu [161]. ....	45
Tabela 11. Zależny od EDSS względny hazard wystąpienia zgonu. Na podstawie [161]. SE dla zlogarytmowanego HR-u równe 0,1. ....	45
Tabela 12. Zależne od EDSS wagi użyteczności. ....	46
Tabela 13. Koszt punktu produktów rozliczeniowych. ....	50
Tabela 14. Świadczenia medyczne uwzględnione w niniejszym opracowaniu (wariant analizy podstawowej lub wariant analizy wrażliwości). ....	51
Tabela 15. Koszty jednostkowe związane z podawaniem leków uwzględnionych w opracowaniu [37], [38], [152]. ....	52
Tabela 16. Uwzględnione w opracowaniu wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) wg GUS. ....	53
Tabela 17. Kalkulacja cen i limitu produktu Briumvi®. Wartości zaokrąglone. ....	54
Tabela 18. Koszt leków refundowanych z perspektywy płatnika publicznego. ....	54
Tabela 19. Roczne koszty porównywanych leków. ....	55
Tabela 20. Zużycie świadczeń towarzyszących realizacji programu lekowego B.29. ....	57
Tabela 21. Sumaryczne koszty realizacji leczenia I linii programu B.29. w Polsce. ....	58
Tabela 22. Wybrane wyniki uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji na temat kosztu leczenia wspomagającego pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Polsce. ....	59
Tabela 23. Ocena kosztu leczenia wspomagającego stwardnienia rozsianego z perspektywy płatnika publicznego przy uwzględnieniu zasobów raportowanych w [77]. ....	62
Tabela 24. Ocena średniego kosztu leczenia wspomagającego z perspektywy świadczeniobiorcy. ....	65
Tabela 25. Ocena kosztu pośredniego stwardnienia rozsianego przy uwzględnieniu zasobów raportowanych w [77]. ....	66
Tabela 26. Scenariusze analizy wrażliwości. ....	69
Tabela 27. Parametry i założenia analizy podstawowej. ....	73
Tabela 28. Wyniki analizy podstawowej. ....	75
Tabela 29. Prawdopodobieństwo zdarzeń. Wariant z RSS. ....	117
Tabela 30. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny wag użyteczności (data ostatniej aktualizacji przeglądu: 10.07.2024). ....	140
Tabela 31. Zidentyfikowane źródła informacji na temat wag użyteczności pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. ....	144
Tabela 32. Ocena wpływu rzutu i konwersji do postaci SPMS na wagę użyteczności pacjentów z analizowanej populacji – wyniki przeglądu systematycznego. ....	149
Tabela 33. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE. ....	154
Tabela 34. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 06.07.2024). ....	155

---

Tabela 35. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT. .... 160



## 11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Udział pacjentów stosujących poszczególne leki I linii w programie B.29; dane dla okrelizumabu i kladrybiny dotyczą obydwu wskazań – I i II linii. Dane z portalu „Statystyka NFZ” [156] oraz uchwał Rady NFZ [42], [48], [53], [54], [55], [59], [72].	17
Rysunek 2. Odsetek wykorzystania nowych leków w programie B.23. wśród pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie w obrębie programu, w kolejnych latach ich refundacji. Dane z lat 2016 – 2023; dane dla okrelizumabu i kladrybiny z 2023 roku dotyczą obydwu wskazań; szczegóły obliczeń w Analizie wpływu na budżet [182].	18
Rysunek 3. Schemat modelu Markowa. Przedstawiono teoretyczne, dopuszczalne przejścia między stanami na przykładzie stanu „EDSS 3” części modelu uwzględniającej stosowanie porównywanych leków.	33
Rysunek 4. Regresja liniowa wyników oceny kosztu leczenia wspomagającego z perspektywy płatnika publicznego.	63
Rysunek 5. Zestawienie wyników oceny kosztu leczenia wspomagającego z perspektywy płatnika publicznego.	64
Rysunek 6. Regresja wykładnicza wyników oceny kosztu leczenia wspomagającego z perspektywy świadczeniobiorcy.	65
Rysunek 7. Regresja liniowa wyników oceny kosztu pośredniego.	67
Rysunek 8. Koszty całkowite opieki standardowej z perspektywy społecznej.	67
Rysunek 9. Diagram tornado dla porównania z Kesimpta®. Wariant z RSS z perspektywy płatnika publicznego.	81
Rysunek 10. Diagram tornado dla porównania z Ocrevus®. Wariant z RSS z perspektywy płatnika publicznego.	82
Rysunek 11. Diagram tornado dla porównania z Avonex®. Wariant z RSS z perspektywy płatnika publicznego.	83
Rysunek 12. Diagram tornado dla porównania z Rebif 44®. Wariant z RSS z perspektywy płatnika publicznego.	84
Rysunek 13. Diagram tornado dla porównania z Betaferon®. Wariant z RSS z perspektywy płatnika publicznego.	85
Rysunek 14. Diagram tornado dla porównania z Plegridy®. Wariant z RSS z perspektywy płatnika publicznego.	86
Rysunek 15. Diagram tornado dla porównania z octanem glatirameru. Wariant z RSS z perspektywy płatnika publicznego.	87
Rysunek 16. Diagram tornado dla porównania z Tecfidera®. Wariant z RSS z perspektywy płatnika publicznego.	88
Rysunek 17. Diagram tornado dla porównania z teryflunomidem. Wariant z RSS z perspektywy płatnika publicznego.	89
Rysunek 18. Diagram tornado dla porównania z Zeposia®. Wariant z RSS z perspektywy płatnika publicznego.	90
Rysunek 19. Diagram tornado dla porównania z Ponvory®. Wariant z RSS z perspektywy płatnika publicznego.	91
Rysunek 20. Diagram tornado dla porównania z Mavenclad®. Wariant z RSS z perspektywy płatnika publicznego.	92
Rysunek 21. Diagram tornado dla porównania z Kesimpta®. Wariant z RSS z perspektywy wspólnej.	93
Rysunek 22. Diagram tornado dla porównania z Ocrevus®. Wariant z RSS z perspektywy wspólnej.	94
Rysunek 23. Diagram tornado dla porównania z Avonex®. Wariant z RSS z perspektywy wspólnej.	95
Rysunek 24. Diagram tornado dla porównania z Rebif 44®. Wariant z RSS z perspektywy wspólnej.	96
Rysunek 25. Diagram tornado dla porównania z Betaferon®. Wariant z RSS z perspektywy wspólnej.	97
Rysunek 26. Diagram tornado dla porównania z Plegridy®. Wariant z RSS z perspektywy wspólnej.	98
Rysunek 27. Diagram tornado dla porównania z octanem glatirameru. Wariant z RSS z perspektywy wspólnej.	99
Rysunek 28. Diagram tornado dla porównania z Tecfidera®. Wariant z RSS z perspektywy wspólnej.	100
Rysunek 29. Diagram tornado dla porównania z teryflunomidem. Wariant z RSS z perspektywy wspólnej.	101
Rysunek 30. Diagram tornado dla porównania z Zeposia®. Wariant z RSS z perspektywy wspólnej.	102
Rysunek 31. Diagram tornado dla porównania z Ponvory®. Wariant z RSS z perspektywy wspólnej.	103
Rysunek 32. Diagram tornado dla porównania z Mavenclad®. Wariant z RSS z perspektywy wspólnej.	104
Rysunek 33. Diagram tornado dla porównania z Kesimpta®. Wariant z RSS z perspektywy społecznej.	105
Rysunek 34. Diagram tornado dla porównania z Ocrevus®. Wariant z RSS z perspektywy społecznej.	106
Rysunek 35. Diagram tornado dla porównania z Avonex®. Wariant z RSS z perspektywy społecznej.	107
Rysunek 36. Diagram tornado dla porównania z Rebif 44®. Wariant z RSS z perspektywy społecznej.	108
Rysunek 37. Diagram tornado dla porównania z Betaferon®. Wariant z RSS z perspektywy społecznej.	109
Rysunek 38. Diagram tornado dla porównania z Plegridy®. Wariant z RSS z perspektywy społecznej.	110

