

Analiza Ekonomiczna

MAVENCLAD® (kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia
rozszianego o dużej aktywności choroby

Wykonawca

[Redacted text]

Autorzy

[Redacted text]

Konflikt interesów

[Redacted text]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 12 czerwca 2018 r.

Spis treści

Spis treści.....	3
Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie	9
Zgodność z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.....	17
1 Cel analizy.....	20
2 Problem decyzyjny	20
2.1 Populacja	20
2.2 Oceniana interwencja	21
2.3 Komparatory	21
2.4 Efekty zdrowotne.....	22
2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego <i>MAVENCLAD</i> [®] i wnioskowanie warunki objęcia refundacją	22
3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	24
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych.....	25
3.2 Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych	25
3.3 Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych	26
3.4 Rekomendacje zagraniczne	30
4 Analiza użyteczności kosztów	36
4.1 Metodyka analizy użyteczności kosztów.....	36
4.1.1 Strategia analityczna	36
4.1.2 Technika analityczna	37
4.1.3 Struktura modelu ekonomicznego	38
4.1.4 Perspektywa analizy	43
4.1.5 Horyzont czasowy	43
4.1.6 Długość cyklu modelu.....	44
4.1.7 Dyskontowanie.....	44
4.1.8 Parametry modelu (dane wejściowe do modelu).....	44
4.1.9 Użyteczności stanów zdrowia.....	70
4.1.10 Analiza kosztów.....	88
4.1.11 Podsumowanie kluczowych założeń modelu	105

4.2	Walidacja modelu	107
4.2.1	Walidacja wewnętrzna modelu	107
4.2.2	Walidacja konwergencji	111
4.2.3	Walidacja zewnętrzna	111
4.3	Zestawienie parametrów modelu	114
4.3.1	Analiza podstawowa.....	114
4.3.2	Deterministyczna analiza wrażliwości (AW)	124
4.3.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)	127
4.4	Wyniki analizy ekonomicznej	133
4.4.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych (analiza podstawowa).....	133
4.4.2	Wyniki analizy kosztów-użyteczności (analiza podstawowa).....	144
4.4.3	Wyniki analizy progowej (analiza podstawowa)	147
4.4.4	Wyniki analizy wrażliwości	148
4.5	Ograniczenia analizy	206
4.6	Dyskusja	209
5	Analiza minimalizacji kosztów	215
5.1	Metodyka analizy minimalizacji kosztów	215
5.1.1	Strategia analityczna	215
5.1.2	Perspektywa analizy	216
5.1.3	Horyzont czasowy	217
5.1.4	Dyskontowanie.....	218
5.1.5	Analiza kosztów	218
5.2	Walidacja modelu	236
5.2.1	Walidacja wewnętrzna modelu	236
5.2.2	Walidacja konwergencji	236
5.2.3	Walidacja zewnętrzna	237
5.3	Zestawienie parametrów modelu	238
5.3.1	Analiza podstawowa.....	238
5.4	Wyniki analizy minimalizacji kosztów.....	239
5.4.1	Zestawienie oszacowań kosztów	239
5.4.2	Wyniki analizy minimalizacji kosztów (analiza podstawowa)	240
5.4.3	Wyniki analizy progowej.....	242
5.4.4	Analiza wrażliwości.....	245

5.5	Ograniczenia analizy	252
5.6	Dyskusja	254
6	Wnioski końcowe	256
7	Załączniki	258
7.1	Wkład autorów w opracowanie raportu	258
7.2	Dane dotyczące refundacji leków stosowanych w programach leczenia stwardnienia rozsianego (B.29; B.46)	259
7.3	Model regresji częstości rzutów choroby	261
7.4	Dodatkowe źródła danych dla progresji niepełnosprawności	265
7.4.1	London Ontario (dane naukowe objęte tajemnicą)	265
7.4.2	Gani 2007	266
7.5	Wyniki analizy ekonomicznej: koszty generowane w poszczególnych latach z rozbiciem na leki i kategorie kosztów	267
7.6	Leki dostępne w ramach programów lekowych leczenia stwardnienia rozsianego: informacje z załączników do Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych	270
7.7	Dane NFZ o liczbie zrefundowanych opakowań oraz kwocie refundacji za leki stosowane w ramach programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego	273
7.8	Kwestionariusz walidacji wewnętrznej modelu minimalizacji kosztów	275
	Spis tabel	276
	Spis wykresów	280
	Piśmiennictwo	281

Wykaz skrótów

AE	Analiza ekonomiczna
AE	Zdarzenie niepożądane (z ang. <i>Adverse Event</i>)
AKL	Analiza kliniczna
ALEM	Alemtuzumab
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARR	Roczna częstość rzutów choroby (ang. <i>Annualized Relapse Ratio</i>)
AW	Analiza wrażliwości
BCMS	British Columbia Multiple Sclerosis Registry
bd.	Brak danych
BSC	Leczenie objawowe (ang. <i>Best Supportive Care</i>)
CDP3M	Progresja choroby potwierdzona w trakcie dwóch wizyt oddzielonych od siebie o co najmniej trzy miesiące (z ang. <i>Confirmed Disability Progression 3 Months</i>)
CDP6M	Progresja choroby potwierdzona w trakcie dwóch wizyt oddzielonych od siebie o co najmniej sześć miesięcy (z ang. <i>Confirmed Disability Progression 6 Months</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i>)
CLA	Kładrybina w tabletkach
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>Cost Minimization Analysis</i>)
CMR	Surowy współczynnik śmiertelności (ang. <i>Crude Mortality Ratio</i>)
CPI	Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych (ang. <i>Consumer Price Index</i>)
CUA	Analiza użyteczności kosztów (ang. <i>Cost-Utility Analysis</i>)
DIC	Dewiacyjne kryterium informacyjne (z ang. <i>Deviance Information Criterion</i>)
DMD	Leki zmieniające przebieg choroby (z ang. <i>Disease Modifying Drugs</i>)
EDSS	Rozszerzona skala stanu niepełnosprawności (z ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FIN	Fingolimod
GA	Octan glatirameru (ang. <i>Glatiramere Acetate</i>)
HDA	Postać choroby o dużej aktywności (z ang. <i>High Disease Activity</i>)
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznej (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICUR	Inkrementalny iloraz użyteczności kosztów (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
IFN	Interferon

im.	Podanie domięśniowe (z ang. <i>Intramuscular</i>)
ITP	Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (z ang. <i>Idiopathic Thrombocytopenic Purpura</i>)
ITT	Populacja zgodnie z intencją leczenia (z ang. <i>Intention to Treat</i>)
LYG	Lata życia (z ang. <i>Life Years Gained</i>)
MS	Stwardnienie rozsiane (z ang. <i>Multiple Sclerosis</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NAT	Natalizumab
ND	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy fundusz zdrowia
NHS	Narodowy fundusz zdrowia (ang. <i>National Health Service</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NMA	Metaanaliza sieciowa (z ang. <i>Network Meta-Analysis</i>)
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PKB	Produkt krajowy brutto
PML	Postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa (z ang. <i>Progressive Multifocal Leukoencephalopathy</i>)
po.	Podanie doustne (z ang. <i>Per Orale</i>)
PPP	Perspektywa płatnika publicznego
PPP+P	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorców
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (z ang. <i>Probabilistic Sensivity Analysis</i>)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RES	Postać agresywna MS (z ang. <i>Rapidly Evolving Severe Multiple Sclerosis</i>)
RR	Iloraz ryzyka (ang. <i>Risk Ratio</i>)
RRMS	Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego (synonimy: postać rzutowo-ustępująca, ustępująco-nawracająca)
RSS	Instrument podziału ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>Standard Deviation</i>)
SMR	Standaryzowany współczynnik śmiertelności (z ang. <i>Standardized Mortality Ratio</i>)
SOT	Pacjenci po niepowodzeniu terapii I linii DMT (z ang. <i>SubOptimal Therapy group</i>)
SPMS	Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (ang. <i>Secondary Progressive Multiple Sclerosis</i>)
tabl.	tabletki
UC	Układ czynnościowy
VBA	Język programowania <i>Visual Basic for Applications</i>

WHOŚwiatowa organizacja zdrowia (z ang. *World Health Organisation*)**MAVENCLAD®**
(kladrybina w tabletkach)w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego
o dużej aktywności choroby

Streszczenie

Cel

Analizę przeprowadzono w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego MAVENCLAD® (kladrybina w tabletkach) w ramach wnioskowanego programu lekowego, obejmującego stosowanie kladrybiny w tabletkach w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego o dużej aktywności (*high disease activity*, RRMS).

Analiza stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego MAVENCLAD® we wskazaniu jak we wnioskowanym programie lekowym.

Analizę wykonano na zlecenie przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego, firmy Merck Sp. z o.o.

Metodyka analizy użyteczności kosztów

Analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja; komparatory, wyniki zdrowotne) oraz analizy klinicznej, w której porównano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania kladrybiny w tabletkach oraz technologii opcjonalnych.

Populację docelową, zgodną z wnioskiem o objęcie refundacją produktu MAVENCLAD®, stanowią dorośli chorzy na stwardnienie

rozszianego, spełniający kryteria leczenia we wnioskowanym programie lekowym (PL kladrybina 2018). [REDACTED]

Jako potencjalne komparatory dla kladrybiny w tabletkach uwzględniono inne leki modyfikujące przebieg choroby (DMD), stosowane w ramach aktualnie realizowanych programów lekowych:

- Leki pierwszej linii – interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, fumaran dimetylu, teryflunomid i octan glatirameru, oraz alemtuzumab stosowany w populacji RES (program lekowy B.29)
- Leki stosowane w drugiej linii oraz w populacji RES – fingolimod i natalizumab (program lekowy B.46).

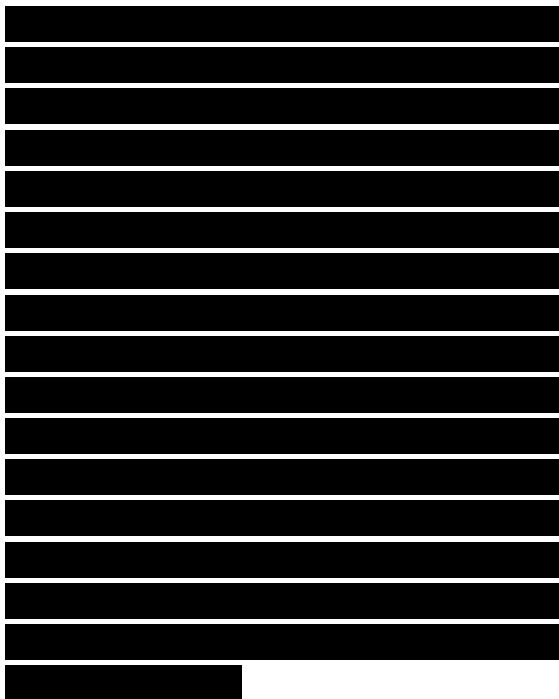
W oparciu o wyniki analizy klinicznej kladrybiny w tabletkach (AKL MAVENCLAD 2018) przeprowadzono następujące rodzaje analizy:

- Analizę użyteczności kosztów względem komparatorów z programu lekowego B.29 (poza alemtuzumabem), dla których w analizie klinicznej wykazano istotne różnice w uzyskanych efektach zdrowotnych względem kladrybiny w tabletkach,
- Analizę minimalizacji kosztów względem alemtuzumabu, natalizumabu oraz fingolimodu, dla których których w analizie

klinicznej nie wykazano istotnych różnic w uzyskanych efektach zdrowotnych względem kladrybiny w tabletkach.

Metodyka analizy użyteczności kosztów

Analizę kosztów użyteczności przeprowadzono z wykorzystaniem modelu globalnego wnioskodawcy ocenianego wcześniej m.in. przez NICE (TA493), z dostosowaniem modelu do warunków polskich poprzez wprowadzenie oszacowań własnych danych dla następujących parametrów: koszty jednostkowe i zużycie zasobów; stopy dyskontowe dla kosztów oraz wyników zdrowotnych; użyteczności (uwzględniono wyniki własnego przeglądu systematycznego użyteczności); skuteczność i bezpieczeństwo (uwzględniono wyniki analizy klinicznej).



W ramach analizy użyteczności kosztów oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *Quality-adjusted Life Years*) w sytuacji

zastąpienia komparatora przez ocenianą interwencję (MAVENCLAD®). Efekty zdrowotne modelowano w oparciu o punkty końcowe związane ze skutecznością kliniczną: czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności (CDP6M), częstość występowania rzutów choroby (ARR) i czas do zakończenia aktywnego leczenia.

Wykorzystany model ma strukturę kohortowego modelu Markowa ze stanami zdrowotnymi określonymi na podstawie oceny stopnia niepełnosprawności w skali EDSS, z dodatkowym uwzględnieniem statusu leczenia (DMD/BSC). Rzuty choroby i zdarzenia niepożądane modelowano jako zdarzenia a nie odrębne stany zdrowotne. W modelu uwzględniono zwiększone ryzyko zgonu w populacji chorych na stwardnienie rozsiane, zakładając konserwatywnie brak różnic w przeżyciu całkowitym między porównywanymi interwencjami. Przebieg choroby dla poszczególnych DMD modelowano poprzez skorygowanie parametrów naturalnej historii choroby, tj. progresji choroby bez zastosowania aktywnego leczenia farmakologicznego (leczenie wyłącznie objawowe), o wyniki skuteczności DMD względem braku aktywnego leczenia (ramię placebo w badaniach RCT). W modelu założono, że stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby wpływa na następujące wyniki kliniczne: tempo progresji niepełnosprawności w czasie, tj. prawdopodobieństwa przejścia między stanami EDSS; roczną liczbę rzutów choroby; częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

W modelu przyjęto, że zmiana stanu modelu może wystąpić co 12 miesięcy (jest to długość cyklu modelu). Uwzględniono dyskontowanie: 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych w skali roku.

Oszacowania kosztów przeprowadzono z trzech perspektyw:

- perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorców (PPP+P);
- perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP);
- perspektywa społeczna, obejmująca dodatkowo bezpośrednio koszty niemedyczne i koszty pośrednie.

Koszty jednostkowe przyjęto w oparciu o polskie analizy kosztów, zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie warunków realizacji świadczeń opieki zdrowotnej, informacje DGL NFZ o liczbie i wartości zrefundowanych opakowań leków oraz aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych.

Stanom modelu przypisano użyteczności stanów zdrowia (odpowiadającą jakości życia). Podstawowy zestaw użyteczności, wybrany w oparciu o przeprowadzony *de novo* przegląd systematyczny użyteczności, pochodził z dużego badania w populacji polskich chorych ze stwardnieniem rozsianym (*Selmaj 2017*).

Przeprowadzono szeroką analizę wrażliwości, pozwalającą ocenić stabilność wyników analizy ekonomicznej,

- deterministyczną analizę wrażliwości, w której parametrom modelu przyporządkowano zakresy zmienności oraz testowano alternatywne założenia i zestawy danych;
- probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA), w której parametrom modelu przyporządkowano odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa.

Przeprowadzono ponadto analizę progową, w ramach której obliczono cenę zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego *MAVENCLAD*[®], dla której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (134 514 zł/QALY).

Obliczenia w analizie ekonomicznej przeprowadzono w wariacie uwzględniającym wnioskowany instrument podziału ryzyka (RSS) oraz w wariacie bez RSS.

Niniejszą analizę przeprowadzono zgodnie z wytycznymi przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego;
- Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2016*).

Metodyka analizy minimalizacji kosztów

W ramach analizy klinicznej nie wykazano istotnych różnic w skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa pomiędzy kladrybiną w tabletkach w porównaniu do alemtuzumabu, natalizumabu oraz fingolimodu, wobec czego analizę przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów. Wynikiem analizy minimalizacji kosztów jest różnica pomiędzy wydatkami płatnika związanymi z zastosowaniem wnioskowanej interwencji

oraz wydatkami wynikającymi z zastosowania komparatorów.

Komparatory przyjęte w tej analizie są lekami aktualnie finansowanymi w części wskazań wnioskowanych dla produktu leczniczego *MAVENCLAD*[®]. Uwzględniono również koszt uśredniony komparatorów, oszacowując tym samym koszt aktualnej praktyki; koszt stosowania aktualnej praktyki został obliczony jako średni koszt stosowania alemtuzumabu, natalizumabu oraz fingolimodu, ważony udziałem rzeczonych leków w liczbie leczonych pacjentów.

Analiza została przeprowadzona z perspektywy ekonomicznej płatnika publicznego – finansowania wnioskowanej technologii przez płatnika (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Ponieważ nie zachodzi współpłacenie chorego za leki oraz świadczenia związane z podaniem leków i monitorowaniem, wobec czego perspektywa pacjenta nie była wymagana.

Horyzont czasowy objął pięć lat, tj. oszacowano 5-letnie koszty wynikające z zastosowania porównywanych technologii medycznych.

W analizie uwzględniono koszty leków stosowanych w ramach programów lekowych B.29 i B.46, koszty podania leków (wizyty ambulatoryjne, hospitalizacje) oraz koszty monitorowania. Koszty jednostkowe przyjęto na poziomie danych NFZ (komunikaty DGL o liczbie i wartości zrefundowanych opakowań leków) oraz załączników do zarządzeń Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w zakresie programów lekowych.

Koszty podlegały dyskontowaniu przy rocznej stopie dyskontowej wynoszącej 5%.

Na analizę składają się: analiza podstawowa, analiza wrażliwości oraz analiza progowa.

W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy alternatywnych wartościach oraz założeniach dla kluczowych parametrów modelu. Analiza wrażliwości służyła przetestowaniu stabilności wyników analizy podstawowej.

W analizie progowej dla każdego porównania (interwencja vs komparator) wyznaczono cenę progową, tj. cenę zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego *MAVENCLAD*[®], dla której łączny 5-letni zdyskontowany koszt przypadający na jednego pacjenta, wynikający z zastosowania kładrybiny w tabletkach, równy był analogicznemu kosztowi dla komparatora.

Analizę wykonano zgodnie z wytycznymi HTA (*AOTMIT 2016*) oraz treścią Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją (*MZ 02/04/2012*). Wszystkie obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft[®] Office Excel 2010.

Wyniki analizy użyteczności kosztów

Analiza podstawowa

Perspektywa płatnika publicznego (PPP) / płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) dla kładrybiny w tabletkach w wariancie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu *MAVENCLAD*[®] wynosi:

████████████████████
████████████████████

[REDACTED]

[REDACTED]

Perspektywa społeczna

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) dla kładrybiny w tabletkach w wariacie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu MAVENCLAD® wynosi:

[REDACTED]

Analiza wrażliwości (CUA)

Wyniki analizy wrażliwości – zarówno deterministycznej, jak i probabilistycznej – wskazały na stabilność wniosków z analizy ekonomicznej.

Największy wpływ na wyniki analizy miało założenie skrajnych oszacowań parametrów skuteczności kładrybiny w tabletkach w ocenie progresji niepełnosprawności (CDP), przyjęcie alternatywnego punktu końcowego dla oceny progresji niepełnosprawności (CDP3M), założenie całkowitej utraty efektu kładrybiny w tabletkach po 6 latach, oraz nieuwzględnienie dyskontowania. Przyjęte w analizie podstawowej użyteczności stanów zdrowia były wysoce konserwatywne.

W probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA), prawdopodobieństwo kosztowej efektywności kładrybiny w tabletkach względem pojedynczych komparatorów, przy gotowości do zapłaty na QALY na poziomie progu opłacalności (135 tys. zł), wynosi [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza progowa (CUA)

Ceny zbytu netto produktu leczniczego MAVENCLAD® 1 tabletka a 10 mg, przy których koszt uzyskania dodatkowego QALY wynikający z zastosowania kładrybiny w tabletkach zamiast komparatora, jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce (134 514 zł/QALY), wynosi [REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

Wyniki analizy minimalizacji kosztów

Analiza minimalizacji kosztów; wariant z RSS

Analiza kosztów

[Redacted]

W horyzoncie 5-letnim stosowanie kladrybiny w tabletkach wiązało się:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Analiza minimalizacji kosztów; wariant bez RSS

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Analiza wrażliwości (CMA)

Analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wniosków jakościowych płynących z analizy podstawowej.

Analiza progowa (CMA)

W ramach analizy progowej wyznaczono następujące progowe ceny zbytu netto dla poszczególnych opakowań jednostkowych produktu leczniczego MAVENCLAD®, tj. maksymalne ceny, przy których koszt ocenianej interwencji jest nie wyższy niż koszt najtańszego z komparatorów:

[Redacted]

[Redacted]

Wnioski końcowe

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Schemat stosowania kładrybiny w tabletkach stanowi bardzo atrakcyjną opcję terapeutyczną. Brak wymogu ciągłego przyjmowania leku (jak to ma miejsce w przypadku terapii fingolimodem, natalizumabem i leków pierwszej linii) stanowi bardzo duże

udogodnienie zarówno dla pacjentów, jak i dla personelu medycznego. Mniejsza liczba wizyt związanych z podaniem lub wydaniem leku pozwoliłaby realnie odciążyć personel medyczny.

Produkt leczniczy **MAVENCLAD®** stosowany jest w formie tabletek. Doustna droga podania z jednoczesnym brakiem konieczności ciągłej terapii – byłaby nowością oferowaną pacjentom, którzy obecnie mają dostępne terapie doustne stosowane nieprzerwanie, codziennie. W porównaniu z fingolimodem, fumaranem dimetylu czy teryflunomidem – terapią doustną dawkowaną nieprzerwanie, codziennie, w celu uzyskania efektu terapeutycznego – **MAVENCLAD®** oferuje schemat dawkowania, który wymaga od pacjenta tylko maksymalnie 20 dni terapii (maks. 10 dni w ciągu roku) a przez kolejne 2 lata pozwala zapomnieć o terapii. Z kolei podawanie alemtuzumabu, natalizumabu oraz większości leków pierwszej linii wymaga przeprowadzania infuzji lub wstrzyknięcia. Unikalny schemat dawkowania może znaleźć przełożenie w ściślejszym przestrzeganiu zaleceń terapeutycznych (ang. *adherence*, m.in. przyjmowanie wszystkich dawek), a to w konsekwencji może przyczynić się do osiągnięcia oczekiwanych efektów terapeutycznych – niskie przestrzeganie zaleceń, pomijanie dawek obniża skuteczność terapii SM m.in. zwiększając ryzyko wystąpienia rzutu (*Cohen 2015*).

Wprowadzenie refundacji **MAVENCLAD®** (kładrybina w tabletkach) znacznie poszerzyłoby wybór opcji terapeutycznych, zapewniając dostęp do skutecznej i bezpiecznej terapii.

W Polsce, w leczeniu pacjentów z RRMS nie są obecnie refundowane leki jednocześnie

stosowane doustnie i niewymagające codziennego przyjmowania. Wśród chorych, u których doszło do niepowodzenia terapii (postać SOT) dostępne są jedynie produkty lecznicze wymagające nieprzerwanego podawania i monitorowania leczenia. Z powyższych względów istnieje potrzeba stosowania takiego leczenia, które zapewni wysoką skuteczność, ale nie sprawi trudności w stosowaniu i nie będzie wymagać częstego dawkowania czy hospitalizacji. Obecnie stosowane leki o działaniu nieselektywnym powodują ciągłą immunosupresję, co dodatkowo naraża chorych na wystąpienie infekcji i zwiększenie ryzyka nowotworów.

Zgodność z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.

Kryterium	Miejsce w dokumencie
§ 5. 1. Analiza ekonomiczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret drugie i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, zawiera:	-
1) analizę podstawową;	Rozdział 4.4 , str. 133, Rozdział 5.4 , str. 238.
2) analizę wrażliwości;	Rozdział 4.4.4 , str. 148, Rozdział 5.4.4 , str. 245.
3) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku.	Rozdział 3 , str. 24.
2. Analiza podstawowa zawiera:	-
1) zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	Rozdział 4.4.1 , str. 133, Rozdział 5.4.1 , str. 239.
a) oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii,	Rozdział 4.4.1 , str. 133, Rozdział 5.4.1 , str. 239.
b) oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii;	Rozdział 4.4.1 , str. 133.
2) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Rozdział 4.4.2 , str. 144.
3) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	-
4) oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdział 4.4.3 , str. 147.
5) zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3;	Rozdział 4.3.1 , str. 114, Rozdział 5.3.1 , str. 238.
6) 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;	Rozdział 4.1 , str. 36, Rozdział 5.1 , str. 215.
7) dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii.	Model (skoroszyt kalkulacyjny) stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego MAVENCLAD®.
3. W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.	Rozdział 5.4.2 , str. 240.

Kryterium	Miejsce w dokumencie
4. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3, dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Rozdział 5.4.3 , str. 242.
5. Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 5 ustawy, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2–4 oraz ust. 6, powinny być przedstawione w następujących wariantach:	-
1) z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;	Rozdział 4.4 , str. 133, Rozdział 5.4 , str. 238.
2) bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	Rozdział 4.4 , str. 133, Rozdział 5.4 , str. 238.
6. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	-
1) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia;	Rozdział 4.4.2 , str. 144.
2) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	Rozdział 4.4.2 , str. 144.
3) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	Rozdział 4.4.3 , str. 147, Rozdział 5.4.3 , str. 242.
7. Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdział 4.1.7 , str. 44, Rozdział 5.1.4 , str. 218.
8. Jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby.	Rozdział 4.1.9.1 , str. 70.
9. Analiza wrażliwości zawiera:	-
1) określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5;	Rozdział 4.4.4 , str. 148, Rozdział 5.4.4 , str. 245.
2) uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1;	Rozdział 4.4.4 , str. 148, Rozdział 5.4.4 , str. 245.
3) oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.	Rozdział 4.4.4 , str. 148, Rozdział 5.4.4 , str. 245.
10. Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	-
1) z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;	Rozdział 4.1.4 , str. 43, Rozdział 5.1.2 , str. 216.

Kryterium	Miejsce w dokumencie
2) z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.	Wnioskowane jest wprowadzenie refundacji produktu leczniczego <i>MAVENCLAD</i> [®] w ramach programu lekowego, wobec czego pacjent (świadczeniobiorca) również nie współpłaciłby za lek, podanie leku ani monitorowanie przebiegu leczenia. Zatem perspektywa wspólna jest identyczna z perspektywą perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.
11. Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 4.1.5 , str. 43, Rozdział 5.1.3, str. 217.
12. Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdział 3 , str. 24.

1 Cel analizy

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego MAVENCLAD® (kladrybina w tabletkach) w ramach wnioskowanego programu lekowego (PL Kladrybina 2018; wersja po konsultacjach MZ z ekspertami klinicznymi). Wnioskowany program lekowy dotyczy stosowania kladrybiny w tabletkach w leczeniu stwardnienia rozsianego o dużej aktywności, [REDAKTOWANE]

Zgodnie z art. 25 pkt. 14. lit. c tiret drugie Ustawy o refundacji (Ustawa 2011), niniejsza analiza stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego MAVENCLAD® we wskazaniu jak we wnioskowanym programie lekowym.

2 Problem decyzyjny

Kontekst kliniczny dla analizy użyteczności kosztów został zdefiniowany w ramach wykonanej analizy problemu decyzyjnego (APD MAVENCLAD® 2018) według schematu PICO:

- Populacja docelowa (P);
- Wnioskowana interwencja (I);
- Komparatory (C);
- Efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Rozważany w analizach: użyteczności kosztów i klinicznej kontekst kliniczny jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie produktu leczniczego MAVENCLAD® ze środków publicznych.

2.1 Populacja

Populację docelową, zgodną z wnioskiem o objęcie refundacją produktu MAVENCLAD®, stanowią dorośli chorzy na stwardnienie rozsiane o dużej aktywności, zgodnie z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego (PL kladrybina 2018). [REDAKTOWANE]

Szczegółowe warunki kwalifikujące pacjentów do terapii kladrybiną w tabletkach opisano w analizie problemu decyzyjnego (*APD MAVENCLAD® 2018*) oraz zapisach wnioskowanego programu lekowego (*PL kladrybina 2018*).

2.2 Oceniana interwencja

Ocenianą interwencją jest produkt leczniczy *MAVENCLAD®* (kladrybina w tabletkach doustnych). Szczegółowy opis produktu leczniczego *MAVENCLAD®* przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD MAVENCLAD® 2018*).

2.3 Komparatory

Ze względu na wyniki analizy klinicznej, komparatory (technologie opcjonalne) dla kladrybiny w tabletkach podzielono na dwie kategorie, jak przedstawia to Tabela 1 poniżej.

Tabela 1. Podział komparatorów w zależności od skuteczności względem kladrybiny w tabletkach.

Komparatory	Analiza
Interferon beta-1a, Interferon beta-1b, Peginterferon beta-1a, Fumaran dimetylu, Octan glatirameru, Teryflunomid.	Analiza kosztów użyteczności (Rozdział 4, str. 36).
Alemtuzumab, Natalizumab, Fingolimod.	Analiza minimalizacji kosztów (Rozdział 5, str. 215).

Porównanie kladrybiny w tabletkach z lekami modyfikującymi przebieg choroby, stosowanymi w pierwszej linii leczenia MS (substancje czynne z programu lekowego B.29, poza alemtuzumabem) przeprowadzono w ramach analizy kosztów użyteczności, gdyż w analizie klinicznej (*AKL MAVENCLAD® 2018*) wykazano istotne różnice w skuteczności klinicznej między kladrybiną a ww. lekami.

Alemtuzumab oraz leki stosowane w ramach programu lekowego B.46 (natalizumab i fingolimod) zostały porównane z kladrybiną w tabletkach w ramach analizy minimalizacji kosztów, ze względu na brak istotnych różnic klinicznych między nimi a kladrybiną w tabletkach (*AKL MAVENCLAD® 2018*). Dodatkowo w analizie minimalizacji kosztów uwzględniono koszt uśredniony komparatorów, oszacowując tym samym koszt aktualnej praktyki; koszt stosowania aktualnej praktyki jest obliczony jako

średni koszt stosowania alemtuzumabu, natalizumabu oraz fingolimodu, ważony udziałem rzeczonych leków w liczbie leczonych pacjentów. Zakładane jest wprowadzenie refundacji kladrybiny w tabletkach od marca 2019, zatem uwzględniono prognozowane udziały wszystkich leków w roku 2019 (ALEM: 3,5%; NATL: 33,3%; FING: 63,2%; w oparciu o analizę wpływu na budżet *BIA MAVENCLAD® 2018*).

2.4 Efekty zdrowotne

W wykorzystanym modelu ekonomicznym, długookresowe efekty zdrowotne porównywanych interwencji, wyrażone w liczbie lat życia skorygowanych o jakość (QALY; ang. Quality-Adjusted Life Years), modelowano w oparciu o następujące punkty końcowe związane ze skutecznością kliniczną:

- Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności
- Częstość występowania rzutów choroby
- Czas do zakończenia aktywnego leczenia.

W analizie użyteczności kosztów, ze względu na brak wystarczających danych klinicznych umożliwiających porównanie kladrybiny w tabletkach z interferonem beta, peginterferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu, teryflunomidem w populacji ściśle zgodnej z docelową (SOT) oraz zważywszy na fakt, że populacja wnioskowanego programu lekowego mieści się w definicji choroby o wysokiej aktywności (HDA), analizę przeprowadzono w oparciu o dane kliniczne pochodzące z populacji HDA, otrzymane metodą metaanalizy sieciowej badań RCT (*AKL MAVENCLAD® 2018*).

W ramach analizy minimalizacji kosztów oszacowaniu podlegały jedynie koszty. Zgodnie z wytycznymi AOTMIT (*AOTMIT 2016*) oraz wymaganiami minimalnymi (*MZ 02/04/2012*), w tej części analizy wyniki zdrowotne nie były szacowane.

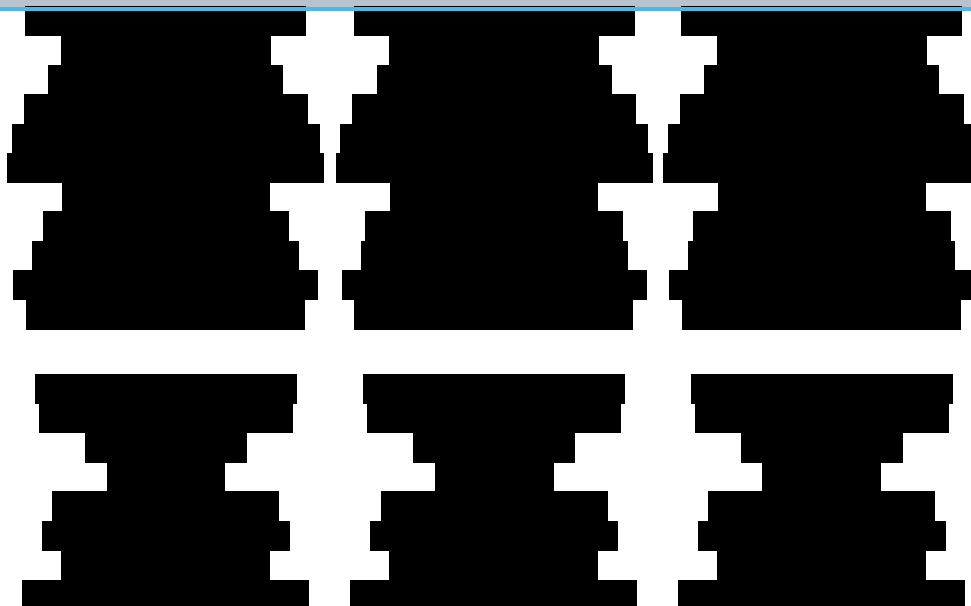
2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego MAVENCLAD® i wnioskowanie warunki objęcia refundacją

Aktualnie produkt leczniczy MAVENCLAD® (kladrybina, tabletki) nie podlega refundacji ze środków publicznych (*MZ 26/04/2018*).

Wnioskowane jest finansowanie produktu leczniczego MAVENCLAD® ze środków publicznych w ramach programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego B.46 (*PL kladrybina 2018*). [REDACTED]

Warunek refundacji

Opakowania jednostkowe produktu leczniczego MAVENCLAD®



⁰ Wnioskowana urzędowa cena zbytu pomniejszona o podatek VAT naliczony od ceny zbytu netto.

¹ Wnioskowana urzędowa cena zbytu.

² Urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową (5% od urzędowej ceny zbytu).

³ Wnioskowane jest utworzenie odrębnej grupy limitowej, w skład której wchodziłby tylko produkt leczniczy MAVENCLAD®.

⁴ W oparciu o charakterystykę produktu leczniczego MAVENCLAD® (ChPL MAVENCLAD®); WHO nie określiło wartości DDD dla kładrybiny (https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01BB04, data dostępu 27.10.2017 r.)

⁵ Zgodnie z art. 14. ust. 1. pkt 1. Ustawy o refundacji (Ustawa 2011) dla leków refundowanych w ramach programów lekowych ustalona zostaje kategoria odpłatności „bezpłatnie”.

3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych przeprowadzono w celu odnalezienia opublikowanych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania kładrybiny w tabletkach w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 wyszukiwanie pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzono w następujących etapach:

- Wyszukiwanie abstraktów w bazach publikacji medycznych;
- Analiza streszczeń, tytułów abstraktów;
- Analiza pełnych tekstów publikacji wraz z przeszukiwaniem referencji.

Wyszukiwanie przeprowadzono w następujących bazach informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016:

- Medline przez PubMed;

- EmBase przez Elsevier;
- Cochrane Library.

Wszystkie bazy przeszukiwano dnia 12 czerwca 2018 r.

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych przeprowadzono zgodnie ze skonstruowaną strategią wyszukiwania o wysokiej czułości (słowa kluczowe dla interwencji), zapewniającej odnalezienie analiz ekonomicznych. Przyjęto, że włączone zostaną raporty oceny technologii medycznych (raporty HTA) oraz analizy ekonomiczne, opublikowane w postaci pełnych tekstów albo dostępne w formie doniesień konferencyjnych. Przez ocenę ekonomiczną rozumiano każdą analizę, w której koszt stosowania kładrybiny w tabletkach porównano z kosztem stosowania jakiegokolwiek innej technologii medycznej. Tabela 3 przedstawia kryteria wykluczenia w ramach wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Tabela 3. Kryteria wykluczenia w ramach wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Przyczyna wykluczenia	Opis przyczyny wykluczenia
Duplikat	Publikacje będące duplikatami (identyczne publikacje odnalezione w różnych bazach)
Rodzaj badania/analizy	Publikacje nieprzedstawiające metodyki ani wyników analizy ekonomicznej, tj. analizy inne niż: analizy kosztów, analizy minimalizacji kosztów, analizy koszty-efektywność, analizy koszty-użyteczność, zestawienia kosztów i wyników zdrowotnych, analizy wpływu na budżet
Wskazanie kliniczne	Wskazanie inne niż stwardnienie rozsiane u pacjentów spełniających następujące kryteria: brak odpowiedzi na leczenie interferonem beta lub PEG-interferonem beta-1a lub octanem glatirameru lub fumaranem dimetylu lub teryflunomidem; szybko rozwijająca się, ciężka postać choroby.
Interwencja/komparatory	Brak kładrybiny w formie tabletek
Język	Inny niż angielski, francuski, włoski, niemiecki, hiszpański i polski
Ograniczenia czasowe	Brak ograniczeń

3.2 Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniższe tabele (Tabela 4, Tabela 5, Tabela 6) przedstawiają strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych dla kładrybiny w tabletkach we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Lp.	Kwerenda (data wyszukiwania 10.10.2017)	Liczba wyników
#1	Search "multiple sclerosis"[all]	74 420
#2	Search cladribine[all]	1 854
#3	Search (#1 AND #2)	223
#4	Search (cost or cost-effectiveness or cost-utility or economic or qaly)	1 061 062
#5	Search (#3 AND #4)	13

Data wyszukiwania: 12 czerwca 2018 r.

Tabela 5. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase przez Elsevier.

Lp.	Kwerenda (data wyszukiwania 10.10.2017)	Liczba wyników
#1	Search ('multiple sclerosis'/exp OR 'multiple sclerosis')	130 728
#2	Search cladribine	6 212
#3	Search (#1 AND #2)	951
#4	Search (cost or 'cost-effectiveness' or 'cost-utility' or economic or qaly)	1 026 940
#5	Search (#3 AND #4)	60

Data wyszukiwania: 12 czerwca 2018 r.

Tabela 6. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane.

Lp.	Kwerenda (data wyszukiwania 10.10.2017)	Liczba wyników
#1	Search "multiple sclerosis"[all]	7 981
#2	Search cladribine[all]	288
#3	Search (#1 AND #2)	122
#4	Search (cost or cost-effectiveness or cost-utility or economic or qaly)	77 798
#5	Search (#3 AND #4) Limits: Technology Assessments; Economic Evaluations	0

Data wyszukiwania: 12 czerwca 2018 r.

3.3 Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych

Wykres 1 (strona 27) przedstawia liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania kładrybiny w tabletkach u dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane.

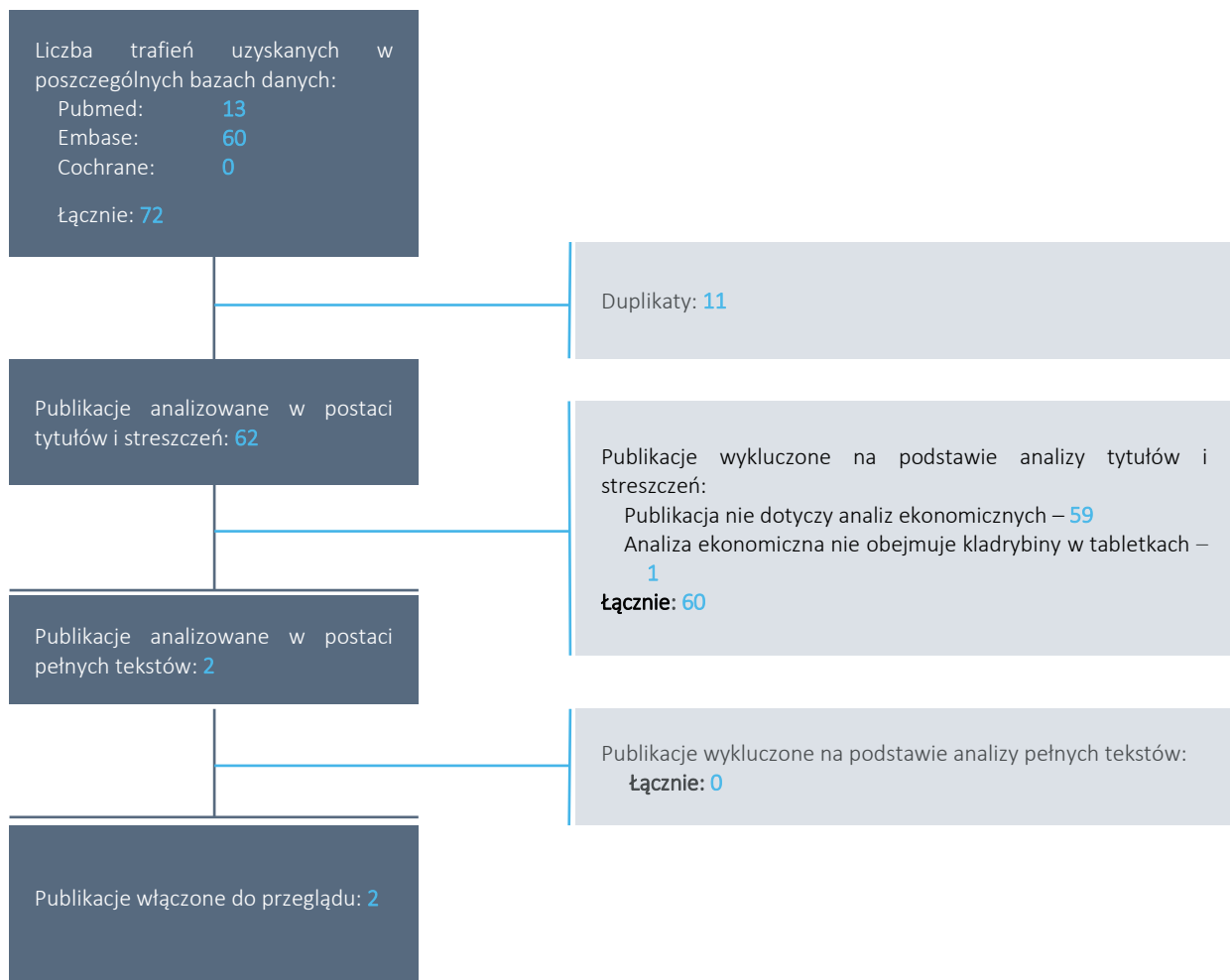


Tabela 7 przedstawia informacje o metodyce i wynikach odnalezionej analizy ekonomicznej oceniającej kładrybinę w tabletkach we wskazaniu leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane.

Tabela 7. Zestawienie podstawowych informacji o analizach ekonomicznych, oceniających opłacalność stosowania kladrybiny w tabletkach we wskazaniu leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane.

Publikacja	Metodyka	Dane kosztowe	Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	Wyniki i wnioski
Hettle 2018	<p>Kraj: Wielka Brytania</p> <p>Forma publikacji: artykuł (pełna publikacja) w czasopiśmie specjalistycznym</p> <p>Wskazanie: HDARRMS</p> <p>Interwencja: kladrybina w tabletkach (produkt leczniczy MAVENCLAD®; wnioskodawca Merck Serono)</p> <p>Komparator(y): alemtuzumab, natalizumab</p> <p>Typ analizy: analiza koszty-użyteczność</p> <p>Horyzont czasowy: 50 lat</p> <p>Modelowanie: w strukturze modelu stany modelu odpowiadają wartościom w skali EDSS (uwzględnione liczby punktów w skali EDSS: 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9) oraz stanowi „zgon”. Przepływ pomiędzy stanami modelu zależy od skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa.</p> <p>Perspektywa ekonomiczna: NHS (National Health Service)</p> <p>Dyskontowanie: 3,5% dla kosztów i wyników zdrowotnych</p>	<p>Uwzględnione kategorie kosztów:</p> <p>Leki (kladrybina w tabletkach, alemtuzumab, natalizumab)</p> <p>Podanie leków;</p> <p>Monitorowanie przebiegu choroby;</p> <p>Leczenie zdarzeń niepożądanych;</p> <p>Rzuty choroby;</p> <p>Inne koszty (medyczne i nie medyczne) zależne od liczby punktów w skali EDSS.</p>	<p>Punktem wyjścia był naturalny przebieg choroby, który modyfikowano zgodnie ze skutecznością i profilem bezpieczeństwa stosowania poszczególnych leków.</p> <p>Użyteczności stanów zdrowia pochodziły z badania CLARITY oraz opublikowanych analiz.</p>	<p>Wyniki w populacji HDA RRMS:</p> <p>Kladrybina w tabletkach: £92 484 21,476 LYG; 9,450 QALY</p> <p>Alemtuzumab: £104 136 21,476 LYG; 8,482 QALY</p> <p>Natalizumab: £212 969 21,476 LYG; 7,739 QALY</p> <p>Kladrybina w tabletkach jest dominującą technologią medyczną, tj. generuje mniejsze koszty przy jednoczesnym generowaniu większej liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY).</p>
	<p>Kraj: Portugalia</p> <p>Forma publikacji: abstrakt w czasopiśmie specjalistycznym</p> <p>Wskazanie: RRMS</p> <p>Interwencja: kladrybina w tabletkach (produkt leczniczy MAVENCLAD®; wnioskodawca Merck Serono)</p> <p>Komparator(y): fingolimod, DMF, natalizumab; w analizie porównywano sekwencje leczenia, a nie pojedyncze leki</p> <p>Typ analizy: analiza kosztów</p> <p>Horyzont czasowy: 6 lat</p> <p>Modelowanie: brak danych</p>	<p>Uwzględnione kategorie kosztów:</p> <p>Leki (kladrybina w tabletkach, DMF, natalizumab, fingolimod);</p>	<p>Brak danych</p>	<p>Schemat kladrybina w tabletkach ->natalizumab 79 676 euro</p> <p>Schemat DMF->natalizumab 82 847 euro</p> <p>Kladrybina w tabletkach może być najlepszą opcją leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym ze względu na całkowity koszt terapii.</p>

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Publikacja	Metodyka	Dane kosztowe	Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	Wyniki i wnioski
	Perspektywa ekonomiczna: brak danych Dyskontowanie: nie dyskontowano kosztów			

Obie odnalezione publikacje porównują kladrybinę w tabletkach z alemtuzumabem lub natalizumabem, które nie są komparatorami w analizie użyteczności kosztów. Zostały one uwzględnione w analizie minimalizacji kosztów, gdzie kladrybina w tabletkach jest porównywana z tymi technologiami medycznymi.

W obu badaniach kladrybina była kosztowo-efektywną strategią leczenia: dominującą względem natalizumabu i alemtuzumabu (*Hettle 2018*) oraz tańszą od fumaranu dimetylu -> NAT (*Silverio 2017*).

3.4 Rekomendacje zagraniczne

Uzupełniając systematyczne wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące zastosowania kladrybiny w tabletkach w leczeniu chorych na stwardnienie rozsiane. Dokumenty z analizami ekonomicznymi zostały zidentyfikowane na portalach internetowych następujących agencji oceny technologii medycznych:

- Scottish Medicines Consortium (*SMC 2018*);
- National Institute for Health and Clinical Excellence (*NICE 2017*);
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (*PBAC 2011, PBAC 2017*).

W poniższej Tabeli 8. zaprezentowano wyniki analiz ekonomicznych opublikowanych na stronach zagranicznych agencji oceny technologii medycznych.

Tabela 8. Zestawienie podstawowych informacji o analizach ekonomicznych opublikowanych na stronach zagranicznych agencji oceny technologii medycznych, oceniających opłacalność stosowania kladrybiny w tabletkach we wskazaniu leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane.

Publikacja	Metodyka	Dane kosztowe	Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	Wyniki i wnioski
<i>NICE 2017</i>	<p>Kraj: Wielka Brytania (Anglia i Walia)</p> <p>Forma publikacji: pełen tekst oceny raportu HTA, złożone w ramach wniosku o objęcie refundacją</p> <p>Wskazanie: RES i SOT</p> <p>Interwencja: kladrybina w tabletkach (produkt leczniczy <i>MAVENCLAD</i>[®]; wnioskodawca Merck Serono)</p> <p>Komparator(y): RES: alemtuzumab, daklizumab, natalizumab SOT: alemtuzumab, daklizumab, fingolimod</p> <p>Typ analizy: analiza koszty-żyteczność</p> <p>Horyzont czasowy: 50 lat</p> <p>Modelowanie: w strukturze modelu stany modelu odpowiadają wartościom w skali EDSS (uwzględnione liczby punktów w skali EDSS: 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9) oraz stanowi „zgon”. Przeptyw pomiędzy stanami modelu zależy od skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa.</p> <p>Perspektywa ekonomiczna: NHS (National Health Service) oraz PSS (Personal Social Services; perspektywa społeczna)</p> <p>Dyskontowanie: 3,5% dla kosztów i wyników zdrowotnych</p>	<p>Uwzględnione kategorie kosztów: Leki (kladrybina w tabletkach, alemtuzumab, daklizumab, natalizumab, fingolimod); Podanie leków; Monitorowanie przebiegu choroby; Leczenie zdarzeń niepożądanych; Rzuty choroby; Inne koszty (medyczne i nie medyczne) zależne od liczby punktów w skali EDSS.</p>	<p>Punktem wyjścia był naturalny przebieg choroby, który modyfikowano zgodnie ze skutecznością i profilem bezpieczeństwa stosowania poszczególnych leków (dane pochodziły z meta-regresji oraz metaanalizy sieciowej przeprowadzonych przez wnioskodawcę w ramach analizy klinicznej) (większość wyników nie została upubliczniona).</p> <p>Żyżteczności stanów zdrowia pochodziły z badania <i>CLARITY</i> oraz opublikowanych analiz.</p>	<p>Wyniki w populacji RES: Kladrybina w tabletkach: £480 441 22,176 LYG; 8,098 QALY Alemtuzumab: £499 575 22,176 LYG; 7,916 QALY Daklizumab: £569 623 22,176 LYG; 7,174 QALY Natalizumab £611 117 22,176 LYG; 7,586 QALY</p> <p>Wyniki w populacji SOT Kladrybina w tabletkach: £467 361 21,318 LYG; 7,570 QALY Alemtuzumab: £484 910 21,318 LYG; 7,417 QALY Daklizumab: £533 758 21,318 LYG; 7,022 QALY Fingolimod: £539 427 21,318 LYG; 6,626 QALY</p> <p>Kladrybina w tabletkach jest dominującą technologią medyczną, tj. generuje mniejsze koszty przy jednoczesnym generowaniu większej liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY).</p>
<i>SMC 2018</i>	Kraj: Szkocja	Uwzględnione kategorie kosztów:	Punktem wyjścia był naturalny przebieg choroby, który modyfikowano zgodnie ze skutecznością i profilem	Wyniki kladrybiny w tabletkach w populacji RES względem komparatorów:

MAVENCLAD[®]
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Publikacja	Metodyka	Dane kosztowe	Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	Wyniki i wnioski
	<p>Forma publikacji: pełen tekst oceny raportu HTA, złożone w ramach wniosku o objęcie refundacją</p> <p>Wskazanie: RES i SOT</p> <p>Interwencja: kladrybina w tabletkach (produkt leczniczy <i>MAVENCLAD</i>®; wnioskodawca Merck Serono)</p> <p>Komparator(y):</p> <p>RES: alemtuzumab, daklizumab, natalizumab, fingolimod</p> <p>SOT: alemtuzumab, daklizumab, fingolimod</p> <p>Typ analizy: analiza koszty-żyteczność</p> <p>Horyzont czasowy: 50 lat</p> <p>Modelowanie: w strukturze modelu stany modelu odpowiadają wartościom w skali EDSS (uwzględnione liczby punktów w skali EDSS: 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9) oraz stanowi „zgon”. Przepływy pomiędzy stanami modelu zależą od skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa.</p> <p>Perspektywa ekonomiczna: NHS (National Health Service) oraz PSS (Personal Social Services; perspektywa społeczna)</p> <p>Dyskontowanie: brak danych</p>	<p>Leki (kladrybina w tabletkach, alemtuzumab, daklizumab, natalizumab, fingolimod);</p> <p>Podanie leków;</p> <p>Monitorowanie przebiegu choroby;</p> <p>Leczenie zdarzeń niepożądanych;</p> <p>Rzuty choroby;</p> <p>Inne koszty (medyczne i nie medyczne) zależne od liczby punktów w skali EDSS.</p>	<p>bezpieczeństwa stosowania poszczególnych leków (dane pochodziły z meta-regresji oraz metaanalizy sieciowej przeprowadzonych przez wnioskodawcę w ramach analizy klinicznej) (większość wyników nie została upubliczniona).</p> <p>Użyteczności stanów zdrowia pochodziły z badania <i>CLARITY</i> oraz opublikowanych analiz.</p>	<p>Alemtuzumab: -£11 541 0,16 QALY</p> <p>Daklizumab: -£48 338 0,84 QALY</p> <p>Fingolimod: -£36 896 1,20 QALY</p> <p>Natalizumab: -£106 545 0,47 QALY</p> <p>Wyniki kladrybiny w tabletkach w populacji SOT względem komparatorów:</p> <p>Alemtuzumab: -£11 337 0,14 QALY</p> <p>Daklizumab: -£41 365 0,50 QALY</p> <p>Fingolimod: -£29 767 0,86 QALY</p> <p>Kladrybina w tabletkach jest dominującą technologią medyczną, tj. generuje mniejsze koszty przy jednoczesnym generowaniu większej liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY).</p>
<i>PBAC 2011</i>	<p>Kraj: Australia</p> <p>Forma publikacji: ocena raportu HTA, złożonego w ramach wniosku o objęcie refundacją</p> <p>Wskazanie: RRMS</p> <p>Interwencja: kladrybina w tabletkach (produkt leczniczy <i>MAVENCLAD</i>®; wnioskodawca Merck Serono)</p>	Brak danych	<p>Punktem wyjścia był naturalny przebieg choroby, który modyfikowano zgodnie ze skutecznością i profilem bezpieczeństwa stosowania poszczególnych leków</p>	<p>Koszt jednego QALY kladrybiny w tabletkach vs interferon-1a oszacowana na \$105 000 - \$200 000.</p> <p>Kladrybinę w tabletkach oceniono jako technologię dominującą względem natalizumabu, tj. generującą mniejsze koszty przy jednoczesnym generowaniu</p>

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Publikacja	Metodyka	Dane kosztowe	Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	Wyniki i wnioski
	<p>Komparator(y): natalizumab, interferon beta</p> <p>Typ analizy: analiza koszty-użyteczność</p> <p>Horyzont czasowy: brak danych</p> <p>Modelowanie: w strukturze modelu stany modelu odpowiadają wartościom w skali EDSS (uwzględnione liczby punktów w skali EDSS: 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9). Pacjenci są podzieleni na trzy grupy, RRMS w trakcie leczenia, RRMS po zakończeniu leczenia DMD oraz SPMS po zakończeniu leczenia DMD. Wraz z dodatkowym stanem stanowiącym „zgon” w modelu uwzględniono 31 stanów. Przepływ pomiędzy stanami modelu zależy od skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa.</p> <p>Perspektywa ekonomiczna: brak danych</p> <p>Dyskontowanie: brak danych</p>			większej liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY).
PBAC 2017	<p>Kraj: Australia</p> <p>Forma publikacji: ocena raportu HTA, złożonego w ramach wniosku o objęcie refundacją</p> <p>Wskazanie: RRMS</p> <p>Interwencja: kladrybina w tabletkach (produkt leczniczy MAVENCLAD®; wnioskodawca Merck Serono)</p> <p>Komparator(y): fingolimod</p> <p>Typ analizy: analiza minimalizacji kosztów</p> <p>Horyzont czasowy: 4 lata</p> <p>Modelowanie: w strukturze modelu stany modelu odpowiadają wartościom w skali EDSS (uwzględnione liczby punktów w skali EDSS: 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9). Pacjenci są podzieleni na trzy grupy, RRMS w trakcie leczenia, RRMS po zakończeniu leczenia DMD oraz SPMS po zakończeniu leczenia DMD. Wraz z</p>	<p>Uwzględnione kategorie kosztów:</p> <p>Leki (kladrybina w tabletkach, fingolimod);</p> <p>Monitorowanie przebiegu choroby;</p>	<p>Punktem wyjścia był naturalny przebieg choroby, który modyfikowano zgodnie ze skutecznością i profilem bezpieczeństwa stosowania poszczególnych leków</p>	Brak danych

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Publikacja	Metodyka	Dane kosztowe	Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	Wyniki i wnioski
	<p>dodatkowym stanem stanowiącym „zgon” w modelu uwzględniono 31 stanów. Przepływ pomiędzy stanami modelu zależy od skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa.</p> <p>Perspektywa ekonomiczna: brak danych</p> <p>Dyskontowanie: brak danych</p>			

Wyniki analiz ekonomicznych przedstawione w ramach rekomendacji agencji zagranicznych wskazują na opłacalność stosowania produktu *MAVENCLAD*[®]. W analizach ocenianych przez NICE oraz SMC, kładrybina w tabletkach jest dominującą technologią medyczną, tj. generuje mniejsze koszty przy jednoczesnym wyższym efekcie zdrowotnym (QALY) w porównaniu z alemtuzumabem, natalizumabem, daklizumabem i fingolimodem, zarówno w populacji RES jak i SOT. Podobnie, kładrybina w tabletkach okazała się dominująca nad natalizumabem w analizie australijskiej (*PBAC 2011*).

**Analiza
użyteczności
kosztów (CUA)**

AE

4 Analiza użyteczności kosztów

Poniższy rozdział dotyczy analizy, w której kładrybinę w tabletkach porównywano z lekami modyfikującymi przebieg choroby stosowanymi w programie B.29 jako leki pierwszej linii (Tabela 1, str. 21), tj:

- Interferonem beta-1a,
- Interferonem beta-1b,
- Peginterferonem beta-1a,
- Fumaranem dimetylu,
- Octanem glatirameru,
- Teryflunomidem.

Porównanie to przeprowadzono w formie analizy użyteczności kosztów, ze względu na wykazane w analizie klinicznej (*AKL MAVENCLAD® 2018*) różnice między kładrybiną w tabletkach a technologiami opcjonalnymi.

4.1 Metodyka analizy użyteczności kosztów

4.1.1 Strategia analityczna

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

- Analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja; komparatory, wyniki zdrowotne) dla wnioskowanej technologii medycznej (produkt leczniczy *MAVENCLAD®*, kładrybina w tabletkach);
- Analizy klinicznej, w ramach której porównano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania kładrybiny w tabletkach oraz technologii opcjonalnych – interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, peginterferonu beta-1a, fumaranu dimetylu i teryflunomidu (*AKL MAVENCLAD® 2018*).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu globalnego wnioskodawcy, ocenianego wcześniej m.in. przez NICE, na podstawie którego wydano pozytywną rekomendację dotyczącą stosowania kładrybiny w tabletkach w Anglii i Walii (*TA493*). Model został przygotowany przez firmę PAREXEL Access Consulting.. W modelu możliwe jest wprowadzenie danych specyficznych dla dowolnego kraju lub płatnika za świadczenia opieki medycznej.

Autorzy niniejszej analizy zaadaptowali model do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych dla następujących parametrów:

- Koszty jednostkowe i zużycie zasobów;
- Stopy dyskontowe dla kosztów oraz wyników zdrowotnych;
- Użyteczności (uwzględniono wyniki przeglądu systematycznego użyteczności zdrowia, przeprowadzonego *de novo* przez autorów niniejszej analizy ekonomicznej);
- Skuteczność i bezpieczeństwo (uwzględniono wyniki analizy klinicznej).

Model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016);
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 02/04/2012).

4.1.2 Technika analityczna

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 02/04/2012) oraz polskimi wytycznymi HTA (AOTMiT 2016) analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Analiza podstawowa zawiera:

- Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii (kładrybina w tabletkach) oraz technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem:
- Oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii;
- Oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii;
- Oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnej, wnioskowaną technologią.

Koszty oraz wyniki zdrowotne stosowania każdej z technologii oszacowano w oparciu o modelowanie przebiegu choroby jednego uśrednionego chorego, w odpowiednim horyzoncie czasowym. Przebieg choroby w kohorcie modelowano oddzielnie dla porównywanych technologii medycznych.

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono analizę progową, w ramach której obliczono cenę zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego MAVENCLAD®, dla której koszt

uzyskania dodatkowego QALY jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce. Zgodnie z ustalonym dla Polski progmem kosztowej efektywności dla technologii, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; Ustawa 2011). Aktualnie obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 134 514 zł (obliczone jako: $3 \times 44\,838$ zł; GUS 31/10/2017).

4.1.3 Struktura modelu ekonomicznego

Model farmakoekonomiczny został skonstruowany w skoroszybie kalkulacyjnym Microsoft® Office Excel® (zwanym dalej modelem) z wykorzystaniem języka programowania Visual Basic for Application (VBA). Wersja elektroniczna modelu zaadaptowanego do warunków polskich została dołączona do dokumentacji wniosku refundacyjnego.

Wykorzystany model ma strukturę kohortowego modelu Markowa ze stanami zdrowotnymi określonymi na podstawie oceny stopnia niepełnosprawności w skali EDSS, z dodatkowym uwzględnieniem statusu leczenia (DMD / leczenie wyłącznie objawowe). Skala EDSS obejmuje ocenę niesprawności w zakresie ośmiu układów czynnościowych (UC): piramidowego, mózdzku, pnia mózgu, czuciowego, jelit i pęcherza moczowego, wzroku, mózgu i innych (Członkowska 2017). Zakres skali obejmuje 10 punktów opisujących sprawność pacjenta: od 0 – bez niesprawności, do 10 – zgon (zob. Tabela 9).

Tabela 9. Rozszerzona skala niesprawności ruchowej EDSS (na podst. Członkowska 2017).

Punkty	Ocena niesprawności
0,0	Prawidłowy stan neurologiczny
1,0	Brak niesprawności, minimalne objawy w jednym UC
1,5	Brak niesprawności, minimalne objawy w więcej niż jednym UC
2,0	Minimalna niesprawność w jednym UC
2,5	Niewielka niesprawność w jednym UC lub minimalna niesprawność w dwóch UC
3,0	Umiarkowana niesprawność w jednym UC albo niewielka niesprawność w trzech lub czterech UC; pacjent chodzi samodzielnie bez ograniczeń

Punkty	Ocena niesprawności
3,5	Chodzi samodzielnie bez ograniczeń, ale wykazuje umiarkowaną niesprawność w jednym UC i więcej niż minimalną niesprawność w kilku innych UC
4,0	Chodzi samodzielnie bez pomocy i jest samowystarczalny, może być aktywny przez 12 h dziennie mimo stosunkowo dużej niesprawności, jest w stanie przejść bez pomocy i odpoczynku około 500 metrów
4,5	Chodzi samodzielnie bez pomocy, pozostaje aktywny przez większą część dnia i jest zdolny pracować w pełnym wymiarze, może jednak mieć trudności w utrzymaniu pełnej aktywności lub wymaga minimalnej pomocy; cechuje się stosunkowo dużą niesprawnością; jest w stanie przejść bez pomocy i odpoczynku około 300 metrów
5,0	Jest w stanie przejść bez pomocy i odpoczynku około 200 metrów; niesprawność jest na tyle duża, że uniemożliwia pełną, codzienną aktywność (np. pracę w pełnym wymiarze bez szczególnych ułatwień)
5,5	Jest w stanie przejść bez pomocy i odpoczynku około 100 metrów; niesprawność jest na tyle duża, że uniemożliwia pełną, codzienną aktywność
6,0	Aby przejść około 100 metrów bez zatrzymywania się lub z odpoczynkiem, wymaga podparcia (laska, kula, aparat ortopedyczny) – okresowo lub po jednej stronie na stałe
6,5	Aby przejść około 20 metrów bez zatrzymywania się, wymaga na stałe podparcia z obu stron
7,0	Nawet z pomocą nie jest w stanie przejść więcej niż 5 metrów; porusza się głównie na standardowym wózku inwalidzkim, który napędza siłą własnych mięśni; przemieszcza się z wózka i na wózek samodzielnie; korzystając z wózka, pozostaje aktywny przez około 12 godzin dziennie
7,5	Nie może zrobić więcej niż kilka kroków; porusza się tylko za pomocą wózka, może wymagać pomocy w przemieszczaniu się z wózka i na wózek; napędza wózek siłą własnych mięśni, ale nie jest w stanie korzystać ze standardowego wózka przez cały dzień; może wymagać wózka elektrycznego
8,0	Przebywa w większości w łóżku lub fotelu albo jest wożony w wózku inwalidzkim, ale może spędzać większą część dnia poza łóżkiem; w znacznym stopniu zachowuje zdolność samoobsługi; zazwyczaj może się efektywnie posługiwać rękoma
8,5	Większą część dnia spędza w łóżku; częściowo zachowuje zdolność samoobsługi i efektywnego posługiwania się rękoma
9,0	Pozostaje w łóżku przez całą dobę; zachowuje zdolność komunikowania się i samodzielnego jedzenia
9,5	Leży w łóżku całkowicie bezradny; nie jest w stanie skutecznie się komunikować ani samodzielnie jeść/połykać
10,0	Zgon z powodu stwardnienia rozsianego

Podstawowa struktura modelu ekonomicznego obejmowała 11 stanów:

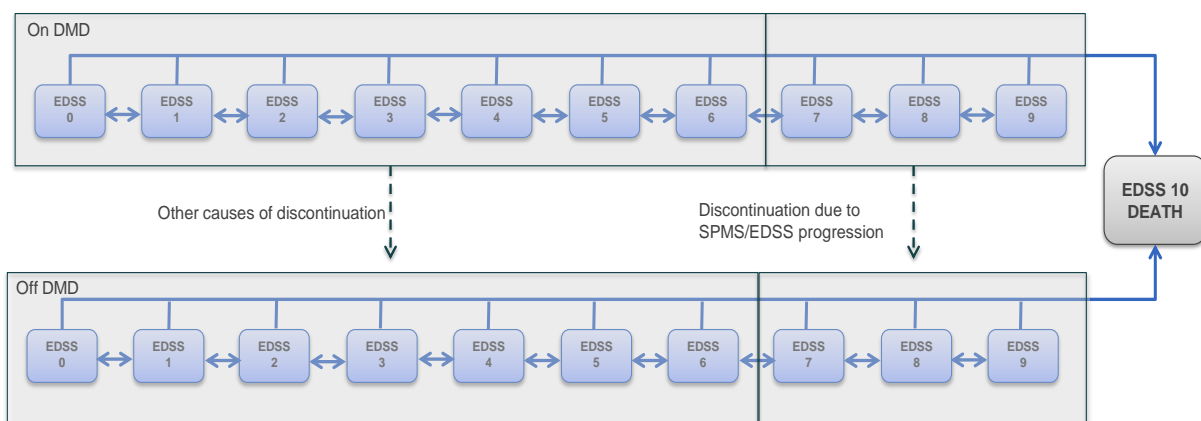
- EDSS w zakresie 0-0,5
- EDSS w zakresie 1-1,5
- EDSS w zakresie 2-2,5
- EDSS w zakresie 3-3,5
- EDSS w zakresie 4-4,5
- EDSS w zakresie 5-5,5
- EDSS w zakresie 6-6,5
- EDSS w zakresie 7-7,5

- EDSS w zakresie 8-8,5
- EDSS w zakresie 9-9,5
- Zgon chorego.