---

Rysunek 39. Diagram tornado dla porównania z octanem glatirameru. Wariant z RSS z perspektywy społecznej. ....	111
Rysunek 40. Diagram tornado dla porównania z Tecfidera®. Wariant z RSS z perspektywy społecznej. ....	112
Rysunek 41. Diagram tornado dla porównania z teryflunomidem. Wariant z RSS z perspektywy społecznej. ....	113
Rysunek 42. Diagram tornado dla porównania z Zeposia®. Wariant z RSS z perspektywy społecznej. ....	114
Rysunek 43. Diagram tornado dla porównania z Ponvory®. Wariant z RSS z perspektywy społecznej. ....	115
Rysunek 44. Diagram tornado dla porównania z Mavenclad®. Wariant z RSS z perspektywy społecznej. ....	116
Rysunek 45. Krzywa akceptowalności z perspektywy płatnika publicznego. ....	118
Rysunek 46. Krzywa akceptowalności z perspektywy wspólnej. ....	119
Rysunek 47. Krzywa akceptowalności z perspektywy społecznej. ....	120
Rysunek 48. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA). ....	143
Rysunek 49. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie. ....	158



---

## 12. ANEKS

### 12.1. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY JAKOŚCI ŻYCIA

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

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

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

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

#### Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

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

#### Kryteria wykluczenia z przeglądu:

- pierwotne źródła nie zawierające informacji na temat wag użyteczności (np. badania przeprowadzonego kwestionariuszem SF-36 nie podające wyników jego konwersji do wag

użyteczności – przy dostępie do badań bezpośrednio raportujących wagi użyteczności, w opracowaniu nie przeprowadzono konwersji zagregowanych wyników takich kwestionariuszy oceny jakości życia do wag użyteczności, ze względu na ograniczenia dostępnych metod),

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji, newralgicznych założeń/wniosków dotyczących wag użyteczności lub syntezy ilościowej (w przypadku włączenie do niniejszego przeglądu wszystkich źródeł pierwotnych uwzględnionych w odnalezionym wtórnym opracowaniu),
- analizy ekonomiczne bez konwersji wyników metod pośrednich i własnych założeń autorów analiz w zakresie oceny jakości życia (w przypadku identyfikacji źródeł pierwotnych),
- niestandardowe oceny jakości życia,
- wyniki walidacji opracowanych wcześniej metod pomiaru oceny jakości życia,
- badania mające na celu mapowanie pomiędzy różnymi kwestionariuszami oceny jakości życia,
- nieadekwatna populacja (np. tylko pacjenci z bólem, tylko pacjenci z poważną spastycznością),
- abstrakt konferencyjny/plakat – brak pełnotekstowej publikacji.

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

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

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

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

Na uwagę zasługuje, że w przypadku identyfikacji wtórnego źródła informacji (analiza ekonomiczna) wykorzystującego badanie nie odnalezione w ramach głównego przeszukania (dane z badania pierwotnego bez modyfikacji i dodatkowych założeń), wtórne opracowanie wykluczano z przeglądu

---

odnosząc się wyłącznie do badania pierwotnego (badanie wskazywano wówczas jako odnalezione w ramach przeszukania bibliografii w ramach oceny pełnych tekstów zidentyfikowanych badań).

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Przeszukiwaniem baz danych zajmowały się niezależnie dwie osoby (autorzy niniejszego opracowania: ████████), a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – jednego z autorów [████] przeszukania na etapie Analizy klinicznej [41]). Nie zaobserwowano niezgodności w zakresie decyzji dotyczącej włączenia zidentyfikowanych badań do przeglądu (stopień zgodności = 100%); stopień zgodności dla włączenia badania do oceny na podstawie pełnego tekstu wynosił również 100%.

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

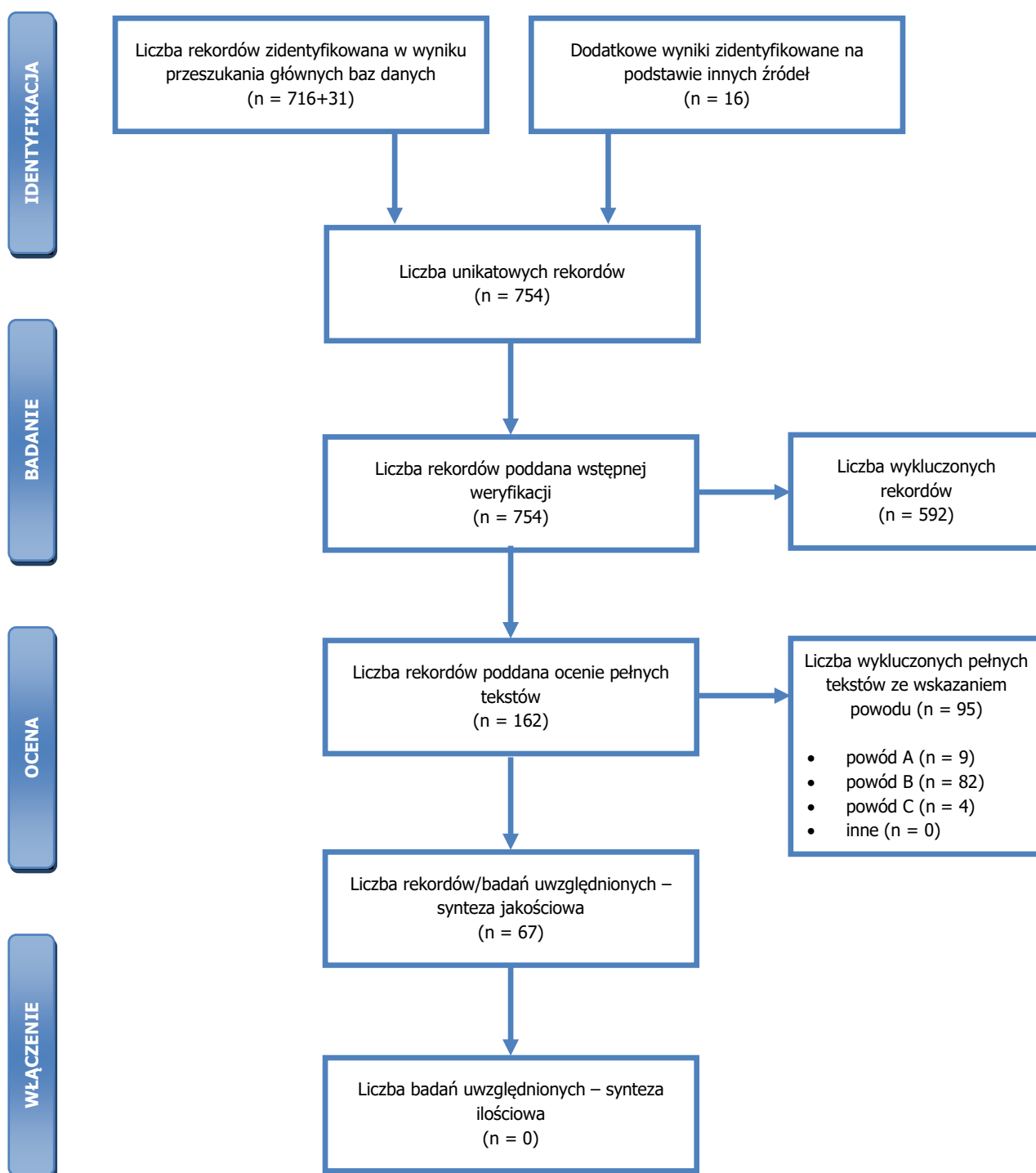
**Tabela 30. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny wag użyteczności (data ostatniej aktualizacji przeglądu: 10.07.2024).**

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase
#1	<b>Populacja</b> PubMed: "multiple sclerosis"[MeSH] OR "multiple sclerosis"[tiab] EMBASE: 'multiple sclerosis'/exp/mj OR 'multiple sclerosis':ab,ti	104 339	158 742
#2	<b>Punkty końcowe</b> qaly OR qualy OR (quality adjusted life) OR (quality AND (life OR wellbeing)) OR (health gain) OR disutility OR hrqol OR ((state OR health OR health state) AND (utility OR utilities))	2 985 428	1 202 903
#3	<b>Metody oceny</b> hui OR (standard gamble) OR (linear AND (analog* OR visual) AND scale) OR vas OR (euro qol) OR (euro qual) OR eq-5d OR eq5d or eq 5d OR euroqol OR euroqual OR sf36 OR (sf 36) OR (short form 36) OR (shortform 36) OR sf 6d OR (short form 6d) OR tto OR (time AND (trade off OR tradeoff)) OR (person AND (trade off OR tradeoff))	185 407	14 331
#4	<b>Wynik przeszukania z limitem dla embase.com:</b> PubMed: #3 AND #2 AND #1 EMBASE: #3 AND #2 AND #1 AND ([embase]/lim NOT [medline]/lim)	716	31
Suma rekordów		747	
Liczba unikatowych rekordów:		738	
Dodatkowe źródła informacji zidentyfikowane: 1) w trakcie przeglądu Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [44] oraz Cochrane Library (tylko: Technology Assessments i Economic Evaluations) dla składowych wyrażeń z zapytania #1, Polskiej Bibliografii Lekarskiej, GBL (hasło: „STWARDNIENIE ROZSIANE” z hasłem głównym „JAKOŚĆ ŻYCIA”), 2) w trakcie przeszukania portali publikujących raporty HTA i/ albo wyniki analiz ekonomicznych, oraz 3) w trakcie przeszukania bibliografii badań włączonych do oceny pełnych tekstów*:		16	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o tytuły/streszczenia:		754	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		162	
Liczba wyników odrzuconych na	sumarycznie**:	95	
	wtórne opracowanie nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu (powód A):	9	

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase
etapie pełnych tekstów:		<b>DOI:</b> 10.1007/s40273-021-01023-8, 10.1007/s10198-019-01068-9, 10.1016/j.clinthera.2017.01.028, 10.3109/09638288.2015.1106592, 10.1016/j.nrl.2015.03.014, 10.1007/s11136-013-0604-5, 10.1177/0269215513488608, 10.3389/fpubh.2021.675523, 10.1186/s40001-023-01185-5	
	z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo braku możliwości ich ekstrakcji (powód B):	82 <b>DOI:</b> 10.1007/s11136-021-02802-8, 10.1177/0272989X20951782, 10.1136/bmjspcare-2020-002604, 10.1177/1352458520958369, 10.15844/pedneurbriefs-34-14, 10.1186/s12883-019-1495-z, 10.1186/s12955-019-1205-y, 10.1016/j.msard.2019.01.049, 10.3988/jcn.2019.15.1.77, 10.1080/13696998.2018.1560750, 10.1016/j.jval.2018.03.019, 10.1371/journal.pone.0204681, 10.1017/S0266462318000557, 10.1111/ene.13786, 10.1177/2055217318783352, 10.1016/j.msard.2018.07.013, 10.1080/13696998.2018.1427100, 10.1186/s12955-017-0828-0, 10.17712/nsj.2017.4.20170273, 10.1177/1352458517735188, 10.1080/13696998.2017.1373653, 10.1002/brb3.725, 10.1177/0272989X17705637, 10.1177/2381468317692806, 10.1002/brb3.559, 10.1159/000449413, 10.1136/postgradmedj-2016-134071, 10.1007/s11136-016-1347-x, 10.1007/s11136-016-1303-9, 10.1111/nmo.12833, 10.1097/MRR.000000000000157, 10.2147/PROM.S96956, 10.1186/s13063-015-1016-3, 10.1016/j.clineuro.2015.08.023, 10.1016/j.msard.2015.07.014, 10.1016/j.jpsychires.2015.05.008, 10.1016/j.neurol.2014.09.005, 10.2217/nmt.14.44, 10.1016/j.clinthera.2014.08.013, 10.3109/00207454.2014.937002, 10.1007/s40273-014-0167-5, 10.1007/s10198-013-0537-5, 10.1111/ane.12202, 10.2147/MDER.S52590, 10.1007/s40271-013-0028-x, 10.1186/1477-7525-11-105, 10.1136/bmjopen-2013-002798, 10.1136/jnnp-2012-303816, 10.1097/JNN.0b013e31828a4161, 10.1016/j.jval.2012.07.007, 10.2165/11592160-00000000-00000, 10.1177/0272989X11427761, 10.1177/1352458511429319, 10.1007/s11136-011-9899-2, 10.1007/s00415-010-5894-8, 10.1186/1477-7525-8-117, 10.1007/s11136-010-9725-2, 10.1007/s11136-010-9602-z, 10.2165/00019053-200826100-00005, 10.2190/PM.37.4.h, 10.1016/j.healthpol.2007.05.004, 10.1177/1352458505070660, 10.1097/00005650-200411000-00014, 10.1093/qjmed/hch105, 10.1100/tsw.2004.128, 10.1191/0269215503cr602oa, 10.1136/bmj.314.7094.1580, 10.1177/13524585211035948, 10.1177/20552173221150370, 10.7224/1537-2073.2021-136, 10.1016/j.msard.2022.104481, 10.1136/jnnp-2022-330169, 10.3389/fneur.2022.1062847, 10.55730/1300-0144.5426,	

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase
		10.1177/20552173221105642, 10.1016/j.msard.2022.103892, 10.1177/17562864221090398, 10.2196/31972, 10.1080/14737167.2022.2008242, 10.1007/s11136-021-03034-6, 10.1016/j.msard.2024.105749, 10.1177/13524585241260550, 10.1016/j.msard.2023.105139 <b>PMID:</b> 33212456	
	<b>z powodu nieprawidłowej populacji lub stanu klinicznego (powód C):</b>	<b>DOI:</b> 10.1016/j.msard.2021.102756, 10.1016/j.msard.2017.01.002, 10.1111/ane.12139, 10.1080/09286580601139212	4
	<b>inne:</b>		0
	<b>Liczba rekordów (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:</b>		67

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



**Rysunek 48. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA).**

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano łącznie 67 publikacje. Szczegółowe informacje na temat odnalezionych źródeł informacji przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 31. Zidentyfikowane źródła informacji na temat wag użyteczności pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.**

Badanie	Metody / populacja pacjentów	Opis podstawowych wyników i wniosków	Ograniczenia związane z implementacją do modelu
<b>Benedict 2024 [170]</b>	Badanie preferencji (TTO) 100 osób z populacji generalnej UK	Ocena wpływu stopnia niepełnosprawności (tylko przetwarzanie kognitywne) na wagi użyteczności	Brak danych dla stanów z modelu; populacja inna niż polska
<b>Dahham 2024 [176]</b>	Badanie przekrojowe 210 pacjentów z Libanu; różne kwestionariusze, w tym EQ-5D-5L	Udowodniono zależność między EDSS, okresem od diagnozy i wagą użyteczności	Brak danych dla stanów z modelu (EDSS); brak zakresów zmienności (tylko parametry regresji) wag użyteczności; populacja inna niż polska
<b>Dillon 2024 [177]</b>	Badanie przekrojowe 9821 pacjentów z Niemiec; kwestionariusz EQ-5D-5L	Udowodniono zależność między EDSS i wagą użyteczności	Brak oceny: wpływu postaci choroby na użyteczności, wpływu rzutu choroby na użyteczność; populacja inna niż polska
<b>Heather 2023 [178]</b>	Badanie 14 385 pacjentów z UK kwestionariusz EQ-5D-5L	Udowodniono zależność między EDSS, wiekiem, typem MS, czasem od diagnozy, płcią i wagą użyteczności	Brak oceny wpływu rzutu choroby na użyteczność; populacja inna niż polska
<b>Ahmad 2023 [175]</b>	Różne kwestionariusze, badanie podłużne 1683 pacjentów z Australii	Oceniono wpływ typów MS, rzutu i stopnia niepełnosprawności na wagę użyteczności z wykorzystaniem różnych narzędzi	Brak danych dla stanów z modelu (EDSS); brak zakresów zmienności dla raportowanych danych (najczęściej na wykresach) wag użyteczności; populacja inna niż polska
<b>Kobelt 2006 [91]-[100], [101]</b>	Kwestionariusz EQ-5D; wyniki badania osobno raportowane dla poszczególnych państw; sumarycznie włączono kilkanaście tysięcy pacjentów (od kilkuset do 3 tys. w ramach jednej analizy)	Oceniono wpływ wyłącznie stopnia niepełnosprawności (EDSS) na użyteczność; raportowano wyniki łącznie dla wszystkich postaci stwardnienia rozsianego	Brak oceny: wpływu postaci choroby na użyteczności, wpływu rzutu choroby na użyteczność; brak zakresów zmienności dla raportowanych danych (najczęściej na wykresach) wag użyteczności; populacja inna niż polska
<b>Fisk 2005 [102]</b>	Kwestionariusz EQ-5D, HUI-3, SF-6D; 187 pacjentów z Austrii, 40% RRSM	Oceniono wpływ wyłącznie stopnia niepełnosprawności (EDSS) na użyteczność; raportowano wyniki łącznie dla wszystkich postaci stwardnienia rozsianego	Brak oceny: wpływu postaci choroby na użyteczności, wpływu rzutu choroby na użyteczność; brak zakresów zmienności dla raportowanych wag użyteczności (dostępne na wykresie); populacja inna niż polska
<b>Grima 2000 [103]</b>	Kwestionariusz HUI-2; 195 pacjentów z Kanady, 100% RRMS	Oceniono wpływ stopnia niepełnosprawności (EDSS) i wystąpienia rzutu na użyteczność, ale tylko dla EDSS ≤ 6	Brak oceny: wpływu postaci choroby na użyteczności (populacja tylko z RRMS) i brak danych dotyczących pacjentów z EDSS > 6; populacja inna niż polska
<b>Henriksson 2001 [104], [105]</b>	Ocena VAS; 413 pacjentów ze Szwecji, 34% RRMS	Oceniono wpływ grup pacjentów z różnymi stopniami niepełnosprawności (EDSS) [104] i wpływ rzutu [105]	Brak oceny: wpływu postaci choroby na użyteczności; osobna ocena wpływu EDSS i rzutu; brak zakresów zmienności dla raportowanych danych; szerokie grupy EDSS; populacja inna niż polska
<b>TRIBUNE [106], [107], [108]</b>	Kwestionariusz EQ-5D; wyniki badania osobno raportowane dla poszczególnych państw; kilkuset pacjentów z każdego państwa; średnio ¾ pacjentów z RRMS	Oceniono wpływ stopnia niepełnosprawności (EDSS) i wystąpienia rzutu na użyteczność	Osobna ocena wpływu EDSS i rzutu; brak oceny wpływu SPMS; szerokie grupy EDSS; populacja inna niż polska