Struktura modelu z uwzględnieniem stanów zdrowotnych zależnych od EDSS jest zgodna z innymi modelami dotyczącymi farmakoterapii stwardnienia rozsianego, weryfikowanymi uprzednio przez AOTMiT w ramach oceny technologii medycznych: fumaranu dimetylu (AWA-OT-4351-30/2014), teryflunomidu (AWA-OT-4351-6/2015), alemtuzumabu (AWA-OT-4351-9/2015), fingolimodu (AWA-OT-4351-31/2015) oraz natalizumabu (AWA-OT-4351-10/2016).

Wykres 2 przedstawia możliwe przechodzenie pomiędzy stanami; możliwe jest przechodzenie jedynie w kierunkach wyznaczonych strzałkami.

Wykres 2. Struktura modelu przebiegu stwardnienia rozsianego z 11 stanami zdrowotnymi z uwzględnieniem okresów przebywania na aktywnym leczeniu oraz na leczeniu objawowym.



W podstawowym modelu z 11 stanami zdrowotnymi nie wyróżniano podziału ze względu na postać choroby: remisyjno-nawrotową (RRMS) i wtórnie postępującą (SPMS), tj. modelowanie przebiegu choroby odbywa się wspólnie bez względu na status RRMS/SPMS. Podejście to zakłada, że ewentualne różnice w tempie progresji choroby dla poszczególnych postaci zostały uwzględnione w uśrednionych prawdopodobieństwach przejść użytych w modelu. W wersji elektronicznej modelu umożliwiono również wybór alternatywnej struktury modelu z 21 stanami zdrowotnymi, z uwzględnieniem podziału na postać remisyjno-nawrotową (10 stanów wg EDSS, analogicznie jak w modelu podstawowym) oraz postać wtórnie postępującą (10 stanów wg EDSS) oraz zgon. W rozszerzonym modelu 21-stanowym, tempo progresji choroby (prawdopodobieństwa przejść między stanami niepełnosprawności wg EDSS) modelowane jest oddzielnie dla obu postaci choroby, co wymaga dodatkowo określenia prawdopodobieństwa przejścia z postaci RRMS do postaci wtórnie postępującej. Ze względu na brak

wiarygodnych danych dotyczących naturalnego przebiegu choroby dla postaci SPMS (*Palace 2014*), jako podstawowy model w analizie ekonomicznej wybrano prostszy model 11-stanowy, natomiast wyniki z uwzględnieniem bardziej złożonej struktury z 21 stanami zdrowotnymi testowano w ramach analizy wrażliwości.

Na starcie symulacji, tj. w pierwszym cyklu modelu, kohorta pacjentów została przydzielona do stanów zdrowotnych wg. EDSS zgodnie z wyjściowym rozkładem EDSS w populacji HDA randomizowanego badania *CLARITY*, stanowiącego kluczowe źródło danych o efektywności klinicznej kładrybiny w tabletkach (*AKL MAVENCLAD® 2018*). Ustępująco-nawracający przebieg RRMS został odzwierciedlony w strukturze modelu, która zakłada, że w każdym kolejnym rocznym cyklu pacjent może:

- Przejść do stanu o niższym stopniu niepełnosprawności (tj. niższym wyniku w skali EDSS), co może nastąpić np. w efekcie zastosowanego leczenia
- Pozostać w danym stanie modelu
- Przejść do stanu o wyższym stopniu niepełnosprawności (tj. wyższym wyniku w skali EDSS), co odpowiada objawom postępującej choroby (np. po rozwinięciu się wtórnie postępującej postaci choroby)
- Umrzeć z powodu choroby lub z innych przyczyn.

Ponadto w każdym stanie zdrowotnym wg. EDSS, modelowana kohorta jest obciążona ryzykiem wystąpienia jednego lub więcej rzutów choroby. Rzuty choroby modelowano jako zdarzenia (events) a nie odrębne stany zdrowotne, co jest uzasadnione stosunkowo wysoką roczną częstością występowania oraz krótkim czasie ich trwania.

Zgodnie z wcześniejszymi publikowanymi modelami farmakoekonomicznymi dotyczącymi stwardnienia rozsianego, prawdopodobieństwa przejść między stanami niepełnosprawnościami (tj. między poszczególnymi zakresami wartości EDSS) przyjęto jako stałe w czasie (*Gani 2008, Tappenden 2001, Tappenden 2009, PenTAG 2007, Palace 2015, Chilcott 2003*). Dalsze szczegóły przedstawiono w Rozdziale 4.1.8.2.3.

Śmiertelność chorych była zależna od aktualnego wieku modelowanej kohorty. Cykliczne prawdopodobieństwa zgonu obliczano na podstawie umieralności wg. wieku i płci w populacji ogólnej (dane publikowane przez Główny Urząd Statystyczny), powiększonej o specyficzny dla choroby, standaryzowany wskaźnik umieralności (SMR) chorych na stwardnienie rozsiane. Szczegółowe oszacowania przedstawiono w Rozdziale 4.1.8.2.4.

Koszty bezpośrednie – koszty nabycia i podania leków, koszty zdarzeń niepożądanych, koszty rzutów choroby oraz koszty (w tym leczenia objawowego) zależne od stopnia niepełnosprawności (EDSS) obliczono poprzez ważenie jednostkowych lub cyklicznych kosztów stanów zdrowotnych czasem przebywania w poszczególnych stanach. W analizie z perspektywy społecznej uwzględniono dodatkowo cykliczne, zależne od stopnia EDSS koszty opieki nieformalnej oraz koszty utraconej produktywności. Szczegółową analizę kosztów zamieszczono w Rozdziale 4.1.9.6.

Efekty zdrowotne porównywanych interwencji w modelu wyrażono w latach życia skorygowanych o jakość. Użyteczności stanów zdrowotnych określono w oparciu o systematyczny przegląd literatury. Uwzględniono również utratę użyteczności w wyniku wystąpienia zdarzeń klinicznych: rzutu choroby lub zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Dalsze szczegóły przedstawiono w Rozdziale 4.1.9.

Przebieg choroby dla poszczególnych leków modyfikujących przebieg choroby (DMD) modelowano poprzez skorygowanie parametrów naturalnej historii choroby, tj. progresji choroby bez zastosowania aktywnego leczenia farmakologicznego (leczenie wyłącznie objawowe), o wyniki skuteczności DMD względem braku aktywnego leczenia (ramię placebo w badaniach RCT). Z tego względu w dalszej części analizy opisano kolejno następujące składowe modele:

Model referencyjny, oparty na naturalnym przebiegu choroby w przypadku braku aktywnego leczenia DMD (tj. reprezentujący leczenie wyłącznie objawowe / placebo w badaniach RCT)

Model skorygowany dla leków modyfikujących przebieg choroby, łączący model referencyjny z wynikami porównawczej skuteczności klinicznej DMD z placebo.

W modelu założono, że stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby wpływa na następujące wyniki kliniczne:

- Spowolnienie tempa progresji niepełnosprawności w czasie, tj. zmniejszenie prawdopodobieństwa przejścia do stanów zdrowotnych z wyższym stopniem wg EDSS
- Zmniejszenie rocznej liczby rzutów choroby
- Częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Efekty poszczególnych interwencji modelowano na podstawie wyników metaanalizy sieciowej, przeprowadzonej w analizie efektywności klinicznej dla badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego (AKL MAVENCLAD® 2018).

Pacjenci otrzymujący DMD mogą w każdym cyklu modelu zakończyć aktywne leczenie z powodu braku odpowiedzi na leczenie (progresji niepełnosprawności lub zwiększenia liczby rzutów), utraty możliwości chodzenia, rozwinięcia postaci wtórnie postępującej (wyłącznie w 21-stanowym modelu dodatkowym), nietolerancji leczenia lub z innych przyczyn. Zakończenie leczenia z powodu utraty możliwości chodzenia następowało w momencie przejścia chorych do stanu zdrowotnego EDSS równym 6 lub więcej. Przerwanie terapii z innych przyczyn naliczono cyklicznie poprzez roczne prawdopodobieństwo zakończenia terapii (przy czym w ramieniu kładrybiny w tabletkach, stosowanej w dwóch kursach w 1 i 2 roku, prawdopodobieństwo to naliczono jedynie pomiędzy pierwszym a drugim cyklem leczenia).

Podobnie jak w innych publikowanych modelach ekonomicznych dla DMD w leczeniu stwardnienia rozsianego założono, że początkowy efekt leczenia osiągnany w pierwszym cyklu modelu ulega zmniejszeniu w kolejnych latach (szczegóły przedstawiono w Rozdziale 4.1.8.3.1.3). Po zakończeniu terapii DMD i przejściu na leczenie objawowe następuje natychmiastowa utrata efektu aktywnego leczenia, tj. dalsza progresja choroby przebiega zgodnie z naturalnym przebiegiem choroby.

4.1.4 Perspektywa analizy

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 02/04/2012) oraz polskimi wytycznymi HTA (AOTMiT 2016), w analizie przeprowadzono obliczenia z perspektywy ekonomicznej:

- Podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia) (PPP);
- Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia) i pacjentów (PPP+P).

Ze względu na istotny wpływ rozważanego problemu zdrowotnego na produktywność chorych, w analizie uwzględniono dodatkowo perspektywę społeczną, uwzględniającą – poza kosztami medycznymi ponoszonymi płatnika – także koszty opieki nieformalnej oraz utraconej produkcji w wyniku nieobecności w pracy lub trwałej niezdolności do pracy.

4.1.5 Horyzont czasowy

Stwardnienie rozsiane jest chorobą przewlekłą i postępującą, wymagającą leczenia przez całe życie pacjenta. Wobec powyższego w modelu przyjęto horyzont dożywotni (ustalony na 50 lat od rozpoczęcia leczenia w modelu), zgodny z wymaganiami minimalnymi (MZ 02/04/2012) oraz wytycznymi AOTMiT

2016. Wpływ założenia dotyczącego długości horyzontu czasowego przetestowano w ramach analizy wrażliwości.

4.1.6 Długość cyklu modelu

Przyjęto długość cyklu modelu na poziomie 12 miesięcy, co oznacza, że stan zdrowia pacjenta w modelu może zmienić się co 12 miesięcy. Ze względu na stosunkowo powolne tempo progresji choroby, cykl jednoroczny uznano za odpowiadający charakterystyce procesu chorobowego. Długość cyklu wynoszącą 1 rok przyjęto również w innych analizach wnioskodawców dotyczących farmakoterapii stwardnienia rozsianego, ocenianych przez AOTMiT: fumaranu dimetylu (AWA-OT-4351-30/2014), teryflunomidu (AWA-OT-4351-6/2015), alemtuzumabu (AWA-OT-4351-9/2015), fingolimodu (AWA-OT-4351-31/2015) oraz natalizumabu (AWA-OT-4351-10/2016).

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016 w celu zwiększenia dokładności modelowanych kosztów oraz wyników zdrowotnych przyjęto korektę do połowy cyklu modelu. Korekta połowy cyklu pozwala przyjąć, że zmiany pomiędzy stanami modelu wystąpić mogą średnio w połowie długości cyklu modelu (a nie tylko co 12 miesięcy).

4.1.7 Dyskontowanie

Zgodnie z polskimi wytycznymi, w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości stóp dyskontowych (AOTMiT 2016).

4.1.8 Parametry modelu (dane wejściowe do modelu)

4.1.8.1 Charakterystyka populacji docelowej

Kliniczno-demograficzną charakterystykę modelowanej kohorty określono na podstawie wyjściowej charakterystyki pacjentów włączonych do badania rejestracyjnego *CLARITY*, stanowiącego główne źródło danych o skuteczności wnioskowanej interwencji. Parametry demograficzne (struktura płci, wieku i masy ciała) zaczerpnięto z całej populacji ITT. Uwzględniając różnice w charakterystyce klinicznej między poszczególnymi grupami chorych, parametry kliniczne (średnia liczba rzutów w poprzednim roku i wyjściowy rozkład EDSS) pochodzą wyłącznie z populacji HDA (zob. Tabela 10).

Tabela 10. Wyjściowa charakterystyka kliniczno-demograficzna pacjentów w modelu.

Charakterystyka	Wartość
Wiek [lata] – średnia (SD)	38,7 (0,474)
Proporcja liczby kobiet do liczby mężczyzn	1,933
Liczba rzutów choroby w poprzednim roku	2,020
Średnia masa ciała [kg]	69,22
Rozkład masy ciała:	
40-50 kg	6,8%
50-60 kg	21,8%
60-70 kg	27,4%
70-80 kg	23,1%
80-90 kg	11,3%
90-100 kg	5,3%
100-110 kg	2,9%
>110 kg	1,5%
Rozkład stopnia zaawansowania wg EDSS:	
EDSS 0	2,8%
EDSS 1	2,8%
EDSS 2	32,5%
EDSS 3	21,5%
EDSS 4	23,5%
EDSS 5	11,1%
EDSS 6	5,9%
EDSS 7	0,0%
EDSS 8	0,0%
EDSS 9	0,0%

Przyjęcie parametrów demograficznych z szerokiej populacji pacjentów z aktywnym RRMS było uzasadnione brakiem istotnych różnic w charakterystyce populacji HDA i ITT w *CLARITY*.

4.1.8.2 Model referencyjny (naturalna progresja choroby)

4.1.8.2.1 Liczba rzutów choroby

Liczbę rzutów choroby występującą w każdym rocznym cyklu modelu Markowa obliczano jako iloczyn liczby pacjentów dożywających danego cyklu oraz oszacowanej na podstawie publikowanych źródeł rocznej częstości rzutów (ARR – *annualised relapse rate*).

W wykorzystanym modelu ekonomicznym, roczna częstość rzutów była modelowana opcjonalnie na trzy sposoby:

- Częstość rzutów choroby jako funkcja czasu, niezależna od stanu pacjenta (wg. skali EDSS), bazująca na uśrednionych danych z ramienia placebo badania *CLARITY*,
- Częstość rzutów choroby jako funkcja czasu, niezależna od stanu pacjenta (wg. skali EDSS), bazująca na modelu regresji względem charakterystyk bazowych populacji,
- Częstość rzutów choroby jako funkcja stanu pacjenta (wg. skali EDSS), niezależna od czasu.

W analizie podstawowej przyjęto pierwszy scenariusz, tj. modelowanie liczby rzutów choroby jako funkcję zależną od czasu i niezależną od stanu pacjenta. Takie postępowanie jest uzasadnione, jako że dzięki niemu do szacowania częstości rzutów choroby można użyć szerokiej bazy dowodowej. Taki sposób estymacji pozwala również uniknąć efektu podwójnego naliczania efektów leczenia, które następowaloby przy założeniu, że lek działa niezależnie na poprawę stanów na skali EDSS oraz zmniejszenie częstości rzutów choroby. Jest to również podejście zgodne z tym zastosowanym w innych modelach stwardnienia rozsianego.

Częstość rzutów choroby jako funkcja czasu

Na obliczanie rocznej częstości rzutów choroby składają się dwa etapy:

- Estymacja rocznej częstości rzutów podczas pierwszego roku symulacji,
- Wyznaczenie tempa zmian w czasie rocznej częstości rzutów choroby.

Roczna częstość rzutów choroby w pierwszym roku może być modelowana jako średnia z ramienia placebo badania *CLARITY* (opcja „mean estimate”) lub używając regresji względem charakterystyk bazowych, korzystającej z zebranych danych z badań (opcja „regression estimate”). W analizie podstawowej użyto wartości średniej z badania *CLARITY*, głównie w celu zachowania spójności z charakterystykami populacji badania *CLARITY*. Metodą alternatywną jest model regresji, szerzej opisany w załączniku 7.3.

Średnia roczna częstość rzutów dla populacji HDA w badaniu *CLARITY* wyniosła 0,46 w ramieniu placebo. Została ona przyjęta w modelu jako wartość początkowa, tj. w pierwszym roku symulacji.

Względnie krótka długość trwania badań klinicznych stwardnienia rozsianego wymusza potrzebę użycia danych z nieinterwencyjnych badań podłużnych w celu oszacowania tempa zmian częstości rzutów choroby. Aby zachować spójność z danymi użytymi w modelowaniu progresji niepełnosprawności

(Rozdział 4.1.8.2.3) przeprowadzono przeszukanie bazy danych rejestru British Columbia Multiple Sclerosis (BCMS). Poprzez ręczne przeszukiwanie bazy odnaleziono publikację *Tremlett 2010*, przedstawiającą wyniki retrospektywnej analizy statystycznej związku rocznej częstości rzutów oraz wybranych charakterystyk kliniczno-demograficznych (płeć, wiek rozpoczęcia leczenia, obecny wiek pacjenta oraz czas trwania choroby). Według *Tremlett 2010*, roczna częstość rzutów spada średnio o 17% w każdych 5 latach. Artykuł przedstawia również tę zależność względem wieku zachorowania na stwardnienie rozsiane, patrz Tabela 11 poniżej.

Tabela 11. Zależność między wiekiem rozpoczęcia leczenia na stwardnienia rozsianego a 5-letnim spadkiem ARR według *Tremlett 2010*.

Wiek zachorowania	5-letni spadek ARR
>40	30,5%
30-40	22,9%
20-30	16,9%
<20	6,9%

W badaniu *CLARITY* średni wiek rozpoczęcia leczenia wynosi 38,7 lat, a średni czas trwania choroby wynosił ok. 8 lat, w związku z czym w analizie podstawowej przyjęto, że co pięć lat następuje spadek rocznej częstości rzutów, odpowiadający grupie wiekowej 30-40 lat w momencie zachorowania (22,9%).

W modelu, 5-letni spadek rocznej częstości rzutów przekształcono na spadek roczny za pomocą wzoru:

$$RR_1 = e^{\left(\frac{1}{t} \ln(RR_t)\right)},$$

gdzie RR oznacza redukcję częstości (ang. rate reduction), a t jest czasem w jakim ta redukcja następuje (np. 5 lat). Bazowy scenariusz zakłada, że redukcja wynosi 5,07% na rok.

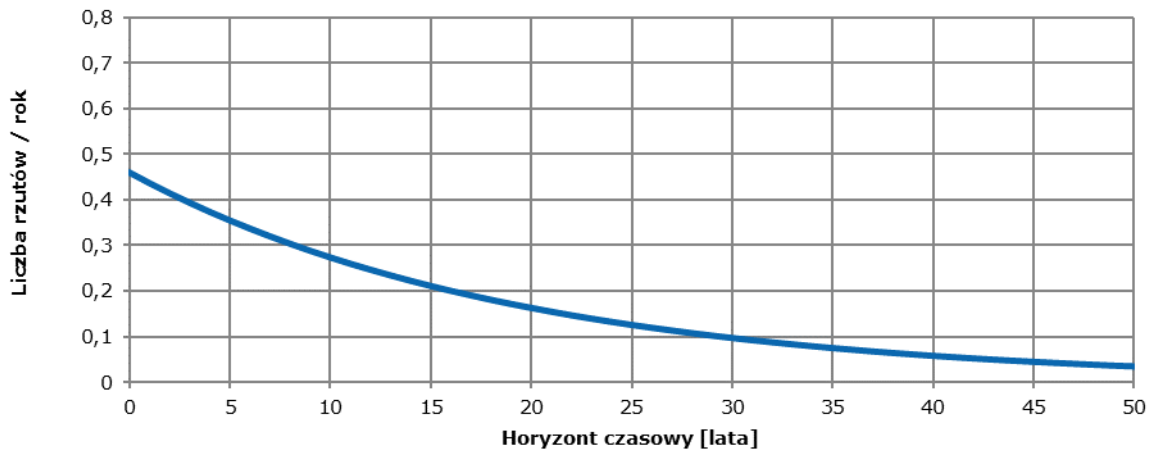
Roczna częstość rzutów choroby jest wyliczana z równania rekurencyjnego:

$$ARR(t) = \begin{cases} ARR(1), & t = 1 \\ ARR(t-1) \times RR_t, & t > 1, \end{cases}$$

gdzie ARR jest roczną częstością rzutów, t – liczbą lat w modelu, a RR redukcją częstości rzutów w czasie.

Poniższy wykres przedstawia roczną częstość rzutów względem czasu dla populacji nieleczonej.

Wykres 3. Zależność rocznej częstości rzutów od czasu używając danych z CLARITY dla pierwszego roku oraz oszacowanym na 5,07% rocznym spadku w częstości



W analizie probabilistycznej średnia częstość rzutów jest losowana z rozkładu log-normalnego, a współczynnik jej redukcji z rozkładu beta.

Częstość rzutów jako funkcja stanu pacjenta wg skali EDSS

Model posiada możliwość traktowania rocznej częstości rzutów choroby jako funkcji stanu pacjenta wg skali EDSS. Częstość odpowiadająca każdemu stanowi EDSS jest w każdym kroku symulacji wyznaczana przez odsetek kohorty pacjentów w tym stanie.

Jak wspomniano wcześniej ta metoda wymaga danych łączących stany EDSS z częstością rzutów, a do tego może prowadzić do podwójnego naliczania efektów leków modyfikujących przebieg choroby, gdy założymy, że takowe działają na EDSS oraz częstość rzutów niezależnie. Z powodu tych ograniczeń, opisaną metodę szacowania rocznej częstości rzutów wykorzystano wyłącznie w analizie wrażliwości.

Podstawą dla modelu są dane wejściowe z modelu brytyjskiego (WE 2016), w którym opierano się na ankiecie przeprowadzonej przez Multiple Sclerosis Trust. Dane te przedstawia Tabela 12.

Tabela 12. Roczna częstość rzutów choroby ze względu na stan EDSS pacjenta w modelu (za WE 2016)

Stan EDSS	Roczna częstość rzutów	Błąd standardowy (założenie: 30% średniej)
0	0,890	0,267
1	0,679	0,204
2	0,642	0,193
3	0,596	0,179

Stan EDSS	Roczna częstość rzutów	Błąd standardowy (założenie: 30% średniej)
4	0,523	0,157
5	0,458	0,137
6	0,401	0,120
7	0,310	0,093
8	0,251	0,075
9	0,217	0,065

Bazując na tych danych, estymowana roczna częstość rzutów waha się od 0,217 do 0,890. Dla kohorty pacjentów ze średnim stanem EDSS 2,5-3,0 (jak np. populacja badania *CLARITY*) wynosiłaby ona około 0,596. Wartość ta jest większa niż częstość obserwowana w jakiegokolwiek populacji w badaniu *CLARITY*, poza populacją RES, w której wynosi ona 0,70. Przewiduje się, że założenie zależności częstości rzutów choroby od czasu zawyża ich ilość w modelu.

4.1.8.2.2 Czas trwania pojedynczego rzutu choroby

Konsekwencje zdrowotne występowania rzutów choroby w modelu są mierzone w terminach straty QALY. Utrata QALY w wyniku jednego epizodu liczona jest jako średnia długość trwania pojedynczego rzutu pomnożona przez utratę użyteczności związaną z jego wystąpieniem.

Średni czas trwania rzutu wyznaczono w oparciu o niepublikowane dane z badania *CLARITY*, w podziale na epizody wymagające i niewymagające hospitalizacji pacjenta w związku z wystąpieniem rzutu. W modelu użyto dane z połączonych ramion badania i przyjęto jako wspólne dla wszystkich interwencji, co jest założeniem konserwatywnym, jako że średni czas trwania rzutu wśród pacjentów, którym podawano kładrybinę był krótszy niż u tych, którym podano placebo.

Tabela 13. Czas trwania zdarzeń związanych z rzutami choroby w badaniu *CLARITY*

Zdarzenie	Placebo, N=437	Kładrybina w tabletkach, N=433	Suma
Czas trwania rzutu wymagającego hospitalizacji pacjenta	Średnia: 39,14 SD: 7,59	Średnia: 29,64 SD: 4,85	Średnia: 34,41 SD: 6,38
Czas trwania rzutu niewymagającego hospitalizacji pacjenta	Średnia: 42,94 SD: 7,27	Średnia: 34,31 SD: 4,89	Średnia: 38,64 SD: 6,20

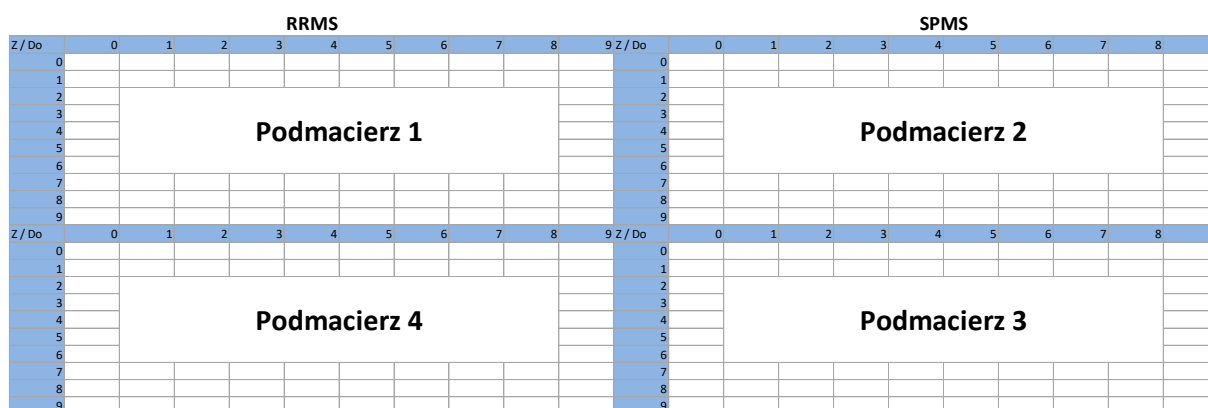
Wpływ rzutów choroby na stany użyteczności pacjentów są przedstawione w rozdziale 4.1.9.

4.1.8.2.3 Progresja niepełnosprawności

W modelu referencyjnym z naturalną progresją choroby, przejścia kohorty pacjentów pomiędzy różnymi stanami EDSS są symulowane przy użyciu modelu Markowa. Liczba stanów, a zatem i rozmiar macierzy przejścia zależy od wybranego modelu. W wariacie 11-stanowym (użyty w analizie podstawowej) macierz jest rozmiarów 10x10, zaś w wariacie 21-stanowym (na cele analizy wrażliwości) macierz ma wymiary 20x20. Śmiertelność pacjentów w modelu jest uwzględniana oddzielnie, dlatego w omawianych macierzach nie uwzględniono przejść pacjentów do stanu 10 EDSS.

Macierz 10x10 zawiera prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy wszystkimi możliwymi stanami EDSS związanymi z populacją pacjentów z RRMS. Macierz 20x20 składa się z czterech podmacierzy wymiarów 10x10, które zawierają odrębne prawdopodobieństwa przejścia dla postaci RRMS (lewa górna podmacierz), przejścia z postaci RRMS do postaci wtórnie postępującej – SPMS (prawa dolna), prawdopodobieństwa przejścia dla postaci SPMS (prawa dolna) oraz przejścia z SPMS do RRMS (lewa dolna podmacierz). Schemat macierzy przedstawia Rysunek 1.

Rysunek 1. Schemat macierzy przejścia w modelu



W wariacie 11-stanowym używana jest jedynie pierwsza podmacierz, która zawiera prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy wszystkimi 10 stanami EDSS w kohorcie pacjentów z RRMS.

W wariacie 21-stanowym cztery podmacierze są wykorzystywane w następujący sposób:

- Podmacierz 1: przejścia pacjentów wewnątrz stanów związanych z RRMS,
- Podmacierz 2: przejścia pacjentów pomiędzy stanami związanymi z RRMS do tych związanych z SPMS,
- Podmacierz 3: przejścia pacjentów wewnątrz stanów związanych z SPMS.

- Podmacierz 4: przejścia pacjentów pomiędzy stanami związanymi z SPMS do tych związanych z RRMS – ta podmacierz jest nadmiarowa i nie jest używana, ponieważ zgodnie z naturalnym przebiegiem choroby pacjenci nie mogą przejść z SPMS do RRMS.

Zidentyfikowano cztery źródła danych dla obu wariantów:

- *Palace 2014* (dane z rejestru BCMS, wiek rozpoczęcia leczenia >28 lat) – 11-stanowy,
- *Palace 2014* (dane z rejestru BCMS, wiek rozpoczęcia leczenia ≤28 lat) – 11-stanowy,
- *Ebers 2001* (dane z rejestru London Ontario Canada) – 21-stanowy,
- Przejścia wśród ramienia placebo badania AFFIRM; Pacjenci RES/HDARRMS opisane w *Gani 2007* – 21-stanowy.

Tabela 14. opisuje dokładniej wymienione źródła.

Tabela 14. Podsumowanie źródeł dla macierzy przejścia w modelu naturalnego przebiegu choroby

Źródło	Populacja	Uwagi
British Columbia	Populacja, która spełniła kryteria dla stosowania leków zmieniających przebieg choroby wyznaczone przez ABN Wcześniej nielečení pacjenci dopuszczeni do leczenia pierwszej linii	Badanie długoczasowe (około 10 lat) Charakterystyki kohorty dopasowane do brytyjskiego programu dzielenia ryzyka Macierze dopuszczają poprawę stanu EDSS zgodnie z obserwacjami z badań klinicznych i innych badań przebiegu rzeczywistego choroby
London Ontario	Populacja z aktywnym RRMS	Badanie długoczasowe (do 20 lat) Ryzyko błędów spowodowane cenzorowaniem danych post-hoc Macierze nie dopuszczają możliwości poprawy stanu EDSS
Gani 2007	Populacja ramienia placebo badania AFFIRM Osobne analizy przeprowadzone dla pacjentów z RES oraz HDARRMS	Krótko czasowe randomizowane badanie kontrolne (RCT) (do 2 lat) Macierze dopuszczają poprawę stanu EDSS zgodnie z obserwacjami z badań klinicznych i innych badań przebiegu rzeczywistego choroby Osobne dane dla pacjentów z RES oraz HARRMS

ABN: Association for British Neurologists; HARRMS: Highly active relapsing-remitting multiple sclerosis (postać bardzo aktywna RRMS); RES: Rapidly evolving severe (postać szybko ewoluująca MS).

Dane zebrano w publikacjach *Ebers 2001*, *Gani 2007* oraz *Palace 2014*.

Konsultanci naukowci (*Scientific Advisory Group*) związani z brytyjskim programem *Risk Sharing Scheme for Disease Modifying Therapies in Multiple Sclerosis*¹ przeprowadzili przegląd i ekspertyzę dostępnych

¹https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/215801/dh_123790.pdf

danych dotyczących naturalnego przebiegu stwardnienia rozsianego. Na podstawie wielu kryteriów, m.in. wielkości bazy danych, użytych technik obróbki danych, dostępności danych dotyczących pomiarów stanów EDSS wśród pacjentów, wyznaczono najlepszy zestaw danych do użycia w przyszłych analizach ekonomicznych dla naturalnego przebiegu choroby.

Z dostępnych rejestrów BCMS został wybrany jako najlepszy, uzyskując wysokie oceny zarówno w metodologii wyznaczenia stanów EDSS jak i ze względu na kompletność danych (zawiera około 80% populacji osób ze stwardnieniem rozsianym w Kolumbii Brytyjskiej).

Rejestr BCMS został wybrany jako główne źródło danych dla modelu. Opis rejestru London Ontario i wyników z badania *Gani 2007* znajduje się w Załączniku 7.4.

Macierz przejścia dla naturalnego przebiegu choroby na podstawie danych z rejestru BCMS

Macierze przejść dla rejestru BCMS pochodzą z publikacji *Palace 2014*. Analizy przeprowadzono na kohorcie pacjentów zgodnej z kryteriami włączenia do programu leczenia lekami modyfikującymi przebieg choroby w Wielkiej Brytanii:

- EDSS $\leq 6,5$,
- Wiek ≥ 18 lat,
- Zdiagnozowane stwardnienie rozsiane zgodnie z kryteriami Posera,
- Co najmniej dwa rzuty choroby w ostatnich dwóch latach kalendarzowych.

Macierze prawdopodobieństw przejścia zostały utworzone z wykorzystaniem wielostanowego modelu z ciągłym czasem. Testowano również model z czasem dyskretnym, jednak okazał się on nieefektywny. W modelu użyto ostatecznie trzy zmienne objaśniające: płeć, wiek w momencie rozpoczęcia leczenia oraz czas trwania choroby. Zdecydowano się na binaryzację zmiennej wieku rozpoczęcia leczenia, tj. populację podzielono na dwie kategorie wiekowe: <28 lat oraz ≥ 28 lat w momencie rozpoczęcia leczenia. Jako, że w badaniu *CLARITY* średni wiek rozpoczęcia leczenia wynosi 38,7 lat, w analizie jest używana macierz odpowiadająca grupie ≥ 28 lat w momencie rozpoczęcia leczenia, którą przedstawia Tabela 15.

Tabela 15. Roczne prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami (wiek w momencie rozpoczęcia leczenia ≥ 28 lat)

Z do	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	N
0	0,69537	0,20294	0,07251	0,02170	0,00422	0,00137	0,00175	0,00011	0,00003	0,00000	326

Z do	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	N
1	0,05826	0,69501	0,15783	0,06088	0,01638	0,00458	0,00643	0,00048	0,00013	0,00001	317
2	0,01586	0,12133	0,60789	0,16796	0,04458	0,01849	0,02159	0,00174	0,00052	0,00004	317
3	0,00594	0,04960	0,12006	0,54422	0,09109	0,05845	0,11649	0,01030	0,00355	0,00030	317
4	0,00165	0,22140	0,06660	0,11519	0,48935	0,10388	0,16811	0,02580	0,00671	0,00056	317
5	0,00052	0,00533	0,02942	0,05866	0,08736	0,48695	0,27310	0,03880	0,01883	0,00102	317
6	0,00012	0,00133	0,00444	0,02497	0,03069	0,04080	0,74069	0,10897	0,04377	0,00423	317
7	0,00001	0,00015	0,00052	0,00247	0,00727	0,00385	0,11684	0,69269	0,16061	0,01559	317
8	0,00000	0,00001	0,00004	0,00029	0,00055	0,00050	0,01881	0,05574	0,90340	0,2066	317
9	0,00000	0,00000	0,00000	0,00002	0,00004	0,00003	0,00176	0,00568	0,17414	0,81832	317

W analizie probabilistycznej macierze są generowane przy użyciu rozkładu Dirichleta. Ta metoda wymaga znajomości wielkości próby dla każdego stanu EDSS. Informacji tej nie ma w *Palace 2014*. Z braku takich danych wielkość próby dla każdego stanu EDSS została oszacowana poprzez rozdzielenie połowy ilości przejść udokumentowanych w badaniu (6357) na wszystkie 10 stanów. Wielkości prób zostały zaokrąglone w dół, tak aby każdemu stanowi przypisać liczbę całkowitą. Aby zachować poprawną ilość przejść w analizie, nadmiarowe przejścia przypisano stanowi EDSS 0.

Takie podejście może spowodować przeszacowanie niepewności w niższych stanach oraz niedoszacowanie niepewności w wyższych, jako że więcej obserwacji ma szanse zajść na niższych poziomach niepełnosprawności niż na tych wyższych. Zostało to jednak uznane za pragmatyczne podejście w obliczu braku danych na temat wielkości prób w *Palace 2014*.

4.1.8.2.4 Śmiertelność

W modelu założono, że prawdopodobieństwo śmierci zależy od bieżącego wieku modelowanej kohorty. Podejście to pozwala uwzględnić starzenie się kohorty pacjentów, zapewniając bardziej realistyczne predykcje przeżycia długookresowego. Roczne prawdopodobieństwo zgonu jest szacowane poprzez użycie wskaźników umieralności dla populacji ogólnej, a następnie uwzględnienie zwiększenia śmiertelności spowodowanego przez stwardnienie rozsiane.

Ryzyko śmierci pacjenta obliczono w trzech etapach:

- Umieralność w populacji ogólnej Polski, uśrednioną ze względu na płeć, pozyskuje się z narodowych tabeli życia wg wieku i płci (*GUS 2016*),
- W celu uwzględnienia wpływu stwardnienia rozsianego na przeżycie całkowite, roczne ryzyka zgonu w populacji ogólnej wymnożono przez standaryzowany wskaźnik umieralności (SMR) dla stwardnienia rozsianego, tj. ryzyko względne zgonu w populacji MS względem populacji ogólnej dla danego wieku i struktury płci,
- Otrzymane roczne ryzyka (hazardy) zgonu konwertuje się na roczne prawdopodobieństwo zgonu, które następnie jest uwzględniane w każdym cyklu modelu.

Model posiada opcje użycia wspólnego standaryzowanego wskaźnika umieralności dla wszystkich pacjentów (tj. niezależnie od stanu zdrowotnego pacjentów w modelu), bądź też – alternatywnie – na zastosowanie różnych współczynników w zależności od stanu EDSS danej grupy pacjentów.

Opcją użytą w analizie podstawowej jest użycie jednego, wspólnego współczynnika, gdyż dostęp do szerszej bazy dowodowej (w szczególności: obecność aktualnych, publikowanych przeglądów systematycznych SMR) pozwala na jego bardziej precyzyjne oszacowanie. Dodatkowo nie istnieją wiarygodne dowody sugerujące pośredni wpływ leków modyfikujących przebieg choroby na zmniejszenie śmiertelności poprzez opóźnienie progresji w skali EDSS, w związku z czym założenie braku różnic w przeżyciu całkowitym między porównywanymi DMD uznano za podejście racjonalne. Należy jednak zauważyć, że w przypadku istnienia dodatniego związku między stopniem niepełnosprawnością a ryzykiem zgonu, zastosowane podejście jest konserwatywne z punktu widzenia kładrybiny w tabletkach, co wynika z wyższej skuteczności produktu *MAVENCLAD*[®] w zakresie CDP względem komparatorów (zob. Tabela 20).

Uzależnienie prawdopodobieństwa śmierci od stanu EDSS pacjenta było testowane w ramach analizy wrażliwości.

Naturalna śmiertelność według tablic GUS 2016

Tabela 16 prezentuje dane dotyczące śmiertelności w populacji ogólnej dla Polski, zaczerpnięte z tablic trwania życia GUS za 2016 rok.

Tabela 16. Prawdopodobieństwa roczne zgonu na poziomie populacji ogólnej Polski w zależności od wieku i płci (*GUS 2016*).

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
18	0,000600	0,000220	46	0,004530	0,001620	74	0,044120	0,021660

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
19	0,000720	0,000220	47	0,005010	0,001810	75	0,047660	0,023970
20	0,000810	0,000210	48	0,005530	0,002010	76	0,051610	0,026730
21	0,000870	0,000200	49	0,006100	0,002240	77	0,056020	0,029990
22	0,000900	0,000210	50	0,006710	0,002490	78	0,060900	0,033830
23	0,000920	0,000220	51	0,007390	0,002760	79	0,066270	0,038290
24	0,000930	0,000240	52	0,008130	0,003060	80	0,072120	0,043400
25	0,000960	0,000250	53	0,008930	0,003400	81	0,078470	0,049200
26	0,000990	0,000250	54	0,009810	0,003770	82	0,085310	0,055680
27	0,001020	0,000260	55	0,010750	0,004170	83	0,092660	0,062840
28	0,001060	0,000270	56	0,011770	0,004610	84	0,100510	0,070700
29	0,001110	0,000300	57	0,012860	0,005080	85	0,108880	0,079250
30	0,001180	0,000320	58	0,014020	0,005590	86	0,117810	0,088510
31	0,001250	0,000350	59	0,015260	0,006140	87	0,127300	0,098500
32	0,001340	0,000380	60	0,016570	0,006730	88	0,137410	0,109250
33	0,001430	0,000420	61	0,017950	0,007370	89	0,148180	0,120810
34	0,001530	0,000460	62	0,019390	0,008040	90	0,159590	0,133180
35	0,001640	0,000500	63	0,020890	0,008770	91	0,171840	0,146520
36	0,001760	0,000550	64	0,022440	0,009540	92	0,184800	0,160770
37	0,001900	0,000600	65	0,024060	0,010360	93	0,198480	0,175940
38	0,002060	0,000670	66	0,025720	0,011240	94	0,212890	0,192050
39	0,002250	0,000740	67	0,027460	0,012160	95	0,228020	0,209090
40	0,002460	0,000830	68	0,029290	0,013150	96	0,243870	0,227040
41	0,002720	0,000920	69	0,031230	0,014200	97	0,260430	0,245900
42	0,003010	0,001030	70	0,033320	0,015350	98	0,277680	0,265640
43	0,003330	0,001160	71	0,035610	0,016620	99	0,295620	0,286230
44	0,003700	0,001300	72	0,038140	0,018050	100	0,314210	0,307640
45	0,004100	0,001450	73	0,040960	0,019710			

W każdym cyklu modelu, prawdopodobieństwa te uśredniono wg oczekiwanego rozkładu płci w kolejnych latach, przyjmując wyjściowo strukturę płci w badaniu CLARITY (zob. Rozdział 4.1.8.1)

Standaryzowany wskaźnik umieralności

Standaryzowany wskaźnik umieralności zaczerpnięto z aktualnego, publikowanego systematycznego przeglądu badań dotyczących śmiertelności wśród pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (*Manouchehrina 2016*).

Przegląd został przeprowadzony zgodnie z protokołem PRISMA w bazach informacji medycznych Medline, Embase oraz Cochrane. Kryteriami włączenia do analizy były dostępność danych dotyczących liczby zgonów, średniej/mediany czasu obserwacji pacjentów, raportowania całkowitego standaryzowanego wskaźnika umieralności (SMR, ang. *standardized mortality ratio*) z dowolnej przyczyny albo też dopasowanego do wieku hazardu względnego zgonu niezależnie od przyczyny (HR, ang. *hazard ratio*). Do analizy włączony wyłącznie badania długookresowe.

Odnaleziono 41 publikacji, z których 12 spełniło założone kryteria włączenia. Charakterystykę badanej populacji oraz najważniejsze wyniki badań przedstawia Tabela 17

Tabela 17. Badania uwzględnione w metaanalizie badań dotyczących standaryzowanych współczynników umieralności (*Manouchehrina 2016*).

Badanie	Lata trwania badania	Kraj	Liczba pacjentów w (n)	Liczba osobo-lat obserwacji	Liczba zgonów	CMR (95% CI)	SMR (95% CI)
<i>Bronnum-Hansen 2004</i>	1949-1997	Dania	9 881	207 862	4 254	20,46 (19,85 do 21,07)	2,89 (2,81 do 2,98)
<i>Torkildsen 2008</i>	1953-2005	Norwegia	878	35 120	198	5,63 (4,85 do 6,42)	2,66 (2,31 do 9,87)
<i>Ragonese 2010</i>	1960-2007	Włochy	183	4 188	30	7,16 (4,60 do 9,71)	2,12 (1,32 do 3,46)
<i>Sumelahti 2010</i>	1971-2006	Finlandia	1 614	32 165	219	6,80 (5,90 do 7,70)	2,80 (2,60 do 6,15)
<i>Smestad 2009</i>	1972-2005	Norwegia	386	12 172	263	21,60 (19,02 do 24,19)	2,47 (2,09 do 6,38)
<i>Leray 2007</i>	1976-2003	Francja	1 879	23 906	68	2,84 (2,16 do 3,52)	1,30 (1,00 do 8,18)
<i>Kingwell 2013</i>	1980-2007	Kanada	6 917	77 950	1025	13,14 (12,35 do 13,94)	2,88 (2,71 do 3,07)
<i>Hirst 2008</i>	1985-2006	Walia	366	5 609	218	38,86 (33,80 do 43,92)	2,79 (2,44 do 3,18)
<i>Lalmohamed 2012</i>	2001-2008	Wielka Brytania	1 270	3 937	69	17,52 (13,42 do 21,62)	3,51 (2,63 do 4,69)
<i>Manouchehrina 2014</i>	1994-2012	Wielka Brytania	923	18 717	80	4,27 (3,34 do 5,20)	1,99 (1,70 do 2,33)
<i>Sadovnick 1992</i>	1972-1985	Kanada	2 348	b.d.	115	b.d.	2,00 (1,63 do 2,36) ²
<i>Zarranz 2014</i>	1987-2011	Hiszpania	1 283	16 422	89	5,41 (4,29 do 6,54)	2,78 (2,20 do 3,35) ²

CMR: Crude mortality rate (surowy wskaźnik umieralności); SMR: Standardized mortality rate (standaryzowany wskaźnik umieralności); ¹: uwzględniono poprawkę ze względu na status palenia tytoniu i przyjmowania innych leków na 6 miesięcy przed analizą oraz wiek, płeć i historię pacjenta; ²: wyliczone z ryzyka relatywnego.

Łączny SMR w podstawowym scenariuszu metaanalizy wyniósł 2,80 (95% CI: 2,74; 2,87) i jest to wartość przyjęta w analizie podstawowej. W analizie probabilistycznej standaryzowany wskaźnik umieralności jest losowany z rozkładu log-normalnego.

Standaryzowany wskaźnik umieralności jako funkcja stanu EDSS

Drugą opcją w modelu, uwzględnioną w analizie wrażliwości, jest uzależnienie wskaźnika umieralności od stanu pacjenta według skali EDSS. Takie podejście było stosowane m.in. w poprzednich modelach ekonomicznych dla fingolimodu, teryflunomidu, alemtuzumabu czy fumaranu dimetylu ocenianych przez NICE.

Standaryzowany wskaźnik umieralności jest modelowany na podstawie danych z badania prospektywnego duńskich pacjentów chorych na stwardnienie rozsiane, którego wyniki można znaleźć w *Pokorski 1997*. W artykule *Sadovnick 1992* zaproponowano wielomianową zależność standaryzowanego wskaźnika umieralności od stanu EDSS:

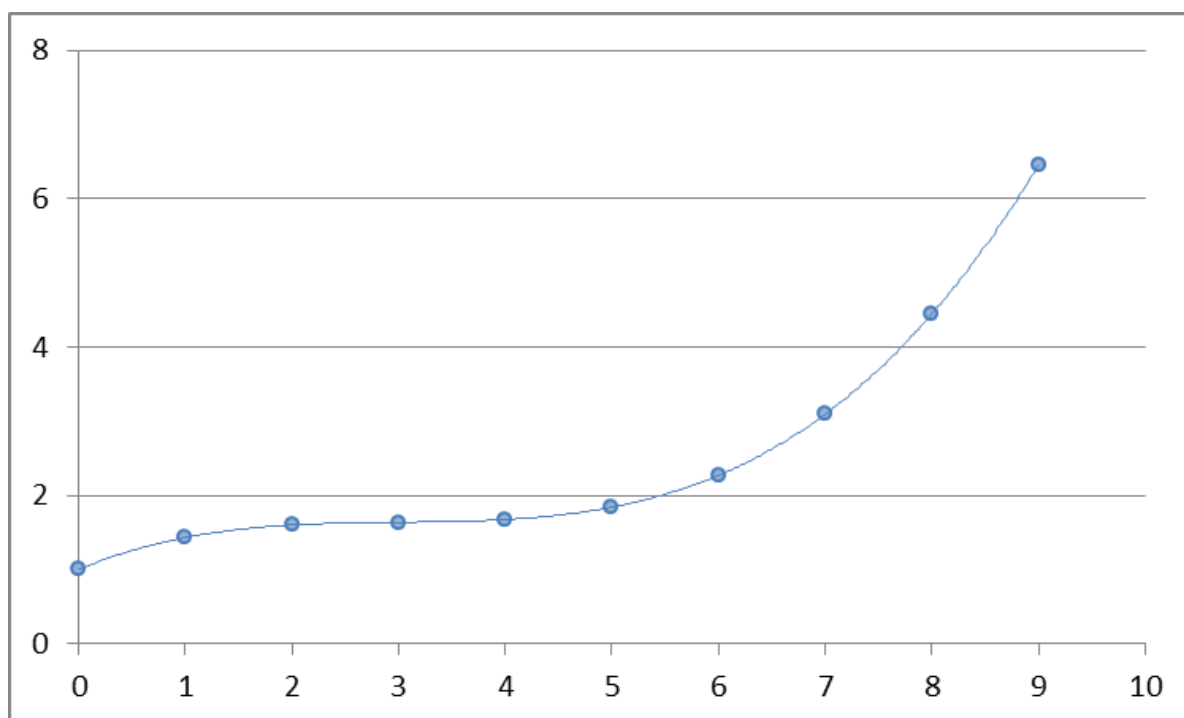
$$SMR = 0,0219 x^3 - 0,1972 x^2 + 0,6069 x + 1$$

gdzie x oznacza stan EDSS pacjenta. Jest on powszechnie stosowany w modelach ekonomicznych związanych ze stwardnieniem rozsianym. Tabela 18 oraz Wykres 4 prezentują otrzymaną zależność.

Tabela 18. Zależność standaryzowanego wskaźnika umieralności od stanu EDSS pacjenta.

Stan EDSS	SMR
0	1,0000
1	1,4316
2	1,6002
3	1,6372
4	1,6740
5	1,8420
6	2,2726
7	3,0972
8	4,4472
9	6,4540

Wykres 4. Zależność standaryzowanego wskaźnika umieralności od stanu EDSS pacjenta



W omawianym wariantcie, wpływ poszczególnych interwencji na tempo progresji niepełnosprawności prowadzi – jako konsekwencja założenia wzrostu ryzyka zgonu wraz z wartością EDSS – do różnic w zakresie przeżycia całkowitego. Ponieważ jednak – jak wspomniano we wcześniejszym podrozdziale – nie istnieją wiarygodne dowody wpływu leków modyfikujących przebieg choroby na zmniejszenie śmiertelności, SMR zależny od EDSS testowano wyłącznie w ramach AW.

4.1.8.3 Model skorygowany dla aktywnego leczenia (DMD)

Niniejszy rozdział zawiera podsumowanie źródeł i danych użytych w modelowaniu wpływu DMD na częstości rzutów choroby, progresję niepełnosprawności, ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych oraz zakończenia leczenia.

4.1.8.3.1 Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczna DMD jest modelowana poprzez redukcję rocznej częstości rzutów choroby oraz zmniejszenie prawdopodobieństw progresji stanów EDSS pacjenta. Dane dotyczące skuteczności leczenia uzyskano poprzez przeprowadzenie Bayesowskiej metaanalizy sieciowej (ang. NMA - *Network Meta-Analysis*) z uwzględnieniem badań RCT dla leków modyfikujących przebieg choroby, zidentyfikowanych w ramach systematycznego przeglądu literatury. Szczegółowe informacje dotyczące

metodologii metaanalizy sieciowej można znaleźć w analizie klinicznej kładrybiny w tabletkach (AKL MAVENCLAD® 2018).

Pokrótce, metaanaliza została przeprowadzona dla punktów końcowych związanych z efektywnością kliniczną porównywanych DMD, z użyciem modeli efektów stałych i efektów losowych. W modelu efektów stałych zakłada się, że każde badanie w sieci reprezentuje wspólny dla wszystkich badań efekt leczenia. Różnice pomiędzy badaniami spowodowane są błędami prób. W modelu efektów losowych, o efekcie leczenia reprezentowanym przez każde z badań zakłada się, że pochodzi z wspólnego rozkładu efektów leczenia. W tym modelu różnice pomiędzy badaniami mogą być konsekwencją zarówno błędu próby, jak i heterogeniczności (zróżnicowania) badań. Ustalone z góry rozkłady są użyte dla wszystkich parametrów w modelu.

Wybór pomiędzy modelem efektów losowych, a modelem efektów stałych był oparty na relatywnym dopasowaniu modeli do dostępnych danych. W tym celu użyto kryterium informacyjnego DIC (ang. *Deviance Information Criterion*).

W modelu istnieje możliwość przełączania się pomiędzy efektami stałymi i losowymi. W dalszej części raportu opisane są jednak wyłącznie dane wejściowe dla opcji preferowanej w analizie podstawowej (z niższą wartością DIC).

4.1.8.3.1.1 Liczba rzutów choroby

Związek leczenia DMD i redukcji częstości występowania rzutów choroby został dobrze udokumentowany w wielu badaniach klinicznych, w tym również w badaniu CLARITY.

Efekt leczenia na liczbę rzutów choroby był modelowany niezależnie od wpływu DMD na progresję niepełnosprawności. Częstość rzutów choroby dla poszczególnych DMD (\hat{R}_{DMD}) jest obliczana jako:

$$\hat{R}_{DMD} = \hat{R}_{BSC} * RR,$$

gdzie RR jest ilorazem częstości rzutów dla porównania DMD z placebo, a \hat{R}_{BSC} to roczna częstość rzutów w naturalnym przebiegu choroby (sekcja 4.1.8.2.1). Wskaźniki RR uzyskane w ramach NMA dla interwencji uwzględnionych w modelu, w populacji pacjentów z wysoką aktywnością choroby (HDA), przedstawia Tabela 19.

Tabela 19. Efektywność DMD względem placebo dla rocznych częstości rzutów w populacji HDA.

Lek (vs. placebo)	RR Średnia (95% CI)
Kladrybina w tabletkach	0,330 (0,228; 0,476)
Fumaran dimetylu	0,532 (0,394; 0,720)
IFNβ-1a (Rebif 44μg)	0,720 (0,535; 0,969)
IFNβ-1a (Avonex)	0,711 (0,446; 1,129)
IFNβ-1b (Betaferon/Extavia)	-
Octan glatirameru	0,724 (0,493; 1,064)
Peginterferonβ-1a	-
Teryflunomid	0,550 (0,386; 0,781)
Preferowany model efektów	Efekty stałe

Przykładowo, średnia liczba rzutów choroby w ramieniu BSC/placebo (model referencyjny) w pierwszym roku wynosiła 0,46/rok (zob. Rozdział 4.1.8.2.1). Przyjmując ryzyko względne (RR) wystąpienia rzutu w ramieniu kladrybiny w tabletkach vs placebo na poziomie 0,33 (Tabela 19), liczba rzutów w ramieniu kladrybiny w tabletkach w pierwszym roku modelu wynosiła $RR \times$ liczba rzutów w ramieniu referencyjnym = $0,46 \times 0,33 = 0,15$.

Ze względu na brak danych umożliwiających porównanie pośrednie z interferonem beta-1b oraz z peginterferonem beta-1a, skuteczność ww. interwencji przyjęto na poziomie innych interferonów (IFNβ-1a (Avonex), tj. $RR = 0,711$). Założenie to, choć obarczone niepewnością, jest poparte podobnym mechanizmem działania ww. leków oraz zbliżoną skutecznością interferonów beta-1a, interferonu beta-1b i peginterferonu beta-1a w metaanalizie sieciowej przeprowadzonej w szerszej populacji pacjentów (ITT/aktywny RRMS; szczegóły w AKL MAVENCLAD® 2018).

W analizie probabilistycznej przyjęto, że ciąg rozkładów log-normalnych najlepiej odpowiada rozkładowi RR dla rocznej częstości rzutów.

W modelu założono, że niezależnie od zastosowanego DMD, 66,4% rzutów choroby nie wymaga hospitalizacji. Odsetek ten zaczerpnięto z analizy post-hoc z dwóch osiowych badań fazy III dla teryflunomidu (TOWER i TEMSO), gdzie $n=141$ spośród 420 pacjentów z rzutem choroby (33,6%) wymagało hospitalizacji (Mäurer 2016). Odsetek ten przyjęto jako wspólny dla wszystkich interwencji,

gdyż nie istnieją wiarygodne przesłanki wskazujące na związek między zastosowanym DMD a częstością hospitalizacji w trakcie wystąpienia rzutu.

4.1.8.3.1.2 Progresja niepełnosprawności

Metodyka

Model posiada opcje wyboru dwóch punktów końcowych dotyczących progresji niepełnosprawności, w oparciu o które modelowany jest wpływ poszczególnych DMD na prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami EDSS:

- 3-miesięczna progresja niepełnosprawności wg EDSS, tj. udokumentowana progresja utrzymująca się podczas kolejnych wizyt w odstępie 3 miesięcy (CDP3M)
- 6-miesięczna progresja niepełnosprawności wg EDSS, tj. udokumentowana progresja utrzymująca się podczas kolejnych wizyt w odstępie 6 miesięcy (CDP6M)

Uwzględnione punkty końcowe są zgodne z ogólnie przyjętą praktyką dotyczącą badania progresji stanów EDSS w stwardnieniu rozsianym. Aby uznać pogorszenie się stanu pacjenta, progresja niepełnosprawności musi zostać potwierdzona na dwóch kolejnych wizytach, w odstępie 3- lub 6-miesięcy.

Opcją przyjętą w analizie podstawowej jest 6-miesięczna progresja niepełnosprawności (CDP6M). Wybór CDP6M jako podstawowego punktu końcowego jest zgodny z wytycznymi Europejskiej Agencji Leków (EMA 2012) dotyczącymi oceny klinicznej produktów medycznych w leczeniu stwardnienia rozsianego oraz rekomendacją NICE (TA320), które wskazują, że CDP6M jest bardziej wiarygodnym wskaźnikiem trwałej progresji niepełnosprawności, obarczonym mniejszą niepewnością niż CDP3M. Ocenę progresji choroby utrzymującą się przez co najmniej 6 miesięcy przyjęto także w modelu ekonomicznym kładrybiny w tabletkach ocenianym przez NICE, na podstawie którego wydano pozytywną rekomendację dotyczącą stosowania kładrybiny w tabletkach w Anglii i Walii (TA493).

Alternatywny punkt końcowy oceny progresji niepełnosprawności (CDP3M) testowano w ramach analizy wrażliwości. Definicja 3-miesięczna była stosowana rutynowo w starszych badaniach klinicznych, w związku z czym uwzględnienie CDP3M w metaanalizie sieciowej umożliwiło dostęp do szerszej bazy dowodowej, w szczególności możliwość porównania w NMA większej liczby komparatorów. Wyniki NMA dla obu punktów końcowych przedstawiono w kolejnym podrozdziale.

Wpływ leczenia na progresję niepełnosprawności jest wyrażony parametrem hazardu względnego, definiowanego jako:

$$\text{Hazard względny (HR)} = \frac{\text{Hazard dla interwencji}}{\text{Hazard dla placebo}}$$

i interpretowanego jako względne zmniejszenie ryzyka (hazardu) wystąpienia progresji niepełnosprawności wskutek zastosowania danej interwencji (DMD) zamiast placebo. Hazardy względne DMD vs placebo były używane w korekcie prawdopodobieństw przejść modelu referencyjnego (Rozdział 4.1.8.2.3) zgodnie z poniżej opisaną metodyką.

Krok pierwszy:

Dla każdego stanu EDSS w pierwszej podmacierzy obliczono łączne prawdopodobieństwo progresji niepełnosprawności (przejścia ze stanu EDSS x do stanu EDSS $>x$), przy użyciu wzoru:

$$\hat{P}_i = \sum_{j=i+1}^9 P_{ij},$$

gdzie $i < 9$. Dla stanu EDSS 9 nie jest możliwa progresja niepełnosprawności (stan EDSS 10 oznacza śmierć).

Krok drugi:

Łączne prawdopodobieństwo progresji niepełnosprawności jest następnie konwertowane na roczne ryzyko progresji.

$$\hat{R}_i = -\ln(1 - \hat{P}_i)$$

Krok trzeci:

Hazard względny (HR) jest wymnażany przez roczne ryzyko progresji w ramieniu BSC/placebo, a otrzymane ryzyko w ramieniu DMD jest następnie konwertowane ponownie na prawdopodobieństwo:

$$\hat{P}_i^{DMD} = 1 - e^{(-HR \cdot \hat{R}_i)}$$

Krok czwarty:

Łączne prawdopodobieństwo przejścia dla pacjentów leczonych DMD obliczone w kroku trzecim rozkłada się ponownie pomiędzy przejścia pomiędzy poszczególnymi stanami (EDSS $i+1$, $i+2$, itd.), zachowując przy tym proporcję z oryginalnej macierzy. Prawdopodobieństwo pozostania w tym samym stanie (tj. przejścia ze stanu EDSS i do EDSS i) przeskalowuje się w ten sposób, aby suma prawdopodobieństw w danym wierszu pozostała równa 1.

Metaanaliza sieciowa (NMA)

Wyniki meta-analizy sieciowej porównującej DMD z placebo są zaprezentowane w Tabeli 20. Przedstawiono wyniki z podziałem na definicję punktu końcowego opisaną wcześniej (CDP3M i CDP6M).

Tabela 20. Hazardy względne DMD vs. placebo dla tempa progresji niepełnosprawności (CDP) w populacji HDA.

Lek (vs. placebo)	3-miesięczna progresja Średnia (0.95CI)	6-miesięczna progresja Średnia (0.95CI)
Kładrybina w tabletkach	0,280 (0,148; 0,531)	0,180 (0,073; 0,426)
Fumaran dimetylu	0,650 (0,416; 1,015)	-
IFN β -1a (Rebif 44 μ g)	-	0,560 (0,368; 0,854)
IFN β -1a (Avonex)	-	-
IFN β -1b (Betaferon/Extavia)	-	-
Octan glatirameru	0,452 (0,222; 0,921)	-
Peginterferon β -1a	-	-
Teryflunomid	-	-
Preferowany model efektów	Efekty stałe	Efekty stałe

Ze względu na brak danych umożliwiających porównanie pośrednie kładrybiny w tabletkach z fumanem dimetylu, octanem glatirameru, IFN β -1a (Avonex), IFN β -1b, peginterferonem β -1a i teryflunomidem (ocena CDP6M; zob. Tabela 20), skuteczność ww. interwencji przyjęto na poziomie efektu interferonu beta-1a (Rebif 44 μ g; HR = 0,560). Podobnie, w analizie wrażliwości (CDP3M), skuteczność interferonów oraz teryflunomidu przyjęto na poziomie efektu octanu glatirameru (HR = 0,452). Założenie porównywalnej skuteczności leków z grupy B.29 jest obarczone niepewnością, jednak fakt wymiennego stosowania interferonów, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu i teryflunomidu w ramach programu lekowego B.29, bez określenia preferowanej opcji pierwszoliniowej

oraz sekwencji leczenia w programie, zdaje się potwierdzać, że nie istnieją jednoznaczne dowody na różnice w skuteczności komparatorów w rozważanej populacji.

4.1.8.3.1.3 Długookresowa utrata skuteczności

Podobnie jak w innych modelach dotyczących stosowania DMD w leczeniu stwardnienia rozsianego, w modelu ekonomicznym dla produktu MAVENCLAD® uwzględniono zjawisko utraty (wygasania) efektu leczenia w czasie, wynikające m.in. z mechanizmu działania poszczególnych leków (np. odnowa układu odpornościowego i inne czynniki związane z patogenezą MS po leczeniu kładrybiną i alemtuzumabem, wytworzenie długotrwałych przeciwciał przeciwko interferonowi beta).

Efekt spadku skuteczności odzwierciedla niepewność związaną z działaniem leków w długim horyzoncie czasowym. W symulacji zakłada się, że efekt ten jednakowo dotyka hamowania tempa progresji choroby, jak i zmniejszenia ilości rzutów choroby.

Spadek skuteczności uwzględnia się korygując względne hazardy zgodnie z poniższym równaniem.

$$HR_{adj} = (1 - (1 - HR) * W)$$

Gdzie HR_{adj} jest względnym hazardem po uwzględnieniu utraty skuteczności, HR – względnym hazardem leków względem placebo, a W – współczynnikiem wygasania efektu (gdzie $W=100\%$ oznacza całkowitą utratę efektu).