Badanie	Metody / populacja pacjentów	Opis podstawowych wyników i wniosków	Ograniczenia związane z implementacją do modelu
<b>Moore 2004 [109]</b>	Kwestionariusz HUI-2; 114 pacjentów z Kanady, 62% RRMS	Oceniono wpływ grup pacjentów z różnymi stopniami niepełnosprawności (EDSS)	Brak oceny: wpływu postaci choroby na użyteczności, wpływu rzutu choroby na użyteczność; populacja inna niż polska
<b>Parkin 2000 [110]</b>	Kwestionariusz EQ-5D; 102 pacjentów z Wielkiej Brytanii, 100% RRMS	Oceniono wpływ: grup pacjentów z różnymi stopniami niepełnosprawności (EDSS), rzutu i leczenia interferonem	Brak oceny wpływu postaci choroby na użyteczności;; brak zakresów zmienności dla raportowanych danych; szerokie grupy EDSS; populacja inna niż polska
<b>Prosser 2003 [111]</b>	Metoda SG; 62 pacjentów ze Stanów Zjednoczonych; 100% RRMS	Oceniono wpływ grup pacjentów z różnymi stopniami niepełnosprawności (EDSS)	Brak oceny: wpływu postaci choroby na użyteczności, wpływu rzutu choroby na użyteczność; populacja inna niż polska; brak zakresów zmienności dla raportowanych danych (na wykresie);
<b>Putzki 2009 [112]</b>	Kwestionariusz EQ-5D i ocena VAS; 1157 pacjentów z Niemiec, 100% RRMS	Oceniono wpływ stopnia niepełnosprawności (EDSS); zgrupowano pacjentów z EDSS>6,5	Brak oceny: wpływu postaci choroby na użyteczności, wpływu rzutu choroby na użyteczność; populacja inna niż polska; dane na wykresie
<b>Tappenden 2009 [113]</b>	Kwestionariusz HUI-3; 813 pacjentów z Kanady; brak danych w zakresie postaci choroby pacjentów	Oceniono wpływ grup pacjentów z różnymi stopniami niepełnosprawności (EDSS); poczyniono założenia w zakresie utraty użyteczności w wyniku rzutu	Brak oceny: wpływu postaci choroby na użyteczności, wpływu rzutu choroby na użyteczność (empirycznie potwierzonego); populacja inna niż polska; dane na wykresie;
<b>Fogarty 2013 [114]</b>	Kwestionariusz EQ-5D-5L (standardowy – 3L); 214 pacjentów z Irlandii, 53% z RRMS	Oceniono wpływ stopnia niepełnosprawności (EDSS)	Brak oceny: wpływu postaci choroby na użyteczności, wpływu rzutu choroby na użyteczność; populacja inna niż polska
<b>Łabuz-Roszak 2013 [115]</b>	Kwestionariusz EQ-5D i ocena VAS; 61 pacjentów z Polski; 42/61 z RRMS	Istotny wpływ na użyteczność: EDSS, zastosowanego leczenia i wieku	Nie raportowano wystandaryzowanych wyników użyteczności; brak raportowania wyników ilościowych oceny: wpływu stopnia niepełnosprawności na użyteczność i wpływu postaci choroby na użyteczności; brak oceny wpływu rzutu choroby na użyteczność
<b>Péntek 2012 [116]</b>	Kwestionariusz EQ-5D i ocena VAS; 68 pacjentów z Węgier; 55/68 z RRMS	Oceniono wpływ stopnia niepełnosprawności (EDSS) i wystąpienia rzutu, ale tylko dla EDSS≤6,5	Brak oceny: wpływu postaci choroby na użyteczności; osobna analiza wpływu rzutu i EDSS; dane tylko na wykresie; brak zakresów zmienności; populacja inna niż polska
<b>Mitosek-Szewczyk 2014 [117]</b>	Kwestionariusz EQ-5D i ocena VAS; 3521 pacjentów z Polski; 74% pacjentów z RRMS	Wstępne wyniki - istotny wpływ na wagę użyteczności dla czasu od zdiagnozowania choroby (ocena wszystkich aspektów w przygotowaniu)	Brak raportowania wyników dotyczących wpływu: EDSS, rzutu choroby postaci choroby i innych czynników na wagi użyteczności
<b>Kohn 2014 [118]</b>	Kwestionariusz EQ-5D; 3044 pacjentów ze Stanów Zjednoczonych (dane z Rejestrów); brak oceny postaci choroby	Oceniono wpływ stopnia niepełnosprawności (PDDS)	Brak oceny: wpływu postaci choroby na użyteczności, wpływu rzutu choroby na użyteczność; inna skala oceny niepełnosprawności; (PDDS) populacja inna niż polska

Badanie	Metody / populacja pacjentów	Opis podstawowych wyników i wniosków	Ograniczenia związane z implementacją do modelu
<b>Kwiatkowski 2014 [119]</b>	Ocena VAS; 41 pacjentów z Francji otrzymujących ofatumumab	Oceniono różnice pomiędzy grupami pacjentów z różnymi stopniami niepełnosprawności (EDSS)	Brak oceny: wpływu postaci choroby na użyteczności, wpływu rzutu choroby na użyteczność; populacja inna niż polska
<b>Chruzander 2014 [120]</b>	Kwestionariusz EQ-5D i ocena VAS; 166 pacjentów ze Szwecji obserwowanych przez 10 lat; 48% z RRMS	Tendencje obrazujące wpływ zakwalifikowania pacjenta do analizowanych grup stopnia niepełnosprawności na wagi użyteczności; brak istotności statystycznej	Brak oceny: wpływu poszczególnych stopni niepełnosprawności na użyteczność; wpływu postaci choroby na użyteczności, wpływu rzutu choroby na użyteczność; populacja inna niż polska
<b>Tosh 2014 [121]</b>	Kwestionariusz EQ-5D i mapowanie do SF-6D; 120 pacjentów; ocena wpływu ćwiczeń na wagi użyteczności	Brak wyników i wniosków dotyczących niniejszego problemu decyzyjnego	Brak oceny: wpływu poszczególnych stopni niepełnosprawności na użyteczność; wpływu postaci choroby na użyteczności, wpływu rzutu choroby na użyteczność; populacja inna niż polska
<b>DEFINE/CONFIRM [122], [123]</b>	Kwestionariusz EQ-5D i ocena VAS; ocena jakości życia w trakcie randomizowanych badań klinicznych dla dimetylu fumaranu; 100% RRMS	Oceniono wpływ rzutu choroby i zastosowanego leczenia na wagi użyteczności	Brak oceny: wpływu poszczególnych stopni niepełnosprawności na użyteczność; wpływu postaci choroby na użyteczności; populacja inna niż polska
<b>Reese 2013 [124]</b>	Kwestionariusz EQ-5D i ocena VAS; 144 pacjentów z Niemiec	Istotny wpływ postaci choroby na wagę użyteczności; istotny wpływ EDSS na wagę użyteczności (tylko EDSS ≤6,5)	Brak oceny: wpływu rzutu na użyteczność; wpływu postaci choroby na użyteczności (brak adiustacji wobec innych charakterystyk przy raportowanych wynikach dla grup pacjentów); dane raportowane na wykresie w zakresie różnych grup EDSS (tylko EDSS ≤6,5); populacja inna niż polska
<b>Acaster 2013 [125]</b>	Kwestionariusz EQ-5D; 200 opiekunów pacjentów ze stwardnieniem rozsianym; 25% pacjentów z RRMS	Istotny wpływ opieki nad pacjentem na wagę użyteczności opiekunów; zależny od PDSS	Inna skala oceny niepełnosprawności (PDSS); populacja opiekunów głównie pacjentów z innymi postaciami choroby niż RRMS; populacja inna niż polska
<b>Jones 2013 [126]</b>	Kwestionariusz EQ-5D; 4516 pacjentów z Wielkiej Brytanii (dane z rejestru);	Oceniono wpływ postaci choroby, stopnia niepełnosprawności i czynników socjoekonomicznych	brak adiustacji wobec innych charakterystyk przy raportowanych wynikach dla grup pacjentów; populacja inna niż polska; brak oceny/raportowania wpływu rzutu choroby i poszczególnych stopni niepełnosprawności na wagi użyteczności
<b>Orme 2007 [127]</b>	Kwestionariusz EQ-5D; 2048 pacjentów z Wielkiej Brytanii; wielokierunkowa analiza regresji;	Oceniono wpływ postaci choroby, stopnia niepełnosprawności wg EDSS, rzutu choroby (przed pomiarem) i innych czynników.	Populacja inna niż polska
<b>DECIDE [128]</b>	Kwestionariusz EQ-5D; Ocena jakości życia przeprowadzona w ramach badania klinicznego DECIDE	Wyższa waga użyteczności po zastosowaniu daklizumabu w odniesieniu do Avonex®	Brak raportowania odpowiednich wyników, które mogłyby zostać uwzględnione w modelu (na rysunku tylko dane zależne od interwencji)

Badanie	Metody / populacja pacjentów	Opis podstawowych wyników i wniosków	Ograniczenia związane z implementacją do modelu
<b>Lee 2017 [129]</b>	Kwestionariusz EQ-5D; 260 pacjentów z USA (badanie przekrojowe);	Wyższa waga użyteczności po zastosowaniu dimetylu fumaranu w odniesieniu do interferonów	Brak oceny: wpływu poszczególnych stopni niepełnosprawności na użyteczność; wpływu postaci choroby na użyteczności; populacja inna niż polska; brak raportowania dokładnych wartości
<b>González 2016 [130]</b>	Ocena jakości życia przeprowadzona w ramach badań dla alemtuzumabu	Wyższa waga użyteczności po zastosowaniu alemtuzumabu w odniesieniu do interferonów	Brak oceny: wpływu poszczególnych stopni niepełnosprawności na użyteczność; wpływu postaci choroby na użyteczności; populacja inna niż polska; brak raportowania dokładnych wartości; dane zależne od interwencji
<b>Versteegh 2016 [131]</b>	Estymacja wag użyteczności na podstawie dostępnych informacji z wykorzystaniem różnych metod mapowania i/lub różnych zestawów referencyjnych do oceny użyteczności kwestionariuszem EQ-5D	Istotny wpływ zarówno analizowanych stanów klinicznych (wg EDSS i ciężkości rzutu) jak i metod estymacji wag użyteczności	Brak oceny: wpływu poszczególnych stopni niepełnosprawności na użyteczność (dane dotyczą innych stanów EDSS niż w modelu); wpływu postaci choroby na użyteczności; populacja inna niż polska; założenie braku wpływu EDSS na wagę użyteczności rzutu (waga użyteczności rzutu choroby taka sama niezależnie od stopnia progresji)
<b>Ahmad 2016 [132]</b>	Kwestionariusz EQ-5D; 2022 pacjentów z Australii	Waga użyteczności zależy od stopnia zaawansowania choroby	Brak oceny: wpływu poszczególnych stopni niepełnosprawności na użyteczność (dane dotyczą innych stanów EDSS niż w modelu); wpływu postaci choroby na użyteczności; populacja inna niż polska;
<b>Brola 2016 [133]</b>	Kwestionariusz EQ-5D; 2385 pacjentów z Polski	Średnia waga użyteczności $0,72 \pm SE 0,24$ ; zaobserwowano istotne różnice w wadze użyteczności w zależności od następujących charakterystyk respondentów (asocjacja): wieku ( $>$ lub $<$ niż 40 lat), okresu trwania choroby ( $>$ lub $<$ niż 10 lat), stopnia zaawansowania choroby (łagodna postać vs. umiarkowana lub poważna), obecności leczenia w programach lekowych i posiadania pracy	Brak raportowania wyników dotyczących wpływu: EDSS, rzutu choroby postaci choroby i innych czynników na wagi użyteczności
<b>Hawton 2016 [134]</b>	Kwestionariusz EQ-5D, SF-6D; 1406 pacjentów z Wielkiej Brytanii (analiza rejestru)	zaobserwowano istotne różnice w wadze użyteczności w zależności od następujących charakterystyk respondentów (asocjacja; niezależne czynniki): postać choroby, EDSS, czasu od diagnozy	Brak oceny: wpływu poszczególnych stopni niepełnosprawności na użyteczność (dane dotyczą innych stanów EDSS niż w modelu – brak danych dla RRMS z EDSS $>6$ ); populacja inna niż polska;
<b>Mäurer 2016 [135]</b>	Analiza post-hoc badań dla teriflunomidu, kwestionariusz SF-6D	Zaobserwowano istotny wpływ rzutu choroby na wagę użyteczności	Brak oceny: wpływu poszczególnych stopni niepełnosprawności na użyteczność (dane dotyczą innych stanów EDSS niż w modelu); wpływu postaci choroby na użyteczności; populacja inna niż polska;

Badanie	Metody / populacja pacjentów	Opis podstawowych wyników i wniosków	Ograniczenia związane z implementacją do modelu
<b>DEFENSE [137]</b>	Przekrojowa analiza obciążenia społecznego (koszty, jakość życia, EQ-5D-3L) spowodowanego stwardnieniem rozsianym w Finlandii	Średnia waga użyteczności 0,64; waga użyteczności zależy od stopnia zaawansowania choroby; zaobserwowano istotny wpływ rzutu choroby na wagę użyteczności (-0,064)	Brak raportowania wyników umożliwiających ich wykorzystanie w analizie; populacja inna niż polska;
<b>Afolabi 2017 [136]</b>	Analiza danych EQ-5D-3L uzyskanych w ramach badania klinicznego dla kładrybiny	Wpływ rzutu na indeks EQ-5D: -0,13	Brak raportowania wyników dotyczących wpływu: EDSS, rzutu choroby postaci choroby i innych czynników na wagi użyteczności; Populacja inna niż polska
<b>SELECT [138]</b>	Kwestionariusz EQ-5D; Ocena jakości życia przeprowadzona w ramach badania klinicznego SELECT	Wyższa waga użyteczności po zastosowaniu daklizumabu w odniesieniu do placebo; zaobserwowano wpływ na wagę użyteczności: czasu od rzutu choroby, liczby rzutów choroby i progresję choroby	Brak raportowania odpowiednich wyników, które mogłyby zostać uwzględnione w modelu (na rysunku tylko dane zależne od interwencji)
<b>Takemoto 2015 [139]</b>	Kwestionariusz EQ-5D; 210 pacjentów z Brazylii	Waga użyteczności zależy od stopnia zaawansowania choroby, wieku, czasu od diagnozy, obecności rzutu choroby i czynników społecznych	Brak oceny: wpływu poszczególnych stopni niepełnosprawności na użyteczność (dane dotyczą innych stanów EDSS niż w modelu); populacja inna niż polska;
<b>Goodwin 2015 [140]</b>	Przedstawienie wag użyteczności (konwersja) dla kwestionariusza specyficznego dla choroby; 169 przedstawicieli populacji ogólnej UK oceniało preferencję poszczególnych stanów metodą TTO; porównanie m.in. z EQ-5D-3L	Zaobserwowano istotny wpływ rzutu i konwersji do SPMS	Brak oceny: wpływu poszczególnych stopni niepełnosprawności na użyteczność (dane dotyczą innych stanów EDSS niż w modelu); populacja inna niż polska;
<b>Selmaj 2017 [81]</b>	Ocena jakości życia kwestionariuszem EQ-5D-3L wśród 411 pacjentów z Polski	Zaobserwowano wpływ EDSS na wysokość wagi użyteczności przy porównaniu różnych grup pacjentów w danym stanie EDSS	Brak korekty względem czynników zakłócających; słaba korelacja EDSS z wagami użyteczności (prawdopodobna przyczyna: czynniki zakłócające)
<b>Visser 2021 [145]</b>	Internetowe badanie przekrojowe 182 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym z kilku krajów, EQ-5D-5L	Zaobserwowano wpływ EDSS, postaci choroby, wieku w momencie badania i wieku diagnozy na wagi użyteczności	Brak wszystkich danych możliwych do implementacji do modelu;
<b>Hernandez 2021 [146]</b>	Ocena czynników predykcyjnych wag użyteczności, SF-6D	Zaobserwowano wpływ na wagi użyteczności dla: rzutu choroby, EDSS i wyników testów sprawnościowych	Brak wszystkich danych możliwych do implementacji do modelu;
<b>Campbell 2020 [147]</b>	Ocena czynników predykcyjnych wag użyteczności, SF-6D	Zaobserwowano wpływ na wagi użyteczności dla: EDSS, charakterystyk pacjentów i czynników socjodemograficznych	Brak wszystkich danych możliwych do implementacji do modelu;
<b>Purmonen 2019 [148]</b>	Badanie przekrojowe wśród pacjentów z Finlandii, EQ-5D	Zaobserwowano wpływ na wagi użyteczności dla: stopnia niepełnosprawności i postaci choroby	Brak wszystkich danych możliwych do implementacji do modelu;