Przykładowo:

- Pierwotna skuteczność leku (przed utratą efektu) wynosi $HR = 0,6$,
- Współczynnik wygasania efektu został oszacowany na $W = 75\%$,
- $(1-HR) = 0,4$, tzn. 40% redukcja efektu (np. w zmniejszeniu częstości rzutów, progresji choroby) przy użyciu leku,
- $(1-HR)*W = 0,4 \times 75\% = 0,3$,
- Skuteczność leku po skorygowaniu o utratę efektu $HR_{adj} = 0,7$.

Zgodnie z opinią NICE przedstawioną w ramach rekomendacji dotyczącej zasadności finansowania kładrybiny w tabletkach w Anglii i Walii (TA493), uwzględnienie w modelu zjawiska utraty efektu klinicznego jest uzasadnione, przy czym z uwagi na brak dowodów wspierających założenie różnego tempa wygasania skuteczności dla poszczególnych DMD, zasadnym byłoby przyjęcie jednakowych założeń dotyczących utraty efektu dla wszystkich interwencji w modelu. W związku z powyższym, w

analizie podstawowej przyjęto wspólne dla wszystkich DMD założenie 25% utraty efektu po 2 latach i 50% po 5 latach leczenia. Analogiczne tempo utraty efektu przyjmowano we wcześniejszych analizach dla DMD ocenianych przez NICE (TA493) – zob. Tabela 21.

Tabela 21. Podsumowanie tempa utraty skuteczności leków w analizach składanych do NICE

Ocena technologii	Interwencja	Preferowane przez agencje tempo
TA254	Fingolimod	50% utraty efektu (tj. 50% zachowanego efektu) po 5 latach
TA303	Teryflunomid	25% utraty efektu (tj. 75% zachowanego efektu) po 2 latach 50% utraty efektu (tj. 50% zachowanego efektu) po 5 latach
TA312	Alemtuzumab	50% utraty efektu (tj. 50% zachowanego efektu) po 5 latach Dla alemtuzumabu rozpoczęcie utraty efektu po 3 lub 5 latach
TA320	Fumaran dimetylu	25% utraty efektu (tj. 75% zachowanego efektu) po 2 latach 50% utraty efektu (tj. 50% zachowanego efektu) po 5 latach
ID827	Daklizumab	25% utraty efektu (tj. 75% zachowanego efektu) po 2 latach 50% utraty efektu (tj. 50% zachowanego efektu) po 5 latach

W trzech z ostatnich pięciu raportów NICE preferowała przyjęcie 75% skuteczności w latach 3-5 oraz 50% w latach >5. Jest to preferowana opcja w modelu i zakłada się, że zachodzi ona dla wszystkich komparatorów.

W analizie wrażliwości testowano natomiast skrajnie konserwatywny scenariusz zakładający całkowitą utratę efektu po 6 latach leczenia kladrybiną (tj. poza horyzontem badań CLARITY/CLARITY EXT), przy zachowaniu częściowej skuteczności pozostałych leków w horyzoncie dożywotnym. Założenia obu uwzględnionych scenariuszy przedstawia Tabela 22.

Tabela 22. Utrzymywanie się efektu kladrybiny w tabletkach w czasie – scenariusze analizy podstawowej i AW.

Rok symulacji	Scenariusz podstawowy: Długotrwały efekt wspólny dla wszystkich interwencji	Scenariusz alternatywny (AW):	
		Całkowity zanik efektu kladrybiny w tabletkach po 6 roku	Całkowity zanik efektu kladrybiny w tabletkach po 6 roku
1	100%	100%	100%
2	100%	100%	100%
3	75%	100%	75%
4	75%	100%	75%
5	75%	66,6%	75%

Rok symulacji	Scenariusz podstawowy: Długotrwały efekt wspólny dla wszystkich interwencji	Scenariusz alternatywny (AW):	
		Całkowity zanik efektu kladrybiny w tabletkach po 6 roku	Całkowity zanik efektu kladrybiny w tabletkach po 6 roku
6	50%	33,3%	50%
>6	50%	0%	50%

Przedstawione współczynniki należy interpretować jako % zachowanego pierwotnego efektu interwencji (tj. 100% - pełny efekt, 0% - całkowita utrata skuteczności).

4.1.8.3.1.4 Śmiertelność

Z powodu braku twardych dowodów na zmniejszenie śmiertelności przez DMD u pacjentów chorych na stwardnienie rozsiane, zdecydowano się przyjąć w analizie podstawowej takie same prawdopodobieństwa śmierci jak w modelu referencyjnym.

W analizie podstawowej standaryzowane wskaźniki umieralności (Rozdział 4.1.8.2.4) nie zależą od stanu EDSS pacjenta, dzięki czemu unika się również sytuacji w której DMD wpływałby pośrednio na śmiertelność poprzez spowolnienie progresji niepełnosprawności. Biorąc pod uwagę wyższą skuteczność kladrybiny w tabletkach względem komparatorów (zob. Rozdział 4.1.8.3.1), założenie to należy uznać za konserwatywne.

4.1.8.3.2 Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych

Model uwzględnia wystąpienie dwóch kategorii zdarzeń niepożądanych:

- Nietolerancja leku związana z drogą podania (np. w przypadku zastrzyku domięśniowego),
- Wystąpienie u pacjenta rzadkiego, poważnego zdarzenia niepożądanego.

Problemy z tolerancją są symulowane w każdym rocznym cyklu modelu, w którym pacjenci otrzymują aktywne leczenie DMD. Ustalony koszt i spadki użyteczności są naliczane u kohorty pacjentów, zgodnie z prawdopodobieństwem występowania poszczególnych zdarzeń. Na potrzeby modelu zakłada się, że wystąpienie poważnych zdarzeń niepożądanych następuje jednokrotnie na początku symulacji.

Dane dotyczące prawdopodobieństw pochodzą z modelu globalnego, w którym wyszukiwano badania dotyczące wystąpień zdarzeń w każdej z interwencji, a następnie jeżeli liczba odnalezionych badań na to pozwalała, przeprowadzano metaanalizę sieciową, w której otrzymywano ilorazy szans wystąpienia AEs dla poszczególnych DMD względem placebo. Jeżeli ilość badań była niewystarczająca do przeprowadzenia metaanalizy sieciowej, użyto zsumowanych odsetków z ramion leczenia w

odnalezionych RCT. Szczegółowe wyniki analizy są dostępne w arkuszu „Clinical - treatment persist” modelu elektronicznego dołączonego do wniosku.

Roczne prawdopodobieństwa zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie ekonomicznej przedstawia Tabela 23.

Wystąpienie AEs skutkuje obniżeniem użyteczności (Rozdział 4.1.9.5) oraz naliczeniem kosztów leczenia tego zdarzenia niepożądanego (Rozdział 4.1.10.6).

Tabela 23. Roczne prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych w modelu.

Lek	Wydarzenia występujące w każdym cyklu modelu			Wydarzenia naliczane jednokrotnie na początku symulacji							
	Reakcja w miejscu infuzji ¹⁾	Reakcja w miejscu iniekcji	Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)	Infekcje ciężkie	Obrzęk płamki ²⁾	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Nadwrażliwość na lek	Zaburzenia związane z tarczycą	Objawy grypopodobne	Nowotwór złośliwy	ITP ¹⁾
Kladrybina w tabletkach	-	-	0%	2,8%	0%	24,5%	0%	5,1%	1,3%	0,6%	-
Fumaran dimetylu	-	-	0,001%	2,1%	0%	35,2%	0%	1,2%	1,2%	0,6%	-
IFNβ-1a (Rebif 44μg)	-	75,7%	0%	0,7%	0%	21%	1,2%	2,6%	6,4%	0,6%	-
IFNβ-1a (Avonex)	-	27,1%	0%	3%	0%	26,4%	1,2%	1,7%	7,8%	0,6%	-
IFNβ-1b (Betaferon/Extavia)	-	66,2%	0%	2%	0%	22,8%	5,2%	4,7%	8,4%	0,6%	-
Octan glatirameru	-	55,9%	0%	1,6%	0%	18,6%	11,7%	1,2%	0,7%	0,6%	-
Peginterferonβ-1a	-	83,8%	0%	0,7%	0%	22,8%	1,2%	1,2%	6,7%	0,6%	-
Teryflunomid	-	-	0%	2%	0%	39,4%	0%	1,2%	0,1%	0,6%	-

¹⁾ Zdarzenia występowały dla Alemtuzumabu i Natalizumabu, które nie są komparatorami w niniejszej analizie;

²⁾ Zdarzenie występowało dla Fingolimodu, który nie jest komparatorem w niniejszej analizie.

4.1.8.3.3 Prawdopodobieństwo zakończenia aktywnego leczenia

W modelu przyjęto, że prawdopodobieństwo przerwania leczenia przez pacjenta jest niezależne od jego stanu EDSS i modeluje się je jako stałe w czasie.

Na potrzeby analizy podstawowej przeprowadzono metaanalizę sieciową na 23 badaniach RCT zidentyfikowanych w ramach wykonanego przeglądu systematycznego; metodykę NMA przedstawiono w *AKL MAVENCLAD® 2018*. W analizie wrażliwości jest dostępny scenariusz alternatywny, w którym zamiast metaanalizy sieciowej użyto uśrednionych prawdopodobieństw z połączonych ramion leczenia dla poszczególnych DMD z dostępnych RCT. Metaanalizę sieciową przyjęto za scenariusz podstawowy, gdyż używa ona ilorazu szans, co pozwala na zredukowanie efektu heterogeniczności badań. Prostsza metoda, tj. zebranie całkowitych bezwzględnych danych jest nieefektywna w przypadku dużej heterogeniczności badań i w związku z tym zalecana jest tylko do analizy wrażliwości.

Niezależnie od wybranego scenariusza, za prawdopodobieństwo przerwania leczenia kładrybiną przyjęto wartość uzyskaną przez zsumowanie danych z badań. Takie postępowanie jest spowodowane chęcią uniknięcia przeszacowania ilości przerwań leczenia, jako że w przypadku kładrybiny w tabletkach nietolerancja może wystąpić tylko pomiędzy pierwszym i drugim cyklem leczenia. Użycie danych z ramienia placebo, skumulowanych w czasie 2-3 lat (przeciętny czas trwania badań klinicznych) mogłoby doprowadzić do dużego przeszacowania w tym przypadku.

Model posiada możliwość uwzględnienia zmienności prawdopodobieństwa w czasie z podziałem na trzy okresy: 0-2 lat od rozpoczęcia leczenia, 3-9 lat oraz ≥ 10 od rozpoczęcia. Z racji braku danych długookresowych nie zdecydowano się jednak na użycie tej opcji w żadnym ze scenariuszy, pozostając przy założeniu stałych prawdopodobieństw przerwania leczenia w czasie (poza kładrybiną, w przypadku której przerwanie leczenia dotyczy wyłącznie okresu między 1 a 2 cyklem).

Poniżej w Tabeli 24 przedstawiono dane użyte w dwóch dostępnych scenariuszach.

Tabela 24. Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia.

Lek	Scenariusz podstawowy Metaanaliza sieciowa Średnia (0.975CI)	Analiza wrażliwości Zsumowane dane bezwzględne Średnia
Kładrybina w tabletkach	4,75% ¹ (-)	4,75%
Fumaran dimetylu	8,98% (5,66%-13,24%)	15,85%
IFN β -1a (Rebif 44 μ g)	14,46% (9,15%-22,26%)	8,60%

MAVENCLAD®
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego o dużej aktywności choroby

Lek	Scenariusz podstawowy Metaanaliza sieciowa Średnia (0.975CI)	Analiza wrażliwości Zsumowane dane bezwzględne Średnia
IFNβ-1a (Avonex)	11,07% (5,72%-19,63%)	10,66%
IFNβ-1b (Betaferon/Extavia)	7,89% (4,85%-12,42%)	4,77%
Octan glatirameru	9,67% (6,86%-13,94%)	8,67%
Peginterferonβ-1a	14,46% ² (9,15%-22,26%)	8,60% ²
Teryflunomid	10,55% (7,30%-15,09%)	13,92%

¹⁾ Użyto wartości z zsumowanych danych bezwzględnych; ²⁾ Ze względu na brak danych z NMA, założono taką samą wartość jak dla IFNβ-1a (Rebif 44μg).

W analizie podstawowej uwzględniono wyniki NMA uzyskane przy użyciu modelu efektów losowych, co wynikało z niższej wartości kryterium informacyjnego DIC dla tego modelu w porównaniu z modelem efektów stałych.

Poza naliczaniem cyklicznie prawdopodobieństwem przerwania leczenia, pacjenci w modelu kończą terapię DMD w przypadku osiągnięcia wartości EDSS co najmniej 6 (tj. przejścia do jednego ze stanów EDSS ≥6). Założenie to jest zgodne z aktualnie obowiązującymi kryteriami wyłączenia dla leków z programu B.29, wskazującymi że leczenie powinno zostać przerwane gdy stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej 5 (w trakcie remisji) (MZ 26/04/2018).

4.1.9 Użyteczności stanów zdrowia

4.1.9.1 Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia

Do wyszukiwania wartości użyteczności do modelu ekonomicznego zastosowano strategię opartą na źródłach wtórnych i wartościach użyteczności stanów zdrowia uzyskanych metodami pośrednimi (1a), stanowiącą preferowane podejście do wyszukiwania wartości użyteczności do modelu ekonomicznego (AOTMiT 2016). W tym celu przeprowadzono przegląd systematyczny użyteczności, dostarczający wiarygodnych informacji o jakości życia w wyróżnionych w modelu stanach zdrowotnych związanych z przebiegiem stwardnienia rozsianego.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 wyszukiwanie pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzono w następujących etapach:

- wyszukiwanie abstraktów w bazach publikacji medycznych;
- analiza streszczeń, tytułów abstraktów;

- analiza pełnych tekstów publikacji wraz z przeszukiwaniem referencji.

Wyszukiwanie przeprowadzono w bazie informacji medycznych Medline przez PubMed, dnia 12 czerwca 2018 r.

Wyszukiwanie użyteczności zostało przeprowadzone w oparciu o skonstruowaną strategią wyszukiwania charakteryzującą się wysoką czułością, co zapewniło odnalezienie wiarygodnych publikacji. Nie zastosowano ograniczeń dotyczących daty publikacji. Uwzględniono publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim, hiszpańskim, włoskim i francuskim. Poszukiwano w pierwszej kolejności użyteczności wyznaczonych w oparciu o kwestionariusz EQ-5D; użyteczności wyznaczone z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D są zalecane przez polskie wytyczne (AOTMiT 2016).

Tabelę zawierającą wyszukiwane hasła oraz wyniki dla poszczególnych kwerend przedstawiono poniżej.

Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie Medline przez PubMed; użyteczności w wyróżnionych w modelu stanach związanych z przebiegiem stwardnienia rozsianego

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
1	"multiple sclerosis"[all]	74 420
2	euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR "eq5d"[tiab] OR "eq 5d"[tiab]	8 244
3	#1 AND #2	109
4	euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR "eq5d"[tiab] OR "eq 5d"[tiab] OR utility[tiab]	176 220
5	Poland OR Polish	322 881
6	#1 AND #4 AND #5	10
7	#3 OR #6	114

Data wyszukiwania 12.06.2018 r.

Dodatkowo przeszukano zasoby internetu z wykorzystaniem wyszukiwarki internetowej google.com, wykorzystując kombinację słów kluczowych „multiple sclerosis”, „EDSS” i „EQ-5D”.

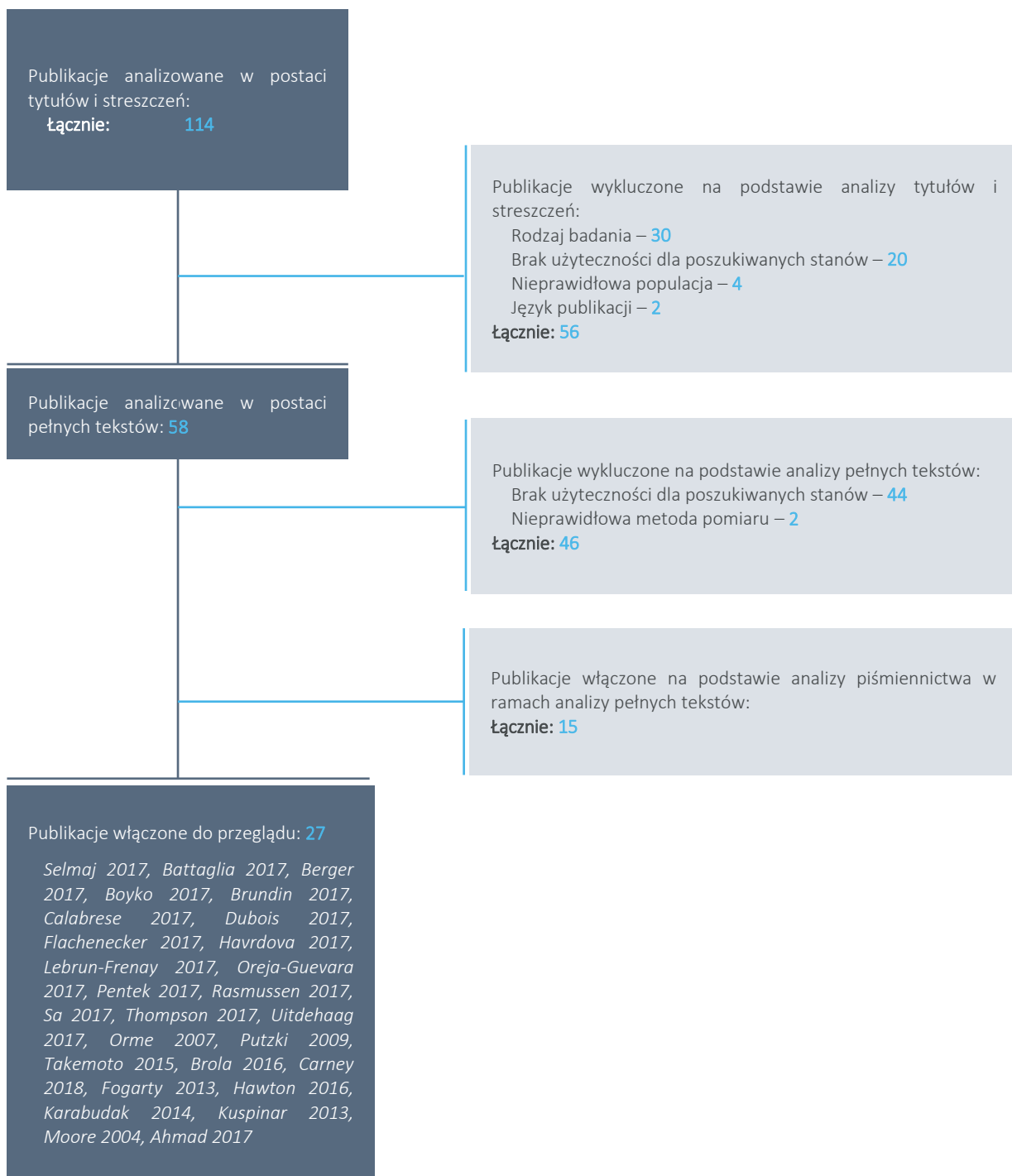
Przyjęto, że do analizy zostaną włączone publikacje przedstawiające pierwotne badania użyteczności związane ze stwardnieniem rozsianym, przedstawione dla stanów zdrowia zależnych od EDSS. Dodatkowo poszukiwano oszacowań utraty użyteczności związanej z wystąpieniem rzutu choroby. Tabela 26 przedstawia kryteria wykluczenia.

Tabela 26. Kryteria wykluczenia w ramach wyszukiwania użyteczności w wyróżnionych w modelu stanach związanych z przebiegiem stwardnienia rozsianego

Powód wykluczenia	Opis powodu wykluczenia
Duplikat	Publikacje będące duplikatami (identyczne publikacje odnalezione w różnych bazach)
Rodzaj badania/analizy	Publikacje nieprzedstawiające wyników pomiaru użyteczności w stwardnieniu rozsianym
Wskazanie kliniczne	Wskazanie inne niż stwardnienie rozsiane
Interwencja	Nie zawężono wyszukiwania względem technologii medycznej
Narzędzie pomiaru użyteczności	Inne niż kwestionariusz EQ-5D
Język publikacji	Inny niż angielski, niemiecki, francuski, hiszpański i włoski
Poszukiwane użyteczności	Brak użyteczności zależnych od stopnia niepełnosprawności wg EDSS oraz utraty użyteczności z powodu rzutu choroby

Wykres 5 przedstawia liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 5. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności w wyróżnionych w modelu stanach związanych z przebiegiem stwardnienia rozsianego.



W toku przeprowadzonego przeglądu systematycznego baz publikacji medycznych odnaleziono 113 rekordów potencjalnie zawierających użyteczności w stwardnieniu rozsianym. Analizie pełnych tekstów poddano 58 publikacji, z których 12 ostatecznie włączono do wyników przeglądu (*Selmaj 2017, Orme 2007, Putzki 2009, Takemoto 2015, Broła 2016, Carney 2018, Fogarty 2013, Hawton 2016, Karabudak*

2014, Kuspinar 2013, Moore 2004, Ahmad 2017). W ramach przeglądu piśmiennictwa analizowanych publikacji, odnaleziono dodatkowo publikacje opisujące wyniki najnowszego retrospektywnego badania przekrojowego, którego celem była ocena kosztów i konsekwencji zdrowotnych stwardnienia rozsianego w Europie (wyniki z polskiej części projektu przedstawiono w odnalezionej w bazie Pubmed publikacji *Selmaj 2017*), dla pozostałych piętnastu państw uczestniczących w projekcie (*Battaglia 2017, Berger 2017, Boyko 2017, Brundin 2017, Calabrese 2017, Dubois 2017, Flachenecker 2017, Havrdova 2017, Lebrun-Frenay 2017, Oreja-Guevara 2017, Pentek 2017, Rasmussen 2017, Sa 2017, Thompson 2017, Uitdehaag 2017*). Ostatecznie do przeglądu włączono 27 badań użyteczności stanów zdrowia w stwardnieniu rozsianym. Tabela 27 zestawia podstawowe informacje o metodyce i wynikach badań przedstawiających użyteczności u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Tabela 27. Zestawienie podstawowych informacji o publikacjach przedstawiających użyteczności EQ-5D u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Publikacja	Kraj	Charakterystyka metodyki gromadzenia danych	Populacja	Liczba pacjentów	Wartości użyteczności		
					EDSS	Użyteczność (taryfa UK)	Użyteczność (taryfa PL)
<i>Selmaj 2017</i>	Polska	Retrospektywne badanie przekrojowe	Stwardnienie rozsiane	411	0	0,849	0,927
					1	0,771	0,880
					2	0,674	0,819
					3	0,563	0,738
					4	0,590	0,758
					5	0,499	0,670
					6	0,478	0,667
					7	0,399	0,616
					8	0,061	0,327
					9	-0,221	0,030
<i>Battaglia 2017</i>	Włochy	Retrospektywne badanie przekrojowe	Stwardnienie rozsiane	1010	0	0,862	0,923
					1	0,786	0,882
					2	0,699	0,836
					3	0,582	0,777
					4	0,609	0,783
					5	0,550	0,755
					6	0,491	0,718
					7	0,287	0,579
					8	0,082	0,310
					9	-0,114	0,040
<i>Berger 2017</i>	Austria	Retrospektywne badanie przekrojowe	Stwardnienie rozsiane	516	0	0,887	
					1	0,829	
					2	0,751	
					3	0,706	
					4	0,666	
					5	0,540	
					6	0,606	
					7	0,371	
					8	0,194	
					9	-0,303	

Publikacja	Kraj	Charakterystyka metodyki gromadzenia danych	Populacja	Liczba pacjentów	Wartości użyteczności		
					EDSS	Użyteczność (taryfa UK)	
<i>Boyko 2017</i>	Rosja	Retrospektywne badanie przekrojowe	Stwardnienie rozsiane	208	0	0,913	
					1	0,825	
					2	0,727	
					3	0,634	
					4	0,633	
					5	0,386	
					6	0,438	
					7	0,324	
					8	-0,483	
					9	-0,594	
<i>Brundin 2017</i>	Szwecja	Retrospektywne badanie przekrojowe	Stwardnienie rozsiane	1864	0	0,909	0,935
					1	0,789	0,889
					2	0,716	0,852
					3	0,688	0,818
					4	0,600	0,763
					5	0,575	0,751
					6	0,550	0,742
					7	0,436	0,693
					8	0,028	0,604
					9	-0,261	0,511
<i>Calabrese 2017</i>	Szwajcaria	Retrospektywne badanie przekrojowe	Stwardnienie rozsiane	721	0	0,918	
					1	0,835	
					2	0,746	
					3	0,641	
					4	0,643	
					5	0,640	
					6	0,619	
					7	0,494	
					8	0,283	
					9	-0,075	

Publikacja	Kraj	Charakterystyka metodyki gromadzenia danych	Populacja	Liczba pacjentów	Wartości użyteczności		
					EDSS	Użyteczność (taryfa UK)	Użyteczność (taryfa BL [VAS])
<i>Dubois 2017</i>	Belgia	Retrospektywne badanie przekrojowe	Stwardnienie rozsiane	1856	0	0,862	0,764
					1	0,752	0,693
					2	0,687	0,642
					3	0,607	0,576
					4	0,535	0,516
					5	0,508	0,492
					6	0,442	0,438
					7	0,341	0,363
					8	0,092	0,198
					9	-0,237	0,044
<i>Flachenecker 2017</i>	Niemcy	Retrospektywne badanie przekrojowe	Stwardnienie rozsiane	5475	0	0,922	0,974
					1	0,852	0,939
					2	0,748	0,872
					3	0,676	0,806
					4	0,637	0,770
					5	0,591	0,728
					6	0,555	0,695
					7	0,393	0,554
					8	0,146	0,321
					9	-0,237	0,012
<i>Havrdova 2017</i>	Czechy	Retrospektywne badanie przekrojowe	Stwardnienie rozsiane	747	0	0,959	
					1	0,836	
					2	0,728	
					3	0,694	
					4	0,628	
					5	0,556	
					6	0,462	
					7	0,313	
					8	0,093	
					9	-0,221	

Publikacja	Kraj	Charakterystyka metodyki gromadzenia danych	Populacja	Liczba pacjentów	Wartości użyteczności		
					EDSS	Użyteczność (taryfa UK)	Użyteczność (taryfa FR)
<i>Lebrun-Frenay 2017</i>	Francja	Retrospektywne badanie przekrojowe	Stwardnienie rozsiane	491	0	0,896	0,924
					1	0,760	0,806
					2	0,709	0,735
					3	0,632	0,647
					4	0,586	0,521
					5	0,555	0,473
					6	0,437	0,335
					7	0,419	0,261
					8	0,231	0,169
					9	b/d	b/d
<i>Oreja-Guevara 2017</i>	Hiszpania	Retrospektywne badanie przekrojowe	Stwardnienie rozsiane	462	0	0,927	0,953
					1	0,822	0,874
					2	0,698	0,756
					3	0,639	0,679
					4	0,536	0,569
					5	0,546	0,521
					6	0,457	0,480
					7	0,344	0,317
					8	0,111	0,022
					9	b/d	b/d
<i>Pentek 2017</i>	Węgry	Retrospektywne badanie przekrojowe	Stwardnienie rozsiane	521	0	0,853	
					1	0,712	
					2	0,677	
					3	0,599	
					4	0,524	
					5	0,517	
					6	0,436	
					7	0,254	
					8	0,017	
					9	-0,318	

Publikacja	Kraj	Charakterystyka metodyki gromadzenia danych	Populacja	Liczba pacjentów	Wartości użyteczności		
					EDSS	Użyteczność (taryfa UK)	Użyteczność (taryfa DEN)
<i>Rasmussen 2017</i>	Dania	Retrospektywne badanie przekrojowe	Stwardnienie rozsiane	830	0	0,878	0,895
					1	0,804	0,827
					2	0,774	0,798
					3	0,689	0,743
					4	0,619	0,702
					5	0,646	0,700
					6	0,597	0,685
					7	0,509	0,666
					8	0,237	0,563
					9	-0,195	0,324
<i>Sa 2017</i>	Portugalia	Retrospektywne badanie przekrojowe	Stwardnienie rozsiane	535	0	0,926	0,895
					1	0,837	0,762
					2	0,702	0,606
					3	0,661	0,513
					4	0,535	0,389
					5	0,611	0,436
					6	0,588	0,401
					7	0,321	0,200
					8	0,162	-0,004
					9	-0,069	-0,387
<i>Thompson 2017</i>	Wielka Brytania	Retrospektywne badanie przekrojowe	Stwardnienie rozsiane	779	0	0,898	
					1	0,787	
					2	0,695	
					3	0,573	
					4	0,605	
					5	0,569	
					6	0,480	
					7	0,373	
					8	0,157	
					9	-0,111	

Publikacja	Kraj	Charakterystyka metodyki gromadzenia danych	Populacja	Liczba pacjentów	Wartości użyteczności		
					EDSS	Użyteczność (taryfa UK)	Użyteczność (taryfa NL)
<i>Uitdehaag 2017</i>	Holandia	Retrospektywne badanie przekrojowe	Stwardnienie rozsiane	382	0	0,908	0,930
					1	0,826	0,858
					2	0,748	0,782
					3	0,625	0,673
					4	0,624	0,696
					5	0,624	0,690
					6	0,572	0,651
					7	0,429	0,528
					8	0,170	0,359
					9	-0,254	0,041
<i>Orme 2007</i>	Wielka Brytania	Badanie przekrojowe	Stwardnienie rozsiane	2048	0	Użyteczność (taryfa UK)	
					1	0,870	0,799
					2	0,705	0,705
					3	0,574	0,574
					4	0,610	0,610
					5	0,518	0,518
					6	0,460	0,460
					7	0,297	0,297
					8	-0,049	-0,049
					9	-0,195	-0,195
					Utrata użyteczności z powodu nawrotu: -0,071		
<i>Putzki 2009</i>	Niemcy	Prospektywne badanie obserwacyjne	RRMS	619	0	Użyteczność (taryfa GER)	
					1	0,87	0,84
					2	0,77	0,77
					3	-0,68	-0,68
					4	0,65	0,65
					5	0,59	0,59
					6	0,51	0,51
					≥7	0,35	0,35
					Utrata użyteczności z powodu nawrotu: -0,08		
<i>Takemoto 2015</i>	Brazylia	Badanie przekrojowe	Stwardnienie rozsiane	210	0-3	Użyteczność (taryfa UK)	
					4-6	0,731	0,492
					7-9	0,299	0,299

Publikacja	Kraj	Charakterystyka metodyki gromadzenia danych	Populacja	Liczba pacjentów	Wartości użyteczności		
					EDSS	Użyteczność (taryfa PL)	
<i>Brola 2016</i>	Polska	Obserwacyjne badanie przekrojowe	Stwardnienie rozsiane	2385	EDSS	Użyteczność (taryfa PL)	
					0-3	0,79	
					4-9	0,58	
<i>Carney 2018</i>	Irlandia	Retrospektywne badanie przekrojowe	Stwardnienie rozsiane	541	EDSS	Użyteczność (taryfa UK)	
					0-3	0,718	
					4-6	0,492	
					7-9	-0,027	
<i>Fogarty 2013</i>	Irlandia	Badanie przekrojowe	Stwardnienie rozsiane	214	EDSS	Użyteczność (taryfa UK)	
					0	0,88	
					1	0,80	
					2	0,75	
					3	0,67	
					4	0,61	
					5	0,54	
					6	0,46	
					7	0,31	
					8	-0,09	
9	-0,22						
<i>Hawton 2016</i>	Wielka Brytania	Prospektywne badanie podłużne	Stwardnienie rozsiane (dostępne też wyniki dla subpopulacji RRMS)	565 (RRMS: 194)	EDSS	Użyteczność (taryfa UK)	Użyteczność (subpopulacja RRMS)
					0	0,846	0,897
					1	0,762	0,763
					2	0,711	0,719
					3	0,608	0,523
					4	0,609	0,596
					5	0,531	0,438
					6	0,496	0,502
					7	0,392	b/d
					8	0,025	b/d
9	b/d	b/d					
					Utrata użyteczności z powodu nawrotu: -0,076		
<i>Karabudak 2014</i>	Turcja	Retrospektywne badanie przekrojowe	Stwardnienie rozsiane	295	EDSS	Użyteczność (taryfa UK)	
					0-3	0,73	
					4-6	0,52	
					7-9	0,05	
<i>Kuspinar 2013</i>	Kanada	Badanie przekrojowe	Stwardnienie rozsiane	189	EDSS	Użyteczność (taryfa UK)	
					0-2	0,747	
					2-5	0,633	

Publikacja	Kraj	Charakterystyka metodyki gromadzenia danych	Populacja	Liczba pacjentów	Wartości użyteczności	
					6-9	0,487
					EDSS	Użyteczność (taryfa UK)
Moore 2004	Kanada	Badanie przekrojowe	Stwardnienie rozsiane	114	0-2	b/d
					3-6	0,74
					7-9	0,59
					EDSS	Użyteczność ¹ (taryfa UK)
Ahmad 2017	Australia	Retrospektywne badanie przekrojowe	Stwardnienie rozsiane	2022	0-3	0,614
					4-6	0,506
					7-9	0,404

¹Mapowane z kwestionariusza WHOQOL-100 na EQ-5D;

We wszystkich włączonych badaniach przedstawiono użyteczności dla stanów zależnych od EDSS, przy czym w kilku badaniach uwzględniano szersze kategorie niepełnosprawności obejmujące zakresy EDSS (łagodny, umiarkowany i ciężki). Dane dotyczące wpływu wystąpienia rzutu choroby na użyteczność odnaleziono w trzech publikacjach (*Orme 2007, Putzki 2009, Hawton 2016*); przedstawione oszacowania były wysoce spójne.

4.1.9.2 Użyteczności na podstawie badań CLARITY oraz CLARITY EXT

Oprócz danych pochodzących z systematycznego przeglądu literatury, w wykorzystanym modelu ekonomicznym dostępne były dodatkowo użyteczności stanów wg EDSS wyznaczone na podstawie danych zebranych w badaniach CLARITY oraz CLARITY EXT. Analiza danych pozwoliła na stwierdzenie, że użyteczności nie różnią się znacząco pomiędzy subgroupami pacjentów (w tym HDA) ani też pomiędzy ramionami leczenia, a zależą jedynie od stopnia niepełnosprawności EDSS pacjentów. W związku z tym, w celu redukcji niepewności analizy, dane dotyczące różnych populacji oraz z różnych ramion leczenia zostały zebrane razem. Przedstawia je Tabela 28.

Tabela 28. Zebrane statystyki dotyczące użyteczności z badań CLARITY

Stan EDSS	Średnia użyteczność	Błąd standardowy	Liczba pomiarów
0	0,906	0,026	20
1	0,845	0,046	24
2	0,804	0,012	221
3	0,701	0,012	171

Stan EDSS	Średnia użyteczność	Błąd standardowy	Liczba pomiarów
4	0,655	0,013	167
5	0,565	0,026	62
≥6	-	-	32

Ze względu na kryteria włączenia i charakterystykę pacjentów w badaniu *CLARITY*, wiarygodne oszacowania użyteczności dla stopni niepełnosprawności EDSS 6 i większej nie były dostępne.

4.1.9.3 Użyteczności stanów zdrowia wg EDSS – wartości przyjęte w modelu ekonomicznym

Spośród badań włączonych do wykonanego przeglądu systematycznego (zob. Tabela 27), jako podstawowe źródło danych wartości użyteczności do modelu ekonomicznego przyjęto badanie *Selmaj 2017*. Wybór badania *Selmaj 2017* wynikał z następujących przesłanek:

- Badanie przeprowadzono w dużej (n = 411) populacji polskich pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Liczebność populacji dla każdego poziomu EDSS była wystarczająca do przeprowadzenia wiarygodnej oceny związku między HRQoL a stopniem niepełnosprawności.

Charakterystyka badanej populacji była porównywalna z charakterystyką modelowanej kohorty (średni wiek: 39,7 lat; odsetek kobiet: 73,5%; por. Tabela 10); ponadto u większości (64%) pacjentów w badaniu *Selmaj 2017* występowała postać RRMS choroby.

- Pomiar użyteczności w badaniu przeprowadzono za pomocą kwestionariusza EQ-5D, tj. metody preferowanej w wytycznych *AOTMiT 2016*
- Stany zdrowotne uwzględnione w badaniu pokrywały się ściśle ze stanami zdefiniowanymi w modelu (10 poziomów niepełnosprawności wg EDSS w zakresie 0-9)

Użyteczności przedstawione w badaniu uwzględniały preferencje społeczeństwa polskiego (polskiego zestawu użyteczności stanów zdrowia; ang. *value set*, pochodzących z badania *Golicki 2010*). Użyteczności uwzględniające polskie taryfy użyteczności były również dostępne w badaniu *Brola 2016*, jednak w badaniu tym przedstawiono użyteczności wyłącznie dla dwóch szerokich kategorii niepełnosprawności (łagodna: EDSS 0-3,5 i umiarkowana/ciężka: EDSS ≥4,0). Uwzględnienie oszacowań z badania *Brola 2016* w modelu prowadziłoby zatem do istotnej utraty informacji odnośnie wpływu niepełnosprawności na użyteczność w obrębie ww. kategorii (np. między stanami EDSS 4 i 9).

W badaniu *Selmaj 2017* przedstawiono dwa zestawy użyteczności stanów zdrowia, z uwzględnieniem polskich oraz brytyjskich zestawów użyteczności, przy czym uwzględnienie taryf brytyjskich miało przede wszystkim na celu zapewnienie porównywalności uzyskanych wyników z wynikami z innych krajów uczestniczących w badaniu (badanie *Selmaj 2017* stanowiło część ogolnoeuropejskiego projektu, którego celem była ocena kosztów i konsekwencji zdrowotnych stwardnienia rozsianego w Europie; wyniki zbiorcze z 16 krajów uczestniczących w badaniu przedstawiono w publikacji *Kobelt 2017*). Biorąc pod uwagę perspektywę niniejszej analizy, w analizie podstawowej przyjęto zestaw użyteczności dla polskich taryf.

W ramach analizy wrażliwości testowano następujące, alternatywne zestawy użyteczności:

- użyteczności polskie (*Selmaj 2017*) wyznaczone z zastosowaniem taryf brytyjskich,
- użyteczności pochodzące z innych wiarygodnych badań włączonych do PS (*Hawton 2016 + Orme 2007* dla stanu EDSS 9,0),
- użyteczności pochodzące z innych wiarygodnych badań włączonych do PS (*Orme 2007*)
- użyteczności pochodzące z badania *CLARITY* (dla stanów EDSS od 0-5; zob. Tabela 28), uzupełnione o użyteczności z badania *Selmaj 2017* (wariant z brytyjskim *value set* w celu zapewnienia spójności z zestawem użyteczności *UK value set* z *CLARITY*).

Zestawienie użyteczności przyjętych w analizie podstawowej oraz w wariantach AW zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 29. Zestawienie użyteczności stanów zdrowia w analizie podstawowej i w wariantach AW.

Stan EDSS	Analiza podstawowa (<i>Selmaj 2017</i> , polski <i>value set</i>)	AW 1 (<i>Selmaj 2017</i> , UK <i>value set</i>)	AW 2 (<i>Hawton 2016</i>)	AW 3 (<i>Orme 2007</i>)	AW 4 (<i>CLARITY + Selmaj 2017</i>)
0	0,927	0,849	0,846	0,870	0,906
1	0,880	0,771	0,762	0,799	0,845
2	0,819	0,674	0,711	0,705	0,804
3	0,738	0,563	0,608	0,574	0,701
4	0,758	0,590	0,609	0,610	0,655
5	0,670	0,499	0,531	0,518	0,565
6	0,667	0,478	0,496	0,460	0,478
7	0,616	0,399	0,392	0,297	0,399

Stan EDSS	Analiza podstawowa (Selmaj 2017, polski value set)	AW 1 (Selmaj 2017, UK value set)	AW 2 (Hawton 2016)	AW 3 (Orme 2007)	AW 4 (CLARITY + Selmaj 2017)
8	0,327	0,061	0,025	-0,049	0,061
9	0,030	-0,221	-0,195	-0,195	-0,221

Użyteczności stanów zdrowia naliczano w każdym cyklu zgodnie z rozkładem modelowanej kohorty w poszczególnych stanach EDSS. Ponadto w modelu uwzględniano oddzielnie redukcję (utrata) użyteczności w wyniku wystąpienia zdarzeń klinicznych niezależnych od stopnia niepełnosprawności: rzutów choroby oraz zdarzeń niepożądanych towarzyszących leczeniu DMD. Użyteczności te omówiono w kolejnych podrozdziałach analizy.

4.1.9.4 Wpływ rzutu choroby na użyteczności

W postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego wystąpienie rzutu choroby wiąże się z chwilowym pogorszeniem stanu zdrowia pacjenta. W celu uwzględnienia wpływu tego zjawiska na użyteczności, w modelu następuje redukcja użyteczności pacjenta na czas trwania rzutu.

W ramach wykonanego przeglądu systematycznego zidentyfikowano trzy źródła oszacowań utraty użyteczności z powodu rzutu choroby (Orme 2007, Putzki 2009, Hawton 2016). Odnalezione wartości *disutility* były spójne i zawierały się w zakresie 0,07-0,08. W analizie podstawowej wykorzystano oszacowanie przedstawione w badaniu Orme 2007. Za Orme 2007 przyjęto ponadto, że taka sama redukcja następuje zarówno w przypadku hospitalizacji jak i przy jej braku.

Tabela 30. Redukcja użyteczności i QALY związana z rzutem choroby

Zdarzenie	Czas trwania (dni)	Utrata użyteczności (Orme 2007)	Utrata QALY / 1 epizod *
Rzut choroby wymagający hospitalizacji	34,41	-0,071	-0,007
Rzut choroby niewymagający hospitalizacji	38,64		-0,008

* obliczane jako: utrata użyteczności (-0,071) × czas trwania epizodu (34,41 lub 38,64 dni) / 365,25 dni.

Szacowana utrata QALY w wyniku wystąpienia pojedynczego rzutu u pacjenta wynosi około 0,01.

4.1.9.5 Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych

W badaniach włączonych do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia nie odnaleziono danych dotyczących użyteczności dla zdarzeń niepożądanych w przebiegu leczenia stwardnienia

rozszianego. Na potrzeby modelu globalnego przeprowadzono dodatkowe przeszukanie literatury, obejmujące m.in. analizy oceniane przez NICE dla innych DMD, na podstawie którego dokonano oszacowań użyteczności związanych z AE oraz czasu trwania zdarzeń, w którym naliczono utratę QALY.

Podsumowanie przyjętych wartości wraz ze wskazaniem źródeł danych, przedstawia Tabela 31.

Tabela 31. Oszacowanie obniżenia użyteczności wynikającego z wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie niepożądane	Czas trwania zdarzenia (dni)	Źródło	Obniżenie użyteczności	Źródło	Wpływ na QALY
Reakcja w miejscu infuzji	5	Zgłoszenie Alemtuzumabu dla NICE	-0,011	Przyjęto jak dla reakcji w miejscu iniekcji	-0,0002
	365,25				-0,0110
	182,625				-0,0055
Reakcja w miejscu iniekcji	52	Założenie: zdarzenie trwa jeden dzień, częstość zależy od dawkowania (od 1/miesiąc do 1/dzień)	-0,011	Boye 2011	-0,0016
	28				-0,0008
	13				-0,0004
Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)	93,1	Założenie: średnie leczenie sterydami przeciwko syndromowi odbudowy układu odpornościowego związanego z PML trwa 13,3 tygodni	-0,200	Zgłoszenie Alemtuzumabu dla NICE	-0,0510
Infekcje ciężkie	14	Założenie	-0,190	Shingler 2015	-0,0073
Obrzęk płamki	84	Zgłoszenie Alemtuzumabu dla NICE	-0,040	Zgłoszenie Alemtuzumabu dla NICE	-0,0092
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	8	Phillips 2015	-0,240	Shingler 2015	-0,0053
Nadwrażliwość na lek	7	Zgłoszenie Alemtuzumabu dla NICE	-1,000	Zgłoszenie Alemtuzumabu dla NICE	-0,0192
Zaburzenia związane z tarczycą	365,25	Zgłoszenie Alemtuzumabu dla NICE	-0,110	Zgłoszenie Alemtuzumabu dla NICE	-0,1100
Objawy grypopodobne	7	Założenie	-0,210	Jak przy leczeniu wirusowego zapalenia wątroby	-0,0040
Nowotwór złośliwy	365,25	Założenie	-0,116	Trogdon 2016	-0,1160
ITP	28	Zgłoszenie Alemtuzumabu dla NICE	-0,90	Zgłoszenie Alemtuzumabu dla NICE	-0,0069

4.1.9.6 Utrata użyteczności opiekunów (AW)

W analizie podstawowej nie uwzględniono strat użyteczności opiekunów osób chorych, gdyż podejście to wydaje się wykraczać poza główną perspektywę uwzględnioną w analizie (pacjent / płatnik publiczny). Wariant analizy z uwzględnieniem użyteczności opiekunów przetestowano jednak w ramach analizy wrażliwości. Wpływ stwardnienia rozsianego na użyteczności opiekunów pacjentów został zaczerpnięty z obserwacyjnego badania przekrojowego *Acaster 2013*, w którym porównywano użyteczności 200 opiekunów osób chorych na stwardnienie rozsiane z 200-osobową grupą kontrolną. Badanie raportuje dane z podziałem na stany PDDS (ang. *patient determined steps state*). Mierzona wielkość jest różnicą pomiędzy średnią użytecznością opiekuna a użytecznością osoby z grupy kontrolnej.

Tabela 32. Różnica między średnimi użytecznościami pomiędzy opiekunami a grupą kontrolną ze względu na stan PDDS

Stan PDDS	Średnia różnica	Błąd standardowy
0-1	-0,002	0,053
2-3	-0,045	0,057
4	-0,142	0,062
5	-0,160	0,055
6	-0,173	0,054
7	-0,030	0,038
8	-0,095	0,075

Wraz ze wzrostem stanów PDDS z 0 do 6 obserwuje się monotoniczny spadek użyteczności opiekunów. W stanach 7 oraz 8 następuje jednak poprawa. Autorzy badania sugerują, że może to być związane z większym wsparciem otrzymywanym przez pacjentów, które zmniejsza nakład pracy opiekuna. Ze względu na wysoką zbieżność definicji obu skal założono, że stany PDDS z dobrym przybliżeniem odpowiadają analogicznym stanom EDSS.

4.1.10 Analiza kosztów

W modelu ekonomicznym uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków modyfikujących przebieg choroby (DMD);
- koszty podania lub wydania leków;

4.1.10.2 Koszt jednostkowy komparatorów

Koszty jednostkowe leków refundowanych w ramach programu lekowego B.29 przyjęto w oparciu o dane dotyczące liczby zrefundowanych opakowań oraz kwoty refundacji leków, publikowane przez NFZ w formie komunikatów DGL. Szczegółowe dane NFZ za okres ostatnich dostępnych 12 miesięcy (marzec 2017 – luty 2018 r.) przedstawiono w załączniku (zobacz Rozdział 7.2, Tabela 85). W analizie wrażliwości, koszty jednostkowe komparatorów przyjęto na poziomie aktualnych cen urzędowych, zgodnie z limitami finansowania poszczególnych produktów leczniczych w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia (MZ 26/04/2018). W poniższej tabeli przedstawiono koszty jednostkowe obliczone w obu wariantach.

Tabela 34. Koszty jednostkowe komparatorów.

Substancja czynna	Jednostka substancji czynnej	Cena za jednostkę – Analiza podstawowa (wg DGL NFZ; efektywna)	Cena za jednostkę – AW (wg Obw. MZ; urzędowa)
fumaran dimetylu	1 kapsułka (120 / 240 mg)	38,5888 zł	91,2651 zł
octan glatirameru	1 mg	3,8363 zł	5,3156 zł
interferon beta-1a (produkt leczniczy Avonex) ¹	1 mcg	16,6530 zł	29,7675 zł
interferon beta-1a (produkt leczniczy Rebif) ¹	1 mcg	4,7681 zł	8,0564 zł
interferon beta-1b	1 zestaw (a 250 mcg)	131,9636 zł	208,0580 zł
peginterferon beta-1a	1 mcg	7,9937 zł	15,0028 zł
teryflunomid	1 mg	4,8600 zł	8,4652 zł

Poniżej (Tabela 35) przedstawiono podstawowe oszacowanie rocznej kwoty refundacji za leki stanowiące komparatory dla wnioskowanej interwencji, refundowane w ramach programu lekowego B.29, w przeliczeniu na jednego pacjenta. Dawkowanie przyjęto w oparciu o charakterystyki produktów leczniczych oraz opisy programów lekowych w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Tabela 35. Oszacowanie rocznej kwoty refundacji za leki refundowane w ramach programu lekowego B.29, w przeliczeniu na jednego pacjenta.

Program lekowy	Substancja	Jednostka	Kwota refundacji za jednostkę ²	Dawkowanie	Roczna kwota refundacji
	fumaran dimetylu	kaps.	38,5888 zł	Pierwsze 7 dni terapii: 120 mg (1 kaps.) /dzień Po 7. dniu: 240 mg (2 kaps.) /dzień (ChPL Tecfidera)	28 189,09 zł
	octan glatirameru	Mg	3,8363 zł	Dawka: 20 mg/dobę (ChPL Copaxone 20 mg) Dawka 40 mg: 3 × 40 mg / tydzień (ChPL Copaxone 40 mg)	24 232,78 zł ³
Program lekowy B.29. (MZ B.29)	interferon beta-1a (produkt leczniczy Avonex) ¹	Mcg	16,6530 zł	30 mcg / tydzień (ChPL Avonex)	26 067,86 zł
	interferon beta-1a (produkt leczniczy Rebif) ¹	Mcg	4,7681 zł	3 × 44 mcg /tydzień (ChPL Rebif)	32 840,49 zł
	interferon beta-1b	Zestaw (250 Mcg)	131,9636 zł	1 zest. 250 mcg / 2 dni (ChPL Betaferon)	24 099,86 zł
	peginterferon beta-1a	Mcg	7,9937 zł	125 mcg / 2 tygodnie (ChPL Plegridy)	26 068,81 zł
	teryflunomid	Mg	4,8600 zł	14 mg / dobę (ChPL Aubagio)	24 851,61 zł

¹ Avonex: proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; Rebif: roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

² W oparciu o dane NFZ dotyczące liczby zrefundowanych opakowań.

³ Obliczono średni koszt roczny ważony liczbą zrefundowanych jednostek produktów leczniczych Copaxone 20 mg, Remurel oraz Copaxone 40 mg (zob. Rozdział 7.2, Tabela 85)

Roczne kwoty refundacji leków stosowanych w programie lekowym B.29, stanowiących technologie opcjonalne względem kladrybiny w tabletkach w rozważanym wskazaniu, w przeliczeniu na jednego pacjenta, wynoszą:

- fumaran dimetylu: 28 189,09 zł;
- interferon beta-1a (Rebif 44): 32 840,49 zł;
- interferon beta-1a (Avonex): 26 067,86 zł;
- interferon beta-1b: 24 099,86 zł;
- octan glatirameru: 24 232,78 zł;
- peginterferon beta-1a: 26 068,81 zł;
- teryflunomid: 24 851,61 zł.

Leczenie z zastosowaniem komparatorów jest ciągłe, co oznacza, że koszty leczenia były naliczane w dowolnym cyklu modelu, aż do zakończenia terapii z powodu osiągnięcia progowej wartości EDSS, zakończenia leczenia z innych przyczyn lub zgonu.

4.1.10.3 Koszt jednostkowy monitorowania w ramach programów lekowych leczenia stwardnienia rozsianego

Koszt jednostkowy monitorowania leczenia w ramach programów lekowych B.29 (komparatory) i B.46 (wnioskowana interwencja) przyjęto w oparciu o Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych (NFZ 44/2018/DGL/2).

Tabela 36. Koszt roczny monitorowania leczenia w ramach programów lekowych B.29 i B.46, w przeliczeniu na jednego pacjenta.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny	Uwagi
5.08.08.0000036	Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego	1 297,92 zł	Rozliczane proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia pacjenta w programie: - rozliczane jednorazowo raz w roku proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia pacjenta w programie
5.08.08.0000053	Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego	1 297,92 zł	lub - rozliczane w częściach wykonanych nie więcej niż do kwoty określonej (suma części ryczałtu wykazywanych w ciągu roku daje nie więcej niż 1).

Tabela sporządzona w oparciu o Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych (NFZ 44/2018/DGL/2).

Roczny koszt diagnostyki w programach lekowych leczenia stwardnienia rozsianego wynosi 1 297,92 zł.

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

W przypadku leczenia kladrybiną w tabletkach badania przy kwalifikacji obejmują (PL kladrybina 2018):

[REDACTED]

W ramach badań przy kwalifikacji do leczenia oraz inicjacji terapii natalizumabem, fingolimodem oraz alemtuzumabem wymagana jest większa liczba świadczeń, m.in. dodatkowo wymagane są następujące badania (MZ B.46, MZ B.29):

- w przypadku terapii fingolimodem: konsultacje kardiologiczna, okulistyczna i dermatologiczna, badanie EKG;
- w przypadku terapii natalizumabem: wykonanie testu na obecność przeciwciał anti-JCV, badanie funkcji nerek i wątroby;
- w przypadku terapii alemtuzumabem: konsultacja specjalisty do spraw chorób zakaźnych lub specjalisty chorób płuc.

W przypadku leczenia kladrybiną w tabletkach monitorowanie w ramach programu lekowego obejmuje (PL kladrybina 2018):

[REDACTED]

oraz jedno badanie MRI (w. 3. roku; ewentualne następne badanie MRI będzie wchodzić w skład kwalifikacji do kolejnej terapii).

Tabela 37 przedstawia koszt jednostkowy monitorowania po zakończeniu leczenia aktywnego w ramach programu lekowego.

Tabela 37. Koszt jednostkowy monitorowania po zakończeniu leczenia aktywnego w ramach programu lekowego.

Rok terapii	Liczba wizyt ambulatoryjnych	Świadczenie obejmujące wizytę ambulatoryjną	Koszt wizyt ambulatoryjnych	Liczba badań MRI	Świadczenie obejmujące MRI	Koszt badań MRI	Łączny roczny koszt
3.	1	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	121,00 zł ¹	1	MR badanie głowy bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	605,00 zł ²	726,00 zł
4.	1	5.30.00.00000131		0	5.03.00.00000782		121,00 zł

¹ Załącznik nr 2 (KATALOG ZAKRESÓW AMBULATORYJNYCH ŚWIADCZEŃ DIAGNOSTYCZNYCH KOSZTOCHŁONNYCH (ASDK)) do zarządzenia nr 62/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 26 lipca 2017 r.

² Załącznik nr 4 (Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych) do zarządzenia nr 62/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 26 lipca 2017 r.

Oszacowano, że koszt monitorowania w 3. i 4. roku od rozpoczęcia leczenia kładrybiną w tabletkach wynosi, odpowiednio 726 zł i 121 zł.

4.1.10.5 Koszt jednostkowy podania leków w ramach programów lekowych leczenia stwardnienia rozsianego

Tryb podania lub wydania leku (wizyta ambulatoryjna / hospitalizacja) przyjęto w oparciu o wcześniejsze analizy ekonomiczne oraz analizy wpływu na budżet dotyczące leków finansowanych aktualnie w programach lekowych B.29 i B.46. Wycenę jednostkową wizyty zaczerpnięto z Katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe (NFZ 44/2018/DGL/1).

Produkt leczniczy MAVENCLAD® w tabletkach przyjmowany jest doustnie. Przyjęto, że pacjentowi jednorazowo wydawana jest liczba tabletek zapewniająca jeden cykl terapii (pacjent stosuje lek przez dwa cykle – pierwszy w pierwszym roku i drugi w drugim roku terapii; każdy cykl składa się z dwóch tygodni terapii).

Ponadto przy podaniu interferonu beta-1a s.c. (Rebif) należy zastosować premedykację – w celu zmniejszenia objawów grypopodobnych związanych z podaniem produktu leczniczego Rebif zalecane jest podanie przeciwgorączkowego leku przeciwbólowego przed wykonaniem wstrzyknięcia i dodatkowo 24 godziny po każdym wstrzyknięciu (ChPL Rebif). Generalnie, przeciwgorączkowy lek

MAVENCLAD®
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

przeciwbólowy nie jest znaczącym wydatkiem (koszt jednej tabletki może nie przekraczać 1 zł²⁾, w związku z czym kosztu tego nie uwzględniono w niniejszej analizie.

Poniżej (Tabela 38) przedstawiono oszacowanie rocznego kosztu podania leków w ramach programów lekowych leczenia stwardnienia rozsianego, w przeliczeniu na jednego pacjenta. Przyjęto, że wszystkie świadczenia związane z monitorowaniem stanu pacjenta wliczane są w roczny ryczałt związany z diagnostyką i monitorowaniem.

²⁾ Na przykładzie produktu leczniczego APAP. Dostęp online <https://bazalekow.mp.pl/lek/68040,Apap-tabletki>, data dostępu 18.04.2018 r.

Tabela 38. Oszacowanie rocznego kosztu podania leków i premedykacji w ramach programów lekowych leczenia stwardnienia rozsianego, w przeliczeniu na jednego pacjenta.

Program lekowy	Substancja	Założenie dotyczące trybu podania lub wydania leku	Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Koszt jednostkowy świadczenia	Liczba świadczeń / rok	Roczny koszt podania
Program lekowy B.29. (MZ B.29)	fumaran dimetylu	Lek w postaci kapsułek, przyjmowany doustnie. Przyjęto, że pacjent przyjmuje lek samodzielnie (<i>Tecfidera AWA 2014, Tysabri BIA 2016</i>); przyjęto, że wydanie leku ma miejsce co 8 tygodni (~ 2 miesiące)	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym z wykonaniem programu	5.08.07.0000004	108,16 zł	6,52 wizyt (365,25 dni / (2*28 dni))	705,45 zł
	octan glatirameru					6,52 wizyt	705,45 zł
	interferon beta-1a	Przyjęto, że pacjent przyjmuje lek samodzielnie (<i>Tecfidera AWA 2014, Tysabri BIA 2016</i>); przyjęto, że wydanie leku ma miejsce co 8 tygodni (~ 2 miesiące)	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym z wykonaniem programu	5.08.07.0000004	108,16 zł	6,52 wizyt	705,45 zł
	interferon beta-1b					6,52 wizyt	705,45 zł
	peginterferon beta-1a					6,52 wizyt	705,45 zł
	teryflunomid	Lek w tabletkach, przyjmowany doustnie. Przyjęto, że pacjent przyjmuje lek samodzielnie (analogicznie jak fumaran dimetylu); przyjęto, że wydanie leku ma miejsce co 8 tygodni (~ 2 miesiące)	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym z wykonaniem programu	5.08.07.0000004	108,16 zł	6,52 wizyt	705,45 zł
Wnioskowany program lekowy	kladrybina, tabletki	Lek w tabletkach, przyjmowany doustnie. Przyjęto, że pacjentowi jednorazowo wydawana jest liczba tabletek zapewniająca jeden cykl terapii (pacjent stosuje lek przez dwa cykle, każdy cykl składa się z dwóch tygodni terapii)	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym z wykonaniem programu	5.08.07.0000004	108,16 zł	1 wizyta	108,16 zł

4.1.10.6 Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Tabela 39 przedstawia oszacowanie kosztów jednostkowych leczenia zdarzeń niepożądanych. Źródłem danych o kosztach jednostkowych były wyceny świadczeń z katalogów ambulatoryjnych i szpitalnych NFZ, inne analizy ekonomiczne dotyczące farmakoterapii stwardnienia rozsianego w Polsce, oraz założenia własne. Przedstawione koszty są ponoszone w całości przez płatnika publicznego, a zatem są jednakowe dla każdej perspektywy przyjętej w analizie.

Tabela 39. Koszt leczenia jednego epizodu zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie	Założenie odnośnie świadczeń związanych z leczeniem zdarzenia niepożądanego	Koszt jednostkowy świadczenia
Reakcja w miejscu infuzji	Leczenie wchodzi w skład hospitalizacji lub wizyty ambulatoryjnej związanej z podaniem leku.	0,00 zł
Reakcja w miejscu iniekcji	Leczenie wchodzi w skład hospitalizacji lub wizyty ambulatoryjnej związanej z podaniem leku.	0,00 zł
Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)	<i>Tysabri BIA 2016</i>	11 548,55 zł
Infekcje ciężkie	D37F- Inne choroby układu oddechowego <66r.ż.; https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=7v5TvXqG5-c%3d , data dostępu 16.04.2018 r.	1 806,63 zł
Obrzęk płamki	2 x "W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu" (Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych; NFZ 4/2017/62/DSOZ)	130,00 zł
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	F46- Choroby jamy brzusznej; https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=2yIOV35yrMA%3d , data dostępu 16.04.2018 r.	1 668,70 zł
Nadwrażliwość na lek	2 x "W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu" (Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych; NFZ 4/2017/62/DSOZ)	130,00 zł
Zaburzenia związane z tarczycą	K47- Choroby tarczycy; https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=QGIPu9tHiz4%3d , data dostępu 16.04.2018 r.	1 476,45 zł
Objawy grypopodobne	2 x "W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu" (Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych; NFZ 4/2017/62/DSOZ)	130,00 zł
Nowotwór złośliwy	J47- Duże guzy skóry; https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=uAqultd80fw%3d , data dostępu 16.04.2018 r. Wybór grupy JGP uzasadniony faktem, że rak skóry był najczęściej raportowanym nowotworem złośliwym w programie oceny kładrybiny w tabletkach (szczegóły, zob. AKL MAVENCLAD® 2018)	2 041,61 zł

Zdarzenie	Założenie odnośnie świadczeń związanych z leczeniem zdarzenia niepożądanego	Koszt jednostkowy świadczenia
ITP. (Pierwotna małopłytkowość immunologiczna)	Przyjęto średnią wartość hospitalizacji według statystyk JGP za 2016 rok (https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx):	
	S05 (liczba hospitalizacji: 14 832; średnia wartość hospitalizacji: 4 767,08 zł)	
	S06 liczba hospitalizacji: 23 943; średnia wartość hospitalizacji: 1 672,57 zł)	2 137,80 zł
	S07 (liczba hospitalizacji: 17 197; średnia wartość hospitalizacji: 517,84 zł), ważoną liczbą hospitalizacji	

Koszty zdarzeń niepożądanych naliczono u odsetka pacjentów, u których wystąpiły poszczególne epizody podczas stosowania porównywanych interwencji (szczegóły: Rozdział 4.1.8.3.2).

4.1.10.7 Koszty przebiegu naturalnego choroby

Poza kosztami związanymi ze stosowaniem leków modyfikujących przebieg choroby, w modelu uwzględniono inne koszty związane z chorobą, obejmujące m.in. koszty leczenia objawowego (inne leki, hospitalizacje, wizyty, konsultacje, badania diagnostyczne), koszty opieki nieformalnej oraz koszty utraconej produktywności chorych. Koszty te wprowadzono w modelu oddzielnie dla każdego stanu zdrowotnego co jest uzasadnione udowodnionym dodatkowym związkiem między stopniem niepełnosprawności wg EDSS a kosztem choroby (m.in. *Kobelt 2006*).

Koszty związane z postępowaniem choroby w warunkach polskich zaczerpnięto z badania *Selmaj 2017*. Jest to jedno z szesnastu badań przeprowadzonych w różnych krajach Europy, których celem było zebranie danych dotyczących kosztów choroby, jakości życia oraz zużycia zasobów związanych z przebiegiem stwardnienia rozsianego. W polskiej części badania wzięło udział 411 pacjentów ze zdiagnozowanym stwardnieniem rozsianym, zarejestrowanych w Polskim Towarzystwie Stwardnienia Rozsianego oraz Fundacji NeuroPozytywni. W ocenie kosztów stwardnienia przyjęto perspektywę społeczną; w szczególności, bezpośrednie koszty medyczne odzwierciedlały łączne wydatki płatnika publicznego i pacjenta.

Badanie *Selmaj 2017* uznano za najwłaściwsze źródło danych, gdyż cechowało się aktualnością (dane kosztowe przedstawione w badaniu pochodzą z 2015 roku), dużą liczebnością badanej populacji, szerokim spektrum uwzględnionych kosztów oraz dostępnością wyników w podziale na stopnie niepełnosprawności wg EDSS. Jedynym ograniczeniem badania jest brak wyróżnienia udziału wydatków płatnika publicznego oraz pacjentów w łącznych bezpośrednich kosztach medycznych. W związku z

powyższym w analizie przyjęto założenie, że wydatki z obu perspektyw będą jednakowe, co jest równoważne założeniu, że całość wydatków związanych z leczeniem ponosi płatnik publiczny. Założenie to, choć upraszczające, jest poparte wynikami wcześniejszej analizy kosztów stwardnienia rozsianego w Polsce, przeprowadzonej w oparciu o zużycie zasobów w Czechach (*Szurto 2014*), zgodnie z którą udział płatnika publicznego w łącznych bezpośrednich kosztach medycznych wyniósł 98% (5 607€ z 5 714€).

Tabela 40 przedstawia oryginalne dane pochodzące z *Selmaj 2017*, przedstawiające stan na 2015 rok, na których oparty się dalsze obliczenia dotyczące kosztów choroby. W analizie nie uwzględniono kosztów leków modyfikujących przebieg choroby, gdyż koszty te są naliczane w modelu oddzielnie (zob. Rozdziały 4.1.10.1 - 4.1.10.2).