Badanie	Metody / populacja pacjentów	Opis podstawowych wyników i wniosków	Ograniczenia związane z implementacją do modelu
<b>Eriksson 2019 [149]</b>	Badanie przekrojowe, wielonarodowe, EQ-5D-3L	Zaobserwowano wpływ na wagi użyteczności dla: stopnia niepełnosprawności i postaci choroby	Brak wszystkich danych możliwych do implementacji do modelu;
<b>OPERA I, OPERA II [62]</b>	Kwestionariusz EQ-5D wśród uczestników badania dla ocrelizumabu	Dane dla EDSS <6; oceniono wpływ różnych czynników na jakość życia	Brak danych dla EDSS>6
<b>Clafin 2022 [169]</b>	Kwestionariusz EQ-5D; 254 pacjentów z Nowej Zelandii, 40% RRSM	Zaobserwowano istotne obniżenie wagi użyteczności wśród pacjentów z umiarkowanym i ciężkim stopniem niepełnosprawności ocenianym wg EDSS	Brak oceny: wpływu postaci choroby na użyteczność, wpływu rzutu choroby na użyteczność; brak zakresów zmienności dla raportowanych danych (najczęściej na wykresach) wag użyteczności; populacja inna niż polska

**Tabela 32. Ocena wpływu rzutu i konwersji do postaci SPMS na wagę użyteczności pacjentów z analizowanej populacji – wyniki przeglądu systematycznego.**

Badanie	Spadek użyteczności / utrata QALY
<b>Wpływ rzutu</b>	
<b>Ahmad 2023 [175]</b>	Spadek użyteczności od około 0,02 do 0,28 w zależności od typu MS i kwestionariusza
<b>Grima 2000 [103]</b>	Spadek użyteczności od około 0,06 do 0,10 (średnio około 0,07-0,08)
<b>Kobelt 2000 [105]</b>	0,021 (utrata QALY)
<b>UK MS [127]</b>	0,071 rocznie (ogólny spadek użyteczności w okresie badania po wystąpieniu rzutu ~ utrata QALY)
<b>Parkin 2000 [110]</b>	Spadek użyteczności o 0,468 w okresie trwania rzutu
<b>Tappenden 2009 [113] / Prosser 2003 [111]</b>	Spadek użyteczności o 0,22 w okresie trwania rzutu
<b>Péntek 2012 [116]</b>	0,040 (ogólny spadek użyteczności przy rzucie w okresie ostatnich 12 miesięcy ~ utrata QALY)
<b>DEFINE [122]</b>	0,03 – 0,05 (utrata QALY w okresie do 2 lat obserwacji)
<b>DEFENSE [137]</b>	0,064
<b>Versteegh 2016 [131]</b>	nawet do 0,23, ale istotnie zależy od stopnia ciężkości rzutu i metody kalkulacji wagi użyteczności
<b>Hawton 2016 [134]</b>	0,076 (EQ-5D); 0,052 (SF-6D)
<b>Mäurer 2016 [135]</b>	0,030 – 0,034 w zależności od obecności powikłań; 0,025 – 0,050 w zależności od konieczności hospitalizacji; 0,029 – 0,033 w zależności od konieczności zastosowania dożylnych steroidów
<b>SELECT [138]</b>	0,09 – 0,10
<b>Afolabi 2017 [136]</b>	0,13
<b>Takemoto 2015 [139]</b>	0,027 (bez adiustacji względem czynników zakłócających -tylko asocjacja; badanie przekrojowe)
<b>Goodwin 2015 [140]</b>	0,075 (rzut w ciągu ostatnich 6 mies.)

Badanie	Spadek użyteczności / utrata QALY
<b>Hernandez 2021 [146]</b>	0,0243 (SE=0,0109; rzut w ciągu ostatnich 6 mies.)
<b>Wpływ konwersji do SPMS</b>	
<b>Reese 2013 [124]</b>	0,190 (bez adiustacji względem czynników zakłócających)
<b>Jones 2013 [126]</b>	0,129 (bez adiustacji względem czynników zakłócających)
<b>UK MS [127]</b>	0,045 (z adiustacją względem czynników zakłócających)
<b>Brola 2016 [133]</b>	0,030 (bez adiustacji względem czynników zakłócających -tylko asocjacja; badanie przekrojowe)
<b>Hawton 2016 [134]</b>	EQ-5D: 0,021; SF-6D: 0,22 (EDSS=6; bez adiustacji względem czynników zakłócających)
<b>Takemoto 2015 [139]</b>	0,195 (bez adiustacji względem czynników zakłócających -tylko asocjacja; badanie przekrojowe)
<b>Goodwin 2015 [140]</b>	0,12

## 12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH

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

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

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

### Kryteria włączenia:

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



Kryteria wykluczenia:

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

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

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

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

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

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

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



---

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Przeszukiwaniem baz danych zajmowały się niezależnie dwie osoby (autorzy niniejszego opracowania: ██████████), a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – jednego z autorów [██████] przeszukania na etapie Analizy klinicznej [41]). Nie zaobserwowano niezgodności w zakresie decyzji dotyczącej włączenia zidentyfikowanych badań do przeglądu (stopień zgodności = 100%); stopień zgodności dla włączenia badania do oceny na podstawie pełnego tekstu wynosił również 100%.

Zestawienie kwerend wykorzystanego filtru NHS EED przedstawiono poniżej.

**Tabela 33. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.**

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

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

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

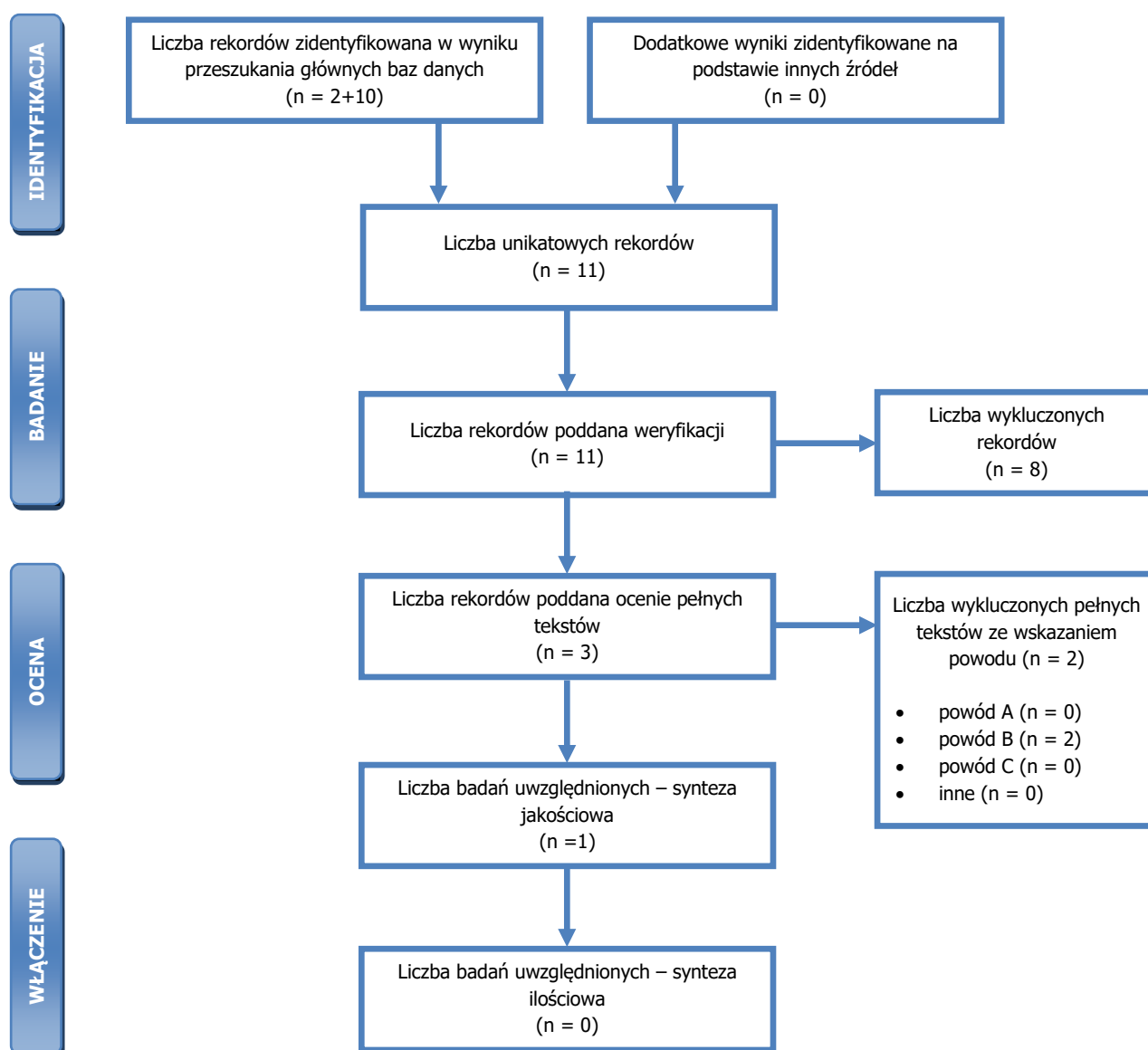
**Tabela 34. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 06.07.2024).**

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#1	<u>Interwencja</u> brumvi OR ublituximab	0	76	485
#2	<u>Populacja</u>	294	104 296	158 723

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	<b>PubMed:</b> "multiple sclerosis"[MeSH] OR "multiple sclerosis"[tiab] <b>EMBASE:</b> 'multiple sclerosis'/exp/mj OR 'multiple sclerosis':ab,ti <b>CRD:</b> MeSH DESCRIPTOR Multiple Sclerosis EXPLODE ALL TREES			
#3	<b>Punkty końcowe / typ badania – filtr NHS EED</b> <b>PubMed:</b> (((((((((((((((budget*[tiab] OR value for money[tiab]) OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh]) OR "Economics, Nursing"[Mesh]) OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp]) OR "Economics, Hospital"[Mesh]) OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp]) OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh])) OR "Economics"[Mesh:NoExp])) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab])) OR metabolic cost[tiab]) OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]))) NOT (((historical article[pt]) OR editorial[pt]) OR letter[pt])) NOT ((animals[mesh:noexp]) NOT ((humans[mesh]) AND animals[mesh:noexp])) <b>EMBASE:</b> 'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))	Nie dotyczy (CRD wykorzystuje filtr NHS EED)	1 176 252	1 596 852
#4	<b>Podsumowanie</b> <b>CRD:</b> #1 AND #2 IN NHSEED, HTA <b>PubMed:</b> #1 AND #2 AND #3 <b>EMBASE (z pominięciem rekordów tylko z bazy MEDLINE):</b> #1 AND #2 AND #3 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	0	2	10
<b>Suma rekordów</b>			12	

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	<b>Liczba unikatowych rekordów:</b>		11	
	<b>Dodatkowe źródła informacji*:</b>		0	
	<b>Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:</b>		11	
	<b>Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:</b>		11	
	<b>Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):</b>		3	
<b>Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:</b>	<b>sumarycznie:</b>		2	
	• <b>z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):</b>		0	
	• <b>z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/ albo opracowania wtórnego niewnoszącego dodatkowych informacji (powód B):</b>		2	DOI: 10.1016/j.msard.2021.102787, 10.17925/USN.2022.18.2.117
	• <b>z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C):</b>		0	
	• <b>inne:</b>		0	
	<b>Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:</b>		1 [151]	

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



**Rysunek 49. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.**

W ramach przeglądu zidentyfikowano 1 analizę ekonomiczną [151].

---

### **12.3. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI**

Tylko w wersji elektronicznej.

Wszystkie punkty końcowe przedstawiono w dołączonym modelu (arkusz „SA\_EE” ze wszystkimi wynikami „deterministycznej” analizy wrażliwości) oraz w dodatkowym skróście stanowiącym jeden z rozdziałów aneksu do raportu z AE (plik „Briumvi raport AE - aneks rozdz. 12.3.xlsx” zawierający wszystkie wyniki PSA).

## 12.4. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

**Tabela 35. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.**

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
<b>Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań</b>				
<b>§ 2.</b>	Czy informacje zawarte w analizie ekonomicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2. i 3.	Lipiec 2024
	Czy informacje w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.1. i 3.6.	Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia (od 1 lipca 2024)
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.5.	Aktualny przegląd (ref. [41])
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdział 12.1	Ostatnie aktualizacje: lipiec 2021
<b>§ 5. ust 1.</b>	Czy analiza ekonomiczna zawiera:			
<b>pkt 1</b>	• analizę podstawową?	TAK	Rozdział 4.1.	-
<b>pkt 2</b>	• analizę wrażliwości?	TAK	Rozdział 4.2.	-
<b>pkt 3</b>	• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	TAK	Rozdziały 6.2. i 12.2.	-
<b>§ 5. ust 2.</b>	<b>Czy analiza podstawowa zawiera:</b>			
<b>pkt 1 lit a</b>	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii?	TAK	Rozdział 4.1	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
<b>pkt 1 lit b</b>	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania	TAK	Rozdział 4.1	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.



Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
	wyników zdrowotnych każdej z technologii?			
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią?</li> </ul>	Nie dotyczy	Rozdział 4.1 Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią- w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2?</li> </ul>	Nie dotyczy	Rozdział 4.1 Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>pkt 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu- koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy?</li> </ul>	Nie dotyczy	Rozdział 4.1 Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>pkt 5</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3?</li> </ul>	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 27.	-
<b>pkt 6</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3?</li> </ul>	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 27.	-
<b>pkt 7</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii?</li> </ul>	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 3.5.	-
<b>§ 5. ust 3.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.1 Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-

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

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

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 4 (ceny zbytu netto przy których ICUR lub ostatecznie ICER = próg), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.2.	-
<b>§ 5. ust 10.</b>	<b>Czy analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:</b>			
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	-
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	-
<b>§ 5. ust 10.</b>	Czy analizę podstawową przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.1.	-
<b>§ 5. ust 10.</b>	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.2.	-
<b>§ 5. ust 5.</b>	Czy analizę podstawową przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.1.	-
<b>§ 5. ust 5.</b>	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.2.	-
<b>§ 5. ust 11.</b>	Czy oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 dokonywano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	TAK	Rozdział 3.3.	-
	Czy przyjęto horyzont czasowy umożliwiający odzwierciedlenie w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami?	TAK	Rozdział 3.3.	-
<b>§ 5. ust 11.</b>	Czy do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, zastosowano przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4, tj. czy przedstawiono:			
<b>§ 4 ust. 3 pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)?</li> </ul>	TAK	Tabela 33., Tabela 34	-
<b>§ 4 ust. 3 pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)?</li> </ul>	Nie dotyczy	Rozdział 3.4.	-

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
§ 4 ust. 3 pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)??</li> </ul>	TAK	Rysunek 49.	-
§ 4 ust. 3 pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)?</li> </ul>	Nie dotyczy	Rozdział 3.4.	-
§ 5. ust 11.	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	Nie dotyczy	Rozdział 3.4.	-
	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych?	TAK	Rozdział 12.1.	-
	Czy przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	Nie dotyczy	Rozdział 3.4.	-
	Czy przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.1.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.2.	Szczegóły w Analizie problemu decyzyjnego
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są refundowane na terenie Polski procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia	TAK	Rozdział 2.2.	-

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
	wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?			
<b>§ 8.</b>	Czy analiza zawiera:			
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?</li> </ul>	TAK	Rozdział 9.	
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?</li> </ul>	TAK	Rozdziały 2.-3.	-
<b>Część II. Ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT(wypełnia audytor/koordynator)</b>				
<b>AWA</b>	Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Rozdział 2.	-
<b>AWA</b>	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Rozdział 2.2.	-
<b>AWA</b>	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Rozdział 2.3.	-
<b>AWA</b>	Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.3.	-
<b>AWA</b>	Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
<b>AWA</b>	Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
<b>AWA</b>	Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>AWA</b>	Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Rozdział 3.2.	-
<b>AWA</b>	Czy skuteczność wnioskowanej technologii w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Rozdziały 2.4., 3.4., 3.5.	-
<b>AWA</b>	Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
<b>AWA</b>	Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
<b>AWA</b>	Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
<b>AWA</b>	Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.6.	-
<b>AWA</b>	Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	Nie dotyczy	Rozdział 3.4.	-