Tabela 40. Całkowite średnie roczne koszty na pacjenta, podzielone według zaawansowania choroby (w PLN; koszty na 2015 r.)

Koszt	EDSS 0-3 Średnia (SD)	EDSS 4-6 Średnia (SD)	EDSS 7-9 Średnia (SD)
Bezpośrednie koszty medyczne			
Hospitalizacja	1 817 (5 228)	4 494 (8 092)	4 335 (9 338)
Jednodniowe przyjęcia	1 716 (3 522)	1 689 (6 398)	683 (2 552)
Konsultacje	867 (1 660)	1 018 (1 549)	996 (1 730)
Diagnostyka	1 267 (1 670)	710 (1 402)	361 (832)
Leki (inne niż DMT)	1 652 (3 591)	4 046 (8 141)	2 447 (4 477)
Bezpośrednie koszty niemedyce			
Świadczenia socjalne	211 (1 870)	558 (2 036)	3 450 (12 967)
Inwestycje	365 (1 610)	1 401 (3 202)	2 978 (4 612)
Opieka nieformalna	2 017 (6 070)	5 939 (9 221)	19 447 (17 187)
Koszty pośrednie			
Krótkotrwała nieobecność w pracy (np. urlop chorobowy)	1 258 (4 251)	498 (2 229)	0 (0)
Długotrwała nieobecność w pracy (np. wczesna emerytura)	4 792 (15 348)	23 061 (27 892)	41 064 (26 098)
Razem			
Suma	15 962	43 405	75 791

Zgodnie z przewidywaniami, całkowite (bezpośrednie i pośrednie) koszty choroby są najmniejsze u pacjentów z niskim stopniem niepełnosprawności (15 962 PLN/rok), a największe u pacjentów z bardzo zaawansowaną chorobą (75 791 PLN/rok).

Przyjmując, że dane przedstawione w badaniu odzwierciedlają stan na 2015 rok, przedstawione koszty zaktualizowano o skumulowany indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) w kategorii „Zdrowie” w latach 2016-2017, wynoszący 1,003904.

Po dostosowaniu kosztów, z badania wyselekcjonowano kategorie kosztów odpowiadające perspektywom przyjętym w analizie:

- Z perspektywy płatnika publicznego (PPP) oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców (PPP+P) uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne
- Z perspektywy społecznej uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, bezpośrednie koszty niemedyczne oraz koszty pośrednie (zob. także Tabela 33).

Strukturę kosztów uwzględnioną z każdej z perspektyw przedstawia Tabela 41 oraz Tabela 42.

Tabela 41. Koszty uwzględnione w analizie z perspektywy płatnika publicznego (+ świadczeniobiorcy).

Koszt	EDSS 0-3 Średnia (SD)	EDSS 4-6 Średnia (SD)	EDSS 7-9 Średnia (SD)
Bezpośrednie koszty medyczne, w tym:	7 348	12 004	8 856
Hospitalizacja	1 824 (5 248)	4 512 (8 124)	4 352 (9 374)
Jednodniowe przyjęcia	1 723 (3 536)	1 696 (6 423)	686 (2 562)
Konsultacje	870 (1 666)	1 022 (1 555)	1 000 (1 737)
Diagnostyka	1 272 (1 677)	713 (1 407)	362 (835)
Leki (inne niż DMT)	1 658 (3 605)	4 062 (8 173)	2 457 (4 494)

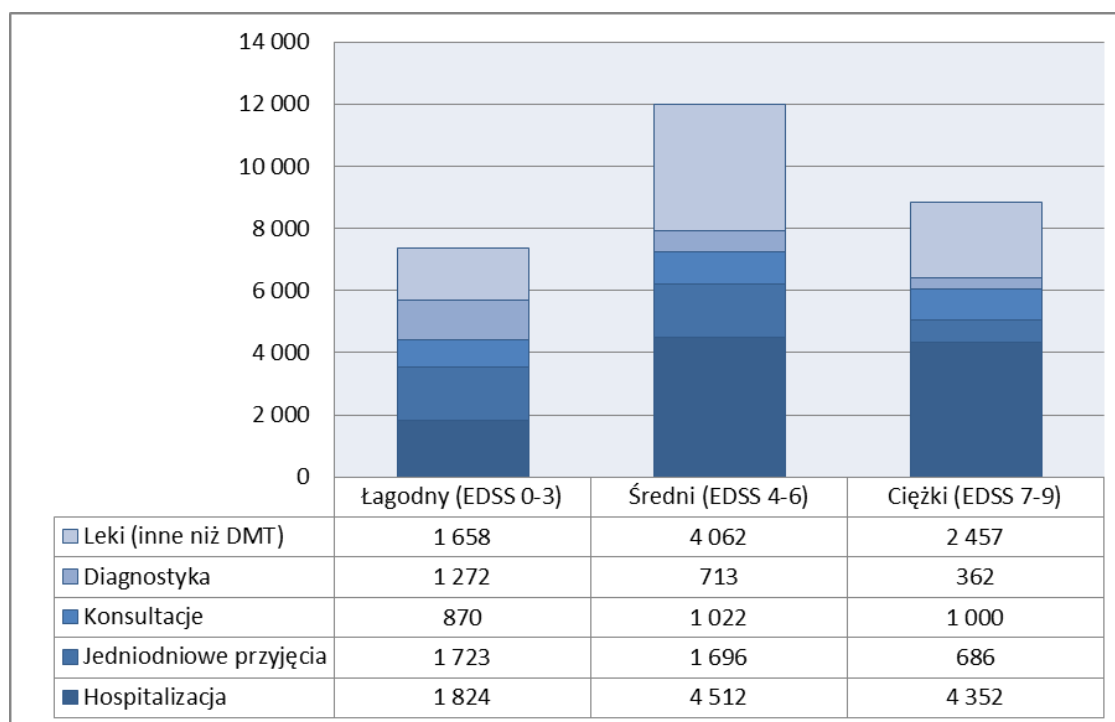
Tabela 42. Koszty uwzględnione w analizie z perspektywy społecznej.

Koszt	EDSS 0-3 Średnia (SD)	EDSS 4-6 Średnia (SD)	EDSS 7-9 Średnia (SD)
Bezpośrednie koszty medyczne, w tym:	7 348	12 004	8 856
Hospitalizacja	1 824 (5 248)	4 512 (8 124)	4 352 (9 374)
Jednodniowe przyjęcia	1 723 (3 536)	1 696 (6 423)	686 (2 562)

Koszt	EDSS 0-3 Średnia (SD)	EDSS 4-6 Średnia (SD)	EDSS 7-9 Średnia (SD)
Konsultacje	870 (1 666)	1 022 (1 555)	1 000 (1 737)
Diagnostyka	1 272 (1 677)	713 (1 407)	362 (835)
Leki (inne niż DMT)	1 658 (3 605)	4 062 (8 173)	2 457 (4 494)
Bezpośrednie koszty niemedyczne, w tym:	2 602	7 928	26 006
Świadczenia socjalne	212 (1 877)	560 (2 044)	3 463 (13 018)
Inwestycje	366 (1 616)	1 406 (3 215)	2 990 (4 630)
Opieka nieformalna	2 025 (6 094)	5 962 (9 257)	19 553 (17 254)
Koszty pośrednie, w tym:	6 074	23 651	41 224
Krótkotrwała nieobecność w pracy (np. urlop chorobowy)	1 263 (4 268)	500 (2 238)	0 (0)
Długotrwała nieobecność w pracy (np. wczesna emerytura)	4 811 (15 408)	23 151 (28 001)	41 224 (26 200)
Suma	16 023	43 582	76 087

Szczegółowy udział poszczególnych kategorii w całkowitym bezpośrednim koszcie medycznym (bez uwzględnienia kosztów DMD) przedstawia Wykres 6.

Wykres 6. Struktura bezpośrednich kosztów medycznych z perspektywy płatnika (na podst. Selmaj 2017).



Podsumowując, w analizie podstawowej przyjęto koszty roczne stwardnienia rozsianego (nieobejmujące kosztów związanych ze stosowaniem leków modyfikujących przebieg choroby) w wysokości:

- z perspektywy płatnika publicznego oraz ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorców: 7 348 zł w stanach EDSS 0-3, 12 004 zł w stanach EDSS 4-6 oraz 8 856 zł w stanach EDSS 7-9;
- z perspektywy społecznej: 16 023 zł w stanach EDSS 0-3, 43 582 zł w stanach EDSS 4-6 oraz 76 087 zł w stanach EDSS 7-9.

W analizie z perspektywy społecznej, koszty pośrednie utraconej produktywności naliczono u pacjentów w wieku produkcyjnym, tj. do momentu osiągnięcia przez kohortę modelu wieku 61,7 lat, odpowiadającego średniemu wiekowi emerytalnemu w Polsce obliczonemu w oparciu o strukturę płci pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (zob. Tabela 10), przy założeniu wieku emerytalnego 60 lat dla kobiet i 65 lat dla mężczyzn.

W analizie wrażliwości testowano koszty pochodzące z innej odnalezionej analizy kosztów stwardnienia rozsianego w Polsce (Szmurło 2014), skorygowane o skumulowany indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) w kategorii „Zdrowie” w latach 2013-2017 (wynoszący 1,043474567). Analogicznie jak w analizie podstawowej, spośród kosztów uwzględnionych w publikacji pominięto

koszty DMD, gdyż są one uwzględniane w modelu oddzielnie (a zatem ich uwzględnienie wiązałoby się z podwójnym naliczaniem tych samych kosztów w modelu). Zaktualizowane na bieżący rok koszty na podstawie *Szmarło 2014* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 43. Roczny koszt wg EDSS w AW (na podstawie *Szmarło 2014*).

Perspektywa	Koszt roczny [zł]									
	EDSS 0	EDSS 1	EDSS 2	EDSS 3	EDSS 4	EDSS 5	EDSS 6	EDSS 7	EDSS 8	EDSS 9
Perspektywa płatnika / płatnika + pacjenta:	2 054	2 503	2 807	3 341	4 415	3 547	6 460	17 776	25 092	33 178
Perspektywa społeczna	6 443	10 281	17 742	33 777	45 157	48 712	55 258	80 114	92 153	114 618

4.1.10.8 Koszt wystąpienia rzutu choroby

Koszt wystąpienia rzutu choroby oszacowano również na podstawie badania *Selmaj 2017*. W badaniu wyniósł on 3 943 PLN. Wyznaczono go jako średnią 3-miesięczną różnicę kosztów całkowitych między grupą pacjentów, u których nastąpił rzut choroby oraz grupy, u której takowego w danym okresie nie odnotowano.

Podobnie jak w przypadku kosztów administracji czy monitorowania leków, uwzględniono skumulowany indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) w kategorii „Zdrowie” w latach 2016-2017, wynoszący 1,003904. Po aktualizacji koszt pojedynczego rzutu choroby uwzględniony w modelu wyniósł 3 949,36 PLN.

4.1.11 Podsumowanie kluczowych założeń modelu

Podsumowanie założeń dotyczących struktury modelu w analizie podstawowej przedstawia Tabela 44.

Tabela 44. Podsumowanie założeń strukturalnych modelu

Aspekt	Założenie	Uzasadnienie
Wspólne dla modeli 11-stanowego i 21-stanowego		
Stany zdrowia zależne od stopnia niepełnosprawności wg skali EDSS	Skala EDSS w dobry sposób oddaje problemy związane ze stwardnieniem rozsianym	Wiele badań pokazało silną korelację pomiędzy EDSS i zużyciem zasobów przez pacjenta czy też jego jakością życia. Skala EDSS jest preferowanym narzędziem oceny niepełnosprawności u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i jest rekomendowana przez Europejską Agencję Leków.

MAVENCLAD®
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Aspekt	Założenie	Uzasadnienie
Korekta połowy cyklu	EDSS, QALY oraz koszty związane z lekami są modelowane z użyciem korekty połowy cyklu, która zakłada, że przejście między stanami następuje w połowie cyklu modelu. Wyjątkiem są koszty kładrybiny w tabletkach, o których zakłada się, że są naliczane na początku cyklu modelu. Związane to jest z przyjęciem, że leczenie następuje w ustalonych odstępach czasowych.	Standardowe podejście wymagane w wytycznych <i>AOTMIT 2016</i> w celu redukcji ryzyka niedoszacowania lub przeszacowania efektów i kosztów.
Przebieg naturalny stwardnienia rozsianego – progresja niepełnosprawności	Progresja niepełnosprawności jest modelowana przy pomocy stałej w czasie macierzy prawdopodobieństw przejścia.	Zgodne z podejściem stosowanym w poprzednich modelach ekonomicznych.
Przebieg naturalny stwardnienia rozsianego – rzuty choroby	W analizie podstawowej zakłada się, że liczba rzutów choroby jest niezależna od stanu EDSS pacjenta, w celu uniknięcia podwójnego naliczania efektów DMD.	Zgodne z podejściem stosowanym w poprzednich modelach ekonomicznych. Model zawiera opcję uwzględnienia zależności od stanu EDSS pacjenta jako część analizy wrażliwości.
Efektywność leków zmieniających przebieg choroby (DMD)-modelowanie	Postęp niepełnosprawności i liczba rzutów choroby są modelowane niezależnie, efekty leczenia odnoszą się osobno do każdego z nich.	Zgodne z podejściem stosowanym w poprzednich modelach ekonomicznych. Niektóre leki mogą być skuteczniejsze w zmniejszaniu ilości rzutów niż w spowalnianiu postępu niepełnosprawności.
Przerwanie leczenia lub brak dalszych efektów leczenia DMD	Zakłada się, że pacjenci przerywają leczenie kiedy przejdą do stanu EDSS ≥ 6 lub kiedy zmieni się ich diagnoza z RRMS na SPMS. Zakłada się również, że efekt stosowania leczenia DMD częściowo wygasa z czasem oraz całkowicie wygasa po progresji do stanu EDSS ≥ 6 lub przejścia do SPMS. Dalszą progresję choroby (po zakończeniu stosowania DMD) modeluje się przy użyciu danych dotyczących naturalnego przebiegu choroby.	Zgodne z podejściem stosowanym w poprzednich modelach ekonomicznych. Zgodnie z kryteriami wyłączenia dla leków z programu B.29, leczenie powinno zostać przerwane gdy stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej 5 (w trakcie remisji). Ponadto, badania kliniczne w RRMS skupiają się na pacjentach w stanach EDSS $< 6,5$ w trakcie rekrutacji do badania. Brakuje dowodów na skuteczność terapii DMD u pacjentów z wyższymi wartościami EDSS.
Efektywność leków modyfikujących przebieg choroby (DMD) – zanik efektów w czasie	Zakłada się, że efektywność DMD częściowo wygasa z czasem.	Zgodne z podejściem stosowanym w poprzednich modelach ekonomicznych. Długie leczenie natalizumabem czy interferonem beta może prowadzić do powstania neutralizujących przeciwciał, redukujących efektywność terapii. Efektywność terapii alemtuzumabem czy kładrybiną będzie się zmniejszać z czasem, z powodu regeneracji układu odpornościowego i nawrotu innych czynników biorących udział w patogenezie stwardnienia rozsianego.
Dla modelu 11-stanowego		
Brak rozróżnienia podtypów RR oraz SP stwardnienia rozsianego	Wszystkie różnice w tempie progresji choroby pomiędzy podtypami RRMS oraz SPMS są	Zgodne z podejściem stosowanym w poprzednich modelach ekonomicznych.

Aspekt	Założenie	Uzasadnienie
	uwzględnione poprzez uśrednienie tempa progresji w modelu.	Tempo progresji choroby w analizie podstawowej pochodzi z badania Palace 2014, w którym kohorta pacjentów z RRMS podlegała obserwacji także po przejściu do SPMS.

4.2 Walidacja modelu

Wytyczne AOTMiT 2016 zalecają, aby w celu oceny wiarygodności o modelowania przeprowadzone zostały następujące walidacje:

- walidacja wewnętrzna modelu, tj. analiza poprawności obliczeń w modelu;
- walidacja konwergencji wyników modelowania, tj. porównanie wyników niniejszej analizy ekonomicznej z wynikami innych analiz ekonomicznych;
- walidacja zewnętrzna wyników modelowania, tj. porównanie niniejszej analizy ekonomicznej z wynikami badań klinicznych o długich okresach obserwacji.

4.2.1 Walidacja wewnętrzna modelu

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu wykrycia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz wynikających ze struktury modelu. W ramach walidacji wewnętrznej przeprowadzono następujące standardowe procedury testowania:

- przeprowadzono weryfikację poprawności formuł obliczeniowych w modelu (skoroszyt kalkulacyjny Microsoft Excel);
- przeprowadzono analizę kodu (VBA, ang. *Visual Basic for Application*) w modelu;
- sprawdzono poprawność wyniki przy użyciu zerowych i skrajnych wartości;
- sprawdzono powtarzalność wyników przy identycznych wartościach wejściowych.

Wyniki walidacji dla punktów dotyczących poprawności wyników przedstawia **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania..** Walidacja wskazała na potwierdzenie oczekiwanych wyników przy modyfikacji wartości parametrów wejściowych do modelu.

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

MAVENCLAD®
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego
o dużej aktywności choroby

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

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

4.2.2 Walidacja konwergencji

W celu porównania założeń oraz wyników niniejszej analizy ekonomicznej z założeniami i wynikami przedstawionymi w innych analizach ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania kladrybiny w tabletkach, wykonany został przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących zastosowania kladrybiny w tabletkach w leczeniu stwardnienia rozsianego. Wyniki przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 3 str. 24).

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 różnice pomiędzy wynikami niniejszej analizy i wynikami odnalezionych analiz przedstawiono w Dyskusji (rozdział 4.5, str. 206).

4.2.3 Walidacja zewnętrzna

Walidację zewnętrzną modelu przeprowadzono na podstawie czterech badań dotyczących długookresowego przebiegu SM, odnalezionych w ramach przeszukania bazy Pubmed. Przedstawia je Tabela 45 poniżej. Jako że nie odnalzeiono badań dotyczących długookresowych wyników stosowania kladrybiny w tabletkach, dostępne dane umożliwiły odniesienie się do wyników modelowania dla komparatorów oraz naturalnego przebiegu choroby.

Tabela 45. Badania wykorzystane w walidacji zewnętrznej modelu

Badanie	Populacja i interwencja	Wykorzystane dane	Porównywane dane z modelu
<i>Brown 2014</i>	MS, DMD (ogólnie)	Średnia roczna zmiana stanu EDSS w stanach 0-6	Średnia roczna zmiana stanu EDSS przy leczeniu interferonem β -1b ¹⁾ w pierwszych 15 latach modelu
<i>Damasceno 2013</i>	RRMS+SPMS, ogólny rejestr pacjentów	Średnia roczna częstość rzutów choroby w pierwszych 10 latach od rozpoczęcia leczenia	Średnia roczna częstość rzutów choroby w pierwszych 10 latach modelu
<i>Lunde 2017</i>	RRMS, ogólny rejestr pacjentów	Przeżycie całkowite	Przeżycie całkowite w latach 10, 20, 30 od rozpoznania w modelu referencyjnym
<i>Reder 2014</i>	RRMS, Interferon β -1b	Przeżycie całkowite	Przeżycie całkowite w latach 5, 10, 15, 20 od rozpoczęcia leczenia w modelu referencyjnym

¹⁾ Był to najczęściej wskazywany DMD w tym badaniu

Poniższe dwa wykresy, **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** oraz **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** wskazują na dużą zgodność modelu i danych z badań obserwacyjnych w kwestii całkowitego przeżycia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.



[Redacted text block]

4.3 Zestawienie parametrów modelu

4.3.1 Analiza podstawowa

Zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej, wraz ze wskazaniem źródeł oszacowania, zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 48).

Tabela 46. Zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło	
Wiek [lat]	38,7	Charakterystyka pacjentów w badaniu CLARITY	
Proporcja kobiet do mężczyzn	1,93	Charakterystyka pacjentów w badaniu CLARITY	
Liczba rzutów choroby w poprzednim roku	2,02	Charakterystyka pacjentów w badaniu CLARITY	
Horyzont czasowy [lat]	Dożywni (50)	Wytyczne AOTMiT 2016	
Rozkład masy ciała	40-50kg	6,8%	
	50-60kg	21,8%	
	60-70kg	27,4%	
	70-80kg	23,1%	Charakterystyka pacjentów w badaniu CLARITY
	80-90kg	11,3%	
	90-100kg	5,3%	
	100-110kg	2,9%	
	>110 kg	1,5%	
Rozkład początkowy stanów EDSS	EDSS 0	3%	
	EDSS 1	3%	
	EDSS 2	33%	
	EDSS 3	21%	Charakterystyka pacjentów w badaniu CLARITY
	EDSS 4	24%	
	EDSS 5	11%	
	EDSS 6	6%	
	EDSS 7	0%	

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło	
EDSS 8	0%		
EDSS 9	0%		
Standaryzowany wskaźnik śmiertelności (SMR)	2,80	<i>Manouchehrina 2016</i>	
Początkowa roczna częstość rzutów	0,46	Charakterystyka pacjentów w badaniu <i>CLARITY</i>	
5-letni spadek rocznej częstości rzutów	22,9%	<i>Tremlett 2010</i>	
Odsetek pacjentów niewymagających hospitalizacji podczas rzutu	66,4%	<i>Mäurer 2016</i>	
Czas trwania rzutu niewymagającego hospitalizacji pacjenta [dni]	38,64	Badanie <i>CLARITY</i> (dane nieopublikowane)	
Czas trwania rzutu wymagającego hospitalizacji pacjenta [dni]	34,41	Badanie <i>CLARITY</i> (dane nieopublikowane)	
Prawdopodobieństwa przejść między stanami EDSS	Zmienna w postaci macierzowej ¹	<i>Palace 2014</i>	
Utrata skuteczności leków w latach 0-2 (Współczynnik efektu)	1,00	Rekomendacje NICE dla leków modyfikujących przebieg choroby	
Utrata skuteczności leków w latach 3-6 (Współczynnik efektu)	0,75	Rekomendacje NICE dla leków modyfikujących przebieg choroby	
Utrata skuteczności leków w latach 7+ (Współczynnik efektu)	0,50	Rekomendacje NICE dla leków modyfikujących przebieg choroby	
Kladrybina w tabletkach (0-1)	0,049	Zsumowane dane z badań odnalezionych w przeglądzie systematycznym	
Kladrybina w tabletkach (1-2)	0,000	Zgodnie ze schematem leczenia kladrybiny	
Fumaran dimetylu	0,090	Metaanaliza sieciowa badań odnalezionych w przeglądzie systematycznym	
Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia w latach 0-2	IFNβ-1a (Rebif 44μg)	0,145	Metaanaliza sieciowa badań odnalezionych w przeglądzie systematycznym
	IFNβ-1a (Avonex)	0,111	Metaanaliza sieciowa badań odnalezionych w przeglądzie systematycznym
	IFNβ-1b (Betaferon/Extavia)	0,079	Metaanaliza sieciowa badań odnalezionych w przeglądzie systematycznym
	Octan glatirameru	0,097	Metaanaliza sieciowa badań odnalezionych w przeglądzie systematycznym
	Peginterferonβ-1a	0,145	Jak dla IFNβ-1a (Rebif 44μg)

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło	
Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia w latach 3+	Teryflunomid	0,106	Metaanaliza sieciowa badań odnalezionych w przeglądzie systematycznym
	Kladrybina w tabletkach	0,000	-
	Fumaran dimetylu	0,090	Metaanaliza sieciowa badań odnalezionych w przeglądzie systematycznym
	IFN β -1a (Rebif 44 μ g)	0,145	Metaanaliza sieciowa badań odnalezionych w przeglądzie systematycznym
	IFN β -1a (Avonex)	0,111	Metaanaliza sieciowa badań odnalezionych w przeglądzie systematycznym
	IFN β -1b (Betaferon/Extavia)	0,079	Metaanaliza sieciowa badań odnalezionych w przeglądzie systematycznym
	Octan glatirameru	0,097	Metaanaliza sieciowa badań odnalezionych w przeglądzie systematycznym
	Peginterferon β -1a	0,145	Jak dla IFN β -1a (Rebif 44 μ g)
	Teryflunomid	0,106	Metaanaliza sieciowa badań odnalezionych w przeglądzie systematycznym
Hazardy względne dla progresji niepełnosprawności	Kladrybina w tabletkach	0,180	Metaanaliza sieciowa badań odnalezionych w przeglądzie systematycznym
	IFN β -1a (Rebif 44 μ g)	0,560	Metaanaliza sieciowa badań odnalezionych w przeglądzie systematycznym
	Pozostałe komparatory	0,560	Przyjęto jak dla IFN β -1a (Rebif 44 μ g)
Ryzyka względne dla częstości rzutów choroby	Kladrybina w tabletkach	0,330	Metaanaliza sieciowa badań odnalezionych w przeglądzie systematycznym
	Fumaran dimetylu	0,532	Metaanaliza sieciowa badań odnalezionych w przeglądzie systematycznym
	IFN β -1a (Rebif 44 μ g)	0,720	Metaanaliza sieciowa badań odnalezionych w przeglądzie systematycznym
	IFN β -1a (Avonex)	0,711	Metaanaliza sieciowa badań odnalezionych w przeglądzie systematycznym
	IFN β -1b (Betaferon/Extavia)	0,711	Przyjęto jak dla IFN β -1a (Avonex)

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło	
	Octan glatirameru	0,724	Metaanaliza sieciowa badań odnalezionych w przeglądzie systematycznym
	Peginterferon β -1a	0,711	Jak dla IFN β -1a (Avonex)
	Teryflunomid	0,550	Metaanaliza sieciowa badań odnalezionych w przeglądzie systematycznym
Prawdopodobieństwa i ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych: Reakcja w miejscu iniekcji (OR vs placebo)	IFN β -1a (Rebif 44 μ g)	13,79	Metaanaliza sieciowa przeprowadzona na potrzeby modelu globalnego
	IFN β -1a (Avonex)	1,64	Metaanaliza sieciowa przeprowadzona na potrzeby modelu globalnego
	IFN β -1b (Betaferon/Extavia)	8,66	Metaanaliza sieciowa przeprowadzona na potrzeby modelu globalnego
	Octan glatirameru	5,61	Metaanaliza sieciowa przeprowadzona na potrzeby modelu globalnego
	Peginterferon β -1a	22,90	Metaanaliza sieciowa przeprowadzona na potrzeby modelu globalnego
Prawdopodobieństwa i ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych: PML (prawdopodobieństwo)	Fumaran dimetylu	0,00001	Metaanaliza sieciowa przeprowadzona na potrzeby modelu globalnego
Prawdopodobieństwa i ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych: Poważna infekcja (OR vs placebo)	Kladrybina w tabletkach	1,50	Metaanaliza sieciowa przeprowadzona na potrzeby modelu globalnego
	Fumaran dimetylu	1,08	Metaanaliza sieciowa przeprowadzona na potrzeby modelu globalnego
	IFN β -1a (Rebif 44 μ g)	0,36	Metaanaliza sieciowa przeprowadzona na potrzeby modelu globalnego
	IFN β -1a (Avonex)	1,59	Metaanaliza sieciowa przeprowadzona na potrzeby modelu globalnego
	IFN β -1b (Betaferon/Extavia)	1,05	Metaanaliza sieciowa przeprowadzona na potrzeby modelu globalnego
	Octan glatirameru	0,83	Metaanaliza sieciowa przeprowadzona na potrzeby modelu globalnego
	Peginterferon β -1a	0,36	Metaanaliza sieciowa przeprowadzona na potrzeby modelu globalnego
	Teryflunomid	1,07	Metaanaliza sieciowa przeprowadzona na potrzeby modelu globalnego
Prawdopodobieństwa i ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych: Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (OR vs placebo)	Kladrybina w tabletkach	1,10	Metaanaliza sieciowa przeprowadzona na potrzeby modelu globalnego
	Fumaran dimetylu	1,84	Metaanaliza sieciowa przeprowadzona na potrzeby modelu globalnego
	IFN β -1a (Rebif 44 μ g)	0,90	Metaanaliza sieciowa przeprowadzona na potrzeby modelu globalnego

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozсіяnego o dużej aktywności choroby

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło	
	IFN β -1a (Avonex)	1,22	Metaanaliza sieciowa przeprowadzona na potrzeby modelu globalnego
	Octan glatirameru	0,78	Metaanaliza sieciowa przeprowadzona na potrzeby modelu globalnego
	Teryflunomid	2,20	Metaanaliza sieciowa przeprowadzona na potrzeby modelu globalnego
	IFN β -1a (Rebif 44 μ g)	0,012	Metaanaliza sieciowa przeprowadzona na potrzeby modelu globalnego
Prawdopodobieństwa i ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych: Nadwrażliwość na lek (prawdopodobieństwo)	IFN β -1a (Avonex)	0,012	Metaanaliza sieciowa przeprowadzona na potrzeby modelu globalnego
	IFN β -1b (Betaferon/Extavia)	0,052	Metaanaliza sieciowa przeprowadzona na potrzeby modelu globalnego
	Octan glatirameru	0,117	Metaanaliza sieciowa przeprowadzona na potrzeby modelu globalnego
	Peginterferon β -1a	0,12	Metaanaliza sieciowa przeprowadzona na potrzeby modelu globalnego
Prawdopodobieństwa i ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych: Zaburzenia związane z tarczycą (OR vs placebo)	Kladrybina w tabletkach	4,56	Metaanaliza sieciowa przeprowadzona na potrzeby modelu globalnego
	IFN β -1a (Rebif 44 μ g)	2,28	Metaanaliza sieciowa przeprowadzona na potrzeby modelu globalnego
	IFN β -1a (Avonex)	1,45	Metaanaliza sieciowa przeprowadzona na potrzeby modelu globalnego
	IFN β -1b (Betaferon/Extavia)	4,14	Metaanaliza sieciowa przeprowadzona na potrzeby modelu globalnego
Prawdopodobieństwa i ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych: Objawy grypopodobne (OR vs placebo)	Kladrybina w tabletkach	1,01	Metaanaliza sieciowa przeprowadzona na potrzeby modelu globalnego
	IFN β -1a (Rebif 44 μ g)	1,07	Metaanaliza sieciowa przeprowadzona na potrzeby modelu globalnego
	IFN β -1a (Avonex)	1,09	Metaanaliza sieciowa przeprowadzona na potrzeby modelu globalnego
	IFN β -1b (Betaferon/Extavia)	1,10	Metaanaliza sieciowa przeprowadzona na potrzeby modelu globalnego
	Octan glatirameru	1,01	Metaanaliza sieciowa przeprowadzona na potrzeby modelu globalnego
	Peginterferon β -1a	1,07	Metaanaliza sieciowa przeprowadzona na potrzeby modelu globalnego
	Teryflunomid	1,00	Metaanaliza sieciowa przeprowadzona na potrzeby modelu globalnego
Prawdopodobieństwa i ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych:	Kladrybina w tabletkach	0,0060	Metaanaliza sieciowa przeprowadzona na potrzeby modelu globalnego
	Fumaran dimetylu	0,0060	Metaanaliza sieciowa przeprowadzona na potrzeby modelu globalnego

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło	
Nowotwór złośliwy (prawdopodobieństwo)	IFN β -1a (Rebif 44 μ g)	0,0060	Metaanaliza sieciowa przeprowadzona na potrzeby modelu globalnego
	IFN β -1a (Avonex)	0,0060	Metaanaliza sieciowa przeprowadzona na potrzeby modelu globalnego
	IFN β -1b (Betaferon/Extavia)	0,0060	Metaanaliza sieciowa przeprowadzona na potrzeby modelu globalnego
	Octan glatirameru	0,0060	Metaanaliza sieciowa przeprowadzona na potrzeby modelu globalnego
	Peginterferon β -1a	0,0060	Metaanaliza sieciowa przeprowadzona na potrzeby modelu globalnego
	Teryflunomid	0,0060	Metaanaliza sieciowa przeprowadzona na potrzeby modelu globalnego
Użyteczności stanów zdrowia	EDSS 0	0,93	Selmaj 2017
	EDSS 1	0,88	Selmaj 2017
	EDSS 2	0,82	Selmaj 2017
	EDSS 3	0,74	Selmaj 2017
	EDSS 4	0,76	Selmaj 2017
	EDSS 5	0,67	Selmaj 2017
	EDSS 6	0,67	Selmaj 2017
	EDSS 7	0,62	Selmaj 2017
	EDSS 8	0,33	Selmaj 2017
	EDSS 9	0,03	Selmaj 2017
Utrata użyteczności przy rzucie choroby wymagającym hospitalizacji	-0,071	Orme 2007	
Utrata użyteczności przy rzucie choroby niewymagającym hospitalizacji	-0,071	Orme 2007	
Czas trwania zdarzenia niepożądanego [dni]	Reakcja w miejscu iniekcji (codziennie)	365,25	Założenie własne
	Reakcja w miejscu iniekcji (co drugi dzień)	182,625	Założenie własne
	Reakcja w miejscu iniekcji (co tydzień)	52	Założenie własne
	Reakcja w miejscu iniekcji (co dwa tygodnie)	28	Założenie własne
	Reakcja w miejscu iniekcji (co miesiąc)	13	Założenie własne

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
PML	93,1	Założenie własne
Poważna infekcja	14	Założenie własne
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	8	<i>Phillips 2015</i>
Nadwrażliwość na lek	7	Analiza ekonomiczna alemtuzumabu dla NICE
Zaburzenia związane z tarczycą	365,25	Analiza ekonomiczna alemtuzumabu dla NICE
Symptomy grypopodobne	7	Założenie własne
Nowotwór złośliwy	365,25	Założenie własne
Reakcja w miejscu iniekcji	-0,011	<i>Boye 2011</i>
PML	-0,200	Analiza ekonomiczna alemtuzumabu dla NICE
Poważna infekcja	-0,190	<i>Shingler 2015</i>
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	-0,240	<i>Shingler 2015</i>
Nadwrażliwość na lek	-1,000	Analiza ekonomiczna alemtuzumabu dla NICE
Zaburzenia związane z tarczycą	-0,110	Analiza ekonomiczna alemtuzumabu dla NICE
Symptomy grypopodobne	-0,210	Założenie za modelem globalnym
Nowotwór złośliwy	-0,116	<i>Trogdon 2016</i>
Reakcja w miejscu iniekcji [PLN]	0,00	Leczenie wchodzi w skład hospitalizacji lub wizyty ambulatoryjnej związanej z podaniem leku
PML [PLN]	11 548,55	<i>Tysabri BIA 2016</i>
Poważna infekcja [PLN]	1 806,63	Statystyka JGP za 2016r.
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe [PLN]	1 668,70	Statystyka JGP za 2016r.
Nadwrażliwość na lek [PLN]	130,00	NFZ 4/2017/62/DSOZ
Zaburzenia związane z tarczycą [PLN]	1 476,45	Statystyka JGP za 2016r.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło	
Symptomy grypopodobne [PLN]	130,00	NFZ 4/2017/62/DSOZ	
Nowotwór złośliwy [PLN]	2 041,61	Statystyka JGP za 2016r.	
Kladrybina w tabletkach (z RSS)	████████	Na podstawie dawkowania we wnioskowanym programie lekowym oraz ceny jednostkowej dostarczone przez wnioskodawcę	
Kladrybina w tabletkach (bez RSS)	████████	Na podstawie dawkowania we wnioskowanym programie lekowym oraz RSS proponowanego przez wnioskodawcę	
Fumaran dimetylu	28 189,09	Na podstawie dawkowania w programie B.29 oraz ceny jednostkowej na poziomie średniej ceny efektywnej z ostatnich 12 miesięcy (dane z komunikatów DGL NFZ)	
IFNβ-1a (Rebif 44μg)	32 840,49	Na podstawie dawkowania w programie B.29 oraz ceny jednostkowej na poziomie średniej ceny efektywnej z ostatnich 12 miesięcy (dane z komunikatów DGL NFZ)	
Roczne koszty leków [PLN]	IFNβ-1a (Avonex)	26 067,86	Na podstawie dawkowania w programie B.29 oraz ceny jednostkowej na poziomie średniej ceny efektywnej z ostatnich 12 miesięcy (dane z komunikatów DGL NFZ)
	IFNβ-1b (Betaferon/Extavia)	24 099,86	Na podstawie dawkowania w programie B.29 oraz ceny jednostkowej na poziomie średniej ceny efektywnej z ostatnich 12 miesięcy (dane z komunikatów DGL NFZ)
	Octan glatirameru	24 232,78	Na podstawie dawkowania w programie B.29 oraz ceny jednostkowej na poziomie średniej ceny efektywnej z ostatnich 12 miesięcy (dane z komunikatów DGL NFZ)
	Peginterferonβ-1a	26 068,81	Na podstawie dawkowania w programie B.29 oraz ceny jednostkowej na poziomie średniej ceny efektywnej z ostatnich 12 miesięcy (dane z komunikatów DGL NFZ)
	Teryflunomid	24 851,61	Na podstawie dawkowania w programie B.29 oraz ceny jednostkowej na poziomie średniej ceny efektywnej z ostatnich 12 miesięcy (dane z komunikatów DGL NFZ)
	Kladrybina w tabletkach	108,16	Wnioskowany program lekowy; NFZ 44/2018/DGL/1

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło	
Roczne koszty administracji leków [PLN]	Fumaran dimetylu	705,45	Program lekowy B.29. (MZ B.29) ; NFZ 44/2018/DGL/1
	IFN β -1a (Rebif 44 μ g)	705,45	Program lekowy B.29. (MZ B.29) ; NFZ 44/2018/DGL/1
	IFN β -1a (Avonex)	705,45	Program lekowy B.29. (MZ B.29) ; NFZ 44/2018/DGL/1
	IFN β -1b (Betaferon/Extavia)	705,45	Program lekowy B.29. (MZ B.29) ; NFZ 44/2018/DGL/1
	Octan glatirameru	705,45	Program lekowy B.29. (MZ B.29) ; NFZ 44/2018/DGL/1
	Peginterferon β -1a	705,45	Program lekowy B.29. (MZ B.29) ; NFZ 44/2018/DGL/1
	Teryflunomid	705,45	Program lekowy B.29. (MZ B.29) ; NFZ 44/2018/DGL/1
Roczne koszty monitorowania leków [PLN]	Kladrybina w tabletkach (0-2)	1 297,92	NFZ 44/2018/DGL/2
	Kladrybina w tabletkach (3)	726,00	Obliczenia własne zgodnie z wnioskowanym programem lekowym
	Kladrybina w tabletkach (4)	121,00	Obliczenia własne zgodnie z wnioskowanym programem lekowym
	Fumaran dimetylu	1 297,92	NFZ 44/2018/DGL/2
	IFN β -1a (Rebif 44 μ g)	1 297,92	NFZ 44/2018/DGL/2
	IFN β -1a (Avonex)	1 297,92	NFZ 44/2018/DGL/2
	IFN β -1b (Betaferon/Extavia)	1 297,92	NFZ 44/2018/DGL/2
	Octan glatirameru	1 297,92	NFZ 44/2018/DGL/2
Peginterferon β -1a	1 297,92	NFZ 44/2018/DGL/2	
Teryflunomid	1 297,92	NFZ 44/2018/DGL/2	
Bezpośrednie koszty medyczne (PPP/PPP+P/społeczna)	EDSS 0-3 [PLN]	7 347,57	Selmaj 2017, z uwzględnieniem skumulowanego indeksu cen towarów i usług konsumpcyjnych
	EDSS 4-6 [PLN]	12 003,68	Selmaj 2017, z uwzględnieniem skumulowanego indeksu cen towarów i usług konsumpcyjnych
	EDSS 7-9 [PLN]	8 856,44	Selmaj 2017, z uwzględnieniem skumulowanego indeksu cen towarów i usług konsumpcyjnych
Bezpośrednie koszty niemedyce	EDSS 0-3 [PLN]	2 602,12	Selmaj 2017, z uwzględnieniem skumulowanego indeksu cen towarów i usług konsumpcyjnych

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego o dużej aktywności choroby

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło	
(perspektywa społeczna)	EDSS 4-6 [PLN]	7 927,83	<i>Selmaj 2017</i> , z uwzględnieniem skumulowanego indeksu cen towarów i usług konsumpcyjnych
	EDSS 7-9 [PLN]	26 006,13	<i>Selmaj 2017</i> , z uwzględnieniem skumulowanego indeksu cen towarów i usług konsumpcyjnych
	EDSS 0-3 [PLN]	6 073,62	<i>Selmaj 2017</i> , z uwzględnieniem skumulowanego indeksu cen towarów i usług konsumpcyjnych
Koszty pośrednie (perspektywa społeczna)	EDSS 4-6 [PLN]	23 650,97	<i>Selmaj 2017</i> , z uwzględnieniem skumulowanego indeksu cen towarów i usług konsumpcyjnych
	EDSS 7-9 [PLN]	41 224,31	<i>Selmaj 2017</i> , z uwzględnieniem skumulowanego indeksu cen towarów i usług konsumpcyjnych
Koszt wystąpienia rzutu choroby wymagającego hospitalizacji [PLN]	3 949,36	<i>Selmaj 2017</i> , z uwzględnieniem skumulowanego indeksu cen towarów i usług konsumpcyjnych	
Koszt wystąpienia rzutu choroby niewymagającego hospitalizacji [PLN]	3 949,36	<i>Selmaj 2017</i> , z uwzględnieniem skumulowanego indeksu cen towarów i usług konsumpcyjnych	
Stopa dyskontowania kosztów	0,05	Wytyczne AOTMiT 2016	
Stopa dyskontowania efektów klinicznych	0,035	Wytyczne AOTMiT 2016	

²Dane dotyczące rozkładów macierzowych znajdują się w zakładce Parameters modelu ekonomicznego;

4.3.2 Deterministyczna analiza wrażliwości (AW)

Tabela 47. Zestawienie wartości parametrów wejściowych deterministycznej analizy wrażliwości (AW).

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Horyzont czasowy [lat]	Dożywotni (50)	20 lat	Wytyczne AOTMiT 2016
		35 lat	
Stopa dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych	5% (koszty) 3,5% (wyniki)	Brak dyskontowania kosztów i wyników	Wytyczne AOTMiT 2016
Struktura modelu	Model 11-stanowy	Model 21-stanowy (z wyodrębnieniem RRMS i SPMS)	Alternatywna struktura dostępna opcjonalnie w modelu, uwzględniająca podział stanów zdrowotnych na postaci RRMS i SPMS
Modelowanie częstości rzutów choroby	Jako funkcja czasu	Jako funkcja stanu pacjenta wg skali EDSS	Alternatywny sposób modelowania częstości rzutów
Naturalna progresja choroby: prawdopodobieństwa przejść między stanami EDSS	Zmienna w postaci macierzowej – na podst. <i>Palace 2014</i> (dane z rejestru BCMS, wiek rozpoczęcia leczenia >28 lat)	na podst. <i>Ebers 2001</i> (dane z rejestru London Ontario Canada)	Alternatywne źródła danych dostępne w literaturze
		na podst. <i>Palace 2014</i> (dane z rejestru BCMS, wiek rozpoczęcia leczenia <28 lat)	Alternatywne źródła danych dostępne w literaturze
Standaryzowany wskaźnik śmiertelności (SMR)	2,80 (stały w czasie, niezależny od EDSS)	Jako funkcja stanu pacjenta wg skali EDSS (zob. Tabela 18)	Alternatywny sposób modelowania śmiertelności, stosowany m.in. we wcześniejszych analizach składanych do NICE
Punkt końcowy oceny progresji niepełnosprawności	CDP6M	CDP3M	Alternatywna definicja progresji niepełnosprawności w badaniach RCT; uzasadnienie wyboru podstawowego źródła danych – zob. Rozdział 4.1.8.3.1.2
Skuteczność kladrybiny w tabletkach w zakresie redukcji liczby rzutów choroby (ARR) (RR vs placebo)	RR = 0,330	Minimalny efekt: RR = 0,476	W oparciu o 95% CI (górną granicę) dla wartości podstawowej
		Maksymalny efekt: RR = 0,228	W oparciu o 95% CI (dolną granicę) dla wartości podstawowej

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Skuteczność kładrybiny w tabletkach w zakresie zmniejszenia tempa progresji niepełnosprawności (CDP6M) (HR vs placebo)	HR = 0,180	Minimalny efekt: HR = 0,073	W oparciu o 95% CI (górną granicę) dla wartości podstawowej
		Maksymalny efekt: HR = 0,446	W oparciu o 95% CI (dolną granicę) dla wartości podstawowej
Długotrwała utrata efektu kładrybiny w tabletkach	Długotrwały efekt wspólny dla wszystkich interwencji (utrata 25% efektu po 2 latach i 50% po 5 latach)	Całkowity zanik efektu kładrybiny w tabletkach po 6 roku (utrata 1/3 efektu po 4 latach, 2/3 po 5 latach i 100% po 6 latach)	Konserwatywny wariant zakładający całkowitą utratę efektu kładrybiny w tabletkach jest uzasadniony tym, że po zakończeniu leczenia może dojść do regeneracji układu odpornościowego (a w modelu nie rozważano ponownego zastosowania kolejnych cykli kładrybiny w tabletkach)
Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia DMD	Na podstawie metaanalizy sieciowej	Na podstawie uśrednionych odsetków z badań klinicznych	Metaanalizę sieciową przyjęto za scenariusz podstawowy, gdyż używa ona ilorazu szans, co pozwala na zredukowanie efektu heterogeniczności badań. Prostsza metoda, tj. zebranie całkowitych bezwzględnych danych jest nieefektywna w przypadku dużej heterogeniczności badań i w związku z tym zalecana jest tylko do analizy wrażliwości
Zestaw użyteczności stanów zdrowia wg EDSS	Selmaj 2017, polski value set Zob. Tabela 29	Selmaj 2017, brytyjski value set Zob. Tabela 29	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016, należy testować alternatywne zestawy użyteczności, określone np. w oparciu o przegląd systematyczny użyteczności
		Hawton 2016 Zob. Tabela 29	
		Orme 2007 Zob. Tabela 29	
		CLARITY + Selmaj 2017 Zob. Tabela 29	
Utrata użyteczności z powodu rzutu choroby	-0,071 (Orme 2007)	-0,08 (Putzki 2009)	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016, należy testować alternatywne zestawy użyteczności, określone np. w oparciu o przegląd systematyczny użyteczności

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Utrata użyteczności opiekunów	Nie uwzględniono	Uwzględniono (<i>Acaster 2013</i>) Zob. Tabela 32	Uwzględnienie użyteczności opiekunów zostało zaakceptowane przez NICE w ramach oceny wniosku dla kładrybiny w tabletkach (TA493) Ze względu na ograniczenia metodologiczne (zob. Rozdział 4.1.9.6), wariant uwzględniono jedynie w ramach AW
Koszty jednostkowe leków (komparatorów)	Na poziomie cen efektywnych (dane z komunikatów DGL NFZ)	Na poziomie cen urzędowych (dane z MZ 26/04/2018) Zob. Tabela 34	Alternatywne źródło dotyczące kosztów jednostkowych; jako że ceny urzędowe nie uwzględniają ewentualnych instrumentów dzielenia ryzyka, źródło to uwzględniono wyłącznie w ramach AW
Koszty stanów zdrowia wg EDSS	Na podstawie <i>Selmaj 2017</i>	Na podstawie <i>Szurto 2014</i> Zob. Tabela 43	Alternatywne źródło dotyczące kosztów leczenia choroby w Polsce, zidentyfikowane w ramach szybkiego przeglądu literatury; szczegółowe uzasadnienie wyboru podstawowego źródła kosztów – zob. 4.1.10.7.

4.3.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

Tabela 48 przedstawia wszystkie parametry modelu wraz z ich rozkładami użytymi w probabilistycznej analizie wrażliwości. W przypadku zmiennych określonych rozkładem log-normalnym, przedstawione parametry średniej i SE odnoszą się do logarytmów naturalnych zmiennych.

Tabela 48. Zestawienie rozkładów prawdopodobieństwa dla parametrów modelu ekonomicznego w probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA).

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Rozkład w PSA	Parametry rozkładu
Charakterystyka bazowa populacji			
Wiek [lat]	38,7	Lognormalny	Średnia = 3,66, SE = 0,02
Liczba rzutów choroby w poprzednim roku [ilość]	2,02	Lognormalny	Średnia = 0,68, SE = 0,20
Rozkład masy ciała pacjentów			
40-50kg	6,8%	Dirichleta	$\alpha_1 = 20$
50-60kg	21,8%	Dirichleta	$\alpha_2 = 63$
60-70kg	27,4%	Dirichleta	$\alpha_3 = 79$
70-80kg	23,1%	Dirichleta	$\alpha_4 = 67$
80-90kg	11,3%	Dirichleta	$\alpha_5 = 33$
90-100kg	5,3%	Dirichleta	$\alpha_6 = 15$
100-110kg	2,9%	Dirichleta	$\alpha_7 = 8$
>110 kg	1,5%	Dirichleta	$\alpha_8 = 4$
Rozkład początkowy stanów EDSS			
EDSS 0	3%	Dirichleta	$\alpha_1 = 8$
EDSS 1	3%	Dirichleta	$\alpha_2 = 8$
EDSS 2	33%	Dirichleta	$\alpha_3 = 94$
EDSS 3	21%	Dirichleta	$\alpha_4 = 62$
EDSS 4	24%	Dirichleta	$\alpha_5 = 68$
EDSS 5	11%	Dirichleta	$\alpha_6 = 32$
EDSS 6	6%	Dirichleta	$\alpha_7 = 17$
EDSS 7	0%	-	-
EDSS 8	0%	-	-
EDSS 9	0%	-	-
Standaryzowany wskaźnik śmiertelności (SMR)	2,80	Lognormalny	Średnia = 1,03, SE = 0,01
Początkowa roczna częstość rzutów	0,46	Lognormalny	Średnia = -0,78, SE = 0,09

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Rozkład w PSA	Parametry rozkładu
5-letni spadek rocznej częstości rzutów	22,9%	Beta	$\alpha = 134,36, \beta = 452,38$
Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia w latach 0-2			
Kladrybina w tabletkach (0-1)	0,049	Beta	$\alpha = 21,02, \beta = 411,98$
Kladrybina w tabletkach (1-2)	0,000	-	-
Fumaran dimetylu	0,090	Beta	$\alpha = 69,45, \beta = 703,55$
IFN β -1a (Rebif 44 μ g)	0,145	Beta	$\alpha = 175,11, \beta = 1035,89$
IFN β -1a (Avonex)	0,111	Beta	$\alpha = 58,34, \beta = 468,66$
IFN β -1b (Betaferon/Extavia)	0,079	Beta	$\alpha = 90,91, \beta = 1062,09$
Octan glatirameru	0,097	Beta	$\alpha = 162,05, \beta = 1513,95$
Peginterferon β -1a	0,145	Beta	$\alpha = 175,11, \beta = 1035,89$
Teryflunomid	0,106	Beta	$\alpha = 94,84, \beta = 804,16$
Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia w latach 3+			
Kladrybina w tabletkach	0,000	-	-
Fumaran dimetylu	0,090	Beta	$\alpha = 69,45, \beta = 703,55$
IFN β -1a (Rebif 44 μ g)	0,145	Beta	$\alpha = 175,11, \beta = 1035,89$
IFN β -1a (Avonex)	0,111	Beta	$\alpha = 58,34, \beta = 468,66$
IFN β -1b (Betaferon/Extavia)	0,079	Beta	$\alpha = 90,91, \beta = 1062,09$
Octan glatirameru	0,097	Beta	$\alpha = 162,05, \beta = 1513,95$
Peginterferon β -1a	0,145	Beta	$\alpha = 175,11, \beta = 1035,89$
Teryflunomid	0,106	Beta	$\alpha = 94,84, \beta = 804,16$
Odsetek pacjentów niewymagających hospitalizacji podczas rzutu	66,4%	Beta	$\alpha = 279,00, \beta = 141,00$
Czas trwania rzutu niewymagającego hospitalizacji pacjenta [dni]	38,64	Lognormalny	Średnia = 3,65, SE = 0,01
Czas trwania rzutu wymagającego hospitalizacji pacjenta [dni]	34,41	Lognormalny	Średnia = 3,54, SE = 0,01
Prawdopodobieństwa przejść między stanami EDSS	Zmienna w postaci macierzowej ¹	Rozkład Choleskiego	Zmienna w postaci macierzowej ²
Hazardy względne dla progresji niepełnosprawności			

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Rozkład w PSA	Parametry rozkładu
Kladrybina w tabletkach	0,180	Lognormalny	Średnia = -1,82, SE = 0,46
Fumaran dimetylu	0,560	Lognormalny	Średnia = -0,60, SE = 0,22
IFN β -1a (Rebif 44 μ g)	0,560	Lognormalny	Średnia = -0,60, SE = 0,22
IFN β -1a (Avonex)	0,560	Lognormalny	Średnia = -0,60, SE = 0,22
IFN β -1b (Betaferon/Extavia)	0,560	Lognormalny	Średnia = -0,60, SE = 0,22
Octan glatirameru	0,560	Lognormalny	Średnia = -0,60, SE = 0,22
Peginterferon β -1a	0,560	Lognormalny	Średnia = -0,60, SE = 0,22
Teryflunomid	0,560	Lognormalny	Średnia = -0,60, SE = 0,22
Ryzyka względne dla częstości rzutów choroby			
Kladrybina w tabletkach	0,330	Lognormalny	Średnia = -1,13, SE = 0,19
Fumaran dimetylu	0,533	Lognormalny	Średnia = -0,64, SE = 0,16
IFN β -1a (Rebif 44 μ g)	0,720	Lognormalny	Średnia = -0,34, SE = 0,15
IFN β -1a (Avonex)	0,711	Lognormalny	Średnia = -0,37, SE = 0,24
IFN β -1b (Betaferon/Extavia)	0,711	Lognormalny	Średnia = -0,37, SE = 0,24
Octan glatirameru	0,724	Lognormalny	Średnia = -0,34, SE = 0,20
Peginterferon β -1a	0,711	Lognormalny	Średnia = -0,37, SE = 0,24
Teryflunomid	0,550	Lognormalny	Średnia = -0,62, SE = 0,18
Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia			
Kladrybina w tabletkach	4,85%	Beta	$\alpha = 21,02, \beta = 411,98$
Fumaran dimetylu	8,98%	Beta	$\alpha = 69,45, \beta = 703,55$
IFN β -1a (Rebif 44 μ g)	14,46%	Beta	$\alpha = 175,11, \beta = 1035,89$
IFN β -1a (Avonex)	11,07%	Beta	$\alpha = 58,34, \beta = 468,66$
IFN β -1b (Betaferon/Extavia)	7,89%	Beta	$\alpha = 90,91, \beta = 1062,09$
Octan glatirameru	9,67%	Beta	$\alpha = 162,05, \beta = 1513,95$
Peginterferon β -1a	14,46%	Beta	$\alpha = 175,11, \beta = 1035,89$
Teryflunomid	10,55%	Beta	$\alpha = 94,84, \beta = 804,16$
Prawdopodobieństwa i ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych			
Reakcja w miejscu iniekcji (OR)			
IFN β -1a (Rebif 44 μ g)	13,79	Lognormalny	Średnia = 2,62, SE = 0,56
IFN β -1a (Avonex)	1,64	Lognormalny	Średnia = 0,50, SE = 0,69
IFN β -1b (Betaferon/Extavia)	8,66	Lognormalny	Średnia = 2,16, SE = 0,52
Octan glatirameru	5,61	Lognormalny	Średnia = 1,73, SE = 0,49
Peginterferon β -1a	22,90	Lognormalny	Średnia = 3,13, SE = 0,95
PML (prawdopodobieństwo)			
Fumaran dimetylu	0,00001	Beta	$\alpha = 1E-10, \beta = 1E-5$

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Rozkład w PSA	Parametry rozkładu
Poważna infekcja (OR)			
Kladrybina w tabletkach	1,50	Lognormalny	Średnia = 0,41, SE = 0,90
Fumaran dimetylu	1,08	Lognormalny	Średnia = 0,08, SE = 0,18
IFN β -1a (Rebif 44 μ g)	0,36	Lognormalny	Średnia = -1,01, SE = 1,67
IFN β -1a (Avonex)	1,59	Lognormalny	Średnia = 0,47, SE = 1,21
IFN β -1b (Betaferon/Extavia)	1,05	Lognormalny	Średnia = 0,05, SE = 0,44
Octan glatirameru	0,83	Lognormalny	Średnia = -0,19, SE = 0,17
Peginterferon β -1a	0,36	Lognormalny	Średnia = -1,01, SE = 1,67
Teryflunomid	1,07	Lognormalny	Średnia = 0,07, SE = 0,61
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (OR)			
Kladrybina w tabletkach	1,10	Lognormalny	Średnia = 0,09, SE = 0,65
Fumaran dimetylu	1,84	Lognormalny	Średnia = 0,61, SE = 0,48
IFN β -1a (Rebif 44 μ g)	0,90	Lognormalny	Średnia = -0,11, SE = 0,61
IFN β -1a (Avonex)	1,22	Lognormalny	Średnia = 0,20, SE = 0,53
Octan glatirameru	0,78	Lognormalny	Średnia = -0,26, SE = 0,38
Teryflunomid	2,20	Lognormalny	Średnia = 0,79, SE = 0,63
Nadwrażliwość na lek (prawdopodobieństwo)			
IFN β -1a (Rebif 44 μ g)	0,012	Beta	$\alpha = 1,44, \beta = 118,56$
IFN β -1a (Avonex)	0,012	Beta	$\alpha = 1,44, \beta = 118,56$
IFN β -1b (Betaferon/Extavia)	0,052	Beta	$\alpha = 46,00, \beta = 842,00$
Octan glatirameru	0,117	Beta	$\alpha = 52,10, \beta = 392,90$
Peginterferon β -1a	0,12	Beta	$\alpha = 1,44, \beta = 118,56$
Zaburzenia związane z tarczycą (OR)			
Kladrybina w tabletkach	4,56	Lognormalny	Średnia = 1,52, SE = 1,64
IFN β -1a (Rebif 44 μ g)	2,28	Lognormalny	Średnia = 0,82, SE = 0,80
IFN β -1a (Avonex)	1,45	Lognormalny	Średnia = 0,37, SE = 1,23
IFN β -1b (Betaferon/Extavia)	4,14	Lognormalny	Średnia = 1,42, SE = 1,75
Objawy grypopodobne (OR)			
Kladrybina w tabletkach	1,01	Lognormalny	Średnia = 0,11, SE = 1,16
IFN β -1a (Rebif 44 μ g)	1,07	Lognormalny	Średnia = 1,75, SE = 0,67
IFN β -1a (Avonex)	1,09	Lognormalny	Średnia = 1,97, SE = 0,71
IFN β -1b (Betaferon/Extavia)	1,10	Lognormalny	Średnia = 2,04, SE = 0,76
Octan glatirameru	1,01	Lognormalny	Średnia = -0,51, SE = 0,79
Peginterferon β -1a	1,07	Lognormalny	Średnia = 1,81, SE = 1,13
Teryflunomid	1,00	Lognormalny	Średnia = -2,15, SE = 1,47

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego
o dużej aktywności choroby

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Rozkład w PSA	Parametry rozkładu
Nowotwór złośliwy (prawdopodobieństwo)			
Kładrybina w tabletkach	0,0060	Beta	$\alpha = 24,90, \beta = 4125,10$
Fumaran dimetylu	0,0060	Beta	$\alpha = 24,90, \beta = 4125,10$
IFN β -1a (Rebif 44 μ g)	0,0060	Beta	$\alpha = 24,90, \beta = 4125,10$
IFN β -1a (Avonex)	0,0060	Beta	$\alpha = 24,90, \beta = 4125,10$
IFN β -1b (Betaferon/Extavia)	0,0060	Beta	$\alpha = 24,90, \beta = 4125,10$
Octan glatirameru	0,0060	Beta	$\alpha = 24,90, \beta = 4125,10$
Peginterferon β -1a	0,0060	Beta	$\alpha = 24,90, \beta = 4125,10$
Teryflunomid	0,0060	Beta	$\alpha = 24,90, \beta = 4125,10$
Użyteczności stanów zdrowia			
EDSS 0	0,93	Lognormalny	Średnia = -2,68, $\beta = 0,35$
EDSS 1	0,88	Lognormalny	Średnia = -2,19, SE = 0,37
EDSS 2	0,82	Lognormalny	Średnia = -1,71, SE = 0,07
EDSS 3	0,74	Lognormalny	Średnia = -1,34, SE = 0,04
EDSS 4	0,76	Lognormalny	Średnia = -1,42, SE = 0,05
EDSS 5	0,67	Lognormalny	Średnia = -1,11, SE = 0,08
EDSS 6	0,67	Lognormalny	Średnia = -1,10, SE = 0,04
EDSS 7	0,62	Lognormalny	Średnia = -0,96, SE = 0,08
EDSS 8	0,33	Lognormalny	Średnia = -0,40, SE = 0,06
EDSS 9	0,03	Lognormalny	Średnia = -0,03, SE = 0,09
Utrata użyteczności przy rzucie choroby wymagającym hospitalizacji	-0,071	Normalny	Średnia = -0,07, SE = 0,01
Utrata użyteczności przy rzucie choroby niewymagającym hospitalizacji	-0,071	Normalny	Średnia = -0,07, SE = 0,01
Utrata użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych			
Reakcja w miejscu iniekcji	-0,011	Normalny	Średnia = -0,01, SE = 0,00
PML	-0,200	Normalny	Średnia = -0,20, SE = 0,04
Poważna infekcja	-0,190	Normalny	Średnia = -0,19, SE = 0,04
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	-0,240	Normalny	Średnia = -0,24, SE = 0,05
Nadwrażliwość na lek	-1,000	Normalny	Średnia = -1,00, SE = 0,20
Zaburzenia związane z tarczycą	-0,110	Normalny	Średnia = -0,11, SE = 0,02
Symptomy grypopodobne	-0,210	Normalny	Średnia = -0,21, SE = 0,04
Nowotwór złośliwy	-0,116	Normalny	Średnia = -0,12, SE = 0,02
Koszt wystąpienia zdarzeń niepożądanych			

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Rozkład w PSA	Parametry rozkładu
PML [PLN]	11 548,55	Lognormalny	Średnia = 9,33, SE = 0,20
Poważna infekcja [PLN]	1 806,63	Lognormalny	Średnia = 7,48, SE = 0,20
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe [PLN]	1 668,70	Lognormalny	Średnia = 4,85, SE = 0,20
Nadwrażliwość na lek [PLN]	130,00	Lognormalny	Średnia = 7,40, SE = 0,20
Zaburzenia związane z tarczycą [PLN]	1 476,45	Lognormalny	Średnia = 4,85, SE = 0,20
Symptomy grypopodobne [PLN]	130,00	Lognormalny	Średnia = 7,28, SE = 0,20
Nowotwór złośliwy [PLN]	2 041,61	Lognormalny	Średnia = 4,85, SE = 0,20
Bezpośrednie koszty medyczne (PPP/PPP+P/społeczna)			
EDSS 0-3 [PLN]	7 347,57	Gamma	$\alpha = 192,19, \beta = 38,23$
EDSS 4-6 [PLN]	12 003,68	Gamma	$\alpha = 75,91, \beta = 158,12$
EDSS 7-9 [PLN]	8 856,44	Gamma	$\alpha = 35,82, \beta = 247,26$
Bezpośrednie koszty niemedyczne (perspektywa społeczna)			
EDSS 0-3 [PLN]	2 602,12	Gamma	$\alpha = 34,88, \beta = 74,60$
EDSS 4-6 [PLN]	7 927,83	Gamma	$\alpha = 58,91, \beta = 134,57$
EDSS 7-9 [PLN]	26 006,13	Gamma	$\alpha = 67,05, \beta = 387,84$
Koszty pośrednie (perspektywa społeczna)			
EDSS 0-3 [PLN]	6 073,62	Gamma	$\alpha = 36,37, \beta = 166,99$
EDSS 4-6 [PLN]	23 650,97	Gamma	$\alpha = 85,46, \beta = 276,74$
EDSS 7-9 [PLN]	41 224,31	Gamma	$\alpha = 133,69, \beta = 308,36$
Koszt wystąpienia rzutu choroby wymagającego hospitalizacji [PLN]	3 949,36	Gamma	$\alpha = 25,00, \beta = 157,97$
Koszt wystąpienia rzutu choroby niewymagającego hospitalizacji [PLN]	3 949,36	Gamma	$\alpha = 25,00, \beta = 157,97$

¹Dane w sekcji 4.1.8.2.3; ²Dane dotyczące rozkładów macierzowych znajdują się w zakładce „Parameters” elektronicznej wersji modelu CUA;

4.4 Wyniki analizy ekonomicznej

4.4.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych (analiza podstawowa)

Tabela 49 oraz Tabela 50 przedstawiają zestawienie kosztów kolejno z perspektywy płatnika publicznego oraz społecznej. Następna Tabela 51 prezentuje wyniki zdrowotne otrzymane w modelu. Wszystkie wartości podano w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim.

Tabela 49. Zestawienie zdyskontowanych kosztów kladrybiny w tabletkach oraz komparatorów w perspektywie płatnika publicznego

Kategoria	Kladrybina w tabletkach	Fumaran dimetylu	IFNβ-1a (Rebif 44μg)	IFNβ-1a (Avonex)	IFNβ-1b (Betaferon/Extavia)	Octan glatirameru	Peginterferonβ-1a	Teryflunomid
Koszty leków	■	111 013	103 797	93 990	99 681	92 645	82 394	91 546
Koszty podania leków	206	2 778	2 230	2 544	2 918	2 697	2 230	2 599
Koszty monitorowania przebiegu choroby	3 733	5 111	4 102	4 680	5 368	4 962	4 102	4 781
Koszty zdarzeń niepożądanych	549	656	424	544	516	385	433	724
Dodatkowe koszty związane z rzutami choroby	12 103	14 965	16 071	15 918	15 792	15 928	16 032	15 144
Całkowite koszty leczenia choroby, w tym wg. EDSS:	141 350	146 334	146 692	146 485	146 247	146 386	146 692	146 449
EDSS 0	4 889	2 560	2 415	2 498	2 597	2 539	2 415	2 513
EDSS 1	14 115	8 651	8 264	8 487	8 747	8 594	8 264	8 526
EDSS 2	18 718	13 350	12 959	13 188	13 443	13 295	12 959	13 227
EDSS 3	14 533	12 135	11 923	12 048	12 185	12 106	11 923	12 069
EDSS 4	15 174	13 410	13 269	13 353	13 441	13 391	13 269	13 367
EDSS 5	10 050	10 065	10 038	10 054	10 070	10 061	10 038	10 057
EDSS 6	27 016	35 592	36 232	35 860	35 436	35 684	36 232	35 796
EDSS 7	12 399	16 825	17 151	16 961	16 747	16 872	17 151	16 929
EDSS 8	21 585	29 771	30 382	30 025	29 624	29 857	30 382	29 964
EDSS 9	2 872	3 976	4 058	4 010	3 956	3 987	4 058	4 002

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Kategoria	Kladrybina w tabletkach	Fumaran dimetylu	IFNβ-1a (Rebif 44μg)	IFNβ-1a (Avonex)	IFNβ-1b (Betaferon/Extavia)	Octan glatirameru	Peginterferonβ-1a	Teryflunomid
Koszty niemedyczne (w tym opieka nieformalna)	0	0	0	0	0	0	0	0
Koszty pośrednie	0	0	0	0	0	0	0	0
Łączne koszty	■	280 859	273 315	264 160	270 522	263 003	251 883	261 243

Tabela 50. Zestawienie zdyskontowanych kosztów kladrybiny w tabletkach oraz komparatorów w perspektywie społecznej

Kategoria	Kladrybina w tabletkach	Fumaran dimetylu	IFNβ-1a (Rebif 44μg)	IFNβ-1a (Avonex)	IFNβ-1b (Betaferon/Extavia)	Octan glatirameru	Peginterferonβ-1a	Teryflunomid
Koszty leków	■	111 013	103 797	93 990	99 681	92 645	82 394	91 546
Koszty podania leków	206	2 778	2 230	2 544	2 918	2 697	2 230	2 599
Koszty monitorowania przebiegu choroby	3 733	5 111	4 102	4 680	5 368	4 962	4 102	4 781
Koszty zdarzeń niepożądanych	549	656	424	544	516	385	433	724
Dodatkowe koszty związane z rzutami choroby	12 103	14 965	16 071	15 918	15 792	15 928	16 032	15 144
Całkowite koszty leczenia choroby, w tym wg. EDSS:	141 350	146 334	146 692	146 485	146 247	146 386	146 692	146 449
EDSS 0	4 889	2 560	2 415	2 498	2 597	2 539	2 415	2 513

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Kategoria	Kladrybina w tabletkach	Fumaran dimetylu	IFN β -1a (Rebif 44 μ g)	IFN β -1a (Avonex)	IFN β -1b (Betaferon/Extavia)	Octan glatirameru	Peginterferon β -1a	Teryflunomid
EDSS 1	14 115	8 651	8 264	8 487	8 747	8 594	8 264	8 526
EDSS 2	18 718	13 350	12 959	13 188	13 443	13 295	12 959	13 227
EDSS 3	14 533	12 135	11 923	12 048	12 185	12 106	11 923	12 069
EDSS 4	15 174	13 410	13 269	13 353	13 441	13 391	13 269	13 367
EDSS 5	10 050	10 065	10 038	10 054	10 070	10 061	10 038	10 057
EDSS 6	27 016	35 592	36 232	35 860	35 436	35 684	36 232	35 796
EDSS 7	12 399	16 825	17 151	16 961	16 747	16 872	17 151	16 929
EDSS 8	21 585	29 771	30 382	30 025	29 624	29 857	30 382	29 964
EDSS 9	2 872	3 976	4 058	4 010	3 956	3 987	4 058	4 002
Koszty niemedyczne (w tym opieka nieformalna), w tym wg. EDSS:	161 232	200 506	203 410	201 716	199 806	200 920	203 410	201 428
EDSS 0	1 731	907	855	885	920	899	855	890
EDSS 1	4 999	3 064	2 927	3 006	3 098	3 044	2 927	3 019
EDSS 2	6 629	4 728	4 589	4 671	4 761	4 708	4 589	4 684
EDSS 3	5 147	4 298	4 222	4 267	4 315	4 287	4 222	4 274
EDSS 4	10 022	8 857	8 763	8 819	8 877	8 844	8 763	8 828
EDSS 5	6 637	6 647	6 629	6 640	6 651	6 645	6 629	6 642
EDSS 6	17 843	23 507	23 930	23 684	23 404	23 567	23 930	23 642
EDSS 7	36 409	49 407	50 363	49 805	49 175	49 543	50 363	49 710
EDSS 8	63 381	87 419	89 213	88 164	86 989	87 673	89 213	87 987

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Kategoria	Kladrybina w tabletkach	Fumaran dimetylu	IFN β -1a (Rebif 44 μ g)	IFN β -1a (Avonex)	IFN β -1b (Betaferon/Extavia)	Octan glatirameru	Peginterferon β -1a	Teryflunomid
EDSS 9	8 434	11 674	11 917	11 775	11 616	11 709	11 917	11 751
Koszty pośrednie, w tym wg. EDSS:	252 954	309 838	314 234	311 657	308 765	310 458	314 234	311 122
EDSS 0	3 776	2 039	1 924	1 990	2 067	2 022	1 924	2 002
EDSS 1	10 910	6 856	6 552	6 729	6 931	6 813	6 552	6 759
EDSS 2	14 729	10 662	10 354	10 535	10 734	10 619	10 354	10 566
EDSS 3	11 336	9 596	9 433	9 530	9 634	9 574	9 433	9 546
EDSS 4	28 266	25 147	24 893	25 046	25 202	25 113	24 893	25 070
EDSS 5	18 386	18 618	18 583	18 605	18 624	18 614	18 583	18 609
EDSS 6	45 429	62 097	63 395	62 639	61 783	62 282	63 395	62 510
EDSS 7	44 566	63 594	65 065	64 203	63 244	63 802	65 065	64 058
EDSS 8	67 011	98 571	101 051	99 589	97 993	98 917	101 051	99 345
EDSS 9	8 545	12 658	12 982	12 791	12 583	12 703	12 982	12 759
Łączne koszty	██████	791 203	790 959	777 533	779 122	774 380	769 526	773 892

Tabela 51. Zestawienie zdyskontowanych wyników zdrowotnych kladrybiny w tabletkach oraz komparatorów

Kategoria	Kladrybina w tabletkach	Fumaran dimetylu	IFN β -1a (Rebif 44 μ g)	IFN β -1a (Avonex)	IFN β -1b (Betaferon/Extavia)	Octan glatirameru	Peginterferon β -1a	Teryflunomid
Otrzymane QALY w stanach wg. EDSS:								
EDSS 0	0,714	0,362	0,314	0,353	0,368	0,359	0,341	0,355

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Kategoria	Kladrybina w tabletkach	Fumaran dimetylu	IFN β -1a (Rebif 44 μ g)	IFN β -1a (Avonex)	IFN β -1b (Betaferon/Extavia)	Octan glatirameru	Peginterferon β -1a	Teryflunomid
EDSS 1	1,956	1,168	1,114	1,145	1,182	1,160	1,114	1,150
EDSS 2	2,335	1,637	1,587	1,616	1,649	1,630	1,587	1,621
EDSS 3	1,647	1,356	1,330	1,345	1,362	1,352	1,330	1,348
EDSS 4	1,068	0,939	0,929	0,935	0,942	0,938	0,929	0,936
EDSS 5	0,638	0,634	0,632	0,633	0,634	0,633	0,632	0,633
EDSS 6	1,826	2,354	2,392	2,370	2,345	2,360	2,392	2,366
EDSS 7	1,103	1,466	1,492	1,477	1,460	1,470	1,492	1,474
EDSS 8	1,070	1,450	1,478	1,461	1,443	1,454	1,478	1,459
EDSS 9	0,013	0,018	0,018	0,018	0,018	0,018	0,018	0,018
Całkowita ilość rzutów choroby	5,28	6,27	6,60	6,55	6,51	6,55	6,59	6,33
Utrata QALY z powodu wystąpienia rzutów choroby	-0,025	-0,030	-0,032	-0,032	-0,032	-0,032	-0,032	-0,030
Utrata QALY z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych	-0,008	-0,004	-0,019	-0,006	-0,024	-0,030	-0,006	-0,004
Łączna liczba QALY	12,34	11,35	11,26	11,32	11,35	11,31	11,27	11,33
Łączna liczba lat życia	18,68	18,68	18,68	18,68	18,68	18,68	18,68	18,68

W Tabela 52 poniżej przedstawiono różnice otrzymanych efektów między kladrybiną a poszczególnymi komparatorami.

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Tabela 52. Różnice otrzymanych efektów zdrowotnych (kladrybina w tabletkach vs. komparatory)

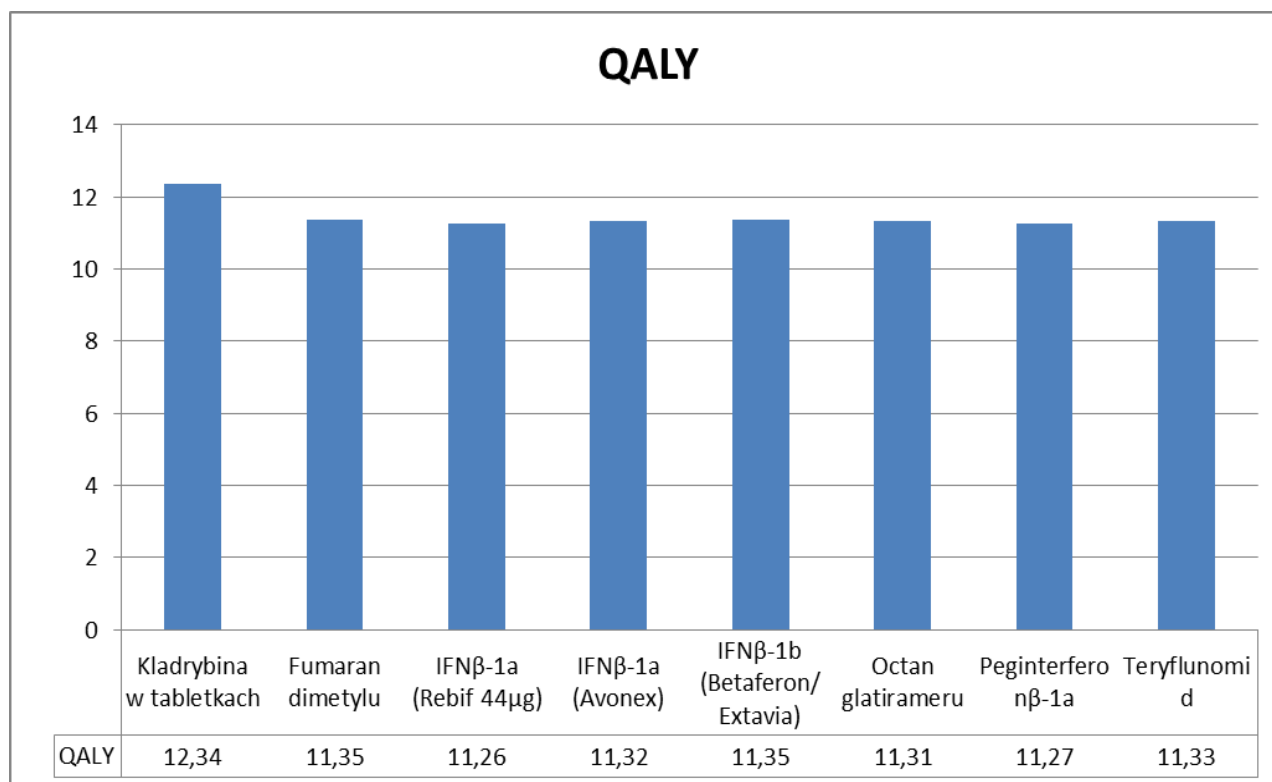
Kategoria	Fumaran dimetylu	IFN β -1a (Rebif 44 μ g)	IFN β -1a (Avonex)	IFN β -1b (Betaferon/Extavia)	Octan glatirameru	Peginterferon β -1a	Teryflunomid
Różnica QALY w stanach wg. EDSS:							
EDSS 0	0,352	0,374	0,361	0,347	0,355	0,374	0,359
EDSS 1	0,788	0,843	0,811	0,775	0,796	0,843	0,806
EDSS 2	0,698	0,748	0,719	0,686	0,705	0,748	0,714
EDSS 3	0,292	0,317	0,302	0,286	0,295	0,317	0,300
EDSS 4	0,129	0,139	0,133	0,126	0,130	0,139	0,132
EDSS 5	0,004	0,006	0,005	0,004	0,004	0,006	0,005
EDSS 6	-0,528	-0,566	-0,544	-0,518	-0,533	-0,566	-0,540
EDSS 7	-0,363	-0,389	-0,374	-0,356	-0,366	-0,389	-0,371
EDSS 8	-0,380	-0,407	-0,391	-0,373	-0,384	-0,407	-0,388
EDSS 9	-0,005	-0,005	-0,005	-0,005	-0,005	-0,005	-0,005
Całkowita ilość rzutów choroby	-1,00	-1,32	-1,27	-1,23	-1,27	-1,31	-1,05
QALY uzyskane zmniejszeniem częstości wystąpień rzutów choroby	0,005	0,007	0,007	0,007	0,007	0,007	0,006
Utrata QALY z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych	-0,004	0,011	-0,002	0,017	0,022	-0,002	-0,004
Łączna różnica QALY	0,990	1,078	1,024	0,995	1,028	1,065	1,013

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

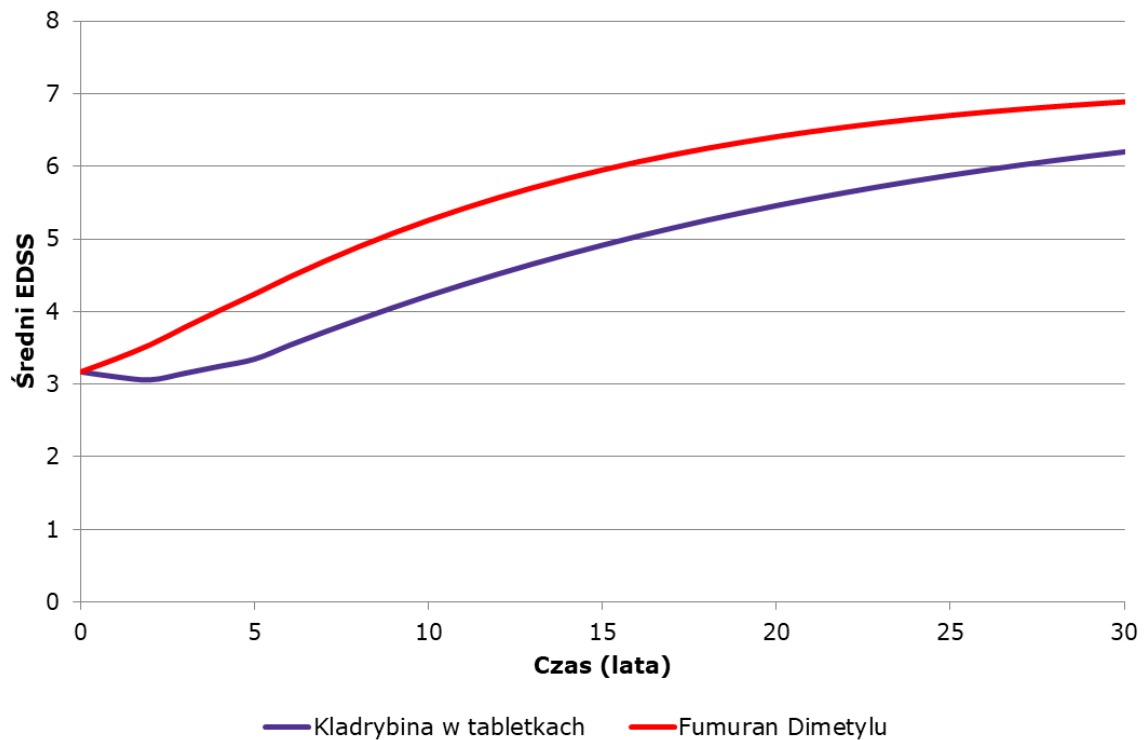
Leczenie kladrybiną w tabletkach wiąże się z uzyskaniem od 0,99 do 1,08 QALY w zależności od przyjętego komparatora. Kladrybina w tabletkach zmniejsza również ilość rzutów choroby, pacjenci doświadczają o 1,00 do nawet 1,32 rzutów mniej. Jest to znacząca poprawa biorąc po uwagę, że średnio podczas całego leczenia np. fumaranem dimetylu pacjent średnio doświadczają 6,27 rzutów choroby. Szczegółowy wynik QALY dla kladrybiny w tabletkach oraz komparatorów przedstawia Wykres 7.

Wykres 7. Wyniki QALY osiągnięte w modelu przez kladrybinę w tabletkach oraz komparatory



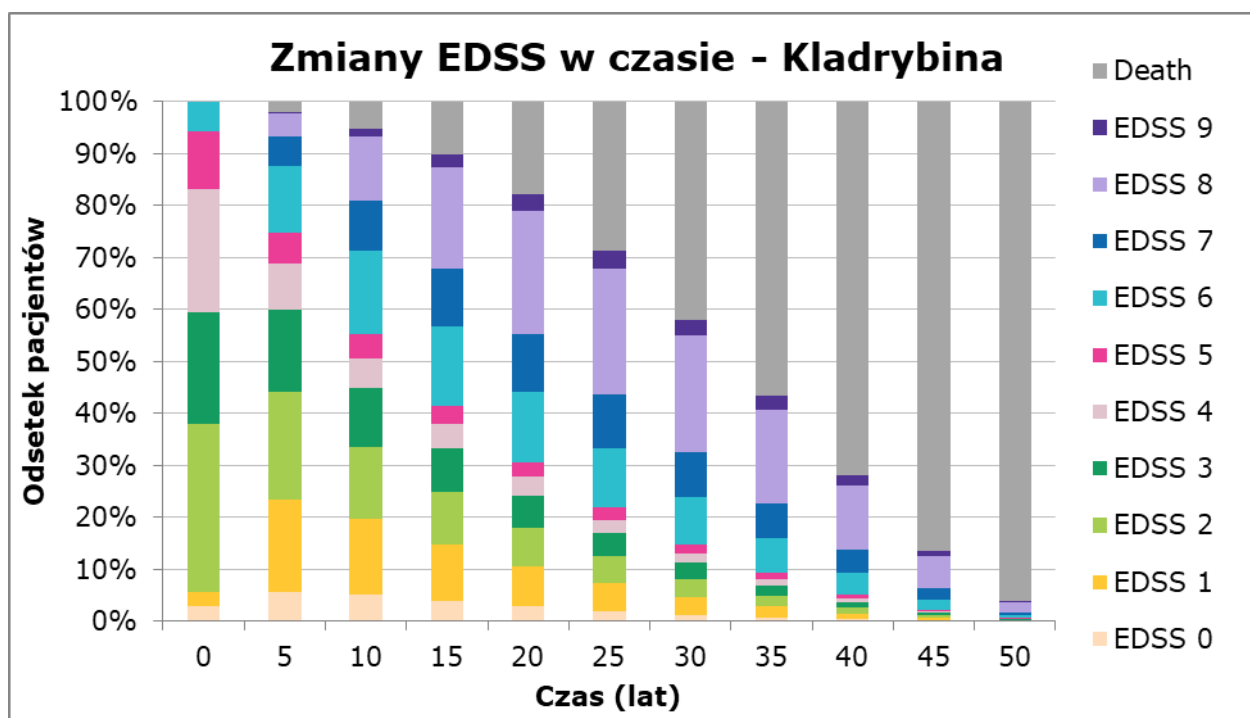
Na poniższym Wykres 8 przedstawiono zależność uśrednionego stanu EDSS, w którym znajduje się kohorta pacjentów w danych latach od rozpoczęcia leczenia.

Wykres 8. Zmiana średniego EDSS w czasie dla kładrybiny w tabletkach oraz fumaranu dimetylu



Kładrybina w tabletkach skutecznie spowalnia tempo progresji choroby, po 10 latach różnica między kohortami leczonymi kładrybiną i fumaranem dimetylu (najlepszym w tym aspekcie komparatorem) wynosi ok. 1 EDSS. Różnica ta zmniejsza się z czasem, wraz z wymieraniem kohorty, do około 0,8 EDSS w horyzoncie 30-letnim. Dokładny rozkład stanów EDSS tych kohort pacjentów przedstawiają wykresy i tabele poniżej.

Wykres 9. Zmiany stanów EDSS kohorty w czasie dla kladrybiny w tabletkach



Wykres 10. Zmiany stanów EDSS kohorty w czasie dla fumaranu dimetylu

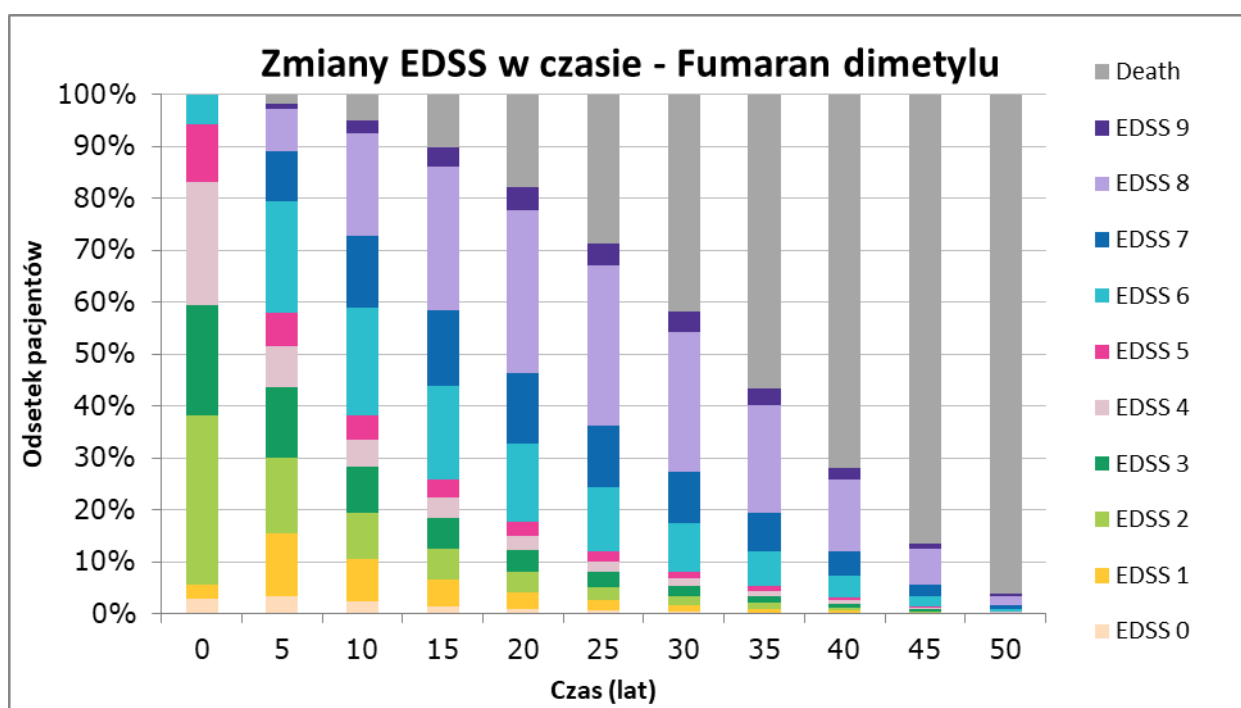


Tabela 53. Zmiany stanów EDSS kohorty w czasie dla kładrybiny w tabletkach

Czas [lat]	EDSS 0	EDSS 1	EDSS 2	EDSS 3	EDSS 4	EDSS 5	EDSS 6	EDSS 7	EDSS 8	EDSS 9	Śmierć
0	3%	3%	33%	21%	24%	11%	6%	0%	0%	0%	0%
5	6%	18%	21%	16%	9%	6%	13%	6%	4%	0%	2%
10	5%	15%	14%	11%	6%	5%	16%	10%	12%	2%	5%
15	4%	11%	10%	8%	5%	4%	15%	11%	19%	3%	10%
20	3%	8%	7%	6%	4%	3%	14%	11%	24%	3%	18%
25	2%	5%	5%	4%	3%	2%	11%	10%	24%	3%	29%
30	1%	3%	3%	3%	2%	2%	9%	9%	22%	3%	42%
35	1%	2%	2%	2%	1%	1%	7%	7%	18%	3%	57%
40	0%	1%	1%	1%	1%	1%	4%	4%	12%	2%	72%
45	0%	0%	0%	0%	0%	0%	2%	2%	6%	1%	87%
50	0%	0%	0%	0%	0%	0%	1%	1%	2%	0%	96%

Tabela 54. Zmiany stanów EDSS kohorty w czasie dla fumaranu dimetylu.

Czas [lat]	EDSS 0	EDSS 1	EDSS 2	EDSS 3	EDSS 4	EDSS 5	EDSS 6	EDSS 7	EDSS 8	EDSS 9	Śmierć
0	3%	3%	33%	21%	24%	11%	6%	0%	0%	0%	0%
5	3%	12%	15%	14%	8%	6%	21%	10%	8%	1%	2%
10	2%	8%	9%	9%	5%	5%	21%	14%	20%	2%	5%
15	1%	5%	6%	6%	4%	3%	18%	14%	28%	4%	10%
20	1%	3%	4%	4%	3%	3%	15%	14%	31%	4%	18%
25	1%	2%	3%	3%	2%	2%	12%	12%	31%	4%	29%
30	0%	1%	2%	2%	1%	1%	9%	10%	27%	4%	42%
35	0%	1%	1%	1%	1%	1%	7%	7%	21%	3%	57%
40	0%	0%	1%	1%	1%	1%	4%	5%	14%	2%	72%
45	0%	0%	0%	0%	0%	0%	2%	2%	7%	1%	87%
50	0%	0%	0%	0%	0%	0%	1%	1%	2%	0%	96%

4.4.2 Wyniki analizy kosztów-użyteczności (analiza podstawowa)

4.4.2.1 Perspektywa płatnika publicznego (PPP) / płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Tabela 55 przedstawia oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) dla porównania kladrybiny w tabletkach z lekami stosowanymi w programie B.29, z perspektywy płatnika publicznego (PPP) oraz wspólnej perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P). Wyniki przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim z uwzględnieniem dyskontowania.

Tabela 55. Wyniki analizy podstawowej CUA; wariant z RSS i bez RSS dla produktu leczniczego MAVENCLAD®; perspektywa PPP/PPP+P.

Strategia leczenia	Wyniki łączne		Wyniki inkrementalne (kladrybina w tabletkach vs komparator)		ICER [zł/QALY] (kladrybina w tabletkach vs komparator)
	Koszty [zł]	QALY	Koszty [zł]	QALY	
Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)					
Kladrybina w tabletkach	██████	12,339	-	-	-
Fumaran dimetylu	280 859	11,349	115 563	0,990	██████
Octan glatirameru	263 003	11,311	134 300	1,028	██████
Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	273 315	11,261	124 223	1,078	██████
Interferon beta-1a (Avonex)	264 160	11,316	133 351	1,024	██████
Interferon beta-1b	270 522	11,345	126 942	0,995	██████
Peginterferon beta-1a	251 883	11,274	145 682	1,065	██████
Teryflunomid	261 243	11,326	136 351	1,013	██████
Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)					
Kladrybina w tabletkach	██████	12,339	-	-	-
Fumaran dimetylu	280 859	11,349	144 045	0,990	██████
Octan glatirameru	263 003	11,311	162 783	1,028	██████
Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	273 315	11,261	152 705	1,078	██████
Interferon beta-1a (Avonex)	264 160	11,316	161 833	1,024	██████
Interferon beta-1b	270 522	11,345	155 425	0,995	██████

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego o dużej aktywności choroby

Strategia leczenia	Wyniki łączne		Wyniki inkrementalne (kladrybina w tabletkach vs komparator)		ICER [zł/QALY] (kladrybina w tabletkach vs komparator)
	Koszty [zł]	QALY	Koszty [zł]	QALY	
Peginterferon beta-1a	251 883	11,274	174 164	1,065	
Teryflunomid	261 243	11,326	164 833	1,013	

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) dla kladrybiny w tabletkach wynosi

4.4.2.2 Perspektywa społeczna

Wyniki podstawowej analizy kosztów-użyteczności z szerokiej perspektywy społecznej przedstawia Tabela 56. Wyniki przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim z uwzględnieniem dyskontowania.

Tabela 56. Wyniki analizy podstawowej CUA; wariant z RSS i bez RSS dla produktu leczniczego MAVENCLAD®; perspektywa społeczna.

Strategia leczenia	Wyniki łączne		Wyniki inkrementalne (kladrybina w tabletkach vs komparator)		ICER [zł/QALY] (kladrybina w tabletkach vs komparator)
	Koszty [zł]	QALY	Koszty [zł]	QALY	
Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)					
Kladrybina w tabletkach		12,339	-	-	-
Fumaran dimetylu	791 203	11,349	19 405	0,990	
Octan glatirameru	774 380	11,311	37 109	1,028	
Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	790 959	11,261	20 765	1,078	
Interferon beta-1a (Avonex)	777 533	11,316	34 164	1,024	
Interferon beta-1b	779 122	11,345	32 527	0,995	

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozсіяnego o dużej aktywności choroby

4.4.3 Wyniki analizy progowej (analiza podstawowa)

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), obliczając ceny zbytu netto dostępnych opakowań produktu leczniczego MAVENCLAD® (1 tabletki a 10 mg, 4 tabletki a 10 mg, 6 tabletek a 10 mg kladrybiny), przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia komparatora jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto per capita (134 514 zł/QALY).

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

Wyniki analizy progowej dla kladrybiny w tabletkach w porównaniu z poszczególnymi komparatorami, kolejno z perspektywy płatnika (PPP/PPP+P) i perspektywy społecznej, przedstawia Tabela 57.

Tabela 57. Wyniki analizy progowej w wariantach podstawowym.

Komparator dla kladrybiny w tabletkach	Progowa cena zbytu netto MAVENCLAD® [zł]		
	1 tabletki a 10 mg	4 tabletki a 10 mg	6 tabletek a 10 mg
Perspektywa płatnika publicznego (PPP) / płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)			
Fumaran dimetylu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Octan glatirameru	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Interferon beta-1a (Avonex)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Interferon beta-1b	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Peginterferon beta-1a	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Teryflunomid	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Komparator dla kladrybiny w tabletkach	Progowa cena zbytu netto MAVENCLAD® [zł]		
	1 tabletki a 10 mg	4 tabletki a 10 mg	6 tabletek a 10 mg
Perspektywa społeczna			
Fumaran dimetylu	■	■	■
Octan glatirameru	■	■	■
Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	■	■	■
Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■
Interferon beta-1b	■	■	■
Peginterferon beta-1a	■	■	■
Teryflunomid	■	■	■

Ceny zbytu netto produktu leczniczego MAVENCLAD® 1 tabletki a 10 mg, przy których koszt uzyskania dodatkowego QALY wynikający z zastosowania kladrybiny w tabletkach zamiast komparatora, jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce (134 514 zł/QALY), wynosi ■

4.4.4 Wyniki analizy wrażliwości

4.4.4.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

Zestawienie wariantów testowanych w ramach AW przedstawiono w Rozdziale 4.3.2 (Tabela 47).

4.4.4.1.1 Perspektywa płatnika publicznego (PPP) / płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Tabela 58 przedstawia wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w wariantcie z uwzględnieniem RSS, z perspektywy płatnika publicznego (PPP) / płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P).

Tabela 58. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości; wariant z RSS dla produktu leczniczego MAVENCLAD®; perspektywa PPP/PPP+P.

Wariant analizy	Komparator dla kladrybiny w tabletkach	Koszt – kladrybina w tabletkach [zł]	Koszt – komparator [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – kladrybina w tabletkach [zł]	QALY – komparator [zł]	Różnica QALY [zł]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]
Analiza podstawowa	Fumaran dimetylu	■	■	■	■	■	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■	■	■	■	■	■
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	■	■	■	■	■	■	■	■
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■	■	■	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■	■	■	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■	■	■	■	■	■
	Teryflunomid	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont czasowy: 20 lat	Fumaran dimetylu	■	■	■	■	■	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■	■	■	■	■	■
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	■	■	■	■	■	■	■	■
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■	■	■	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■	■	■	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■	■	■	■	■	■
	Teryflunomid	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont czasowy: 35 lat	Fumaran dimetylu	■	■	■	■	■	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■	■	■	■	■	■
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	■	■	■	■	■	■	■	■
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■	■	■	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■	■	■	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■	■	■	■	■	■

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Wariant analizy	Komparator dla kladrybiny w tabletkach	Koszt – kladrybina w tabletkach [zł]	Koszt – komparator [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – kladrybina w tabletkach [zł]	QALY – komparator [zł]	Różnica QALY [zł]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]
Brak dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych	Teryflunomid	■	■	■	■	■	■	■	■
	Fumaran dimetylu	■	■	■	■	■	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■	■	■	■	■	■
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	■	■	■	■	■	■	■	■
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■	■	■	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■	■	■	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■	■	■	■	■	■
Struktura modelu z 21 stanami	Teryflunomid	■	■	■	■	■	■	■	■
	Fumaran dimetylu	■	■	■	■	■	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■	■	■	■	■	■
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	■	■	■	■	■	■	■	■
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■	■	■	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■	■	■	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■	■	■	■	■	■
Modelowanie częstości rzutów choroby jako funkcji stanu pacjenta wg skali EDSS	Teryflunomid	■	■	■	■	■	■	■	■
	Fumaran dimetylu	■	■	■	■	■	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■	■	■	■	■	■
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	■	■	■	■	■	■	■	■
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■	■	■	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■	■	■	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■	■	■	■	■	■

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Wariant analizy	Komparator dla kladrybiny w tabletkach	Koszt – kladrybina w tabletkach [zł]	Koszt – komparator [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – kladrybina w tabletkach [zł]	QALY – komparator [zł]	Różnica QALY [zł]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]
Naturalna progresja choroby: prawdopodobieństwa przejść między stanami EDSS na podst. rejestru London Ontario Canada	Teryflunomid	████	████	████	████	████	████	████	████
	Fumaran dimetylu	████	████	████	████	████	████	████	████
	Octan glatirameru	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1b	████	████	████	████	████	████	████	████
	Peginterferon beta-1a	████	████	████	████	████	████	████	████
Naturalna progresja choroby: prawdopodobieństwa przejść między stanami EDSS na podst. rejestru BCMS, wiek rozpoczęcia leczenia <28 lat	Teryflunomid	████	████	████	████	████	████	████	████
	Fumaran dimetylu	████	████	████	████	████	████	████	████
	Octan glatirameru	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1b	████	████	████	████	████	████	████	████
	Peginterferon beta-1a	████	████	████	████	████	████	████	████
SMR jako funkcja stanu pacjenta wg skali EDSS	Teryflunomid	████	████	████	████	████	████	████	████
	Fumaran dimetylu	████	████	████	████	████	████	████	████
	Octan glatirameru	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1b	████	████	████	████	████	████	████	████
	Peginterferon beta-1a	████	████	████	████	████	████	████	████

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Wariant analizy	Komparator dla kladrybiny w tabletkach	Koszt – kladrybina w tabletkach [zł]	Koszt – komparator [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – kladrybina w tabletkach [zł]	QALY – komparator [zł]	Różnica QALY [zł]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]
Progresja niepełnosprawności: CDP3M	Teryflunomid	████	████	████	████	████	████	████	████
	Fumaran dimetylu	████	████	████	████	████	████	████	████
	Octan glatirameru	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1b	████	████	████	████	████	████	████	████
	Peginterferon beta-1a	████	████	████	████	████	████	████	████
Minimalna skuteczność kladrybiny w tabletkach w redukcji częstości rzutów choroby	Teryflunomid	████	████	████	████	████	████	████	████
	Fumaran dimetylu	████	████	████	████	████	████	████	████
	Octan glatirameru	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1b	████	████	████	████	████	████	████	████
	Peginterferon beta-1a	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalna skuteczność kladrybiny w tabletkach w redukcji częstości rzutów choroby	Teryflunomid	████	████	████	████	████	████	████	████
	Fumaran dimetylu	████	████	████	████	████	████	████	████
	Octan glatirameru	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1b	████	████	████	████	████	████	████	████
	Peginterferon beta-1a	████	████	████	████	████	████	████	████

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Wariant analizy	Komparator dla kladrybiny w tabletkach	Koszt – kladrybina w tabletkach [zł]	Koszt – komparator [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – kladrybina w tabletkach [zł]	QALY – komparator [zł]	Różnica QALY [zł]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]
Minimalna skuteczność kladrybiny w tabletkach w redukcji progresji niepełnosprawności	Teryflunomid	████	████	████	████	████	████	████	████
	Fumaran dimetylu	████	████	████	████	████	████	████	████
	Octan glatirameru	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1b	████	████	████	████	████	████	████	████
	Peginterferon beta-1a	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalna skuteczność kladrybiny w tabletkach w redukcji progresji niepełnosprawności	Teryflunomid	████	████	████	████	████	████	████	████
	Fumaran dimetylu	████	████	████	████	████	████	████	████
	Octan glatirameru	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1b	████	████	████	████	████	████	████	████
	Peginterferon beta-1a	████	████	████	████	████	████	████	████
Całkowita utrata efektu kladrybiny w tabletkach po 6 latach	Teryflunomid	████	████	████	████	████	████	████	████
	Fumaran dimetylu	████	████	████	████	████	████	████	████
	Octan glatirameru	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1b	████	████	████	████	████	████	████	████
	Peginterferon beta-1a	████	████	████	████	████	████	████	████

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Wariant analizy	Komparator dla kladrybiny w tabletkach	Koszt – kladrybina w tabletkach [zł]	Koszt – komparator [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – kladrybina w tabletkach [zł]	QALY – komparator [zł]	Różnica QALY [zł]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]
Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia DMD na podstawie uśrednionych odsetków z RCT	Teryflunomid	████	████	████	████	████	████	████	████
	Fumaran dimetylu	████	████	████	████	████	████	████	████
	Octan glatirameru	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1b	████	████	████	████	████	████	████	████
	Peginterferon beta-1a	████	████	████	████	████	████	████	████
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: <i>Selmaj 2017, brytyjski value set</i>	Teryflunomid	████	████	████	████	████	████	████	████
	Fumaran dimetylu	████	████	████	████	████	████	████	████
	Octan glatirameru	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1b	████	████	████	████	████	████	████	████
	Peginterferon beta-1a	████	████	████	████	████	████	████	████
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: <i>Hawton 2016</i>	Teryflunomid	████	████	████	████	████	████	████	████
	Fumaran dimetylu	████	████	████	████	████	████	████	████
	Octan glatirameru	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1b	████	████	████	████	████	████	████	████
	Peginterferon beta-1a	████	████	████	████	████	████	████	████

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Wariant analizy	Komparator dla kladrybiny w tabletkach	Koszt – kladrybina w tabletkach [zł]	Koszt – komparator [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – kladrybina w tabletkach [zł]	QALY – komparator [zł]	Różnica QALY [zł]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: <i>Orme 2007</i>	Teryflunomid	████	████	████	████	████	████	████	████
	Fumaran dimetylu	████	████	████	████	████	████	████	████
	Octan glatirameru	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1b	████	████	████	████	████	████	████	████
	Peginterferon beta-1a	████	████	████	████	████	████	████	████
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: <i>CLARITY+ Selmaj 2017</i>	Teryflunomid	████	████	████	████	████	████	████	████
	Fumaran dimetylu	████	████	████	████	████	████	████	████
	Octan glatirameru	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1b	████	████	████	████	████	████	████	████
	Peginterferon beta-1a	████	████	████	████	████	████	████	████
Utrata użyteczności z powodu rzutu choroby: <i>Putzki 2008</i>	Teryflunomid	████	████	████	████	████	████	████	████
	Fumaran dimetylu	████	████	████	████	████	████	████	████
	Octan glatirameru	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1b	████	████	████	████	████	████	████	████
	Peginterferon beta-1a	████	████	████	████	████	████	████	████

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Wariant analizy	Komparator dla kladrybiny w tabletkach	Koszt – kladrybina w tabletkach [zł]	Koszt – komparator [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – kladrybina w tabletkach [zł]	QALY – komparator [zł]	Różnica QALY [zł]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]
Uwzględnienie utraty użyteczności opiekunów	Teryflunomid	████	████	████	████	████	████	████	████
	Fumaran dimetylu	████	████	████	████	████	████	████	████
	Octan glatirameru	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1b	████	████	████	████	████	████	████	████
	Peginterferon beta-1a	████	████	████	████	████	████	████	████
Koszty jednostkowe leków (komparatorów) na poziomie cen urzędowych	Teryflunomid	████	████	████	████	████	████	████	████
	Fumaran dimetylu	████	████	████	████	████	████	████	█
	Octan glatirameru	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1b	████	████	████	████	████	████	████	████
	Peginterferon beta-1a	████	████	████	████	████	████	████	████
Koszty stanów zdrowia wg EDSS na podst. <i>Szumilo 2014</i>	Teryflunomid	████	████	████	████	████	████	████	████
	Fumaran dimetylu	████	████	████	████	████	████	████	████
	Octan glatirameru	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1b	████	████	████	████	████	████	████	████
	Peginterferon beta-1a	████	████	████	████	████	████	████	████

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Wariant analizy	Komparator dla kladrybiny w tabletkach	Koszt – kladrybina w tabletkach [zł]	Koszt – komparator [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – kladrybina w tabletkach [zł]	QALY – komparator [zł]	Różnica QALY [zł]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]
	Teryflunomid	█	█	█	█	█	█	█	█
		█	█	█	█	█	█	█	█
		█	█	█	█	█	█	█	█
		█	█	█	█	█	█	█	█
		█	█	█	█	█	█	█	█
		█	█	█	█	█	█	█	█
		█	█	█	█	█	█	█	█
		█	█	█	█	█	█	█	█
		█	█	█	█	█	█	█	█
		█	█	█	█	█	█	█	█

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. przedstawia warianty AW odpowiedzialne za największe procentowe zmiany ICUR, na przykładzie porównania z interferonem beta-1a (Rebif 44µg).

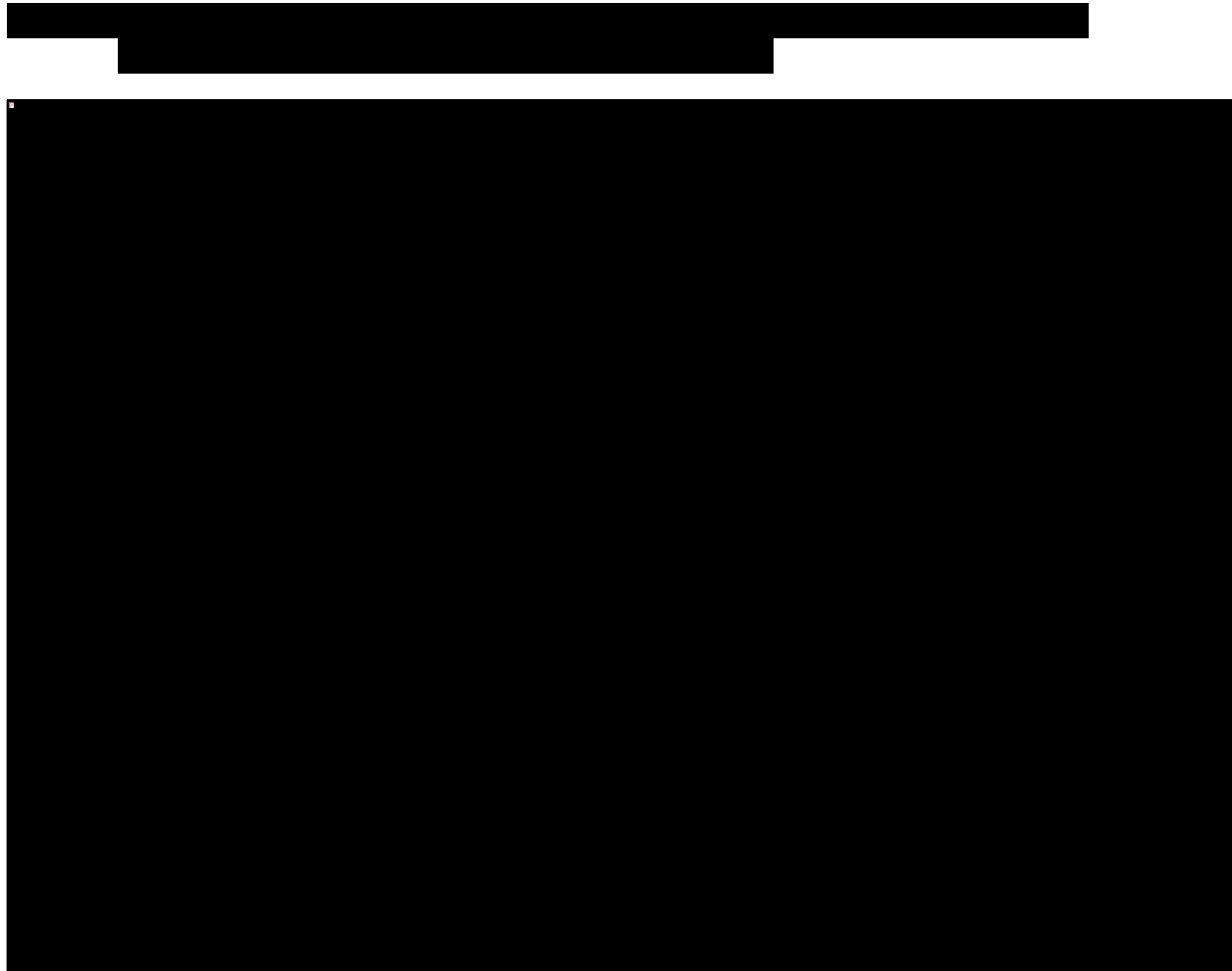


Tabela 59 przedstawia wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w wariacie bez uwzględnienia RSS, z perspektywy płatnika publicznego (PPP) / płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P).

Tabela 59. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości; wariant bez RSS dla produktu leczniczego MAVENCLAD®; perspektywa PPP/PPP+P.

Wariant analizy	Komparator dla kladrybiny w tabletkach	Koszt – kladrybina w tabletkach [zł]	Koszt – komparator [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – kladrybina w tabletkach [zł]	QALY – komparator [zł]	Różnica QALY [zł]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]
Analiza podstawowa	Fumaran dimetylu	■	■	■	■	■	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■	■	■	■	■	■
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	■	■	■	■	■	■	■	■
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■	■	■	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■	■	■	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■	■	■	■	■	■
	Teryflunomid	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont czasowy: 20 lat	Fumaran dimetylu	■	■	■	■	■	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■	■	■	■	■	■
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	■	■	■	■	■	■	■	■
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■	■	■	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■	■	■	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■	■	■	■	■	■
	Teryflunomid	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont czasowy: 35 lat	Fumaran dimetylu	■	■	■	■	■	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■	■	■	■	■	■
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	■	■	■	■	■	■	■	■
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■	■	■	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■	■	■	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■	■	■	■	■	■

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Wariant analizy	Komparator dla kladrybiny w tabletkach	Koszt – kladrybina w tabletkach [zł]	Koszt – komparator [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – kladrybina w tabletkach [zł]	QALY – komparator [zł]	Różnica QALY [zł]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]
Brak dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych	Teryflunomid	■	■	■	■	■	■	■	■
	Fumaran dimetylu	■	■	■	■	■	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■	■	■	■	■	■
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	■	■	■	■	■	■	■	■
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■	■	■	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■	■	■	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■	■	■	■	■	■
Struktura modelu z 21 stanami	Teryflunomid	■	■	■	■	■	■	■	■
	Fumaran dimetylu	■	■	■	■	■	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■	■	■	■	■	■
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	■	■	■	■	■	■	■	■
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■	■	■	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■	■	■	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■	■	■	■	■	■
Modelowanie częstości rzutów choroby jako funkcji stanu pacjenta wg skali EDSS	Teryflunomid	■	■	■	■	■	■	■	■
	Fumaran dimetylu	■	■	■	■	■	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■	■	■	■	■	■
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	■	■	■	■	■	■	■	■
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■	■	■	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■	■	■	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■	■	■	■	■	■

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego o dużej aktywności choroby

Wariant analizy	Komparator dla kladrybiny w tabletkach	Koszt – kladrybina w tabletkach [zł]	Koszt – komparator [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – kladrybina w tabletkach [zł]	QALY – komparator [zł]	Różnica QALY [zł]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]
Naturalna progresja choroby: prawdopodobieństwa przejść między stanami EDSS na podst. rejestru London Ontario Canada	Teryflunomid	████	████	████	████	████	████	████	████
	Fumaran dimetylu	████	████	████	████	████	████	████	████
	Octan glatirameru	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1b	████	████	████	████	████	████	████	████
	Peginterferon beta-1a	████	████	████	████	████	████	████	████
Naturalna progresja choroby: prawdopodobieństwa przejść między stanami EDSS na podst. rejestru BCMS, wiek rozpoczęcia leczenia <28 lat	Teryflunomid	████	████	████	████	████	████	████	████
	Fumaran dimetylu	████	████	████	████	████	████	████	████
	Octan glatirameru	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1b	████	████	████	████	████	████	████	████
	Peginterferon beta-1a	████	████	████	████	████	████	████	████
SMR jako funkcja stanu pacjenta wg skali EDSS	Teryflunomid	████	████	████	████	████	████	████	████
	Fumaran dimetylu	████	████	████	████	████	████	████	████
	Octan glatirameru	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1b	████	████	████	████	████	████	████	████
	Peginterferon beta-1a	████	████	████	████	████	████	████	████

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Wariant analizy	Komparator dla kladrybiny w tabletkach	Koszt – kladrybina w tabletkach [zł]	Koszt – komparator [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – kladrybina w tabletkach [zł]	QALY – komparator [zł]	Różnica QALY [zł]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]
Progresja niepełnosprawności: CDP3M	Teryflunomid	████	████	████	████	████	████	████	████
	Fumaran dimetylu	████	████	████	████	████	████	████	████
	Octan glatirameru	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1b	████	████	████	████	████	████	████	████
	Peginterferon beta-1a	████	████	████	████	████	████	████	████
Minimalna skuteczność kladrybiny w tabletkach w redukcji częstości rzutów choroby	Teryflunomid	████	████	████	████	████	████	████	████
	Fumaran dimetylu	████	████	████	████	████	████	████	████
	Octan glatirameru	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1b	████	████	████	████	████	████	████	████
	Peginterferon beta-1a	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalna skuteczność kladrybiny w tabletkach w redukcji częstości rzutów choroby	Teryflunomid	████	████	████	████	████	████	████	████
	Fumaran dimetylu	████	████	████	████	████	████	████	████
	Octan glatirameru	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1b	████	████	████	████	████	████	████	████
	Peginterferon beta-1a	████	████	████	████	████	████	████	████

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Wariant analizy	Komparator dla kladrybiny w tabletkach	Koszt – kladrybina w tabletkach [zł]	Koszt – komparator [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – kladrybina w tabletkach [zł]	QALY – komparator [zł]	Różnica QALY [zł]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]
Minimalna skuteczność kladrybiny w tabletkach w redukcji progresji niepełnosprawności	Teryflunomid	████	████	████	████	████	████	████	████
	Fumaran dimetylu	████	████	████	████	████	████	████	████
	Octan glatirameru	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1b	████	████	████	████	████	████	████	████
	Peginterferon beta-1a	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalna skuteczność kladrybiny w tabletkach w redukcji progresji niepełnosprawności	Teryflunomid	████	████	████	████	████	████	████	████
	Fumaran dimetylu	████	████	████	████	████	████	████	████
	Octan glatirameru	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1b	████	████	████	████	████	████	████	████
	Peginterferon beta-1a	████	████	████	████	████	████	████	████
Całkowita utrata efektu kladrybiny w tabletkach po 6 latach	Teryflunomid	████	████	████	████	████	████	████	████
	Fumaran dimetylu	████	████	████	████	████	████	████	████
	Octan glatirameru	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1b	████	████	████	████	████	████	████	████
	Peginterferon beta-1a	████	████	████	████	████	████	████	████

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Wariant analizy	Komparator dla kladrybiny w tabletkach	Koszt – kladrybina w tabletkach [zł]	Koszt – komparator [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – kladrybina w tabletkach [zł]	QALY – komparator [zł]	Różnica QALY [zł]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]
Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia DMD na podstawie uśrednionych odsetków z RCT	Teryflunomid	████	████	████	████	████	████	████	████
	Fumaran dimetylu	████	████	████	████	████	████	████	████
	Octan glatirameru	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1b	████	████	████	████	████	████	████	████
	Peginterferon beta-1a	████	████	████	████	████	████	████	████
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: <i>Selmaj 2017, brytyjski value set</i>	Teryflunomid	████	████	████	████	████	████	████	████
	Fumaran dimetylu	████	████	████	████	████	████	████	████
	Octan glatirameru	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1b	████	████	████	████	████	████	████	████
	Peginterferon beta-1a	████	████	████	████	████	████	████	████
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: <i>Hawton 2016</i>	Teryflunomid	████	████	████	████	████	████	████	████
	Fumaran dimetylu	████	████	████	████	████	████	████	████
	Octan glatirameru	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1b	████	████	████	████	████	████	████	████
	Peginterferon beta-1a	████	████	████	████	████	████	████	████

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Wariant analizy	Komparator dla kladrybiny w tabletkach	Koszt – kladrybina w tabletkach [zł]	Koszt – komparator [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – kladrybina w tabletkach [zł]	QALY – komparator [zł]	Różnica QALY [zł]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: <i>Orme 2007</i>	Teryflunomid	████	████	████	████	████	████	████	████
	Fumaran dimetylu	████	████	████	████	████	████	████	████
	Octan glatirameru	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1b	████	████	████	████	████	████	████	████
	Peginterferon beta-1a	████	████	████	████	████	████	████	████
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: <i>CLARITY+ Selmaj 2017</i>	Teryflunomid	████	████	████	████	████	████	████	████
	Fumaran dimetylu	████	████	████	████	████	████	████	████
	Octan glatirameru	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1b	████	████	████	████	████	████	████	████
	Peginterferon beta-1a	████	████	████	████	████	████	████	████
Utrata użyteczności z powodu rzutu choroby: <i>Putzki 2008</i>	Teryflunomid	████	████	████	████	████	████	████	████
	Fumaran dimetylu	████	████	████	████	████	████	████	████
	Octan glatirameru	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1b	████	████	████	████	████	████	████	████
	Peginterferon beta-1a	████	████	████	████	████	████	████	████

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

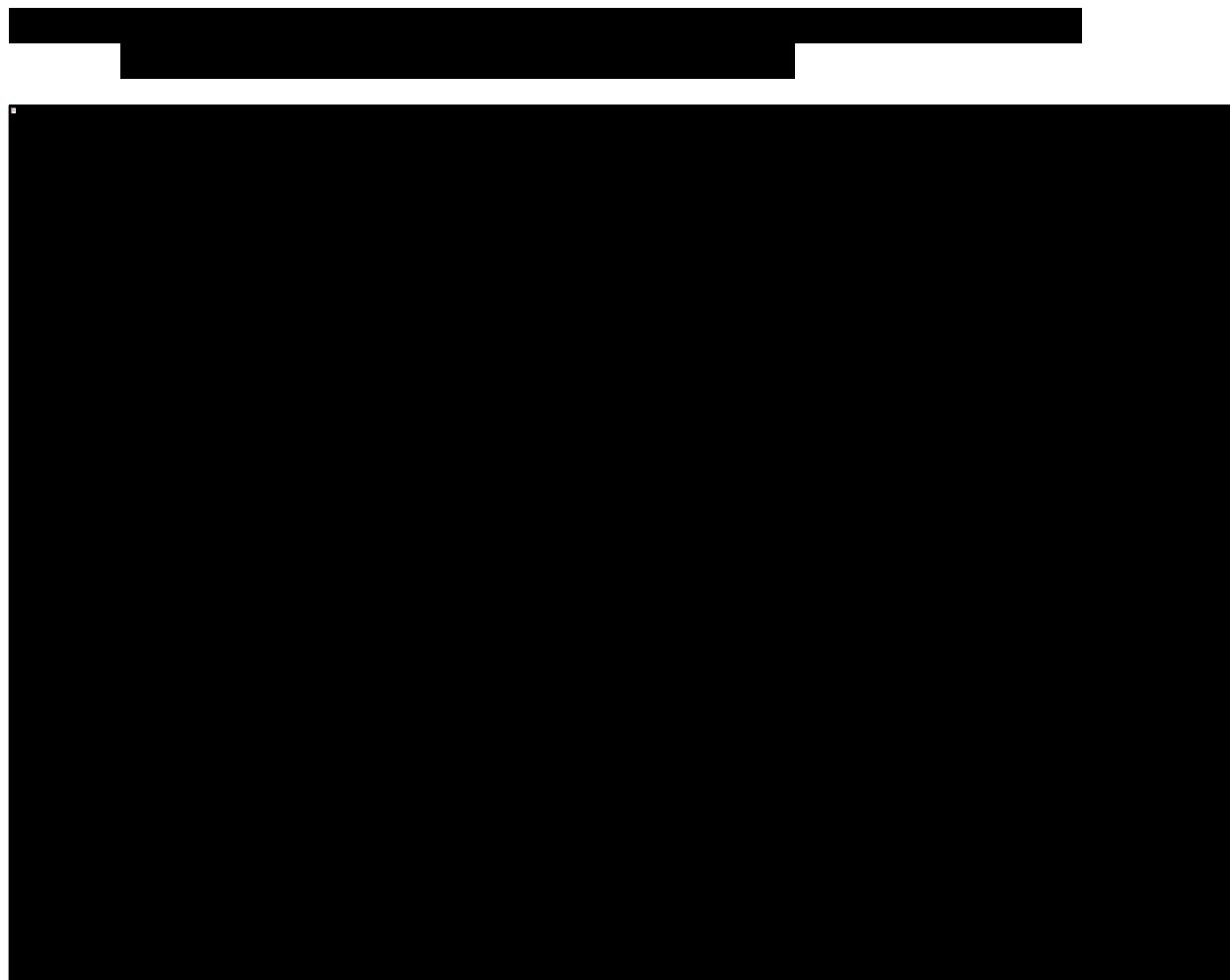
w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Wariant analizy	Komparator dla kladrybiny w tabletkach	Koszt – kladrybina w tabletkach [zł]	Koszt – komparator [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – kladrybina w tabletkach [zł]	QALY – komparator [zł]	Różnica QALY [zł]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]
Uwzględnienie utraty użyteczności opiekunów	Teryflunomid	████	████	████	████	████	████	████	████
	Fumaran dimetylu	████	████	████	████	████	████	████	████
	Octan glatirameru	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1b	████	████	████	████	████	████	████	████
	Peginterferon beta-1a	████	████	████	████	████	████	████	████
Koszty jednostkowe leków (komparatorów) na poziomie cen urzędowych	Teryflunomid	████	████	████	████	████	████	████	████
	Fumaran dimetylu	████	████	████	████	████	████	████	█
	Octan glatirameru	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1b	████	████	████	████	████	████	████	████
	Peginterferon beta-1a	████	████	████	████	████	████	████	████
Koszty stanów zdrowia wg EDSS na podst. <i>Szumilo 2014</i>	Teryflunomid	████	████	████	████	████	████	████	████
	Fumaran dimetylu	████	████	████	████	████	████	████	████
	Octan glatirameru	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1b	████	████	████	████	████	████	████	████
	Peginterferon beta-1a	████	████	████	████	████	████	████	████

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Poniższy **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** przedstawia scenariusze analizy wrażliwości odpowiedzialne za największe zmiany ICUR (dla interferonu beta-1a (Rebif 44µg).



W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie cen zbytu netto produktu *MAVENCLAD*[®], przy których koszt dodatkowego roku życia dla kładrybiny w tabletkach jest równy wartości progowej (trzykrotność PKB per capita), w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego (i świadczeniobiorcy).

Tabela 60. Analiza wrażliwości dla ceny progowej *MAVENCLAD*[®]; perspektywa PPP/PPP+P.

Wariant analizy	Komparator dla kładrybiny w tabletkach	Cena progowa <i>MAVENCLAD</i> [®] – 1 tab. a 10 mg [zł]	Cena progowa <i>MAVENCLAD</i> [®] – 4 tab. a 10 mg [zł]	Cena progowa <i>MAVENCLAD</i> [®] – 6 tab. a 10 mg [zł]
Analiza podstawowa	Fumaran dimetylu	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	■	■	■

MAVENCLAD[®]
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego o dużej aktywności choroby

Wariant analizy	Komparator dla kladrybiny w tabletkach	Cena progowa MAVENCLAD® – 1 tab. a 10 mg [zł]	Cena progowa MAVENCLAD® – 4 tab. a 10 mg [zł]	Cena progowa MAVENCLAD® – 6 tab. a 10 mg [zł]
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■
	Teryflunomid	■	■	■
Horizont czasowy: 20 lat	Fumaran dimetylu	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	■	■	■
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■
	Teryflunomid	■	■	■
Horizont czasowy: 35 lat	Fumaran dimetylu	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	■	■	■
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■
	Teryflunomid	■	■	■
Brak dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych	Fumaran dimetylu	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	■	■	■
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■
	Teryflunomid	■	■	■
Struktura modelu z 21 stanami	Fumaran dimetylu	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	■	■	■
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■
	Teryflunomid	■	■	■
	Fumaran dimetylu	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■

Wariant analizy	Komparator dla kladrybiny w tabletkach	Cena progowa MAVENCLAD® – 1 tab. a 10 mg [zł]	Cena progowa MAVENCLAD® – 4 tab. a 10 mg [zł]	Cena progowa MAVENCLAD® – 6 tab. a 10 mg [zł]
Modelowanie częstości rzutów choroby jako funkcji stanu pacjenta wg skali EDSS	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	■	■	■
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■
	Teryflunomid	■	■	■
Naturalna progresja choroby: prawdopodobieństwa przejść między stanami EDSS na podst. rejestru London Ontario Canada	Fumaran dimetylu	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	■	■	■
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■
Naturalna progresja choroby: prawdopodobieństwa przejść między stanami EDSS na podst. rejestru BCMS, wiek rozpoczęcia leczenia <28 lat	Peginterferon beta-1a	■	■	■
	Teryflunomid	■	■	■
	Fumaran dimetylu	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	■	■	■
SMR jako funkcja stanu pacjenta wg skali EDSS	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■
	Teryflunomid	■	■	■
	Fumaran dimetylu	■	■	■
Progresja niepełnosprawności: CDP3M	Octan glatirameru	■	■	■
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	■	■	■
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■
	Teryflunomid	■	■	■
	Fumaran dimetylu	■	■	■

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego o dużej aktywności choroby

Wariant analizy	Komparator dla kladrybiny w tabletkach	Cena progowa MAVENCLAD® – 1 tab. a 10 mg [zł]	Cena progowa MAVENCLAD® – 4 tab. a 10 mg [zł]	Cena progowa MAVENCLAD® – 6 tab. a 10 mg [zł]
Minimalna skuteczność kladrybiny w tabletkach w redukcji częstości rzutów choroby	Octan glatirameru	■	■	■
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	■	■	■
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■
	Teryflunomid	■	■	■
	Maksymalna skuteczność kladrybiny w tabletkach w redukcji częstości rzutów choroby	Fumaran dimetylu	■	■
Octan glatirameru		■	■	■
Interferon beta-1a (Rebif 44µg)		■	■	■
Interferon beta-1a (Avonex)		■	■	■
Interferon beta-1b		■	■	■
Peginterferon beta-1a		■	■	■
Teryflunomid		■	■	■
Minimalna skuteczność kladrybiny w tabletkach w redukcji progresji niepełnosprawności	Fumaran dimetylu	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	■	■	■
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■
	Teryflunomid	■	■	■
Maksymalna skuteczność kladrybiny w tabletkach w redukcji progresji niepełnosprawności	Fumaran dimetylu	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	■	■	■
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■
	Teryflunomid	■	■	■
Całkowita utrata efektu kladrybiny w tabletkach po 6 latach	Fumaran dimetylu	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	■	■	■
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■
	Teryflunomid	■	■	■

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego o dużej aktywności choroby

Wariant analizy	Komparator dla kladrybiny w tabletkach	Cena progowa MAVENCLAD® – 1 tab. a 10 mg [zł]	Cena progowa MAVENCLAD® – 4 tab. a 10 mg [zł]	Cena progowa MAVENCLAD® – 6 tab. a 10 mg [zł]
Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia DMD na podstawie uśrednionych odsetków z RCT	Fumaran dimetylu	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	■	■	■
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■
	Teryflunomid	■	■	■
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: <i>Selmaj 2017, brytyjski value set</i>	Fumaran dimetylu	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	■	■	■
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■
	Teryflunomid	■	■	■
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: <i>Hawton 2016</i>	Fumaran dimetylu	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	■	■	■
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■
	Teryflunomid	■	■	■
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: <i>Orme 2007</i>	Fumaran dimetylu	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	■	■	■
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■
	Teryflunomid	■	■	■
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: <i>CLARITY+ Selmaj 2017</i>	Fumaran dimetylu	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	■	■	■
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego o dużej aktywności choroby

Wariant analizy	Komparator dla kladrybiny w tabletkach	Cena progowa MAVENCLAD® – 1 tab. a 10 mg [zł]	Cena progowa MAVENCLAD® – 4 tab. a 10 mg [zł]	Cena progowa MAVENCLAD® – 6 tab. a 10 mg [zł]
Utrata użyteczności z powodu rzutu choroby: <i>Putzki 2008</i>	Teryflunomid	■	■	■
	Fumaran dimetylu	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	■	■	■
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■
	Teryflunomid	■	■	■
Uwzględnienie utraty użyteczności opiekunów	Fumaran dimetylu	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	■	■	■
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■
	Teryflunomid	■	■	■
	Fumaran dimetylu	■	■	■
Koszty jednostkowe leków (komparatorów) na poziomie cen urzędowych	Octan glatirameru	■	■	■
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	■	■	■
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■
	Teryflunomid	■	■	■
	Fumaran dimetylu	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■
Koszty stanów zdrowia wg EDSS na podst. <i>Szmarło 2014</i>	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	■	■	■
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■
	Teryflunomid	■	■	■
	Fumaran dimetylu	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■
	Teryflunomid	■	■	■

Przyjmując perspektywę płatnika publicznego / wspólną, cena progowa opakowania produktu MAVENCLAD® zawierającego 1 tabletkę (10 mg) kladrybiny w tabletkach waha się w zależności od komparatora oraz przyjętego scenariusza analizy wrażliwości:



MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego o dużej aktywności choroby



4.4.4.1.2 Perspektywa społeczna

Tabela 61 przedstawia wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w wariancie z uwzględnieniem RSS, z perspektywy społecznej.

Tabela 61. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości; wariant z RSS dla produktu leczniczego MAVENCLAD®; perspektywa społeczna.

Wariant analizy	Komparator dla kladrybiny w tabletkach	Koszt – kladrybina w tabletkach [zł]	Koszt – komparator [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – kladrybina w tabletkach [zł]	QALY – komparator [zł]	Różnica QALY [zł]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]
Analiza podstawowa	Fumaran dimetylu	■	■	■	■	■	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■	■	■	■	■	■
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	■	■	■	■	■	■	■	■
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■	■	■	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■	■	■	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■	■	■	■	■	■
	Teryflunomid	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont czasowy: 20 lat	Fumaran dimetylu	■	■	■	■	■	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■	■	■	■	■	■
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	■	■	■	■	■	■	■	■
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■	■	■	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■	■	■	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■	■	■	■	■	■
	Teryflunomid	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont czasowy: 35 lat	Fumaran dimetylu	■	■	■	■	■	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■	■	■	■	■	■
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy	Komparator dla kladrybiny w tabletkach	Koszt – kladrybina w tabletkach [zł]	Koszt – komparator [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – kladrybina w tabletkach [zł]	QALY – komparator [zł]	Różnica QALY [zł]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Teryflunomid	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Brak dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych	Fumaran dimetylu	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Teryflunomid	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Struktura modelu z 21 stanami	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Teryflunomid	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Modelowanie częstości rzutów choroby jako funkcji stanu pacjenta wg skali EDSS	Fumaran dimetylu	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Wariant analizy	Komparator dla kladrybiny w tabletkach	Koszt – kladrybina w tabletkach [zł]	Koszt – komparator [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – kladrybina w tabletkach [zł]	QALY – komparator [zł]	Różnica QALY [zł]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Teryflunomid	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Naturalna progresja choroby: prawdopodobieństwa przejść między stanami EDSS na podst. rejestru London Ontario Canada	Fumaran dimetylu	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Teryflunomid	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Naturalna progresja choroby: prawdopodobieństwa przejść między stanami EDSS na podst. rejestru BCMS, wiek rozpoczęcia leczenia <28 lat	Octan glatirameru	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Teryflunomid	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
SMR jako funkcja stanu pacjenta wg skali EDSS	Octan glatirameru	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Wariant analizy	Komparator dla kladrybiny w tabletkach	Koszt – kladrybina w tabletkach [zł]	Koszt – komparator [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – kladrybina w tabletkach [zł]	QALY – komparator [zł]	Różnica QALY [zł]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]
Progresja niepełnosprawności: CDP3M	Interferon beta-1b	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Teryflunomid	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Teryflunomid	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Minimalna skuteczność kladrybiny w tabletkach w redukcji częstości rzutów choroby	Fumaran dimetylu	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Maksymalna skuteczność kladrybiny w tabletkach w redukcji częstości rzutów choroby	Teryflunomid	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Interferon beta-1b	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego o dużej aktywności choroby

Wariant analizy	Komparator dla kladrybiny w tabletkach	Koszt – kladrybina w tabletkach [zł]	Koszt – komparator [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – kladrybina w tabletkach [zł]	QALY – komparator [zł]	Różnica QALY [zł]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]
Minimalna skuteczność kladrybiny w tabletkach w redukcji progresji niepełnosprawności	Peginterferon beta-1a	████	████	████	████	████	████	████	████
	Teryflunomid	████	████	████	████	████	████	████	████
	Fumaran dimetylu	████	████	████	████	████	████	████	████
	Octan glatirameru	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1b	████	████	████	████	████	████	████	████
	Peginterferon beta-1a	████	████	████	████	████	████	████	████
	Teryflunomid	████	████	████	████	████	████	████	████
	Maksymalna skuteczność kladrybiny w tabletkach w redukcji progresji niepełnosprawności	Fumaran dimetylu	████	████	████	████	████	████	████
Octan glatirameru		████	████	████	████	████	████	████	████
Interferon beta-1a (Rebif 44µg)		████	████	████	████	████	████	████	████
Interferon beta-1a (Avonex)		████	████	████	████	████	████	████	████
Interferon beta-1b		████	████	████	████	████	████	████	████
Peginterferon beta-1a		████	████	████	████	████	████	████	████
Teryflunomid		████	████	████	████	████	████	████	████
Całkowita utrata efektu kladrybiny w tabletkach po 6 latach	Fumaran dimetylu	████	████	████	████	████	████	████	████
	Octan glatirameru	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1b	████	████	████	████	████	████	████	████
	Peginterferon beta-1a	████	████	████	████	████	████	████	████

Wariant analizy	Komparator dla kladrybiny w tabletkach	Koszt – kladrybina w tabletkach [zł]	Koszt – komparator [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – kladrybina w tabletkach [zł]	QALY – komparator [zł]	Różnica QALY [zł]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]
Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia DMD na podstawie uśrednionych odsetków z RCT	Teryflunomid	■	■	■	■	■	■	■	■
	Fumaran dimetylu	■	■	■	■	■	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■	■	■	■	■	■
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	■	■	■	■	■	■	■	■
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■	■	■	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■	■	■	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■	■	■	■	■	■
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: <i>Selmaj 2017, brytyjski value set</i>	Teryflunomid	■	■	■	■	■	■	■	■
	Fumaran dimetylu	■	■	■	■	■	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■	■	■	■	■	■
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	■	■	■	■	■	■	■	■
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■	■	■	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■	■	■	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■	■	■	■	■	■
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: <i>Hawton 2016</i>	Teryflunomid	■	■	■	■	■	■	■	■
	Fumaran dimetylu	■	■	■	■	■	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■	■	■	■	■	■
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	■	■	■	■	■	■	■	■
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■	■	■	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■	■	■	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■	■	■	■	■	■
Teryflunomid	■	■	■	■	■	■	■	■	

Wariant analizy	Komparator dla kladrybiny w tabletkach	Koszt – kladrybina w tabletkach [zł]	Koszt – komparator [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – kladrybina w tabletkach [zł]	QALY – komparator [zł]	Różnica QALY [zł]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: <i>Orme 2007</i>	Fumaran dimetylu	████	████	████	████	████	████	████	████
	Octan glatirameru	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1b	████	████	████	████	████	████	████	████
	Peginterferon beta-1a	████	████	████	████	████	████	████	████
	Teryflunomid	████	████	████	████	████	████	████	████
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: <i>CLARITY+ Selmaj 2017</i>	Fumaran dimetylu	████	████	████	████	████	████	████	████
	Octan glatirameru	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1b	████	████	████	████	████	████	████	████
	Peginterferon beta-1a	████	████	████	████	████	████	████	████
	Teryflunomid	████	████	████	████	████	████	████	████
Utrata użyteczności z powodu rzutu choroby: <i>Putzki 2008</i>	Fumaran dimetylu	████	████	████	████	████	████	████	████
	Octan glatirameru	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1b	████	████	████	████	████	████	████	████
	Peginterferon beta-1a	████	████	████	████	████	████	████	████
	Teryflunomid	████	████	████	████	████	████	████	████
	Fumaran dimetylu	████	████	████	████	████	████	████	████

Wariant analizy	Komparator dla kladrybiny w tabletkach	Koszt – kladrybina w tabletkach [zł]	Koszt – komparator [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – kladrybina w tabletkach [zł]	QALY – komparator [zł]	Różnica QALY [zł]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]
Uwzględnienie utraty użyteczności opiekunów	Octan glatirameru	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Interferon beta-1b	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Peginterferon beta-1a	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Teryflunomid	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszty jednostkowe leków (komparatorów) na poziomie cen urzędowych	Fumaran dimetylu	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Octan glatirameru	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Interferon beta-1b	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Peginterferon beta-1a	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszty stanów zdrowia wg EDSS na podst. <i>Szmurło 2014</i>	Teryflunomid	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Fumaran dimetylu	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Octan glatirameru	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Interferon beta-1b	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Peginterferon beta-1a	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	
Teryflunomid	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	

Wyniki AW z perspektywy społecznej bez uwzględnienia RSS przedstawia Tabela 62.

Tabela 62. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości; wariant bez RSS dla produktu leczniczego MAVENCLAD®; perspektywa społeczna.

Wariant analizy	Komparator dla kladrybiny w tabletkach	Koszt – kladrybina w tabletkach [zł]	Koszt – komparator [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – kladrybina w tabletkach [zł]	QALY – komparator [zł]	Różnica QALY [zł]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]
Analiza podstawowa	Fumaran dimetylu								
	Octan glatirameru								
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)								
	Interferon beta-1a (Avonex)								
	Interferon beta-1b								
	Peginterferon beta-1a								
	Teryflunomid								
Horyzont czasowy: 20 lat	Fumaran dimetylu								
	Octan glatirameru								
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)								
	Interferon beta-1a (Avonex)								
	Interferon beta-1b								
	Peginterferon beta-1a								
	Teryflunomid								
Horyzont czasowy: 35 lat	Fumaran dimetylu								
	Octan glatirameru								

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozrzedzonego o dużej aktywności choroby

Wariant analizy	Komparator dla kladrybiny w tabletkach	Koszt – kladrybina w tabletkach [zł]	Koszt – komparator [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – kladrybina w tabletkach [zł]	QALY – komparator [zł]	Różnica QALY [zł]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1b	████	████	████	████	████	████	████	████
	Peginterferon beta-1a	████	████	████	████	████	████	████	████
	Teryflunomid	████	████	████	████	████	████	████	████
Brak dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych	Fumaran dimetylu	████	████	████	████	████	████	████	████
	Octan glatirameru	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1b	████	████	████	████	████	████	████	████
	Peginterferon beta-1a	████	████	████	████	████	████	████	████
	Teryflunomid	████	████	████	████	████	████	████	████
Struktura modelu z 21 stanami	Fumaran dimetylu	████	████	████	████	████	████	████	████
	Octan glatirameru	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1b	████	████	████	████	████	████	████	████
	Peginterferon beta-1a	████	████	████	████	████	████	████	████
	Teryflunomid	████	████	████	████	████	████	████	████
Modelowanie częstości rzutów choroby jako funkcji	Fumaran dimetylu	████	████	████	████	████	████	████	████
	Octan glatirameru	████	████	████	████	████	████	████	████

Wariant analizy	Komparator dla kladrybiny w tabletkach	Koszt – kladrybina w tabletkach [zł]	Koszt – komparator [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – kladrybina w tabletkach [zł]	QALY – komparator [zł]	Różnica QALY [zł]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]
stanu pacjenta wg skali EDSS	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Teryflunomid	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Naturalna progresja choroby: prawdopodobieństwa przejść między stanami EDSS na podst. rejestru London Ontario Canada	Fumaran dimetylu	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Naturalna progresja choroby: prawdopodobieństwa przejść między stanami EDSS na podst. rejestru BCMS, wiek rozpoczęcia leczenia <28 lat	Teryflunomid	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
SMR jako funkcja stanu pacjenta wg skali EDSS	Peginterferon beta-1a	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Teryflunomid	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Wariant analizy	Komparator dla kladrybiny w tabletkach	Koszt – kladrybina w tabletkach [zł]	Koszt – komparator [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – kladrybina w tabletkach [zł]	QALY – komparator [zł]	Różnica QALY [zł]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Teryflunomid	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Progresja niepełnosprawności: CDP3M	Fumaran dimetylu	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Teryflunomid	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Minimalna skuteczność kladrybiny w tabletkach w redukcji częstości rzutów choroby	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Teryflunomid	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Maksymalna skuteczność kladrybiny w tabletkach w redukcji częstości rzutów choroby	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Wariant analizy	Komparator dla kladrybiny w tabletkach	Koszt – kladrybina w tabletkach [zł]	Koszt – komparator [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – kladrybina w tabletkach [zł]	QALY – komparator [zł]	Różnica QALY [zł]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]
Minimalna skuteczność kladrybiny w tabletkach w redukcji progresji niepełnosprawności	Interferon beta-1b	████	████	████	████	████	████	████	████
	Peginterferon beta-1a	████	████	████	████	████	████	████	████
	Teryflunomid	████	████	████	████	████	████	████	████
	Fumaran dimetylu	████	████	████	████	████	████	████	████
	Octan glatirameru	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████	████	████	████	████	████	████	████
Maksymalna skuteczność kladrybiny w tabletkach w redukcji progresji niepełnosprawności	Interferon beta-1b	████	████	████	████	████	████	████	████
	Peginterferon beta-1a	████	████	████	████	████	████	████	████
	Teryflunomid	████	████	████	████	████	████	████	████
	Fumaran dimetylu	████	████	████	████	████	████	████	████
	Octan glatirameru	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████	████	████	████	████	████	████	████
Całkowita utrata efektu kladrybiny w tabletkach po 6 latach	Interferon beta-1b	████	████	████	████	████	████	████	████
	Peginterferon beta-1a	████	████	████	████	████	████	████	████
	Teryflunomid	████	████	████	████	████	████	████	████
	Fumaran dimetylu	████	████	████	████	████	████	████	████
	Octan glatirameru	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	████	████	████	████	████	████	████	████
Interferon beta-1a (Avonex)	████	████	████	████	████	████	████	████	
Interferon beta-1b	████	████	████	████	████	████	████	████	

Wariant analizy	Komparator dla kladrybiny w tabletkach	Koszt – kladrybina w tabletkach [zł]	Koszt – komparator [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – kladrybina w tabletkach [zł]	QALY – komparator [zł]	Różnica QALY [zł]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]
Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia DMD na podstawie uśrednionych odsetków z RCT	Peginterferon beta-1a	████	████	████	████	████	████	████	████
	Teryflunomid	████	████	████	████	████	████	████	████
	Fumaran dimetylu	████	████	████	████	████	████	████	████
	Octan glatirameru	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1b	████	████	████	████	████	████	████	████
	Peginterferon beta-1a	████	████	████	████	████	████	████	████
	Teryflunomid	████	████	████	████	████	████	████	████
	Fumaran dimetylu	████	████	████	████	████	████	████	████
	Octan glatirameru	████	████	████	████	████	████	████	████
	Zestaw użyteczności stanów zdrowia: <i>Selmaj 2017, brytyjski value set</i>	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	████	████	████	████	████	████	████
Interferon beta-1a (Avonex)		████	████	████	████	████	████	████	████
Interferon beta-1b		████	████	████	████	████	████	████	████
Peginterferon beta-1a		████	████	████	████	████	████	████	████
Teryflunomid		████	████	████	████	████	████	████	████
Fumaran dimetylu		████	████	████	████	████	████	████	████
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: <i>Hawton 2016</i>	Octan glatirameru	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1b	████	████	████	████	████	████	████	████
	Peginterferon beta-1a	████	████	████	████	████	████	████	████
	Fumaran dimetylu	████	████	████	████	████	████	████	████

Wariant analizy	Komparator dla kladrybiny w tabletkach	Koszt – kladrybina w tabletkach [zł]	Koszt – komparator [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – kladrybina w tabletkach [zł]	QALY – komparator [zł]	Różnica QALY [zł]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: <i>Orme 2007</i>	Teryflunomid	████	████	████	████	████	████	████	████
	Fumaran dimetylu	████	████	████	████	████	████	████	████
	Octan glatirameru	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1b	████	████	████	████	████	████	████	████
	Peginterferon beta-1a	████	████	████	████	████	████	████	████
	Teryflunomid	████	████	████	████	████	████	████	████
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: <i>CLARITY+ Selmaj 2017</i>	Fumaran dimetylu	████	████	████	████	████	████	████	████
	Octan glatirameru	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1b	████	████	████	████	████	████	████	████
	Peginterferon beta-1a	████	████	████	████	████	████	████	████
	Teryflunomid	████	████	████	████	████	████	████	████
	Teryflunomid	████	████	████	████	████	████	████	████
Utrata użyteczności z powodu rzutu choroby: <i>Putzki 2008</i>	Fumaran dimetylu	████	████	████	████	████	████	████	████
	Octan glatirameru	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████	████	████	████	████	████	████	████
	Interferon beta-1b	████	████	████	████	████	████	████	████
	Peginterferon beta-1a	████	████	████	████	████	████	████	████
Teryflunomid	████	████	████	████	████	████	████	████	

Wariant analizy	Komparator dla kladrybiny w tabletkach	Koszt – kladrybina w tabletkach [zł]	Koszt – komparator [zł]	Różnica kosztów [zł]	QALY – kladrybina w tabletkach [zł]	QALY – komparator [zł]	Różnica QALY [zł]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]
Uwzględnienie utraty użyteczności opiekunów	Fumaran dimetylu	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Octan glatirameru	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Interferon beta-1b	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Peginterferon beta-1a	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Teryflunomid	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszty jednostkowe leków (komparatorów) na poziomie cen urzędowych	Fumaran dimetylu	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Octan glatirameru	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Interferon beta-1b	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Peginterferon beta-1a	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Teryflunomid	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszty stanów zdrowia wg EDSS na podst. <i>Szumło 2014</i>	Fumaran dimetylu	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Octan glatirameru	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Interferon beta-1b	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Peginterferon beta-1a	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	Teryflunomid	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████

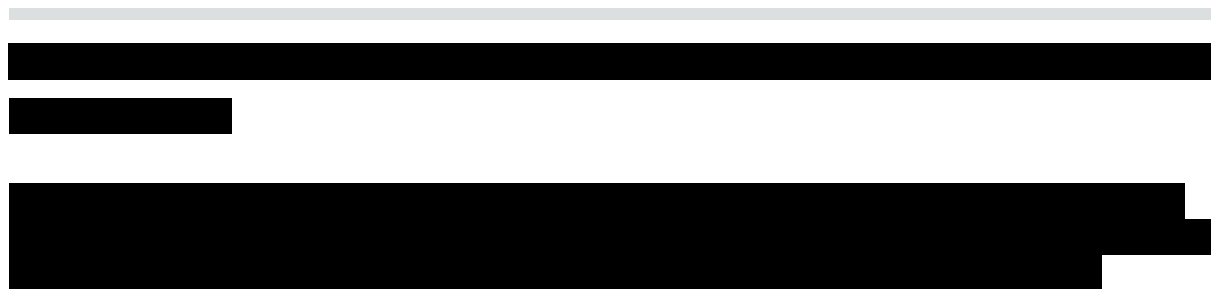


Tabela 63. Analiza wrażliwości dla ceny progowej MAVENCLAD®; perspektywa społeczna.

Wariant analizy	Komparator dla kladrybiny w tabletkach	Cena progowa MAVENCLAD® – 1 tab. a 10 mg [zł]	Cena progowa MAVENCLAD® – 4 tab. a 10 mg [zł]	Cena progowa MAVENCLAD® – 6 tab. a 10 mg [zł]
Analiza podstawowa	Fumaran dimetylu	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	■	■	■
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■
	Teryflunomid	■	■	■
Horyzont czasowy: 20 lat	Fumaran dimetylu	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	■	■	■
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■
	Teryflunomid	■	■	■
Horyzont czasowy: 35 lat	Fumaran dimetylu	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	■	■	■
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■
	Teryflunomid	■	■	■
Brak dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych	Fumaran dimetylu	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	■	■	■
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■
	Teryflunomid	■	■	■
Struktura modelu z 21 stanami	Fumaran dimetylu	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	■	■	■
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■

Wariant analizy	Komparator dla kładrybiny w tabletkach	Cena progowa MAVENCLAD® – 1 tab. a 10 mg [zł]	Cena progowa MAVENCLAD® – 4 tab. a 10 mg [zł]	Cena progowa MAVENCLAD® – 6 tab. a 10 mg [zł]
	Peginterferon beta-1a	■	■	■
	Teryflunomid	■	■	■
Modelowanie częstości rzutów choroby jako funkcji stanu pacjenta wg skali EDSS	Fumaran dimetylu	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	■	■	■
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■
	Teryflunomid	■	■	■
	Fumaran dimetylu	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■
Naturalna progresja choroby: prawdopodobieństwa przejść między stanami EDSS na podst. rejestru London Ontario Canada	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	■	■	■
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■
	Teryflunomid	■	■	■
	Fumaran dimetylu	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■
Naturalna progresja choroby: prawdopodobieństwa przejść między stanami EDSS na podst. rejestru BCMS, wiek rozpoczęcia leczenia <28 lat	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	■	■	■
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■
	Teryflunomid	■	■	■
	Fumaran dimetylu	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■
SMR jako funkcja stanu pacjenta wg skali EDSS	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	■	■	■
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■
	Teryflunomid	■	■	■
	Fumaran dimetylu	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■
Progresja niepełnosprawności: CDP3M	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	■	■	■
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■

MAVENCLAD®
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozсіяnego o dużej aktywności choroby

Wariant analizy	Komparator dla kladrybiny w tabletkach	Cena progowa MAVENCLAD® – 1 tab. a 10 mg [zł]	Cena progowa MAVENCLAD® – 4 tab. a 10 mg [zł]	Cena progowa MAVENCLAD® – 6 tab. a 10 mg [zł]
	Interferon beta-1b	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■
	Teryflunomid	■	■	■
Minimalna skuteczność kladrybiny w tabletkach w redukcji częstości rzutów choroby	Fumaran dimetylu	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	■	■	■
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■
	Teryflunomid	■	■	■
Maksymalna skuteczność kladrybiny w tabletkach w redukcji częstości rzutów choroby	Fumaran dimetylu	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	■	■	■
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■
	Teryflunomid	■	■	■
Minimalna skuteczność kladrybiny w tabletkach w redukcji progresji niepełnosprawności	Fumaran dimetylu	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	■	■	■
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■
	Teryflunomid	■	■	■
Maksymalna skuteczność kladrybiny w tabletkach w redukcji progresji niepełnosprawności	Fumaran dimetylu	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	■	■	■
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■
	Teryflunomid	■	■	■
Całkowita utrata efektu kladrybiny w tabletkach po 6 latach	Fumaran dimetylu	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	■	■	■

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego o dużej aktywności choroby

Wariant analizy	Komparator dla kladrybiny w tabletkach	Cena progowa MAVENCLAD® – 1 tab. a 10 mg [zł]	Cena progowa MAVENCLAD® – 4 tab. a 10 mg [zł]	Cena progowa MAVENCLAD® – 6 tab. a 10 mg [zł]
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■
	Teryflunomid	■	■	■
Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia DMD na podstawie uśrednionych odsetków z RCT	Fumaran dimetylu	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	■	■	■
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■
	Teryflunomid	■	■	■
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: <i>Selmaj 2017, brytyjski value set</i>	Fumaran dimetylu	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	■	■	■
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■
	Teryflunomid	■	■	■
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: <i>Hawton 2016</i>	Fumaran dimetylu	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	■	■	■
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■
	Teryflunomid	■	■	■
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: <i>Orme 2007</i>	Fumaran dimetylu	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	■	■	■
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■
	Teryflunomid	■	■	■
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: <i>CLARITY+ Selmaj 2017</i>	Fumaran dimetylu	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego o dużej aktywności choroby

Wariant analizy	Komparator dla kladrybiny w tabletkach	Cena progowa MAVENCLAD® – 1 tab. a 10 mg [zł]	Cena progowa MAVENCLAD® – 4 tab. a 10 mg [zł]	Cena progowa MAVENCLAD® – 6 tab. a 10 mg [zł]
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	■	■	■
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■
	Teryflunomid	■	■	■
Utrata użyteczności z powodu rzutu choroby: <i>Putzki 2008</i>	Fumaran dimetylu	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	■	■	■
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■
Uwzględnienie utraty użyteczności opiekunów	Peginterferon beta-1a	■	■	■
	Teryflunomid	■	■	■
	Fumaran dimetylu	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	■	■	■
Koszty jednostkowe leków (komparatorów) na poziomie cen urzędowych	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■
	Teryflunomid	■	■	■
	Fumaran dimetylu	■	■	■
Koszty stanów zdrowia wg EDSS na podst. <i>Szmurlo 2014</i>	Octan glatirameru	■	■	■
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	■	■	■
	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■
	Teryflunomid	■	■	■

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozсіяnego o dużej aktywności choroby



4.4.4.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

4.4.4.2.1 Perspektywa płatnika publicznego (PPP)/płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Z uwzględnieniem RSS

W tej sekcji zaprezentowane są wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości po przyjęciu perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS. Poniższa Tabela 64 przedstawia wyniki analizy.

Tabela 64. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (PPP, z RSS).

Lek	Koszty			QALY		
	Średnia	LCI 0.95	UCI 0.95	Średnia	LCI 0.95	UCI 0.95
Kladrybina w tabletkach	■	■	■	12,335	10,711	13,915
Fumaran dimetylu	283 100	253 029	311 692	11,393	9,786	13,053
Octan glatirameru	264 080	236 517	289 122	11,357	9,823	13,028
Interferon beta 1a (Rebif 44)	273 465	248 997	296 895	11,294	9,679	12,884
Interferon beta 1a (Avonex)	264 500	236 754	288 811	11,349	9,755	12,953
Interferon beta 1b (Betaferon)	271 056	242 851	297 556	11,371	9,784	12,972
Interferon beta 1a (Peginterferon)	251 820	230 059	272 615	11,311	9,661	12,893
Teryflunomid	261 288	234 300	286 500	11,357	9,699	13,014

Prawdopodobieństwa opłacalności leczenia przy gotowości do zapłaty na poziomie 134 514 PLN/QALY przedstawia tabela poniżej.

Tabela 65. Prawdopodobieństwa opłacalności leczenia przy progu 134 514 PLN.

Lek	Prawdopodobieństwo opłacalności kladrybiny w tabletkach vs dany komparator w jednoramiennej analizie wrażliwości	Prawdopodobieństwo opłacalności danej interwencji w wieloramiennej analizie wrażliwości
Kladrybina w tabletkach	■	■
Fumaran dimetylu	■	■
Octan glatirameru	■	■
Interferon beta 1a (Rebif 44)	■	■
Interferon beta 1a (Avonex)	■	■

Lek	Prawdopodobieństwo opłacalności kladrybiny w tabletkach vs dany komparator w jednoramiennej analizie wrażliwości	Prawdopodobieństwo opłacalności danej interwencji w wieloramiennej analizie wrażliwości
Interferon beta 1b (Betaferon)	■	■
Interferon beta 1a (Peginterferon)	■	■
Teryflunomid	■	■

Przy gotowości do zapłaty na poziomie progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (134 514 PLN), prawdopodobieństwo kosztowej efektywności kladrybiny w tabletkach względem poszczególnych komparatorów [REDACTED]

Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. przedstawia krzywe opłacalności dla kladrybiny w tabletkach oraz wszystkich komparatorów w wieloramiennej analizie wrażliwości.

[REDACTED]



Bez uwzględnienia RSS

W tej sekcji zaprezentowane są wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości po przyjęciu perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnieniem RSS. Poniższa Tabela 66 przedstawia wyniki analizy.

Tabela 66. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (PPP, bez RSS).

Lek	Koszty			QALY		
	Średnia	LCI 0.95	UCI 0.95	Średnia	LCI 0.95	UCI 0.95
Kladrybina w tabletkach	■	■	■	12,399	10,885	13,779
Fumaran dimetylu	282 778	252 201	310 243	11,441	9,960	12,881
Octan glatirameru	263 792	233 390	287 124	11,405	9,845	12,870
Interferon beta 1a (Rebif 44)	273 987	246 265	299 170	11,358	9,798	12,859
Interferon beta 1a (Avonex)	265 024	235 693	291 321	11,413	9,944	12,876
Interferon beta 1b (Betaferon)	271 722	243 125	297 377	11,433	9,963	12,846
Interferon beta 1a (Peginterferon)	252 176	228 362	272 882	11,373	9,885	12,755
Teryflunomid	261 829	234 796	285 194	11,422	10,028	12,845

Prawdopodobieństwa opłacalności leczenia przy gotowości do zapłaty na poziomie 134 514 PLN/QALY przedstawia tabela poniżej.

Tabela 67. Prawdopodobieństwa opłacalności leczenia przy progu 134 515 PLN.

Lek	Prawdopodobieństwo opłacalności kladrybiny w tabletkach vs dany komparator w jednoramiennej analizie wrażliwości	Prawdopodobieństwo opłacalności danej interwencji w wieloramiennej analizie wrażliwości
Kladrybina w tabletkach	■	■
Fumaran dimetylu	■	■
Octan glatirameru	■	■
Interferon beta 1a (Rebif 44)	■	■
Interferon beta 1a (Avonex)	■	■
Interferon beta 1b (Betaferon)	■	■
Interferon beta 1a (Peginterferon)	■	■
Teryflunomid	■	■

Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. przedstawia krzywe opłacalności dla kładrybiny w tabletkach oraz wszystkich komparatorów w wieloramiennej analizie wrażliwości.



4.4.4.2.2 Perspektywa społeczna

Z uwzględnieniem RSS

W tej sekcji zaprezentowane są wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości po przyjęciu perspektywy społecznej z uwzględnieniem RSS. Poniższa Tabela 68 przedstawia wyniki analizy.

Tabela 68. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (persp. społeczna, z RSS).

Lek	Koszty			QALY		
	Średnia	LCI 0.95	UCI 0.95	Średnia	LCI 0.95	UCI 0.95
Kładrybina w tabletkach	██████	██████	██████	12,348	10,723	13,842

MAVENCLAD®
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego o dużej aktywności choroby

Fumaran dimetylu	780 563	688 193	877 668	11,392	9,724	12,788
Octan glatirameru	763 665	665 512	875 010	11,342	9,637	12,739
Interferon beta 1a (Rebif 44)	779 469	682 782	882 248	11,294	9,683	12,684
Interferon beta 1a (Avonex)	766 437	672 907	868 054	11,349	9,708	12,720
Interferon beta 1b (Betaferon)	768 389	673 548	879 090	11,369	9,675	12,765
Interferon beta 1a (Peginterferon)	758 013	661 173	864 904	11,308	9,686	12,652
Teryflunomid	762 336	660 974	876 387	11,364	9,732	12,739

Prawdopodobieństwa opłacalności leczenia przy gotowości do zapłaty na poziomie 134 514 PLN/QALY przedstawia tabela poniżej.

Tabela 69. Prawdopodobieństwa opłacalności leczenia przy progu 134 515 PLN.

Lek	Prawdopodobieństwo opłacalności kladrybiny w tabletkach vs dany komparator w jednoramiennej analizie wrażliwości	Prawdopodobieństwo opłacalności danej interwencji w wieloramiennej analizie wrażliwości
Kladrybina w tabletkach	█	█
Fumaran dimetylu	█	█
Octan glatirameru	█	█
Interferon beta 1a (Rebif 44)	█	█
Interferon beta 1a (Avonex)	█	█
Interferon beta 1b (Betaferon)	█	█
Interferon beta 1a (Peginterferon)	█	█
Teryflunomid	█	█



Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. przedstawia krzywe opłacalności dla kladrybiny w tabletkach oraz wszystkich komparatorów w wieloramiennej analizie wrażliwości.

Bez uwzględnienia RSS

W tej sekcji zaprezentowane są wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości po przyjęciu perspektywy społecznej bez uwzględnienia RSS. Poniższa Tabela 70 przedstawia wyniki analizy.

Tabela 70. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (persp. społeczna, bez RSS).

Lek	Koszty			QALY		
	Średnia	LCI 0.95	UCI 0.95	Średnia	LCI 0.95	UCI 0.95
Kładrybina w tabletkach				12,363	10,869	13,829
Fumaran dimetylu	779 257	689 329	869 169	11,409	9,776	12,843
Octan glatirameru	761 319	664 880	863 862	11,371	9,844	12,778
Interferon beta 1a (Rebif 44)	777 179	682 458	876 255	11,325	9,754	12,741
Interferon beta 1a (Avonex)	764 678	673 919	864 567	11,368	9,839	12,824

MAVENCLAD®
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego o dużej aktywności choroby

Interferon beta 1b (Betaferon)	766 071	673 696	862 736	11,399	9,817	12,862
Interferon beta 1a (Peginterferon)	754 998	659 290	854 609	11,349	9,855	12,811
Teryflunomid	760 818	664 538	861 029	11,387	9,818	12,834

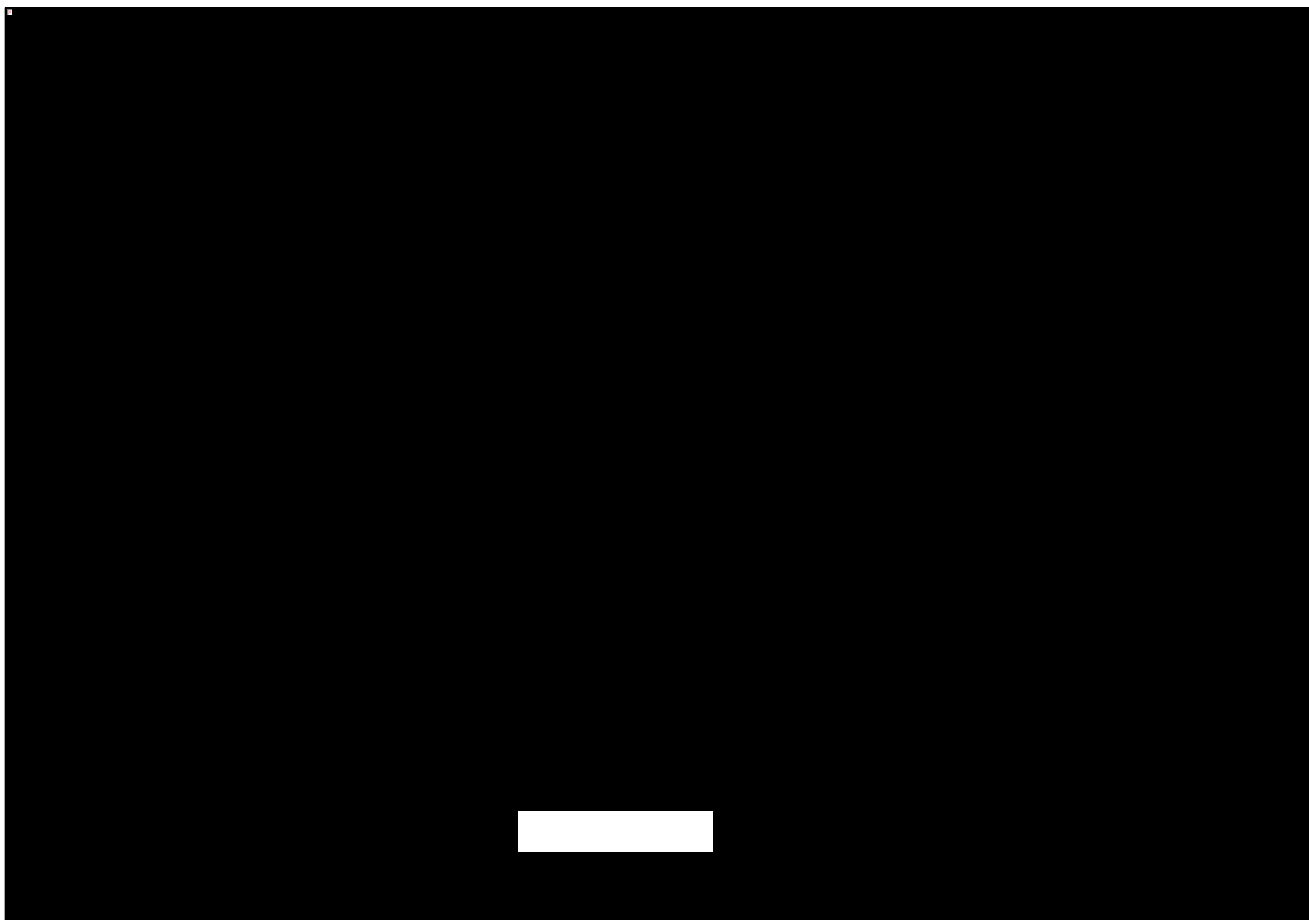
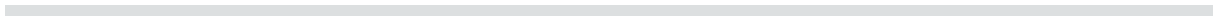
Prawdopodobieństwa opłacalności leczenia przy gotowości do zapłaty na poziomie 134 514 PLN/QALY przedstawia tabela poniżej.

Tabela 71. Prawdopodobieństwa opłacalności leczenia przy progu 134 515 PLN.

Lek	Prawdopodobieństwo opłacalności kladrybiny w tabletkach vs dany komparator w jednoramiennym analizie wrażliwości	Prawdopodobieństwo opłacalności danej interwencji w wieloramiennym analizie wrażliwości
Kladrybina w tabletkach	█	█
Fumaran dimetylu	█	█
Octan glatirameru	█	█
Interferon beta 1a (Rebif 44)	█	█
Interferon beta 1a (Avonex)	█	█
Interferon beta 1b (Betaferon)	█	█
Interferon beta 1a (Peginterferon)	█	█
Teryflunomid	█	█



Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. przedstawia krzywe opłacalności dla kladrybiny w tabletkach oraz wszystkich komparatorów w wieloramiennym analizie wrażliwości.



MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego
o duzej aktywnosci choroby

4.5 Ograniczenia analizy

W niniejszej analizie ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. W ramach modelowania wymagane było uwzględnienie wielu parametrów wpływających na wyniki zdrowotne oraz koszty, które to parametry pochodziły z różnych źródeł lub cechowały się niepewnością estymacji. Poniżej przedstawiono ograniczenia analizy odnoszące się do przeprowadzonego modelowania:

Porównanie pośrednie skuteczności klinicznej leków modyfikujących przebieg choroby

Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność kładrybiny w tabletkach z innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, parametry efektywności klinicznej (częstość rzutów choroby, prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami niepełnosprawności wg skali EDSS, prawdopodobieństwa kontynuacji leczenia, częstości zdarzeń niepożądanych) modelowano w oparciu o wyniki metaanalizy sieciowej – nowoczesnej techniki porównania pośredniego wielu interwencji, wykorzystującej wszystkie dostępne dowody z badań RCT. Metaanaliza sieciowa jest szeroko uznaną i akceptowaną metodą analityczną dostarczającą oszacowań parametrów w modelach ekonomicznych, jednak wyniki porównania pośredniego zawsze wiążą się z większą niepewnością niż wyniki badań *head-to-head*. Dodatkowo ograniczenie niniejszej analizy wynika z niewielkiej liczby badań RCT w populacji HDA, co skutkowało niepewnością oszacowań (szerokie przedziały ufności dla ryzyka względnego ARR i CDP) oraz brakiem możliwości porównania kładrybiny w tabletkach z większością komparatorów w ocenie progresji niepełnosprawności (CDP). Z tego względu analiza wymagała dodatkowego założenia o jednakowej skuteczności wszystkich komparatorów (na poziomie interferonu beta-1a) w zakresie wpływu na progresję niepełnosprawności. Założenie to, choć wydaje się realistyczne w świetle rozważanego wskazania (nieskuteczność wcześniejszego leczenia lekiem 1 linii), jest obarczone wysokim stopniem niepewności. Warto jednak dodać, że ani aktualny program lekowy, ani wytyczne leczenia stwardnienia rozsianego, nie zakładają większej skuteczności któregośkolwiek z tych leków, co dodatkowo uzasadnia przyjęte założenie zbliżonej efektywności klinicznej komparatorów.

Modelowanie tempa utraty (wygasania) skuteczności leków modyfikujących przebieg choroby

O ile konieczność uwzględnienia w modelach farmakoekonomicznych stwardnienia rozsianego zjawiska stopniowego wygasania efektu terapii DMD nie budzi wątpliwości, przyjmowane w analizach założenia dotyczące tempa utraty skuteczności opierają się zwykle na opinii ekspertów i założeniach własnych i

nie są dostatecznie poparte bezpośrednimi dowodami z badań klinicznych. Ze względu na brak bardziej wiarygodnych danych, podejście to jest jednak akceptowane przez NICE i było wykorzystywane w analizach HTA dla wszystkich ocenianych w ostatnich latach przez NICE leków DMD: fingolimodu (TA254), teryflunomidu (TA303), alemtuzumabu (TA312), fumaranu dimetylu (TA320), daklizumabu (ID827) i kladrybiny w tabletkach (TA493). W podstawowym wariantcie niniejszej analizy założono jednakowe tempo wygasania efektu kladrybiny w tabletkach i każdego z komparatorów, co jest zgodne z opinią przedstawioną przez NICE w rekomendacji dla kladrybiny w tabletkach (TA493). Należy jednak mieć na uwadze, że ze względu na inny niż w przypadku komparatorów schemat leczenia kladrybiną (leczenie 2 letnie vs terapia ciągła), tempo utraty efektu kladrybiny w tabletkach może być w rzeczywistości różne. Z tego względu w analizie wrażliwości przetestowano konserwatywny wariant zakładający całkowitą utratę efektu kladrybiny w tabletkach po 6 latach, zachowując częściową skuteczność komparatorów w horyzoncie dożywnym. Koszty uzyskania dodatkowego QALY dla kladrybiny w tabletkach wzrastają wówczas o ponad 50% i przekraczają próg opłacalności technologii medycznych w Polsce (zob. Rozdział 4.4.4.1),

Brak modelowania kolejnych linii leczenia DMD

W modelu ekonomicznym założono, że pacjenci, którzy kończą leczenie porównywaną interwencją przechodzą na leczenie objawowe (BSC). W praktyce klinicznej, po zakończeniu leczenia wielu pacjentów otrzyma kolejną linię leczenia z zastosowaniem innego DMD – refundowane w Polsce programy leczenia stwardnienia rozsianego (B.29 i B.46). dopuszczają sekwencyjne stosowanie leków w przypadku braku odpowiedzi na wcześniejsze leczenie. Uwzględnienie w modelu ekonomicznym kolejnych terapii jako części sekwencji leczenia DMD wprowadziłoby jednak istotną komplikację do modelu, zważywszy na potrzebę uwzględnienia zależnych od czasu i stopniowo wygasających efektów każdej terapii. Ponadto, modelowanie sekwencji leczenia, a nie pojedynczych leków, utrudniłoby interpretację wyników analizy ekonomicznej w przypadku, gdy kolejne linie leczenia różniłyby się dla porównywanych interwencji (tj. pierwszych leków w sekwencji). W przypadku leczenia stwardnienia rozsianego, wybór kolejnych etapów leczenia zależy od indywidualnych czynników: osobistych preferencji pacjenta odnośnie drogi podania leku (doustnie, we wstrzyknięciu lub dożylnie) oraz przyczyny zakończenia leczenia (brak skuteczności, zdarzenia niepożądane). Kryteria programu lekowego B.29 również wskazują na dowolność w wyborze kolejnego leku (w ramach pierwszej linii), w związku z czym trudno byłoby wskazać standardową ścieżkę dalszego leczenia dla porównywanych interwencji. Wydaje się jednak, że struktura dalszego leczenia najprawdopodobniej byłaby różna dla

porównywanych interwencji, gdyż np. pacjenci otrzymujący leczenie doustne byłoby mniej skłonni do przechodzenia na terapię dożylną. Zmienność dalszej terapii dla porównywanych interwencji wpłynęłaby na wyniki inkrementalnej analizy kosztów-użyteczności, utrudniając osiągnięcie głównego celu analizy, jakim jest porównanie kladrybiny w tabletkach względem komparatorów stosowanych na tym samym etapie leczenia.

Koszty stanów zdrowotnych wg skali EDSS

Koszty choroby w wariancie podstawowym zaczerpnięto z najnowszego badania kosztów stwardnienia w Polsce (*Selmaj 2017*). Ograniczeniem ww. badania jest brak wyróżnienia udziału wydatków płatnika publicznego oraz pacjentów w łącznych bezpośrednich kosztach medycznych, w konsekwencji czego w analizie przyjęto upraszczające, choć racjonalne założenie, że koszty z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej są jednakowe.

Warto jednak podkreślić, że wykorzystanie w modelu alternatywnego źródła danych dotyczących kosztów wg EDSS (*Szurło 2014*) prowadziło do zmniejszenia wartości współczynników ICUR o 20-25% względem każdego z komparatorów, w związku z czym poczynione założenia należy uznać za konserwatywne.

4.6 Dyskusja

Celem przeprowadzonej analizy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego MAVENCLAD® (kładrybina w tabletkach) w leczeniu stwardnienia rozsianego w ramach wnioskowanego programu lekowego w warunkach polskich. Analizę ekonomiczną wykonano zgodnie z wytycznymi HTA (AOTMiT 2016) oraz treścią Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012). Przestrzeganie rzeczonych wytycznych i zaleceń zagwarantowało osiągnięcie odpowiedniej jakości analizy.

[Redacted content]

[Redacted text block]

Mocną stroną analizy jest możliwość przeprowadzenia szerokiej analizy wrażliwości ze względu na strukturę modelu (model 11-stanowy vs model 21-stanowy z podziałem na RRMS i SPMS) oraz sposób modelowania wyników zdrowotnych (częstość rzutów, progresji niepełnosprawności, śmiertelności, użyteczności, tempa utraty pierwotnego efektu). W publikowanych analizach farmakoekonomicznych stosowane są różne podejścia do modelowania przebiegu choroby, przykładowo częstość rzutów może być modelowana jako funkcja czasu (tj. zależna wyłącznie od długości choroby / leczenia a nie od stanu zdrowotnego) bądź alternatywnie jako funkcja stanu pacjenta wg EDSS (tj. stanu zdrowotnego w modelu). W niniejszej analizie dążono do racjonalnego wyboru wariantu podstawowego oraz dodatkowo testowania wpływu alternatywnych założeń i technik modelowania w ramach AW, co pozwoliło istotnie zmniejszyć niepewność wyników analizy podstawowej.

W ramach modelowania konieczne było uwzględnienie użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu, co pozwoliło oszacować liczbę lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Zestaw użyteczności przyjęty w modelu został odnaleziony w ramach przeprowadzonego *de novo* przeglądu użyteczności. Odnalezione użyteczności odpowiadały precyzyjnie stanom wyróżnionym w modelu, i – co warto podkreślić – pochodziły z populacji polskich pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. W analizie podstawowej uwzględniano także krótkookresową utratę użyteczności związaną z wystąpieniem zdarzeń klinicznych niezależnych od stanu zdrowotnego wg EDSS – rzutów choroby i zdarzeń niepożądanych. W podstawowym wariantcie analizy zdecydowano się nie uwzględniać utraty użyteczności opiekunów, pomimo akceptacji takiego podejścia przez NICE (TA493). Pominięcie

użyteczności opiekunów było uzasadnione ograniczeniami metodologicznymi źródłowego badania użyteczności wśród opiekunów (stany zdrowotne wg PDDS, a nie EDSS); warto jednak podkreślić, że jest to podejście konserwatywne z punktu widzenia opłacalności ocenianej interwencji, gdyż w konsekwencji wyższej skuteczności kladrybiny w tabletkach w zakresie redukcji tempa progresji niepełnosprawności, naliczanie dodatkowo skorelowanej z EDSS utraty użyteczności opiekunów generowałoby dodatkowy inkrementalny zysk zdrowotny w ramieniu kladrybiny w tabletkach.

W modelowaniu uwzględniono szeroki zakres kategorii kosztów: bezpośrednich medycznych, a w analizie z perspektywy społecznej dodatkowo kosztów niemedycejskich i kosztów pośrednich (utrąconej produktywności). Koszty jednostkowe związane ze stosowaniem porównywanych interwencji (leki, podanie leków, diagnostyka i monitorowanie, koszty zdarzeń niepożądanych) oszacowano w oparciu o polskie cenniki świadczeń (Zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie realizacji świadczeń opieki zdrowotnej, Komunikaty DGL NFZ o liczbie i wartości refundacji leków, Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych), statystyki JGP (dane statystyczne NFZ dotyczące średnich kosztów grup JGP). Pozostałe koszty (w tym leczenia objawowego) zależne od stanu niepełnosprawności wg EDSS zaczerpnięto z aktualnego, wiarygodnego badania polskiego (*Selmaj 2017*), stanowiącego część ogólnoeuropejskiego projektu oceny kosztów choroby, jakości życia oraz zużycia zasobów związanych z przebiegiem stwardnienia rozsianego. Przyjęte koszty odpowiadają zatem polskim realiom.

W ramach przeglądu systematycznego publikowanych badań ekonomicznych odnaleziono dwie analizy, oceniające zasadność ekonomiczną refundacji kladrybiny w tabletkach: analizę kosztów-użyteczności kladrybiny w tabletkach względem alemtuzumabu i natalizumabu w populacji HDA w Wielkiej Brytanii (*Hettle 2018*) oraz analizę kosztów określonych sekwencji leczenia w Portugalii (*Silverio 2017*). Analiza *Hettle 2018* wykazała, że kladrybina w tabletkach jest dominującą technologią medyczną, tj. generuje mniejsze koszty przy jednoczesnym generowaniu większej liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY) w porównaniu z alemtuzumabem i natalizumabem. Analogiczne wyniki (z uwzględnieniem dodatkowo dwóch komparatorów: fingolimodu i daklizumabu) przedstawiono w analizach odnalezionych we ramach przeglądu rekomendacji zagranicznych (*NICE 2017, SMC*). Analizy te dotyczyły odmiennych warunków finansowania (warunki brytyjskie) oraz obejmowały inny zakres komparatorów niż niniejsza analiza, zatem wyników inkrementalnych ww. badań nie można bezpośrednio zestawić z wynikami niniejszej analizy ekonomicznej. Należy jednak podkreślić, że wyniki odnalezionych analiz wskazują na dominację, tj. niższe koszty i wyższy efekt zdrowotny kladrybiny w tabletkach w porównaniu z lekami uznawanymi za znacząco skuteczniejsze od leków pierwszej linii, które w niniejszej analizie były

porównywane z kladrybiną w tabletkach w ramach analizy minimalizacji kosztów (zob. Rozdział 5). Efekty zdrowotne uzyskane w ramieniu kladrybiny w tabletkach w niniejszym modelu (12,34) są wyższe od uzyskanych w modelu *Hettle 2018* (9,45 QALY), co jest spowodowane wyższymi wartościami użyteczności stanów zdrowotnych wg EDSS w Polsce.

**Analiza
minimalizacji
kosztów (CMA)**



5 Analiza minimalizacji kosztów

W poniższym rozdziale opisano metodykę oraz otrzymane wyniki analizy, w której porównywano kładrybinę w tabletkach z następującymi komparatorami (Tabela 1, str. 21):

- Alemtuzumabem,
- Natalizumabem,
- Fingolimodem.

Ze względu na brak istotnych różnic w efektach klinicznych (*AKL MAVENCLAD® 2018*) zdecydowano się na przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów względem tych trzech komparatorów.

5.1 Metodyka analizy minimalizacji kosztów

5.1.1 Strategia analityczna

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

- analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja; komparatory, wyniki zdrowotne) dla wnioskowanej technologii medycznej (produkt leczniczy *MAVENCLAD®*, kładrybina w tabletkach);
- analizy klinicznej, w ramach której porównano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania kładrybiny w tabletkach ze skutecznością i bezpieczeństwem alemtuzumabu, fingolimodu oraz natalizumabu (*AKL MAVENCLAD® 2018*).

W analizie klinicznej wykazano brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności oraz bezpieczeństwie pomiędzy kładrybiną w tabletkach i technologiami alternatywnymi.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz wymaganiami minimalnymi, w przypadku wykazania braku różnic w skuteczności, analizę ekonomiczną można przeprowadzić w formie analizy minimalizacji kosztów (*AOTMiT 2016, MZ 02/04/2012*). W ramach analizy minimalizacji kosztów należy porównać koszty stosowania interwencji z kosztami stosowania komparatorów; nie jest wymagane porównywanie wyników zdrowotnych wobec braku różnic w skuteczności, gdyż uznaje się, że wyniki zdrowotne będą identyczne dla wnioskowanej interwencji oraz komparatorów.

Na potrzeby analizy ekonomicznej wszystkie obliczenia przeprowadzono w skoroszytcie kalkulacyjnym Microsoft® Office Excel® (zwanym dalej modelem) z wykorzystaniem języka programowania *Visual Basic for Application* (VBA). Model został w całości skonstruowany przez autorów niniejszej analizy.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie z aktualnymi wytycznymi przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2016*);
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (*MZ 02/04/2012*).

5.1.2 Perspektywa analizy

Przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (w skrócie: perspektywa płatnika publicznego; PPP).

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (*MZ 02/04/2012*) oraz wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*), w analizie należy przyjąć perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. W przypadku współpłacenia wytyczne AOTMiT dopuszczają perspektywę wspólną płatników (płatnik publiczny + pacjent). W uzasadnionych przypadkach można uwzględnić perspektywę społeczną lub inną, np. świadczeniodawcy, finansów publicznych (*AOTMiT 2016*). Obowiązkowe jest zatem uwzględnienie perspektywy płatnika publicznego.

W przypadku leków aktualnie refundowanych w ramach programów lekowych leczenia stwardnienia rozsianego (programy lekowe B.29 i B.46) pacjent nie współpłaci za leki, podanie leków ani świadczenia związane z monitorowaniem przebiegu leczenia. Wnioskowane jest wprowadzenie refundacji produktu leczniczego *MAVENCLAD*® w ramach programu lekowego, wobec czego pacjent (świadczeniobiorca) również nie współpłaciłby za lek, podanie leku ani monitorowanie przebiegu leczenia.

Oprócz stosowania leków modyfikujących przebieg choroby leczenie stwardnienia rozsianego może wymagać zastosowania innych leków (w zależności od symptomów – np. antydepresanty, analgetyki), rehabilitacji, specjalistycznego sprzętu (np. ułatwiającego poruszanie się) (*Szurło 2014, Moćko 2014, Moćko 2016, Selmaj 2017*). Stwardnienie rozsiane generuje również koszty pośrednie (np. w postaci utraconej produktywności) (*Malinowski 2016, Moćko 2016*). Wymienione powyżej dodatkowe koszty

uzależnione są od indywidualnego stanu chorego. W przeprowadzonej w analizie klinicznej ocenie skuteczności wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy kladrybiną w tabletkach, alemtuzumabem, fingolimodem oraz natalizumabem (AKL MAVENCLAD® 2018). Wobec czego można przyjąć, że koszty dodatkowe będą kształtować się na zbliżonym poziomie w przypadku stosowania kladrybiny w tabletkach, alemtuzumabu, fingolimodu oraz natalizumabu. Nieuwzględnienie w niniejszej analizie kosztów dodatkowych nie wpłynie zatem na wyniki oraz wnioski końcowe.

5.1.3 Horyzont czasowy

Przyjęty został 5-letni horyzont czasowy.

Leczenie natalizumabem powinno być prowadzone nie dłużej niż 60 miesięcy (w przypadku leczenia fingolimodem ograniczenie to zostało zniesione w 2018 r.; *MZ B.46*). W przypadku alemtuzumabu maksymalny czas leczenia w ramach programu lekowego również nie przekracza 5 lat (*MZ B.29*).

Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym, leczenie kladrybiną w tabletkach prowadzone jest w dwóch krótkich cyklach, podawanych na początku dwóch kolejnych lat: każdy kwalifikujący się pacjent otrzymuje 2 cykle leczenia kladrybiną w tabletkach – pierwszy cykl w pierwszym roku i drugi cykl w drugim roku leczenia. Każdy cykl składa się z 2 tygodni leczenia, jednego na początku pierwszego miesiąca i jednego na początku drugiego miesiąca danego roku leczenia. Każdy tydzień leczenia trwa 4 lub 5 dni. Po zakończeniu 2 cykli leczenia nie jest wymagane dalsze leczenie kladrybiną w roku 3. i 4. Wobec powyższego należy założyć, że czas trwania leczenia kladrybiną w tabletkach nie przekracza 20 dni w ciągu 2 lat, przy dodatkowych 2 latach bez aktywnego leczenia, a w których efekt kliniczny utrzymuje się (AKL MAVENCLAD® 2018). W analizie ekonomicznej przyjęto, że po zakończeniu 4. roku od rozpoczęcia terapii kladrybiną w tabletkach pacjentowi przypisany zostanie koszt na poziomie rocznej terapii w ramach programu lekowego B.29.

W związku z faktem, że czas stosowania większości komparatorów może wynosić maksymalnie 5 lat w ramach programów lekowych, przyjęto analogiczną długość horyzontu czasowego analizy ekonomicznej. Pięcioletni horyzont czasowy pozwala uwzględnić możliwy maksymalny czas leczenia alemtuzumabem oraz natalizumabem w ramach programów lekowych, i co za tym idzie, pełen efekt leczenia tymi komparatorami. W analizie wrażliwości rozważano 4-letni horyzont czasowy, jako okres obejmujący okres 2 letni leczenia kladrybiną w tabletkach oraz 2-letni okres obserwacji.

5.1.4 Dyskontowanie

Roczna stopa dyskontowa dla kosztów została przyjęta na poziomie 5% (AOTMiT 2016, MZ 02/04/2012).

Analiza minimalizacji kosztów nie obejmuje oszacowania wyników zdrowotnych, zatem dyskontowanie wyników zdrowotnych nie miało zastosowania w niniejszej analizie (AOTMiT 2016, MZ 02/04/2012).

W niniejszej analizie ekonomicznej dyskontowanie kosztu polegało na podzieleniu kosztu przez odpowiedni współczynnik zgodnie z następującą regułą:

$$\text{Koszt roczny zdyskontowany} = \frac{\text{koszt roczny niezdykontowany}}{(1 + \text{roczna stopa dyskontowa})^{\text{rok terapii}-1}}$$

Dyskontowanie pozwala oszacować aktualną wartość rocznego kosztu na podstawie wartości tego kosztu w przyszłości. Uwzględnienie dyskontowania pozwala uwzględnić założenie, że koszt generowany w 2. roku stanowi mniejszą wartość bieżącą niż koszt generowany w 1. roku terapii.

5.1.5 Analiza kosztów

Uwzględniono następujące koszty:

- koszty leków;
- koszty podania lub wydania leków;
- koszty premedykacji towarzyszącej podaniu leków;
- koszty monitorowania leczenia w ramach programów lekowych;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty monitorowania po zakończeniu leczenia aktywnego w ramach programu lekowego;
- koszt kolejnej terapii (w ramach programu lekowego B.29), po zakończeniu terapii kładrybiną w tabletkach.

Technologiami alternatywnymi dla produktu leczniczego MAVENCLAD® są alemtuzumab, fingolimod, oraz natalizumab (APD MAVENCLAD® 2018). W analizie klinicznej wykazano brak istotnych różnic w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy kładrybiną w tabletkach oraz alemtuzumabem, fingolimodem i natalizumabem (AKL MAVENCLAD® 2018). Wobec powyższego w analizie ekonomicznej odstąpiono od uwzględnienia kosztów związanych ze skutecznością (koszty leczenia rzutów choroby), gdyż koszty te nie będąc kosztami różniącymi nie wpłynęłyby na wyniki analizy.

W porównaniu z ALEM, FIN oraz NAT w zakresie oceny bezpieczeństwa analiza kliniczna objęła przede wszystkim zagregowane punkty końcowe (np. ciężkie działania niepożądane ogółem, zakażenia ogółem, zdarzenia sercowo-naczyniowe) (AKL MAVENCLAD® 2018). Jednocześnie badania kliniczne dla poszczególnych leków mogą wskazywać na nieznaczące różnice w prawdopodobieństwie wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych (NICE 2017). Wobec powyższego w niniejszej analizie koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględniono w ramach analizy wrażliwości.

W analizie ekonomicznej przyjęto, że po zakończeniu 4. roku od rozpoczęcia terapii kladrybiną w tabletkach pacjentowi przypisany zostanie koszt rocznej terapii w ramach programu lekowego B.29. Jest to założenie arbitralne i konserwatywne, gdyż przyjmuje się że wszyscy pacjenci będą wymagać leczenia aktywnego w 5. roku leczenia, co nie musi zostać spełnione w praktyce klinicznej. Aktualnie brak jest danych dotyczących skuteczności stosowania kladrybiny w tabletkach w 5. roku, wobec czego nie jest możliwe wiarygodne przyjęcie jaki odsetek pacjentów wymagałby rozpoczęcia kolejnej linii leczenia w 5. roku; wobec powyższego przyjęto konserwatywnie, że wszystkim pacjentom podana zostanie kolejna linia leczenia.

Leczenie stwardnienia rozsianego jest zindywidualizowane, przy czym istnieje zależność pomiędzy stopniem niepełnosprawności według skali EDSS i kosztem leczenia (Szmurło 2014, NICE 2017). Szacowanie kosztów w oparciu o stopień niepełnosprawności według skali EDSS wymagałoby modelowania przebiegu choroby w oparciu o punktację w skali EDSS w horyzoncie 4-letnim, co mogłoby wymagać poczynienia pewnych założeń wpływających na precyzyjność oszacowania. Wobec powyższego zdecydowano o uwzględnieniu kosztu rocznego leczenia w programie lekowym B.29, natomiast w analizie wrażliwości testowano alternatywne założenia.

Tabela 72 przedstawia kategorie kosztów generowanych w kolejnych latach horyzontu w zależności od stosowanego leku.

Tabela 72. Kategorie kosztów generowanych w kolejnych latach horyzontu w zależności od stosowanego leku.

Lek	Rok horyzontu czasowego analizy ekonomicznej				
	Rok 1.	Rok 2.	Rok 3.	Rok 4.	Rok 5.
kladrybina w tabletkach (PL kladrybina 2018)	koszt leku podania/wydania leku	koszt leku podania/wydania leku	koszt obserwacji	koszt obserwacji	koszt kolejnej terapii (w ramach programu lekowego B.29) / w analizie wrażliwości przyjęto, że efekt kliniczny leczenia kladrybiną w tabletkach będzie utrzymywał się do 5 lat i nie będzie wymagane inne leczenie; w 5. roku pacjenci będą poddani obserwacji
	koszt monitorowania	koszt monitorowania			

alemtuzumab (MZ B.29)	koszt leku koszt podania leku koszt premedykacji	koszt leku koszt podania leku koszt premedykacji	koszt monitorowania	koszt monitorowania	koszt monitorowania
fingolimod (MZ B.46)	koszt leku koszt podania/wydania leku koszt monitorowania	koszt leku koszt podania/wydania leku koszt monitorowania	koszt leku koszt podania/wydania leku koszt monitorowania	koszt leku koszt podania/wydania leku koszt monitorowania	koszt leku koszt podania/wydania leku koszt monitorowania
natalizumab (MZ B.46)	koszt leku koszt podania leku koszt monitorowania	koszt leku koszt podania leku koszt monitorowania	koszt leku koszt podania leku koszt monitorowania	koszt leku koszt podania leku koszt monitorowania	koszt leku koszt podania leku koszt monitorowania

5.1.5.1 Koszt jednostkowy leku MAVENCLAD® (kladrybina w tabletkach)

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

Poniżej (Tabela 35) przedstawiono oszacowanie rocznej kwoty refundacji za leki refundowane w ramach programów lekowych B.29 i B.46, w przeliczeniu na jednego pacjenta. Dawkowanie przyjęto w oparciu o charakterystyki produktów leczniczych oraz opisy programów lekowych w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Tabela 73. Oszacowanie rocznej kwoty refundacji za leki refundowane w ramach programów lekowych B.29 i B.46, w przeliczeniu na jednego pacjenta.

Program lekowy	Substancja	Jednostka leku	Kwota refundacji za jednostkę	Dawkowanie	Roczna kwota refundacji
Program lekowy B.29. (MZ B.29)	alemtuzumab	mg	2 823,66 zł ²	2 kursy leczenia. 1. kurs: 60 mg 2. kurs (12 miesięcy po 1. kursie): 36 mg (ChPL Lemtrada)	1. rok: 169 419,60 zł (60 mg × 2 823,66 zł/mg) 2. rok: 101 651,76 zł (36 mg × 2 823,66 zł/mg)
	fumaran dimetylu	kaps.	38,5888 zł ³	Pierwsze 7 dni terapii: 120 mg (1 kaps.) /dzień Po 7. dniu: 240 mg (2 kaps.) /dzień (ChPL Tecfidera)	28 189,09 zł (2 kaps./dzień × 365,25 dni × 38,5888 zł/kaps.)
	octan glatirameru	mg	3,8363 zł ³	Dawka 20 mg: 20 mg/dobę (ChPL Copaxone 20 mg) Dawka 40 mg: 3 × 40 mg / tydzień (ChPL Copaxone 40 mg)	24 232,78 zł 3,8363 zł × 121,1 mg × 365,25 dni / 7 dni ⁴
	interferon beta-1a (produkt leczniczy Avonex) ¹	mcg	16,6530 zł ³	30 mcg / tydzień (ChPL Avonex)	28 539,33 zł (16,6530 zł × 2 422 442,4 mcg + 4,7681 zł × 6 124 582,1 mcg) / [2 422 442,4 mcg / 30 mcg + 6 124 582,1 mcg / (3 × 44 mcg)] × 365,25 dni / 7 dni ⁵
	interferon beta-1a (produkt leczniczy Rebif) ¹	mcg	4,7681 zł ³	3 × 44 mcg /tydzień (ChPL Rebif)	
	interferon beta-1b	1 zestaw (250 mcg)	131,9636 zł ³	250 mcg / 2 dni (ChPL Betaferon)	24 099,86 zł (0,5279 zł × 250 mcg × 365,25 dni / 2 dni)
	peginterferon beta-1a	mcg	7,9937 zł ³	125 mcg / 2 tygodnie (ChPL Plegridy)	26 068,81 zł (7,9937 zł × 125 mcg/dobę × 365,25 dni / 14 dni)
Program lekowy B.46. (MZ B.46)	teryflunomid	mg	4,8600 zł ³	14 mg / dobę (ChPL Aubagio)	24 851,61 zł (14 mg/dzień × 4,8600 zł/mg × 365,25 dni)
	natalizumab	mg	17,1491 zł ³	300 mg / 4 tygodnie (MZ B.46)	67 111,17 zł (17,1491 zł/mg × 300 mg × 365,25 dni / 28 dni)
	fingolimod	mg	441,6203 zł ³	0,5 mg / dobę (MZ B.46)	80 650,91 zł (0,5 mg × 441,6203 zł/mg × 365,25 dni)

¹ Avonex: proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; Rebif: roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego
o dużej aktywności choroby

² Dane NFZ o liczbie zrefundowanych opakowań alemtuzumabu nie pozwalają na wiarygodne oszacowanie ceny efektywnej produktu Lemtrada, gdyż obejmują jedynie dwa miesiące (październik 2017 i luty 2018) z niezerową wartością refundacji; w sytuacji, gdy ewentualne nieznane instrumenty dzielenia ryzyka obejmowałyby np. darmowe pierwsze dawki leku, cena efektywna obliczona na podstawie wczesnych danych o refundacji może być wielokrotnie niedoszacowana; w związku z powyższym w analizie cenę alemtuzumabu zgodne z limitem finansowania określonym w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków zrefundowanych.

³ W oparciu o dane NFZ dotyczące liczby zrefundowanych opakowań.

⁴ Obliczono średni koszt roczny ważony liczbą zrefundowanych jednostek: produktów leczniczych Copaxone 20 mg i Remurel oraz produktu leczniczego Copaxone 40 mg w 2017 r. (zobacz Tabela 93, str. 273.)

⁵ Obliczono średni koszt roczny ważony liczbą zrefundowanych jednostek: produktu leczniczego Avonex oraz produktu leczniczego Rebif (zobacz Tabela 93, str. 273.)

Roczne kwoty refundacji leków stosowanych w programach lekowych B.29 i B.46, w przeliczeniu na jednego pacjenta, wynoszą:

- alemtuzumab: 1. rok: 169 419,60 zł; 2. rok: 101 651,76 zł;
- fingolimod: 80 650,91 zł;
- fumaran dimetylu: 28 189,09 zł;
- interferon beta-1a: 28 539,33 zł;
- interferon beta-1b: 24 099,86 zł;
- natalizumab: 67 111,17 zł;
- octan glatirameru: 24 232,78 zł;
- peginterferon beta-1a: 26 068,81 zł;
- teryflunomid: 24 851,61 zł.

5.1.5.3 Koszt jednostkowy monitorowania w ramach programów lekowych leczenia stwardnienia rozsianego

Koszt jednostkowy monitorowania leczenia w ramach programów lekowych B.29 i B.46 przyjęto w oparciu o Katalog ryczałów za diagnostykę w programach lekowych (NFZ 44/2018/DGL/2).

Tabela 74. Koszt roczny monitorowania leczenia w ramach programów lekowych B.29 i B.46, w przeliczeniu na jednego pacjenta.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny	Uwagi
5.08.08.0000036	Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego	1 297,92 zł	Rozliczane proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia pacjenta w programie: - rozliczane jednorazowo raz w roku proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia pacjenta w programie
5.08.08.0000053	Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego	1 297,92 zł	lub - rozliczane w częściach wykonanych nie więcej niż do kwoty określonej (suma części ryczałtu wykazywanych w ciągu roku daje nie więcej niż 1).

Tabela sporządzona w oparciu o Katalog ryczałów za diagnostykę w programach lekowych (NFZ 44/2018/DGL/2).

Roczny koszt diagnostyki w programach lekowych leczenia stwardnienia rozsianego wynosi 1 297,92 zł.

[REDACTED]

W ramach badań przy kwalifikacji do leczenia oraz inicjacji terapii natalizumabem, fingolimodem oraz alemtuzumabem wymagana jest większa liczba świadczeń, m.in. dodatkowo wymagane są następujące badania (MZ B.46, MZ B.29):

- w przypadku terapii fingolimodem: konsultacje kardiologiczna, okulistyczna i dermatologiczna, badanie EKG;
- w przypadku terapii natalizumabem: wykonanie testu na obecność przeciwciał anti-JCV, badanie funkcji nerek i wątroby;
- w przypadku terapii alemtuzumabem: konsultacja specjalisty do spraw chorób zakaźnych lub specjalisty chorób płuc.

W przypadku leczenia kladrybiną w tabletkach monitorowanie w ramach programu lekowego obejmuje (PL kladrybina 2018):

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W ramach monitorowania terapii natalizumabem, fingolimodem oraz alemtuzumabem wymagana jest większa liczba świadczeń, m.in. dodatkowo wymagane są następujące badania (MZ B.46, MZ B.29):

- w przypadku terapii fingolimodem: konsultacje okulistyczne i dermatologiczne;
- w przypadku terapii natalizumabem: badania funkcji nerek i wątroby;
- w przypadku terapii alemtuzumabem: comiesięczne przeprowadzanie morfologii krwi z rozmazem, oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy oraz badanie ogólne moczu.

5.1.5.4 Koszt jednostkowy monitorowania po zakończeniu leczenia aktywnego w ramach programu lekowego

Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym, terapia kładrybiną w tabletkach w ramach programu lekowego obejmie dwa pierwsze lata terapii. Kolejne dwa lata obejmują okres monitorowania. Koszt świadczeń związanych z monitorowaniem leczenia w tych kolejnych dwóch latach został oszacowany w oparciu o wycenę świadczeń w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej. Przyjęto, że w 3. i 4. roku od rozpoczęcia leczenia kładrybiną w tabletkach będzie miała miejsce jedna wizyta ambulatoryjnie rocznie oraz jedno badanie MRI (w. 3. roku; ewentualne następne badanie MRI będzie wchodzić w skład kwalifikacji do kolejnej terapii).

Tabela 37. przedstawia koszt jednostkowy monitorowania po zakończeniu leczenia aktywnego w ramach programu lekowego.

Tabela 75. Koszt jednostkowy monitorowania po zakończeniu leczenia aktywnego w ramach programu lekowego.

Rok terapii	Liczba wizyt ambulatoryjnych	Świadczenie obejmujące wizytę ambulatoryjną	Koszt wizyt ambulatoryjnych	Liczba badań MRI	Świadczenie obejmujące MRI	Koszt badań MRI	Łączny roczny koszt
3.	1	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	121,00 zł ¹	1	MRI badanie głowy bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	605,00 zł ²	726,00 zł
4.	1	5.30.00.0000013 ¹		0	5.03.00.0000078 ²		121,00 zł

¹ Załącznik nr 2 (KATALOG ZAKRESÓW AMBULATORYJNYCH ŚWIADCZEŃ DIAGNOSTYCZNYCH KOSZTOCHŁONNYCH (ASDK)) do zarządzenia nr 62/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 26 lipca 2017 r.

² Załącznik nr 4 (Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych) do zarządzenia nr 62/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 26 lipca 2017 r.

Oszacowano, że koszt monitorowania w 3. i 4. roku od rozpoczęcia leczenia kładrybiną w tabletkach wynosi, odpowiednio 726 zł i 121 zł.

W analizie wrażliwości rozważano dwa warianty kosztu jednostkowego monitorowania po zakończeniu leczenia aktywnego w ramach programu lekowego:

- roczny koszt na poziomie rocznego ryczałtu z programów lekowych B.29 i B.46;
- koszt równy 0 zł/rok.

5.1.5.5 Koszt jednostkowy podania leków i premedykacji w ramach programów lekowych leczenia stwardnienia rozsianego

Tryb podania lub wydania leku (wizyta ambulatoryjna / hospitalizacja) przyjęto w oparciu o wcześniejsze analizy ekonomiczne oraz analizy wpływu na budżet dotyczące leków finansowanych aktualnie w programach lekowych B.29 i B.46.

Produkt leczniczy *MAVENCLAD*[®] w tabletkach przyjmowany jest doustnie. Przyjęto, że pacjentowi jednorazowo wydawana jest liczba tabletek zapewniająca jeden cykl terapii (pacjent stosuje lek przez dwa cykle – pierwszy w pierwszym roku i drugi w drugim roku terapii; każdy cykl składa się z dwóch tygodni terapii).

Przy podaniu alemtuzumabu (Lemtrada) oraz interferonem beta-1a s.c. (Rebif) należy zastosować premedykację.

W przypadku alemtuzumabu wymagana jest następująca premedykacja (*ChPL Lemtrada*):

- przez trzy pierwsze dni każdego kursu leczenia, bezpośrednio przed podaniem alemtuzumabu, należy zastosować premedykację kortykosteroidami. W badaniach klinicznych u pacjentów

stosowano premedykację z użyciem 1000 mg metyloprednizolonu przez pierwsze 3 dni każdego kursu,

- przed podaniem alemtuzumabem można również rozważyć zastosowanie premedykacji z użyciem leków przeciwhistaminowych lub przeciwgorączkowych,
- u wszystkich pacjentów, od pierwszego dnia każdego kursu leczenia, należy wprowadzić doustną profilaktykę zakażenia wirusem herpes i kontynuować ją przez co najmniej 1 miesiąc po zakończeniu leczenia alemtuzumabem. W badaniach klinicznych pacjentom podawano acyklowir w dawce 200 mg dwa razy na dobę lub produkt równoważny.

W przypadku interferonu beta-1a s.c. w celu zmniejszenia objawów grypopodobnych związanych z podaniem produktu leczniczego Rebif zalecane jest podanie przeciwgorączkowego leku przeciwbólowego przed wykonaniem wstrzyknięcia i dodatkowo 24 godziny po każdym wstrzyknięciu (*ChPL Rebif*). Generalnie, przeciwgorączkowy lek przeciwbólowy nie jest znaczącym wydatkiem (koszt jednej tabletki może nie przekraczać 1 zł³⁾, w związku z czym kosztu tego nie uwzględniono w niniejszej analizie.

Poniżej (Tabela 38) przedstawiono oszacowanie rocznego kosztu podania leków i premedykacji w ramach programów lekowych leczenia stwardnienia rozsianego, w przeliczeniu na jednego pacjenta. Przyjęto, że wszystkie świadczenia związane z monitorowaniem stanu pacjenta wliczane są w roczny ryczałt związany z diagnostyką i monitorowaniem.

¹⁾ Na przykładzie produktu leczniczego APAP. Dostęp online <https://bazalekow.mp.pl/lek/68040,Apap-tabletki>, data dostępu 15.11.2017 r.

Tabela 76. Oszacowanie rocznego kosztu podania leków i premedykacji w ramach programów lekowych leczenia stwardnienia rozsianego, w przeliczeniu na jednego pacjenta.

Program lekowy	Substancja	Założenie dotyczące trybu podania lub wydania leku	Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Koszt jednostkowy świadczenia	Liczba świadczeń / rok	Roczny koszt podania
Program lekowy B.29. (MZ B.29)	alemtuzumab	Lek podawany w postaci infuzji dożylniej trwającej około 4 godziny, w związku z czym przyjęto, że podanie ma miejsce w ramach hospitalizacji (<i>Lemtrada AWA 2015</i>)	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000001	486,72 zł	1. rok: 4 osobodni 2. rok: 2 osobodni	1. rok: 1 946,88 zł + premedykacja ¹ 487 zł 2. rok: 973,44 zł + premedykacja ¹ 485 zł
	fumaran dimetylu	Lek w postaci kapsułek, przyjmowany doustnie. Przyjęto, że pacjent przyjmuje lek samodzielnie (<i>Tecfidera AWA 2014, Tysabri BIA 2016</i>); przyjęto, że wydanie leku ma miejsce co 8 tygodni (~ 2 miesiące)	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5.08.07.0000004	108,16 zł	6,52 wizyt (365,25 dni / (2*28 dni))	705,45 zł
	octan glatirameru	Przyjęto, że pacjent przyjmuje lek samodzielnie				6,52 wizyt	705,45 zł
	interferon beta-1a	Przyjęto, że pacjent przyjmuje lek samodzielnie (<i>Tecfidera AWA 2014, Tysabri BIA 2016</i>); przyjęto, że wydanie leku ma miejsce co 8 tygodni (~ 2 miesiące)	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5.08.07.0000004	108,16 zł	6,52 wizyt	705,45 zł
	interferon beta-1b	Przyjęto, że pacjent przyjmuje lek samodzielnie				6,52 wizyt	705,45 zł
	peginterferon beta-1a	Przyjęto, że pacjent przyjmuje lek samodzielnie				6,52 wizyt	705,45 zł
	teryflunomid	Lek w tabletkach, przyjmowany doustnie. Przyjęto, że pacjent przyjmuje lek samodzielnie (analogicznie jak fumaran)	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5.08.07.0000004	108,16 zł	6,52 wizyt	705,45 zł

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Program lekowy	Substancja	Założenie dotyczące trybu podania lub wydania leku	Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Koszt jednostkowy świadczenia	Liczba świadczeń / rok	Roczny koszt podania
		dimetylu); przyjęto, że wydanie leku ma miejsce co 8 tygodni (~ 2 miesiące)					
Program lekowy B.46. (MZ B.46)	natalizumab	Natalizumab przyjmuje się we wlewie dożylnym, wobec czego przyjęto, że podanie natalizumabu wymaga hospitalizacji (<i>Gilenya 2017 AE</i>)	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000003	486,72 zł	13,04 hospitalizacji jednodniowych	6 349,09 zł
	fingolimod	Przyjęto, że pacjent przyjmuje lek samodzielnie (<i>Tysabri BIA 2016</i>); przyjęto, że wydanie leku ma miejsce co 8 tygodni (~ 2 miesiące)	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5.08.07.0000004	108,16 zł	6,52 wizyt	705,45 zł
Wnioskowany program lekowy	kladrybina, tabletki	Lek w tabletkach, przyjmowany doustnie. Przyjęto, że pacjentowi jednorazowo wydawana jest liczba tabletek zapewniająca jeden cykl terapii (pacjent stosuje lek przez dwa cykle, każdy cykl składa się z dwóch tygodni terapii)	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5.08.07.0000004	108,16 zł	1 wizyta	108,16 zł

¹ Koszt premedykacji z perspektywy NFZ obliczony w oparciu o *Lemtrada AWA 2015*: koszty podania i premedykacji 2 359 zł w 1. roku i 1 421 zł w 2. roku (*Lemtrada AWA 2015*); przy 4 i 2 osobodniach hospitalizacji (liczby zgodne z długością podawania) oraz koszcie osobodnia na poziomie 468 zł w 2015 roku (obliczone jako 9 pkt [NFZ 2/2015/DGL/1] × 52 zł/pkt [NFZ 2015]); koszty premedykacji wynoszą: 487 zł (2 359 zł - 4 × 468 zł) w 1. roku oraz 485 zł (1 421 zł - 2 × 468 zł) w 2. roku.

5.1.5.6 Koszt kolejnej terapii (średni koszt terapii w ramach programu lekowego B.29)

Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym po zakończeniu 2 cykli leczenia nie jest wymagane dalsze leczenie kladrybiną w roku 3. i 4. (*PL kladrybina 2018*). Wobec powyższego można założyć, że aktywne leczenie trwa 2 lata a przez kolejne 2 lata efekt terapii utrzymuje się bez konieczności monitorowania pacjenta – pacjent nie jest poddawany leczeniu a jedynie obserwacji.

W niniejszej analizie ekonomicznej przyjęto 5-letni horyzont czasowy, zatem w analizie wymagane było uwzględnienie kosztów generowanych w 5. roku licząc od rozpoczęcia leczenia kladrybiną w tabletkach. Jako koszt leczenia w 5. roku założono roczny koszt leczenia w programie lekowym B.29. Jest to założenie arbitralne i konserwatywne, gdyż przyjmuje się że wszyscy pacjenci będą wymagać leczenia aktywnego w 5. roku, co może nie odpowiadać praktyce klinicznej. Aktualnie nie są dostępne dane dotyczące skuteczności stosowania kladrybiny w tabletkach w 5. roku, więc nie jest możliwe przyjęcie wiarygodnego założenia o odsetku pacjentów wymagających wprowadzenia kolejnej linii leczenia w 5. roku. Przyjęto zatem konserwatywnie, że każdemu pacjentowi podana zostanie kolejna linia leczenia.

Generalnie, w chwili obecnej trudno jest przewidzieć dostępne warunki leczenia w 5. roku licząc od rozpoczęcia leczenia kladrybiną w tabletkach: ceny leków mogą ulec obniżeniu, zapisy programów lekowych B.29 i B46. mogą ulec zmianom, zmienione również mogą zostać zapisy programu lekowego dla kladrybiny w tabletkach. Dla przykładu: w programie lekowym B.29 maksymalny czas leczenia został wydłużony z 36 miesięcy do 60 miesięcy (*NFZ 59/2011/DGL, NFZ 10/2012/DGL*), a od 1 marca 2018 r. zniesiono ograniczenia czasu leczenia fingolimodem w programie B.46 (wcześniej maksymalny czas terapii fingolimodem wynosił 5 lat). Nie można zatem wykluczyć, że – wraz z dostępnością nowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa w badaniach klinicznych o coraz to dłuższym okresie obserwacji – czas leczenia i obserwacji w ramach programu lekowego dla kladrybiny w tabletkach może zostać wydłużony. Pomimo powyższego w niniejszej analizie przyjęto konserwatywnie (tj. potencjalnie zawyżając łączny koszt leczenia kladrybiną w tabletkach), że w 5. roku od rozpoczęcia leczenia kladrybiną naliczony zostanie koszt jak wspomniany powyżej.

Tabela 77 przedstawia oszacowanie kosztu kolejnej terapii (średni roczny koszt terapii w ramach programu lekowego B.29).

Tabela 77. Koszt kolejnej terapii (średni roczny koszt terapii w ramach programu lekowego B.29).

Lek	Liczba pacjentów	Udział w liczbie pacjentów	Średni roczny koszt leczenia
Alemtuzumab	5	0,0%	56 926,50 zł
Fumaran dimetylu	1 589	15,9%	31 158,95 zł
Octan glatirameru	1 676	16,8%	27 550,61 zł
Interferon beta-1a	2 543	25,5%	31 842,56 zł
Interferon beta-1b	3 106	31,1%	27 394,91 zł
Peginterferon beta-1a	179	1,8%	29 363,86 zł
Teryflunomid	13	0,1%	27 854,17 zł
Natalizumab	304	3,0%	75 394,02 zł
Fingolimod	570	5,7%	83 290,13 zł
Łącznie	9 984	100,0%	Średni koszt roczny leczenia w programie lekowym B.29: 29 361,69 zł Średni koszt roczny leczenia w programie lekowym B.29 i B.46: 33 854,17 zł
Źródło danych / komentarz	Na podst. NFZ DGL 2018/03/23 oraz dawkowania leków w programie [obliczenia własne w oparciu o liczbę pacjentów]		[obliczenia własne w oparciu o koszty przedstawione w załączniku - Tabela 91, str. 267]

Średni roczny koszt kolejnej terapii – tj. średni koszt terapii w ramach programu lekowego B.29, oszacowano na poziomie 29 361,69 zł.

5.1.5.7 Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie wrażliwości uwzględniono prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych przedstawione w analizie *NICE 2017* oraz udostępnione wraz z modelem służącym przeprowadzeniu obliczeń na potrzeby analizy ekonomicznej (*AE MAVENCLAD® 2018*).

Tabela 78 przedstawia oszacowanie kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych.

Tabela 78. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie niepożądane	Założenie odnośnie świadczeń związanych z leczeniem zdarzenia niepożądanego	Koszt jednostkowy świad.	CLA	ALEM	FIN	NAT	Fumaran dimetylu	GA	IFNβ-1a (Rebif 22μg)	IFNβ-1a (Rebif 44μg)	IFNβ-1a (Avonex)	IFNβ-1b	Peginterferon β-1a	Teryflunomid
Reakcja w miejscu infuzji	Leczenie wchodzi w skład hospitalizacji lub wizyty ambulatoryjnej związanej z podaniem leku.	0,00 zł	0,0%	90,1%	0,0%	23,6%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Reakcja w miejscu iniekcji	Leczenie wchodzi w skład hospitalizacji lub wizyty ambulatoryjnej związanej z podaniem leku.	0,00 zł	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	55,9%	71,9%	75,7%	27,1%	66,2%	83,8%	0,0%
Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)	<i>Tysabri BIA 2016</i>	11 548,55 zł	0%	0%	0,001%	0,213%	0,001%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Obrzęk płamki	2 x "W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu" (Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych; NFZ 4/2017/62/DSOZ)	130,00 zł	0%	0%	0,394%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Nadwrażliwość na lek	2 x "W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu" (Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych; NFZ 4/2017/62/DSOZ)	130,00 zł	0%	0%	0%	3,987%	0%	11,707%	1,198%	1,198%	1,198%	5,180%	1,198%	0%
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	F46- Choroby jamy brzusznej; https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=2yLOV35yrMA%3d , data dostępu 12.12.2017 r.	1 668,70 zł	24,5%	22,8%	30,4%	22,8%	35,2%	18,6%	22,8%	21,0%	26,4%	22,8%	22,8%	39,4%

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Zdarzenie niepożądane	Założenie odnośnie świadczeń związanych z leczeniem zdarzenia niepożądanego	Koszt jednostkowy świad.	CLA	ALEM	FIN	NAT	Fumaran dimetylu	GA	IFNβ-1a (Rebif 22μg)	IFNβ-1a (Rebif 44μg)	IFNβ-1a (Avonex)	IFNβ-1b	Peginterferon β-1a	Teryflunomid
Zaburzenia związane z tarczycą	K47- Choroby tarczycy; https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=QGIpu9tHiz4%3d , data dostępu 12.12.2017 r.	1 476,45 zł	5,1%	11,3%	1,2%	1,2%	1,2%	1,2%	1,7%	2,6%	1,7%	4,7%	1,2%	1,2%
Infekcje ciężkie	D37F- Inne choroby układu oddechowego <66r.ż.; https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=7v5TVXqG5-c%3d , data dostępu 12.12.2017 r.	1 806,63 zł	2,8%	2,3%	2,2%	1,9%	2,1%	1,6%	0,7%	0,7%	3,0%	2,0%	0,7%	2,0%
Objawy grypopodobne	2 x "W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu" (Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych; NFZ 4/2017/62/DSOZ)	130,00 zł	1,3%	1,1%	0,5%	0,1%	1,2%	0,7%	2,9%	6,4%	7,8%	8,4%	6,7%	0,1%
Nowotwór złośliwy	J47- Duże guzy skóry; https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=uAqultd80fw%3d , data dostępu 16.04.2018 r. Wybór grupy JGP uzasadniony faktem, że rak skóry był najczęściej raportowanym nowotworem złośliwym w programie oceny kładrybiny w tabletkach (szczegóły, zob. AKL MAVENCLAD® 2018)	2 041,61 zł	0,6%	0,6%	0,6%	0,6%	0,6%	0,6%	0,6%	0,6%	0,6%	0,6%	0,6%	0,6%
Łączny koszt leczenia			549,46 zł	602,93 zł	578,59 zł	474,53 zł	656,49 zł	385,06 zł	436,04 zł	423,72 zł	543,79 zł	515,66 zł	433,13 zł	724,10 zł

MAVENCLAD®
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

5.2 Walidacja modelu

Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016* przeprowadzono następujące formy walidacji modelu:

- walidacja wewnętrzna modelu (analiza poprawności kalkulacji);
- walidacja konwergencji wyników modelowania (porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami innych analiz ekonomicznych);
- walidacja zewnętrzna wyników modelowania (porównanie wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi).

5.2.1 Walidacja wewnętrzna modelu

Walidacja wewnętrzna modelu objęła analizę poprawności obliczeń przeprowadzonych w modelu. Celem walidacji wewnętrznej była identyfikacja ewentualnych błędów w zakresie wprowadzania danych oraz formuł obliczeniowych. W ramach walidacji wewnętrznej modelu przeprowadzone zostały następujące standardowe procedury testowania:

- testowano poprawność wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości;
- przeprowadzono analizę kodu programu (w języku programowania VBA) oraz kontrolę poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w modelu (skoroszyt kalkulacyjny pakietu biurowego Microsoft Office Excel).

Wyniki walidacji wewnętrznej przedstawiono w Rozdziale 7.8 (str. 275).

5.2.2 Walidacja konwergencji

Na potrzeby niniejszej analizy ekonomicznej przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania kładrybiny w tabletkach w leczeniu dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane z RES lub SOT (Rozdział 3, str. 24). Odnaleziono jedną zagraniczną analizę ekonomiczną *NICE 2017*, przeprowadzoną dla warunków w Wielkiej Brytanii. Analiza *NICE 2017* wykazała, że kładrybina w tabletkach jest dominującą technologią medyczną, tj. generuje mniejsze koszty przy jednoczesnym generowaniu większej liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY) w porównaniu z alemtuzumabem, daklizumabem, fingolimodem i natalizumabem. W związku z faktem, że analiza *NICE 2017* dotyczyła odmiennych warunków finansowania (warunki brytyjskie), wyników analizy *NICE 2017* nie można zestawiać z wynikami niniejszej analizy ekonomicznej.

Analizę ekonomiczną *NICE 2017* przeprowadzono w formie analizy koszty-użyteczność, w której oszacowano liczbę lat życia skorygowanych o jakość (QALY). W analizie *NICE 2017* przyjęto różną skuteczność dla kladrybiny w tabletkach oraz komparatorów. Wartości liczbowe dotyczące parametrów związanych ze skutecznością nie zostały upublicznione (tj. zostały „zaczernione”; *NICE 2017*), wobec czego nie można stwierdzić jednoznacznie czy różnice w skuteczności osiągnęły poziom istotności statystycznej. W wynikach analizy pośredniej (metaanaliza sieciowa, NMA, ang. *network meta-analysis*) przedstawionych w analizie *NICE 2017* w części poświęconej przeglądowi systematycznemu badań klinicznych, wskazano na różnice w skuteczności przy jednoczesnym braku istotności statystycznej tych różnic (porównanie kladrybiny w tabletkach z alemtuzumabem, fingolimodem oraz natalizumabem; str. 33 opracowania *NICE 2017*). Nie jest jasne czy w analizie ekonomicznej wykorzystano upublicznione wyniki metaanalizy sieciowej (*NICE 2017*). Nie można wykluczyć sytuacji, w której analiza *NICE 2017* przyjmuje różnice w skuteczności przy jednoczesnym braku istotnych statystycznie różnic.

W niniejszej analizie ekonomicznej wykorzystano wyniki analizy klinicznej (*AKL MAVENCLAD® 2018*), w której stwierdzono nieznaczne różnice w skuteczności i bezpieczeństwie, jednak różnice te nie osiągnęły istotności statystycznej. W niniejszej analizie przyjęto, że brak istotności statystycznej zostanie uznany za przesłankę o braku dowodów na przewagę, co w konsekwencji wymusi przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów, w której nie szacuje się liczby lat życia skorygowanych o jakość (*AOTMiT 2016*).

Jednocześnie należy zauważyć, że również w niniejszej analizie stosowanie kladrybiny w tabletkach generowało mniejsze wydatki w porównaniu z komparatorami.

5.2.3 Walidacja zewnętrzna

Analizę przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów, tj. oszacowano koszty, natomiast nie szacowano wyników zdrowotnych (np. liczba lat życia skorygowanych o jakość). Walidacja zewnętrzna mogłaby objąć jedynie wyniki wyrażone w kosztach.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych oceniających opłacalność kladrybiny w tabletkach stosowanego we wnioskowanym wskazaniu nie odnaleziono polskich danych empirycznych (dotyczących kosztów). Wobec powyższego przeprowadzenie walidacji zewnętrznej nie było możliwe.

5.3 Zestawienie parametrów modelu

5.3.1 Analiza podstawowa

Tabela 79. Zestawienie parametrów modelu

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło	
Horyzont czasowy [lat]	5	Zgodnie z zaleceniami AOTMiT	
Stopa dyskontowania kosztów	5%	Zgodnie z zaleceniami AOTMiT	
Roczne koszty leków [PLN]	Kladrybina w tabletkach w wariancie z RSS	█	Obliczenia własne na podstawie informacji otrzymanej od wnioskodawcy dotyczącej ceny jednostkowej oraz dawkowania we wnioskowanym programie lekowym
	Kladrybina w tabletkach w wariancie bez RSS	█	
	alemtuzumab	1. rok: 169 419,60 zł (60 mg × 2 823,66 zł/mg) 2. rok: 101 651,76 zł (36 mg × 2 823,66 zł/mg)	Obliczenia własne na podstawie obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych
	natalizumab	67 111,17 zł	
	fingolimod	80 650,91 zł	
Roczny koszt diagnostyki [PLN]	Kladrybina w tabletkach	1 297,92 zł	Ryczałt roczny w programie diagnostyki stwardnienia rozsianego
	alemtuzumab	1 297,92 zł	
	natalizumab	1 297,92 zł	
	fingolimod	1 297,92 zł	
Roczny koszt monitorowania po zakończeniu terapii kladrybiną w tabletkach [PLN]	3. rok: 726,00 zł 4. rok: 121,00 zł	Obliczenia własne	
Roczne koszty związane z podaniem leków i premedykacją [PLN]	Kladrybina w tabletkach	108,16 zł	Obliczenia własne na podstawie przyjętych założeń oraz kosztów świadczeń (patrz Tabela 76, str. 230)
	alemtuzumab	1. rok: 1 946,88 zł + premedykacja 487 zł 2. rok: 973,44 zł + premedykacja 485 zł	
	natalizumab	6 349,09 zł	
	fingolimod	705,45 zł	
Udziały terapii danym lekiem w leczeniu kolejnej linii	Alemtuzumab	0,0%	Obliczenia własne w oparciu o liczbę rocznych terapii wg danych NFZ DGL
	Fumaran dimetylu	15,9%	
	Octan glatirameru	16,8%	
	Interferon beta-1a	25,5%	
	Interferon beta-1b	31,1%	

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Peginterferon beta-1a	1,8%	
Teryflunomid	0,1%	
Natalizumab	3,0%	
Fingolimod	5,7%	

5.4 Wyniki analizy minimalizacji kosztów

5.4.1 Zestawienie oszacowań kosztów

Tabela 80 przedstawia zestawienie oszacowań 5-letnich kosztów z rozróżnieniem na kategorie kosztów oraz leki (interwencja i komparatory). Szczegółowe koszty z wyszczególnieniem kolejnych lat horyzontu czasowego przedstawiono w załączniku (zobacz Tabela 91, str. 267.). Łączne koszty dla każdej z terapii obejmują również koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, nieuwzględnione w analizie podstawowej.

Tabela 80. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: zestawienie oszacowań 5-letnich kosztów z rozróżnieniem na kategorie kosztów oraz leki (interwencja i komparatory); perspektywa PPP.

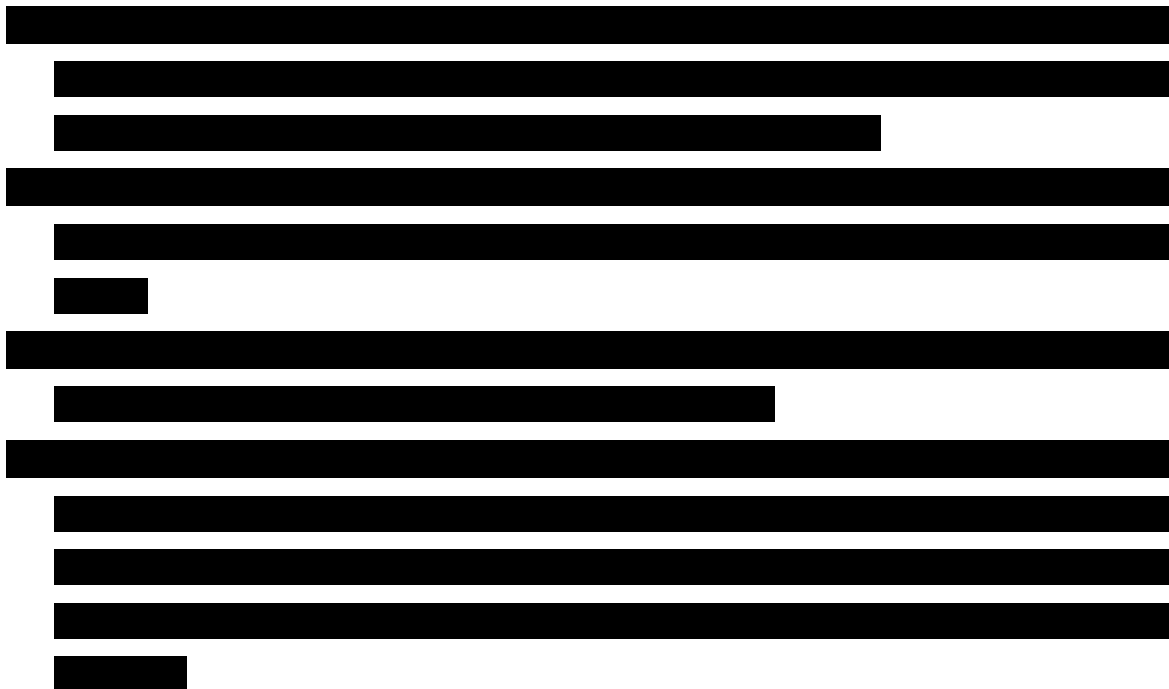
Lek	Leki	Podanie leków	Monitorowanie i diagnostyka	Zdarzenia niepożądane	Pozostałe koszty	łącznie ²
Kładrybina tab. z RSS	██████████	211,17 zł	3 297,06 zł	549,46 zł	24 155,93 zł	██████████
Kładrybina tab. bez RSS	██████████	211,17 zł	3 297,06 zł	549,46 zł	24 154,93 zł	██████████
Alemtuzumab	266 230,80 zł	3 822,87 zł	5 900,28 zł	602,93 zł	0,00 zł	279 447,41 zł
Natalizumab	305 084,04 zł	28 862,64 zł	5 900,28 zł	474,53 zł	0,00 zł	343 212,39 zł
Fingolimod	366 635,03 zł	3 206,96 zł	5 900,28 zł	578,59 zł	0,00 zł	379 211,39 zł
Praktyka aktualna (komparator uśredniony; RES+II linia) ¹	342 638,18 zł	11 781,24 zł	5 900,28 zł	544,74 zł	0,00 zł	363 754,96 zł

¹ Koszt stosowania aktualnej praktyki jest obliczony jako średni ważony koszt stosowania alemtuzumabu, natalizumabu oraz fingolimodu, ważony udziałem rzeczonych leków w liczbie rocznych terapii w roku 1 refundacji (2019 r.) zgodnie z BIA MAVENCLAD® 2018 (ALEM – 3,5%, NAT – 33,3%, FIN – 63,2%);

² Suma uwzględnia koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, nieuwzględnionych w analizie podstawowej (koszty leczenia zdarzeń niepożądanych zostały uwzględnione w analizie wrażliwości).



Zestawienie poszczególnych kategorii kosztów wskazuje, że stosowanie kładrybiny w tabletkach wiąże się:



5.4.2 Wyniki analizy minimalizacji kosztów (analiza podstawowa)

Tabela 81 i **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** przedstawiają wyniki analizy minimalizacji kosztów z rozróżnieniem na warianty z RSS i bez RSS dla produktu leczniczego MAVENCLAD®.

MAVENCLAD®
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego
o dużej aktywności choroby

Tabela 81. Wyniki analizy ekonomicznej: analiza minimalizacji kosztów; warianty z RSS i bez RSS dla produktu leczniczego MAVENCLAD® – analiza podstawowa.

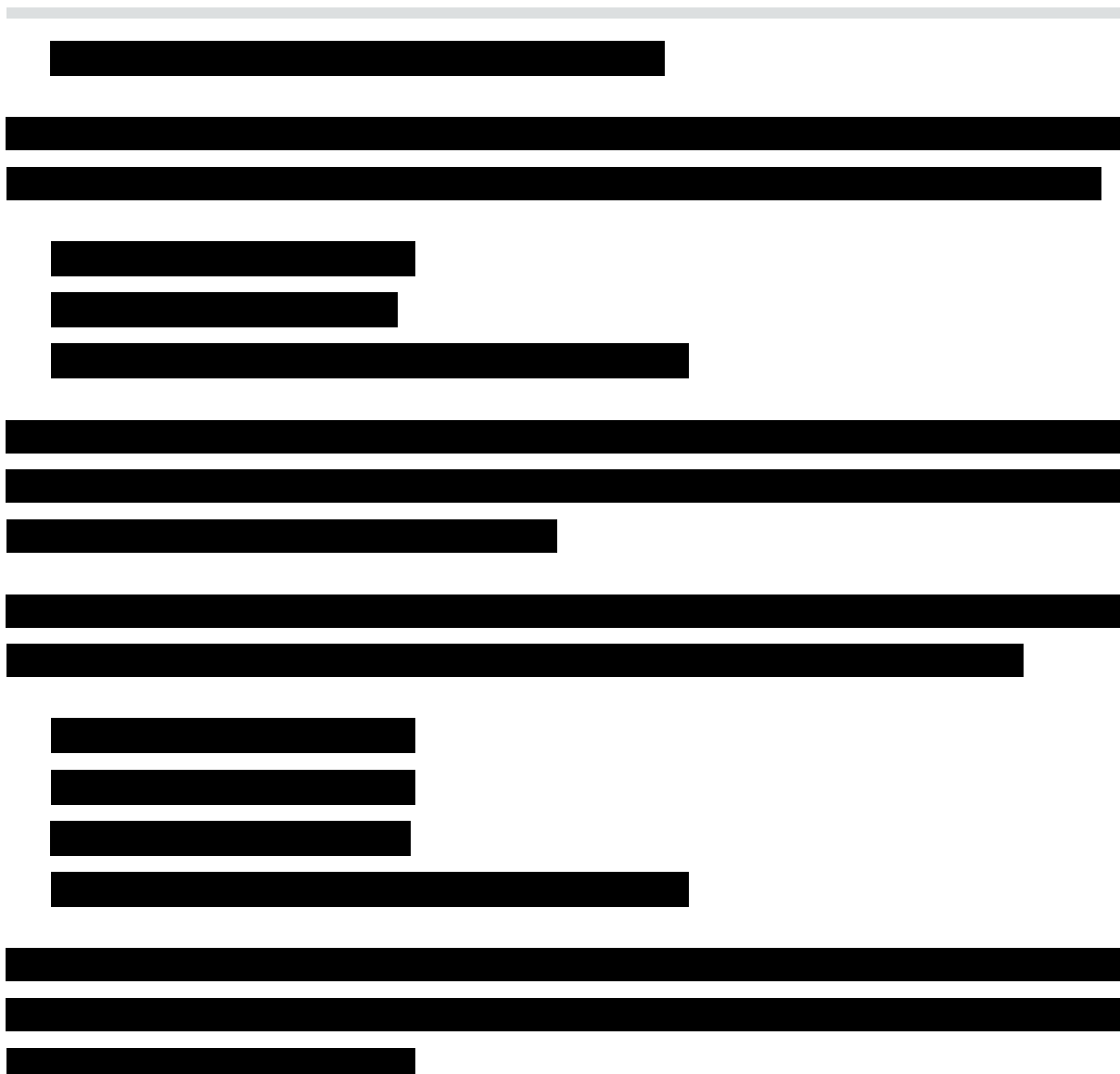
Interwencja / komparator	Koszt (5-letni, zdyskontowany, w przeliczeniu na jednego pacjenta)	Różnica kosztów (kladrybina tab. minus komparator)	Wnioski z porównania kosztów
Wariant z RSS dla kladrybiny w tabletkach			
Kladrybina tab.	██████████	██████	██████████
Alemtuzumab	██████████	██████	██████████
Kladrybina tab.	██████████	██████	██████████
Natalizumab	██████████	██████	██████████
Kladrybina tab.	██████████	██████	██████████
Fingolimod	██████████	██████	██████████
Kladrybina tab.	██████████	██████	██████████
Średnia (RES+II linia)	██████████	██████	██████████
Wariant bez RSS dla kladrybiny w tabletkach			
Kladrybina tab.	██████████	██████	██████████
Alemtuzumab	██████████	██████	██████████
Kladrybina tab.	██████████	██████	██████████
Natalizumab	██████████	██████	██████████
Kladrybina tab.	██████████	██████	██████████
Fingolimod	██████████	██████	██████████
Kladrybina tab.	██████████	██████	██████████
Średnia (RES+II linia)	██████████	██████	██████████

W przypadku komparatorów 5-letni, zdyskontowany koszt leczenia jednego pacjenta oszacowano na poziomie:

- Alemtuzumab: 275 953,95 zł;
- Natalizumab: 339 846,96 zł;
- Fingolimod: 375 742,27 zł;
- Komparator uśredniony (RES+II linia): 360 319,70 zł.

Natomiast 5-letni zdyskontowany koszt wynikający z zastosowania kladrybiny w tabletkach oszacowano na:

██



5.4.3 Wyniki analizy progowej

Tabela 82 przedstawia wyniki analizy progowej dla ceny zbytu netto produktu leczniczego *MAVENCLAD*[®]. Dla każdego porównania (interwencja vs komparator) w analizie progowej wyznaczono cenę zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego *MAVENCLAD*[®], dla której łączny 5-letni zdyskontowany koszt przypadający na jednego pacjenta wynikający z zastosowania kładrybiny w tabletkach, równy jest analogicznemu kosztowi dla komparatora.

Zgodnie z art. 5 ust 4 oraz art. 6 wymagań minimalnych (*MZ 02/04/2012*) w ramach analizy progowej należy wyznaczyć cenę zbytu netto wnioskowanej interwencji, dla której to ceny wynik inkrementalny analizy ekonomicznej nie jest wyższy od każdego porównania (tj. dla każdego z komparatorów).

Tabela 82. Wyniki analizy progowej; wariant z i bez RSS dla produktu leczniczego MAVENCLAD®

Wariant analizy (analiza podstawowa / numer wariantu analizy wrażliwości)	Alemtuzumab	Natalizumab	Fingolimod	Średnia (RES+II linia)
Progowa cena zbytu netto opakowania jednostkowego 1 tabl. × 10 mg cena zbytu netto odpowiadająca wnioskowanemu RSS: 8 759,00 zł				
Analiza podstawowa	████████	████████	████████	████████
1	████████	████████	████████	████████
2	████████	████████	████████	████████
3	████████	████████	████████	████████
4	████████	████████	████████	████████
5	████████	████████	████████	████████
6	████████	████████	████████	████████
7	████████	████████	████████	████████
8	████████	████████	████████	████████
9	████████	████████	████████	████████
10	████████	████████	████████	████████
11	████████	████████	████████	████████
Progowa cena zbytu netto opakowania jednostkowego 4 tabl. × 10 mg cena zbytu netto odpowiadająca wnioskowanemu RSS: 35 036,00 zł				
Analiza podstawowa	████████	████████	████████	████████
1	████████	████████	████████	████████
2	████████	████████	████████	████████
3	████████	████████	████████	████████
4	████████	████████	████████	████████
5	████████	████████	████████	████████
6	████████	████████	████████	████████
7	████████	████████	████████	████████
8	████████	████████	████████	████████
9	████████	████████	████████	████████
10	████████	████████	████████	████████
11	████████	████████	████████	████████
Progowa cena zbytu netto opakowania jednostkowego 6 tabl. × 10 mg				

Wariant analizy (analiza podstawowa / numer wariantu analizy wrażliwości)	Alemtuzumab	Natalizumab	Fingolimod	Średnia (RES+II linia)
cena zbytu netto odpowiadająca wnioskowanemu RSS: 52 554,00 zł				
Analiza podstawowa				
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.4.4 Analiza wrażliwości

Tabela 83 przedstawia zestawienie parametrów i założeń testowanych w ramach analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem założeń przyjętych w analizie wrażliwości.

Tabela 83. Zestawienie parametrów i założeń testowanych w ramach analizy wrażliwości.

Numer wariantu w analizie wrażliwości	Parametr	Ustawienie wyjściowe (podstawowe)	Ustawienie w analizie wrażliwości	Uzasadnienie założeń przyjętych w analizie wrażliwości
1	Ceny z danych NFZ (DGL)	03.2017-02.2018	2017	Uwzględnienie najaktualniejszych rocznych danych NFZ (dotyczy roku kalendarzowego)
2	Źródło danych o cenach	Komunikaty DGL (NFZ)	Obwieszczenie MZ	Uwzględnienie cen nieobejmujących RSS dla komparatorów
3	Uwzględnienie kategorii "Pozostałe koszty"	tak: roczny koszt leczenia w ramach programu lekowego B.29	tak: roczny koszt leczenia monitorowania w ramach programu lekowego	Uwzględnienie 5-letniego okresu leczenia w ramach programu lekowego
4	Horyzont [lata]	5	4	Alternatywny horyzont czasowy, uwzględniony w celu przetestowania wpływu skrócenia horyzontu na wyniki analizy
5	Stopa dyskontowa dla kosztów	5%	0%	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016
6	Udział komparatorów	1. rok od rozpowszechnienia alemtuzumabu (ALEM: 3,5%; NATL: 33,3%; FING: 63,2%)	4. rok od rozpowszechnienia alemtuzumabu (ALEM: 7,3%; NATL: 31,7%; FING: 61,0%)	Alternatywne udziały (na podstawie BIA MAVENCLAD® 2018), uwzględnione w celu przetestowania wpływu udziałów na wyniki analizy
7	Cena alemtuzumabu	W oparciu o Obwieszczenie MZ	-10% ceny z Obwieszczenia MZ	Arbitralne założenie dotyczące ewentualnego RSS dla produktu leczniczego Lemtrada (alemtuzumab).
8	Roczna liczba wizyt ambulatoryjnych związanych z wydaniem produktu leczniczego MAVENCLAD®	2	4	W analizie podstawowej przyjęto, że jednorazowo pacjentowi wydawany jest lek zapewniający 1 cykl terapii, co oznacza 2 wizyty w trakcie całej terapii. W analizie wrażliwości testowano arbitralne założenie, że jednorazowo pacjentowi wydawany jest lek zapewniający 1 tydzień terapii, co oznacza 2 wizyty na cykl, a więc 4 wizyty w trakcie całej terapii.
9	Koszt monitorowania po zakończeniu podawania kladrybiny w tabletkach	Monitorowanie w oparciu o zużyte zasoby	Koszt monitorowania jak w programie lekowym (B.29 i B.46)	Pomimo, że monitorowanie po zakończeniu leczenia kladrybiną wiąże się ze zmniejszeniem liczby świadczeń opieki zdrowotnej, rozważano wariant, w którym ryczałt roczny ustalony został na poziomie aktualnie obowiązującego w programach lekowych B.29 i B.46.

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Numer wariantu w analizie wrażliwości	Parametr	Ustawienie wyjściowe (podstawowe)	Ustawienie w analizie wrażliwości	Uzasadnienie założeń przyjętych w analizie wrażliwości
10		Monitorowanie w oparciu o zużyte zasoby	Zerowy koszt monitorowania	Rozważano wariant, w którym monitorowanie nie będzie generować kosztów.
11	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych nieuwzględniony	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględniony	W porównaniu z ALEM, FIN oraz NAT w zakresie oceny bezpieczeństwa analiza kliniczna objęła przede wszystkim zagregowane punkty końcowe (np. ciężkie działania niepożądane ogółem, zakażenia ogółem, zdarzenia sercowo-naczyniowe) (AKL MAVENCLAD® 2018). Jednocześnie badania kliniczne dla poszczególnych leków mogą wskazywać na nieznaczne różnice w prawdopodobieństwie wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych (NICE 2017). Wobec powyższego w niniejszej analizie koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględniono w ramach analizy wrażliwości.

[Redacted text block]

[Redacted text block]



5.4.4.2 Wyniki analizy wrażliwości: wariant bez RSS dla produktu leczniczego MAVENCLAD®

Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. i Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. przedstawiają wyniki analizy wrażliwości w wariancie bez RSS dla produktu leczniczego MAVENCLAD®.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.5 Ograniczenia analizy

W niniejszej analizie, tak jak w każdej analizie dotyczącej prognoz, konieczne było przyjęcie pewnych założeń pozwalających oszacować przyszłe koszty porównywanych technologii medycznych. Poniżej przedstawiono ograniczenia analizy związane z przyjętymi założeniami:

Brak uwzględnienia prawdopodobieństwa przerwania terapii

W badaniach klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej jednym z ocenianych punktów końcowych było prawdopodobieństwo przerwania terapii. W niniejszej analizie ekonomicznej nie uwzględniono prawdopodobieństwa przerwania leczenia. Uwzględnienie możliwości przerwania pociągałoby konieczność modelowania kosztów leczenia po przerwaniu leczenia, co wiązałoby się z przyjęciem arbitralnych założeń odnośnie schematów i kosztów leczenia po przerwaniu. Dodatkowo, w analizie klinicznej prawdopodobieństwa przerwania leczenia były zbliżone pomiędzy interwencją i komparatorami, wobec czego wpływ nieuwzględnienia przerwania leczenia nie powinien wpłynąć istotnie na wyniki niniejszej analizy.

Koszty leczenia kładrybiną w piątym roku

W niniejszej analizie przyjęto 5-letni horyzont czasowy, co pozwoliło uwzględnić możliwy maksymalny czas leczenia alemtuzumabem oraz natalizumabem w ramach programów lekowych. Pięcioletni horyzont czasowy pozwolił również uwzględnić pełen efekt leczenia komparatorami (alemtuzumabem oraz natalizumabem). Jednocześnie przyjęto 5-letni horyzont czasowy, skutkiem czego wymagane było uwzględnienie kosztów generowanych w 5. roku licząc od rozpoczęcia leczenia kładrybiną w tabletkach. Jako koszt leczenia w 5. roku arbitralnie przyjęto roczny koszt leczenia w programie lekowym B.29. Aktualnie nie można przewidzieć warunków leczenia w 5. roku licząc od rozpoczęcia leczenia kładrybiną w tabletkach (np. ceny leków mogą ulec obniżeniu, zapisy programów lekowych B.29 i B46. mogą ulec zmianom, zmienione również mogą zostać zapisy programu lekowego dla kładrybiny w tabletkach, pacjent może też nie wymagać aktywnego leczenia w roku 5. – ze względu na brak rzutów). Należy zauważyć, że w programie lekowym B.29 maksymalny czas leczenia został wydłużony z 36 miesięcy do 60 miesięcy (*NFZ 59/2011/DGL, NFZ 10/2012/DGL*), a w 2018 r. zniesiono ograniczenia czasu leczenia fingolimodem w programie B.46. Wobec powyższego nie można wykluczyć, że – wraz z dostępnością

nowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa w badaniach klinicznych o coraz to dłuższym okresie obserwacji – czas leczenia i monitorowania w ramach programu lekowego dla kladrybiny w tabletkach może zostać wydłużony. Pomimo powyższego, w niniejszej analizie przyjęto konserwatywnie (tj. potencjalnie zawyżając łączny koszt leczenia kladrybiną w tabletkach), że w 5. roku od rozpoczęcia leczenia kladrybiną każdemu pacjentowi naliczony zostanie koszt jak wspomniany powyżej.

5.6 Dyskusja

Niniejszą analizę ekonomiczną wykonano zgodnie z wytycznymi HTA (*AOTMiT 2016*) oraz treścią Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją (*MZ 02/04/2012*). Przestrzeganie rzeczonych wytycznych i zaleceń zagwarantowało osiągnięcie odpowiedniej jakości analizy.

Niniejszą analizę poprzedziła analiza efektywności klinicznej przeprowadzona metodą przeglądu systematycznego dowodów naukowych. W ramach analizy efektywności klinicznej wykazano brak różnic w skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa pomiędzy kladrybiną w tabletkach w porównaniu do komparatorów. (*AKL MAVENCLAD® 2018*)

Wobec braku podstaw do przyjęcia różnic w ocenie skuteczności niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów. Wynikiem analizy minimalizacji kosztów jest różnica pomiędzy wydatkami płatnika związanymi z zastosowaniem wnioskowanej interwencji oraz wydatkami wynikającymi z zastosowania komparatorów.

Jako komparatory (tj. technologie alternatywne) uwzględniono leki aktualnie finansowane w Polsce we wskazaniu wnioskowanym dla produktu leczniczego *MAVENCLAD®*: alemtuzumab, fingolimod i natalizumab. Dodatkowo, uwzględniono koszt aktualnej praktyki (tj. koszt uśredniony powyższych komparatorów). Koszt stosowania aktualnej praktyki został obliczony jako średni ważony koszt stosowania alemtuzumabu, natalizumabu oraz fingolimodu, ważony udziałem rzeczonych leków w liczbie leczonych pacjentów.

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego pod kątem finansowania wnioskowanej technologii (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Chory nie współpłaci za leki oraz świadczenia związane z podaniem leków i monitorowaniem, wobec czego perspektywa wspólna jest identyczna z perspektywą podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

W analizie uwzględniono istotne z perspektywy płatnika publicznego kategorie kosztów, mianowicie: koszty leków stosowanych w ramach programów lekowych B.29 i B.46, koszty podania leków (wizyty ambulatoryjne, hospitalizacje) oraz koszty monitorowania. Koszty jednostkowe przyjęto na poziomie danych NFZ (komunikaty DGL o liczbie i wartości zrefundowanych opakowań leków) oraz załączników do zarządzeń Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w zakresie programów lekowych oraz

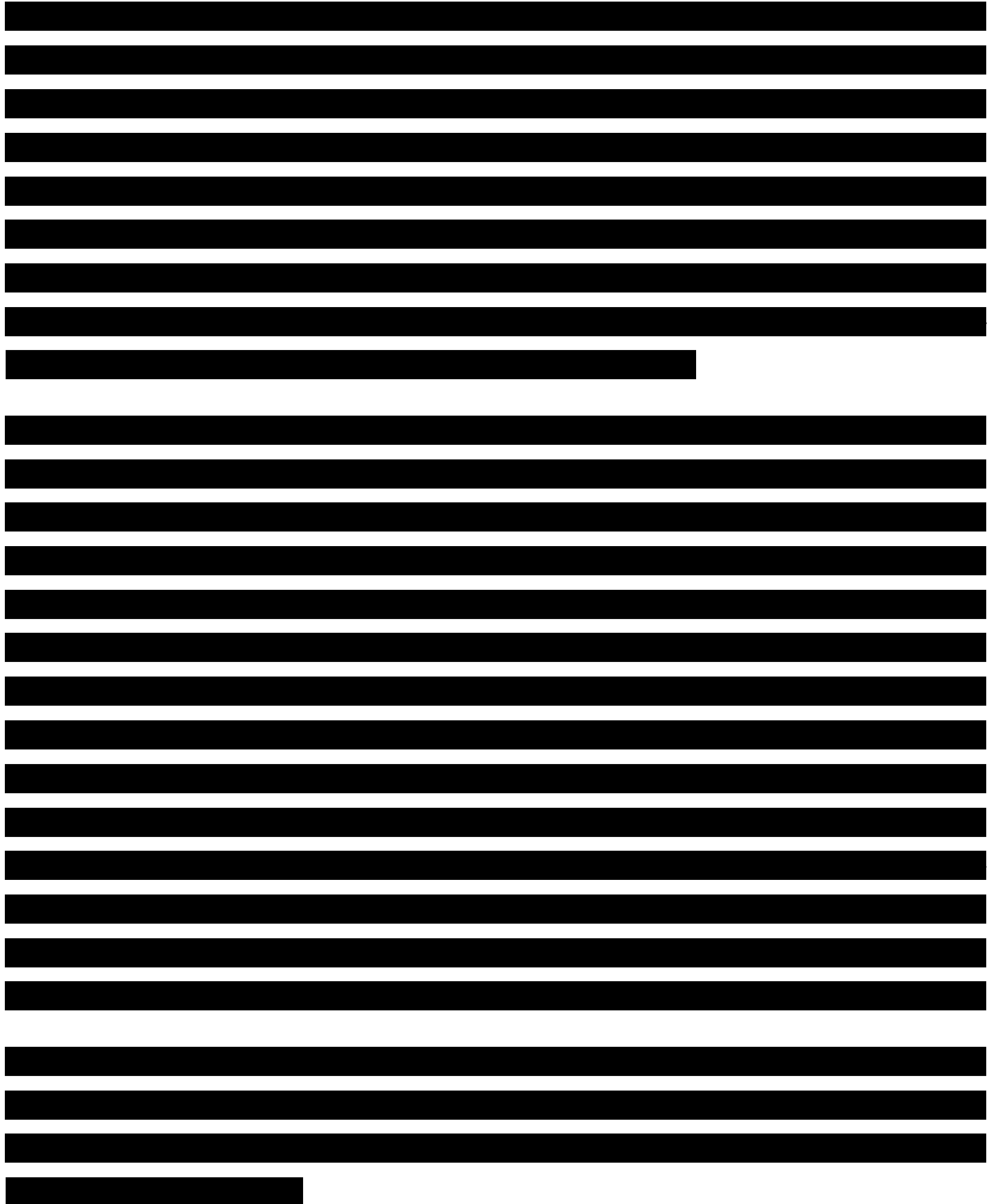
ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Przyjęte koszty jednostkowe pozwoliły oszacować realne wydatki płatnika publicznego.

Zgodnie z wytycznymi przeprowadzenia analizy ekonomicznej w skład analizy weszły: analiza podstawowa, analiza wrażliwości oraz analiza progowa. W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy alternatywnych wartościach oraz założeniach dla kluczowych parametrów modelu. Analiza wrażliwości służyła przetestowaniu stabilności wyników analizy podstawowej. W analizie progowej dla każdego porównania (interwencja vs komparator) wyznaczono progową cenę zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego MAVENCLAD®, dla której to ceny łączny 5-letni zdyskontowany koszt przypadający na jednego pacjenta wynikający z zastosowania kladrybiny w tabletkach, równy był analogicznemu kosztowi dla komparatora.

W ramach przeglądu systematycznego publikowanych badań ekonomicznych odnaleziono dwie analizy, oceniające zasadność ekonomiczną refundacji kladrybiny w tabletkach: analizę kosztów-użyteczności kladrybiny w tabletkach względem alemtuzumabu i natalizumabu w populacji HDA w Wielkiej Brytanii (*Hettle 2018*) oraz analizę kosztów określonych sekwencji leczenia w Portugalii (*Silverio 2017*). Analiza *Hettle 2018* wykazała, że kladrybina w tabletkach jest dominującą technologią medyczną, tj. generuje mniejsze koszty przy jednoczesnym generowaniu większej liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY) w porównaniu z alemtuzumabem i natalizumabem. Analogiczne wyniki (z uwzględnieniem dodatkowo dwóch komparatorów: fingolimodu i daklizumabu) przedstawiono w analizach odnalezionych we ramach przeglądu rekomendacji zagranicznych (*NICE 2017, SMC*). Wyniki odnalezionych analiz wskazują na dominację, tj. niższe koszty i wyższy efekt zdrowotny kladrybiny w tabletkach w porównaniu z lekami uznawanymi za znacząco skuteczniejsze od leków pierwszej linii, które w niniejszej analizie były porównywane z kladrybiną w tabletkach w ramach analizy minimalizacji kosztów (zob. Rozdział 5).

[Redacted text block]

6 Wnioski końcowe



Schemat stosowania kladrybiny w tabletkach stanowi bardzo atrakcyjną opcję terapeutyczną. Brak wymogu ciągłego przyjmowania leku (jak to ma miejsce w przypadku terapii fingolimodem, natalizumabem i leków pierwszej linii) stanowi bardzo duże udogodnienie zarówno dla pacjentów, jak i

dla personelu medycznego. Mniejsza liczba wizyt związanych z podaniem lub wydaniem leku pozwoliłaby realnie odciążyć personel medyczny.

Produkt leczniczy *MAVENCLAD*[®] stosowany jest w formie tabletek. Doustna droga podania z jednoczesnym brakiem konieczności ciągłej terapii – byłaby nowością oferowaną pacjentom, którzy obecnie mają dostępne terapie doustne stosowane nieprzerwanie, codziennie. W porównaniu z fingolimodem, fumaranem dimetylu czy teryflunomidem – terapią doustną dawkowaną nieprzerwanie, codziennie, w celu uzyskania efektu terapeutycznego – *MAVENCLAD*[®] oferuje schemat dawkowania, który wymaga od pacjenta tylko maksymalnie 20 dni terapii (maks. 10 dni w ciągu roku) a przez kolejne 2 lata pozwala zapomnieć o terapii. Z kolei podawanie alemtuzumabu, natalizumabu oraz większości leków pierwszej linii wymaga przeprowadzania infuzji lub wstrzyknięcia. Unikalny schemat dawkowania może znaleźć przełożenie w ściślejszym przestrzeganiu zaleceń terapeutycznych (ang. adherence, m.in. przyjmowanie wszystkich dawek), a to w konsekwencji może przyczynić się do osiągnięcia oczekiwanych efektów terapeutycznych – niskie przestrzeganie zaleceń, pomijanie dawek obniża skuteczność terapii SM m.in. zwiększając ryzyko wystąpienia rzutu (*Cohen 2015*).

Wprowadzenie refundacji *MAVENCLAD*[®] (kladrybina w tabletkach) znacznie poszerzyłoby wybór opcji terapeutycznych, zapewniając dostęp do skutecznej i bezpiecznej terapii.

W Polsce, w leczeniu pacjentów z RRMS nie są obecnie refundowane leki jednocześnie stosowane doustnie i niewymagające codziennego przyjmowania. Wśród chorych, u których doszło do niepowodzenia terapii (postać SOT) dostępne są jedynie produkty lecznicze wymagające nieprzerwanego podawania i monitorowania leczenia. Z powyższych względów istnieje potrzeba stosowania takiego leczenia, które zapewni wysoką skuteczność, ale nie sprawi trudności w stosowaniu i nie będzie wymagać częstego dawkowania czy hospitalizacji. Obecnie stosowane leki o działaniu nieselektywnym powodują ciągłą immunosupresję, co dodatkowo naraża chorych na wystąpienie infekcji i zwiększenie ryzyka nowotworów.

7 Załączniki

7.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Tabela 84. Autorzy analizy ekonomicznej

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

7.2 Dane dotyczące refundacji leków stosowanych w programach leczenia stwardnienia rozsianego (B.29; B.46)

Tabela 85. Dane dotyczące refundacji leków stosowanych w programach leczenia stwardnienia rozsianego (B.29; B.46)

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Liczba opakowań (03.2017-02.2018)	Wartość refundacji [zł] (03.2017-02.2018)
Alemtuzumabum	Lemtrada, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 12 mg	1 fiol.	5909991088156	33 883,92	33 883,92	28	311 393,04 zł
Dimethylis fumaras	Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 120 mg	14 kaps.	646520415445	1 276,88	1 276,88	2 517	1 384 703,66 zł
Dimethylis fumaras	Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 240 mg	56 kaps.	646520415452	5 110,94	5 110,94	22 117	47 768 323,22 zł
Fingolimodum	Gilenya, kaps. twarde, 0,5 mg	28 kaps.	5909990856480	7 128,89	7 128,89	7 368	45 552 246,82 zł
Glatirameri acetat	Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	28 szt. (4 blist.po 7 amp.-strz.po 1 ml)	5909990017065	3 969,00	2 976,75	834	2 030 683,48 zł
Glatirameri acetat	Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml	12 amp.-strz.po 1 ml	5909991216382	3 685,50	2 551,50	20 802	38 138 986,98 zł
Glatirameri acetat	Remurel, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	28 amp.-strz.	5909991282882	2 976,75	2 976,75	179	311 610,15 zł
Interferonum beta-1a	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	4 amp.-strz. + 4 igły	5909990008148	3 572,10	3 572,10	2 612	5 224 157,63 zł
Interferonum beta-1a	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	4 wstrz.	5909991001407	3 572,10	3 572,10	17 575	35 116 663,64 zł
Interferonum beta-1a	Rebif 44, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml	12 amp.-strz.a 0,5 ml	5909990874934	4 205,24	4 205,24	4 846	12 195 434,05 zł
Interferonum beta-1a	Rebif 44, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml	4 wkł.a 1,5 ml	5909990728497	4 288,59	4 288,59	6 753	17 007 167,03 zł

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Liczba opakowań (03.2017-02.2018)	Wartość refundacji [zł] (03.2017-02.2018)
Interferonum beta-1b	Betaferon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml	15 zest.	5909990619375	3 129,84	3 129,84	33 362	66 126 633,43 zł
Interferonum beta-1b	Extavia, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml	15 fiol.a 3 ml i 15 amp.-strz.a 1,2 ml rozpuszczalnika	5909990650996	3 005,10	3 005,10	2 585	5 029 243,98 zł
Natalizumabum	Tysabri, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.po 15 ml	5909990084333	6 686,06	6 686,06	3 932	20 229 185,39 zł
Peginterferonum beta-1a	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg	2 amp.-strz.po 0,5 ml	646520442274	3 750,71	3 750,71	45	89 536,00 zł
Peginterferonum beta-1a	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg	2 wstrz.po 0,5 ml	646520442113	3 750,71	3 750,71	2 330	4 656 461,61 zł
Peginterferonum beta-1a	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg	2 amp.-strz.po 0,5 ml	646520441970	3 750,71	2 355,45	9	17 999,92 zł
Peginterferonum beta-1a	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg	2 wstrz.po 0,5 ml	646520437201	3 750,71	2 355,45	192	383 246,62 zł
Teriflunomidum	Aubagio, tabl. powl., 14 mg	28 tabl.	5909991088170	3 318,34	3 318,34	7 538	46 628 393,26

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

7.3 Model regresji częstości rzutów choroby

Do danych zgromadzonych w Stellman et al. z dołączonymi danymi z subgrup RES badania AFFIRM oraz RES, SOT z badania *CLARITY* został dopasowany uogólniony model liniowy z funkcją log-link. Jako zmienne zależne przyjęto:

- Wiek początkowy (lat),
- Płeć (proporcja kobiet w kohorcie),
- Czas trwania choroby na początku badania (lat),
- Ilość rzutów choroby w okresie 12 miesięcy poprzedzających analizę,
- Początkowy średni stan pacjenta według skali EDSS,
- Rodzaj populacji pacjentów (ITT, RES albo SOT).

W tabeli (Tabela 86) zebrano dane z badań użytych w analizie.

Tabela 86. Roczna częstość rzutów choroby i charakterystyki bazowe populacji w badaniach randomizowanych użytych w analizie

Badanie	Roczna częstość rzutów choroby	Wiek (lat)	Proporcja kobiet w badaniu	Długość trwania choroby (lat)	Ilość rzutów choroby w ostatnich 12 miesiącach	Początkowy stan wg. EDSS	Populacja	Próba (waga)
AFFIRM	0,73	36,7	0,67	4,3	1,5	2,3	ITT	315
AFFIRM (RES)	1,46	36,4	0,84	5	2,28	2,2	RES	61
ORIGINMS (nieopublikowane badanie)	0,49	36,6	0,65	7,84	1,22	2,94	ITT	115
O'Connor	0,54	38,4	0,76	8,6	1,4	2,68	ITT	363
CLARITY	0,33	38,7	0,66	8,9	1,35	2,9	ITT	437
CLARITY	0,7	33,3	0,585	3,86	2,243902	2,9	RES	41
CLARITY	0,45	38	0,688	7,59	1,53125	3,25	SOT	32
FREEDOMS	0,4	37,2	0,71	8,1	1,4	2,5	ITT	418
DEFINE	0,36	38,5	0,75	5,8	1,3	2,48	ITT	408
Comi 2012	0,30	38,5	0,66	8,7	1,3	2,6	ITT	556

W celu doboru zmiennych objaśniających dla modelu regresji użyto metody krokowej z eliminacją wsteczną. Jako kryterium wykluczenia zmiennej z modelu zastosowano Kryterium Informacyjne Akaikego (AIC). Wiek, średni stan wg. skali EDSS oraz czas trwania choroby zostały wykluczone z modelu. Tabela 87 przedstawia wyniki regresji dla pozostałych w modelu zmiennych.

Tabela 87. Wyniki modelu regresji.

	Oznaczenia	Wartość estymowana	Błąd standardowy	p-wartość
Wyraz wolny	α	-7,746	1,661	0,006
Ilość rzutów choroby w ostatnich 12 miesiącach	β_1	4,063	1,004	0,010
RES vs. ITT	β_2	-2,735	0,903	0,029
SOT vs. ITT	β_3	-0,568	0,669	0,435
Proporcja kobiet w badaniu	β_4	1,881	1,140	0,160

AIC w modelu wyniósł -8,5359.

Otrzymane równanie:

$$ARR = Exp \left(\alpha + \beta_1 \times \text{ilość rzutów} + \begin{cases} \beta_2, & \text{jeżeli RES} \\ \beta_3, & \text{jeżeli SOT} \end{cases} + \beta_4 \times \text{proporcja kobiet} \right)$$

Otrzymana regresja sugeruje, że większa ilość rzutów choroby w 12 miesiącach poprzedzających analizę, a także większa proporcja kobiet wśród pacjentów prowadzi do zwiększenia rocznej częstości rzutów. Poprawność modelu potwierdza fakt, że dobrze przewiduje on roczną częstość rzutów choroby w poszczególnych badaniach, jak pokazują to Tabela 88.

Tabela 88. Przewidywana i obserwowana roczna częstość rzutów

Badanie	Roczna częstość rzutów w badaniu	Roczna częstość rzutów przewidziana przez model	Różnica
AFFIRM	0,73	0,68	6,8%
AFFIRM (RES)	1,46	1,44	1,4%
ORIGINMS (nieopublikowane)	0,49	0,21	57,1%
O'Connor	0,54	0,53	1,9%
CLARITY	0,33	0,36	9,1%
CLARITY	0,7	0,77	10,0%
CLARITY	0,45	0,45	0,0%
FREEDOMS	0,4	0,49	22,5%
DEFINE	0,36	0,35	2,8%
Comi 2012	0,30	0,29	3,3%

Model pozwala na rozsądną estymację rocznej częstości rzutów w badaniach użytych w analizie.

W analizie probabilistycznej współczynniki regresji są losowane z wielowymiarowego rozkładu normalnego za pomocą metody dekompozycji Choleskiego macierzy kowariancji.

7.4 Dodatkowe źródła danych dla progresji niepełnosprawności

7.4.1 London Ontario (dane naukowe objęte tajemnicą)

W badaniu pacjentów rozdzielono na cztery grupy, w zależności na podtypie stwardnienia rozsianego. Pacjenci znaleźli się w rejestrze w momencie rozpoznania choroby, w badaniu uwzględniono pacjentów na dwa lata po ich wpisaniu do rejestru. Dwuletni okres przed badaniem wykorzystano by przeprowadzić rozpoznanie podtypu choroby na podstawie ilości rzutów w tym okresie. Użyto następujących kategorii:

- Łagodny przebieg RRMS – Jeden potwierdzony rzut w trakcie 2-letniego okresu przed badaniem,
- Aktywny przebieg RRMS – Co najmniej dwa rzuty podczas 2-letniego okresu, ale mniej niż dwa w pierwszym roku,
- Bardzo aktywny przebieg RRMS – Co najmniej dwa rzuty w trakcie pierwszego roku okresu przed badaniowego,
- Progresywna forma MS (PPMS) – brak rzutów podczas całego 2-letniego okresu.

Tabela 89. Macierz prawdopodobieństw przejścia na podstawie danych z rejestru London Ontario

Z/ do	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Rozmiar próbki (n)
0	0,6954	0,2029	0,0725	0,0217	0,0042	0,0014	0,0018	0,0010	0,0000	0,0000	326
1	0,0000	0,8164	0,1259	0,0430	0,0051	0,0026	0,0057	0,0008	0,0005	0,0000	628
2	0,0000	0,0000	0,8341	0,1328	0,0147	0,0069	0,0104	0,0005	0,0004	0,0000	258
3	0,0000	0,0000	0,0000	0,8453	0,0637	0,0178	0,0643	0,0047	0,0040	0,0000	199
4	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,6882	0,1548	0,1409	0,0094	0,0067	0,0001	36
5	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,5733	0,3753	0,0278	0,0233	0,0002	28

MAVENCLAD®
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego
o dużej aktywności choroby

Z/ do	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Rozmiar próbki (n)
6	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,8940	0,0490	0,0563	0,0007	46
7	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,8068	0,1888	0,0044	5
8	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,9945	0,0055	6
9	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000	1

7.4.2 Gani 2007

W analizie Gani 2007 użyto danych z ramienia placebo badania AFFIRM (NCT00027300) w celu oszacowania prawdopodobieństwa przejścia w populacjach pacjentów z aktywnym RRMS oraz RES RRMS (ang. rapidly evolving severe). Otrzymaną macierz prawdopodobieństw przejść przedstawia Tabela 90.

Tabela 90. Macierz prawdopodobieństw przejścia na podstawie danych z badania AFFIRM

Z/ do	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	0,2300	0,1670	0,4249	0,1040	0,0600	0,0120	0,0020	0,0001	0,0000	0,0000
1	0,0700	0,1099	0,5107	0,1559	0,1189	0,0280	0,0060	0,0005	0,0001	0,0000
2	0,0299	0,0858	0,5018	0,1726	0,1556	0,0419	0,0100	0,0017	0,0005	0,0000
3	0,0069	0,0631	0,3874	0,1794	0,2376	0,0808	0,0306	0,0103	0,0036	0,0003
4	0,0068	0,0309	0,2446	0,1653	0,3220	0,1315	0,0658	0,0258	0,0067	0,0006
5	0,0028	0,0113	0,1610	0,1393	0,3257	0,1732	0,1280	0,0388	0,0188	0,0010

Z/ do	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
6	0,0008	0,0059	0,0641	0,0784	0,2386	0,1863	0,2689	0,1090	0,0438	0,0042
7	0,0000	0,0002	0,0005	0,0025	0,0073	0,0039	0,1168	0,6927	0,1606	0,0156
8	0,0000	0,0000	0,0000	0,0003	0,0006	0,0005	0,0188	0,0557	0,9034	0,0207
9	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0018	0,0057	0,1741	0,8183

7.5 Wyniki analizy ekonomicznej: koszty generowane w poszczególnych latach z rozbiem na leki i kategorie kosztów

Tabela 91. Wyniki analizy ekonomicznej: koszty generowane w poszczególnych latach z rozbiem na leki i kategorie kosztów; z rozróżnieniem na koszty zdyskontowane i niezdykontowane.

		Bez dykontowania					Z dykontowaniem				
Schemat:	Kladrybina tab.	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Kladrybina tab.	bez RSS	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	z RSS	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Podanie leków		108,16 zł	108,16 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	108,16 zł	103,01 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
Monitorowanie i diagnostyka		1 297,92 zł	1 297,92 zł	726,00 zł	121,00 zł	0,00 zł	1 297,92 zł	1 236,11 zł	658,50 zł	104,52 zł	0,00 zł
Pozostałe koszty						29 361,69 zł					24 155,93 zł
Schemat:	Alemtuzumab	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

		Bez dyskontowania					Z dyskontowaniem				
Alemtuzumab	bez RSS	169 419,60 zł	101 651,76 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	169 419,60 zł	96 811,20 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
	z RSS	169 419,60 zł	101 651,76 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	169 419,60 zł	96 811,20 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
Podanie leków		2 433,88 zł	1 458,44 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	2 433,88 zł	1 388,99 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
Monitorowanie i diagnostyka		1 297,92 zł	1 297,92 zł	1 297,92 zł	1 297,92 zł	1 297,92 zł	1 297,92 zł	1 236,11 zł	1 177,25 zł	1 121,19 zł	1 067,80 zł
Schemat:	Natalizumab	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Natalizumab	bez RSS	87 217,26 zł	87 217,26 zł	87 217,26 zł	87 217,26 zł	87 217,26 zł	87 217,26 zł	83 064,06 zł	79 108,63 zł	75 341,55 zł	71 753,86 zł
	z RSS	67 111,17 zł	67 111,17 zł	67 111,17 zł	67 111,17 zł	67 111,17 zł	67 111,17 zł	63 915,40 zł	60 871,81 zł	57 973,15 zł	55 212,52 zł
Podanie leków		6 349,09 zł	6 349,09 zł	6 349,09 zł	6 349,09 zł	6 349,09 zł	6 349,09 zł	6 046,75 zł	5 758,81 zł	5 484,58 zł	5 223,41 zł
Monitorowanie i diagnostyka		1 297,92 zł	1 297,92 zł	1 297,92 zł	1 297,92 zł	1 297,92 zł	1 297,92 zł	1 236,11 zł	1 177,25 zł	1 121,19 zł	1 067,80 zł
Schemat:	Fingolimod	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Fingolimod	bez RSS	92 993,82 zł	92 993,82 zł	92 993,82 zł	92 993,82 zł	92 993,82 zł	92 993,82 zł	88 565,55 zł	84 348,14 zł	80 331,56 zł	76 506,25 zł
	z RSS	80 650,91 zł	80 650,91 zł	80 650,91 zł	80 650,91 zł	80 650,91 zł	80 650,91 zł	76 810,39 zł	73 152,75 zł	69 669,29 zł	66 351,70 zł
Podanie leków		705,45 zł	705,45 zł	705,45 zł	705,45 zł	705,45 zł	705,45 zł	671,86 zł	639,87 zł	609,40 zł	580,38 zł
Monitorowanie i diagnostyka		1 297,92 zł	1 297,92 zł	1 297,92 zł	1 297,92 zł	1 297,92 zł	1 297,92 zł	1 236,11 zł	1 177,25 zł	1 121,19 zł	1 067,80 zł
Schemat:	Fumaran dimetylu	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Fumaran dimetylu	bez RSS	66 669,15 zł	66 669,15 zł	66 669,15 zł	66 669,15 zł	66 669,15 zł	66 669,15 zł	63 494,43 zł	60 470,89 zł	57 591,32 zł	54 848,88 zł
	z RSS	28 189,09 zł	28 189,09 zł	28 189,09 zł	28 189,09 zł	28 189,09 zł	28 189,09 zł	26 846,75 zł	25 568,33 zł	24 350,79 zł	23 191,23 zł
Podanie leków		705,45 zł	705,45 zł	705,45 zł	705,45 zł	705,45 zł	705,45 zł	671,86 zł	639,87 zł	609,40 zł	580,38 zł
Monitorowanie i diagnostyka		1 297,92 zł	1 297,92 zł	1 297,92 zł	1 297,92 zł	1 297,92 zł	1 297,92 zł	1 236,11 zł	1 177,25 zł	1 121,19 zł	1 067,80 zł
Schemat:	Octan glatirameru	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Octan glatirameru	bez RSS	33 577,01 zł	33 577,01 zł	33 577,01 zł	33 577,01 zł	33 577,01 zł	33 577,01 zł	31 978,11 zł	30 455,34 zł	29 005,09 zł	27 623,89 zł
	z RSS	24 232,78 zł	24 232,78 zł	24 232,78 zł	24 232,78 zł	24 232,78 zł	24 232,78 zł	23 078,83 zł	21 979,84 zł	20 933,18 zł	19 936,36 zł

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego
o dużej aktywności choroby

		Bez dyskontowania					Z dyskontowaniem				
Podanie leków		705,45 zł	705,45 zł	705,45 zł	705,45 zł	705,45 zł	705,45 zł	671,86 zł	639,87 zł	609,40 zł	580,38 zł
Monitorowanie i diagnostyka		1 297,92 zł	1 297,92 zł	1 297,92 zł	1 297,92 zł	1 297,92 zł	1 297,92 zł	1 236,11 zł	1 177,25 zł	1 121,19 zł	1 067,80 zł
Schemat:	Interferon beta-1a	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Interferon beta-1a	bez RSS	49 841,68 zł	49 841,68 zł	49 841,68 zł	49 841,68 zł	49 841,68 zł	49 841,68 zł	47 468,27 zł	45 207,88 zł	43 055,12 zł	41 004,88 zł
	z RSS	28 539,33 zł	28 539,33 zł	28 539,33 zł	28 539,33 zł	28 539,33 zł	28 539,33 zł	27 180,32 zł	25 886,02 zł	24 653,35 zł	23 479,38 zł
Podanie leku		705,45 zł	705,45 zł	705,45 zł	705,45 zł	705,45 zł	705,45 zł	671,86 zł	639,87 zł	609,40 zł	580,38 zł
Monitorowanie i diagnostyka		1 297,92 zł	1 297,92 zł	1 297,92 zł	1 297,92 zł	1 297,92 zł	1 297,92 zł	1 236,11 zł	1 177,25 zł	1 121,19 zł	1 067,80 zł
Schemat:	Interferon beta-1b	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Interferon beta-1b	bez RSS	37 996,60 zł	37 996,60 zł	37 996,60 zł	37 996,60 zł	37 996,60 zł	37 996,60 zł	36 187,24 zł	34 464,03 zł	32 822,89 zł	31 259,90 zł
	z RSS	24 099,86 zł	24 099,86 zł	24 099,86 zł	24 099,86 zł	24 099,86 zł	24 099,86 zł	22 952,25 zł	21 859,28 zł	20 818,37 zł	19 827,01 zł
Podanie leków		705,45 zł	705,45 zł	705,45 zł	705,45 zł	705,45 zł	705,45 zł	671,86 zł	639,87 zł	609,40 zł	580,38 zł
Monitorowanie i diagnostyka		1 297,92 zł	1 297,92 zł	1 297,92 zł	1 297,92 zł	1 297,92 zł	1 297,92 zł	1 236,11 zł	1 177,25 zł	1 121,19 zł	1 067,80 zł
Schemat:	Peginterferon beta-1a	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Peginterferon beta-1a	bez RSS	48 926,68 zł	48 926,68 zł	48 926,68 zł	48 926,68 zł	48 926,68 zł	48 926,68 zł	46 596,83 zł	44 377,94 zł	42 264,70 zł	40 252,10 zł
	z RSS	26 068,81 zł	26 068,81 zł	26 068,81 zł	26 068,81 zł	26 068,81 zł	26 068,81 zł	24 827,44 zł	23 645,18 zł	22 519,22 zł	21 446,87 zł
Podanie leków		705,45 zł	705,45 zł	705,45 zł	705,45 zł	705,45 zł	705,45 zł	671,86 zł	639,87 zł	609,40 zł	580,38 zł
Monitorowanie i diagnostyka		1 297,92 zł	1 297,92 zł	1 297,92 zł	1 297,92 zł	1 297,92 zł	1 297,92 zł	1 236,11 zł	1 177,25 zł	1 121,19 zł	1 067,80 zł
Schemat:	Teryflunomid	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Teryflunomid	bez RSS	43 286,56 zł	43 286,56 zł	43 286,56 zł	43 286,56 zł	43 286,56 zł	43 286,56 zł	41 225,30 zł	39 262,19 zł	37 392,56 zł	35 611,96 zł
	z RSS	24 851,61 zł	24 851,61 zł	24 851,61 zł	24 851,61 zł	24 851,61 zł	24 851,61 zł	23 668,20 zł	22 541,14 zł	21 467,76 zł	20 445,48 zł
Podanie leku		705,45 zł	705,45 zł	705,45 zł	705,45 zł	705,45 zł	705,45 zł	671,86 zł	639,87 zł	609,40 zł	580,38 zł
Monitorowanie i diagnostyka		1 297,92 zł	1 297,92 zł	1 297,92 zł	1 297,92 zł	1 297,92 zł	1 297,92 zł	1 236,11 zł	1 177,25 zł	1 121,19 zł	1 067,80 zł

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego
o dużej aktywności choroby

7.6 Leki dostępne w ramach programów lekowych leczenia stwardnienia rozsianego: informacje z załączników do Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych

Tabela 92. Leki dostępne w ramach programów lekowych leczenia stwardnienia rozsianego: informacje z załączników do Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych (MZ 26/04/2018)

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Poziom odpłatności
Alemtuzumabum	Lemtrada, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 12 mg	1 fiol.	5909991088156	2017-05-01	2 lata	1160.0, Alemtuzumab	32270,4	33883,92	33883,92	B.29.	0,00	bezpłatny
Dimethylis fumaras	Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 120 mg	14 kaps.	0646520415445	2016-07-01	2 lata	1145.0, Fumaran dimetylu	1216,08	1276,88	638,87	B.29.	0,00	bezpłatny
Dimethylis fumaras	Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 240 mg	56 kaps.	0646520415452	2016-07-01	2 lata	1145.0, Fumaran dimetylu	4867,56	5110,94	5110,94	B.29.	0,00	bezpłatny
Fingolimodum	Gilenya, kaps. twarde, 0,5 mg	28 kaps.	5909990856480	2017-01-01	3 lata	1105.0, Fingolimod	7344	7711,2	7711,2	B.46.	0,00	bezpłatny
Glatiramieriacetas	Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	28 szt. (4 blist.po 7 amp.-strz.po 1 ml)	5909990017065	2016-07-01	2 lata	1061.0, Glatiramieriacetas	3780	3969	2976,75	B.29.	0,00	bezpłatny
Glatiramieriacetas	Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml	12 amp.-strz.po 1 ml	5909991216382	2017-11-01	2 lata	1061.0, Glatiramieriacetas	3510	3685,5	2551,5	B.29.	0,00	bezpłatny

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Poziom odpłatności
Glatirameri acetat	Remurel, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	28 amp.-strz.	5909991282882	2016-11-01	2 lata	1061.0, Glatirameri acetat	2835	2976,75	2976,75	B.29.	0,00	bezpłatny
Interferonum beta-1a	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	4 amp.-strz. + 4 igły	5909990008148	2016-07-01	2 lata	1024.41, Interferonum beta 1a a 30 mcg	3402	3572,1	3572,1	B.29.	0,00	bezpłatny
Interferonum beta-1a	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	4 wstrz.	5909991001407	2016-07-01	2 lata	1024.41, Interferonum beta 1a a 30 mcg	3402	3572,1	3572,1	B.29.	0,00	bezpłatny
Interferonum beta-1a	Rebif 44 , roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml	12 amp.-strz.a 0,5 ml	5909990874934	2016-09-01	2 lata	1024.43, Interferonum beta 1a a 44 mcg	4004,99	4205,24	4205,24	B.29.	0,00	bezpłatny
Interferonum beta-1a	Rebif 44, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml	4 wkł.a 1,5 ml	5909990728497	2016-09-01	2 lata	1024.43, Interferonum beta 1a a 44 mcg	4084,37	4288,59	4288,59	B.29.	0,00	bezpłatny
Interferonum beta-1b	Betaferon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml	15 zest.	5909990619375	2016-07-01	2 lata	1024.5, Interferonum beta 1b	2980,8	3129,84	3129,84	B.29.	0,00	bezpłatny

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Poziom odpłatności
Interferonum beta-1b	Extavia, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml	15 fiol.a 3 ml i 15 amp.-strz.a 1,2 ml rozpuszczalnika	5909990650996	2016-09-01	2 lata	1024.5, Interferonum beta 1b	2862	3005,1	3005,1	B.29.	0,00	bezpłatny
Natalizumabum	Tysabri, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.po 15 ml	5909990084333	2017-07-01	2 lata	1116.0, Natalizumab	6367,68	6686,06	6686,06	B.46.	0,00	bezpłatny
Peginterferonum beta-1a	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg	2 amp.-strz.po 0,5 ml	0646520442274	2016-07-01	2 lata	1074.3, Peginterferonum beta-1a	3572,1	3750,71	3750,71	B.29.	0,00	bezpłatny
Peginterferonum beta-1a	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg	2 wstrz.po 0,5 ml	0646520442113	2016-07-01	2 lata	1074.3, Peginterferonum beta-1a	3572,1	3750,71	3750,71	B.29.	0,00	bezpłatny
Peginterferonum beta-1a	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg	2 amp.-strz.po 0,5 ml	0646520441970	2016-07-01	2 lata	1074.3, Peginterferonum beta-1a	3572,1	3750,71	2355,45	B.29.	0,00	bezpłatny
Peginterferonum beta-1a	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg	2 wstrz.po 0,5 ml	0646520437201	2016-07-01	2 lata	1074.3, Peginterferonum beta-1a	3572,1	3750,71	2355,45	B.29.	0,00	bezpłatny
Teriflunomidum	Aubagio, tabl. powł., 14 mg	28 tabl.	5909991088170	2017-05-01	2 lata	1159.0, Teryflunomid	3160,32	3318,34	3318,34	B.29.	0,00	bezpłatny

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

7.7 Dane NFZ o liczbie zrefundowanych opakowań oraz kwocie refundacji za leki stosowane w ramach programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego

Tabela 93. Dane NFZ o liczbie zrefundowanych opakowań oraz kwocie refundacji za leki stosowane w ramach programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego

Nazwa handlowa	Substancja	EAN	Liczba opakowań zrefundowanych		Zawartość opakowania jednostkowego	Wartość refundacji		Łączna ilość substancji	Koszt jednostkowy	Ważony koszt substancji
			2017	03.2017-02.2018		2017	03.2017-02.2018			
Lemtrada	alemtuzumab	5909991088156	23	28	12,0 mg	249 115,08 zł	311 393,04 zł	336,0 mg	926,7650 zł	926,7650 zł
Tecfidera	fumaran dimetylu	646520415445	2 556	2 517	14 kaps.	1 449 836,94 zł	1 384 703,66 zł	35 237 kaps.	39,2973 zł	38,5888 zł
Tecfidera	fumaran dimetylu	646520415452	20 083	22 117	56 kaps.	44 590 881,25 zł	47 768 323,22 zł	1 238 528 kaps.	38,5686 zł	
Copaxone	octan glatirameru	5909990017065	1 030	834	560,0 mg	2 500 536,57 zł	2 030 683,48 zł	467 124,5 mg	4,3472 zł	
Copaxone	octan glatirameru	5909991216382	20 707	20 802	480,0 mg	38 205 982,67 zł	38 138 986,98 zł	9 984 859,2 mg	3,8197 zł	3,8363 zł
Remurel	octan glatirameru	5909991282882	127	179	560,0 mg	221 620,21 zł	311 610,15 zł	100 160,0 mg	3,1111 zł	
Avonex	interferon beta-1a	5909990008148	2 819	2 612	120,0 mcg	5 637 162,61 zł	5 224 157,63 zł	313 456,2 mcg	16,6663 zł	16,6530 zł
Avonex	interferon beta-1a	5909991001407	18 416	17 575	120,0 mcg	36 829 923,95 zł	35 116 663,64 zł	2 108 986,1 mcg	16,6510 zł	
Rebif 44	interferon beta-1a	5909990874934	5 025	4 846	528,0 mcg	12 649 632,31 zł	12 195 434,05 zł	2 558 764,0 mcg	4,7661 zł	4,7681 zł
Rebif 44	interferon beta-1a	5909990728497	6 912	6 753	528,0 mcg	17 430 701,59 zł	17 007 167,03 zł	3 565 818,1 mcg	4,7695 zł	
Betaferon	interferon beta-1b	5909990619375	34 821	33 362	4 500,0 mcg	69 228 588,90 zł	66 126 633,43 zł	500 436 zest. a 250 mcg	132,1380 zł	131,9636 zł
Extavia	interferon beta-1b	5909990650996	3 000	2 585	4 500,0 mcg	5 801 018,25 zł	5 029 243,98 zł	38 772 zest. a 250 mcg	129,7132 zł	

Plegridy	peginterferon beta-1a	646520442274	29	45	250,0 mcg	57 536,00 zł	89 536,00 zł	11 192,0 mcg	8,0000 zł	
Plegridy	peginterferon beta-1a	646520442113	2 176	2 330	250,0 mcg	4 349 987,70 zł	4 656 461,61 zł	582 527,0 mcg	7,9936 zł	
										7,9937 zł
Plegridy	peginterferon beta-1a	646520441970	9	9	157,0 mcg	17 999,92 zł	17 999,92 zł	1 413,0 mcg	12,7388 zł	
Plegridy	peginterferon beta-1a	646520437201	196	192	157,0 mcg	391 195,66 zł	383 246,62 zł	30 085,0 mcg	12,7388 zł	
Aubagio	teryflunomid	5909991088170	164	352	392,0 mg	313 187,96 zł	671 316,50 zł	138 131,0 mg	4,8600 zł	4,8600 zł
Tysabri	natalizumab	5909990084333	3 969	3 932	300,0 mg	20 436 145,25 zł	20 229 185,39 zł	1 179 603,0 mg	17,1491 zł	17,1491 zł
Gilenya	fingolimod	5909990856480	7 431	7 368	14,0 mg	45 966 975,99 zł	45 552 246,82 zł	103 148,0 mg	441,6203 zł	441,6203 zł

7.8 Kwestionariusz walidacji wewnętrznej modelu minimalizacji kosztów

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

Spis tabel

Tabela 1. Podział komparatorów w zależności od skuteczności względem kladrybiny w tabletkach.....	21
Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego MAVENCLAD® (kladrybina, tabletki).....	23
Tabela 3. Kryteria wykluczenia w ramach wyszukiwania analiz ekonomicznych.	25
Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	26
Tabela 5. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase przez Elsevier.	26
Tabela 6. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane.	26
Tabela 7. Zestawienie podstawowych informacji o analizach ekonomicznych, oceniających opłacalność stosowania kladrybiny w tabletkach we wskazaniu leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane.....	28
Tabela 8. Zestawienie podstawowych informacji o analizach ekonomicznych opublikowanych na stronach zagranicznych agencji oceny technologii medycznych, oceniających opłacalność stosowania kladrybiny w tabletkach we wskazaniu leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane.	31
Tabela 9. Rozszerzona skala niesprawności ruchowej EDSS (na podst. <i>Członkowska 2017</i>).	38
Tabela 10. Wyjściowa charakterystyka kliniczno-demograficzna pacjentów w modelu.	45
Tabela 11. Zależność między wiekiem rozpoczęcia leczenia na stwardnienia rozsianego a 5-letnim spadkiem ARR według <i>Tremlett 2010</i>	47
Tabela 12. Roczna częstość rzutów choroby ze względu na stan EDSS pacjenta w modelu (za <i>WE 2016</i>).....	48
Tabela 13. Czas trwania zdarzeń związanych z rzutami choroby w badaniu <i>CLARITY</i>	49
Tabela 14. Podsumowanie źródeł dla macierzy przejścia w modelu naturalnego przebiegu choroby	51
Tabela 15. Roczne prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami (wiek w momencie rozpoczęcia leczenia ≥ 28 lat)	52
Tabela 16. Prawdopodobieństwa roczne zgonu na poziomie populacji ogólnej Polski w zależności od wieku i płci (GUS 2016).	54
Tabela 17. Badania uwzględnione w metaanalizie badań dotyczących standaryzowanych współczynników umieralności (<i>Manouchehrina 2016</i>).	56
Tabela 18. Zależność standaryzowanego wskaźnika umieralności od stanu EDSS pacjenta.....	57
Tabela 19. Efektywność DMD względem placebo dla rocznych częstości rzutów w populacji HDA.	60
Tabela 20. Hazardy względne DMD vs. placebo dla tempa progresji niepełnosprawności (CDP) w populacji HDA.....	63
Tabela 21. Podsumowanie tempa utraty skuteczności leków w analizach składanych do NICE	65
Tabela 22. Utrzymywanie się efektu kladrybiny w tabletkach w czasie – scenariusze analizy podstawowej i AW.	65
Tabela 23. Roczne prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych w modelu.....	68
Tabela 24. Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia.....	69
Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie Medline przez PubMed; użyteczności w wyróżnionych w modelu stanach związanych z przebiegiem stwardnienia rozsianego	71

Tabela 26. Kryteria wykluczenia w ramach wyszukiwania użyteczności w wyróżnionych w modelu stanach zawiązanych z przebiegiem stwardnienia rozsianego	72
Tabela 27. Zestawienie podstawowych informacji o publikacjach przedstawiających użyteczności EQ-5D u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.	75
Tabela 28. Zebrane statystyki dotyczące użyteczności z badań <i>CLARITY</i>	82
Tabela 29. Zestawienie użyteczności stanów zdrowia w analizie podstawowej i w wariantach AW.	84
Tabela 30. Redukcja użyteczności i QALY związana z rzutem choroby.....	85
Tabela 31. Oszacowanie obniżenia użyteczności wynikającego z wystąpienia zdarzeń niepożądanych.....	87
Tabela 32. Różnica między średnimi użytecznościami pomiędzy opiekunami a grupą kontrolną ze względu na stan PDDS.....	88
Tabela 33. Kategorie kosztów uwzględnione w analizie w zależności od perspektywy (zgodnie z <i>AOTMIT 2016</i>)	89
..... Błąd!	
Nie zdefiniowano zakładki.	
Tabela 35. Koszty jednostkowe komparatorów.....	91
Tabela 36. Oszacowanie rocznej kwoty refundacji za leki refundowane w ramach programu lekowego B.29, w przeliczeniu na jednego pacjenta.	92
Tabela 37. Koszt roczny monitorowania leczenia w ramach programów lekowych B.29 i B.46, w przeliczeniu na jednego pacjenta.	93
Tabela 38. Koszt jednostkowy monitorowania po zakończeniu leczenia aktywnego w ramach programu lekowego..	96
Tabela 39. Oszacowanie rocznego kosztu podania leków i premedykacji w ramach programów lekowych leczenia stwardnienia rozsianego, w przeliczeniu na jednego pacjenta.....	98
Tabela 40. Koszt leczenia jednego epizodu zdarzeń niepożądanych.....	99
Tabela 41. Całkowite średnie roczne koszty na pacjenta, podzielone według zaawansowania choroby (w PLN; koszty na 2015 r.).....	101
Tabela 42. Koszty uwzględnione w analizie z perspektywy płatnika publicznego (+ świadczeniobiorcy).	102
Tabela 43. Koszty uwzględnione w analizie z perspektywy społecznej.	102
Tabela 44. Roczny koszt wg EDSS w AW (na podstawie <i>Szmarło 2014</i>).....	105
Tabela 45. Podsumowanie założeń strukturalnych modelu.....	105
..... Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.	
Tabela 47. Badania wykorzystane w walidacji zewnętrznej modelu	111
Tabela 48. Zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej.	114
Tabela 49. Zestawienie wartości parametrów wejściowych deterministycznej analizy wrażliwości (AW).	124
Tabela 50. Zestawienie rozkładów prawdopodobieństwa dla parametrów modelu ekonomicznego w probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA).	127

Tabela 51. Zestawienie zdyskontowanych kosztów kladrybiny w tabletkach oraz komparatorów w perspektywie płatnika publicznego.....	134
Tabela 52. Zestawienie zdyskontowanych kosztów kladrybiny w tabletkach oraz komparatorów w perspektywie społecznej	135
Tabela 53. Zestawienie zdyskontowanych wyników zdrowotnych kladrybiny w tabletkach oraz komparatorów	137
Tabela 54. Różnice otrzymanych efektów zdrowotnych (kladrybina w tabletkach vs. komparatory).....	139
Tabela 55. Zmiany stanów EDSS kohorty w czasie dla kladrybiny w tabletkach	143
Tabela 56. Zmiany stanów EDSS kohorty w czasie dla fumaranu dimetylu.....	143
Tabela 57. Wyniki analizy podstawowej CUA; wariant z RSS i bez RSS dla produktu leczniczego MAVENCLAD®; perspektywa PPP/PPP+P.	144
Tabela 58. Wyniki analizy podstawowej CUA; wariant z RSS i bez RSS dla produktu leczniczego MAVENCLAD®; perspektywa społeczna.	145
Tabela 59. Wyniki analizy progowej w wariancie podstawowym.....	147
Tabela 60. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości; wariant z RSS dla produktu leczniczego MAVENCLAD®; perspektywa PPP/PPP+P.	149
Tabela 61. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości; wariant bez RSS dla produktu leczniczego MAVENCLAD®; perspektywa PPP/PPP+P.	159
Tabela 62. Analiza wrażliwości dla ceny progowej MAVENCLAD®; perspektywa PPP/PPP+P.....	168
Tabela 63. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości; wariant z RSS dla produktu leczniczego MAVENCLAD®; perspektywa społeczna.	175
Tabela 64. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości; wariant bez RSS dla produktu leczniczego MAVENCLAD®; perspektywa społeczna.	183
Tabela 65. Analiza wrażliwości dla ceny progowej MAVENCLAD®; perspektywa społeczna.	192
Tabela 66. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (PPP, z RSS).	198
Tabela 67. Prawdopodobieństwa opłacalności leczenia przy progu 134 514 PLN.	198
Tabela 68. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (PPP, bez RSS).	200
Tabela 69. Prawdopodobieństwa opłacalności leczenia przy progu 134 515 PLN.	200
Tabela 70. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (persp. społeczna, z RSS).	201
Tabela 71. Prawdopodobieństwa opłacalności leczenia przy progu 134 515 PLN.	202
Tabela 72. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (persp. społeczna, bez RSS).....	203
Tabela 73. Prawdopodobieństwa opłacalności leczenia przy progu 134 515 PLN.	204
Tabela 74. Kategorie kosztów generowanych w kolejnych latach horyzontu w zależności od stosowanego leku.....	219

Błąd!

Nie zdefiniowano zakładki.

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego
o dużej aktywności choroby

Tabela 76. Oszacowanie rocznej kwoty refundacji za leki refundowane w ramach programów lekowych B.29 i B.46, w przeliczeniu na jednego pacjenta.	223
Tabela 77. Koszt roczny monitorowania leczenia w ramach programów lekowych B.29 i B.46, w przeliczeniu na jednego pacjenta.	225
Tabela 78. Koszt jednostkowy monitorowania po zakończeniu leczenia aktywnego w ramach programu lekowego.	228
Tabela 79. Oszacowanie rocznego kosztu podania leków i premedykacji w ramach programów lekowych leczenia stwardnienia rozsianego, w przeliczeniu na jednego pacjenta.	230
Tabela 80. Koszt kolejnej terapii (średni roczny koszt terapii w ramach programu lekowego B.29).	233
Tabela 81. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.	234
Tabela 82. Zestawienie parametrów modelu	238
Tabela 83. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: zestawienie oszacowań 5-letnich kosztów z rozróżnieniem na kategorie kosztów oraz leki (interwencja i komparatory); perspektywa PPP.	239
Tabela 84. Wyniki analizy ekonomicznej: analiza minimalizacji kosztów; warianty z RSS i bez RSS dla produktu leczniczego MAVENCLAD® – analiza podstawowa.	241
Tabela 85. Wyniki analizy progowej; wariant z i bez RSS dla produktu leczniczego MAVENCLAD®.	243
Tabela 86. Zestawienie parametrów i założeń testowanych w ramach analizy wrażliwości.	246
zakończony . Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.	
zakończony Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.	
Tabela 89. Autorzy analizy ekonomicznej	258
Tabela 90. Dane dotyczące refundacji leków stosowanych w programach leczenia stwardnienia rozsianego (B.29; B.46)	259
Tabela 91. Roczna częstość rzutów choroby i charakterystyki bazowe populacji w badaniach randomizowanych użytych w analizie	262
Tabela 92. Wyniki modelu regresji.	263
Tabela 93. Przewidywana i obserwowana roczna częstość rzutów	264
Tabela 94. Macierz prawdopodobieństw przejścia na podstawie danych z rejestru London Ontario	265
Tabela 95. Macierz prawdopodobieństw przejścia na podstawie danych z badania AFFIRM	266
Tabela 96. Wyniki analizy ekonomicznej: koszty generowane w poszczególnych latach z rozbiem na leki i kategorie kosztów; z rozróżnieniem na koszty zdyskontowane i niezdykontowane.	267
Tabela 97. Leki dostępne w ramach programów lekowych leczenia stwardnienia rozsianego: informacje z załączników do Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych (MZ 26/04/2018)	270

Tabela 98. Dane NFZ o liczbie zrefundowanych opakowań oraz kwocie refundacji za leki stosowane w ramach programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego 273

..... Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.

Spis wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania kladrybiny w tabletkach u dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane.	27
Wykres 2. Struktura modelu przebiegu stwardnienia rozsianego z 11 stanami zdrowotnymi z uwzględnieniem okresów przebywania na aktywnym leczeniu oraz na leczeniu objawowym.	40
Wykres 3. Zależność rocznej częstości rzutów od czasu używając danych z <i>CLARITY</i> dla pierwszego roku oraz oszacowanym na 5,07% rocznym spadku w częstości	48
Wykres 4. Zależność standaryzowanego wskaźnika umieralności od stanu EDSS pacjenta	58
Wykres 5. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności w wyróżnionych w modelu stanach zawiąząnych z przebiegiem stwardnienia rozsianego.....	73
Wykres 6. Struktura bezpośrednich kosztów medycznych z perspektywy płatnika (na podst. Selmaj 2017).....	104
.....	
.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
.....	
.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
.....Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Wykres 10. Wyniki QALY osiągnięte w modelu przez kladrybinę w tabletkach oraz komparatory	140
Wykres 11. Zmiana średniego EDSS w czasie dla kladrybiny w tabletkach w tabletkach oraz fumaranu dimetylu ...	141
Wykres 12. Zmiany stanów EDSS kohorty w czasie dla kladrybiny w tabletkach.....	142
Wykres 13. Zmiany stanów EDSS kohorty w czasie dla fumaranu dimetylu	142
.....	
.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
.....	
.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.

zdefiniowano zakładki.

Piśmiennictwo

- Acaster 2013** 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.
- Ahmad 2017** 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*. 2017 Jul;23(8):1157-1166.
- AKL MAVENCLAD® 2018** [redacted] MAVENCLAD® (kladrybina w tabletkach) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby. Analiza efektywności klinicznej. Kraków, 2018 r.
- APD MAVENCLAD® 2018** [redacted] MAVENCLAD® (kladrybina w tabletkach) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby. Analiza problemu decyzyjnego. Kraków, 2018 r.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
- AWA-OT-4351-6/2015** Wniosek o objęcie refundacją leku Aubagio (teryflunomid) w ramach programu lekowy: "Leczenie stwardnienia rozsianego teryflunomidem (ICD-10: G35)". Analiza weryfikacyjna AOTMiT-OT-4351-6/2015
- AWA-OT-4351-31/2015** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leki Gilenya (fingolimod) we wskazaniu: Pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, definiowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gandylium w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI. Analiza weryfikacyjna AOTMiT-OT-4351-31/2015
- Battaglia 2017** Battaglia M, Kobelt G, Ponzio M, Berg J, Capsa D, Dalén J; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Italy. *Mult Scler*. 2017 Aug; 23(2_suppl):104-116.
- Berger 2017** Berger T, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Gannedahl M; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Austria. *Mult Scler*. 2017 Aug; 23(2_suppl):17-28.
- BIA MAVENCLAD® 2018** [redacted] MAVENCLAD® (kladrybina w tabletkach) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby. Analiza wpływu na budżet. Kraków, 2018 r.
- Boye 2011** Boye KS, Matza LS, Walter KN, Van BK, Palsgrove AC, Tynan A; Utilities and disutilities for attributes of injectable treatments for type 2 diabetes. *Eur J Health Econ* 2011; 12:219-230.
- Boyko 2017** Boyko A, Kobelt G, Berg J, Boyko O, Popova E, Capsa D, Eriksson J; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Russia. *Mult Scler*. 2017 Aug; 23(2_suppl):155-165.
- Briggs 2012** Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EA, Karnon J, Sculpher MJ, Paltiel AD; ISPOR-SMDM Modelling Good Research Practices Task Force. Model parameter estimation and uncertainty analysis: a report of the ISPOR-SMDM Modelling Good Research Practices Task Force Working Group-6. *Med Decis Making*. 2012 Sep-Oct; 32(5):722-32.

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego
o dużej aktywności choroby

- Brola 2016** Brola W, Sobolewski P, Fudala M, Flaga S, Jantarski K, Ryglewicz D, Potemkowski A; Self-reported quality of life in multiple sclerosis patients: preliminary results based on the Polish MS Registry. *Patient Prefer Adherence*. 2016 Aug 26; 10:1647-56.
- Bronnum-Hansen 2004** Bronnum-Hansen H, Koch-Henriksen N, Stenager E. Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis. *Brain* 2004;127(Pt 4):844–50
- Brown 2014** Brown MG, Asbridge M, Hicks V, Kirby S, Murray TJ; Estimating Typical Multiple Sclerosis Disability Progression Speed from Clinical Observations. *PLoS ONE* 2014 Oct; 9(10):e105123.
- Brundin 2017** Brundin L, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Eriksson J; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Sweden. *Mult Scler*. 2017 Aug; 23(2_suppl):179-191.
- Calabrese 2017** Calabrese P, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Eriksson J; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Switzerland. *Mult Scler*. 2017 Aug; 23(2_suppl):192-203.
- Carney 2018** Carney P, O'Boyle D, Larkin A, McGuigan C, O'Rourke K; Societal costs of multiple sclerosis in Ireland. *J Med Econ*. 2018 Feb 7:1-13.
- Chilcott 2003** Chilcott J, McCabe C, Tappenden P. Modelling the cost effectiveness of interferon beta and glatiramer acetate in the management of multiple sclerosis. *Commentary: evaluating disease modifying treatments in multiple sclerosis*. *BMJ* 2003;326-522.
- ChPL Avonex** Charakterystyka produktu leczniczego Avonex (interferon-beta-1a). Dostęp online: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000102/WC500029425.pdf, data dostępu 26.10.2017 r.
- ChPL Betaferon** Charakterystyka produktu leczniczego ChPL Betaferon (interferon-beta-1b). Dostęp online: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000081/WC500053225.pdf, data dostępu 26.10.2017 r.
- ChPL Copaxone 20mg** Charakterystyka produktu leczniczego Copaxone 20 mg. Dostęp online: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=17286>, data dostępu 26.10.2017 r.
- ChPL Copaxone 40mg** Charakterystyka produktu leczniczego Copaxone 40 mg. Dostęp online: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33337>, data dostępu 26.10.2017 r.
- ChPL Gilenya** Charakterystyka produktu leczniczego Gilenya (fingolimod). Dostęp online: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf, data dostępu 26.10.2017 r.
- ChPL Lemtrada** Charakterystyka produktu leczniczego Lemtrada (alemtuzumab). Dostęp online: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003718/WC500150521.pdf, data dostępu 26.10.2017 r.
- ChPL MAVENCLAD®** Charakterystyka produktu leczniczego MAVENCLAD®(kladrybina, tabletki) Dostęp online: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004230/WC500234561.pdf, data dostępu 26.10.2017 r.
- ChPL Plegridy** Charakterystyka produktu leczniczego Plegridy (peginterferon-beta-1a). Dostęp online: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002827/WC500170302.pdf, data dostępu 26.10.2017 r.
- ChPL Rebif** Charakterystyka produktu leczniczego Rebif (interferon-beta-1a). Dostęp online: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000136/WC500048681.pdf, data dostępu 26.10.2017 r.

- ChPL Tecfidera** Charakterystyka produktu leczniczego Tecfidera (fumaran dimetylu). Dostęp online: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002601/WC500162069.pdf, data dostępu 26.10.2017 r.
- ChPI Tysabri** Charakterystyka produktu leczniczego Tysabri (natalizumab). Dostęp online: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf, data dostępu 26.10.2017 r.
- ChPL Aubagio** Charakterystyka produktu leczniczego Aubagio (teryflunomid). Dostęp online: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002514/WC500148682.pdf, data dostępu 26.10.2017 r.
- Cohen 2015** Cohen BA, Coyle PK, Leist T, Oleen-Burkey MA, Schwartz M, Zwiibel H. Therapy Optimization in Multiple Sclerosis: a cohort study of therapy adherence and risk of relapse. *Mult Scler Relat Disord.* 2015 Jan;4(1):75-82.
- Członkowska 2017** Członkowska A, Mirowska-Guzel D. Stwardnienie rozsiane. W: Gajewski P. *Interna Szczeklika* 2017. Medycyna Praktyczna, Kraków 2017
- Damasceno 2013** Damasceno A, Von Glehn F, Brandao CO, Damasceno BP, Cendes F; Prognostic indicators for long-term disability in multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci* 324 (2013):29-33.
- Dubois 2017** Dubois B, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Gannedahl M; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Belgium. *Mult Scler.* 2017 Aug; 23(2_suppl):29-40.
- Ebers 2001** Ebers GC; Natural history of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71 Suppl 2:ii16-ii19.
- EMA 2012** Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/03/WC500185161.pdf, data dostępu: 28.05.2018.
- Flachenecker 2017** Flachenecker P, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Gannedahl M; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Germany. *Mult Scler.* 2017 Aug; 23(2_suppl):78-90.
- Fogarty 2013** 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.
- Gani 2007** Gani R, Nixon R, Hughes S, Jackson C; Estimating the rates of disability progression in people with active relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Med Econ* 2007; 10:79-89.
- Gani 2008** Gani R, Giovannoni G, Bates D, Kembal B, Hughes S, Kerrigan J; Cost-effectiveness analyses of natalizumab (Tysabri) compared with other disease-modifying therapies for people with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK. *Pharmacoeconomics* 2008; 26:617-627.
- Giovannoni 2010** Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sorensen P, Vermersch P, Chang P, Hamlett A, Musch B, Greenberg SJ. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362(5):416-426
- Giovannoni 2011** Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sorensen PS, Vermersch P, Hamlett A, Viglietta V, Greenberg S. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the *CLARITY* study: a post-hoc and subgroup analysis. *Lancet Neurol* 2011; 10(4):329-337
- Giovannoni 2017** Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Comi G, Dangond F, Adeniji A K, Vermersch P. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the *CLARITY* study. *Mult Scler* 2017:1352458517727603

- Gilenya 2017 AWA** AOTMiT. „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”. Analiza weryfikacyjna. Dostęp online: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/114/AWA/114_AWA_OT_4351_37_2017_GILENYA_2017.11.10.pdf, data dostępu 26.10.2017 r.
- Gryglewicz 2016** Gryglewicz J, Gałązka-Sobotka M, Księżopolska-Orłowska K, i wsp. Dostęp online: http://instytuty.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/iooz/Publikacje/Raport_Stwardnienie_rozsi_ane-zarzadzanie_choroba_Instytut_Zarzadzania_w_Ochronie_Zdrowia.pdf, data dostępu 26.10.2017 r.
- GUS 2016** Główny Urząd Statystyczny. Tablice trwania życia, 2016 r. Dostęp online: <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Downloader.aspx?file=lifetables1990-2016.zip&sys=trwanie>, data dostępu 28.02.2018.
- GUS 31/10/2017** Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013–2015. Dostęp online: <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2013-2015-na-poziomie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,4.html>, data dostępu 01.12.2017 r.
- Havrdova 2017** Havrdova E, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Gannedahl M, Doležal T; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results of the Czech Republic. *Mult Scler.* 2017 Aug; 23(2_suppl):41-52.
- Hawton 2016** Hawton A, Green C; Health Utilities for Multiple Sclerosis. *Value Health.* 2016 Jun;19(4):460-8.
- Hettle 2018** Hettle R, Harty G, Wong S L. Cost-effectiveness of cladribine tablets, alemtuzumab and natalizumab in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis with high disease activity in England. *J Med Econ.* 2018;16:1-11.
- Hirst 2008** Hirst C, Swingler R, Compston DAS. Survival and cause of death in multiple sclerosis: a prospective population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1016–21.
- ID827 (NICE)** Daclizumab for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. Technology appraisal guidance [TA441]. National Institute for Health and Care Excellence. Published date: 26 April 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta441/documents/committee-papers-3>
- Karabudak 2015** Karabudak R, Karampampa K, Çalışkan Z; Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from Turkey. *J Med Econ.* 2015 Jan; 18(1):69-75.
- Kingwell 2013** Kingwell E, van der Kop M, Zhao Y. Relative mortality and survival in multiple sclerosis: findings from British Columbia, Canada. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:61–6.
- Kobelt 2006** Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Fredrikson S, Jönsson B. Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006 Aug; 77(8):918-26.
- Kobelt 2017** Kobelt G, Thompson A, Berg J, Gannedahl M, Eriksson J; MSCOI Study Group; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Mult Scler.* 2017 Jul;23(8):1123-1136.
- Kuspinar 2014** Kuspinar A, Finch L, Pickard S, Mayo NE; Using existing data to identify candidate items for a health state classification system in multiple sclerosis. *Qual Life Res.* 2014 Jun; 23(5):1445-57.
- Lalmohamed 2012** Lalmohamed A, Bazelier MT, Van Staa TP. Causes of death in patients with multiple sclerosis and matched referent subjects: a population-based cohort study. *Eur J Neurol* 2012;19:1007–14.

- Lebrun-Frenay 2017** Lebrun-Frenay C, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Gannedahl M; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for France. *Mult Scler.* 2017 Aug; 23(2_suppl):65-77.
- Lemtrada AWA 2015** AOTMiT. Wniosek o Wniosek o Wniosek o Wniosek o objęcie refundacją objęcie refundacją objęcie refundacją objęcie refundacją objęcie refundacją objęcie refundacją objęcie refundacją leku Lemtrada (alemtuzumab) we wskazaniu: I-sza linia leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym. Analiza weryfikacyjna AOTMiT-OT-4351-9/2015
- Leray 2007** Leray E, Morrissey S, Yaouanq J. Long-term survival of patients with multiple sclerosis in West France. *Mult Scler* 2007;13:865–74.
- Lunde 2017** Lunde HMB, Assmus J, Myhr K-M; Survival and cause of death in multiple sclerosis: a 60-year longitudinal population study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88:621-625.
- Malinowski 2016** Malinowski KP, Kawalec PP, Moćko P. Indirect costs of absenteeism due to rheumatoid arthritis, psoriasis, multiple sclerosis, insulin-dependent diabetes mellitus, and ulcerative colitis in 2012: a study based on real-life data from the Social Insurance Institution in Poland. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* 2016 : Vol. 16, nr 2, s. 295-303.
- Manouchehrina 2014** Manouchehrina A, Weston M, Tench CR. Tobacco smoking and excess mortality in multiple sclerosis: a cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:1091–5.
- Manouchehrina 2016** Manouchehrina A, Tanasescu R, Tench CR, Constantinescu CS; Mortality in multiple sclerosis: meta-analysis of standardised mortality ratios. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87:324-331.
- Mäurer 2016** 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.
- Moćko 2014** Moćko P, Kawalec P, Stawowczyk E. Analiza kosztów pośrednich stwardnienia rozsianego w Europie - przegląd systematyczny. *Med. Rodz.* 2014 : R. 17, nr 4, s. 189-197.
- Moćko 2016** Moćko P, Kawalec P, Malinowski KP. Analiza kosztów (bezpośrednich i pośrednich) związanych ze stwardnieniem rozsianym w Polsce. *Pol. Prz. Nauk Zdr.* 2016, nr 1, s. 101-109.
- Moore 2004** 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.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 26/04/2018** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2018 (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.32)
- MZ B.29** Załącznik B.29. „LECZENIE STWARDNIENIA ROZSIANEGO (ICD-10 G 35)” do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.105)
- MZ B.46** Załącznik B.46. „LECZENIE STWARDNIENIA ROZSIANEGO PO NIEPOWODZENIU TERAPII LEKAMI PIERWSZEGO RZUTU LUB SZYBKO ROZWIJAJĄCEJ SIĘ CIĘŻKIEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO (ICD-10 G 35)” do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.105)

- NFZ 2018/03/23 DGL** Komunikat DGL. Informacja o wielkości kwoty refundacji i ilości 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, za styczeń-grudzień 2017 r.
<http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7124.html>
- NFZ 10/2012/DGL** Terapeutyczne Programy Zdrowotne 2012: Leczenie stwardnienia rozsianego. Załącznik nr 6 do zarządzenia nr 10/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 15 lutego 2012 r.
- NFZ 2/2015/DGL/1** Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 2/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 2 stycznia 2015 r.
- NFZ 2015** Informator o umowach NFZ. Średnia cena punktu: świadczeniodawca "5 WOJSKOWY SZPITAL KLINICZNY Z POLIKLINIKĄ - SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ W KRAKOWI" Dostęp online: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/AgreementsPlanMonths/GetAgreementsPlanMonths?ROK=2015&ProviderId=19427&OW=06&OrthopedicSupply=False&Code=061%2F100019&AgreementTechnicalCode=532894&ProductCode=03.0000.329.02&Order=1&Month=0>, data dostępu 15.11.2015
- NFZ 2017/03/14** 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. Załącznik IV.3.2. Dostęp online: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-42017iii,6410.html>, data dostępu 26.10.2017 r.
- NFZ 59/2011/DGL** Terapeutyczne Programy Zdrowotne 2012: Leczenie stwardnienia rozsianego. Załącznik nr 15 do zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 roku
- NFZ 44/2018/DGL/1** Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 2 do zarządzenia Nr 44/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 29 maja 2018 r.
- NFZ 44/2018/DGL/2** Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 44/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 29 maja 2018 r.
- NICE 2017** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Single Technology Appraisal. Cladribine tablets for treating relapsing-remitting multiple sclerosis [ID64]. Committee Papers. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag392/documents/committee-papers>, data dostępu 26.10.2017 r.
- Oreja-Guevara 2017** Oreja-Guevara C, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Eriksson J; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Spain. *Mult Scler.* 2017 Aug;23(2_suppl):166-178.
- Orme 2007** 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 Health.* 2007 Jan-Feb;10(1):54-60.
- Palace 2014** Palace J, Bregenzer T, Tremlett H; UK multiple sclerosis risk-sharing scheme: a new natural history dataset and an improved Markov model. *BMJ Open* 2014; 4:e004073.
- Palace 2015** Palace J, Duddy M, Bregenzer T; Effectiveness and cost-effectiveness of interferon beta and glatirameru acetate in the UK Multiple Sclerosis Risk Sharing Scheme at 6 years: a clinical cohort study with natural history comparator. *Lancet Neurol* 2015; 14:497-505.
- PBAC 2011** Public Summary Document for Cladribine, tablet, 10mg, Movectro®. March 2011
http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2011-03/Cladribine_MOVECTRO_Merck_Serono_5-1_2011-03_PSD_FINAL.pdf, data dostępu: 28.05.2018.

- PBAC 2017** Public Summary Document for Cladribine, tablet, 10mg, *MAVENCLAD*[®]. November 2017
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/files/cladribine-psd-november-2017.pdf>, data dostępu: 28.05.2018.
- PenTAG 2007** Peninsula Technology Assessment Group. The effectiveness and cost-effectiveness of natalizumab for multiple sclerosis: An evidence review of the submission from Biogen. 2007.
- Pentek 2017** Péntek M, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Dalén J, Bíró Z, Mátyás K, Komoly S; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Hungary. *Mult Scler.* 2017 Aug; 23(2_suppl):91-103.
- Phillips 2015** Phillips JT, Selmaj K, Gold R; Clinical Significance of Gastrointestinal and Flushing Events in Patients with Multiple Sclerosis Treated with Delayed-Release Dimethyl Fumarate. *Int J MS Care* 2015; 17:236-243.
- PL Kladrybina 2018** Wnioskowany program lekowy: LECZENIE STWARDNIENIA ROZSIANEGO PO NIEPOWODZENIU TERAPII LEKAMI PIERWSZEGO RZUTU LUB SZYBKO ROZWIJAJĄCEJ SIĘ CIĘŻKIEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO (ICD-10 G 35). Materiały udostępnione przez firmę Merck sp. z o.o.
- Pokorski 1997** Pokorski RJ; Long-term survival experience of patients with multiple sclerosis. *J Insur Med* 1997; 29:101-106.
- Putzki 2009** 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; Quality of life in 1000 patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2009 Jun; 16(6):713-20.
- Ragonese 2010** Ragonese P, Aridon P, Mazzola MA. Multiple sclerosis survival: a population based study in Sicily. *Eur J Neurol* 2010;17:391-7.
- Rasmussen 2017** Rasmussen PV, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Gannedahl M; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Denmark. *Mult Scler.* 2017 Aug; 23(2_suppl):53-64.
- Reder 2014** Reder AT, Oger JF, Kappos L, O'Connor P, Rametta M; Short-term and long-term safety and tolerability of interferon beta-1b in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* (2014) 3:294-302.
- Ruutainen 2016** Ruutainen 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; 19:21-33.
- Sa 2017** Sá MJ, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Dalén J; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Portugal. *Mult Scler.* 2017 Aug; 23(2_suppl):143-154.
- Sadovnick 1992** Sadovnick AD, Ebers GC, Wilson RW, Paty DW; Life expectancy in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology* 1992; 42:991-994.
- Selmaj 2017** 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.
- Shingler 2015** Shingler S, Fordham B, Evans M; Utilities for treatment-related adverse events in type 2 diabetes. *J Med Econ* 2015; 18:45-55.
- Silverio 2017** Silverio N, Goncalves A, Fonseca A. Cost analysis of several treatment sequences used for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in Portugal: The case for cladribine tablets. *Value in Health* 2017;20:9 (A721)

- SMC 2018** Assessment of cladribine 10mg tablet (MAVENCLAD®).
https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3097/cladribine_mavenclad_final_jan_2018_amended_070218_for_website.pdf, data dostępu: 28.05.2018.
- Smestad 2009** Smestad C, Sandvik L, Celius EG. Excess mortality and cause of death in a cohort of Norwegian multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2009;15:1263–70.
- Sumelahti 2010** Sumelahti M-L, Hakama M, Elovaara I. Causes of death among patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010;16:1437–42.
- Szmurło 2014** 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.
- TA254 (NICE)** Fingolimod for the treatment of highly active relapsing–remitting multiple sclerosis. Technology appraisal guidance [TA254]. National Institute for Health and Care Excellence. Published date: 25 April 2012. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta254>
- TA303 (NICE)** Teriflunomide for treating relapsing–remitting multiple sclerosis. Technology appraisal guidance [TA303]. National Institute for Health and Care Excellence. Published date: 01 June 2014. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta303>
- TA312 (NICE)** Alemtuzumab for treating relapsing–remitting multiple sclerosis. Technology appraisal guidance [TA312]. National Institute for Health and Care Excellence. Published date: 28 May 2014. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta312>
- TA320 (NICE)** Dimethyl fumarate for treating relapsing–remitting multiple sclerosis. Technology appraisal guidance [TA320]. National Institute for Health and Care Excellence. Published date: 27 August 2014. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta320>
- TA493 (NICE)** Cladribine tablets for treating relapsing–remitting multiple sclerosis. Technology appraisal guidance [TA493]. National Institute for Health and Care Excellence. Published date: 06 December 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta493>
- Takemoto 2015** 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.
- Tappenden 2001** Tappenden P, Chilcott J, O'Hagan T, McCabe C. Cost effectiveness of beta interferons and glatiramer acetate in the management of multiple sclerosis: Final report to the NICE. 2001.
- Tappenden 2009** Tappenden P, McCabe C, Chilcott J. Cost effectiveness of disease-modifying therapies in the management of multiple sclerosis for the Medicare population. *Value Health* 2009;12:657-665.
- Tecfidera AWA 2014** AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Tecfidera (fumaran dimetylu) we wskazaniu: Leczenie stwardnienia rozsianego u dorosłych pacjentów w ramach programu lekowego. Analiza weryfikacyjna. AOTM-OT-4351-30/2014
- Thompson 2017** Thompson A, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Eriksson J, Miller D; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for the United Kingdom. *Mult Scler.* 2017 Aug; 23(2_suppl):204-216.
- Torkildsen 2014** Grytten Torkildsen N, Lie S, Aarseth J. Survival and cause of death in multiple sclerosis: results from a 50-year follow-up in Western Norway. *Mult Scler* 2008;14:1191–8.
- Tremlett 2010** Tremlett H, Zhao Y, Rieckmann P, Hutchinson M; New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 74:2004-2015.
- Trogon 2016** Trogon JG, Ekwueme DU, Chamiec-Case L, Guy GP; Breast Cancer in Young Women: Health State Utility Impacts by Race/Ethnicity. *Am J Prev Med* 2016; 50:262-269.

- Tysabri BIA 2016** HTA Consulting. Analiza wpływu na budżet. Natalizumab (Tysabri®) w długoterminowej terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego oraz u pacjentów z obecnością przeciwciał anty-JCV. 2015 r. (z aktualizacją w 2016 r). Dostęp online: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/087/AW/087_AW_5_OT_4351_10_AWB_%20Tysabri_SM_20160520.pdf, data dostępu 25.05.2018 r.
- Uitdehaag 2017** Uitdehaag B, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Dalén J; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for the Netherlands. *Mult Scler.* 2017 Aug;23(2_suppl):117-129.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z późn. zm. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.
- WE 2016** Warwick Evidence; Beta interferon and glatirameru acetate for treating multiple sclerosis (review of TA32) [ID809], 2016. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag529/documents/assessment-report>, data dostępu 06.04.2018 r.
- Zarranz 2014** Rodríguez-Antigüedad Zarranz A, Mendibe Bilbao M, Llarena González C. Mortality and Cause of Death in Multiple Sclerosis: findings from a Prospective Population-Based Cohort in Bizkaia, Basque Country, Spain. *Neuroepidemiology* 2014;42:219–25.