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

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
<b>4.4. W.AOTM</b>	Czy uzasadniono dobór parametrów użyteczności wraz z opisem metodologii ich uzyskania, opisem ich ograniczeń i wskazaniem źródła z którego pochodzą?	Nie dotyczy	Rozdział 3.4.	-
<b>4.4.1. W.AOTM</b>	Czy zastosowano jedną metodę pomiaru użyteczności do oceny wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w analizie?	Nie dotyczy	Rozdział 3.4.	-
<b>4.4.4. W.AOTM</b>	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono wartości średnie wraz z miarą rozrzutu dla: konsekwencji/wyników zdrowotnych, składowych kosztów (w podziale na kategorie kosztowe)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>4.4.4. W.AOTM</b>	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono konsekwencje zdrowotne w postaci QALY/LY oraz wartość współczynnika CUR/CER?	Nie dotyczy	Rozdział 3.4.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono uzasadnienie konieczności przeprowadzonego modelowania (np. zgodnie z sytuacjami opisanymi w rozdziale 4.5. Wytycznych)?	TAK	Rozdział 3.5.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono: strukturę modelu wraz z opisem i uzasadnieniem wyboru stanów zdrowotnych oraz wyniki oceny konwergencji modelowanego przebiegu leczenia z praktyką kliniczną?	TAK	Rozdział 3.5.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy założenia modelu przetestowano w ramach analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.5. i 3.8.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy model opracowano przy użyciu powszechnie dostępnych narzędzi umożliwiających jego weryfikację?	TAK	Rozdział 3.5.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki z uwzględnieniem scenariuszy: optymistycznego oraz pesymistycznego (np. dla założeń związanych z ekstrapolacją)?	TAK	Rozdziały 3.5	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy w sytuacji wykorzystania modelu Markowa przedstawiono i uzasadniono wybór długości cyklu?	TAK	Rozdział 3.5.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy modelowanie przeprowadzono zgodnie z dobrą praktyką i wytycznymi krytycznej oceny modeli (zgodnie z tabelą 2. Wytycznych AOTMiT)?	TAK	Rozdziały 2.1. – 2.4. i 3.1. – 3.9.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy zamieszczono stwierdzenie na temat przeprowadzenia walidacji wewnętrznej?	TAK	Rozdział 6.1.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy przeprowadzono walidację zewnętrzną wyników modelowania (np. porównanie wyników modelowania z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań, czy wynikami badań uwzględnionych w modelowaniu)?	TAK	Rozdział 6.3.	-
<b>4.6. W.AOTM</b>	Czy uzasadniono wybór badań klinicznych których wyniki uwzględniono w analizie i czy oceniono dostępność badań odnoszących się do efektywności	TAK	Rozdział 2.4.	-



Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
	praktycznej (badań postmarketingowych, badań IV fazy, badań obserwacyjnych, okresu przedłużonej fazy otwartej badań eksperymentalnych, analiz rejestrów)?			
<b>4.6. W.AOTM</b>	Czy oddzielnie przedstawiono i oceniono wiarygodność danych o efektywności praktycznej (w tym danych od płatnika) i eksperymentalnej (jeżeli są dostępne)? Czy przeanalizowano wpływ źródła danych na wynik analizy?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.1. – 3.9.	-
<b>4.5., 4.6., 4.12. W.AOTM</b>	Czy uzasadniono wybór punktów końcowych uwzględnionych badań klinicznych (pierwszorzędowe punkty końcowe vs. drugorzędowe; istotne klinicznie vs. surogaty; związane z: kosztem, przeżyciem, jakością życia, itp.)?	TAK	Rozdziały 2.4.	-
<b>4.12. W.AOTM</b>	Czy jeżeli zaobserwowano rozbieżności we wnioskowaniu pomiędzy analizą kliniczną a analizą ekonomiczną (m.in. w zakresie różnego wnioskowania z badań dotyczących efektywności eksperymentalnej i badań odnoszących się do efektywności praktycznej) przedstawiono szczegółowe uzasadnienie obserwowanych różnic (uzasadnienie w oparciu o dowody naukowe lub o spójny wywód logiczny)?	TAK	Rozdział 2.4.	-
<b>4.7. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono opis: procesu identyfikacji zasobów medycznych uwzględnionych w opracowaniu, procesu identyfikacji kosztu przypisanego zasobom, źródła informacji na temat tego kosztu oraz metody stosowanej przy ocenie kosztów (koszty ogólne/ mikrokoszty, zaplanowane badanie/ analiza rejestru/ analiza raportowanych kosztów z uwzględnieniem CPI itp.)?	TAK	Rozdziały 3.6.	-
<b>4.7.2. W.AOTM</b>	Czy utratę produktywności szacowano metodą kosztów frykcyjnych w przypadku uwzględnienia kosztów pośrednich?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
<b>4.7.2. W.AOTM</b>	Czy koszt jednostkowy utraty produktywności związanej z płatną pracą określono w oparciu o wartość PKB na jednego pracującego mieszkańca i z uwzględnieniem korekty ze względu na krańcową produktywność?	Nie dotyczy	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
<b>4.8. W.AOTM</b>	Czy w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.7.	-
<b>4.9. W.AOTM</b>	Czy dane wraz z miarami rozrzutu przedstawiono w formie tabelarycznej, wraz z podaniem źródła danych?	Nie dotyczy	Rozdział 3.4.	-
<b>4.9. W.AOTM</b>	Czy w analizie probabilistycznej zdefiniowano i uzasadniono rozkład zmiennych wejściowych?	Nie dotyczy	Rozdział 3.4.	-
<b>4.9. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono opis i uzasadniono metody gromadzenia i analizy danych? Czy formularze użyte do gromadzenia	TAK	Rozdział 12.3.	-

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
	danych dołączono do raportu jako załączniki?			
<b>4.11.1. W.AOTM</b>	Czy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości i oceniono zakres niepewności uzyskanych wyników modelowania (np. zgodnie z 4.11.1. Wytycznych)?	Nie dotyczy	Rozdział 3.4.	-
<b>4.11. W.AOTM</b>	Czy jeżeli przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości uzasadniono dobór i przedstawiono rozkłady zmiennych przypisane parametrom niepewnym?	Nie dotyczy	Rozdział 3.4.	-
<b>4.11.1. W.AOTM</b>	Czy wyniki AW przedstawiono w postaci tabelarycznej i ewentualnie graficznej (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności, krzywa akceptowalności, wykres tornado, <i>cost disutility plane</i> )?	TAK	Rozdział 4.2.	-
<b>4.11.2. W.AOTM</b>	Czy w ramach PSA określono średnią i przedziały ufności wyników (np. 95%) lub przedstawiono je w inny sposób, np. za pomocą krzywej akceptowalności lub inkrementalnego zysku netto (ang. <i>net monetary benefit</i> , NMB)?	Nie dotyczy	Rozdział 3.4.	-
<b>4.11.2. W.AOTM</b>	Czy wybór metod oceny niepewności wyników został opisany i uzasadniony?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
<b>4.11.1. W.AOTM</b>	Czy w analizie wrażliwości: zidentyfikowano niepewne parametry, określono i uzasadniono zakres ich zmienności, obliczono główne wyniki analizy (wyniki zdrowotne oraz różnicę pomiędzy nimi, koszty całkowite oraz różnicę pomiędzy nimi, ICER/ICUR, CER/CUR)?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
<b>4.12. W.AOTM</b>	Czy ograniczenia i dyskusja są od siebie oddzielone?	TAK	Rozdziały 5., 7.	-
<b>4.12.1. W.AOTM</b>	Czy w ramach ograniczeń omówiono cechy samej analizy i dostępnych danych wejściowych oraz źródła niepewności tych danych, a także właściwości zakresu analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego? Czy odniesiono się do kwestii, czy analizę ekonomiczną wykonano na bazie danych o efektywności klinicznej, które osiągnęły istotność statystyczną?	TAK	Rozdział 5.	-
<b>4.13. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono i przedyskutowano ograniczenia przeprowadzonej analizy?	TAK	Rozdział 5.	-

<sup>a</sup> fragment tekstu Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3]; AWA – pytania zaczerpnięte z analiz weryfikacyjnych AOTMiT; W.AOTM – dodatkowe pytania zgodności analizy z Wytycznymi AOTMiT z 2016 roku;

<sup>b</sup> numer rozdziału, tabeli, wykresu, strony umożliwiającą identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia.