

Analiza Ekonomiczna

MAVENCLAD® (kladrybina w tabletkach)

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

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Merck Sp. z o.o.
[REDACTED]

Wersja 1.1 – ostatnia aktualizacja dnia 21 października 2021 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	8
1 Cel analizy.....	16
2 Problem decyzyjny	16
2.1 Populacja	17
2.2 Oceniana interwencja.....	17
2.3 Komparatory	18
2.4 Efekty zdrowotne.....	18
3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego MAVENCLAD® i wnioskowanie warunki objęcia refundacją	19
4 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	21
4.1 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych	21
4.2 Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych	23
4.3 Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych	25
4.4 Rekomendacje zagraniczne	35
5 Analiza użyteczności kosztów	46
5.1 Metodyka analizy użyteczności kosztów	46
5.1.1 Strategia analityczna	46
5.1.2 Technika analityczna	48
5.1.3 Struktura modelu ekonomicznego	48
5.1.4 Perspektywa analizy	54
5.1.5 Horyzont czasowy	54
5.1.6 Długość cyklu modelu.....	54
5.1.7 Dyskontowanie.....	55
5.1.8 Parametry modelu (dane wejściowe do modelu).....	55
5.1.9 Użyteczności stanów zdrowia.....	81
5.1.10 Analiza kosztów.....	103
5.1.11 Podsumowanie kluczowych założeń modelu	119
5.2 Walidacja modelu	120
5.2.1 Walidacja wewnętrzna modelu	121
5.2.2 Walidacja konwergencji	125

5.2.3	Walidacja zewnętrzna	125
5.3	Zestawienie parametrów modelu	128
5.3.1	Analiza podstawowa.....	128
5.3.2	Deterministyczna analiza wrażliwości (AW)	139
5.3.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)	142
5.4	Wyniki analizy ekonomicznej	148
5.4.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych (analiza podstawowa).....	148
5.4.2	Wyniki analizy kosztów-użyteczności (analiza podstawowa).....	160
5.4.3	Wyniki analizy progowej (analiza podstawowa).....	164
5.4.4	Wyniki analizy wrażliwości	166
5.4.5	Oszacowania wynikające z zachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji	262
5.5	Ograniczenia analizy	263
5.6	Dyskusja	266
6	Wnioski końcowe	271
7	Załączniki	275
7.1	Wkład autorów w opracowanie raportu	275
7.2	Koszt refundacji komparatorów (MZ 20/08/2021) – analiza wrażliwości	275
7.3	Koszty niesprawności w badaniu Selmaj 2017	276
7.4	Koszty niesprawności w badaniu Szmurło 2014	278
7.5	Koszty rzutu choroby w badaniu <i>Selmaj 2017</i>	279
7.6	Wskaźniki korygujące koszty niesprawności i koszty rzutu	279
7.7	Dane dotyczące refundacji leków stosowanych w programach leczenia stwardnienia rozsianego (B.29) wg MZ 20/08/2021	281
7.8	Ceny przetargowe komparatorów	283
7.9	Model regresji częstości rzutów choroby	285
7.10	Dodatkowe źródła danych dla progresji niepełnosprawności	288
7.10.1	London Ontario (dane naukowe objęte tajemnicą)	288
7.10.2	<i>Gani 2007</i>	289
	Spis tabel.....	289
	Spis wykresów.....	295
	Piśmiennictwo.....	296

Wykaz skrótów

AE	Zdarzenie niepożądane (z ang. <i>Adverse Event</i>)
AKL	Analiza kliniczna
ALEM	Alemtuzumab
AOS	Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARR	Roczna częstość rzutów choroby (ang. <i>Annualized Relapse Ratio</i>)
ASDK	Ambulatoryjne świadczenia diagnostyczne kosztochłonne,
AW	Analiza wrażliwości
AWA	Analiza weryfikacyjna
BCMS	<i>British Columbia Multiple Sclerosis Registry</i>
bd.	Brak danych
BIA	Analiza wpływu na budżet płatnika
BSC	Leczenie objawowe (ang. <i>Best Supportive Care</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CDP	Progresja choroby potwierdzona (z ang. <i>Confirmed Disability Progression</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
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>)
DDD	Dawka Dobowa Definiowana (ang. <i>Daily Defined Dose</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>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
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>)
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>)
RMS	Remisyjna postać stwardnienia rozsianego
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>)
SM	Stwardnienie rozsiane (z łac. <i>Sclerosis Multiplex</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>
WHO	Światowa organizacja zdrowia (z ang. <i>World Health Organisation</i>)

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 dorosłych pacjentów z rozpoznaniem rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (RRMS, z ang. *Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*),

[REDACTED]

Analiza stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego MAVENCLAD® we wskazaniu jak we wnioskowanym programie lekowym.

Analizę wykonano na zlecenie 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 rozsiane, spełniający kryteria leczenia we wnioskowanym programie lekowym (APD MAVENCLAD® 2021).

[REDACTED]

1. [REDACTED]

a) [REDACTED]:
 ○ [REDACTED];

b) [REDACTED]:
 ○ [REDACTED];
 ○ [REDACTED];

2. [REDACTED]

Jako potencjalne komparatory dla kladrybiny w tabletkach uwzględniono inne leki modyfikujące przebieg choroby (DMD), stosowane w ramach aktualnie realizowanego programu lekowego B.29 w leczeniu pierwszej linii – interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, fumaran dimetylu, teryflunomid i octan glatirameru.

Analizę kosztów użyteczności przeprowadzono z wykorzystaniem modelu globalnego wnioskodawcy ocenianego wcześniej m.in. przez NICE (TA493), z dostosowaniem 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). Adaptowany model został również pozytywnie zweryfikowany przez AOTMiT w ramach oceny poprzedniego wniosku refundacyjnego dla produktu Mavenclad w analogicznym wskazaniu (AWA-OT-4331-17/2018).

Niniejsza analiza dotyczy porównania kladrybiny w tabletkach z lekami modyfikującymi przebieg choroby w populacji pacjentów z rozpoznaniem rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Zgodnie z wnioskowanymi wskazaniami refundacyjnymi,

analizę przeprowadzono w oparciu o dane kliniczne pochodzące z populacji chorych z wysoką aktywnością choroby (HDA), otrzymane metodą metaanalizy sieciowej badań RCT (AKL MAVENCLAD® 2021).

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 bezpośrednie 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, wyniki przetargów na zakup 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 (155 514 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:

- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. (*MZ 08/01/2021*);
- Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2016*).

Wyniki analizy użyteczności kosztów

Analiza podstawowa

Perspektywa płatnika publicznego (PPP)

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

- ██████ vs fumaran dimetylu
- ██████ vs octan glatirameru
- ██████ vs interferon beta-1a (Rebif 44µg)
- ██████ vs interferon beta-1a (Avonex)
- ██████ vs interferon beta-1b
- ██████ vs peginterferon beta-1a
- ██████ vs teryflunomid.

Wartości ICUR w wariantcie bez uwzględnienia RSS wynoszą ██████

Zastosowanie kladrybiny w tabletkach zamiast opcjonalnych DMD prowadzi do uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego w wysokości 1,0-1,1 QALY.

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)

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

- ██████ vs fumaran dimetylu
- ██████ vs octan glatirameru
- ██████ vs interferon beta-1a (Rebif 44µg)
- ██████ vs interferon beta-1a (Avonex)
- ██████ vs interferon beta-1b
- ██████ vs peginterferon beta-1a

- ██████ vs teryflunomid.

Wartości ICUR w wariantcie bez uwzględnienia RSS wynoszą ██████

Perspektywa społeczna

Terapia kladrybiną w tabletkach jest ██████

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 kladrybiny w tabletkach w ocenie progresji niepełnosprawności (CDP), przyjęcie alternatywnego punktu końcowego dla oceny progresji niepełnosprawności (CDP3M), nieuwzględnienie dyskontowania, oraz koszt jednostkowy komparatorów na poziomie cen urzędowych. Przyjęte w analizie podstawowej użyteczności stanów zdrowia były wysoce konserwatywne.

W probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA), prawdopodobieństwo kosztowej efektywności kladrybiny w tabletkach względem

pojedynczych komparatorów, przy gotowości do zapłaty na QALY na poziomie progu opłacalności (156 tys. zł), wynosi [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego, [REDACTED] z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta oraz od [REDACTED] z perspektywy społecznej (analiza z uwzględnieniem RSS).

W analizie PSA uwzględniającej wszystkie interwencje, kladrybina w tabletkach jest kosztowo-efektywna [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] analiza z uwzględnieniem RSS).

Analiza progowa (CUA)

W wariantcie bez uwzględnienia RSS, 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 (155 514 zł/QALY), wynoszą [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

Wnioski końcowe

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

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

Koszt uzyskania dodatkowego QALY dla kladrybiny w tabletkach wynosi [REDACTED]

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

Analiza wrażliwości wskazuje na stabilność wniosków z analizy ekonomicznej. Przyjmując gotowość płatnika do zapłaty za QALY na poziomie progu opłacalności, kladrybina w tabletkach stanowi najbardziej efektywną kosztowo strategię z prawdopodobieństwem

[REDACTED]
[REDACTED]

Schemat stosowania kladrybiny w tabletkach stanowi atrakcyjną opcję terapeutyczną. Brak wymogu ciągłego przyjmowania leku (jak to ma

miejsce w przypadku terapii fingolimodem, natalizumabem, okrelizumabem 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. 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) we wnioskowanym wskazaniu znacznie poszerzyłoby wybór opcji terapeutycznych w leczeniu pierwszej linii, zapewniając dostęp do skutecznej i bezpiecznej terapii.

Obecnie w Polsce finansowaniem objęte są preparaty o różnym sposobie podawania, jednak większość z leków wymaga podania we wstrzyknięciach domięśniowych lub dożylnych, co znacznie utrudnia terapię pacjentów i zmniejsza szansę na stosowanie się do zaleceń. Uciążliwość leczenia SM jest również związana z koniecznością przewlekłego przyjmowania leków. Niezaspokojoną potrzebę pacjentów z SM stanowi więc terapia, która zapewni wysoką skuteczność, ale nie sprawi trudności w stosowaniu, nie będzie wymagać częstego dawkowania czy hospitalizacji. Produkt leczniczy MAVENCLAD® (kladrybina w tabletkach), na tle innych produktów doustnych, ma unikalny schemat dawkowania – stosowany jest w sumie tylko przez maksymalnie 20 dni w ciągu 2 lat terapii (co daje skumulowaną dawkę 3,5 mg/kg m.c. w ciągu dwóch lat). Dzięki takiemu dawkowaniu leku pacjenci nie muszą przyjmować preparatu codziennie, co sprzyja poprawie jakości życia i zwiększa szansę na przestrzeganie zaleceń lekarskich. Jak wykazano efekt leczenia produktem leczniczym MAVENCLAD® (m.in. redukcja rzutów, wydłużenie czasu do progresji niepełnosprawności) utrzymuje się przez kolejne 2 lata, bez podawania kolejnych dawek leku. Wyniki najnowszego badania CLASSIC-MS wskazują, że efekt terapii lekiem MAVENCLAD® może utrzymywać się także w kolejnych latach – ponad 60% pacjentów nie wymagało dalszego leczenia przez 8 do 14 lat (Giovannoni 2020). Zgodnie z najnowszymi zleceniami Multiple Sclerosis International Federation (MSIF) chorzy na SM leczeni DMD powinni stosować się do ogólnych zaleceń WHO ograniczających ryzyko zachorowania na COVID-19, w tym unikać przebywania w zatłoczonych pomieszczeniach i jeśli to możliwe, ograniczyć wizyty szpitalne (MSIF 2021). Biorąc pod uwagę zalecenia MSIF w dobie pandemii COVID-19 wydaje się celowe

dalsze rozszerzenie dostępu chorych do leczenia wymagającego rzadszych podań. Zastosowanie wspomnianego schematu dawkowania przyczynia się również do zmniejszenia kosztów terapii. W badaniu *Tafazzoli 2020* wykazano, że u chorych na RRMS przechodzących na kladrybinę w tabletkach z DMD podawanych w infuzji codzienne zużycie zasobów zmniejsza się z 13% do odpowiednio 3%. Powoduje to zmniejszenie rocznych kosztów leczenia o 96% (z 39 985 £ do 1 544 £), a rocznego czasu podania o 90% (z 41 do 4 godzin) (*Tafazzoli 2020*).

Co istotne, obecnie zaleca się aby leczenie DMD o wysokiej skuteczności rozpoczynać już na wczesnych etapach choroby, co przyczynia się do zwiększenia kontroli jej rozwoju (*McCool 2019*). Wraz z czasem trwania choroby zwiększa się ryzyko progresji choroby do SPMS, które może zostać ograniczone o 34% w czasie leczenia wysokoskutecznymi DMD w porównaniu z innymi terapiami (*Brown 2019*). Ponadto wykazano, że stosowanie wysokoskutecznych DMD w ciągu dwóch pierwszych lat od postawienia diagnozy przyczynia się do zmniejszenia niepełnosprawności w kolejnych 6-10 latach (*He 2020*). Jak podkreślają polscy eksperci kliniczni obowiązujące w Polsce „surowe kryteria włączenia do programu B.46 wykraczają nawet poza te, które określają stosowanie leków II linii w dokumentach rejestracyjnych, a te opierają się na dowodach naukowych z badań klinicznych. Przyjęte założenia są zatem całkowicie arbitralne” (prof. dr hab. med. Krzysztof Selmaj, przewodniczący doradczej komisji medycznej Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego), a „dostęp do drugiej linii powinien być podyktowany zaleceniami międzynarodowymi, zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego czyli zapisami medycznymi, a nie administracyjnymi” (prof. dr hab. n. med.

Monika Adamczyk-Sowa, prezes-elekt Sekcji Stwardnienia Rozsianego Polskiego Towarzystwa Neurologicznego) (*Dobrowicz 2021*). Restrykcyjne kryteria obowiązujące w Polsce programu lekowego powodują, że polscy pacjenci otrzymują produkt leczniczy *MAVENCLAD*[®] w momencie, kiedy choroba jest już bardzo zaawansowana, często po intensywnym leczeniu innymi lekami w programie B.29. Opóźnienie wdrożenia leczenia kladrybiną w tabletkach skutkuje znacznym pogorszeniem ogólnego stanu chorych i często nieodwracalnymi zmianami, które zmniejszają szanse chorego na normalne funkcjonowanie.

Eksperti podkreślają, iż pomimo, że leczenie SM w większości oparte jest o mechanizmy immunosupresyjne i potencjalnie może zaostrzać przebieg infekcji SARS-Cov-2 terapia DMD powinna być kontynuowana (*MSIF 2021*). Przeciwnie do większości stosowanych w terapii SM leków, produkt leczniczy *MAVENCLAD*[®] ma działanie oszczędzające dla podtypów komórek odpowiedzialnych za utrzymanie odporności immunologicznej zapewniającej ochronę przed zakażeniami. Dla innowacyjnego mechanizmu działania produktu leczniczego *MAVENCLAD*[®] wprowadzono nowy termin tzw. SIRT, z ang. Selective Immune Reconstitution Therapy, tj. terapia selektywnej rekonstrukcji immunologicznej. Selektowna rekonstrukcja oznacza, że po podaniu leku poziom niektórych limfocytów, odpowiedzialnych za atakowanie komórek nerwowych (działanie selektywne) gwałtownie spada, a potem ich populacje stopniowo się odbudowują i następuje regeneracja układu immunologicznego – liczba limfocytów stopniowo rośnie; w tak odtworzonym układzie autoagresja limfocytów jest istotnie mniej nasiloną, a choroba zostaje zatrzymana na długi czas nawet bez podawania leków.

Ponadto, wszystkim chorym na SM zaleca się szczepienie przeciw COVID-19 (*MSIF 2021*). Dla produktu leczniczego MAVENCLAD® wykazano, że u chorych stosujących ten lek w czasie szczepienia przeciw COVID-19 wytworzona została odpowiedź humoralna na poziomie porównywalnym do osób zdrowych i osób nieleczonych (*Achiron 2021*). Warto przy tym podkreślić, że w przypadku innych DMDs wyniki badań wskazują na niekorzystny wpływ ich stosowania na immunogenność i uzyskane poszczepienne miano przeciwciał ochronnych przeciw COVID-19 (*Chilimur 2021, Khayat-Khoei 2021*).

Pomimo dostępnych skutecznych metod leczniczych w RRMS, wciąż brakuje terapii, która podniesie i utrzyma na wysokim poziomie

jakość życia leczonych pacjentów. Odwołując się do perspektywy chorego, brakuje skutecznego leku, który okazałby się pomocny w redukowaniu objawów i modyfikowaniu przebiegu choroby bez wpływu na profil bezpieczeństwa w związku z pojawiającymi się poważnymi zdarzeniami niepożądanymi. [REDACTED]

[REDACTED]

1 Cel analizy

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego MAVENCLAD® (kladrybina w tabletkach) w ramach wnioskowanego programu lekowego (APD MAVENCLAD® 2021; wersja po konsultacjach MZ z ekspertami klinicznymi). Wnioskowany program lekowy dotyczy stosowania kladrybiny w tabletkach w leczeniu dorosłych pacjentów z rozpoznaniem rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (RRMS, z ang. *Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*), u których

Zgodnie z art. 25 pkt. 14. lit. c tiret drugie Ustawy o refundacji (*Ustawa 2011*), niniejsza analiza stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją 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® 2021) 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 dla kladrybiny w tabletkach, zgodnie z wnioskowanym programem lekowym stanowią będą dwie grupy pacjentów:

- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]:
 - a. [REDACTED]:
 - i. [REDACTED]
[REDACTED];
 - b. [REDACTED]
[REDACTED]:
 - i. [REDACTED];
 - ii. [REDACTED];
- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED].

Szczegółowe warunki kwalifikujące pacjentów do terapii kladrybiną w tabletkach opisano w analizie problemu decyzyjnego oraz zapisach wnioskowanego programu lekowego (APD MAVENCLAD® 2021).

2.2 Oceniana interwencja

Ocenią interwencją jest produkt leczniczy MAVENCLAD® (kladrybina w tabletkach doustnych). Szczegółowy opis produktu leczniczego MAVENCLAD® przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (APD MAVENCLAD® 2021).

2.3 Komparatory

Komparatorami (technologiami opcjonalnymi) dla kladrybiny w tabletkach były leki modyfikujące przebieg choroby, stosowane w pierwszej linii leczenia MS, tj. substancje czynne objęte programem lekowym B.29

- Interferon beta-1a (Rebif),
- Interferon beta-1a (Avonex),
- Interferon beta-1b,
- Peginterferon beta-1a,
- Fumaran dimetylu,
- Octan glatirameru,
- Teryflunomid.

Porównanie przeprowadzono w ramach analizy kosztów użyteczności, gdyż w analizie klinicznej wykazano istotne różnice w skuteczności klinicznej między kladrybiną a DMD stosowanymi w 1 linii leczenia (AKL MAVENCLAD® 2021).

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.

Zgodnie z wnioskowanymi wskazaniem refundacyjnymi dla produktu MAVENCLAD®, analizę przeprowadzono w oparciu o dane kliniczne pochodzące z populacji z dużą aktywnością choroby (HDA o wysokiej aktywności (HDA), otrzymane metodą metaanalizy sieciowej badań RCT (AKL MAVENCLAD® 2021).

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

Obecnie produkt leczniczy MAVENCLAD® jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” (załącznik B.46 do MZ 20/08/2021).

Wnioskowane jest objęcie finansowaniem produktu leczniczego MAVENCLAD®, dostępnego w następujących prezentacjach:

- MAVENCLAD®; Cladribinum; tabletki; 10 mg; opakowanie: 1 tabletkę; kod EAN: 04054839365331,
- MAVENCLAD®; Cladribinum; tabl.; 10 mg; 4 szt.; kod EAN: 04054839365348,
- MAVENCLAD®; Cladribinum; tabl.; 10 mg; 6 szt.; kod EAN: 04054839365355,

Poniższa Tabela 1 przedstawia wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego MAVENCLAD® (tabletki) w zakresie warunków finansowych (cena, grupa limitowa, poziom odpłatności

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego MAVENCLAD® (kladrybina, tabletki).

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe produktu leczniczego MAVENCLAD®			
	EAN	04054839365331	04054839365348	04054839365355
Substancja czynna		kladrybina	kladrybina	kladrybina
Dawka		10 mg	10 mg	10 mg
Postać farmaceutyczna		tabletkę	tabletkę	tabletkę
Zawartość opakowania jednostkowego		Prezentacja: 1 tabletkę, tabletkę zawiera 10 mg kladrybiny	Prezentacja: 4 tabletkę, każda tabletkę zawiera 10 mg kladrybiny	Prezentacja: 6 tabletek, każda tabletkę zawiera 10 mg kladrybiny

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

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

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe produktu leczniczego MAVENCLAD®		
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek stosowany w ramach programu lekowego	lek stosowany w ramach programu lekowego	lek stosowany w ramach programu lekowego
Cena zbytu netto ⁰	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Urzędowa cena zbytu ¹	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena hurtowa ²	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Grupa limitowa ³	Istniejąca grupa limitowa „1200.0, Kladrybina”.		
PDD ⁴	10 mg	10 mg	10 mg
Liczba PDD w opakowaniu	1	4	6
Cena hurtowa / PDD	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wysokość limitu finansowania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Poziom odpłatności ⁵	bezpłatnie	bezpłatnie	bezpłatnie
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjent) ⁵	0 zł	0 zł	0 zł
Instrument podziału ryzyka (RSS, ang. <i>risk sharing scheme</i>)	[REDACTED]	[REDACTED]	[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)

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”.

4 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. W dniu 29 kwietnia 2021 roku wykonano aktualizację wyszukiwania w powyższych bazach danych.

4.1 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, następujące kryteria włączenia:

MAVENCLAD®
(kładrybina w tabletkach)

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

- Pacjenci ze stwardnieniem rozsiałym (w szczególności chorzy z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsiałego (RRMS, z ang. *Relapsing-Relmitting Multiple Sclerosis*) lub chorzy z postacią remisyjną stwardnienia rozsiałego (RMS, *Relapsing Multiple Sclerosis*) lub chorzy z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsiałego o dużej aktywności (HDA RRMS, z ang. *High Disease Activity Relapsing-Relmitting Multiple Sclerosis*) chorzy z postacią remisyjną stwardnienia rozsiałego o dużej aktywności (HDA RMS, z ang. *High Disease Activity Relapsing Multiple Sclerosis*) lub chorzy z szybko rozwijającą się ciężką postacią stwardnienia rozsiałego (RES, z ang. *Rapidly Evolving Severe Multiple Sclerosis*) lub chorzy z szybko rozwijającą się ciężką postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsiałego (RES RRMS, z ang. *Rapidly Evolving Severe Relapsing-Relmitting Multiple Sclerosis*) lub chorzy z szybko rozwijającą się ciężką postacią remisyjną stwardnienia rozsiałego (RES RMS, z ang. *Rapidly Evolving Severe Relapsing Multiple Sclerosis*);
- Interwencja: kladrybina w tabletkach;
- Komparator: interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, fumaran dimetylu, octan glatirameru, teryflunomid, alemtuzumab, natalizumab, fingolimod, okrelizumab, teryflunomid;
- Metodyka: raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych. Do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim.

Tabela 2 przedstawia kryteria wykluczenia w ramach wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Tabela 2. 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
Wskazanie kliniczne	Wskazanie inne niż określone w kryteriach włączenia
Interwencja	Inna niż kladrybiny w formie tabletek
Komparatory	Inna, niż: interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, fumaran dimetylu, octan glatirameru, teryflunomid, alemtuzumab, natalizumab, fingolimod, okrelizumab, teryflunomid

Język	Inny niż angielski, francuski, włoski, niemiecki, hiszpański i polski
Ograniczenia czasowe	Brak ograniczeń

4.2 Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniższe tabele (Tabela 3, Tabela 4, Tabela 5) przedstawiają pierwotne strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych dla kładrybiny w tabletkach we wnioskowanym wskazaniu przeprowadzone w dniu 12 czerwca 2018 roku.

Tabela 3. Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE przez PubMed w dniu 12.06.2018 r.

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

Data wyszukiwania: 12 czerwca 2018 r.

Tabela 4. Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase przez Elsevier w dniu 12.06.2018 r.

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

Data wyszukiwania: 12 czerwca 2018 r.

Tabela 5. Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane w dniu 12.06.2018 r.

Lp.	Kwerenda	Liczba wyników
#1	"multiple sclerosis"	7 981
#2	Cladribine	288

Lp.	Kwerenda	Liczba wyników
#3	#1 AND #2	122
#4	cost or cost-effectiveness or cost-utility or economic or qaly	77 798
#5	#3 AND #4 Limits: Technology Assessments; Economic Evaluations	0

Data wyszukiwania: 12 czerwca 2018 r.

W dniu 29 kwietnia 2021 roku wykonano aktualizację wyszukiwania, której wyniki przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 6, Tabela 7, Tabela 8).

Tabela 6. Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE przez PubMed w dniu 29.04.2021 r.

Lp.	Kwerenda	Liczba wyników
#1	"multiple sclerosis" AND (2018/6/12:2021/4/29[pdat])	15 021
#2	cladribine AND (2018/6/12:2021/4/29[pdat])	317
#3	#1 AND #2	162
#4	(cost or cost-effectiveness or cost-utility or economic or qaly) AND (2018/6/12:2021/4/29[pdat])	222 721
#5	#3 AND #4	18

Data wyszukiwania: 29 kwietnia 2021 r.

Tabela 7. Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase przez Elsevier w dniu 29.04.2021 r.

Lp.	Kwerenda	Liczba wyników
#1	('multiple sclerosis'/exp OR 'multiple sclerosis') AND [embase]/lim AND [12-6-2018]/sd NOT [30-4-2021]/sd	31 027
#2	cladribine AND [embase]/lim AND [12-6-2018]/sd NOT [30-4-2021]/sd	1 423
#3	#1 AND #2	648
#4	(cost OR 'cost-effectiveness' OR 'cost-utility' OR economic OR qaly) AND [embase]/lim AND [12-6-2018]/sd NOT [30-4-2021]/sd	210 085
#5	#3 AND #4	61

Data wyszukiwania: 29 kwietnia 2021 r.

Tabela 8. Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane w dniu 29.04.2021 r.

Lp.	Kwerenda	Liczba wyników
#1	"multiple sclerosis" Limits: with Cochrane Library publication date from Jun 2018 to Apr 2021	4 186
#2	Cladribine Limits: with Cochrane Library publication date from Jun 2018 to Apr 2021	157

Lp.	Kwerenda	Liczba wyników
#3	#1 AND #2	115
#4	(cost or cost-effectiveness or cost-utility or economic or qaly) Limits: with Cochrane Library publication date from Jun 2018 to Apr 2021	29 318
#5	#3 AND #4	10

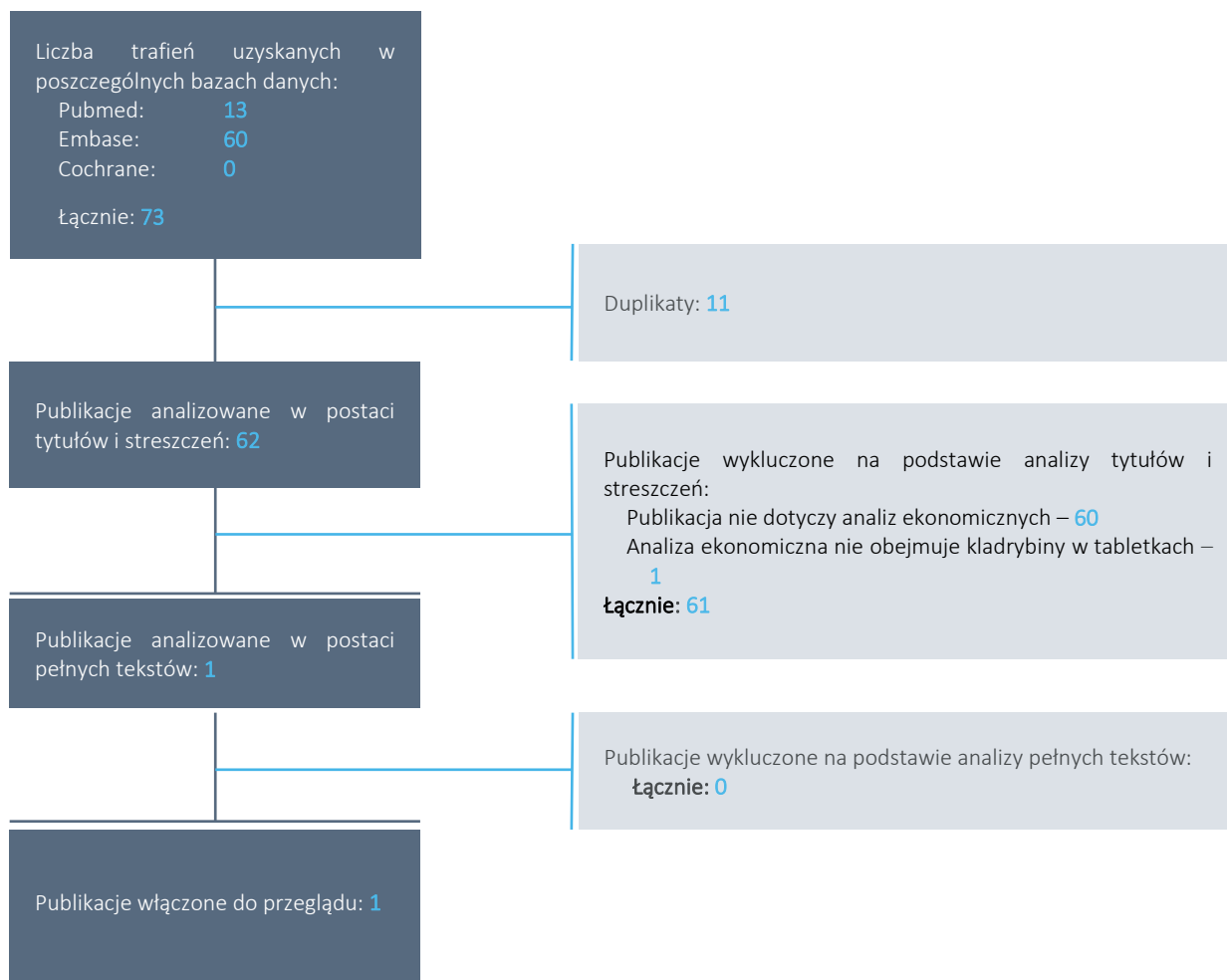
Data wyszukiwania: 29 kwietnia 2021 r.

W aktualizacji wyszukiwania obejmującej okres od 12 czerwca 2018 roku do 29 kwietnia 2021 roku odnaleziono 13 publikacji w bazie medycznej Pubmed, 61 publikacji w Embase oraz 10 publikacji w bazie Cochrane Library. Wszystkie zidentyfikowane prace zostały poddane analizie.

4.3 Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych

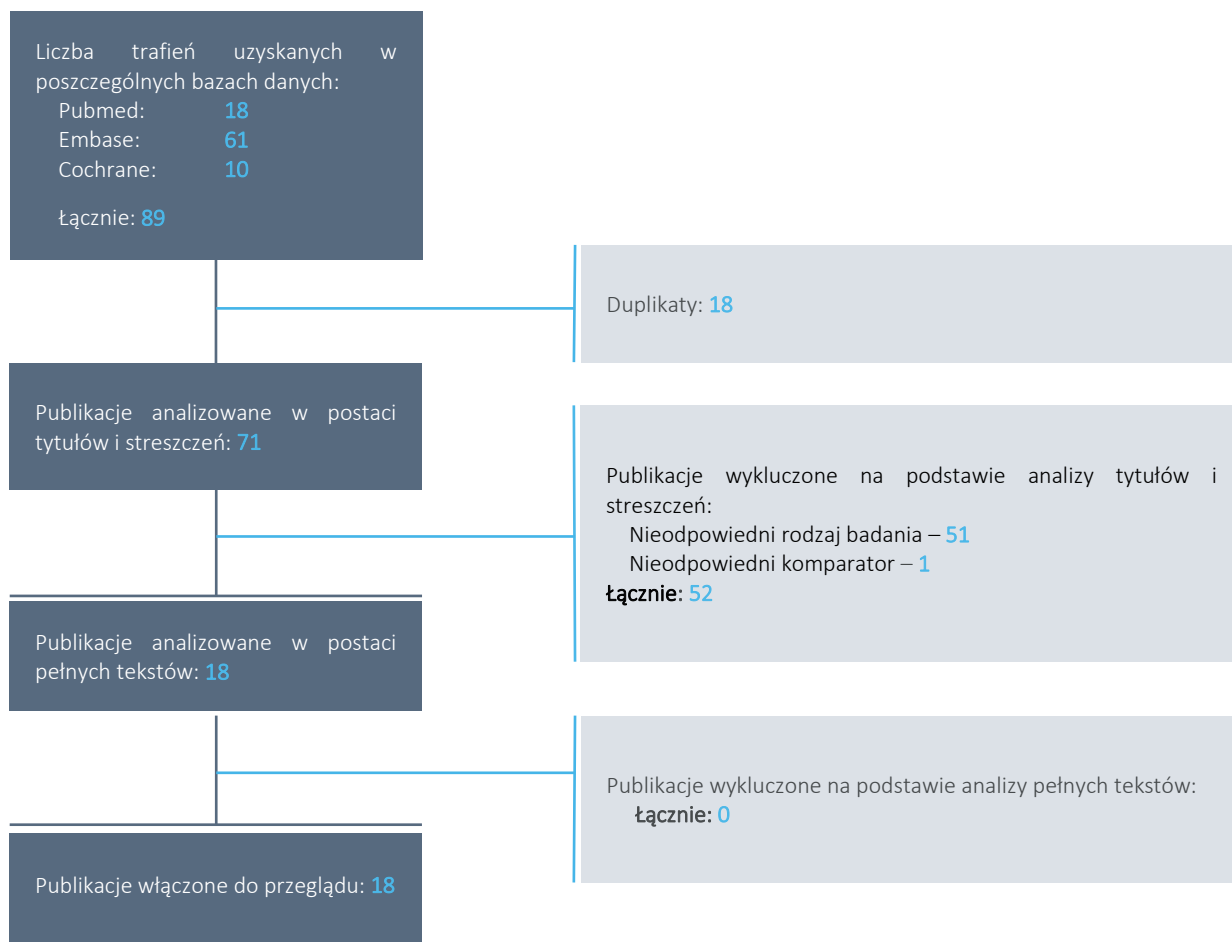
Wykres 1 (strona 26) przedstawia liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów, włączonych do analizy pełnych tekstów w wyniku przeszukania baz informacji medycznych w dniu 18 czerwca 2018 roku.

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



Na zamieszczonym poniżej diagramie przedstawiono kolejne etapy aktualizacji wyszukiwania badań ekonomicznych z dnia 29 kwietnia 2021 roku i selekcji analiz ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 2. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania kladrybiny w tabletkach u dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane – aktualizacja z dnia 29.04.2021 r.



W wyniku aktualizacji wyszukiwania 18 publikacji spełniło kryteria włączenia do przeglądu badań ekonomicznych.

Tabela 9 przedstawia informacje o metodyce i wynikach odnalezionej analizy ekonomicznej oceniającej kladrybinę w tabletkach we wskazaniu leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane.

Tabela 9. Zestawienie podstawowych informacji o analizach ekonomicznych, oceniających opłacalność stosowania kladrybiny w tabletkach we wskazaniu leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane.

Publikacja	Metodyka	Wyniki i wnioski
CADTH 2018	Opisane w rozdziale 4.4	
	<p><u>Kraj</u>: Wielka Brytania</p> <p><u>Forma publikacji</u>: artykuł (pełna publikacja) w czasopiśmie specjalistycznym</p> <p><u>Wskazanie</u>: HDA RRMS</p> <p><u>Interwencja</u>: kladrybina w tabletkach (produkt leczniczy MAVENCLAD®; wnioskodawca Merck Serono)</p> <p><u>Komparator(y)</u>: alemtuzumab, natalizumab</p> <p><u>Typ analizy</u>: analiza koszty-użyteczność</p> <p><u>Horizont czasowy</u>: 50 lat</p> <p><u>Modelowanie</u>: 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><u>Perspektywa ekonomiczna</u>: NHS (<i>National Health Service</i>)</p> <p><u>Dyskontowanie</u>: 3,5% dla kosztów i wyników zdrowotnych</p> <p><u>Dane dotyczące skuteczności</u>: punktem wyjścia był naturalny przebieg choroby, który modyfikowano zgodnie ze skutecznością i profilem bezpieczeństwa stosowania poszczególnych leków.</p> <p><u>Użyteczności</u>: badanie CLARITY oraz opublikowane analizy.</p> <p><u>Uwzględnione kategorie kosztów</u>: leki (kladrybina w tabletkach, alemtuzumab, natalizumab), 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><u>Próg opłacalności</u>: bd.</p>	<p><u>Koszty</u>:</p> <p>CLA: £92 484</p> <p>ALEM: £104 136</p> <p>NAT: £212 969</p> <p>Kladrybina w tabletkach:</p> <p><u>LYG</u></p> <p>CLA: 21,476 LYG</p> <p>ALEM: 21,476 LYG</p> <p>NAT: 21,476 LYG</p> <p><u>QALY</u>:</p> <p>CLA: 9,450 QALY</p> <p>ALEM: 8,482 QALY</p> <p>NAT: 7,739 QALY</p> <p><u>Wnioski</u>: Kladrybina w tabletkach jest dominującą technologią medyczną, tj. generuje mniejsze koszty przy jednoczesnym generowaniu większej liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY).</p>
Hettle 2018		
	<p><u>Kraj</u>: Iran</p> <p><u>Forma publikacji</u>: abstrakt konferencyjny</p> <p><u>Wskazanie</u>: HDA RMS</p> <p><u>Interwencja</u>: kladrybina w tabletkach</p> <p><u>Komparator(y)</u>: natalizumab</p> <p><u>Typ analizy</u>: analiza koszty-efektywność</p> <p><u>Horizont czasowy</u>: 5 lat</p> <p><u>Modelowanie</u>: model Markowa, uwzględniono 21 stanów modelu odpowiadający wartościom w skali EDSS</p> <p><u>Perspektywa ekonomiczna</u>: społeczna</p> <p><u>Uwzględnione kategorie kosztów</u>: bd.</p> <p><u>Dyskontowanie</u>: 3,5% dla wyników zdrowotnych i 7,2% dla kosztów</p> <p><u>Dane dotyczące skuteczności</u>: dane demograficzne zostały wyodrębnione z badania CLARITY, roczny wskaźnik nawrotów i potwierdzonej progresji zostały zaczerpnięte z metaanalizy</p>	<p><u>Koszty</u>:</p> <p>CLA: 69 482\$</p> <p>NAT: 76 449\$</p> <p>Oszczędności CLA vs NAT: 6 607 \$</p> <p>zysk QALY: 0,003</p> <p><u>Wnioski</u>: Kladrybina w tabletkach generuje mniejsze koszty przy jednoczesnym generowaniu większej liczby QALY.</p>
Ayati 2019, Ayati 2020		

Publikacja	Metodyka	Wyniki i wnioski
	<p>sieciowej z powodu braku bezpośrednich badań typu <i>head-to-head</i>, uwzględniono również zmienne kowariancyjne śmiertelności tj. wiek, płeć i stan zdrowia</p> <p><u>Użyteczności</u>: badanie <i>CLARITY</i></p> <p><u>Próg opłacalności</u>: 2 709\$</p>	
<p><i>de</i> <i>Francesco</i> <i>2018</i></p>	<p><u>Kraj</u>: Holandia</p> <p><u>Forma publikacji</u>: abstrakt konferencyjny</p> <p><u>Wskazanie</u>: HDA RRMS, RES RRMS</p> <p><u>Interwencja</u>: kładrybina w tabletkach</p> <p><u>Komparator(y)</u>: w populacji HDA- alemtuzumab, fingolimod; w populacji RES- natalizumab</p> <p><u>Typ analizy</u>: analiza koszty-efektywność</p> <p><u>Horizont czasowy</u>: dożywotni</p> <p><u>Modelowanie</u>: model Markowa</p> <p><u>Perspektywa ekonomiczna</u>: społeczna</p> <p><u>Uwzględnione kategorie kosztów</u>: pośrednie koszty leczenia, koszty produktywności, koszty nieformalnej opieki, wartości informacji (z ang. <i>value-of-information</i>)</p> <p><u>Dyskontowanie</u>: bd.</p> <p><u>Dane dotyczące skuteczności</u>: bd.</p> <p><u>Użyteczności</u>: bd.</p> <p><u>Próg opłacalności</u>: 50 000€/QALY</p>	<p><u>Populacja HDA</u>:</p> <p>Wnioski: Terapia CLA jest strategia dominującą w porównaniu z ALEM (prawdopodobieństwo opłacalności: 50,9%) i FIN (prawdopodobieństwo opłacalności 98,2%)</p> <p>NMB:</p> <p>CLA vs ALEM: 3 860€</p> <p>CLA vs FIN: 150 255€</p> <p><u>Populacja RES</u>:</p> <p>Wnioski: Terapia CLA jest strategia dominującą w porównaniu z NAT (prawdopodobieństwo opłacalności: 94,1%)</p> <p>NMB:</p> <p>CLA vs NAT: 123 048€</p>
<p><i>Djambazov</i> <i>2018</i></p>	<p><u>Kraj</u>: Bułgaria</p> <p><u>Forma publikacji</u>: abstrakt konferencyjny</p> <p><u>Wskazanie</u>: RRMS</p> <p><u>Interwencja</u>: kładrybina w tabletkach</p> <p><u>Komparator(y)</u>: alemtuzumab, fingolimod, natalizumab</p> <p><u>Typ analizy</u>: analiza koszty-efektywność</p> <p><u>Horizont czasowy</u>: dożywotni (50 lat)</p> <p><u>Modelowanie</u>: model Markowa;</p> <p><u>Perspektywa ekonomiczna</u>: płatnika publicznego (<i>Bulgarian NHIF</i>)</p> <p><u>Uwzględnione kategorie kosztów</u>: bd.</p> <p><u>Dyskontowanie</u>: 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych</p> <p><u>Dane dotyczące skuteczności</u>: bd.</p> <p><u>Użyteczności</u>: bd.</p> <p><u>Próg opłacalności</u>: bd.</p>	<p>Koszt na pacjenta:</p> <p>CLA: 127 043,43 BGN</p> <p>FIN: 178 864,84 BGN</p> <p>NAT: 145 141,36 BGN</p> <p>AELM: 129 934,24 BGN</p> <p>Oszczędności:</p> <p>CLA vs FIN: 12 805,35 BGN</p> <p>CLA vs NAT: 4 524,48 BGN</p> <p>CLA vs ALEM: 722,7 BGN</p> <p>Zysk QALY</p> <p>CLA vs FIN: +0,4</p> <p>CLA vs NAT: +0,08</p> <p>ICER:</p> <p>CLA vs ALEM: 663 03 BGN/QALY</p> <p>Wnioski: W porównaniu do fingolimodu oraz natalizumab kładrybina w tabletkach. generuje mniejsze koszty przy jednoczesnym generowaniu większej liczby QALY.</p> <p>Terapia alemtuzumabem generuje wyższe QALY (+1,09) oraz wyższy koszt leczenia w porównaniu z kładrybiną</p>

Publikacja	Metodyka	Wyniki i wnioski
<i>Espinola 2019a</i>	<p><u>Kraj</u>: Argentyna</p> <p><u>Forma publikacji</u>: abstrakt konferencyjny</p> <p><u>Wskazanie</u>: HDA RRMS</p> <p><u>Interwencja</u>: kladrybina w tabletkach</p> <p><u>Komparator(y)</u>: DMD (alemtuzumab, fumaran dimetylu, fingolimod, natalizumab, okrelizumab)</p> <p><u>Typ analizy</u>: analiza koszty-efektywność</p> <p><u>Horizont czasowy</u>: dożywotni</p> <p><u>Modelowanie</u>: model Markowa, uwzględniono 11 stanów zdrowotnych (10 stanów wg EDSS oraz zgon)</p> <p><u>Perspektywa ekonomiczna</u>: perspektywa zabezpieczenia społecznego (z ang. <i>social security perspective</i>)</p> <p><u>Uwzględnione kategorie kosztów</u>: bd.</p> <p><u>Dyskontowanie</u>: 5%</p> <p><u>Dane dotyczące skuteczności</u>: wykorzystano dane literaturowe oraz opinie ekspertów klinicznych z dziedziny neurologii (technika Delphi)</p> <p><u>Użyteczności</u>: bd.</p> <p><u>Próg opłacalności</u>: 1xPKB</p>	<p>Koszty:</p> <p>CLA: 740 055\$</p> <p>ALEM: 749 225\$</p> <p>QALY:</p> <p>CLA: 9,005QALY</p> <p>ALEM: 8,95 QALY</p> <p>Wnioski: Terapia CLA jest kosztów-efektywna w porównaniu do innych dostępnych DMD w populacji HDARRMS</p>
<i>Espinola 2019b</i>	<p><u>Kraj</u>: Chile</p> <p><u>Forma publikacji</u>: abstrakt konferencyjny</p> <p><u>Wskazanie</u>: HDA RRMS</p> <p><u>Interwencja</u>: kladrybina w tabletkach</p> <p><u>Komparator(y)</u>: alemtuzumab, natalizumab, okrelizumab</p> <p><u>Typ analizy</u>: analiza koszty-efektywność</p> <p><u>Horizont czasowy</u>: 45 lat</p> <p><u>Modelowanie</u>: model Markowa, uwzględniono 11 stanów zdrowotnych</p> <p><u>Perspektywa ekonomiczna</u>: perspektywa płatnika publicznego</p> <p><u>Uwzględnione kategorie kosztów</u>: bd.</p> <p><u>Dyskontowanie</u>: 3%</p> <p><u>Dane dotyczące skuteczności</u>: zaczerpnięto z opublikowanej metaanalizy danych</p> <p><u>Użyteczności</u>: zaczerpnięte z literatury</p> <p><u>Próg opłacalności</u>: 3xPKB</p>	<p>Wnioski:</p> <p>Terapia CLA charakteryzuje się najwyższym efektem zdrowotnym (11,39 QALY).</p> <p>Terapia natalizumabem jest tańsza i mniej efektywna.</p> <p>Terapia okrelizumabem została zdominowana przez terapię CLA (pomimo konserwatywnego założenia o takiej samej skuteczności).</p> <p>ICER dla porównania CLA z natalizumabem wyniósł 25 253 430\$ (czyli pomiędzy 2 a 3 PKB).</p> <p>ICER dla porównania alemtuzumabu z CLA przewyższył 3PKB.</p>
<i>Gaitova 2020</i>	<p><u>Kraj</u>: Kazachstan</p> <p><u>Forma publikacji</u>: abstrakt konferencyjny</p> <p><u>Wskazanie</u>: HDA RRMS</p> <p><u>Interwencja</u>: kladrybina w tabletkach</p> <p><u>Komparator(y)</u>: natalizumab</p> <p><u>Typ analizy</u>: analiza koszty-efektywność</p> <p><u>Horizont czasowy</u>: bd.</p> <p><u>Modelowanie</u>: model Markowa, uwzględniono 11 stanów zdrowotnych (10 stanów zdrowotnych wg EDSS oraz zgon)</p> <p><u>Perspektywa ekonomiczna</u>: perspektywa płatnika publicznego</p>	<p>Koszt na pacjenta:</p> <p>CLA: 24 380 274 KZT</p> <p>NAT: 23 424 316 KZT</p> <p>QALY:</p> <p>CLA: 3,20 QALY</p> <p>NAT: 3,13 QALY</p> <p>ICER: 15 591 777 KZT/QALY</p>

Publikacja	Metodyka	Wyniki i wnioski
	<p><u>Uwzględnione kategorie kosztów</u>: bd.</p> <p><u>Dyskontowanie</u>: bd.</p> <p><u>Dane dotyczące skuteczności</u>: zaczerpnięto z porównania pośredniego, roczny wskaźnik nawrotów i prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych uzyskano z literatury</p> <p><u>Użyteczności</u>: zaczerpnięte z literatury</p> <p><u>Próg opłacalności</u>: 3xPKB</p>	<p>Wnioski: Terapia kładrybiną nie jest opłacalna w Kazachstanie – ICER przewyższa próg opłacalności wynoszący 3x PKB/QALY.</p>
<p><i>Harty 2018</i></p>	<p><u>Kraj</u>: Wielka Brytania</p> <p><u>Forma publikacji</u>: abstrakt konferencyjny</p> <p><u>Wskazanie</u>: HDA RRMS</p> <p><u>Interwencja</u>: kładrybina w tabletkach</p> <p><u>Komparator(y)</u>: alemtuzumab, fingolimod, natalizumab</p> <p><u>Typ analizy</u>: analiza minimalizacji kosztów</p> <p><u>Horyzont czasowy</u>: 50 lat</p> <p><u>Modelowanie</u>: zaadaptowano model <i>Hettle 2018</i>, zaczerpnięto z modelu HR dla 1CDP, ARR</p> <p><u>Perspektywa ekonomiczna</u>: perspektywa płatnika publicznego (NHS)</p> <p><u>Uwzględnione kategorie kosztów</u>: bd.</p> <p><u>Dyskontowanie</u>: 3,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych</p> <p><u>Dane dotyczące skuteczności</u>: Bezpieczeństwo terapii zaczerpnięto z badań klinicznych.</p> <p><u>Użyteczności</u>: bd.</p> <p><u>Próg opłacalności</u>: bd.</p>	<p>Oszczędności:</p> <p>CLA vs ALEM: 8 453€</p> <p>CLA vs FIN: 199 635€</p> <p>CLA vs NAT: 134 430€</p> <p>Różnice QALY:</p> <p>CLA vs ALEM: 0,007</p> <p>CLA vs FIN: -0,004</p> <p>CLA vs NAT: -0,003</p> <p>Wnioski: Niewielki różnice w QALY wynikają z różnic związanych z AEs. Terapia kładrybiną generuje oszczędności, szczególnie w porównaniu z ciągłymi terapiami fingolimodem i natalizumabem.</p>
<p><i>Lasalvia 2019</i></p>	<p><u>Kraj</u>: Kolumbia</p> <p><u>Forma publikacji</u>: abstrakt konferencyjny</p> <p><u>Wskazanie</u>: HDA RRMS</p> <p><u>Interwencja</u>: kładrybina w tabletkach</p> <p><u>Komparator(y)</u>: fingolimod, natalizumab, alemtuzumab, okrelizumab</p> <p><u>Typ analizy</u>: analiza kosztów-efektywności</p> <p><u>Horyzont czasowy</u>: 20 lat</p> <p><u>Modelowanie</u>: model Markowa, uwzględniono 11 stanów zdrowotnych (10 stanów zdrowotnych wg EDSS oraz zgon)</p> <p><u>Perspektywa ekonomiczna</u>: perspektywa płatnika publicznego</p> <p><u>Uwzględnione kategorie kosztów</u>: bezpośrednie koszty związane z leczeniem (koszty podania leku, monitorowania, leczenia AEs, nawrotów) wg stanu EDSS</p> <p><u>Dyskontowanie</u>: 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych</p> <p><u>Dane dotyczące skuteczności</u>: zaczerpnięto z metaanalizy sieciowej</p> <p><u>Użyteczności</u>: bd.</p> <p><u>Próg opłacalności</u>: bd.</p>	<p>Wnioski: Terapia kładrybiną w tabletkach jest kosztowo efektywna w porównaniu do alemtuzumabu, natalizumab i fingolimodu w populacji HDA RRMS w Kolumbii z perspektywy płatnika publicznego.</p>
<p><i>Mankinen 2020</i></p>	<p><u>Kraj</u>: Finlandia</p>	<p>Oszczędności w przeliczeniu na pacjenta:</p> <p>CLA vs FIN: 16 424€</p>

Publikacja	Metodyka	Wyniki i wnioski
	<p><u>Forma publikacji:</u> artykuł (pełna publikacja) w czasopiśmie specjalistycznym</p> <p><u>Wskazanie:</u> HDA RRMS</p> <p><u>Interwencja:</u> kladrybina w tabletkach</p> <p><u>Komparator(y):</u> fingolimod, natalizumab, terapia mieszana (fingolimod 80% użycia, natalizumab 20% użycia)</p> <p><u>Typ analizy:</u> analiza kosztów</p> <p><u>Horizont czasowy:</u> 4 lata</p> <p><u>Modelowanie:</u> modelowanie kosztów leczenia 280 chorych z wykorzystaniem R</p> <p><u>Perspektywa ekonomiczna:</u> perspektywa społeczna</p> <p><u>Uwzględnione kategorie kosztów:</u> skryning, nabycie leku, podanie leku, monitorowanie, leczenia AEs, podróże związane z terapią, produktywność</p> <p><u>Dyskontowanie:</u> nie dyskontowano</p> <p><u>Dane dotyczące skuteczności:</u> bd.</p> <p><u>Użyteczności:</u> bd.</p> <p><u>Próg opłacalności:</u> bd.</p>	<p>CLA vs NAT: 58 035€</p> <p>CLA vs FIN/NAT: 24 746€</p> <p>Wnioski:</p> <p>Na podstawie przeprowadzonej analizy terapia kladrybiną wiąże się z niższymi łącznymi kosztami w przeliczeniu na pacjenta w porównaniu do terapii fingolimodem, natalizumabem lub terapii mieszanej fingolimodem i natalizumabem w Finlandii.</p>
<i>Metni 2019</i>	<p><u>Kraj:</u> Liban</p> <p><u>Forma publikacji:</u> abstrakt konferencyjny</p> <p><u>Wskazanie:</u> HDA RMS</p> <p><u>Interwencja:</u> kladrybina w tabletkach</p> <p><u>Komparator(y):</u> alemtuzumab, fingolimod, natalizumab</p> <p><u>Typ analizy:</u> analiza kosztów użyteczności</p> <p><u>Horizont czasowy:</u> bd.</p> <p><u>Modelowanie:</u> bd.</p> <p><u>Perspektywa ekonomiczna:</u> perspektywa płatnika publicznego (Lebanese National Social Security Fund)</p> <p><u>Uwzględnione kategorie kosztów:</u> nabycie leku, podanie leku, monitorowanie,</p> <p><u>Dyskontowanie:</u> bd.</p> <p><u>Dane dotyczące skuteczności:</u> Dane literaturowe, eksperci kliniczni</p> <p><u>Użyteczności:</u> bd.</p> <p><u>Próg opłacalności:</u> 22 000\$/QALY</p>	<p>Wnioski: Kladrybina w tabletkach jest dominującą technologią medyczną, tj. generuje mniejsze koszty przy jednoczesnym generowaniu większej liczby lat życia skorygowanych o jakość w porównaniu z alemtuzumabem, fingolimodem oraz natalizumabem</p>
<i>Michels 2019</i>	<p><u>Kraj:</u> Holandia</p> <p><u>Forma publikacji:</u> artykuł (pełna publikacja) w czasopiśmie specjalistycznym</p> <p><u>Wskazanie:</u> HDA RRMS, RES MS</p> <p><u>Interwencja:</u> kladrybina w tabletkach</p> <p><u>Komparator(y):</u> w populacji HDA- alemtuzumab, fingolimod; w populacji RES- natalizumab</p> <p><u>Typ analizy:</u> analiza kosztów efektywności</p> <p><u>Horizont czasowy:</u> 50 lat</p> <p><u>Modelowanie:</u> model Markowa</p> <p><u>Perspektywa ekonomiczna:</u> społeczna</p>	<p><u>Populacja HDA:</u></p> <p>Koszty terapii:</p> <p>CLA: 1 365 355€</p> <p>ALEM: 1 371 105€</p> <p>FIN: 1 467 052€</p> <p>Oszczędności:</p> <p>CLA vs ALEM: 5 939€</p> <p>CLA vs FIN: 101 887€</p> <p>QALY:</p> <p>CLA: 9,318</p>

Publikacja	Metodyka	Wyniki i wnioski
	<p><u>Uwzględnione kategorie kosztów:</u> nabycie leku, podanie leku, monitorowanie, koszty związane ze stanami EDSS (bezpośrednie medyczne, bezpośrednie niemedyce, pośrednie niemedyce)</p> <p><u>Dyskontowanie:</u> 4% koszty oraz 1,5% efekty zdrowotne</p> <p><u>Dane dotyczące skuteczności:</u> badanie CLARITY, opinie ekspertów klinicznych, dane z rejestru <i>British Columbia Multiple Sclerosis</i>, dane literaturowe</p> <p><u>Użyteczności:</u> badanie CLARITY</p> <p><u>Próg opłacalności:</u> 50 000€/QALY</p>	<p>ALEM: 9,219</p> <p>FIN: 8,333</p> <p>Zysk QALY:</p> <p>CLA vs ALEM: 0,099</p> <p>CLA vs FIN: 0,985</p> <p>Wnioski: Terapia kladrybiną w tabletkach jest dominująca (vs, alemtuzumab oraz fingolimod) w populacji HDA.</p>
		<p><u>Populacja RES:</u></p> <p>Koszty terapii:</p> <p>CLA: 1 436 038€</p> <p>NAT: 1 527 896</p> <p>Oszczędności:</p> <p>CLA vs NAT: 91 858€</p> <p>QALY:</p> <p>CLA: 9,417</p> <p>NAT: 8,794</p> <p>Zysk QALY:</p> <p>CLA vs NAT: 0,623</p> <p>Wnioski: Terapia kladrybiną w tabletkach jest dominująca (vs natalizumab) w populacji RES.</p>
Pinheiro 2018, Pinheiro 2020	<p><u>Kraj:</u> Portugalia</p> <p><u>Forma publikacji:</u> artykuł (pełna publikacja) w czasopiśmie specjalistycznym, abstrakt konferencyjny</p> <p><u>Wskazanie:</u> HDA RRMS</p> <p><u>Interwencja:</u> kladrybina w tabletkach</p> <p><u>Komparator(y):</u> fingolimod</p> <p><u>Typ analizy:</u> analiza kosztów efektywności</p> <p><u>Horizont czasowy:</u> 50 lat</p> <p><u>Modelowanie:</u> model Markowa (21 stanów: 10 EDSS dla RRMS, 10EDSS dla SPMS, zgon)</p> <p><u>Perspektywa ekonomiczna:</u> płatnika publicznego</p> <p><u>Uwzględnione kategorie kosztów:</u> nabycie leku, podanie leku, monitorowanie, EDSS, nawrót, leczenie ratunkowe, koszty związane z AEs)</p> <p><u>Dyskontowanie:</u> 5% koszty oraz efekty zdrowotne</p> <p><u>Dane dotyczące skuteczności:</u> badanie kliniczne CLARITY, metaanaliza, rejestr <i>British Columbia Multiple Sclerosis</i></p> <p><u>Użyteczności:</u> badanie UK-MS oraz dane literaturowe</p> <p><u>Próg opłacalności:</u> bd.</p>	<p>QALY:</p> <p>CLA: 3,42</p> <p>FIN: 2,58</p> <p>Zysk QALY:</p> <p>CLA vs FIN: 0,85</p> <p>Koszty:</p> <p>CLA: 190 076€</p> <p>FIN: 216 012€</p> <p>Oszczędności:</p> <p>CLA vs FIN: 25 935€</p> <p>ICER: 30 651 €/QALY</p> <p>Wnioski: Leczenie HAD RRMSA kladrybiną w tabletkach jest mniej kosztowne i bardziej efektywne niż terapia fingolimodem.</p>
Trillo 2018	<p><u>Kraj:</u> Hiszpania</p> <p><u>Forma publikacji:</u> abstrakt konferencyjny</p> <p><u>Wskazanie:</u> HDA RMS</p>	<p>Wnioski: Kladrybina w tabletkach jest dominującą technologią medyczną, tj. generuje mniejsze koszty przy jednoczesnym</p>

Publikacja	Metodyka	Wyniki i wnioski
	<u>Interwencja</u> : kladrybina w tabletkach <u>Komparator(y)</u> : fingolimod <u>Typ analizy</u> : analiza kosztów efektywności <u>Horyzont czasowy</u> : bd. <u>Modelowanie</u> : model Markowa (11 stanów: 10 EDSS, zgon) <u>Perspektywa ekonomiczna</u> : płatnika publicznego <u>Uwzględnione kategorie kosztów</u> : bd. <u>Dyskontowanie</u> : bd. <u>Dane dotyczące skuteczności</u> : Rejestr pacjentów, metaanaliza, dane literaturowe <u>Użyteczności</u> : badania CLARITY oraz dane literaturowe <u>Próg opłacalności</u> : bd.	generowaniu większej liczby lat życia skorygowanych o jakość
Zięba 2020	<u>Kraj</u> : Polska <u>Forma publikacji</u> : abstrakt konferencyjny <u>Wskazanie</u> : HDA RRMS <u>Interwencja</u> : kladrybina w tabletkach (Mavenclad) <u>Komparator(y)</u> : pierwsza linia leczenia- interferon beta 1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, fumaran dimetylu, octan glatirameru, teryflunomid <u>Typ analizy</u> : analiza kosztów efektywności <u>Horyzont czasowy</u> : dożywotni <u>Modelowanie</u> : model Markowa, cykle 12 miesięczne (stany zdrowia: progresja, remisja, EDSS, nawrót, zgon) <u>Perspektywa ekonomiczna</u> : płatnika publicznego <u>Uwzględnione kategorie kosztów</u> : bezpośrednie koszty medyczne <u>Dyskontowanie</u> : bd. <u>Dane dotyczące skuteczności</u> : Badanie CLARITY, badania kliniczne dotyczące komparatorów. <u>Użyteczności</u> : dane literaturowe <u>Próg opłacalności</u> : 147 024 zł/QALY	Terapia kladrybiną jest kosztowo efektywna w porównaniu z większością komparatorów (ICUR w odniesieniu do progu opłacalności wyniósł od -14,6% do +0,9%). Wyłącznie dla porównania kladrybiny z glatiramerem oraz peginterferonem beta-1a wartość wskaźnika ICUR była powyżej przyjętego progu opłacalności (< 1%)

NMB: net monetary benefit

W większości zidentyfikowanych badań ekonomicznych kladrybina była kosztowo-efektywną strategią leczenia: dominującą względem natalizumabu (Ayati 2019, Ayati 2020, Hettle 2018, de Francesco 2018, Djambazov 2018, Espinola 2019b, Harty 2018, Lasalvia 2019, Michels 2019), alemtuzumabu (Hettle 2018, de Francesco 2018, Djambazov 2018, Espinola 2019a, Espinola 2019b, Lasalvia 2019, Metni 2019, Metni 2019, Michels 2019), fingolimodu (de Francesco 2018, Djambazov 2018, Harty 2018, Lasalvia 2019, Metni 2019, Michels 2019, Pinheiro 2018, Pinheiro 2020, Trillo 2018) oraz okrelizumabu (Espinola 2019b, Lasalvia 2019) lub tańszą od terapii fingolimodem oraz natalizumabem (Mankinen 2020).

4.4 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, NICE 2019*);
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (*PBAC 2011, PBAC 2017, PBAC 2018*)
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (*CADTH 2018*)
- National Centre for Pharmacoeconomics (*NCPE 2018*).

W poniższej Tabeli 10. zaprezentowano wyniki analiz ekonomicznych opublikowanych na stronach zagranicznych agencji oceny technologii medycznych.

Tabela 10. 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, NICE 2019</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 MAVENCLAD®; wnioskodawca Merck Serono)</p> <p>Komparator(y): RES: alemtuzumab, daklizumab, natalizumab SOT: alemtuzumab, daklizumab, fingolimod</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) oraz PSS (Personal Social Services; perspektywa społeczna)</p> <p>Dyskontowanie: 3,5% dla kosztów i wyników zdrowotnych</p>	<p>Uwzględnione kategorie kosztów:</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>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>Użyteczności stanów zdrowia pochodziły z badania CLARITY oraz opublikowanych analiz.</p>	<p><u>Analiza wnioskodawcy:</u></p> <p>Wyniki w populacji RES:</p> <p>Kladrybina w tabletkach: £480 441 22,176 LYG; 8,098 QALY</p> <p>Alemtuzumab: £499 575 22,176 LYG; 7,916 QALY</p> <p>Daklizumab: £569 623 22,176 LYG; 7,174 QALY</p> <p>Natalizumab £611 117 22,176 LYG; 7,586 QALY</p> <p>Wyniki w populacji SOT:</p> <p>Kladrybina w tabletkach: £467 361 21,318 LYG; 7,570 QALY</p> <p>Alemtuzumab: £484 910 21,318 LYG; 7,417 QALY</p> <p>Daklizumab: £533 758 21,318 LYG; 7,022 QALY</p> <p>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>

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><u>Analiza ERG:</u></p> <p>Wyniki w populacji RES:</p> <p>Kladrybina w tabletkach £346 045; 8,227 QALY</p> <p>Alemtuzumab: £307 622; 9,768 QALY</p> <p>Daklizumab: £433 611; 9,589 QALY</p> <p>Natalizumab £479 799; 9,877QALY</p> <p>ICER:</p> <p>CLA vs ALEM: CLA dominuje</p> <p>CLA vs NAT: 81 050£/QALY</p> <p>CLA vs DAK: 64 269£/QALY</p>
SMC 2018	<p>Kraj: Szkocja</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):</p> <p>RES: alemtuzumab, daklizumab, natalizumab, fingolimod</p> <p>SOT: alemtuzumab, daklizumab, fingolimod</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)</p>	<p>Uwzględnione kategorie kosztów:</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>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>Użyteczności stanów zdrowia pochodziły z badania <i>CLARITY</i> oraz opublikowanych analiz.</p>	<p>Wyniki kladrybiny w tabletkach w populacji RES względem komparatorów:</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>

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>oraz stanowi „zgon”. Przepływ 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: brak danych</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>
PBAC 2011	<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): natalizumab, interferon beta</p> <p>Typ analizy: analiza koszty-żyteczność</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>	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 większej liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY).</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>Perspektywa ekonomiczna: brak danych</p> <p>Dyskontowanie: brak danych</p>			
<i>PBAC 2017, PBAC 2018</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 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 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>	<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>	<p>Brak danych</p>
<i>NCPE 2018</i>	<p>Kraj: Irlandia</p> <p>Forma publikacji: ocena raportu HTA, złożonego w ramach wniosku o objęcie refundacją</p> <p>Wskazanie: RRMS</p>	<p>Uwzględnione kategorie kosztów:</p> <p>Leki (kladrybina w tabletkach, fingolimod, alemtuzumab, natalizumab);</p> <p>Koszty podania leków;</p>	<p>Użyteczności zostały zaczerpnięte z badania CL:ARITY oraz CLARITY-EXT</p>	<p>Oszczędności:</p> <p>Od 60 604€ (CLA vs ALEM) do 176 902€ (CLA vs NAT)</p> <p>Zysk QALY: od 0,963 (CLA vs ALEM) do 1,664 (CLA vs FIN)</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>Interwencja: kladrybina w tabletkach (produkt leczniczy MAVENCLAD®; wnioskodawca Merck Serono)</p> <p>Komparator(y): alemtuzumab, natalizumab, fingolimod</p> <p>Typ analizy: analiza kosztów-efektywności</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). W trakcie rocznego cyklu pacjenci mogą znaleźć się w jednym ze stanów : progresja, poprawa stanu niepełnosprawności, brak zmian, zgon. W każdym cyklu może wystąpić również jeden lub więcej ostrych nawrotów. Przepływ pomiędzy stanami modelu zależy od skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa.</p> <p>Perspektywa ekonomiczna: płatnika publicznego</p> <p>Dyskontowanie: brak danych</p>	<p>Monitorowanie przebiegu choroby;</p> <p>Bezpośrednie koszty medyczne oraz niemedyczne związane z EDSS;</p> <p>Koszty nawrotów;</p> <p>Koszty AEs.</p>		<p>Kladrybina w tabletkach jest dominującą technologią medyczną, tj. generuje mniejsze koszty przy jednoczesnym generowaniu większej liczby lat życia skorygowanych o jakość</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
CADTH 2018	<p>Kraj: Kanada</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®)</p> <p>Komparator(y): populacje wcześniej leczona DMT (<i>pre-treated</i>)- fingolimod; populacja HDA – fingolimod, natalizumab, daklizumab, alemtuzumab</p> <p>Typ analizy: analiza kosztów użyteczności</p> <p>Horyzont czasowy: 25 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).</p> <p>Pacjenci RRMS wchodzą do modelu w stanie EDSS od 0 do 6 w oparciu o charakterystykę populacji z badania CLARITY. Wyjściowy udział EDSS różni się w zależności od rozważanej populacji. W każdym cyklu pacjenci mogą przechodzić między stanami wg EDSS lub przejść w stan „zgon”. Przyjęto, że pacjenci, którzy osiągnęli wynik w skali EDSS 7 lub więcej podczas leczenia DMT przerwą leczenie. Po zaprzestaniu leczenia DMT pacjenci zostają przetrączeni na terapię BSC (naturalny przebieg choroby). Czas trwania leczenia alemtuzumabem lub kladrybiną ograniczono do dwóch lat, założono, że niewielki odsetek pacjentów może wznowić terapię.</p> <p>Prawdopodobieństwo zgonu w populacji MS zostało przyjęte z populacji ogólnej skorygowanej podwyższoną śmiertelnością z populacji RRMS.</p> <p>Perspektywa ekonomiczna: płatnika publicznego</p>	<p>Koszty leczenia MS zaczerpnięto z kanadyjskiego opracowania <i>Karampampa 2012</i> i zaktualizowano na 2017 rok. Uwzględniono koszty leków, podania oraz leczenia AEs.</p>	<p>Dane dotyczące naturalnego przebiegu choroby zaczerpnięto z bazy danych British Columbia.</p> <p>Dane dotyczące skuteczności leczenia DMS przyjęto na podstawie badań klinicznych (dane pochodziły z metaanalizy sieciowej przeprowadzonej przez wnioskodawcę w ramach analizy klinicznej).</p> <p>Prawdopodobieństwo zgonu zostało zaczerpnięte z populacji ogólnej i skorygowane podwyższonym ryzykiem śmiertelności u pacjentów z MS.</p> <p>Użyteczności zaczerpnięto z badania <i>Tappenden 2009</i>.</p>	<p><u>Analiza wnioskodawcy</u></p> <p><u>Populacja <i>pre-treated</i>:</u></p> <p>Porównanie FIN vs CLA</p> <p>Koszty całkowite:</p> <p>FIN: 349 193\$</p> <p>CLA: 240 460\$</p> <p>Oszczędności: CLA vs FIN: 108 733\$</p> <p>QALY:</p> <p>FIN: 9,293</p> <p>CLA: 10,256</p> <p>Zysk QALY: CLA vs FIN: 0,963</p> <p><u>Populacja HDA:</u></p> <p>Porównanie CLA vs ALEM:</p> <p>Koszty całkowite:</p> <p>ALEM: 277 620\$</p> <p>CLA: 240 591\$</p> <p>Oszczędności: CLA vs ALEM: 37 030\$</p> <p>QALY:</p> <p>ALEM: 9,95</p> <p>CLA: 11,298</p> <p>Zysk QALY: ALEM vs CLA: 1,345</p> <p>Porównanie CLA vs NAT vs FIN</p> <p>Koszty całkowite:</p> <p>FIN: 344 120\$</p> <p>NAT: 494 062\$</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
	Dyskontowanie: 1,5%			CLA: 240 551\$ Oszczędności: CLA vs FIN: 102 569\$\$ CLA vs NAT: 252 511\$ QALY: FIN: 8,274 NAT: 8,447 CLA: 10,662 Zysk QALY CLA vs FIN: 2,388 CLA vs NAT: 2,215 Wnioski: Kładrybina w tabletkach jest dominującą technologią medyczną, tj. generuje mniejsze koszty przy jednoczesnym generowaniu większej liczby lat życia skorygowanych o jakość <u>Analiza CADTH:</u> <u>Populacja RRMS</u>

Publikacja	Metodyka	Dane kosztowe	Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	Wyniki i wnioski
				<p>Łączne koszty: FIN: 206 294\$ ALEM: 253 396\$ CLA: 223 833\$ NAT: 270 843</p> <p>QALY: FIN: 7,40 ALEM: 7,83 CLA: 7,53 NAT: 7,59</p> <p>ICER ALEM vs FIN: 110 715\$/QALY CLA vs FIN: 131 055 \$/QALY NAT vs FIN: 336 488 \$/QALY</p> <p>Wnioski: Kladrybina w tabletkach jest zdominowaną technologią medyczną, tj. generuje wyższe koszty przy jednoczesnym generowaniu mniejszej liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY).</p> <p><u>Populacja pre-treated:</u> Łączne koszty: FIN: 215 510\$ ALEM: 263 333\$ CLA: 232 835\$ NAT: 280 410\$</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>QALY: FIN: 7,45 ALEM: 7,43 CLA: 7,44 NAT: 7,45</p> <p>Wnioski: W populacji <i>pre-treated</i> fingolimod jest dominującą technologią medyczną, tj. generuje mniejsze koszty przy jednoczesnym generowaniu większej liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY).</p> <p><u>Populacja HDA:</u> Łączne koszty: FIN: 220 939\$ ALEM: 268 631\$ CLA: 238 102\$ NAT: 286 334\$</p> <p>QALY: FIN: 6,71 ALEM: 6,70 CLA: 6,70 NAT: 6,71</p> <p>Wnioski: w Populacji <i>HDA</i> fingolimod jest dominującą technologią medyczną, tj. generuje mniejsze koszty przy jednoczesnym generowaniu większej</p>

Publikacja	Metodyka	Dane kosztowe	Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	Wyniki i wnioski
------------	----------	---------------	--	------------------

liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

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

Wyniki analiz ekonomicznych przedstawione w ramach rekomendacji agencji zagranicznych wskazują na opłacalność stosowania produktu *MAVENCLAD*[®]. W analizach wnioskodawców ocenianych przez NICE oraz SMC, kladrybina 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 (*NICE 2017, NICE 2018, SMC 2018*). Podobnie, w populacji chorych na RRMS kladrybina w tabletkach okazała się dominująca nad natalizumabem w analizie australijskiej (*PBAC 2011*) oraz alemtuzumabem, natalizumabem oraz fingolimodem w analizie z Irlandii (*NCPE 2018*).

5 Analiza użyteczności kosztów

W ramach CUA kladrybinę w tabletkach porównywano z lekami modyfikującymi przebieg choroby stosowanymi w programie B.29 jako leki pierwszej linii 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[®] 2021*) różnice między kladrybiną w tabletkach a technologiami opcjonalnymi.

5.1 Metodyka analizy użyteczności 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*[®], kladrybina w tabletkach);

- Analizy klinicznej, w ramach której porównano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania kladrybiny w tabletkach oraz technologii opcjonalnych – interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, peginterferonu beta-1a, fumaranu dimetylu, octan glatirameru i teryflunomidu (AKL MAVENCLAD® 2021).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu globalnego wnioskodawcy, ocenianego wcześniej m.in. przez NICE, na podstawie którego wydano pozytywną rekomendację dotyczącą stosowania kladrybiny w tabletkach w Anglii i Walii (TA493). Adaptowany model został również pozytywnie zweryfikowany przez AOTMiT w ramach oceny poprzedniego wniosku refundacyjnego dla produktu Mavenclad w analogicznym wskazaniu (AWA-OT-4331-17/2018).

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 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 08/01/2021).

5.1.2 Technika analityczna

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 08/01/2021) 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 (kladrybina 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 progami 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 155 514 zł (obliczone jako: $3 \times 51\,838$ zł; AOTMiT 21/10/2020).

5.1.3 Struktura modelu ekonomicznego

Model farmakoekonomiczny został skonstruowany w skoroszycie 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 11).

Tabela 11. 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
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

Punkty	Ocena niesprawności
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

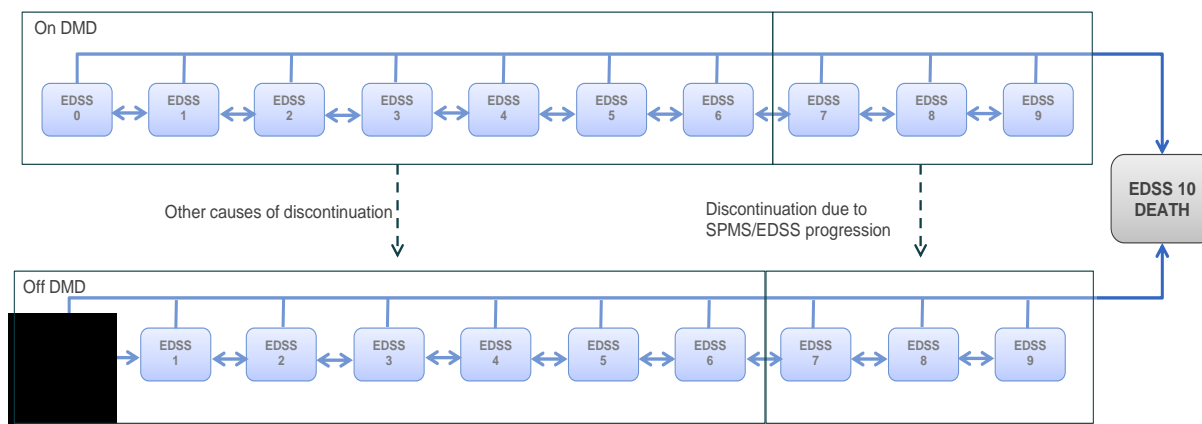
Podstawowa struktura modelu ekonomicznego obejmowała 11 stanów:

- 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 3 przedstawia możliwe przechodzenie pomiędzy stanami; możliwe jest przechodzenie jedynie w kierunkach wyznaczonych strzałkami.

Wykres 3. 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 kladrybiny w tabletkach (*AKL MAVENCLAD® 2021*). 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 5.1.8.2.3.

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 5.1.8.2.4.

Koszty bezpośrednie – koszty nabycia i podania leków, koszty zdarzeń niepożądanych, koszty rzutów choroby oraz koszty (w tym leczenia objawowego) zależne od stopnia niepełnosprawności (EDSS) obliczano 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 5.1.9.6.

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 5.1.9.

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® 2021).

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 kladrybiny 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 osiągniany w pierwszym cyklu modelu ulega zmniejszeniu w kolejnych latach (szczegóły przedstawiono w Rozdziale 5.1.8.3.1.3). 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.

5.1.4 Perspektywa analizy

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 08/01/2021) 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.

5.1.5 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 08/01/2021) oraz wytycznymi AOTMiT 2016. Wpływ założenia dotyczącego długości horyzontu czasowego przetestowano w ramach analizy wrażliwości.

5.1.6 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).

5.1.7 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).

5.1.8 Parametry modelu (dane wejściowe do modelu)

5.1.8.1 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 12).

Tabela 12. 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%

Charakterystyka	Wartość
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*.

jest zbliżona do badania *CLARITY* (69,2 kg). Wariant analizy z założeniem masy ciała przeciętnego polskiego pacjenta testowano w ramach analizy wrażliwości.

5.1.8.2 Model referencyjny (naturalna progresja choroby)

5.1.8.2.1 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 7.9.

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 5.1.8.2.3) 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 każdym 5 latach. Artykuł przedstawia również tę zależność względem wieku zachorowania na stwardnienie rozsiane, patrz Tabela 13 poniżej.

Tabela 13. 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.

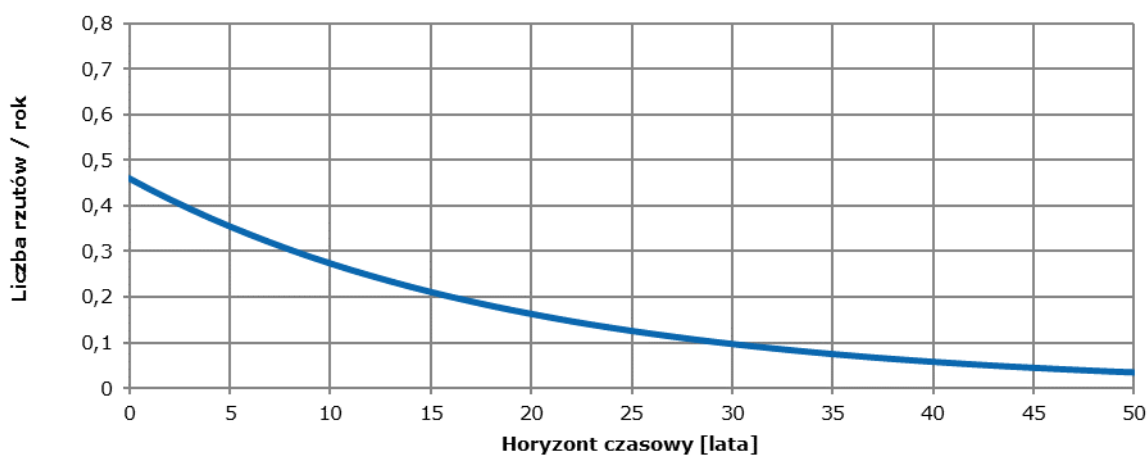
Roczna częstość rzutów choroby jest wyliczana z równania rekurencyjnego:

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

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 nieleczzonej.

Wykres 4. 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 wymnażana 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 14.

Tabela 14. 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

Stan EDSS	Roczna częstość rzutów	Błąd standardowy (założenie: 30% średniej)
3	0,596	0,179
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.

5.1.8.2.2 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 kladrybinę był krótszy niż u tych, którym podano placebo.

Tabela 15. Czas trwania zdarzeń związanych z rzutami choroby w badaniu *CLARITY*

Zdarzenie	Placebo, N=437	Kladrybina 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

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

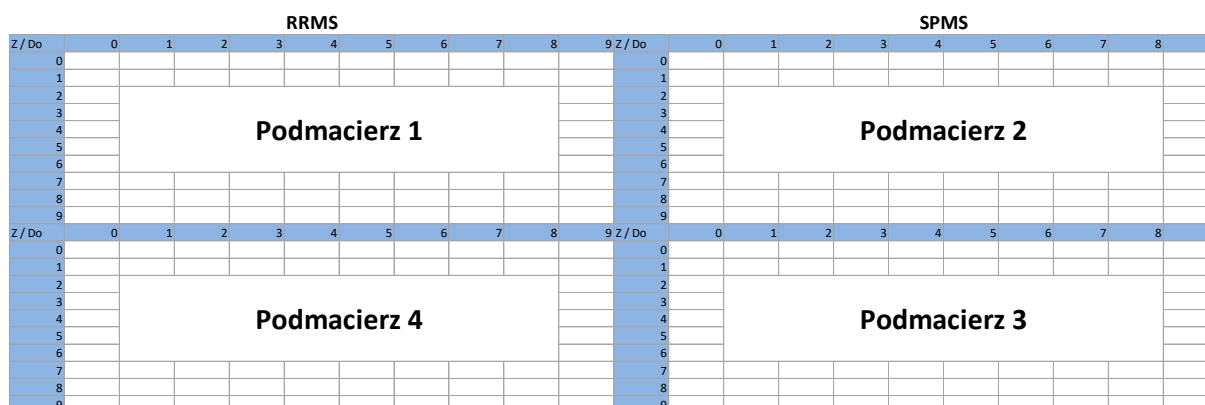
Wpływ rzutów choroby na stany użyteczności pacjentów są przedstawione w rozdziale 5.1.9.

5.1.8.2.3 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 wariancie 11-stanowym (użytym w analizie podstawowej) macierz jest rozmiarów 10x10, zaś w wariancie 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 wariancie 11-stanowym używana jest jedynie pierwsza podmacierz, która zawiera prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy wszystkimi 10 stanami EDSS w kohorcie pacjentów z RRMS.

W wariancie 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 16. opisuje dokładniej wymienione źródła.

Tabela 16. 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 nieleczeni 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
<i>Gani 2007</i>	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).

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

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

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

Konsultanci naukowi (*Scientific Advisory Group*) związani z brytyjskim programem *Risk Sharing Scheme for Disease Modifying Therapies in Multiple Sclerosis*¹ przeprowadzili przegląd i ekspertyzę dostępnych 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 7.10.

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

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

używana macierz odpowiadająca grupie ≥ 28 lat w momencie rozpoczęcia leczenia, którą przedstawia Tabela 17.

Tabela 17. 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
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 szansę 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*.

5.1.8.2.4 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 2019*),
- W celu uwzględnienia wpływu stwardnienia rozsianego na przeżycie całkowite, roczne ryzyka zgonu w populacji ogólnej wymnożono przez standaryzowany wskaźnik umieralności (SMR) dla stwardniania 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 niepełnosprawności 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 23).

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

Naturalna śmiertelność według tablic GUS 2019

Tabela 18 prezentuje dane dotyczące śmiertelności w populacji ogólnej dla Polski, zaczerpnięte z tablic trwania życia GUS za 2019 rok.

Tabela 18. Prawdopodobieństwa roczne zgonu na poziomie populacji ogólnej Polski w zależności od wieku i płci (GUS 2019).

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
18	0,000600	0,000230	46	0,004300	0,001610	74	0,043130	0,023120
19	0,000700	0,000240	47	0,004750	0,001800	75	0,046290	0,025370
20	0,000770	0,000230	48	0,005260	0,002000	76	0,049800	0,027760
21	0,000820	0,000230	49	0,005810	0,002200	77	0,053710	0,030370
22	0,000860	0,000230	50	0,006390	0,002410	78	0,058130	0,033380
23	0,000900	0,000230	51	0,007010	0,002640	79	0,063310	0,037100
24	0,000950	0,000240	52	0,007680	0,002880	80	0,069460	0,041860
25	0,001000	0,000250	53	0,008400	0,003170	81	0,076740	0,047940
26	0,001040	0,000250	54	0,009210	0,003500	82	0,085410	0,055640
27	0,001090	0,000260	55	0,010130	0,003890	83	0,095060	0,064630
28	0,001150	0,000280	56	0,011170	0,004340	84	0,105150	0,074410
29	0,001230	0,000300	57	0,012310	0,004850	85	0,115280	0,084530
30	0,001320	0,000320	58	0,013530	0,005430	86	0,125170	0,094710
31	0,001420	0,000350	59	0,014800	0,006060	87	0,135010	0,104970
32	0,001520	0,000380	60	0,016130	0,006720	88	0,145210	0,115630
33	0,001610	0,000410	61	0,017540	0,007390	89	0,156240	0,127110
34	0,001700	0,000450	62	0,019070	0,008080	90	0,168380	0,139620
35	0,001790	0,000500	63	0,020750	0,008800	91	0,182170	0,153860
36	0,001890	0,000550	64	0,022550	0,009580	92	0,196810	0,169070
37	0,002010	0,000600	65	0,024410	0,010440	93	0,212300	0,185280
38	0,002140	0,000660	66	0,026250	0,011370	94	0,228640	0,202470
39	0,002290	0,000730	67	0,028040	0,012390	95	0,245820	0,220650
40	0,002470	0,000800	68	0,029780	0,013490	96	0,263840	0,239790
41	0,002680	0,000890	69	0,031550	0,014690	97	0,282670	0,259880
42	0,002930	0,001000	70	0,033420	0,016030	98	0,302290	0,280880
43	0,003210	0,001130	71	0,035480	0,017520	99	0,322670	0,302760
44	0,003530	0,001270	72	0,037780	0,019210	100	0,343770	0,325460
45	0,003890	0,001440	73	0,040290	0,021050			

W każdym cyklu modelu, prawdopodobieństwa te uśredniono wg oczekiwanego rozkładu płci w kolejnych latach, przyjmując wyjściowo strukturę płci w badaniu CLARITY (zob. Rozdział 5.1.8.1)

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 19

Tabela 19. 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)

Badanie	Lata trwania badania	Kraj	Liczba pacjentów w (n)	Liczba osobo-lat obserwacji	Liczba zgonów	CMR (95% CI)	SMR (95% CI)
<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:

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

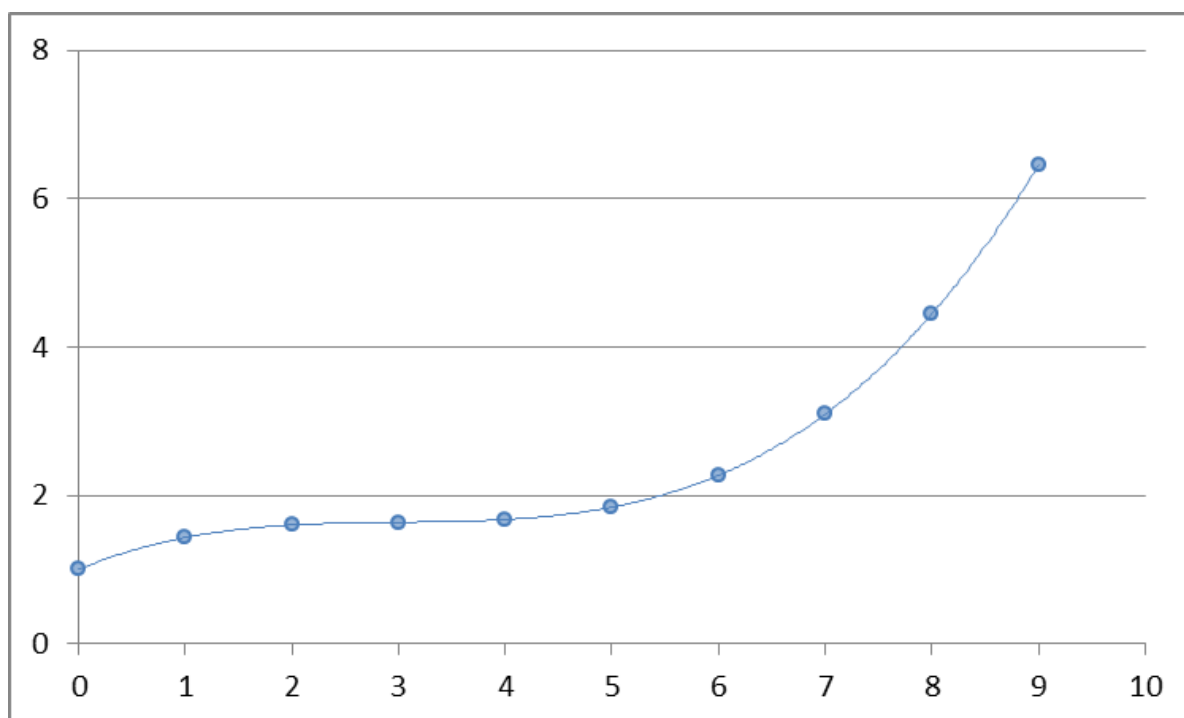
gdzie x oznacza stan EDSS pacjenta. Jest on powszechnie stosowany w modelach ekonomicznych związanych ze stwardnieniem rozsianym. Tabela 20 oraz Wykres 5 prezentują otrzymaną zależność.

Tabela 20. Zależność standaryzowanego wskaźnika umieralności od stanu EDSS pacjenta.

Stan EDSS	SMR
0	1,0000
1	1,4316
2	1,6002

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

Wykres 5. Zależność standaryzowanego wskaźnika umieralności od stanu EDSS pacjenta



W omawianym wariancie, 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.

5.1.8.3 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.

5.1.8.3.1 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® 2021).

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 (zróznicowania) 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).

5.1.8.3.1.1 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 obliczane 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 5.1.8.2.1). Wskaźniki RR uzyskane w ramach NMA dla interwencji uwzględnionych w modelu, w populacji pacjentów z wysoką aktywnością choroby (HDA), przedstawia Tabela 21.

Tabela 21. Efektywność DMD względem placebo dla rocznych częstości rzutów w populacji HDA.

Lek (vs. placebo)	RR Średnia (95% CI)
Kladrybina w tabletkach	0,331 (0,229; 0,476)
Fumaran dimetylu	0,532 (0,395; 0,720)
IFNβ-1a (Rebif 44μg)	0,720 (0,536; 0,969)
IFNβ-1a (Avonex)	0,712 (0,448; 1,136)
IFNβ-1b (Betaferon)	-
Octan glatirameru	0,724 (0,491; 1,067)
Peginterferonβ-1a	-
Teryflunomid	0,550 (0,387; 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 5.1.8.2.1). Przyjmując ryzyko względne (RR) wystąpienia rzutu w ramieniu kladrybiny w tabletkach vs placebo na poziomie 0,33 (Tabela 21), 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 (IFN β -1a (Avonex), tj. RR = 0,712). Założenie to, choć obciążone 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[®] 2021).

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, 59,5% rzutów choroby nie wymaga hospitalizacji. Odsetek ten wyznaczono w oparciu o dane przedstawione w publikacji *De Stefano 2021* dotyczące rocznej częstości rzutów ogółem i rzutów wymagających hospitalizacji w ramieniu leczonym produktem MAVENCLAD[®] w badaniach CLARITY i CLARITY-EXT (zob. Tabela 22).

Tabela 22. Kalkulacja odsetka rzutów wymagających hospitalizacji w ramieniu kładrybiny (badania CLARITY, CLARITY-EXT).

Parametr	CLARITY (2-letnia obserwacja)	CLARITY-EXT (2-letnia obserwacja)	CLARITY & CLARITY-EXT *
ARR, wszystkie rzuty	0,15	0,14	0,148
ARR, rzuty wymagające hospitalizacji	0,06	0,06	0,06
% rzutów wymagających hospitalizacji	40,0%	42,9%	40,5%
% rzutów nie wymagających hospitalizacji	60,0%	57,1%	59,5%

* średnia ważona liczebnością pacjentów w badaniach (CLARITY: n=433 i CLARITY-EXT: n=98)

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.

5.1.8.3.1.2 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:

MAVENCLAD[®]
(kładrybina w tabletkach)

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

- 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 kladrybiny w tabletkach ocenianym przez NICE, na podstawie którego wydano pozytywną rekomendację dotyczącą stosowania kladrybiny 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 5.1.8.2.3) 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:

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

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 23. Przedstawiono wyniki z podziałem na definicję punktu końcowego opisaną wcześniej (CDP3M i CDP6M).

Tabela 23. 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; 0,446)
Fumaran dimetylu	0,651 (0,417; 1,020)	-
IFN β -1a (Rebif 44 μ g)	-	0,560 (0,367; 0,852)
IFN β -1a (Avonex)	-	-
IFN β -1b (Betaferon)	-	-
Octan glatirameru	0,451 (0,221; 0,922)	-
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 23), 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 = 0,451). 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.

5.1.8.3.1.3 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 24.

Tabela 24. 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

MAVENCLAD®
(kładrybina w tabletkach)

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

Ocena technologii	Interwencja	Preferowane przez agencje tempo
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.

Założenia uwzględnionego scenariusza przedstawia Tabela 25.

Tabela 25. Utrzymywanie się efektu kladrybiny w tabletkach w czasie.

Rok symulacji	Scenariusz podstawowy: Długotrwały efekt wspólny dla wszystkich interwencji
1	100%
2	100%
3	75%
4	75%
5	75%
6	50%
>6	50%

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

Założenie to należy uznać za konserwatywne w świetle wyników najnowszego badania CLASSIC-MS, które wskazują, że efekt terapii lekiem MAVENCLAD® może utrzymywać się także w kolejnych latach – ponad 60% pacjentów nie wymagało dalszego leczenia przez 8 do 14 lat (*Giovannoni 2020*).

5.1.8.3.1.4 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.

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

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

W analizie podstawowej standaryzowane wskaźniki umieralności (Rozdział 5.1.8.2.4) nie zależą od stanu EDSS pacjenta, dzięki czemu unika się również sytuacji, w której DMD wpływałyby pośrednio na śmiertelność poprzez spowolnienie progresji niepełnosprawności. Biorąc pod uwagę wyższą skuteczność kladrybiny w tabletkach względem komparatorów (zob. Rozdział 5.1.8.3.1), założenie to należy uznać za konserwatywne.

5.1.8.3.2 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. Ustalone koszty 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 26.

Wystąpienie AEs skutkuje obniżeniem użyteczności (Rozdział 5.1.9.5) oraz naliczeniem kosztów leczenia tego zdarzenia niepożądanego (Rozdział 5.1.10.5).

Tabela 26. 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
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)	-	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⁾ Zdarzenie występowało dla Alemtuzumabu i Natalizumabu, które nie są komparatorami w niniejszej analizie;

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

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

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

5.1.8.3.3 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 badań RCT zidentyfikowanych w ramach wykonanego przeglądu systematycznego; metodykę NMA przedstawiono w *AKL MAVENCLAD® 2021*. 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 przerwania 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 27 przedstawiono dane użyte w dwóch dostępnych scenariuszach.

Tabela 27. Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia.

Lek	Scenariusz podstawowy Metaanaliza sieciowa Średnia (95% CI)	Analiza wrażliwości Zsumowane dane bezwzględne Średnia
Kładrybina w tabletkach	4,85% ¹ (-)	4,85%
Fumaran dimetylu	9,99% (5,80%; 15,48%)	17,25%

Lek	Scenariusz podstawowy Metaanaliza sieciowa Średnia (95% CI)	Analiza wrażliwości Zsumowane dane bezwzględne Średnia
IFNβ-1a (Rebif 44μg)	16,19% (9,71%; 25,79%)	7,97%
IFNβ-1a (Avonex)	12,49% (6,03%; 23,31%)	11,83%
IFNβ-1b (Betaferon)	8,94% (5,16%; 14,79%)	5,05%
Octan glatirameru	10,95% (7,43%; 16,35%)	10,05%
Peginterferonβ-1a	16,19% ² (9,71%; 25,79%)	7,97% ²
Teryflunomid	11,82% (7,74%; 17,57%)	13,76%

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 naliczonym 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 20/08/2021).

5.1.9 Użyteczności stanów zdrowia

5.1.9.1 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. W dniu 7 maja 2021 roku wykonano aktualizację wyszukiwania.

Wyszukiwanie użyteczności zostało przeprowadzone w oparciu o skonstruowaną strategię 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 28. Strategia wyszukiwania w bazie Medline przez PubMed; użyteczności w wyróżnionych w modelu stanach związanych z przebiegiem stwardnienia rozsianego – wyszukiwanie z dnia 12.06.2018 r.

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.

W wyniku przeszukiwania bazy danych Pubmed w dniu 12 czerwca 2018 roku odnaleziono 114 publikacji, które poddano analizie.

Wyniki aktualizacji wyszukiwania z dnia 7 maja 2021 roku przedstawiono poniższej tabeli.

Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazie Medline przez PubMed; użyteczności w wyróżnionych w modelu stanach związanych z przebiegiem stwardnienia rozsianego – aktualizacja wyszukiwania z dnia 7.05.2021 r.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
1	"multiple sclerosis"[all] AND (2018/6/12:2021/4/29[pdat])	15097
2	euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR "eq5d"[tiab] OR "eq 5d"[tiab] AND (2018/6/12:2021/4/29[pdat])	4 459
3	#1 AND #2	52
4	euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR "eq5d"[tiab] OR "eq 5d"[tiab] OR utility[tiab] AND (2018/6/12:2021/4/29[pdat])	52 120
5	(Poland OR Polish) AND (2018/6/12:2021/4/29[pdat])	57 486
6	#1 AND #4 AND #5	8
7	#3 OR #6	56

Data wyszukiwania 07.05.2021 r.

W aktualizacji wyszukiwania obejmującej okres od 12 czerwca 2018 roku do 7 maja 2021 roku odnaleziono 56 publikacji w bazie medycznej Pubmed. Wszystkie zidentyfikowane prace zostały poddane analizie.

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 30 przedstawia kryteria wykluczenia.

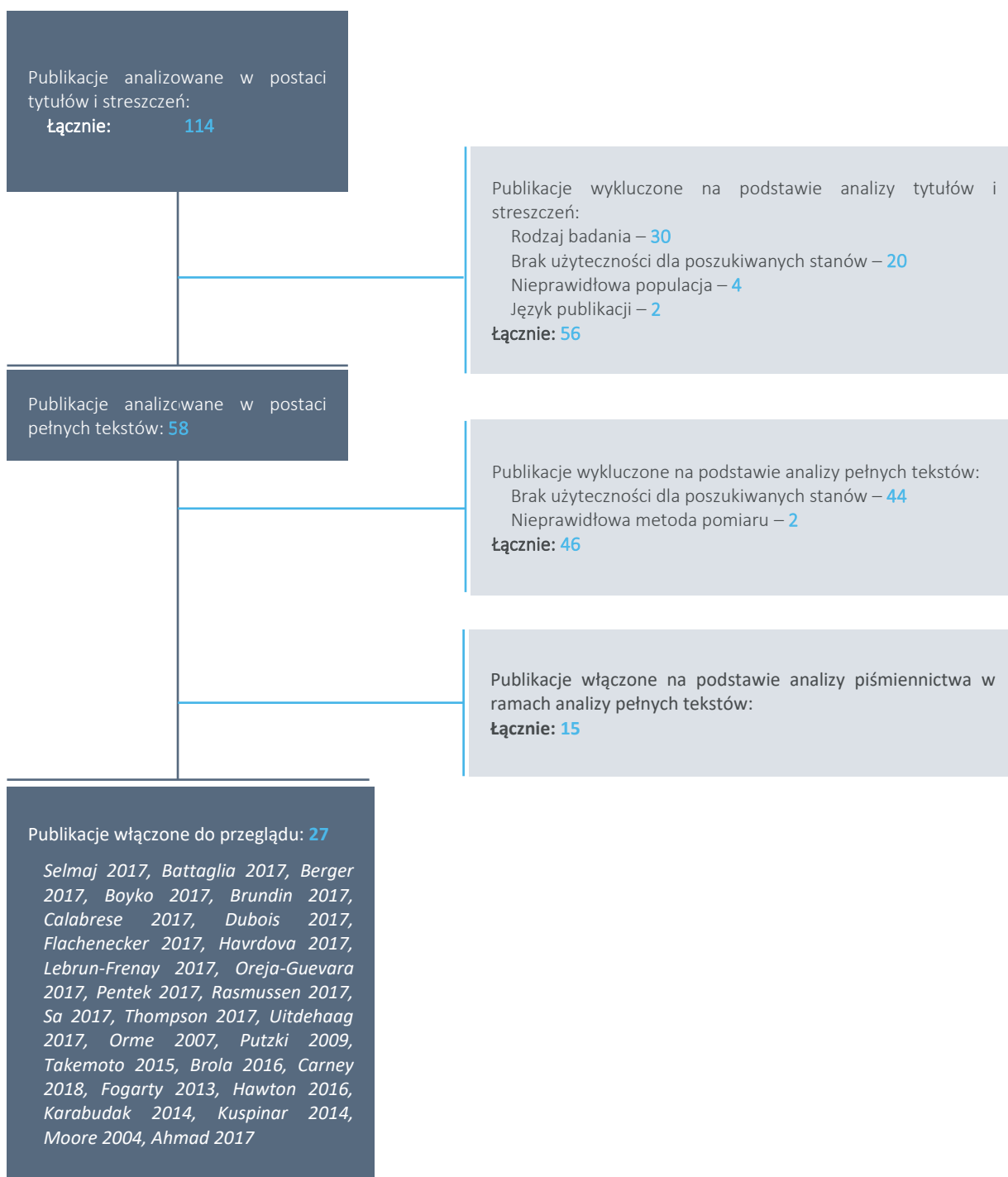
Tabela 30. Kryteria włączenia i wykluczenia w ramach wyszukiwania użyteczności w wyróżnionych w modelu stanach związanych z przebiegiem stwardnienia rozsianego

Powód wykluczenia	Opis powodu wykluczenia	Warunek spełnienia kryterium
Populacja / wskazanie kliniczne	Populacja inna niż chorzy na stwardnienie rozsiane	Chorzy na stwardnienie rozsiane
Duplikat	Publikacje będące duplikatami (identyczne publikacje odnalezione w różnych bazach)	Publikacje niebędące duplikatami (identyczne publikacje odnalezione w różnych bazach).
Rodzaj badania/analizy	Publikacje nieprzedstawiające wyników pomiaru użyteczności związanych z przebiegiem stwardnienia rozsianego	Pierwotne badanie użyteczności, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru: kwestionariusz EQ-5D (lub sposób przedstawienia wyników na to wskazuje), lub przeglądy systematyczne i analizy ekonomiczne; do przeglądu będą kwalifikowane

Powód wykluczenia	Opis powodu wykluczenia	Warunek spełnienia kryterium
		zarówno publikacje w postaci pełnych tekstów jak i abstrakty konferencyjne
Narzędzie pomiaru użyteczności	Inne niż kwestionariusz EQ-5D	Kwestionariusz EQ-5D (lub sposób przedstawienia wyników na to wskazuje)
Język publikacji	Inny niż angielski, niemiecki, francuski, hiszpański i włoski	Język angielski, niemiecki, francuski, hiszpański lub włoski
Poszukiwane użyteczności (punkt końcowy)	Brak użyteczności zależnych od stopnia niepełnosprawności wg EDSS oraz utraty użyteczności z powodu rzutu choroby	Wartości użyteczności zależne od stopnia niepełnosprawności wg EDSS oraz utraty użyteczności z powodu rzutu choroby
Interwencja	Nie zawężono wyszukiwania względem technologii medycznej	Nie zawężono wyszukiwania względem technologii medycznej

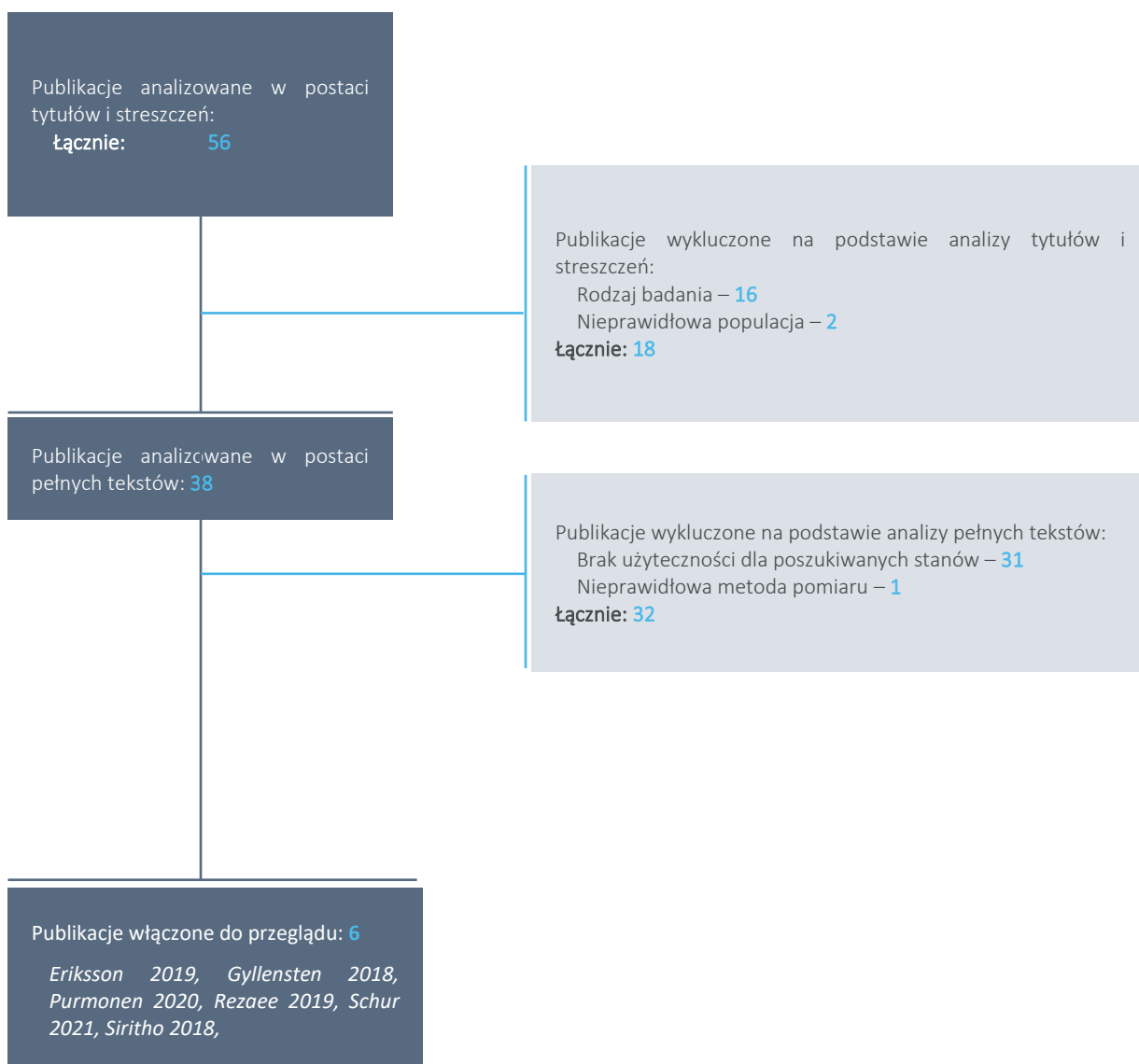
Wykres 6 przedstawia liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów zidentyfikowanych w wyniku wyszukiwania z dnia w wyniku przeszukania baz informacji medycznych w dniu 12 czerwca 2018 roku.

Wykres 6. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności w wyróżnionych w modelu stanach zawiązanych z przebiegiem stwardnienia rozsianego.



Na zamieszczonym poniżej diagramie przedstawiono kolejne etapy aktualizacji wyszukiwania badań ekonomicznych z dnia 7 maja 2021 roku i selekcji publikacji, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 7. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności w wyróżnionych w modelu stanach związanych z przebiegiem stwardnienia rozsianego – aktualizacja z dnia 7.05.2021 roku.



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 2014, 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.

W wyniku aktualizacji do przeglądu włączono 6 publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu użyteczności: *Eriksson 2019, Gyllensten 2018, Purmonen 2020, Rezaee 2019, Schur 2021, Siritho 2018*.

Tabela 31 zestawia podstawowe informacje o metodyce i wynikach badań przedstawiających użyteczności u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Tabela 31. 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	Użyteczność (taryfa UK)	Użyteczność (taryfa SW)
					1	0,909	0,935
					2	0,789	0,889
					3	0,716	0,852
					4	0,688	0,818
					5	0,600	0,763
					6	0,575	0,751
					7	0,550	0,742
					8	0,436	0,693
					9	0,028	0,604
<i>Calabrese 2017</i>	Szwajcaria	Retrospektywne badanie przekrojowe	Stwardnienie rozsiane	721	0	Użyteczność (taryfa UK)	
					1	0,918	
					2	0,835	
					3	0,746	
					4	0,641	
					5	0,643	
					6	0,640	
					7	0,619	
					8	0,494	
					9	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	0,870	
					1	0,799	
					2	0,705	
					3	0,574	
					4	0,610	
					5	0,518	
					6	0,460	
					7	0,297	
					8	-0,049	
					9	-0,195	
					Utrata użyteczności z powodu nawrotu: -0,071		
<i>Putzki 2009</i>	Niemcy	Prospektywne badanie obserwacyjne	RRMS	619	0	0,87	
					1	0,84	
					2	0,77	
					3	-0,68	
					4	0,65	
					5	0,59	
					6	0,51	
					≥7	0,35	
<i>Takemoto 2015</i>	Brazylia	Badanie przekrojowe	Stwardnienie rozsiane	210	0-3	0,731	
					4-6	0,492	
					7-9	0,299	

Publikacja	Kraj	Charakterystyka metodyki gromadzenia danych	Populacja	Liczba pacjentów	Wartości użyteczności		
<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 2014</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)
<i>Moore 2004</i>	Kanada	Badanie przekrojowe	Stwardnienie rozsiane	114	0-2	b/d
					3-6	0,74
					7-9	0,59
					EDSS	Użyteczność ¹ (taryfa UK)
<i>Ahmad 2017</i>	Australia	Retrospektywne badanie przekrojowe	Stwardnienie rozsiane	2022	0-3	0,614
					4-6	0,506
					7-9	0,404
					EDSS	Użyteczność (DK)
					Średnia	0,69
					0-3	0,79
					4-6,5	0,65
					7-9	0,52
					EDSS	Użyteczność (FR)
					Średnia	0,53
					0-3	0,76
					4-6,5	0,45
					7-9	0,12
					EDSS	Użyteczność (IT)
					Średnia	0,76
					0-3	0,87
					4-6,5	0,76
					7-9	0,48
					EDSS	Użyteczność (NL)
<i>Eriksson 2019</i>	Dania (DK), Francja (FR), Włochy (IT), Holandia (NL), Portugalia (PT), Hiszpania (ES), Szwecja (SE), Wielka Brytania (GB)	Obserwacyjne badanie przekrojowe	Stwardnienie rozsiane	15 694	Średnia	0,65
					0-3	0,78
					4-6,5	0,62
					7-9	0,38
					EDSS	Użyteczność (PT)
					Średnia	0,48
					0-3	0,67
					4-6,5	0,41
					7-9	0,10
					EDSS	Użyteczność (ES)
					Średnia	0,61
					0-3	0,81
					4-6,5	0,58
					7-9	0,17
					EDSS	Użyteczność (SE)
					Średnia	0,77
					0-3	0,85

Publikacja	Kraj	Charakterystyka metodyki gromadzenia danych	Populacja	Liczba pacjentów	Wartości użyteczności		
					4-6,5	0,73	
					7-9	0,64	
					EDSS	Użyteczność (GB)	
					Średnia	0,59	
					0-3	0,76	
					4-6,5	0,56	
					7-9	0,23	
					EDSS	Użyteczność (taryfa SE)	
					0-3,5	0,867	
					4-5,5	0,752	
					6-6,5	0,724	
					7-9,5	0,626	
<i>Gyllensten 2018</i>	Szwecja	Analiza rejestru chorych	Stwardnienie rozsiane	1 955	łącznie	0,836	
					EDSS	Użyteczność (taryfa UK)	
					0-3,5	0,766	
					4-5,5	0,579	
					6-6,5	0,526	
					7-9,5	0,141	
					łącznie	0,709	
					EDSS	Użyteczność (RRMS)	
					0-3	0,821	
					4-6,5	0,623	
					7-9	0,474	
					EDSS	Użyteczność (SPMS)	
					0-3	0,688	
					4-6,5	0,561	
					7-9	0,315	
					EDSS	Użyteczność (PPMS)	
					0-3	0,786	
					4-6,5	0,593	
					7-9	0,247	
					EDSS	Użyteczność (NAT)	Użyteczność (FIN)
					0-2,5	0,68	0,75
					3-5,5	0,46	0,42
<i>Rezaee 2019</i>	Iran	Badanie jakości życia w ramach analizy ekonomicznej	Stwardnienie rozsiane	81	0-2,5 (uniknięcie nawrotu)	0,552	0,592
					3-5,5 (uniknięcie nawrotu)	0,112	0,132
<i>Schur 2021</i>	Szwajcaria	Wartości użyteczności	Stwardnienie rozsiane	Bd.	EDSS	Użyteczność	
					0	0,897	

Publikacja	Kraj	Charakterystyka metodyki gromadzenia danych	Populacja	Liczba pacjentów	Wartości użyteczności	
		dostosowane na podstawie <i>Kobelt 2017</i>			1	0,801
					2	0,714
					3	0,639
					4	0,597
					5	0,560
					6	0,497
					7	0,371
					8	0,114
					9	-0,228
					EDSS	Użyteczność (taryfa UK)
<i>Siritho 2018</i>	Tajlandia	Badanie przekrojowe	Stwardnienie rozsiane	104	0-2,5	0,63
					3-5,5	0,49
					6-7,5	0,17
					8-9,5	-0,30

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.

5.1.9.2 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 subgrupami 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 32.

Tabela 32. 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

Stan EDSS	Średnia użyteczność	Błąd standardowy	Liczba pomiarów
2	0,804	0,012	221
3	0,701	0,012	171
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.

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

Spośród badań włączonych do wykonanego przeglądu systematycznego (zob. Tabela 31), 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 12); 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 ogólnoeuropejskiego 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 32), 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 33. 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.

5.1.9.4 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 34. 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.

5.1.9.5 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 35.

Tabela 35. 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

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

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

5.1.9.6 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 36. 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.

5.1.10 Analiza kosztów

W modelu ekonomicznym uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków modyfikujących przebieg choroby (DMD);

- koszty podania lub wydania leków;
- koszty monitorowania leczenia w ramach programów lekowych;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty monitorowania po zakończeniu leczenia aktywnego w ramach programu lekowego;
- koszty leczenia rzutów choroby;
- koszty stanów zdrowia (zależne od stopnia niesprawności według EDSS) – bezpośrednie koszty medyczne (z perspektywy płatnika publicznego / pacjenta) oraz dodatkowo z perspektywy społecznej – koszty niemedyce (w tym koszty opieki nieformalnej) i koszty pośrednie (utraconej produktywności).

Kategorie kosztów w zależności od perspektywy analizy, uwzględnione zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016* (Tab. 3, str. 40), zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37. Kategorie kosztów uwzględnione w analizie w zależności od perspektywy (zgodnie z *AOTMiT 2016*)

Perspektywa	Koszty bezpośrednie medyczne	Koszty bezpośrednie niemedyce	Koszty pośrednie
Płatnik publiczny + świadczeniobiorca (PPP+P)	Tak (koszty związane z procesem leczenia choroby i jej powikłań: koszty nabycia i podania leków, koszty monitorowania leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty choroby – hospitalizacje, wizyty, konsultacje, testy diagnostyczne, inne leki)	Nie	Nie
Płatnik publiczny (PPP)		Nie	Nie
Społeczna		Tak (świadczenia socjalne, inwestycje, opieka nieformalna)	Tak (koszty utraconej produktywności)

Kalkulację poszczególnych składowych kosztu całkowitego omówiono w kolejnych podrozdziałach.

5.1.10.1 Koszt jednostkowy leku *MAVENCLAD*[®] (kładrybina w tabletkach)

Zgodnie z wnioskowanymi warunkami refundacji produktu leczniczego *MAVENCLAD*[®] kwota refundacji za 1 tabletkę o dawce 10 mg wyniosłaby:

- w wariantcie bez RSS – ██████████;
- w wariantcie z RSS – ██████████.

Produkt leczniczy *MAVENCLAD*[®] należy podać w ramach 2 cykli leczenia. Każdy cykl składa się z 2 tygodni leczenia, jednego na początku pierwszego miesiąca i jednego na początku drugiego miesiąca danego

MAVENCLAD[®]
(kładrybina w tabletkach)

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

roku leczenia. Każdy tydzień leczenia trwa 4 lub 5 dni, podczas których pacjent otrzymuje 10 mg lub 20 mg (jedną lub dwie tabletki) w pojedynczej dawce dobowej, w zależności od masy ciała. Szczegółowe informacje, patrz tabele 1 i 2 poniżej (*ChPL MAVENCLAD[®], APD MAVENCLAD[®] 2021*). W praktyce oznacza to, że całkowity czas terapii przy użyciu produktu leczniczego MAVENCLAD[®] wynosi maksymalnie 20 dni, w ciągu pierwszych dwóch lat, a w ciągu kolejnych 2 lat pacjent pozostaje bez aktywnego leczenia – przy utrzymującym się efekcie terapeutycznym (*Giovannoni 2017; AKL MAVENCLAD[®] 2021*).

Średnia liczba tabletek kladrybiny podana w ramach jednego cyklu, wynikająca z opisanego schematu dawkowania oraz rozkładu masy ciała pacjentów z badania CLARITY, wynosi [redacted] (Tabela 38). Wartość tę przyjęto w analizie podstawowej.

Tabela 38. Obliczenie łącznej dawki produktu leczniczego MAVENCLAD[®], przypadającej na jeden cykl leczenia.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wobec powyższego koszt refundacji produktu leczniczego MAVENCLAD[®] podanego w ramach jednego rocznego cyklu leczenia wynosi w analizie podstawowej:

- w wariantcie bez RSS – [redacted]

- w wariancie z RSS – [REDACTED]

W alternatywnym wariancie (testowanym w ramach AW), uwzględniającym średnią masę ciała polskiego pacjenta (68 kg na podstawie badania *ECONOMEDICA SM*), średnie zużycie produktu MAVENCLAD® wynosi 12 tabletek / cykl. Roczny koszt leczenia pacjenta o masie ciała 68 kg odpowiadającej populacji polskiej (badanie *ECONOMEDICA SM*), wynosi odpowiednio:

- w wariancie bez RSS – [REDACTED]

- w wariancie z RSS – [REDACTED]

5.1.10.2 Koszt jednostkowy komparatorów

Substancje czynne będące komparatorami w niniejszej analizie znajdują się aktualnie w wykazie leków refundowanych dostępnych w programie lekowym B.29. Rzeczywiste ceny produktów leczniczych stosowanych w programach lekowych są kształtowane przez postępowania przetargowe oraz ewentualne umowy podziału ryzyka, przez co realne kwoty refundacji dla płatnika są zazwyczaj niższe od maksymalnych urzędowych cen. Istotnie, zarówno dane historyczne z komunikatów NFZ DGL o liczbie i wartości refundacji leków (dostępne do marca 2019 r.; późniejsze komunikaty nie obejmują liczby zrefundowanych opakowań, co uniemożliwia kalkulację średnich cen jednostkowych; *DGL 28/06/2019*), jak również dane z najnowszych przetargów na dostawy leków do programów lekowych wskazują, że efektywne ceny substancji czynnych będących komparatorami (interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, fumaran dimetylu, octan glatirameru, teryflunomid.) są niższe o 26-57% od maksymalnych cen urzędowych. W analizie podstawowej, ceny jednostkowe komparatorów obliczono na podstawie przetargów na dostawy leków z ostatnich 12 miesięcy (07.2020-06.2021), pochodzących z bazy cen leków *MEDI.price* dostępnej w serwisie *GET MEDI* (dane otrzymane od Wnioskodawcy). Szczegółowe statystyki zbiorcze z przetargów dla poszczególnych substancji przedstawiono w Załączniku 7.8 (Tabela 99). W analizie wrażliwości, koszty jednostkowe komparatorów przyjęto na poziomie aktualnych cen urzędowych, zgodnie z limitami finansowania poszczególnych produktów leczniczych w

Obwieszczeniu Ministra Zdrowia (MZ 20/08/2021). W poniższej tabeli przedstawiono koszty jednostkowe obliczone w obu wariantach.

Tabela 39. Ceny jednostkowe komparatorów.

Substancja czynna	Jednostka substancji czynnej	Cena za jednostkę analiza podstawowa (z przetargów)	Cena za jednostkę AW (wg MZ 20/08/2021; urzędowa)
fumaran dimetylu	1 mg	██████	0,32 zł
octan glatirameru	1 mg	██████	4,37 zł
interferon beta-1a (produkt leczniczy Avonex)	1 mcg	██████	25,63 zł
interferon beta-1a (produkt leczniczy Rebif) ¹	1 mcg	██████	7,67 zł
interferon beta-1b	1 zestaw (a 250 mcg)	██████	187,19 zł
peginterferon beta-1a	1 mcg	██████	12,92 zł
teryflunomid	1 mg	██████	8,01 zł

Poniżej (Tabela 40) 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 40. Oszacowanie rocznej kwoty refundacji za leki refundowane w ramach programu lekowego B.29, w przeliczeniu na jednego pacjenta (analiza podstawowa).

Substancja	Jednostka	Kwota refundacji za jednostkę	Dawkowanie	Roczna kwota refundacji
fumaran dimetylu	mg	████████	Pierwsze 7 dni terapii: 120 mg (1 kaps.) /dzień Po 7. dniu: 240 mg (2 kaps.) /dzień (ChPL Tecfidera)	████████
octan glatirameru	mg	████████	Dawka: 20 mg/dobę (ChPL Copaxone 20 mg) Dawka 40 mg: 3 × 40 mg / tydzień (ChPL Copaxone 40 mg) *	████████
interferon beta-1a (produkt leczniczy Avonex) ¹	mcg	████████	30 mcg / tydzień (ChPL Avonex)	████████
interferon beta-1a (produkt leczniczy Rebif) ¹	mcg	████████	3 × 44 mcg /tydzień (ChPL Rebif)	████████
interferon beta-1b	zestaw a 250 mcg	████████	1 zest. 250 mcg / 2 dni (ChPL Betaferon)	████████
peginterferon beta-1a	mcg	████████	125 mcg / 2 tygodnie (ChPL Plegridy)	████████
teryflunomid	mg	████████	14 mg / dobę (ChPL Aubagio)	████████

* udział schematu 20 mg/dobę (2%) i 3 × 40 mg/tydzień (98%) ustalono w oparciu o liczbę sprzedanych opakowań poszczególnych produktów leczniczych zawierających octan glatirameru

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: ██████████
- interferon beta-1a (Rebif 44): ██████████
- interferon beta-1a (Avonex): ██████████
- interferon beta-1b: ██████████
- octan glatirameru: ██████████
- peginterferon beta-1a: ██████████
- teryflunomid: ██████████.

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.

5.1.10.3 Koszt jednostkowy diagnostyki w ramach programów lekowych leczenia stwardnienia rozsianego

Koszt jednostkowy monitorowania leczenia [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] przyjęto w oparciu o Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych (NFZ 136/2021).

Tabela 41. 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	1 671,00 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	1 671,00 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 136/2021).

Pomimo różnic w częstotliwości oraz liczbie poszczególnych świadczeń związanych z kwalifikacją do leczenia oraz monitorowaniem terapii poszczególnymi lekami, ryczałty roczne w ramach programów lekowych B.29 i B. 46 są sobie równe (NFZ 136/2021). [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] przyjęto, że ryczałt roczny obejmujący koszt kwalifikacji oraz monitorowania terapii kladrybiną w tabletkach będzie ustalony na poziomie obecnego ryczałtu (1 671,00 zł), podobnie jak ma to miejsce obecnie dla leku MAVENCLAD® w programie B.46.

Roczny koszt ryczałtu za diagnostykę przedstawia Tabela 42.

Tabela 42. Koszt roczny diagnostyki w programie, w przeliczeniu na jednego pacjenta.

leczenie	Składowa kosztów	Koszt roczny	Źródło
Kladrybina w tabletkach	Diagnostyka i monitorowanie leczenia w programie	1 671,00 zł	Świadczenie „5.08.08.0000036. Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego”; zał. 2 do NFZ 136/2021
Technologie opcjonalne		1 671,00 zł	Świadczenie „5.08.08.0000036. Diagnostyka w programie leczenia

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

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

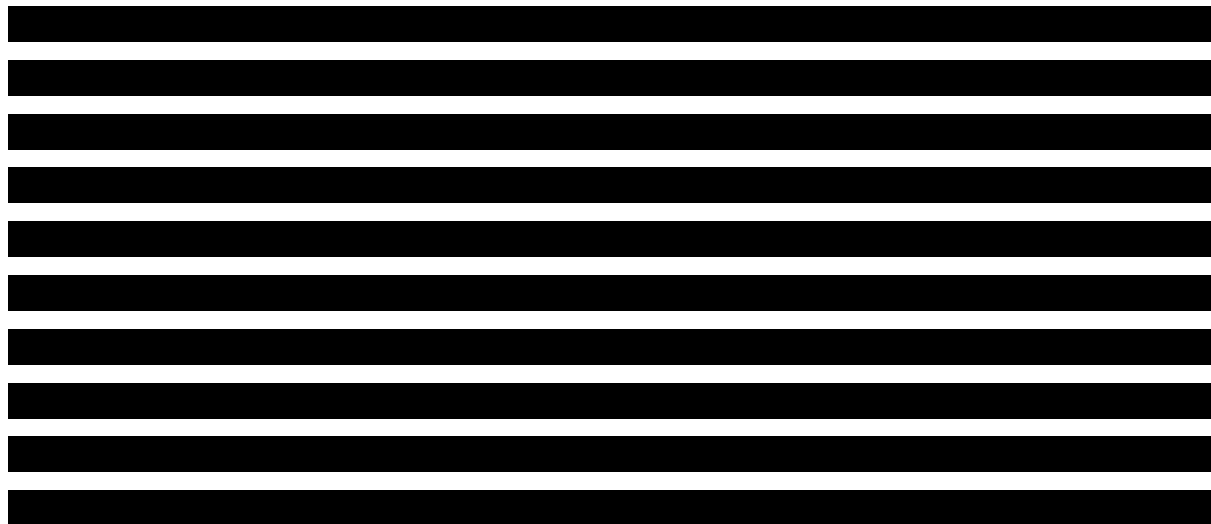
leczenie	Składowa kosztów	Koszt roczny	Źródło
----------	------------------	--------------	--------

stwardnienia rozsianego"; zał. 2 do NFZ 136/2021

Różnice w częstotliwości oraz liczbie świadczeń związanych z kwalifikacją do leczenia oraz monitorowaniem terapii poszczególnymi lekami nie przekładają się na koszt z perspektywy płatnika publicznego. Jednak należy zauważyć, że mniejsza liczba świadczeń stanowić może wymierną korzyść polegającą na zmniejszeniu wymaganego czasu pracy personelu medycznego w przeliczeniu na jednego pacjenta, co może przyczynić się znacząco do poprawy jakości opieki nad chorymi na stwardnienie rozsiane.

5.1.10.4 Koszt świadczeń związanych z realizacją programu w trakcie aktywnego leczenia

Produkt leczniczy *MAVENCLAD*[®] w tabletkach przyjmowany jest doustnie. Pacjenci stosują lek przez dwa cykle – w pierwszym roku i drugi w drugim roku terapii; każdy cykl składa się z około dwóch tygodni terapii, jednego na początku pierwszego miesiąca leczenia i jednego na początku drugiego miesiąca. Każdy tydzień leczenia trwa 4 lub 5 dni. Zgodnie z programem lekowym, monitorowanie leczenia kładrybiną odbywa się co 3 miesiące, kiedy następuje ocena neurologiczna pacjenta w skali EDSS (przez pierwsze 2 lata).



[redacted] Roczny koszt wizyt związanych z wydaniem produktu *MAVENCLAD*[®] oraz monitorowaniem leczenia wynosi zatem [redacted] 1 081,60 zł.

Pozostałe DMD [redacted] są stosowane doustnie (fumaran dimetylu, teryflunomid) lub w formie podskórnej (octan glatirameru, interferon beta-1a, interferon beta-1b,

peginterferon beta-1a). Tryb podania lub wydania leku (wizyta ambulatoryjna) przyjęto w oparciu o wcześniejsze analizy ekonomiczne oraz analizy wpływu na budżet dotyczące leków finansowanych aktualnie w programie lekowym B.29. Wycenę jednostkową wizyty zaczerpnięto z Katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe (zał. 1k do NFZ 136/2021). Jednocześnie, monitorowanie leczenia – wykonanie opisanych w programie badań laboratoryjnych następuje co 6 miesięcy (w początkowych miesiącach leczenia co 3 miesiące), a ocena EDSS następuje co 3 miesiące. Wszystkie wymienione świadczenia: wydawanie leku, wykonywanie badań diagnostycznych, ocena stanu neurologicznego odbywają się podczas tej samej co trzymiesięcznej wizyty.

W związku z tym dla terapii aktualnie refundowanych w programie B.29 jako zasadne przyjęto rozliczenie świadczenia „5.08.07.0000026 przyjęcie pacjenta raz na 3 miesiące w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (o wycenie 324,48 zł) co 3 miesiące.

Poniżej (Tabela 43) przedstawiono oszacowanie rocznego kosztu świadczeń związanych realizacją programu lekowego B.29.

Tabela 43. Oszacowanie rocznego kosztu świadczeń związanych z realizacją programu, w przeliczeniu na jednego pacjenta.

Substancja	Założenie dotyczące trybu podania lub wydania leku	Nazwa i kod świadczenia	Koszt jednostkowy świadczenia	Liczba świadczeń / rok	Roczny koszt podania
fumaran dimetylu	Lek w postaci kapsulek, przyjmowany doustnie. Przyjęto, że pacjent przyjmuje lek samodzielnie (<i>Tecfidera AWA 2014, Tysabri BIA 2016</i>)	przyjęcie pacjenta raz na 3 miesiące w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000026)	324,48 zł	4 wizyty	1 297,92 zł
octan glatirameru				4 wizyty	1 297,92 zł
interferon beta-1a	Leki stosowane we wstrzyknięciach podskórnych; przyjęto, że pacjent przyjmuje leki samodzielnie (<i>Tecfidera AWA 2014, Tysabri BIA 2016</i>)	przyjęcie pacjenta raz na 3 miesiące w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000026)	324,48 zł	4 wizyty	1 297,92 zł
interferon beta-1b				4 wizyty	1 297,92 zł
peginterferon beta-1a				4 wizyty	1 297,92 zł
teryflunomid	Lek w tabletkach, przyjmowany doustnie. Przyjęto, że pacjent przyjmuje lek samodzielnie (analogicznie jak fumaran dimetylu)	przyjęcie pacjenta raz na 3 miesiące w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000026)	324,48 zł	4 wizyty	1 297,92 zł
kladrybina w tabletkach	Lek w tabletkach, przyjmowany doustnie. Przyjęto, że pacjentowi jednorazowo wydawana jest liczba				1 081,60 zł

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

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

Substancja	Założenie dotyczące trybu podania lub wydania leku	Nazwa i kod świadczenia	Koszt jednostkowy świadczenia	Liczba świadczeń / rok	Roczny koszt podania
	tabletek na najbliższy miesiąc terapii	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	

W analizie nie uwzględniano kosztów premedykacji wymaganej w przypadku stosowania terapii interferonem beta-1a (zalecane podanie przeciwgorączkowego leku przeciwbólowego przed wykonaniem wstrzyknięcia produktu Rebif i dodatkowo 24 godziny po każdym wstrzyknięciu w celu zmniejszenia objawów grypopodobnych związanych z podaniem leku; *ChPL Rebif*). Generalnie, przeciwgorączkowy lek przeciwbólowy nie jest znaczącym wydatkiem i jest dostępny bez recepty (tj. nie generuje kosztów dla płatnika publicznego), w związku z czym kosztu tego nie uwzględniono w niniejszej analizie.

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

Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym, terapia kladrybiną w tabletkach w ramach programu lekowego obejmie dwa pierwsze lata terapii, natomiast kolejne lata obejmują okres monitorowania. W analizie założono, że w 3. i 4. roku od rozpoczęcia leczenia kladrybiną w tabletkach będą miały miejsce dwie wizyty z zakresu świadczeń w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej oraz jedno badanie MRI. W kolejnych latach założono dwie wizyty ambulatoryjne z zakresu świadczeń w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej. Tabela 44 przedstawia koszt jednostkowy monitorowania po zakończeniu leczenia aktywnego w ramach programu lekowego.

Tabela 44. Koszt jednostkowy monitorowania po zakończeniu leczenia aktywnego w ramach programu lekowego.

Rok terapii	Liczba wizyt ambulatoryjnych	Świadczenie obejmujące wizytę ambulatoryjną	Koszt 1 wizyty	Liczba badań MRI	Świadczenie obejmujące MRI	Koszt 1 badania MRI	łączy roczny koszt
3-4.	2	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (NFZ 25/2020)	75,00 zł	1	MR badanie głowy bez i ze wzmocnieniem kontrastowym 5.03.00.0000078 (NFZ 182/2019)	605,00 zł	755,00 zł

Rok terapii	Liczba wizyt ambulatoryjnych	Świadczenie obejmujące wizytę ambulatoryjną	Koszt 1 wizyty	Liczba badań MRI	Świadczenie obejmujące MRI	Koszt 1 badania MRI	Łączny roczny koszt
kolejne	2	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (NFZ 25/2020)	75,00 zł	-	-	-	150,00 zł

Oszacowano, że koszt monitorowania w 3. i 4. roku od rozpoczęcia leczenia kladrybiną w tabletkach wynosi 755 zł, a roczny koszt w kolejnych latach – 150 zł.

5.1.10.6 Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Tabela 45 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 45. 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>AE Gilenya 2017</i>	11 548,55 zł
Infekcje ciężkie	D37F- Inne choroby układu oddechowego <66r.ż.; https://statystyki.nfz.gov.pl , data dostępu 01.07.2021 r.	2 002,33 zł
Obrzęk płamki	2 x "W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu" (Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych; NFZ 25/2020)	150,00 zł
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	F46- Choroby jamy brzusznej; https://statystyki.nfz.gov.pl , data dostępu 01.07.2021 r.	1 783,61 zł
Nadwrażliwość na lek	2 x "W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu" (Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych; NFZ 25/2020)	150,00 zł
Zaburzenia związane z tarczycą	K47L – Leczenie chorób tarczycy; https://statystyki.nfz.gov.pl , data dostępu 01.07.2021 r.	3 275,88 zł

Zdarzenie	Założenie odnośnie świadczeń związanych z leczeniem zdarzenia niepożądanego	Koszt jednostkowy świadczenia
Objawy grypopodobne	2 x "W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu" (Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych; NFZ 25/2020)	150,00 zł
Nowotwór złośliwy	J47- Duże guzy skóry; https://statystyki.nfz.gov.pl , data dostępu 01.07.2021 r. Wybór grupy JGP uzasadniony faktem, że rak skóry był najczęściej raportowanym nowotworem złośliwym w programie oceny kładrybiny w tabletkach (szczegóły, zob. AKL MAVENCLAD® 2021)	7 325,64 zł

Koszty zdarzeń niepożądanych naliczono u odsetka pacjentów, u których wystąpiły poszczególne epizody podczas stosowania porównywanych interwencji (szczegóły: Rozdział 5.1.8.3.2).

5.1.10.7 Koszty stanów zdrowia

Poza kosztami związanymi ze stosowaniem aktywnego leczenia modyfikującego przebieg choroby, w modelu uwzględniono koszty niepełnosprawności 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 dodatnim związkiem między stopniem niesprawności wg EDSS a kosztem choroby (m.in. *Kobelt 2006*).

W ramach szybkiego przeglądu polskich analiz kosztów choroby odnaleziono dwa względnie aktualne badania, w których przedstawiono oszacowania kosztów niepełnosprawności w stanach zdrowotnych zależnych od EDSS (*Szumło 2014* i *Selmaj 2017*). W analizie podstawowej wykorzystano dane 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, bezpośrednio koszty medyczne odzwierciedlały łączne wydatki płatnika publicznego i pacjenta.

Badanie *Selmaj 2017* uznano za najwłaściwsze źródło danych, gdyż cechowało się większą 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 niesprawności wg EDSS. Istotnym ograniczeniem drugiego z potencjalnych źródeł danych (*Szurlo 2014*), poza mniejszą aktualnością oszacowań (dane kosztowe wg stanu na 2012 r.), jest wykorzystanie czeskich danych o zużyciu zasobów i ekstrapolacja na warunki polskie przy uwzględnieniu polskich cen jednostkowych leków i świadczeń. W związku z tym, zestaw kosztów z badania *Szurlo 2014* testowano jedynie w analizie wrażliwości.

W żadnym z badań nie rozróżniono kosztów ze względu na postać choroby, w związku z czym w analizie przyjęto, że koszty niepełnosprawności dla SPMS będą takie same jak dla stwardnienia rozsianego ogółem.

W analizie kosztów *Selmaj 2017* uwzględniono następujące kategorie kosztów niesprawności:

- Koszty bezpośrednie medyczne, ponoszone przez płatnika publicznego i pacjentów:
 - Koszty hospitalizacji i jednodniowych przyjęć
 - Koszty rehabilitacji
 - Koszty opieki ambulatoryjnej (konsultacje, diagnostyka)
 - Koszty leków (DMT oraz innych niż DMT)
- Koszty bezpośrednie niemedyceczne
 - Koszty opieki formalnej (opieka domowa, transport)
 - Koszty zakupu wyposażenia medycznego
 - Koszty opieki nieformalnej
- Koszty pośrednie
 - Koszty krótkotrwałej nieobecności w pracy (np. urlop chorobowy)
 - Koszty długotrwałej nieobecności w pracy (np. wczesna emerytura).

W dalszej części analizy, koszty bezpośrednie niemedyceczne oraz koszty pośrednie traktowano jako koszty społeczne i uwzględniano wyłącznie z perspektywy społecznej.

Ze względu na brak refundacji leków modyfikujących przebieg choroby we wskazaniu SPMS w Polsce, w niniejszej analizie pominięto kategorię kosztów „leki DMT” z analizy *Selmaj 2017*, uwzględniono natomiast inne rodzaje farmakoterapii.

Koszty jednostkowe w badaniu, aktualne na rok 2015, określono na podstawie katalogów Narodowego Funduszu Zdrowia, wykazu leków refundowanych oraz danych GUS dotyczących wynagrodzeń. Koszty

przedstawiono dla stanów EDSS zgodnych z niniejszym modelem (od 0 do 9) oraz dodatkowo dla stanu 6,5. W dalszej analizie przyjęto, że średni koszt w stanie EDSS=6 (tj. w stanie obejmującym zakres $6 \leq \text{EDSS} < 7$) jest równy średniemu kosztowi z badania *Selmaj 2017* dla stanów EDSS = 6 i EDSS = 6,5.

W publikacji *Selmaj 2017*, liczbowe wartości kosztów podano dla trzech kategorii niesprawności:

- Łagodne MS (EDSS od 0 do 3)
- Umiarkowane MS (EDSS od 4 do 6,5)
- Ciężkie MS (EDSS od 7 do 9).

Bardziej szczegółową strukturę kosztów dla każdego z jednostkowych stanów EDSS przedstawiono jedynie na wykresach słupkowych. Wartości z wykresów odczytano na potrzeby wcześniejszej analizy ocenianej przez AOTMIT, dotyczącej zastosowania okrelizumabu w leczeniu RRMS (*AE Ocrevus 2018*; *AWA-OT-4331-31/2018*). Biorąc pod uwagę, że uwzględnienie w modelu skategoryzowanych kosztów przedstawionych w publikacji *Selmaj 2017* wiązałoby się z utratą informacji odnośnie wpływu niesprawności na koszty w obrębie poszczególnych kategorii, w niniejszej analizie wykorzystano koszty wyznaczone przez autorów *AE Ocrevus 2018* dla każdego z jednostkowych stanów EDSS (koszty te przedstawiono w Załączniku 7.3, Tabela 92). Oryginalne koszty wg stanu na 2015 rok zaktualizowano następnie zgodnie z metodyką przyjętą przez autorów analizy *AE Ocrevus 2018*:

- Bezpośrednie koszty medyczne (tj. koszty uwzględnione z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorców) skorygowano o wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „Zdrowie” na rok 2020
- Koszty społeczne skorygowano o dane dotyczące przeciętnych wynagrodzeń w I-III kwartale 2020 r. oraz kosztów transportu.

Szczegółowe dane dotyczące przyjętych wskaźników korygujących dla poszczególnych kategorii kosztów przedstawiono w Załączniku 7.6.

Pewnym ograniczeniem badania *Selmaj 2017* był brak prezentacji kosztów niepełnosprawności w rozbiciu na koszty płatnika publicznego i pacjentów. Z tego względu, udział pacjentów w łącznych kosztach bezpośrednich medycznych wyznaczono na podstawie szczegółowej struktury kosztów w badaniu *Szurlo 2014*. W zależności od stanu EDSS, udział świadczeniobiorców w łącznych wydatkach z perspektywy wspólnej kształtuje się od 0 do 24% (zob. Załącznik 7.4, Tabela 93). Udziały NFZ i pacjentów otrzymane w badaniu *Szurlo 2014* przyjęto dla kosztów analogicznych stanów EDSS

z badania *Selmaj 2017*. Po aktualizacji kosztów bezpośrednich i społecznych na obecny rok, koszty niesprawności w podziale na stan EDSS i perspektywę przedstawiają się następująco:

Tabela 46. Koszty niesprawności przyjęte w analizie podstawowej (na podst. *Selmaj 2017*).

Perspektywa / EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Bezpośrednie koszty medyczne										
NFZ	5 175	7 886	7 147	8 889	12 362	12 936	11 894	7 952	7 520	13 380
NFZ + pacjent; społeczna	5 175	7 886	7 147	10 596	12 815	14 293	12 692	8 379	9 858	16 511
Bezpośrednie koszty niemedyce										
Społeczna	449	1 705	2 936	7 749	6 232	10 244	13 976	22 079	37 771	93 259
Koszty pośrednie										
Społeczna	443	4 425	6 491	16 521	24 191	24 781	45 875	49 857	56 936	70 803

W analizie wrażliwości testowano koszty pochodzące z innej odnalezionej analizy kosztów stwardnienia rozsianego w Polsce (*Szmurło 2014*), zaktualizowane z 2012 na 2020 rok przy użyciu tej samej metodyki jak w analizie podstawowej. Szczegółowe dane i oszacowania przedstawiono w Załączniku 7.4.

5.1.10.8 Koszty rzutów choroby

Spśród odnalezionych badań kosztów stwardnienia rozsianego w Polsce, dane dotyczące kosztów leczenia rzutów choroby zidentyfikowano w jednej publikacji (*Selmaj 2017*). Koszt rzutu w badaniu wyznaczono jako średnią 3-miesięczną różnicę kosztów ponoszonych w grupie pacjentów, u których nastąpił rzut choroby oraz w grupie, w której w tym okresie nie odnotowano rzutu. W oszacowaniu uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów uznane za bezpośrednio związane z rzutami choroby, tj. pominięto m.in. koszty wcześniejszych emerytur oraz leczenia podtrzymującego (DMT). Średni koszt rzutu z perspektywy społecznej oszacowano na 3 934 zł (stan na 2015 r.). Bardziej szczegółową strukturę kosztów rzutu w podziale na wyróżnione kategorie, umożliwiającą wyodrębnienie udziału kosztów bezpośrednich oraz społecznych w łącznym koszcie, przedstawiono jedynie na wykresach słupkowych. Wartości z wykresów odczytano na potrzeby wcześniejszej analizy ocenianej przez AOTMIT, dotyczącej zastosowania okrelizumabu w leczeniu RRMS (*AE Ocrevus 2018*; *AWA-OT-4331-31/2018*); oszacowania te przyjęto jako podstawę dalszych obliczeń. Oryginalne koszty wg stanu na 2015 rok, przedstawione w Załączniku 7.5, Tabela 95, zaktualizowano następnie zgodnie z metodyką przyjętą przez autorów analizy *AE Ocrevus 2018*, analogicznie jak w przypadku szacowania kosztów stanów niesprawności (zob. Rozdział 5.1.10.7), uwzględniając:

- Wartość skumulowanego indeksu cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) w kategorii „Zdrowie” w latach 2015-2020 dla bezpośrednich kosztów medycznych
- Zmianę przeciętnego wynagrodzenia w latach 2015-2020 dla kosztów społecznych.

Udział kosztów pacjentów w łącznym koszcie rzutu z perspektywy wspólnej NFZ i pacjentów przyjęto na poziomie 7,65%, zgodnie z oszacowaniem autorów analizy *AE Ocrevus 2018* opartym na danych z badania *Szmurło 2014*.

W badaniu *Selmaj 2017* nie przedstawiono danych umożliwiających oszacowanie kosztów rzutu w podziale na rzuty wymagające i niewymagające hospitalizacji, w związku z tym w rozważanym wariantcie przyjęto te same koszty bez względu na nasilenie rzutu. Założenie to nie wpływa jednak istotnie na wyniki analizy, gdyż średnie koszty przedstawione w *Selmaj 2017* obejmują zarówno przypadki wymagające jak i niewymagające hospitalizacji, a zatem stanowią koszt ważony obu typów rzutu, ponadto w obu ramionach leczenia przyjęto ten sam udział rzutów wymagających hospitalizacji. Niemniej jednak, w ramach analizy scenariuszy testowano dodatkowo wariant ze zróżnicowaniem kosztów rzutów wymagających i niewymagających hospitalizacji. Koszty bezpośrednie medyczne rzutu leczonego szpitalnie przyjęto na poziomie średniej wartości jednostek hospitalizacji w grupie JGP A36 – Choroby demielinizacyjne (3 803,13 zł, zgodnie ze statystykami NFZ dostępnymi na stronie Funduszu), natomiast koszt rzutu leczonego ambulatoryjnie przyjęto na poziomie wyceny świadczenia „W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (kod produktu 5.30.00.0000001)” z katalogu AOS (44 zł; *NFZ 25/2020*). Koszty społeczne w rozważanym wariantcie przyjęto zgodnie z oszacowaniem podstawowym w oparciu o badanie *Selmaj 2017*.

Zestawienie kosztów rzutu z poszczególnych perspektyw analizy w wariantcie podstawowym oraz analizie scenariuszy przedstawia Tabela 47.

Tabela 47. Koszty leczenia rzutu MS w analizie podstawowej i scenariuszu AW.

Wariant analizy	Rodzaj rzutu	Koszt rzutu [zł], perspektywa:			Źródło
		płatnika publicznego (NFZ)	płatnika publicznego (NFZ) + pacjenta	społeczna	
Analiza podstawowa	Wymagający hospitalizacji	2 060,84	2 231,56	4 784,45	<i>Selmaj 2017</i> ; <i>AE Ocrevus 2018</i> ; aktualizacja na podstawie danych GUS
	Niewymagający hospitalizacji	2 060,84	2 231,56	4 784,45	
	Wymagający hospitalizacji	3 803,13	3 803,13	6 356,02	Statystyka JGP (płatnika); <i>Selmaj 2017</i> (społeczne)

Wariant analizy	Rodzaj rzutu	Koszt rzutu [zł], perspektywa:			Źródło
		płatnika publicznego (NFZ)	płatnika publicznego (NFZ) + pacjenta	społeczna	
Analiza scenariuszy (AW)	Niewymagający hospitalizacji	44,00	44,00	2 596,89	NFZ 25/2020 (płatnika); Selmaj 2017 (społeczne)

5.1.11 Podsumowanie kluczowych założeń modelu

Podsumowanie założeń dotyczących struktury modelu w analizie podstawowej przedstawia Tabela 48.

Tabela 48. 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.
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 AOTMiT 2016 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.

Aspekt	Założenie	Uzasadnienie
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.	
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 kladrybiną może się zmniejszać z czasem, z powodu regeneracji układu odpornościowego i nawrotu innych czynników biorących udział w patogenezie stwardnienia rozsianego. Założenie to należy jednak uznać za konserwatywne w świetle wyników najnowszego badania CLASSIC-MS, które wskazują, że efekt terapii lekiem MAVENCLAD® może utrzymywać się także w kolejnych latach – ponad 60% pacjentów nie wymagało dalszego leczenia przez 8 do 14 lat (Giovannoni 2020)
Dla modelu 11-stanowego		
Brak rozróżnienia podtypów RR oraz SP stwardnienia rozsianego	Wszystkie różnice w tempie progresji choroby pomiędzy podtypami RRMS oraz SPMS są uwzględnione poprzez uśrednienie tempa progresji w modelu.	Zgodne z podejściem stosowanym w poprzednich modelach ekonomicznych. Tempo progresji choroby w analizie podstawowej pochodzi z badania Palace 2014, w którym kohorta pacjentów z RRMS podlegała obserwacji także po przejściu do SPMS.

5.2 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;

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

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

- walidacja zewnętrzna wyników modelowania, tj. porównanie niniejszej analizy ekonomicznej z wynikami badań klinicznych o długich okresach obserwacji.

5.2.1 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 Tabela 49. Walidacja wskazała na potwierdzenie oczekiwanych wyników przy modyfikacji wartości parametrów wejściowych do modelu.

Tabela 49. Raport z przeprowadzonej walidacji wewnętrznej 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]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

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

5.2.2 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 4 str. 21).

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 różnice pomiędzy wynikami niniejszej analizy i wynikami odnalezionych analiz przedstawiono w Dyskusji (rozdział 5.5, str. 263).

5.2.3 Walidacja zewnętrzna

Walidację zewnętrzną modelu przeprowadzono na podstawie czterech badań dotyczących długookresowego przebiegu SM, odnalezionych w ramach przeszukania bazy Pubmed. Przedstawia je Tabela 50 poniżej.

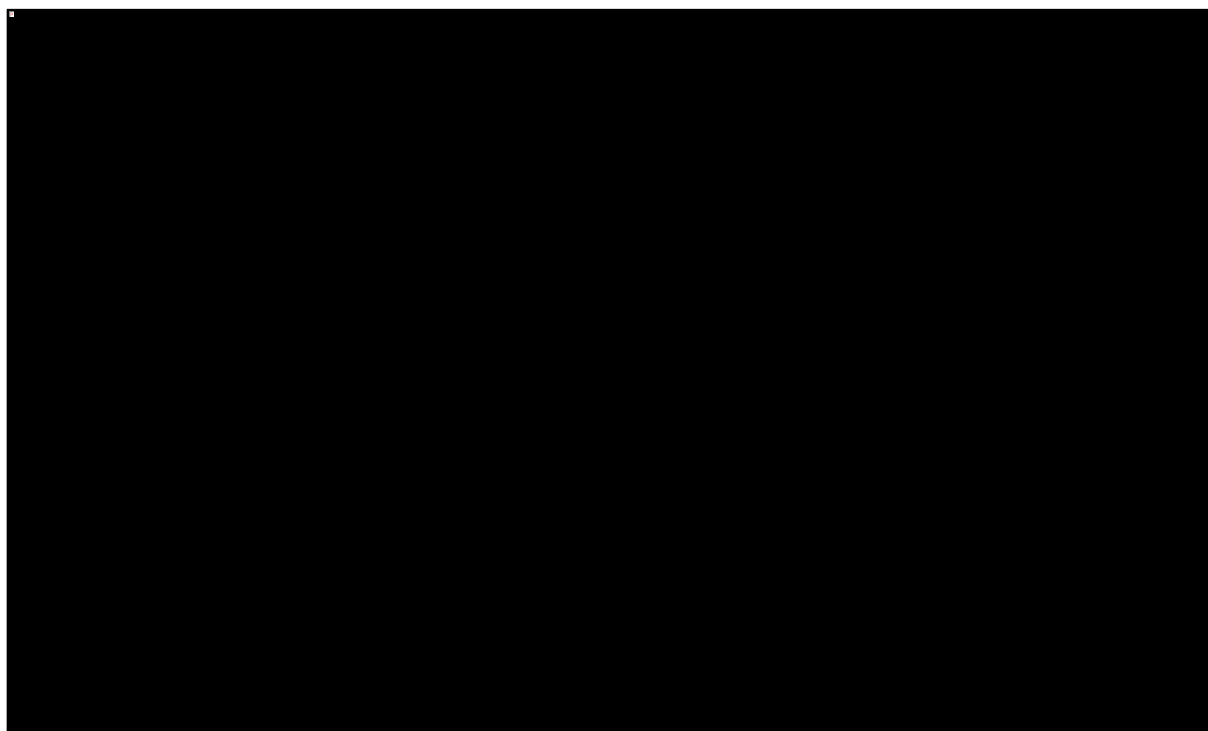
Tabela 50. Badania wykorzystane w walidacji zewnętrznej modelu

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

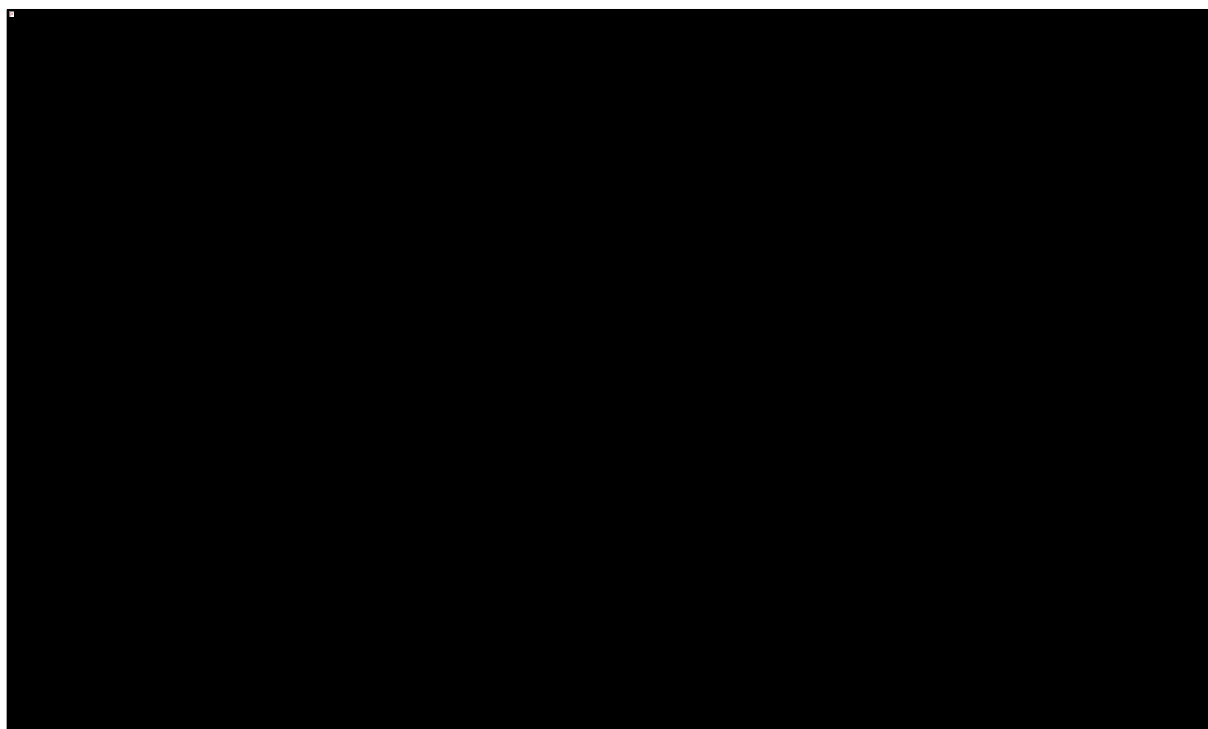
¹⁾ Był to najczęściej wskazywany DMD w tym badaniu

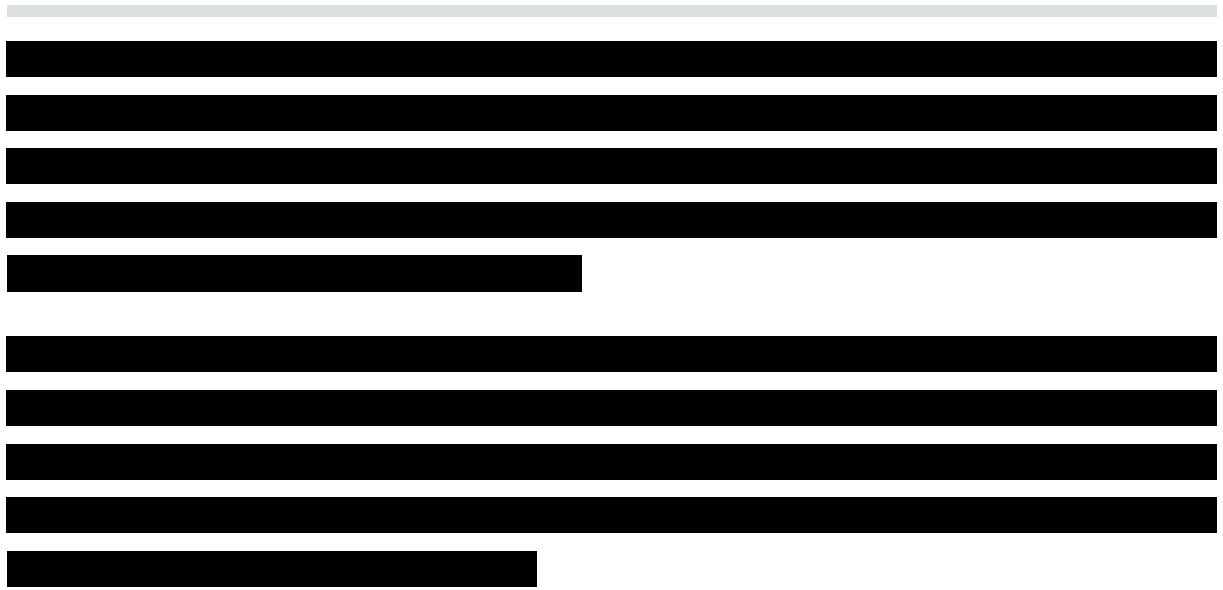
Poniższe dwa wykresy, Wykres 8 oraz Wykres 9 wskazują na dużą zgodność modelu i danych z badań obserwacyjnych w kwestii całkowitego przeżycia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Wykres 8.

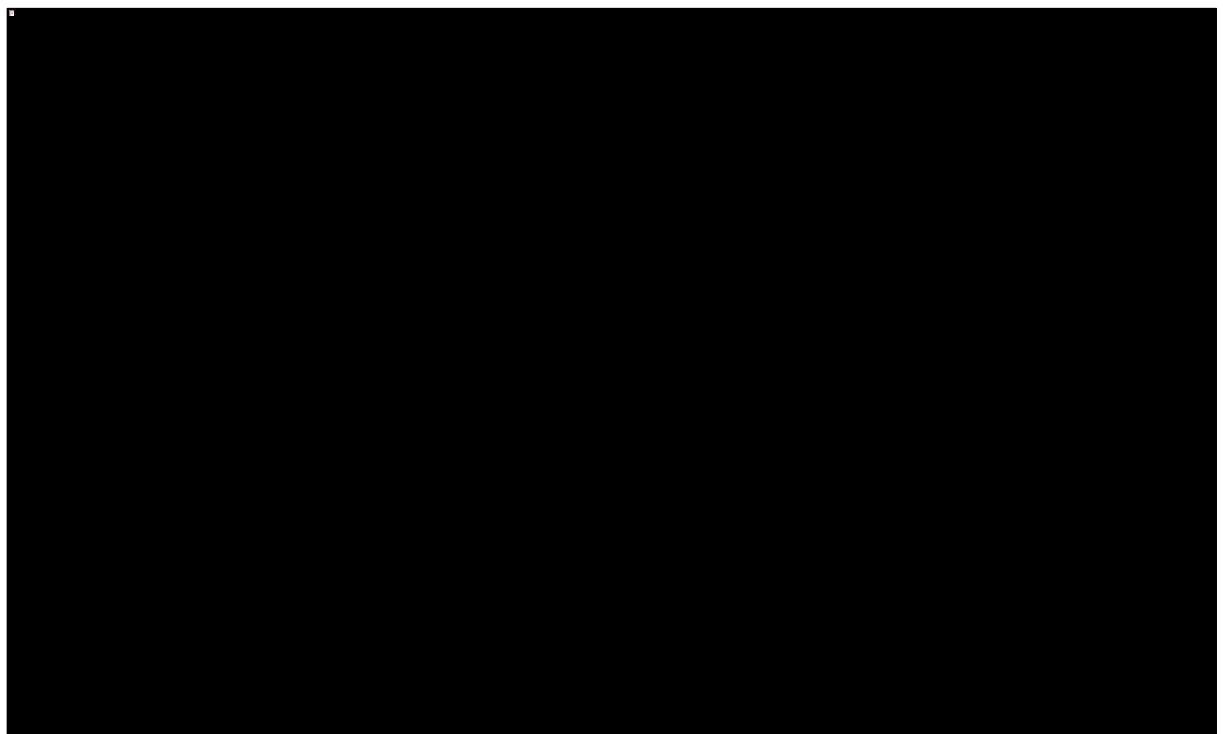


Wykres 9.





Wykres 10. [Redacted text]



5.3 Zestawienie parametrów modelu

5.3.1 Analiza podstawowa

Zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej, wraz ze wskazaniem źródeł oszacowania, zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 53).

Tabela 51. 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]	Dożywotni (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%	Charakterystyka pacjentów w badaniu CLARITY
	EDSS 1	3%	
	EDSS 2	33%	
	EDSS 3	21%	
	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	59,5%	<i>De Stefano 2021</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 3-5 (Współczynnik efektu)	0,75	Rekomendacje NICE dla leków modyfikujących przebieg choroby	
Utrata skuteczności leków w latach 6+ (Współczynnik efektu)	0,50	Rekomendacje NICE dla leków modyfikujących przebieg choroby	
Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia w latach 0-2	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	0,100	Metaanaliza sieciowa badań odnalezionych w przeglądzie systematycznym
	IFNβ-1a (Rebif 44μg)	0,162	Metaanaliza sieciowa badań odnalezionych w przeglądzie systematycznym
	IFNβ-1a (Avonex)	0,125	Metaanaliza sieciowa badań odnalezionych w przeglądzie systematycznym
	IFNβ-1b (Betaferon)	0,089	Metaanaliza sieciowa badań odnalezionych w przeglądzie systematycznym
	Octan glatirameru	0,110	Metaanaliza sieciowa badań odnalezionych w przeglądzie systematycznym
	Peginterferonβ-1a	0,162	Jak dla IFNβ-1a (Rebif 44μg)

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

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

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło	
	Teryflunomid	0,118	Metaanaliza sieciowa badań odnalezionych w przeglądzie systematycznym
	Kladrybina w tabletkach	0,000	-
	Fumaran dimetylu	0,100	Metaanaliza sieciowa badań odnalezionych w przeglądzie systematycznym
	IFN β -1a (Rebif 44 μ g)	0,162	Metaanaliza sieciowa badań odnalezionych w przeglądzie systematycznym
Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia w latach 3+	IFN β -1a (Avonex)	0,125	Metaanaliza sieciowa badań odnalezionych w przeglądzie systematycznym
	IFN β -1b (Betaferon)	0,089	Metaanaliza sieciowa badań odnalezionych w przeglądzie systematycznym
	Octan glatirameru	0,110	Metaanaliza sieciowa badań odnalezionych w przeglądzie systematycznym
	Peginterferon β -1a	0,162	Jak dla IFN β -1a (Rebif 44 μ g)
	Teryflunomid	0,118	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	0,331	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)	0,712	Metaanaliza sieciowa badań odnalezionych w przeglądzie systematycznym
	IFN β -1b (Betaferon)	0,712	Przyjęto jak dla IFN β -1a (Avonex)

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

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

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło	
	Octan glatirameru	0,724	Metaanaliza sieciowa badań odnalezionych w przeglądzie systematycznym
	Peginterferon β -1a	0,712	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)	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)	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
Prawdopodobieństwa i ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych: Nadwrażliwość na lek (prawdopodobieństwo)	IFN β -1a (Rebif 44 μ g)	0,012	Metaanaliza sieciowa przeprowadzona na potrzeby modelu globalnego
	IFN β -1a (Avonex)	0,012	Metaanaliza sieciowa przeprowadzona na potrzeby modelu globalnego
	IFN β -1b (Betaferon)	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)	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)	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: Nowotwór złośliwy (prawdopodobieństwo)	Kladrybina w tabletkach	0,0060	Metaanaliza sieciowa przeprowadzona na potrzeby modelu globalnego
	Fumaran dimetylu	0,0060	Metaanaliza sieciowa przeprowadzona na potrzeby modelu globalnego
	IFN β -1a (Rebif 44 μ g)	0,0060	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)	0,0060	Metaanaliza sieciowa przeprowadzona na potrzeby modelu globalnego
IFN β -1b (Betaferon)	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	<i>Selmaj 2017</i>
	EDSS 1	<i>Selmaj 2017</i>
	EDSS 2	<i>Selmaj 2017</i>
	EDSS 3	<i>Selmaj 2017</i>
	EDSS 4	<i>Selmaj 2017</i>
	EDSS 5	<i>Selmaj 2017</i>
	EDSS 6	<i>Selmaj 2017</i>
	EDSS 7	<i>Selmaj 2017</i>
	EDSS 8	<i>Selmaj 2017</i>
	EDSS 9	<i>Selmaj 2017</i>
Utrata użyteczności przy rzucie choroby wymagającym hospitalizacji	-0,071	<i>Orme 2007</i>
Utrata użyteczności przy rzucie choroby niewymagającym hospitalizacji	-0,071	<i>Orme 2007</i>
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
	PML	93,1 Założenie własne

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło	
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	
Utrata użyteczności z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych	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>
Koszt wystąpienia zdarzenia niepożądanego [PLN]	Reakcja w miejscu iniekcji	0,00	Leczenie wchodzi w skład hospitalizacji lub wizyty ambulatoryjnej związanej z podaniem leku
	PML	11 548,55	<i>AE Gilenya 2017</i>
	Poważna infekcja	2 002,33	Statystyka JGP za 2020 r.
	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1 783,61	Statystyka JGP za 2020 r.
	Nadwrażliwość na lek	150,00	<i>NFZ 25/2020</i>
	Zaburzenia związane z tarczycą	3 275,88	Statystyka JGP za 2020 r.
	Symptomy grypopodobne	150,00	<i>NFZ 25/2020</i>
	Nowotwór złośliwy	7 325,64	Statystyka JGP za 2020 r.
Roczne koszty leków [PLN]	Kładrybina w tabletkach (z RSS)	XXXXXXXXXX	Na podstawie dawkowania we wnioskowanym programie lekowym

MAVENCLAD®
(kładrybina w tabletkach)

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

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło	
		oraz RSS proponowanego przez wnioskodawcę	
Kladrybina w tabletkach (bez RSS)	██████████	Na podstawie dawkowania we wnioskowanym programie lekowym oraz cen jednostkowych dostarczonych przez wnioskodawcę	
Fumaran dimetylu	██████████	Na podstawie dawkowania w programie B.29 oraz cen jednostkowych z przetargów z ostatnich 12 mies. (baza MEDI.price dostępna w serwisie GET MEDI)	
IFN β -1a (Rebif 44 μ g)	██████████	Na podstawie dawkowania w programie B.29 oraz cen jednostkowych z przetargów z ostatnich 12 mies. (baza MEDI.price dostępna w serwisie GET MEDI)	
IFN β -1a (Avonex)	██████████	Na podstawie dawkowania w programie B.29 oraz cen jednostkowych z przetargów z ostatnich 12 mies. (baza MEDI.price dostępna w serwisie GET MEDI)	
IFN β -1b (Betaferon)	██████████	Na podstawie dawkowania w programie B.29 oraz cen jednostkowych z przetargów z ostatnich 12 mies. (baza MEDI.price dostępna w serwisie GET MEDI)	
Octan glatirameru	██████████	Na podstawie dawkowania w programie B.29 oraz cen jednostkowych z przetargów z ostatnich 12 mies. (baza MEDI.price dostępna w serwisie GET MEDI)	
Peginterferon β -1a	██████████	Na podstawie dawkowania w programie B.29 oraz cen jednostkowych z przetargów z ostatnich 12 mies. (baza MEDI.price dostępna w serwisie GET MEDI)	
Teryflunomid	██████████	Na podstawie dawkowania w programie B.29 oraz cen jednostkowych z przetargów z ostatnich 12 mies. (baza MEDI.price dostępna w serwisie GET MEDI)	
Roczne koszty administracji leków [PLN]	Kladrybina w tabletkach	216,32	Wnioskowany program lekowy; NFZ 136/2021
	Fumaran dimetylu	1 297,92	Program lekowy B.29. (MZ 20/08/2021); NFZ 136/2021
	IFN β -1a (Rebif 44 μ g)	1 297,92	Program lekowy B.29. (MZ 20/08/2021); NFZ 136/2021
	IFN β -1a (Avonex)	1 297,92	Program lekowy B.29. (MZ 20/08/2021); NFZ 136/2021

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło	
IFN β -1b (Betaferon)	1 297,92	Program lekowy B.29. (MZ 20/08/2021) ; NFZ 136/2021	
Octan glatirameru	1 297,92	Program lekowy B.29. (MZ 20/08/2021) ; NFZ 136/2021	
Peginterferon β -1a	1 297,92	Program lekowy B.29. (MZ 20/08/2021) ; NFZ 136/2021	
Teryflunomid	1 297,92	Program lekowy B.29. (MZ 20/08/2021); NFZ 136/2021	
Kladrybina w tabletkach (1-2 rok)	2 536,28	Obliczenia własne zgodnie z wnioskowanym programem lekowym	
Kladrybina w tabletkach (3-4 rok)	755,00	Obliczenia własne zgodnie z wnioskowanym programem lekowym	
Kladrybina w tabletkach (kolejne lata)	150,00	Obliczenia własne zgodnie z wnioskowanym programem lekowym	
Fumaran dimetylu	1 671,00	NFZ 136/2021	
IFN β -1a (Rebif 44 μ g)	1 671,00	NFZ 136/2021	
IFN β -1a (Avonex)	1 671,00	NFZ 136/2021	
IFN β -1b (Betaferon)	1 671,00	NFZ 136/2021	
Octan glatirameru	1 671,00	NFZ 136/2021	
Peginterferon β -1a	1 671,00	NFZ 136/2021	
Teryflunomid	1 671,00	NFZ 136/2021	
Roczne koszty diagnostyki i monitorowania [PLN]	EDSS 0	5 175,22	
	EDSS 1	7 886,32	
	EDSS 2	7 146,53	
	EDSS 3	8 889,39	
	EDSS 4	12 362,12	<i>Selmaj 2017</i> , z uwzględnieniem skumulowanego indeksu cen towarów i usług konsumpcyjnych
	EDSS 5	12 936,38	
	EDSS 6	11 894,29	
	EDSS 7	7 952,21	
	EDSS 8	7 519,70	

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

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

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
	EDSS 9	13 380,36
	EDSS 0	5 175,22
	EDSS 1	7 886,32
	EDSS 2	7 146,53
	EDSS 3	10 596,31
Bezpośrednie koszty medyczne (PPP+P, społeczna) [PLN]	EDSS 4	12 814,58
	EDSS 5	14 293,05
	EDSS 6	12 691,65
	EDSS 7	8 379,14
	EDSS 8	9 857,62
	EDSS 9	16 511,32
		EDSS 0
	EDSS 1	1 705,35
	EDSS 2	2 936,04
	EDSS 3	7 748,58
Koszty niesprawności: bezpośrednie koszty niemedyczne (perspektywa społeczna)	EDSS 4	6 231,91
	EDSS 5	10 244,33
	EDSS 6	19 975,74
	EDSS 7	22 078,95
	EDSS 8	37 771,50
	EDSS 9	93 258,91
	EDSS 0	442,78
	EDSS 1	4 425,19
Koszty niesprawności: Koszty pośrednie (perspektywa społeczna)	EDSS 2	6 490,63
	EDSS 3	16 520,89
	EDSS 4	24 191,40
	EDSS 5	24 781,34

Selmaj 2017, z uwzględnieniem skumulowanego indeksu cen towarów i usług konsumpcyjnych

Selmaj 2017, z uwzględnieniem skumulowanego indeksu cen towarów i usług konsumpcyjnych

Selmaj 2017, z uwzględnieniem skumulowanego indeksu cen towarów i usług konsumpcyjnych

Selmaj 2017, z uwzględnieniem skumulowanego indeksu cen towarów i usług konsumpcyjnych

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
EDSS 6	45 874,57	
EDSS 7	49 856,98	
EDSS 8	56 936,22	
EDSS 9	70 803,06	
Koszt wystąpienia rzutu choroby wymagającego / niewymagającego hospitalizacji (perspektywa płatnika publicznego) [PLN]	2 060,84	Na podstawie <i>Selmaj 2017, AE Ocrevus 2018</i> , z uwzględnieniem skumulowanego indeksu cen towarów i usług konsumpcyjnych
Koszt wystąpienia rzutu choroby wymagającego / niewymagającego hospitalizacji hospitalizacji (perspektywa płatnika publicznego + pacjenta) [PLN]	2 231,56	Na podstawie <i>Selmaj 2017, AE Ocrevus 2018</i> , z uwzględnieniem skumulowanego indeksu cen towarów i usług konsumpcyjnych
Koszt wystąpienia rzutu choroby wymagającego / niewymagającego hospitalizacji hospitalizacji (perspektywa społeczna) [PLN]	4 784,45	Na podstawie <i>Selmaj 2017, AE Ocrevus 2018</i> , z uwzględnieniem skumulowanego indeksu cen towarów i usług konsumpcyjnych
Stopa dyskontowania kosztów	0,05	Wytyczne <i>AOTMIT 2016</i>
Stopa dyskontowania efektów klinicznych	0,035	Wytyczne <i>AOTMIT 2016</i>

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

5.3.2 Deterministyczna analiza wrażliwości (AW)

Tabela 52. 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 20)	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 5.1.8.3.1.2
Skuteczność kładrybiny w tabletkach w zakresie redukcji liczby rzutów choroby (ARR) (RR vs placebo)	RR = 0,331	Minimalny efekt: RR = 0,476	W oparciu o 95% CI (górną granicę) dla wartości podstawowej
		Maksymalny efekt: RR = 0,229	W oparciu o 95% CI (dolną granicę) dla wartości podstawowej

MAVENCLAD®
(kładrybina w tabletkach)

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

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Skuteczność kladrybiny w tabletkach w zakresie zmniejszenia tempa progresji niepełnosprawności (CDP6M) (HR vs placebo)	HR = 0,180	Minimalny efekt: HR = 0,446	W oparciu o 95% CI (górną granicę) dla wartości podstawowej
		Maksymalny efekt: HR = 0,073	W oparciu o 95% CI (dolną granicę) dla wartości podstawowej
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 33	Selmaj 2017, brytyjski value set Zob. Tabela 33	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016, należy testować alternatywne zestawy użyteczności, określone np. w oparciu o przegląd systematyczny użyteczności
		Hawton 2016 Zob. Tabela 33	
		Orme 2007 Zob. Tabela 33	
		CLARITY + Selmaj 2017 Zob. Tabela 33	
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
Utrata użyteczności opiekunów	Nie uwzględniono	Uwzględniono (Acaster 2013) Zob. Tabela 36	Uwzględnienie użyteczności opiekunów zostało zaakceptowane przez NICE w ramach oceny wniosku dla kladrybiny w tabletkach (TA493) Ze względu na ograniczenia metodologiczne (zob. Rozdział 5.1.9.6), wariant uwzględniono jedynie w ramach AW

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Koszty jednostkowe leków (komparatorów)	Na poziomie cen efektywnych (średnie ceny z przetargów na podst. bazy GETMEDI Mediprice)	Na poziomie cen urzędowych (dane z MZ 20/08/2021) Zob. Tabela 39	Alternatywne źródło dotyczące kosztów jednostkowych; jako że ceny urzędowe nie uwzględniają ewentualnych instrumentów dzielenia ryzyka, źródło to uwzględniono wyłącznie w ramach AW
		Na poziomie minimalnych cen z przetargów (na podst. bazy GETMEDI Mediprice)	Wariant uzasadniony zmiennością cen oferowanych w przetargach na zakup leków
		Na poziomie maksymalnych cen z przetargów (na podst. bazy GETMEDI Mediprice)	Wariant uzasadniony zmiennością cen oferowanych w przetargach na zakup leków
Koszty stanów zdrowia wg EDSS	Na podstawie <i>Selmaj 2017</i> Zob. Tabela 46	Na podstawie <i>Szmurło 2014</i> Zob. Tabela 94Tabela 46	Alternatywne źródło dotyczące kosztów leczenia choroby w Polsce, zidentyfikowane w ramach szybkiego przeglądu literatury; szczegółowe uzasadnienie wyboru podstawowego źródła kosztów – zob. Rozdział 5.1.10.7
Koszty leczenia rzutu	Na podstawie <i>Selmaj 2017</i> Zob. Tabela 47	W podziale na wymagające i niewymagające hospitalizacji Zob. Tabela 47	Alternatywne źródło dotyczące kosztów leczenia rzutów choroby w Polsce
Masa ciała pacjentów	Zgodnie z rozkładem masy ciała pacjentów w badaniu CLARITY Zob. Tabela 12	68 kg (badanie <i>ECONOMEDICA SM</i> ; średnia masa ciała pacjenta w programie lekowym w Polsce)	Dane dotyczące rzeczywistej masy ciała pacjentów leczonych w programie B.29 w Polsce
Odsetek rzutów nie wymagających hospitalizacji	Na podstawie <i>CLARITY / CLARITY-EXT</i> (59,5%) Zob. Tabela 22	Na podst. badań <i>TOWER/TEMPO</i> (<i>Mäurer 2016</i>) (66,4%)	Alternatywne źródło dotyczące rozkładu ciężkości rzutów podczas terapii DMD

5.3.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

Tabela 53 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 53. 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 = 0,06
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	$\alpha = 134,36, \beta = 452,37$
Hazardy względne dla progresji niepełnosprawności			
Kladrybina w tabletkach	0,180	Lognormalny	Średnia = -1,84, SE = 0,50
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)	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	0,331	Lognormalny	Średnia = -1,12, SE = 0,19
Fumaran dimetylu	0,532	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)	0,712	Lognormalny	Średnia = -0,37, SE = 0,24
IFN β -1b (Betaferon)	0,712	Lognormalny	Średnia = -0,37, SE = 0,24
Octan glatirameru	0,724	Lognormalny	Średnia = -0,34, SE = 0,20
Peginterferon β -1a	0,712	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	9,99%	Beta	$\alpha = 77,25, \beta = 695,75$
IFN β -1a (Rebif 44 μ g)	16,19%	Beta	$\alpha = 196,06, \beta = 1014,94$
IFN β -1a (Avonex)	12,49%	Beta	$\alpha = 65,82, \beta = 461,18$
IFN β -1b (Betaferon)	8,94%	Beta	$\alpha = 103,09, \beta = 1049,91$
Octan glatirameru	10,95%	Beta	$\alpha = 183,52, \beta = 1492,48$
Peginterferon β -1a	16,19%	Beta	$\alpha = 196,06, \beta = 1014,94$
Teryflunomid	11,82%	Beta	$\alpha = 106,26, \beta = 792,74$
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)	8,66	Lognormalny	Średnia = 2,16, SE = 0,52

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Rozkład w PSA	Parametry rozkładu
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	$\alpha = 1E-10, \beta = 1E-5$
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)	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)	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)	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

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Rozkład w PSA	Parametry rozkładu
IFN β -1a (Avonex)	1,09	Lognormalny	Średnia = 1,97, SE = 0,71
IFN β -1b (Betaferon)	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
Nowotwór złośliwy (prawdopodobieństwo)			
Kladrybina 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)	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

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Rozkład w PSA	Parametry rozkładu
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			
PML [PLN]	11 548,55	Lognormalny	Średnia = 9,33, SE = 0,20
Poważna infekcja [PLN]	2 002,33	Lognormalny	Średnia = 7,58, SE = 0,20
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe [PLN]	1 783,61	Lognormalny	Średnia = 7,47, SE = 0,20
Nadwrażliwość na lek [PLN]	150,00	Lognormalny	Średnia = 4,99, SE = 0,20
Zaburzenia związane z tarczycą [PLN]	3 275,88	Lognormalny	Średnia = 8,07, SE = 0,20
Symptomy grypopodobne [PLN]	150,00	Lognormalny	Średnia = 4,99, SE = 0,20
Nowotwór złośliwy [PLN]	7 325,64	Lognormalny	Średnia = 8,88, SE = 0,20
Bezpośrednie koszty medyczne (PPP)			
EDSS 0 [PLN]	5 175,22	Gamma	$\alpha = 25,00, \beta = 207,01$
EDSS 1 [PLN]	7 886,32	Gamma	$\alpha = 25,00, \beta = 315,45$
EDSS 2 [PLN]	7 146,53	Gamma	$\alpha = 25,00, \beta = 285,86$
EDSS 3 [PLN]	8 889,39	Gamma	$\alpha = 25,00, \beta = 355,58$
EDSS 4 [PLN]	12 362,12	Gamma	$\alpha = 25,00, \beta = 494,48$
EDSS 5 [PLN]	12 936,38	Gamma	$\alpha = 25,00, \beta = 517,46$
EDSS 6 [PLN]	11 894,29	Gamma	$\alpha = 25,00, \beta = 475,77$
EDSS 7 [PLN]	7 952,21	Gamma	$\alpha = 25,00, \beta = 318,09$
EDSS 8 [PLN]	7 519,70	Gamma	$\alpha = 25,00, \beta = 300,79$
EDSS 9 [PLN]	13 380,36	Gamma	$\alpha = 25,00, \beta = 535,21$
Bezpośrednie koszty medyczne (PPP+P/społeczna)			
EDSS 0 [PLN]	5 175,22	Gamma	$\alpha = 25,00, \beta = 207,01$
EDSS 1 [PLN]	7 886,32	Gamma	$\alpha = 25,00, \beta = 315,45$
EDSS 2 [PLN]	7 146,53	Gamma	$\alpha = 25,00, \beta = 285,86$
EDSS 3 [PLN]	10 596,31	Gamma	$\alpha = 25,00, \beta = 423,85$
EDSS 4 [PLN]	12 814,58	Gamma	$\alpha = 25,00, \beta = 512,58$
EDSS 5 [PLN]	14 293,05	Gamma	$\alpha = 25,00, \beta = 571,72$

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Rozkład w PSA	Parametry rozkładu
EDSS 6 [PLN]	12 691,65	Gamma	$\alpha = 25,00, \beta = 507,67$
EDSS 7 [PLN]	8 379,14	Gamma	$\alpha = 25,00, \beta = 335,17$
EDSS 8 [PLN]	9 857,62	Gamma	$\alpha = 25,00, \beta = 394,30$
EDSS 9 [PLN]	16 511,32	Gamma	$\alpha = 25,00, \beta = 660,45$
Bezpośrednie koszty niemedyczne (perspektywa społeczna)			
EDSS 0 [PLN]	448,59	Gamma	$\alpha = 25,00, \beta = 17,94$
EDSS 1 [PLN]	1 705,35	Gamma	$\alpha = 25,00, \beta = 68,21$
EDSS 2 [PLN]	2 936,04	Gamma	$\alpha = 25,00, \beta = 117,44$
EDSS 3 [PLN]	7 748,58	Gamma	$\alpha = 25,00, \beta = 309,94$
EDSS 4 [PLN]	6 231,91	Gamma	$\alpha = 25,00, \beta = 249,28$
EDSS 5 [PLN]	10 244,33	Gamma	$\alpha = 25,00, \beta = 409,77$
EDSS 6 [PLN]	13 975,74	Gamma	$\alpha = 25,00, \beta = 559,03$
EDSS 7 [PLN]	22 078,95	Gamma	$\alpha = 25,00, \beta = 883,16$
EDSS 8 [PLN]	37 771,50	Gamma	$\alpha = 25,00, \beta = 1510,86$
EDSS 9 [PLN]	93 258,91	Gamma	$\alpha = 25,00, \beta = 3730,36$
Koszty pośrednie (perspektywa społeczna)			
EDSS 0 [PLN]	442,78	Gamma	$\alpha = 25,00, \beta = 17,71$
EDSS 1 [PLN]	4 425,19	Gamma	$\alpha = 25,00, \beta = 177,01$
EDSS 2 [PLN]	6 490,63	Gamma	$\alpha = 25,00, \beta = 259,63$
EDSS 3 [PLN]	16 520,89	Gamma	$\alpha = 25,00, \beta = 660,84$
EDSS 4 [PLN]	24 191,40	Gamma	$\alpha = 25,00, \beta = 967,66$
EDSS 5 [PLN]	24 781,34	Gamma	$\alpha = 25,00, \beta = 991,25$
EDSS 6 [PLN]	45 874,57	Gamma	$\alpha = 25,00, \beta = 1834,98$
EDSS 7 [PLN]	49 856,98	Gamma	$\alpha = 25,00, \beta = 1994,28$
EDSS 8 [PLN]	56 936,22	Gamma	$\alpha = 25,00, \beta = 2277,45$
EDSS 9 [PLN]	70 803,06	Gamma	$\alpha = 25,00, \beta = 2832,12$
Koszt wystąpienia rzutu choroby wymagającego / nie wymagającego hospitalizacji [PLN]			
PPP [PLN]	2 060,84	Gamma	$\alpha = 25,00, \beta = 82,43$
PPP+P [PLN]	2 231,56	Gamma	$\alpha = 25,00, \beta = 89,26$
społeczna [PLN]	4 784,45	Gamma	$\alpha = 25,00, \beta = 191,38$

¹Dane w sekcji 5.1.8.2.3; ²Dane dotyczące rozkładów macierzowych znajdują się w zakładce „Parameters” elektronicznej wersji modelu CUA;

5.4 Wyniki analizy ekonomicznej

5.4.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych (analiza podstawowa)

Tabela 54 oraz Tabela 56 przedstawiają zestawienie kosztów kolejno z perspektywy płatnika publicznego oraz społecznej. Następna Tabela 57 prezentuje wyniki zdrowotne otrzymane w modelu. Wszystkie wartości podano w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnym.

Tabela 54. Zestawienie zdyskontowanych kosztów kladrybiny w tabletkach oraz komparatorów z perspektywy płatnika publicznego.

Kategoria	Kladrybina w tabletkach		Fumaran dimetylu	IFN β -1a (Rebif 44 μ g)	IFN β -1a (Avonex)	IFN β -1b (Betaferon)	Octan glatirameru	Peginterferon β -1a	Teryflunomid
	Z RSS	Bez RSS							
Koszty leków [zł]		241 531	96 648	85 430	82 883	99 391	42 946	75 121	82 164
Koszty podania leków [zł]	412	412	4 896	3 855	4 423	5 124	4 705	3 855	4 542
Koszty monitorowania przebiegu choroby [zł]	6 694	6 694	6 303	4 963	5 694	6 596	6 057	4 963	5 847
Koszty zdarzeń niepożądanych [zł]	708	708	754	530	644	664	465	515	826
Dodatkowe koszty związane z rzutami choroby [zł]	6 330	6 330	7 857	8 428	8 350	8 282	8 351	8 410	7 955
Całkowite koszty leczenia choroby, w tym wg. EDSS [zł]:	141 792	141 792	145 515	145 766	145 628	145 461	145 560	145 766	145 599
EDSS 0	3 452	3 452	1 784	1 678	1 736	1 807	1 765	1 678	1 748
EDSS 1	15 186	15 186	9 212	8 779	9 018	9 305	9 134	8 779	9 067
EDSS 2	18 237	18 237	12 923	12 519	12 746	13 005	12 853	12 519	12 791
EDSS 3	17 614	17 614	14 650	14 376	14 530	14 705	14 603	14 376	14 561
EDSS 4	15 651	15 651	13 801	13 643	13 734	13 831	13 775	13 643	13 752
EDSS 5	10 850	10 850	10 859	10 827	10 846	10 865	10 854	10 827	10 850
EDSS 6	26 850	26 850	35 494	36 161	35 790	35 355	35 612	36 161	35 715
EDSS 7	11 177	11 177	15 224	15 533	15 361	15 161	15 279	15 533	15 326
EDSS 8	18 414	18 414	25 504	26 054	25 746	25 391	25 601	26 054	25 684
EDSS 9	4 361	4 361	6 062	6 194	6 120	6 035	6 085	6 194	6 105

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)	Octan glatirameru	Peginterferon β -1a	Teryflunomid
	Z RSS	Bez RSS							
Koszty niemedyceczne (w tym opieka nieformalna) [zł]	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Koszty pośrednie [zł]	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Łączne koszty [zł]	341 233	397 467	261 973	248 971	247 623	265 518	208 085	238 630	246 933

Tabela 55. Zestawienie zdyskontowanych kosztów kladrybiny w tabletkach oraz komparatorów z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.

Kategoria	Kladrybina w tabletkach		Fumaran dimetylu	IFN β -1a (Rebif 44 μ g)	IFN β -1a (Avonex)	IFN β -1b (Betaferon)	Octan glatirameru	Peginterferon β -1a	Teryflunomid
	Z RSS	Bez RSS							
Koszty leków [zł]	■	241 531	96 648	85 430	82 883	99 391	42 946	75 121	82 164
Koszty podania leków [zł]	412	412	4 896	3 855	4 423	5 124	4 705	3 855	4 542
Koszty monitorowania przebiegu choroby [zł]	6 694	6 694	6 303	4 963	5 694	6 596	6 057	4 963	5 847
Koszty zdarzeń niepożądanych [zł]	708	708	754	530	644	664	465	515	826
Dodatkowe koszty związane z rzutami choroby [zł]	6 854	6 854	8 508	9 126	9 042	8 968	9 043	9 107	8 614
Całkowite koszty leczenia choroby, w tym wg. EDSS [zł]:	156 031	156 031	162 516	162 969	162 719	162 420	162 598	162 969	162 668
EDSS 0	3 452	3 452	1 784	1 678	1 736	1 807	1 765	1 678	1 748
EDSS 1	15 186	15 186	9 212	8 779	9 018	9 305	9 134	8 779	9 067
EDSS 2	18 237	18 237	12 923	12 519	12 746	13 005	12 853	12 519	12 791

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego 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)	Octan glatirameru	Peginterferon β -1a	Teryflunomid
	Z RSS	Bez RSS							
EDSS 3	20 996	20 996	17 463	17 137	17 320	17 529	17 406	17 137	17 357
EDSS 4	16 224	16 224	14 307	14 142	14 237	14 338	14 279	14 142	14 255
EDSS 5	11 988	11 988	11 998	11 962	11 984	12 005	11 993	11 962	11 988
EDSS 6	28 650	28 650	37 873	38 585	38 189	37 725	38 000	38 585	38 109
EDSS 7	11 777	11 777	16 042	16 367	16 186	15 974	16 099	16 367	16 149
EDSS 8	24 139	24 139	33 433	34 155	33 751	33 285	33 560	34 155	33 670
EDSS 9	5 381	5 381	7 480	7 644	7 552	7 447	7 509	7 644	7 534
Koszty niemedyceczne (w tym opieka nieformalna) [zł]	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Koszty pośrednie [zł]	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Łączne koszty [zł]	355 995	412 229	279 625	266 872	265 405	283 164	225 814	256 530	264 660

Tabela 56. Zestawienie zdyskontowanych kosztów kladrybiny w tabletkach oraz komparatorów z perspektywy społecznej.

Kategoria	Kladrybina w tabletkach		Fumaran dimetylu	IFN β -1a (Rebif 44 μ g)	IFN β -1a (Avonex)	IFN β -1b (Betaferon)	Octan glatirameru	Peginterferon β -1a	Teryflunomid
	Z RSS	Bez RSS							
Koszty leków		241 531	96 648	85 430	82 883	99 391	42 946	75 121	82 164
Koszty podania leków	412	412	4 896	3 855	4 423	5 124	4 705	3 855	4 542
Koszty monitorowania przebiegu choroby	6 694	6 694	6 303	4 963	5 694	6 596	6 057	4 963	5 847
Koszty zdarzeń niepożądanych	708	708	754	530	644	664	465	515	826

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)	Octan glatirameru	Peginterferon β -1a	Teryflunomid
	Z RSS	Bez RSS							
Dodatkowe koszty związane z rzutami choroby	14 696	14 696	18 240	19 566	19 386	19 227	19 388	19 525	18 468
Całkowite koszty leczenia choroby, w tym wg. EDSS:									
EDSS 0	3 452	3 452	1 784	1 678	1 736	1 807	1 765	1 678	1 748
EDSS 1	15 186	15 186	9 212	8 779	9 018	9 305	9 134	8 779	9 067
EDSS 2	18 237	18 237	12 923	12 519	12 746	13 005	12 853	12 519	12 791
EDSS 3	20 996	20 996	17 463	17 137	17 320	17 529	17 406	17 137	17 357
EDSS 4	16 224	16 224	14 307	14 142	14 237	14 338	14 279	14 142	14 255
EDSS 5	11 988	11 988	11 998	11 962	11 984	12 005	11 993	11 962	11 988
EDSS 6	28 650	28 650	37 873	38 585	38 189	37 725	38 000	38 585	38 109
EDSS 7	11 777	11 777	16 042	16 367	16 186	15 974	16 099	16 367	16 149
EDSS 8	24 139	24 139	33 433	34 155	33 751	33 285	33 560	34 155	33 670
EDSS 9	5 381	5 381	7 480	7 644	7 552	7 447	7 509	7 644	7 534
Koszty niemedyczne (w tym opieka nieformalna), w tym wg. EDSS:									
EDSS 0	299	299	155	145	151	157	153	145	152
EDSS 1	3 284	3 284	1 992	1 898	1 950	2 012	1 975	1 898	1 961
EDSS 2	7 492	7 492	5 309	5 143	5 236	5 343	5 280	5 143	5 255
EDSS 3	15 353	15 353	12 770	12 531	12 666	12 818	12 729	12 531	12 692

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)	Octan glatirameru	Peginterferon β -1a	Teryflunomid
	Z RSS	Bez RSS							
EDSS 4	7 890	7 890	6 957	6 878	6 924	6 973	6 944	6 878	6 932
EDSS 5	8 592	8 592	8 600	8 574	8 589	8 604	8 596	8 574	8 592
EDSS 6	31 549	31 549	41 705	42 489	42 053	41 542	41 845	42 489	41 965
EDSS 7	31 033	31 033	42 270	43 127	42 649	42 093	42 421	43 127	42 552
EDSS 8	92 495	92 495	128 106	130 870	129 324	127 539	128 592	130 870	129 013
EDSS 9	30 395	30 395	42 250	43 174	42 657	42 061	42 412	43 174	42 553
Koszty pośrednie, w tym wg. EDSS:	353 245	353 245	445 840	453 247	449 098	444 332	447 138	453 247	448 264
EDSS 0	276	276	147	138	143	149	145	138	144
EDSS 1	7 965	7 965	4 956	4 724	4 852	5 005	4 915	4 724	4 879
EDSS 2	15 763	15 763	11 339	10 988	11 186	11 409	11 278	10 988	11 225
EDSS 3	30 880	30 880	26 044	25 570	25 838	26 138	25 963	25 570	25 891
EDSS 4	28 948	28 948	25 700	25 415	25 580	25 753	25 654	25 415	25 612
EDSS 5	19 294	19 294	19 528	19 485	19 512	19 535	19 522	19 485	19 516
EDSS 6	88 332	88 332	121 234	123 887	122 409	120 686	121 704	123 887	122 110
EDSS 7	54 081	54 081	77 520	79 408	78 350	77 136	77 850	79 408	78 137
EDSS 8	92 962	92 962	137 418	141 084	139 015	136 687	138 051	141 084	138 604
EDSS 9	14 745	14 745	21 952	22 549	22 212	21 834	22 055	22 549	22 145
Łączne koszty	945 464	1 001 698	1 025 312	1 025 390	1 017 045	1 026 897	974 243	1 015 025	1 014 445

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

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

Tabela 57. 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)	Octan glatirameru	Peginterferon β -1a	Teryflunomid
Otrzymane QALY w stanach wg EDSS:								
EDSS 0	0,716	0,358	0,336	0,348	0,363	0,354	0,336	0,351
EDSS 1	1,962	1,159	1,102	1,133	1,171	1,148	1,102	1,140
EDSS 2	2,339	1,629	1,576	1,606	1,640	1,620	1,576	1,612
EDSS 3	1,651	1,353	1,326	1,341	1,358	1,348	1,326	1,344
EDSS 4	1,070	0,939	0,927	0,934	0,941	0,937	0,927	0,935
EDSS 5	0,639	0,635	0,632	0,634	0,635	0,634	0,632	0,634
EDSS 6	1,832	2,369	2,409	2,387	2,361	2,376	2,409	2,382
EDSS 7	1,108	1,477	1,505	1,490	1,472	1,482	1,505	1,487
EDSS 8	1,075	1,462	1,492	1,476	1,456	1,468	1,492	1,472
EDSS 9	0,013	0,018	0,019	0,018	0,018	0,018	0,019	0,018
Całkowita liczba rzutów choroby	5,295	6,313	6,631	6,585	6,541	6,583	6,621	6,371
Łączna liczba lat życia	18,737	18,737	18,737	18,737	18,737	18,737	18,737	18,737
Utrata QALY z powodu wystąpienia rzutów choroby	-0,025	-0,031	-0,033	-0,033	-0,033	-0,033	-0,033	-0,032
Utrata QALY z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych	-0,008	-0,004	-0,018	-0,006	-0,024	-0,029	-0,006	-0,004
Łączna liczba QALY	12,373	11,363	11,273	11,326	11,358	11,324	11,285	11,338

W Tabela 58 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 58. Różnice otrzymanych efektów zdrowotnych (kladrybina w tabletkach vs. komparatory)

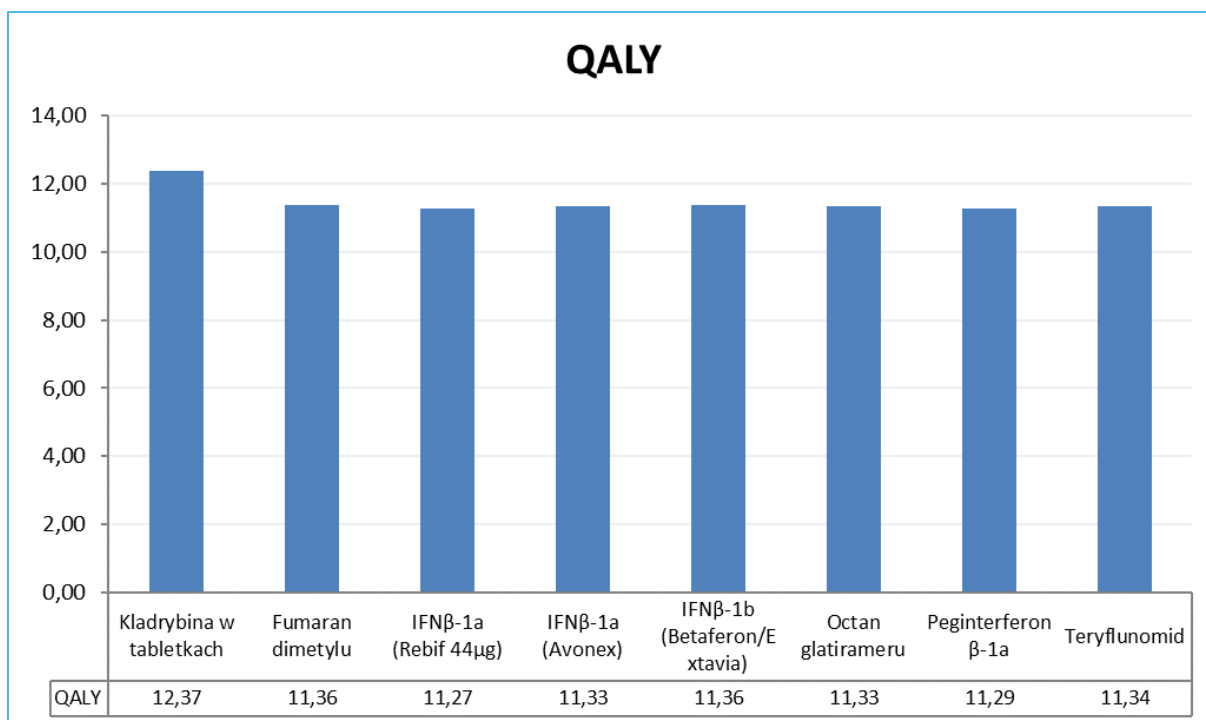
Kategoria	Fumaran dimetylu	IFN β -1a (Rebif 44 μ g)	IFN β -1a (Avonex)	IFN β -1b (Betaferon)	Octan glatirameru	Peginterferon β -1a	Teryflunomid
Różnica QALY w stanach wg EDSS							
EDSS 0	0,358	0,380	0,368	0,353	0,362	0,380	0,366
EDSS 1	0,803	0,859	0,828	0,791	0,813	0,859	0,822
EDSS 2	0,710	0,764	0,734	0,700	0,720	0,764	0,728
EDSS 3	0,298	0,325	0,310	0,293	0,303	0,325	0,307
EDSS 4	0,131	0,143	0,136	0,129	0,133	0,143	0,135
EDSS 5	0,005	0,007	0,006	0,004	0,005	0,007	0,005
EDSS 6	-0,537	-0,577	-0,555	-0,528	-0,544	-0,577	-0,550
EDSS 7	-0,369	-0,397	-0,382	-0,364	-0,374	-0,397	-0,378
EDSS 8	-0,387	-0,417	-0,400	-0,381	-0,392	-0,417	-0,397
EDSS 9	-0,005	-0,005	-0,005	-0,005	-0,005	-0,005	-0,005
Całkowita liczba rzutów choroby	-1,018	-1,336	-1,290	-1,246	-1,288	-1,326	-1,076
QALY uzyskane zmniejszeniem częstości wystąpień rzutów choroby	0,006	0,008	0,008	0,007	0,008	0,008	0,006
Utrata QALY z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych	-0,004	0,010	-0,002	0,016	0,021	-0,002	-0,004
łącznie różnica QALY	1,009	1,100	1,047	1,015	1,049	1,088	1,035

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

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

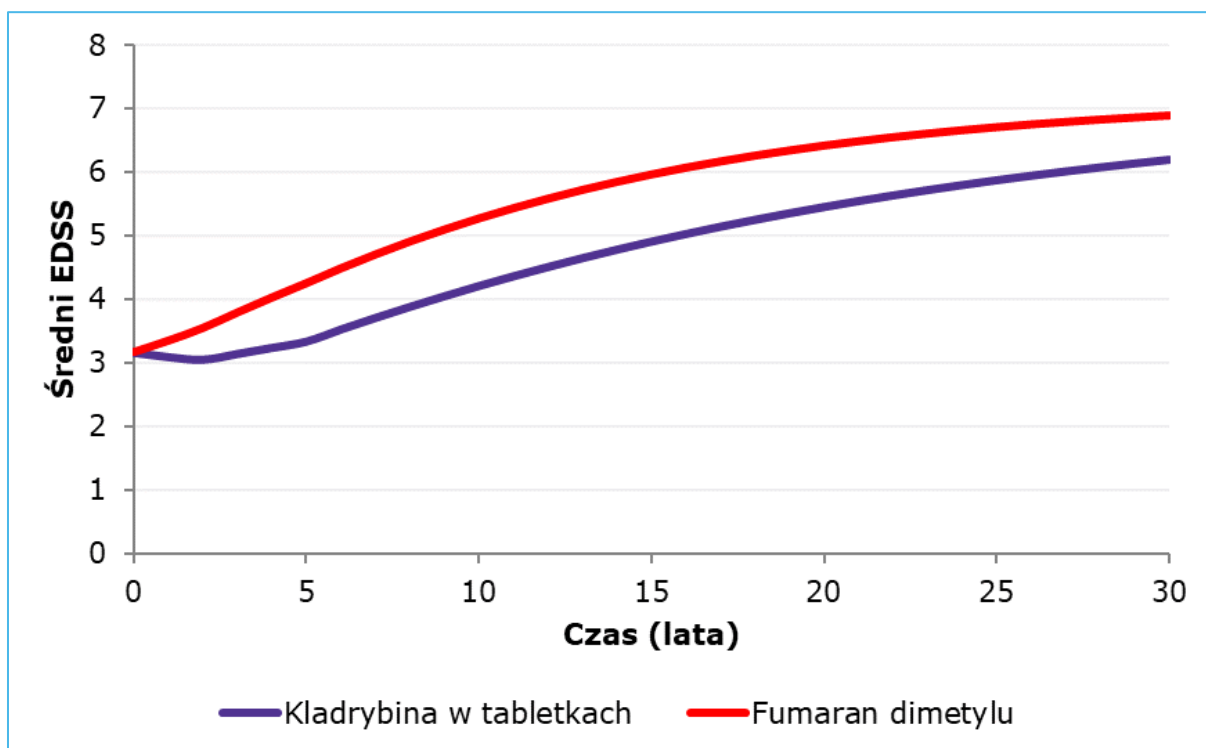
Leczenie kladrybiną w tabletkach wiąże się z uzyskaniem od 1,01 do 1,09 QALY w zależności od przyjętego komparatora. Kladrybina w tabletkach zmniejsza również liczbę rzutów choroby, pacjenci doświadczają o 1,02 do nawet 1,34 rzutów mniej. Jest to znacząca poprawa biorąc po uwagę, że średnio podczas całego leczenia np. fumaranem dimetylu pacjent średnio doświadczają 6,31 rzutów choroby. Szczegółowy wynik QALY dla kladrybiny w tabletkach oraz komparatorów przedstawia Wykres 11.

Wykres 11. Wyniki QALY osiągnięte w modelu przez kladrybinę w tabletkach oraz komparatory



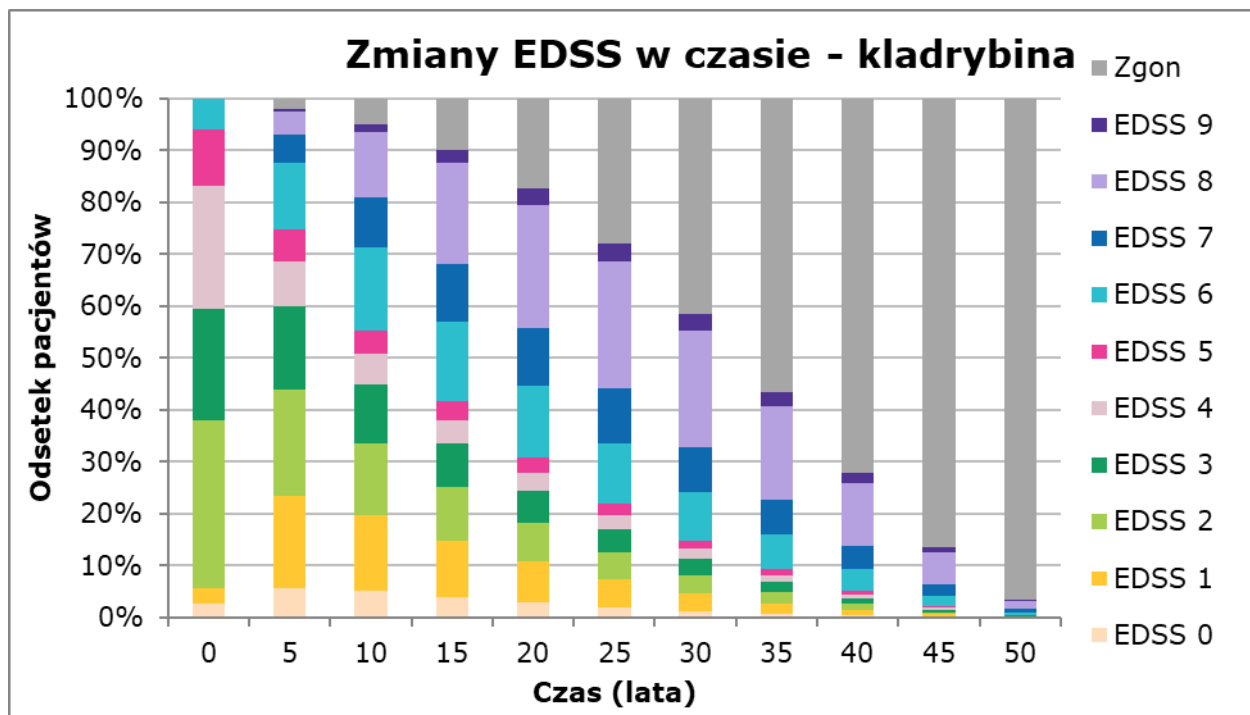
Na poniższym Wykres 12 przedstawiono zależność uśrednionego stanu EDSS, w którym znajduje się kohorta pacjentów w danych latach od rozpoczęcia leczenia.

Wykres 12. 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. 1,1 EDSS. Różnica ta zmniejsza się z czasem, wraz z wymieraniem kohorty, do około 0,7 EDSS w horyzoncie 30-letnim. Dokładny rozkład stanów EDSS tych kohort pacjentów przedstawiają wykresy i tabele poniżej.

Wykres 13. Zmiany stanów EDSS kohorty w czasie dla kladrybiny w tabletkach



Wykres 14. Zmiany stanów EDSS kohorty w czasie dla fumaranu dimetylu

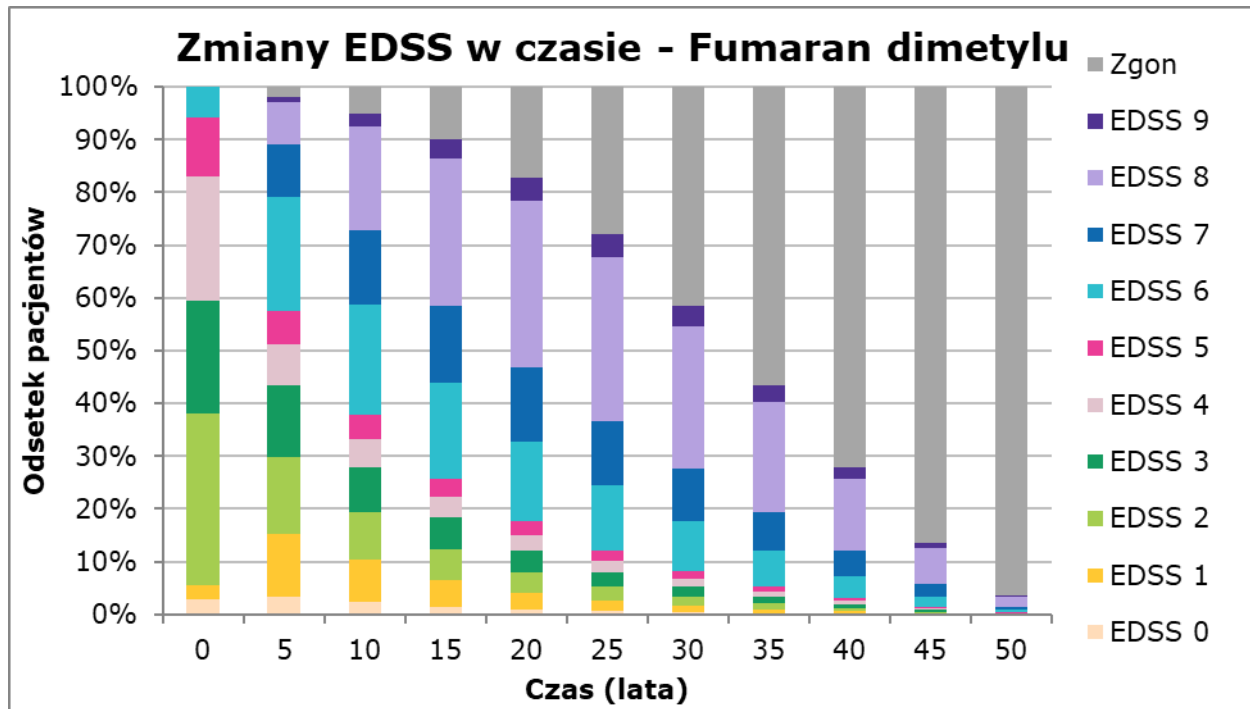


Tabela 59. Zmiany stanów EDSS kohorty w czasie dla kładrybiny w tabletkach

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%	13%	2%	5%
15	4%	11%	10%	8%	5%	4%	15%	11%	20%	3%	10%
20	3%	8%	7%	6%	4%	3%	14%	11%	24%	3%	17%
25	2%	5%	5%	5%	3%	2%	12%	10%	25%	3%	28%
30	1%	3%	3%	3%	2%	2%	9%	9%	22%	3%	41%
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%	86%
50	0%	0%	0%	0%	0%	0%	1%	1%	2%	0%	96%

Tabela 60. 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%	22%	10%	8%	1%	2%
10	2%	8%	9%	9%	5%	5%	21%	14%	20%	2%	5%
15	1%	5%	6%	6%	4%	3%	18%	15%	28%	4%	10%
20	1%	3%	4%	4%	3%	3%	15%	14%	32%	4%	17%
25	1%	2%	3%	3%	2%	2%	12%	12%	31%	4%	28%
30	0%	1%	2%	2%	1%	1%	9%	10%	27%	4%	41%
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%	86%
50	0%	0%	0%	0%	0%	0%	1%	1%	2%	0%	96%

5.4.2 Wyniki analizy kosztów-użyteczności (analiza podstawowa)

5.4.2.1 Perspektywa płatnika publicznego (PPP)

Tabela 61 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). Wyniki przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnym z uwzględnieniem dyskontowania.

Tabela 61. Wyniki analizy podstawowej CUA; wariant z RSS i bez RSS dla produktu leczniczego MAVENCLAD®; perspektywa PPP.

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	████████	12,373	-	-	-
Fumaran dimetylu	261 973	11,363	████████	1,009	████████
Octan glatirameru	208 085	11,324	████████	1,049	████████
Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	248 971	11,273	████████	1,100	████████
Interferon beta-1a (Avonex)	247 623	11,326	████████	1,047	████████
Interferon beta-1b	265 518	11,358	████████	1,015	████████
Peginterferon beta-1a	238 630	11,285	████████	1,088	████████
Teryflunomid	246 933	11,338	████████	1,035	████████
Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)					
Kladrybina w tabletkach	████████	12,373	-	-	-
Fumaran dimetylu	261 973	11,363	████████	1,009	████████
Octan glatirameru	208 085	11,324	████████	1,049	████████
Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	248 971	11,273	████████	1,100	████████
Interferon beta-1a (Avonex)	247 623	11,326	████████	1,047	████████
Interferon beta-1b	265 518	11,358	████████	1,015	████████
Peginterferon beta-1a	238 630	11,285	████████	1,088	████████

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozianego 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	
Teryflunomid	246 933	11,338	█	1,035	█

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) dla kladrybiny w tabletkach wynosi █ w wariacie z uwzględnieniem RSS oraz █ w wariacie bez uwzględnienia RSS z perspektywy płatnika. █

5.4.2.2 Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Tabela 62 przedstawia oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) dla porównania kladrybiny w tabletkach z lekami stosowanymi w programie B.29, ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P). Wyniki przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnym z uwzględnieniem dyskontowania.

Tabela 62. Wyniki analizy podstawowej CUA; wariant z RSS i bez RSS dla produktu leczniczego MAVENCLAD®; perspektywa 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	█	12,373	-	-	-
Fumaran dimetylu	279 625	11,363	█	1,009	█
Octan glatirameru	225 814	11,324	█	1,049	█
Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	266 872	11,273	█	1,100	█
Interferon beta-1a (Avonex)	265 405	11,326	█	1,047	█
Interferon beta-1b	283 164	11,358	█	1,015	█
Peginterferon beta-1a	256 530	11,285	█	1,088	█

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego 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	
Teryflunomid	264 660	11,338	████████	1,035	████████
Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)					
Kladrybina w tabletkach	████████	12,373	-	-	-
Fumaran dimetylu	279 625	11,363	████████	1,009	████████
Octan glatirameru	225 814	11,324	████████	1,049	████████
Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	266 872	11,273	████████	1,100	████████
Interferon beta-1a (Avonex)	265 405	11,326	████████	1,047	████████
Interferon beta-1b	283 164	11,358	████████	1,015	████████
Peginterferon beta-1a	256 530	11,285	████████	1,088	████████
Teryflunomid	264 660	11,338	████████	1,035	████████

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) dla kladrybiny w tabletkach wynosi ██████████ w wariancie z uwzględnieniem RSS oraz ██████████ w wariancie bez uwzględnienia RSS ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjenta. ██████████

5.4.2.3 Perspektywa społeczna

Wyniki podstawowej analizy kosztów-użyteczności z szerokiej perspektywy społecznej przedstawia Tabela 63. Wyniki przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim z uwzględnieniem dyskontowania.

Tabela 63. 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	██████████	12,373	-	-	-
Fumaran dimetylu	1 025 312	11,363	██████████	1,009	██████████
Octan glatirameru	974 243	11,324	██████████	1,049	██████████
Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	1 025 390	11,273	██████████	1,100	██████████
Interferon beta-1a (Avonex)	1 017 045	11,326	██████████	1,047	██████████
Interferon beta-1b	1 026 897	11,358	██████████	1,015	██████████
Peginterferon beta-1a	1 015 025	11,285	██████████	1,088	██████████
Teryflunomid	1 014 445	11,338	██████████	1,035	██████████
Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)					
Kladrybina w tabletkach	██████████	12,373	-	-	-
Fumaran dimetylu	1 025 312	11,363	██████████	1,009	██████████
Octan glatirameru	974 243	11,324	██████████	1,049	██████████
Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	1 025 390	11,273	██████████	1,100	██████████
Interferon beta-1a (Avonex)	1 017 045	11,326	██████████	1,047	██████████
Interferon beta-1b	1 026 897	11,358	██████████	1,015	██████████
Peginterferon beta-1a	1 015 025	11,285	██████████	1,088	██████████
Teryflunomid	1 014 445	11,338	██████████	1,035	██████████

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

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

5.4.3 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 08/01/2021), obliczając ceny zbytu netto dostępnych opakowań produktu leczniczego MAVENCLAD® (1 tabletka 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 (155 514 zł/QALY).

W analizie progowej przyjęto – zgodnie z proponowanymi cenami podstawowymi – że progowa cena za miligram substancji czynnej / tabletkę będzie jednakowa dla wszystkich prezentacji produktu MAVENCLAD®. [REDAKTOWANE]

Wyniki analizy progowej dla kladrybiny w tabletkach w porównaniu z poszczególnymi komparatorami, kolejno z perspektywy płatnika (PPP/PPP+) i perspektywy społecznej, przedstawia Tabela 64.

Tabela 64. Wyniki analizy progowej w wariantach podstawowym.

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

5.4.4 Wyniki analizy wrażliwości

5.4.4.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

Zestawienie wariantów testowanych w ramach AW przedstawiono w Rozdziale 5.3.2 (Tabela 52).

5.4.4.1.1 Perspektywa płatnika publicznego (PPP)

Tabela 65 przedstawia wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w wariancie z uwzględnieniem RSS, z perspektywy płatnika publicznego (PPP).

Tabela 65. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości; wariant z RSS dla produktu leczniczego MAVENCLAD®; perspektywa PPP.

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	██████	261 973	██████	12,373	11,363	1,009	██████	█
	Octan glatirameru	██████	208 085	██████	12,373	11,324	1,049	██████	█
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	██████	248 971	██████	12,373	11,273	1,100	██████	█
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	247 623	██████	12,373	11,326	1,047	██████	█
	Interferon beta-1b	██████	265 518	██████	12,373	11,358	1,015	██████	█
	Peginterferon beta-1a	██████	238 630	██████	12,373	11,285	1,088	██████	█
	Teryflunomid	██████	246 933	██████	12,373	11,338	1,035	██████	██████
Horizont czasowy: 20 lat	Fumaran dimetylu	██████	231 525	██████	9,776	9,040	0,736	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	177 993	██████	9,776	9,004	0,773	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	██████	219 002	██████	9,776	8,965	0,812	██████	██████

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 [%]
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	217 479	██████	9,776	9,010	0,766	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	234 893	██████	9,776	9,031	0,745	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	208 675	██████	9,776	8,977	0,800	██████	██████
	Teryflunomid	██████	216 742	██████	9,776	9,021	0,756	██████	██████
Horizont czasowy: 35 lat	Fumaran dimetylu	██████	257 705	██████	11,966	10,987	0,978	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	203 821	██████	11,966	10,948	1,018	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	244 710	██████	11,966	10,898	1,068	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	243 360	██████	11,966	10,951	1,015	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	261 246	██████	11,966	10,982	0,984	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	234 369	██████	11,966	10,910	1,056	██████	██████
	Teryflunomid	██████	242 669	██████	11,966	10,963	1,003	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	434 362	██████	19,835	18,076	1,759	██████	██████
Brak dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych	Octan glatirameru	██████	368 973	██████	19,835	18,024	1,811	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	413 343	██████	19,835	17,937	1,898	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	414 621	██████	19,835	18,017	1,818	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	440 053	██████	19,835	18,079	1,756	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	401 498	██████	19,835	17,951	1,885	██████	██████
	Teryflunomid	██████	414 411	██████	19,835	18,035	1,801	██████	██████
Struktura modelu z 21 stanami	Fumaran dimetylu	██████	259 317	██████	11,199	10,151	1,048	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	208 595	██████	11,199	10,112	1,087	██████	██████

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 [%]
Modelowanie częstości rzutów choroby jako funkcji stanu pacjenta wg skali EDSS	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	248 604	██████	11,199	10,055	1,144	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	246 479	██████	11,199	10,112	1,087	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	262 263	██████	11,199	10,148	1,051	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	238 671	██████	11,199	10,067	1,132	██████	██████
	Teryflunomid	██████	245 648	██████	11,199	10,124	1,075	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	266 714	██████	12,351	11,343	1,008	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	213 050	██████	12,351	11,302	1,049	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	253 888	██████	12,351	11,251	1,099	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	252 561	██████	12,351	11,305	1,046	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	270 485	██████	12,351	11,336	1,014	██████	██████
Naturalna progresja choroby: prawdopodobieństwa przejść między stanami EDSS na podst. rejestru London Ontario Canada	Peginterferon beta-1a	██████	243 540	██████	12,351	11,264	1,087	██████	██████
	Teryflunomid	██████	251 696	██████	12,351	11,317	1,033	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	259 395	██████	10,900	10,080	0,819	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	206 855	██████	10,900	10,043	0,857	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	247 640	██████	10,900	9,999	0,901	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	245 840	██████	10,900	10,047	0,852	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	262 572	██████	10,900	10,073	0,827	██████	██████
Peginterferon beta-1a	██████	237 406	██████	10,900	10,011	0,889	██████	██████	
Teryflunomid	██████	245 051	██████	10,900	10,058	0,841	██████	██████	
Fumaran dimetylu	██████	264 076	██████	12,152	11,065	1,088	██████	██████	

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 BCMS, wiek rozpoczęcia leczenia <28 lat	Octan glatirameru	████████	210 312	████████	12,152	11,024	1,128	████████	████████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	████████	251 210	████████	12,152	10,968	1,184	████████	████████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████████	249 805	████████	12,152	11,025	1,127	████████	████████
	Interferon beta-1b	████████	267 588	████████	12,152	11,060	1,092	████████	████████
	Peginterferon beta-1a	████████	240 883	████████	12,152	10,981	1,172	████████	████████
	Teryflunomid	████████	249 104	████████	12,152	11,038	1,115	████████	████████
SMR jako funkcja stanu pacjenta wg skali EDSS	Fumaran dimetylu	████████	262 193	████████	12,702	11,426	1,276	████████	████████
	Octan glatirameru	████████	207 786	████████	12,702	11,383	1,319	████████	████████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	████████	248 651	████████	12,702	11,319	1,383	████████	████████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████████	247 520	████████	12,702	11,381	1,321	████████	████████
	Interferon beta-1b	████████	265 880	████████	12,702	11,424	1,278	████████	████████
	Peginterferon beta-1a	████████	238 250	████████	12,702	11,332	1,371	████████	████████
Progresja niepełnosprawności: CDP3M	Teryflunomid	████████	246 874	████████	12,702	11,395	1,307	████████	████████
	Fumaran dimetylu	████████	257 585	████████	12,111	11,272	0,838	████████	████████
	Octan glatirameru	████████	210 661	████████	12,111	11,437	0,674	████████	████████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	████████	253 063	████████	12,111	11,365	0,745	████████	████████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████████	252 128	████████	12,111	11,434	0,677	████████	████████
	Interferon beta-1b	████████	271 635	████████	12,111	11,482	0,628	████████	████████
	Peginterferon beta-1a	████████	242 243	████████	12,111	11,378	0,733	████████	████████
Teryflunomid	████████	251 495	████████	12,111	11,449	0,662	████████	████████	

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 [%]
Maksymalna skuteczność kladrybiny w tabletkach w redukcji częstości rzutów choroby	Fumaran dimetylu	██████	261 973	██████	12,374	11,363	1,011	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	208 085	██████	12,374	11,324	1,051	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	248 971	██████	12,374	11,273	1,102	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	247 623	██████	12,374	11,326	1,048	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	265 518	██████	12,374	11,358	1,016	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	238 630	██████	12,374	11,285	1,089	██████	██████
	Teryflunomid	██████	246 933	██████	12,374	11,338	1,036	██████	██████
Minimalna skuteczność kladrybiny w tabletkach w redukcji częstości rzutów choroby	Fumaran dimetylu	██████	261 973	██████	12,371	11,363	1,007	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	208 085	██████	12,371	11,324	1,047	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	248 971	██████	12,371	11,273	1,098	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	247 623	██████	12,371	11,326	1,044	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	265 518	██████	12,371	11,358	1,013	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	238 630	██████	12,371	11,285	1,086	██████	██████
	Teryflunomid	██████	246 933	██████	12,371	11,338	1,032	██████	██████
Maksymalna skuteczność kladrybiny w tabletkach w redukcji progresji niepełnosprawności	Fumaran dimetylu	██████	261 973	██████	12,698	11,363	1,335	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	208 085	██████	12,698	11,324	1,375	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	248 971	██████	12,698	11,273	1,425	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	247 623	██████	12,698	11,326	1,372	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	265 518	██████	12,698	11,358	1,340	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	238 630	██████	12,698	11,285	1,413	██████	██████

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	██████	246 933	██████	12,698	11,338	1,360	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	261 973	██████	11,750	11,363	0,386	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	208 085	██████	11,750	11,324	0,426	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	248 971	██████	11,750	11,273	0,477	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	247 623	██████	11,750	11,326	0,423	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	265 518	██████	11,750	11,358	0,392	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	238 630	██████	11,750	11,285	0,465	██████	██████
Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia DMD na podstawie uśrednionych odsetków z RCT	Teryflunomid	██████	246 933	██████	11,750	11,338	0,411	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	236 428	██████	12,373	11,278	1,095	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	210 072	██████	12,373	11,335	1,038	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	285 058	██████	12,373	11,374	0,999	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	250 044	██████	12,373	11,335	1,038	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	287 540	██████	12,373	11,423	0,950	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	270 711	██████	12,373	11,390	0,983	██████	██████
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: <i>Selmaj 2017, brytyjski value set</i>	Teryflunomid	██████	240 361	██████	12,373	11,314	1,058	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	261 973	██████	8,968	7,678	1,291	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	208 085	██████	8,968	7,634	1,334	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	248 971	██████	8,968	7,566	1,402	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	247 623	██████	8,968	7,631	1,337	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	265 518	██████	8,968	7,676	1,292	██████	██████

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>Hawton 2016</i>	Peginterferon beta-1a	██████	238 630	██████	8,968	7,579	1,390	██████	██████
	Teryflunomid	██████	246 933	██████	8,968	7,646	1,323	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	261 973	██████	9,140	7,776	1,363	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	208 085	██████	9,140	7,732	1,408	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	248 971	██████	9,140	7,659	1,480	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	247 623	██████	9,140	7,727	1,412	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	265 518	██████	9,140	7,776	1,363	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	238 630	██████	9,140	7,672	1,468	██████	██████
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: <i>Orme 2007</i>	Teryflunomid	██████	246 933	██████	9,140	7,742	1,397	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	261 973	██████	8,624	7,062	1,561	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	208 085	██████	8,624	7,015	1,608	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	248 971	██████	8,624	6,931	1,693	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	247 623	██████	8,624	7,007	1,616	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	265 518	██████	8,624	7,065	1,558	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	238 630	██████	8,624	6,943	1,680	██████	██████
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: <i>CLARITY+ Selmaj 2017</i>	Teryflunomid	██████	246 933	██████	8,624	7,024	1,600	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	261 973	██████	10,010	8,450	1,560	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	208 085	██████	10,010	8,403	1,607	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	248 971	██████	10,010	8,318	1,692	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	247 623	██████	10,010	8,395	1,616	██████	██████

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 [%]
Utrata użyteczności z powodu rzutu choroby: <i>Putzki 2009</i>	Interferon beta-1b	██████	265 518	██████	10,010	8,453	1,557	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	238 630	██████	10,010	8,331	1,680	██████	██████
	Teryflunomid	██████	246 933	██████	10,010	8,411	1,599	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	261 973	██████	12,370	11,360	1,010	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	208 085	██████	12,370	11,320	1,050	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	██████	248 971	██████	12,370	11,269	1,101	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	247 623	██████	12,370	11,322	1,047	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	265 518	██████	12,370	11,354	1,016	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	238 630	██████	12,370	11,281	1,089	██████	██████
Uwzględnienie utraty użyteczności opiekunów	Teryflunomid	██████	246 933	██████	12,370	11,334	1,035	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	261 973	██████	11,024	9,778	1,246	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	208 085	██████	11,024	9,735	1,289	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	██████	248 971	██████	11,024	9,670	1,354	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	247 623	██████	11,024	9,733	1,291	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	265 518	██████	11,024	9,776	1,248	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	238 630	██████	11,024	9,682	1,342	██████	██████
Koszty jednostkowe leków (komparatorów) na poziomie cen urzędowych	Teryflunomid	██████	246 933	██████	11,024	9,747	1,277	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	378 138	██████	12,373	11,363	1,009	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	264 706	██████	12,373	11,324	1,049	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	██████	320 380	██████	12,373	11,273	1,100	██████	██████

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 [%]
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	301 435	██████	12,373	11,326	1,047	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	301 071	██████	12,373	11,358	1,015	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	288 599	██████	12,373	11,285	1,088	██████	██████
	Teryflunomid	██████	308 153	██████	12,373	11,338	1,035	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	260 824	██████	12,373	11,363	1,009	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	192 860	██████	12,373	11,324	1,049	██████	██████
Minimalne ceny przetargowe komparatorów	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	247 418	██████	12,373	11,273	1,100	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	247 508	██████	12,373	11,326	1,047	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	259 514	██████	12,373	11,358	1,015	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	222 151	██████	12,373	11,285	1,088	██████	██████
	Teryflunomid	██████	246 932	██████	12,373	11,338	1,035	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	358 175	██████	12,373	11,363	1,009	██████	██████
Maksymalne ceny przetargowe komparatorów	Octan glatirameru	██████	215 622	██████	12,373	11,324	1,049	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	261 297	██████	12,373	11,273	1,100	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	249 198	██████	12,373	11,326	1,047	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	266 824	██████	12,373	11,358	1,015	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	280 794	██████	12,373	11,285	1,088	██████	██████
	Teryflunomid	██████	246 932	██████	12,373	11,338	1,035	██████	██████
Koszty stanów zdrowia wg EDSS na podst. <i>Szmurlo 2014</i>	Fumaran dimetylu	██████	298 220	██████	12,373	11,363	1,009	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	244 769	██████	12,373	11,324	1,049	██████	██████

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 [%]
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	287 710	██████	12,373	11,273	1,100	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	284 968	██████	12,373	11,326	1,047	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	301 254	██████	12,373	11,358	1,015	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	277 369	██████	12,373	11,285	1,088	██████	██████
	Teryflunomid	██████	283 997	██████	12,373	11,338	1,035	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	260 263	██████	12,373	11,363	1,009	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	206 268	██████	12,373	11,324	1,049	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	247 137	██████	12,373	11,273	1,100	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	245 806	██████	12,373	11,326	1,047	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	263 716	██████	12,373	11,358	1,015	██████	██████
Alternatywne koszty leczenia rzutu	Peginterferon beta-1a	██████	236 800	██████	12,373	11,285	1,088	██████	██████
	Teryflunomid	██████	245 202	██████	12,373	11,338	1,035	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	261 973	██████	12,373	11,363	1,009	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	208 085	██████	12,373	11,324	1,049	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	248 971	██████	12,373	11,273	1,100	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	247 623	██████	12,373	11,326	1,047	██████	██████
Średnia masa ciała polskich pacjentów (badanie ECONOMEDICA SM)	Interferon beta-1b	██████	265 518	██████	12,373	11,358	1,015	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	238 630	██████	12,373	11,285	1,088	██████	██████
	Teryflunomid	██████	246 933	██████	12,373	11,338	1,035	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	261 973	██████	12,373	11,363	1,009	██████	██████

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 [%]
Alternatywny odsetek rzutów wymagających hospitalizacji	Octan glatirameru		208 085		12,373	11,323	1,049		
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)		248 971		12,373	11,273	1,100		
	Interferon beta-1a (Avonex)		247 623		12,373	11,326	1,047		
	Interferon beta-1b		265 518		12,373	11,358	1,015		
	Peginterferon beta-1a		238 630		12,373	11,285	1,088		
	Teryflunomid		246 933		12,373	11,338	1,035		
[Redacted content]									

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

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

Wykres 15 przedstawia warianty AW odpowiedzialne za największe procentowe zmiany ICUR, na przykładzie porównania z interferonem beta-1a (Rebif 44µg).

Wykres 15. Scenariusze analizy wrażliwości generujące największe zmiany względne ICUR z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS.

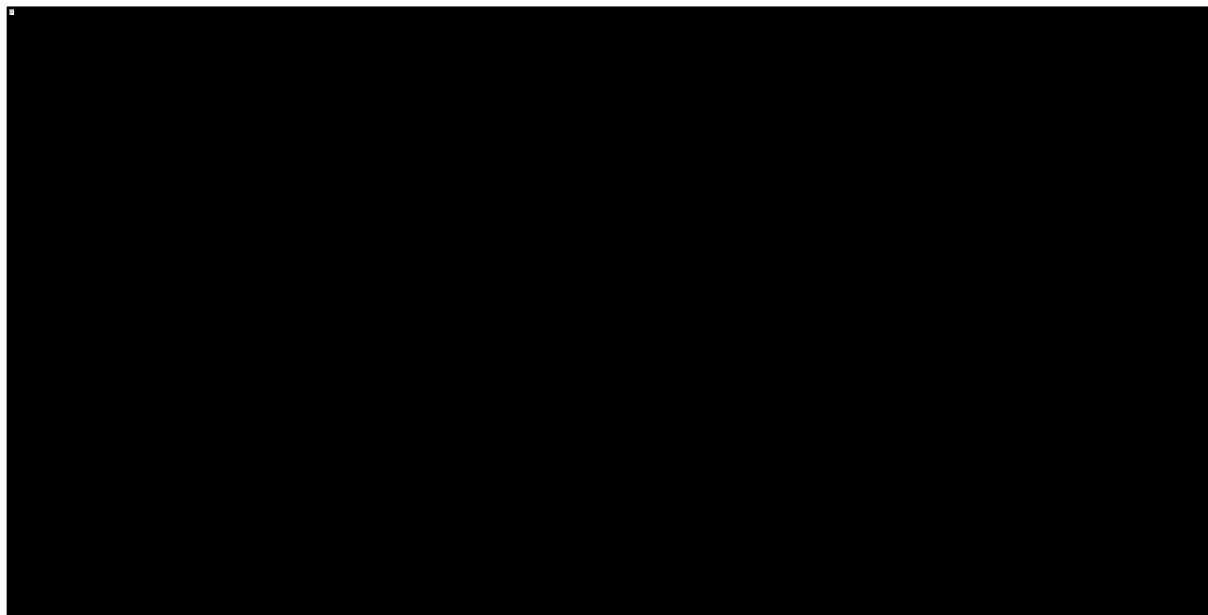


Tabela 66 przedstawia wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w wariacie bez uwzględnienia RSS, z perspektywy płatnika publicznego (PPP).

Tabela 66. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości; wariant bez RSS dla produktu leczniczego MAVENCLAD®; perspektywa PPP.

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	██████	261 973	██████	12,373	11,363	1,009	██████	██
	Octan glatirameru	██████	208 085	██████	12,373	11,324	1,049	██████	██
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	██████	248 971	██████	12,373	11,273	1,100	██████	██
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	247 623	██████	12,373	11,326	1,047	██████	██
	Interferon beta-1b	██████	265 518	██████	12,373	11,358	1,015	██████	██
	Peginterferon beta-1a	██████	238 630	██████	12,373	11,285	1,088	██████	██
	Teryflunomid	██████	246 933	██████	12,373	11,338	1,035	██████	██
Horyzont czasowy: 20 lat	Fumaran dimetylu	██████	231 525	██████	9,776	9,040	0,736	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	177 993	██████	9,776	9,004	0,773	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	██████	219 002	██████	9,776	8,965	0,812	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	217 479	██████	9,776	9,010	0,766	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	234 893	██████	9,776	9,031	0,745	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	208 675	██████	9,776	8,977	0,800	██████	██████
	Teryflunomid	██████	216 742	██████	9,776	9,021	0,756	██████	██████
Horyzont czasowy: 35 lat	Fumaran dimetylu	██████	257 705	██████	11,966	10,987	0,978	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	203 821	██████	11,966	10,948	1,018	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	██████	244 710	██████	11,966	10,898	1,068	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	243 360	██████	11,966	10,951	1,015	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	261 246	██████	11,966	10,982	0,984	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	234 369	██████	11,966	10,910	1,056	██████	██████

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	██████	242 669	██████	11,966	10,963	1,003	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	434 362	██████	19,835	18,076	1,759	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	368 973	██████	19,835	18,024	1,811	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	413 343	██████	19,835	17,937	1,898	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	414 621	██████	19,835	18,017	1,818	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	440 053	██████	19,835	18,079	1,756	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	401 498	██████	19,835	17,951	1,885	██████	██████
Struktura modelu z 21 stanami	Teryflunomid	██████	414 411	██████	19,835	18,035	1,801	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	259 317	██████	11,199	10,151	1,048	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	208 595	██████	11,199	10,112	1,087	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	248 604	██████	11,199	10,055	1,144	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	246 479	██████	11,199	10,112	1,087	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	262 263	██████	11,199	10,148	1,051	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	238 671	██████	11,199	10,067	1,132	██████	██████
Modelowanie częstości rzutów choroby jako funkcji stanu pacjenta wg skali EDSS	Teryflunomid	██████	245 648	██████	11,199	10,124	1,075	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	266 714	██████	12,351	11,343	1,008	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	213 050	██████	12,351	11,302	1,049	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	253 888	██████	12,351	11,251	1,099	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	252 561	██████	12,351	11,305	1,046	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	270 485	██████	12,351	11,336	1,014	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	243 540	██████	12,351	11,264	1,087	██████	██████

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	██████	251 696	██████	12,351	11,317	1,033	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	259 395	██████	10,900	10,080	0,819	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	206 855	██████	10,900	10,043	0,857	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	247 640	██████	10,900	9,999	0,901	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	245 840	██████	10,900	10,047	0,852	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	262 572	██████	10,900	10,073	0,827	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	237 406	██████	10,900	10,011	0,889	██████	██████
Naturalna progresja choroby: prawdopodobieństwa przejść między stanami EDSS na podst. rejestru BCMS, wiek rozpoczęcia leczenia <28 lat	Teryflunomid	██████	245 051	██████	10,900	10,058	0,841	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	264 076	██████	12,152	11,065	1,088	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	210 312	██████	12,152	11,024	1,128	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	251 210	██████	12,152	10,968	1,184	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	249 805	██████	12,152	11,025	1,127	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	267 588	██████	12,152	11,060	1,092	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	240 883	██████	12,152	10,981	1,172	██████	██████
SMR jako funkcja stanu pacjenta wg skali EDSS	Teryflunomid	██████	249 104	██████	12,152	11,038	1,115	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	262 193	██████	12,702	11,426	1,276	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	207 786	██████	12,702	11,383	1,319	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	248 651	██████	12,702	11,319	1,383	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	247 520	██████	12,702	11,381	1,321	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	265 880	██████	12,702	11,424	1,278	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	238 250	██████	12,702	11,332	1,371	██████	██████

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	████████	246 874	████████	12,702	11,395	1,307	████████	████████
	Fumaran dimetylu	████████	257 585	████████	12,111	11,272	0,838	████████	████████
	Octan glatirameru	████████	210 661	████████	12,111	11,437	0,674	████████	████████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	████████	253 063	████████	12,111	11,365	0,745	████████	████████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████████	252 128	████████	12,111	11,434	0,677	████████	████████
	Interferon beta-1b	████████	271 635	████████	12,111	11,482	0,628	████████	████████
	Peginterferon beta-1a	████████	242 243	████████	12,111	11,378	0,733	████████	████████
Maksymalna skuteczność kladrybiny w tabletkach w redukcji częstości rzutów choroby	Teryflunomid	████████	251 495	████████	12,111	11,449	0,662	████████	████████
	Fumaran dimetylu	████████	261 973	████████	12,374	11,363	1,011	████████	████████
	Octan glatirameru	████████	208 085	████████	12,374	11,324	1,051	████████	████████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	████████	248 971	████████	12,374	11,273	1,102	████████	████████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████████	247 623	████████	12,374	11,326	1,048	████████	████████
	Interferon beta-1b	████████	265 518	████████	12,374	11,358	1,016	████████	████████
	Peginterferon beta-1a	████████	238 630	████████	12,374	11,285	1,089	████████	████████
Minimalna skuteczność kladrybiny w tabletkach w redukcji częstości rzutów choroby	Teryflunomid	████████	246 933	████████	12,374	11,338	1,036	████████	████████
	Fumaran dimetylu	████████	261 973	████████	12,371	11,363	1,007	████████	████████
	Octan glatirameru	████████	208 085	████████	12,371	11,324	1,047	████████	████████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	████████	248 971	████████	12,371	11,273	1,098	████████	████████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████████	247 623	████████	12,371	11,326	1,044	████████	████████
	Interferon beta-1b	████████	265 518	████████	12,371	11,358	1,013	████████	████████
	Peginterferon beta-1a	████████	238 630	████████	12,371	11,285	1,086	████████	████████

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 [%]
Maksymalna skuteczność kladrybiny w tabletkach w redukcji progresji niepełnosprawności	Teryflunomid	██████	246 933	██████	12,371	11,338	1,032	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	261 973	██████	12,698	11,363	1,335	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	208 085	██████	12,698	11,324	1,375	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	248 971	██████	12,698	11,273	1,425	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	247 623	██████	12,698	11,326	1,372	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	265 518	██████	12,698	11,358	1,340	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	238 630	██████	12,698	11,285	1,413	██████	██████
Minimalna skuteczność kladrybiny w tabletkach w redukcji progresji niepełnosprawności	Teryflunomid	██████	246 933	██████	12,698	11,338	1,360	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	261 973	██████	11,750	11,363	0,386	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	208 085	██████	11,750	11,324	0,426	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	248 971	██████	11,750	11,273	0,477	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	247 623	██████	11,750	11,326	0,423	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	265 518	██████	11,750	11,358	0,392	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	238 630	██████	11,750	11,285	0,465	██████	██████
Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia DMD na podstawie uśrednionych odsetków z RCT	Teryflunomid	██████	246 933	██████	11,750	11,338	0,411	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	236 428	██████	12,373	11,278	1,095	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	210 072	██████	12,373	11,335	1,038	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	285 058	██████	12,373	11,374	0,999	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	250 044	██████	12,373	11,335	1,038	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	287 540	██████	12,373	11,423	0,950	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	270 711	██████	12,373	11,390	0,983	██████	██████

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	██████	240 361	██████	12,373	11,314	1,058	██████	██████
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: <i>Selmaj 2017, brytyjski value set</i>	Fumaran dimetylu	██████	261 973	██████	8,968	7,678	1,291	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	208 085	██████	8,968	7,634	1,334	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	248 971	██████	8,968	7,566	1,402	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	247 623	██████	8,968	7,631	1,337	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	265 518	██████	8,968	7,676	1,292	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	238 630	██████	8,968	7,579	1,390	██████	██████
	Teryflunomid	██████	246 933	██████	8,968	7,646	1,323	██████	██████
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: <i>Hawton 2016</i>	Fumaran dimetylu	██████	261 973	██████	9,140	7,776	1,363	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	208 085	██████	9,140	7,732	1,408	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	248 971	██████	9,140	7,659	1,480	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	247 623	██████	9,140	7,727	1,412	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	265 518	██████	9,140	7,776	1,363	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	238 630	██████	9,140	7,672	1,468	██████	██████
	Teryflunomid	██████	246 933	██████	9,140	7,742	1,397	██████	██████
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: <i>Orme 2007</i>	Fumaran dimetylu	██████	261 973	██████	8,624	7,062	1,561	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	208 085	██████	8,624	7,015	1,608	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	248 971	██████	8,624	6,931	1,693	██████	██████

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>CLARITY+ Selmaj 2017</i>	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	247 623	██████	8,624	7,007	1,616	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	265 518	██████	8,624	7,065	1,558	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	238 630	██████	8,624	6,943	1,680	██████	██████
	Teryflunomid	██████	246 933	██████	8,624	7,024	1,600	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	261 973	██████	10,010	8,450	1,560	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	208 085	██████	10,010	8,403	1,607	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	248 971	██████	10,010	8,318	1,692	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	247 623	██████	10,010	8,395	1,616	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	265 518	██████	10,010	8,453	1,557	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	238 630	██████	10,010	8,331	1,680	██████	██████
Utrata użyteczności z powodu rzutu choroby: <i>Putzki 2009</i>	Teryflunomid	██████	246 933	██████	10,010	8,411	1,599	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	261 973	██████	12,370	11,360	1,010	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	208 085	██████	12,370	11,320	1,050	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	248 971	██████	12,370	11,269	1,101	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	247 623	██████	12,370	11,322	1,047	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	265 518	██████	12,370	11,354	1,016	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	238 630	██████	12,370	11,281	1,089	██████	██████
Uwzględnienie utraty użyteczności opiekunów	Teryflunomid	██████	246 933	██████	12,370	11,334	1,035	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	261 973	██████	11,024	9,778	1,246	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	208 085	██████	11,024	9,735	1,289	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	248 971	██████	11,024	9,670	1,354	██████	██████

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 [%]
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	247 623	██████	11,024	9,733	1,291	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	265 518	██████	11,024	9,776	1,248	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	238 630	██████	11,024	9,682	1,342	██████	██████
	Teryflunomid	██████	246 933	██████	11,024	9,747	1,277	██████	██████
Koszty jednostkowe leków (komparatorów) na poziomie cen urzędowych	Fumaran dimetylu	██████	378 138	██████	12,373	11,363	1,009	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	264 706	██████	12,373	11,324	1,049	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	320 380	██████	12,373	11,273	1,100	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	301 435	██████	12,373	11,326	1,047	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	301 071	██████	12,373	11,358	1,015	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	288 599	██████	12,373	11,285	1,088	██████	██████
	Teryflunomid	██████	308 153	██████	12,373	11,338	1,035	██████	██████
Minimalne ceny przetargowe komparatorów	Fumaran dimetylu	██████	260 824	██████	12,373	11,363	1,009	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	192 860	██████	12,373	11,324	1,049	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	247 418	██████	12,373	11,273	1,100	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	247 508	██████	12,373	11,326	1,047	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	259 514	██████	12,373	11,358	1,015	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	222 151	██████	12,373	11,285	1,088	██████	██████
	Teryflunomid	██████	246 932	██████	12,373	11,338	1,035	██████	██████
Maksymalne ceny przetargowe komparatorów	Fumaran dimetylu	██████	358 175	██████	12,373	11,363	1,009	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	215 622	██████	12,373	11,324	1,049	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	261 297	██████	12,373	11,273	1,100	██████	██████

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 [%]
Koszty stanów zdrowia wg EDSS na podst. <i>Szmarło 2014</i>	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	249 198	██████	12,373	11,326	1,047	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	266 824	██████	12,373	11,358	1,015	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	280 794	██████	12,373	11,285	1,088	██████	██████
	Teryflunomid	██████	246 932	██████	12,373	11,338	1,035	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	298 220	██████	12,373	11,363	1,009	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	244 769	██████	12,373	11,324	1,049	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	287 710	██████	12,373	11,273	1,100	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	284 968	██████	12,373	11,326	1,047	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	301 254	██████	12,373	11,358	1,015	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	277 369	██████	12,373	11,285	1,088	██████	██████
Alternatywne koszty leczenia rzutu	Teryflunomid	██████	283 997	██████	12,373	11,338	1,035	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	260 263	██████	12,373	11,363	1,009	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	206 268	██████	12,373	11,324	1,049	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	247 137	██████	12,373	11,273	1,100	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	245 806	██████	12,373	11,326	1,047	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	263 716	██████	12,373	11,358	1,015	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	236 800	██████	12,373	11,285	1,088	██████	██████
Średnia masa ciała polskich pacjentów (badanie ECONOMEDICA SM)	Teryflunomid	██████	245 202	██████	12,373	11,338	1,035	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	261 973	██████	12,373	11,363	1,009	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	208 085	██████	12,373	11,324	1,049	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	248 971	██████	12,373	11,273	1,100	██████	██████

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

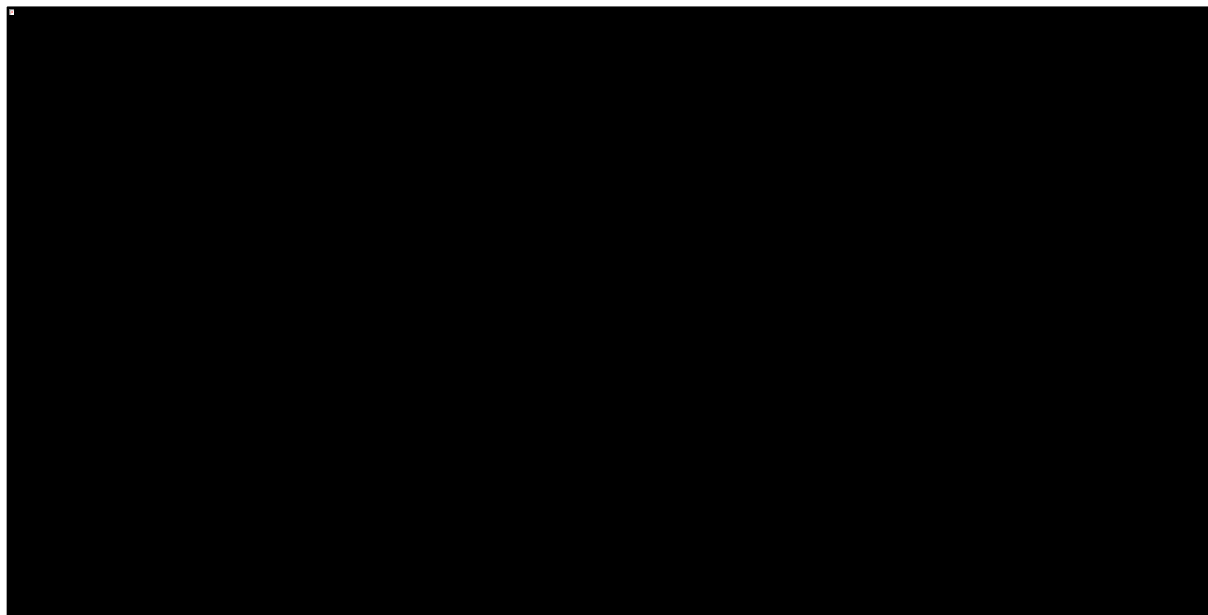
w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

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 [%]
Alternatywny odsetek rzutów wymagających hospitalizacji	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	247 623	██████	12,373	11,326	1,047	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	265 518	██████	12,373	11,358	1,015	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	238 630	██████	12,373	11,285	1,088	██████	██████
	Teryflunomid	██████	246 933	██████	12,373	11,338	1,035	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	261 973	██████	12,373	11,363	1,009	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	208 085	██████	12,373	11,323	1,049	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	248 971	██████	12,373	11,273	1,100	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	247 623	██████	12,373	11,326	1,047	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	265 518	██████	12,373	11,358	1,015	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	238 630	██████	12,373	11,285	1,088	██████	██████
Teryflunomid	██████	246 933	██████	12,373	11,338	1,035	██████	██████	

Wpływ poszczególnych wariantów AW na wyniki inkrementalne był analogicznie jak w wariancie z RSS.

Poniższy Wykres 16 przedstawia scenariusze analizy wrażliwości odpowiedzialne za największe zmiany ICUR (dla interferonu beta-1a (Rebif 44µg)).

Wykres 16. Scenariusze analizy wrażliwości generujące największe względne zmiany ICUR z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS.



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.

Tabela 67. Analiza wrażliwości dla ceny progowej MAVENCLAD®; perspektywa PPP.

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]
Analiza podstawowa	Fumaran dimetylu	██████	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	██████	██████
	Teryflunomid	██████	██████	██████
Horizont czasowy: 20 lat	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	■	■	■
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	■	■	■
	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	■	■	■
Naturalna progresja choroby: prawdopodobieństwa przejść	Fumaran dimetylu	■	■	■
	Octan glatirameru	■	■	■

MAVENCLAD®
(kladrybina 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]
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	■	■	■
Naturalna progresja choroby: prawdopodobieństwa przejść między stanami EDSS na podst. rejestru BCMS, wiek rozpoczęcia leczenia <28 lat	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)	■	■	■
Progresja niepełnosprawności: CDP3M	Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■
	Interferon beta-1b	■	■	■
	Peginterferon beta-1a	■	■	■
	Teryflunomid	■	■	■
	Fumaran dimetylu	■	■	■
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	■	■	■
	Fumaran dimetylu	■	■	■

MAVENCLAD®
(kladrybina 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]
Maksymalna 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	██████	██████	██████
	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	██████	██████	██████
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	██████	██████	██████

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]
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	██████	██████	██████
	Teryflunomid	██████	██████	██████
Utrata użyteczności z powodu rzutu choroby: <i>Putzki 2009</i>	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	██████	██████	██████

MAVENCLAD®
(kladrybina 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]
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	██████	██████	██████
	Teryflunomid	██████	██████	██████
Minimalne ceny przetargowe komparatorów	Fumaran dimetylu	██████	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	██████	██████
	Teryflunomid	██████	██████	██████
Maksymalne ceny przetargowe komparatorów	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. Szmurło 2014	Fumaran dimetylu	██████	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	██████	██████
	Teryflunomid	██████	██████	██████
Alternatywne koszty leczenia rzutu	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	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	██████	██████	██████
Średnia masa ciała polskich pacjentów (badanie ECONOMEDICA SM)	Fumaran dimetylu	██████	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	██████	██████
	Teryflunomid	██████	██████	██████
		Fumaran dimetylu	██████	██████
Alternatywny odsetek rzutów wymagających hospitalizacji	Octan glatirameru	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	██████	██████
	Teryflunomid	██████	██████	██████
		Fumaran dimetylu	██████	██████

5.4.4.1.2 Perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Tabela 68 przedstawia wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w wariancie z uwzględnieniem RSS, z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P).

Tabela 68. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości; wariant z RSS dla produktu leczniczego MAVENCLAD®; perspektywa 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	██████	279 625	██████	12,373	11,363	1,009	██████	█
	Octan glatirameru	██████	225 814	██████	12,373	11,324	1,049	██████	█
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	██████	266 872	██████	12,373	11,273	1,100	██████	█
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	265 405	██████	12,373	11,326	1,047	██████	█
	Interferon beta-1b	██████	283 164	██████	12,373	11,358	1,015	██████	█
	Peginterferon beta-1a	██████	256 530	██████	12,373	11,285	1,088	██████	█
	Teryflunomid	██████	264 660	██████	12,373	11,338	1,035	██████	██████
Horyzont czasowy: 20 lat	Fumaran dimetylu	██████	244 113	██████	9,776	9,040	0,736	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	190 650	██████	9,776	9,004	0,773	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	██████	231 802	██████	9,776	8,965	0,812	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	230 180	██████	9,776	9,010	0,766	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	247 483	██████	9,776	9,031	0,745	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	221 473	██████	9,776	8,977	0,800	██████	██████
	Teryflunomid	██████	229 392	██████	9,776	9,021	0,756	██████	██████
Horyzont czasowy: 35 lat	Fumaran dimetylu	██████	274 571	██████	11,966	10,987	0,978	██████	██████

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 [%]
	Octan glatirameru	██████	220 764	██████	11,966	10,948	1,018	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	261 824	██████	11,966	10,898	1,068	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	260 355	██████	11,966	10,951	1,015	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	278 106	██████	11,966	10,982	0,984	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	251 481	██████	11,966	10,910	1,056	██████	██████
	Teryflunomid	██████	259 610	██████	11,966	10,963	1,003	██████	██████
Brak dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych	Fumaran dimetylu	██████	475 062	██████	19,835	18,076	1,759	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	409 793	██████	19,835	18,024	1,811	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	454 501	██████	19,835	17,937	1,898	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	455 550	██████	19,835	18,017	1,818	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	480 705	██████	19,835	18,079	1,756	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	442 655	██████	19,835	17,951	1,885	██████	██████
Struktura modelu z 21 stanami	Teryflunomid	██████	455 257	██████	19,835	18,035	1,801	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	279 667	██████	11,199	10,151	1,048	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	229 022	██████	11,199	10,112	1,087	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	269 215	██████	11,199	10,055	1,144	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	266 963	██████	11,199	10,112	1,087	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	282 603	██████	11,199	10,148	1,051	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	259 280	██████	11,199	10,067	1,132	██████	██████
Teryflunomid	██████	266 076	██████	11,199	10,124	1,075	██████	██████	

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 [%]
Modelowanie częstości rzutów choroby jako funkcji stanu pacjenta wg skali EDSS	Fumaran dimetylu	██████	284 759	██████	12,351	11,343	1,008	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	231 190	██████	12,351	11,302	1,049	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	272 197	██████	12,351	11,251	1,099	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	270 753	██████	12,351	11,305	1,046	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	288 543	██████	12,351	11,336	1,014	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	261 846	██████	12,351	11,264	1,087	██████	██████
	Teryflunomid	██████	269 818	██████	12,351	11,317	1,033	██████	██████
Naturalna progresja choroby: prawdopodobieństwa przejść między stanami EDSS na podst. rejestru London Ontario Canada	Fumaran dimetylu	██████	282 040	██████	10,900	10,080	0,819	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	229 568	██████	10,900	10,043	0,857	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	270 492	██████	10,900	9,999	0,901	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	268 595	██████	10,900	10,047	0,852	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	285 220	██████	10,900	10,073	0,827	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	260 257	██████	10,900	10,011	0,889	██████	██████
	Teryflunomid	██████	267 756	██████	10,900	10,058	0,841	██████	██████
Naturalna progresja choroby: prawdopodobieństwa przejść między stanami EDSS na podst. rejestru BCMS, wiek rozpoczęcia leczenia <28 lat	Fumaran dimetylu	██████	282 504	██████	12,152	11,065	1,088	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	228 819	██████	12,152	11,024	1,128	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	269 901	██████	12,152	10,968	1,184	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	268 369	██████	12,152	11,025	1,127	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	286 006	██████	12,152	11,060	1,092	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	259 573	██████	12,152	10,981	1,172	██████	██████

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 [%]
SMR jako funkcja stanu pacjenta wg skali EDSS	Teryflunomid	██████	267 611	██████	12,152	11,038	1,115	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	279 242	██████	12,702	11,426	1,276	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	224 908	██████	12,702	11,383	1,319	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	265 926	██████	12,702	11,319	1,383	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	264 689	██████	12,702	11,381	1,321	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	282 928	██████	12,702	11,424	1,278	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	255 524	██████	12,702	11,332	1,371	██████	██████
Progresja niepełnosprawności: CDP3M	Teryflunomid	██████	263 990	██████	12,702	11,395	1,307	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	275 494	██████	12,111	11,272	0,838	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	228 064	██████	12,111	11,437	0,674	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	270 699	██████	12,111	11,365	0,745	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	269 605	██████	12,111	11,434	0,677	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	288 927	██████	12,111	11,482	0,628	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	259 878	██████	12,111	11,378	0,733	██████	██████
Maksymalna skuteczność kladrybiny w tabletkach w redukcji częstości rzutów choroby	Teryflunomid	██████	268 907	██████	12,111	11,449	0,662	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	279 625	██████	12,374	11,363	1,011	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	225 814	██████	12,374	11,324	1,051	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	266 872	██████	12,374	11,273	1,102	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	265 405	██████	12,374	11,326	1,048	██████	██████
Interferon beta-1b	██████	283 164	██████	12,374	11,358	1,016	██████	██████	

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 częstości rzutów choroby	Peginterferon beta-1a	████████	256 530	████████	12,374	11,285	1,089	████████	████████
	Teryflunomid	████████	264 660	████████	12,374	11,338	1,036	████████	████████
	Fumaran dimetylu	████████	279 625	████████	12,371	11,363	1,007	████████	████████
	Octan glatirameru	████████	225 814	████████	12,371	11,324	1,047	████████	████████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	████████	266 872	████████	12,371	11,273	1,098	████████	████████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████████	265 405	████████	12,371	11,326	1,044	████████	████████
	Interferon beta-1b	████████	283 164	████████	12,371	11,358	1,013	████████	████████
	Peginterferon beta-1a	████████	256 530	████████	12,371	11,285	1,086	████████	████████
Maksymalna skuteczność kladrybiny w tabletkach w redukcji progresji niepełnosprawności	Teryflunomid	████████	264 660	████████	12,371	11,338	1,032	████████	████████
	Fumaran dimetylu	████████	279 625	████████	12,698	11,363	1,335	████████	████████
	Octan glatirameru	████████	225 814	████████	12,698	11,324	1,375	████████	████████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	████████	266 872	████████	12,698	11,273	1,425	████████	████████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████████	265 405	████████	12,698	11,326	1,372	████████	████████
	Interferon beta-1b	████████	283 164	████████	12,698	11,358	1,340	████████	████████
	Peginterferon beta-1a	████████	256 530	████████	12,698	11,285	1,413	████████	████████
Minimalna skuteczność kladrybiny w tabletkach w redukcji progresji niepełnosprawności	Teryflunomid	████████	264 660	████████	12,698	11,338	1,360	████████	████████
	Fumaran dimetylu	████████	279 625	████████	11,750	11,363	0,386	████████	████████
	Octan glatirameru	████████	225 814	████████	11,750	11,324	0,426	████████	████████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	████████	266 872	████████	11,750	11,273	0,477	████████	████████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████████	265 405	████████	11,750	11,326	0,423	████████	████████

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 [%]
	Interferon beta-1b	██████	283 164	██████	11,750	11,358	0,392	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	256 530	██████	11,750	11,285	0,465	██████	██████
	Teryflunomid	██████	264 660	██████	11,750	11,338	0,411	██████	██████
Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia DMD na podstawie uśrednionych odsetków z RCT	Fumaran dimetylu	██████	254 328	██████	12,373	11,278	1,095	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	227 766	██████	12,373	11,335	1,038	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	302 663	██████	12,373	11,374	0,999	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	267 803	██████	12,373	11,335	1,038	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	304 996	██████	12,373	11,423	0,950	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	288 313	██████	12,373	11,390	0,983	██████	██████
	Teryflunomid	██████	258 156	██████	12,373	11,314	1,058	██████	██████
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: <i>Selmaj 2017, brytyjski value set</i>	Fumaran dimetylu	██████	279 625	██████	8,968	7,678	1,291	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	225 814	██████	8,968	7,634	1,334	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	266 872	██████	8,968	7,566	1,402	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	265 405	██████	8,968	7,631	1,337	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	283 164	██████	8,968	7,676	1,292	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	256 530	██████	8,968	7,579	1,390	██████	██████
	Teryflunomid	██████	264 660	██████	8,968	7,646	1,323	██████	██████
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: <i>Hawton 2016</i>	Fumaran dimetylu	██████	279 625	██████	9,140	7,776	1,363	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	225 814	██████	9,140	7,732	1,408	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	266 872	██████	9,140	7,659	1,480	██████	██████

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 [%]
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	265 405	██████	9,140	7,727	1,412	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	283 164	██████	9,140	7,776	1,363	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	256 530	██████	9,140	7,672	1,468	██████	██████
	Teryflunomid	██████	264 660	██████	9,140	7,742	1,397	██████	██████
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: <i>Orme 2007</i>	Fumaran dimetylu	██████	279 625	██████	8,624	7,062	1,561	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	225 814	██████	8,624	7,015	1,608	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	266 872	██████	8,624	6,931	1,693	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	265 405	██████	8,624	7,007	1,616	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	283 164	██████	8,624	7,065	1,558	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	256 530	██████	8,624	6,943	1,680	██████	██████
	Teryflunomid	██████	264 660	██████	8,624	7,024	1,600	██████	██████
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: <i>CLARITY+ Selmaj 2017</i>	Fumaran dimetylu	██████	279 625	██████	10,010	8,450	1,560	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	225 814	██████	10,010	8,403	1,607	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	266 872	██████	10,010	8,318	1,692	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	265 405	██████	10,010	8,395	1,616	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	283 164	██████	10,010	8,453	1,557	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	256 530	██████	10,010	8,331	1,680	██████	██████
	Teryflunomid	██████	264 660	██████	10,010	8,411	1,599	██████	██████
Utrata użyteczności z powodu rzutu choroby: <i>Putzki 2009</i>	Fumaran dimetylu	██████	279 625	██████	12,370	11,360	1,010	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	225 814	██████	12,370	11,320	1,050	██████	██████

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 [%]
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	266 872	██████	12,370	11,269	1,101	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	265 405	██████	12,370	11,322	1,047	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	283 164	██████	12,370	11,354	1,016	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	256 530	██████	12,370	11,281	1,089	██████	██████
	Teryflunomid	██████	264 660	██████	12,370	11,334	1,035	██████	██████
Uwzględnienie utraty użyteczności opiekunów	Fumaran dimetylu	██████	279 625	██████	11,024	9,778	1,246	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	225 814	██████	11,024	9,735	1,289	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	266 872	██████	11,024	9,670	1,354	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	265 405	██████	11,024	9,733	1,291	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	283 164	██████	11,024	9,776	1,248	██████	██████
Koszty jednostkowe leków (komparatorów) na poziomie cen urzędowych	Peginterferon beta-1a	██████	256 530	██████	11,024	9,682	1,342	██████	██████
	Teryflunomid	██████	264 660	██████	11,024	9,747	1,277	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	395 790	██████	12,373	11,363	1,009	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	282 435	██████	12,373	11,324	1,049	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	338 281	██████	12,373	11,273	1,100	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	319 217	██████	12,373	11,326	1,047	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	318 716	██████	12,373	11,358	1,015	██████	██████
Peginterferon beta-1a	██████	306 499	██████	12,373	11,285	1,088	██████	██████	
Teryflunomid	██████	325 880	██████	12,373	11,338	1,035	██████	██████	
Fumaran dimetylu	██████	278 477	██████	12,373	11,363	1,009	██████	██████	

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 [%]
Minimalne ceny przetargowe komparatorów	Octan glatirameru	██████	210 589	██████	12,373	11,324	1,049	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	265 320	██████	12,373	11,273	1,100	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	265 291	██████	12,373	11,326	1,047	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	277 159	██████	12,373	11,358	1,015	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	240 051	██████	12,373	11,285	1,088	██████	██████
	Teryflunomid	██████	264 660	██████	12,373	11,338	1,035	██████	██████
Maksymalne ceny przetargowe komparatorów	Fumaran dimetylu	██████	375 828	██████	12,373	11,363	1,009	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	233 351	██████	12,373	11,324	1,049	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	279 198	██████	12,373	11,273	1,100	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	266 981	██████	12,373	11,326	1,047	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	284 469	██████	12,373	11,358	1,015	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	298 693	██████	12,373	11,285	1,088	██████	██████
Koszty stanów zdrowia wg EDSS na podst. <i>Szmuřło 2014</i>	Teryflunomid	██████	264 660	██████	12,373	11,338	1,035	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	333 885	██████	12,373	11,363	1,009	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	280 597	██████	12,373	11,324	1,049	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	324 111	██████	12,373	11,273	1,100	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	320 978	██████	12,373	11,326	1,047	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	336 814	██████	12,373	11,358	1,015	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	313 769	██████	12,373	11,285	1,088	██████	██████
Teryflunomid	██████	319 897	██████	12,373	11,338	1,035	██████	██████	

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 [%]
Alternatywne koszty leczenia rzutu	Fumaran dimetylu	██████	277 265	██████	12,373	11,363	1,009	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	223 305	██████	12,373	11,324	1,049	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	264 340	██████	12,373	11,273	1,100	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	262 897	██████	12,373	11,326	1,047	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	280 676	██████	12,373	11,358	1,015	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	254 003	██████	12,373	11,285	1,088	██████	██████
	Teryflunomid	██████	262 270	██████	12,373	11,338	1,035	██████	██████
Średnia masa ciała polskich pacjentów (badanie ECONOMEDICA SM)	Fumaran dimetylu	██████	279 625	██████	12,373	11,363	1,009	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	225 814	██████	12,373	11,324	1,049	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	266 872	██████	12,373	11,273	1,100	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	265 405	██████	12,373	11,326	1,047	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	283 164	██████	12,373	11,358	1,015	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	256 530	██████	12,373	11,285	1,088	██████	██████
	Teryflunomid	██████	264 660	██████	12,373	11,338	1,035	██████	██████
Alternatywny odsetek rzutów wymagających hospitalizacji	Fumaran dimetylu	██████	279 625	██████	12,373	11,363	1,009	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	225 814	██████	12,373	11,323	1,049	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	266 872	██████	12,373	11,273	1,100	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	265 405	██████	12,373	11,326	1,047	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	283 164	██████	12,373	11,358	1,015	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	256 530	██████	12,373	11,285	1,088	██████	██████

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	█	264 660	█	12,373	11,338	1,035	█	█

Wpływ poszczególnych wariantów AW na wyniki był analogiczny jak w analizie z perspektywy płatnika publicznego (zob. Rozdział 5.4.4.1.1).

Wykres 15 przedstawia warianty AW odpowiedzialne za największe procentowe zmiany ICUR, na przykładzie porównania z interferonem beta-1a (Rebif 44µg).

Wykres 17. Scenariusze analizy wrażliwości generujące największe zmiany względne ICUR z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta z uwzględnieniem RSS.

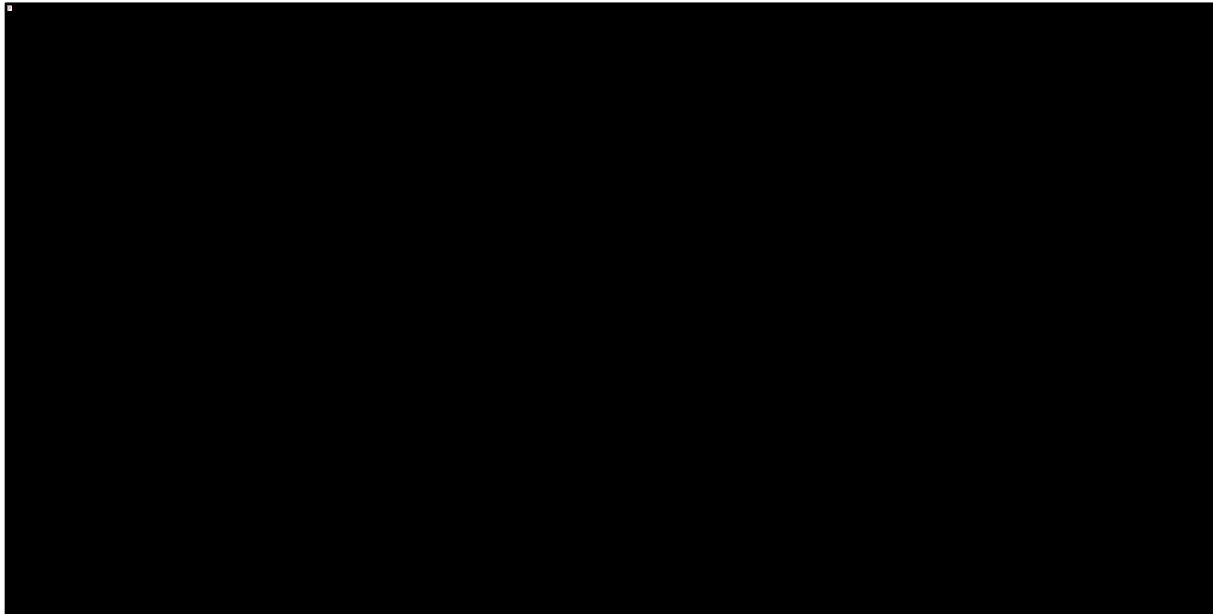


Tabela 66 przedstawia wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w wariacie bez uwzględnienia RSS, z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P).

Tabela 69. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości; wariant bez RSS dla produktu leczniczego MAVENCLAD®; perspektywa 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	██████	279 625	██████	12,373	11,363	1,009	██████	██
	Octan glatirameru	██████	225 814	██████	12,373	11,324	1,049	██████	██
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	██████	266 872	██████	12,373	11,273	1,100	██████	██
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	265 405	██████	12,373	11,326	1,047	██████	██
	Interferon beta-1b	██████	283 164	██████	12,373	11,358	1,015	██████	██
	Peginterferon beta-1a	██████	256 530	██████	12,373	11,285	1,088	██████	██
	Teryflunomid	██████	264 660	██████	12,373	11,338	1,035	██████	██
Horyzont czasowy: 20 lat	Fumaran dimetylu	██████	244 113	██████	9,776	9,040	0,736	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	190 650	██████	9,776	9,004	0,773	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	██████	231 802	██████	9,776	8,965	0,812	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	230 180	██████	9,776	9,010	0,766	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	247 483	██████	9,776	9,031	0,745	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	221 473	██████	9,776	8,977	0,800	██████	██████
	Teryflunomid	██████	229 392	██████	9,776	9,021	0,756	██████	██████
Horyzont czasowy: 35 lat	Fumaran dimetylu	██████	274 571	██████	11,966	10,987	0,978	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	220 764	██████	11,966	10,948	1,018	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	██████	261 824	██████	11,966	10,898	1,068	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	260 355	██████	11,966	10,951	1,015	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	278 106	██████	11,966	10,982	0,984	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	251 481	██████	11,966	10,910	1,056	██████	██████

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	██████	259 610	██████	11,966	10,963	1,003	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	475 062	██████	19,835	18,076	1,759	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	409 793	██████	19,835	18,024	1,811	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	454 501	██████	19,835	17,937	1,898	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	455 550	██████	19,835	18,017	1,818	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	480 705	██████	19,835	18,079	1,756	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	442 655	██████	19,835	17,951	1,885	██████	██████
Struktura modelu z 21 stanami	Teryflunomid	██████	455 257	██████	19,835	18,035	1,801	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	279 667	██████	11,199	10,151	1,048	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	229 022	██████	11,199	10,112	1,087	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	269 215	██████	11,199	10,055	1,144	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	266 963	██████	11,199	10,112	1,087	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	282 603	██████	11,199	10,148	1,051	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	259 280	██████	11,199	10,067	1,132	██████	██████
Modelowanie częstości rzutów choroby jako funkcji stanu pacjenta wg skali EDSS	Teryflunomid	██████	266 076	██████	11,199	10,124	1,075	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	284 759	██████	12,351	11,343	1,008	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	231 190	██████	12,351	11,302	1,049	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	272 197	██████	12,351	11,251	1,099	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	270 753	██████	12,351	11,305	1,046	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	288 543	██████	12,351	11,336	1,014	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	261 846	██████	12,351	11,264	1,087	██████	██████

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	██████	269 818	██████	12,351	11,317	1,033	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	282 040	██████	10,900	10,080	0,819	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	229 568	██████	10,900	10,043	0,857	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	270 492	██████	10,900	9,999	0,901	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	268 595	██████	10,900	10,047	0,852	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	285 220	██████	10,900	10,073	0,827	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	260 257	██████	10,900	10,011	0,889	██████	██████
Naturalna progresja choroby: prawdopodobieństwa przejść między stanami EDSS na podst. rejestru BCMS, wiek rozpoczęcia leczenia <28 lat	Teryflunomid	██████	267 756	██████	10,900	10,058	0,841	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	282 504	██████	12,152	11,065	1,088	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	228 819	██████	12,152	11,024	1,128	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	269 901	██████	12,152	10,968	1,184	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	268 369	██████	12,152	11,025	1,127	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	286 006	██████	12,152	11,060	1,092	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	259 573	██████	12,152	10,981	1,172	██████	██████
SMR jako funkcja stanu pacjenta wg skali EDSS	Teryflunomid	██████	267 611	██████	12,152	11,038	1,115	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	279 242	██████	12,702	11,426	1,276	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	224 908	██████	12,702	11,383	1,319	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	265 926	██████	12,702	11,319	1,383	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	264 689	██████	12,702	11,381	1,321	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	282 928	██████	12,702	11,424	1,278	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	255 524	██████	12,702	11,332	1,371	██████	██████

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	██████	263 990	██████	12,702	11,395	1,307	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	275 494	██████	12,111	11,272	0,838	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	228 064	██████	12,111	11,437	0,674	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	270 699	██████	12,111	11,365	0,745	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	269 605	██████	12,111	11,434	0,677	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	288 927	██████	12,111	11,482	0,628	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	259 878	██████	12,111	11,378	0,733	██████	██████
Maksymalna skuteczność kladrybiny w tabletkach w redukcji częstości rzutów choroby	Teryflunomid	██████	268 907	██████	12,111	11,449	0,662	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	279 625	██████	12,374	11,363	1,011	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	225 814	██████	12,374	11,324	1,051	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	266 872	██████	12,374	11,273	1,102	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	265 405	██████	12,374	11,326	1,048	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	283 164	██████	12,374	11,358	1,016	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	256 530	██████	12,374	11,285	1,089	██████	██████
Minimalna skuteczność kladrybiny w tabletkach w redukcji częstości rzutów choroby	Teryflunomid	██████	264 660	██████	12,374	11,338	1,036	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	279 625	██████	12,371	11,363	1,007	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	225 814	██████	12,371	11,324	1,047	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	266 872	██████	12,371	11,273	1,098	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	265 405	██████	12,371	11,326	1,044	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	283 164	██████	12,371	11,358	1,013	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	256 530	██████	12,371	11,285	1,086	██████	██████

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 [%]
Maksymalna skuteczność kladrybiny w tabletkach w redukcji progresji niepełnosprawności	Teryflunomid	██████	264 660	██████	12,371	11,338	1,032	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	279 625	██████	12,698	11,363	1,335	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	225 814	██████	12,698	11,324	1,375	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	266 872	██████	12,698	11,273	1,425	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	265 405	██████	12,698	11,326	1,372	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	283 164	██████	12,698	11,358	1,340	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	256 530	██████	12,698	11,285	1,413	██████	██████
Minimalna skuteczność kladrybiny w tabletkach w redukcji progresji niepełnosprawności	Teryflunomid	██████	264 660	██████	12,698	11,338	1,360	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	279 625	██████	11,750	11,363	0,386	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	225 814	██████	11,750	11,324	0,426	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	266 872	██████	11,750	11,273	0,477	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	265 405	██████	11,750	11,326	0,423	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	283 164	██████	11,750	11,358	0,392	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	256 530	██████	11,750	11,285	0,465	██████	██████
Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia DMD na podstawie uśrednionych odsetków z RCT	Teryflunomid	██████	264 660	██████	11,750	11,338	0,411	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	254 328	██████	12,373	11,278	1,095	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	227 766	██████	12,373	11,335	1,038	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	302 663	██████	12,373	11,374	0,999	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	267 803	██████	12,373	11,335	1,038	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	304 996	██████	12,373	11,423	0,950	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	288 313	██████	12,373	11,390	0,983	██████	██████

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>Selmaj 2017, brytyjski value set</i>	Teryflunomid	██████	258 156	██████	12,373	11,314	1,058	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	279 625	██████	8,968	7,678	1,291	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	225 814	██████	8,968	7,634	1,334	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	266 872	██████	8,968	7,566	1,402	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	265 405	██████	8,968	7,631	1,337	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	283 164	██████	8,968	7,676	1,292	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	256 530	██████	8,968	7,579	1,390	██████	██████
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: <i>Hawton 2016</i>	Teryflunomid	██████	264 660	██████	8,968	7,646	1,323	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	279 625	██████	9,140	7,776	1,363	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	225 814	██████	9,140	7,732	1,408	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	266 872	██████	9,140	7,659	1,480	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	265 405	██████	9,140	7,727	1,412	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	283 164	██████	9,140	7,776	1,363	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	256 530	██████	9,140	7,672	1,468	██████	██████
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: <i>Orme 2007</i>	Teryflunomid	██████	264 660	██████	9,140	7,742	1,397	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	279 625	██████	8,624	7,062	1,561	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	225 814	██████	8,624	7,015	1,608	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	266 872	██████	8,624	6,931	1,693	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	265 405	██████	8,624	7,007	1,616	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	283 164	██████	8,624	7,065	1,558	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	256 530	██████	8,624	6,943	1,680	██████	██████

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>CLARITY+ Selmaj 2017</i>	Teryflunomid	██████	264 660	██████	8,624	7,024	1,600	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	279 625	██████	10,010	8,450	1,560	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	225 814	██████	10,010	8,403	1,607	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	266 872	██████	10,010	8,318	1,692	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	265 405	██████	10,010	8,395	1,616	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	283 164	██████	10,010	8,453	1,557	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	256 530	██████	10,010	8,331	1,680	██████	██████
Utrata użyteczności z powodu rzutu choroby: <i>Putzki 2009</i>	Teryflunomid	██████	264 660	██████	10,010	8,411	1,599	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	279 625	██████	12,370	11,360	1,010	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	225 814	██████	12,370	11,320	1,050	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	266 872	██████	12,370	11,269	1,101	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	265 405	██████	12,370	11,322	1,047	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	283 164	██████	12,370	11,354	1,016	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	256 530	██████	12,370	11,281	1,089	██████	██████
Uwzględnienie utraty użyteczności opiekunów	Teryflunomid	██████	264 660	██████	12,370	11,334	1,035	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	279 625	██████	11,024	9,778	1,246	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	225 814	██████	11,024	9,735	1,289	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	266 872	██████	11,024	9,670	1,354	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	265 405	██████	11,024	9,733	1,291	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	283 164	██████	11,024	9,776	1,248	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	256 530	██████	11,024	9,682	1,342	██████	██████

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 [%]
Koszty jednostkowe leków (komparatorów) na poziomie cen urzędowych	Teryflunomid	██████	264 660	██████	11,024	9,747	1,277	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	395 790	██████	12,373	11,363	1,009	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	282 435	██████	12,373	11,324	1,049	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	338 281	██████	12,373	11,273	1,100	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	319 217	██████	12,373	11,326	1,047	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	318 716	██████	12,373	11,358	1,015	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	306 499	██████	12,373	11,285	1,088	██████	██████
Minimalne ceny przetargowe komparatorów	Teryflunomid	██████	325 880	██████	12,373	11,338	1,035	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	278 477	██████	12,373	11,363	1,009	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	210 589	██████	12,373	11,324	1,049	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	265 320	██████	12,373	11,273	1,100	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	265 291	██████	12,373	11,326	1,047	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	277 159	██████	12,373	11,358	1,015	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	240 051	██████	12,373	11,285	1,088	██████	██████
Maksymalne ceny przetargowe komparatorów	Teryflunomid	██████	264 660	██████	12,373	11,338	1,035	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	375 828	██████	12,373	11,363	1,009	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	233 351	██████	12,373	11,324	1,049	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	279 198	██████	12,373	11,273	1,100	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	266 981	██████	12,373	11,326	1,047	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	284 469	██████	12,373	11,358	1,015	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	298 693	██████	12,373	11,285	1,088	██████	██████

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 [%]
Koszty stanów zdrowia wg EDSS na podst. <i>Szmurlo 2014</i>	Teryflunomid	██████	264 660	██████	12,373	11,338	1,035	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	333 885	██████	12,373	11,363	1,009	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	280 597	██████	12,373	11,324	1,049	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	324 111	██████	12,373	11,273	1,100	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	320 978	██████	12,373	11,326	1,047	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	336 814	██████	12,373	11,358	1,015	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	313 769	██████	12,373	11,285	1,088	██████	██████
Alternatywne koszty leczenia rzutu	Teryflunomid	██████	319 897	██████	12,373	11,338	1,035	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	277 265	██████	12,373	11,363	1,009	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	223 305	██████	12,373	11,324	1,049	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	264 340	██████	12,373	11,273	1,100	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	262 897	██████	12,373	11,326	1,047	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	280 676	██████	12,373	11,358	1,015	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	254 003	██████	12,373	11,285	1,088	██████	██████
Średnia masa ciała polskich pacjentów (badanie ECONOMEDICA SM)	Teryflunomid	██████	262 270	██████	12,373	11,338	1,035	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	279 625	██████	12,373	11,363	1,009	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	225 814	██████	12,373	11,324	1,049	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	266 872	██████	12,373	11,273	1,100	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	265 405	██████	12,373	11,326	1,047	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	283 164	██████	12,373	11,358	1,015	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	256 530	██████	12,373	11,285	1,088	██████	██████

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

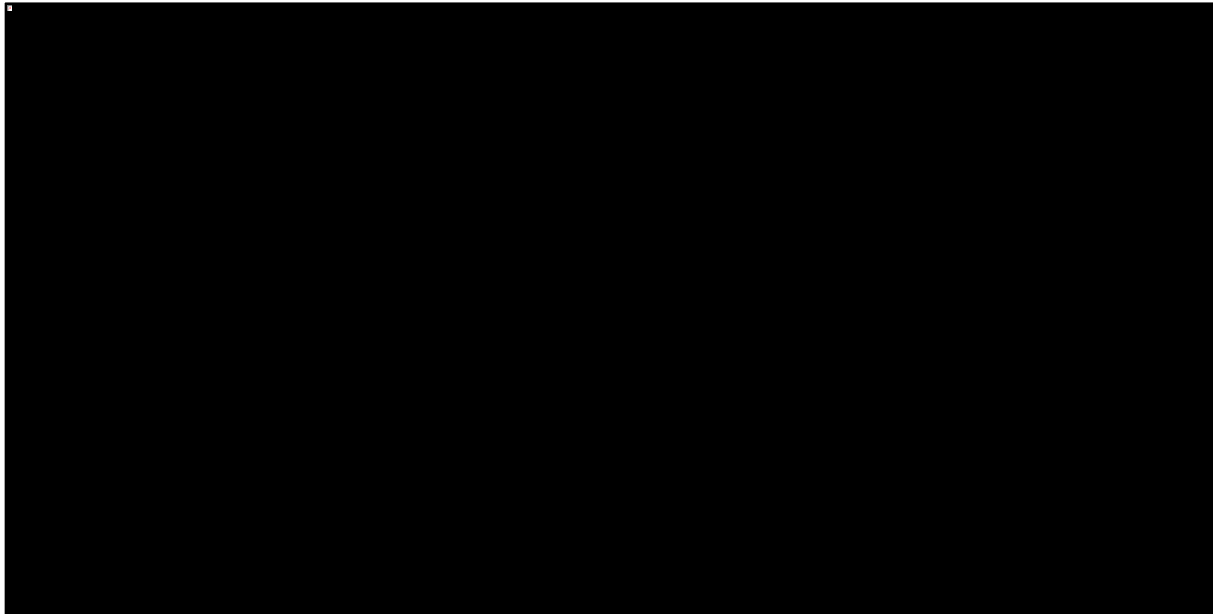
w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

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 [%]
Alternatywny odsetek rzutów wymagających hospitalizacji	Teryflunomid	██████	264 660	██████	12,373	11,338	1,035	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	279 625	██████	12,373	11,363	1,009	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	225 814	██████	12,373	11,323	1,049	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	266 872	██████	12,373	11,273	1,100	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	265 405	██████	12,373	11,326	1,047	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	283 164	██████	12,373	11,358	1,015	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	256 530	██████	12,373	11,285	1,088	██████	██████
	Teryflunomid	██████	264 660	██████	12,373	11,338	1,035	██████	██████

Wpływ poszczególnych wariantów AW na wyniki był analogiczny jak w analizie z perspektywy płatnika publicznego (zob. Rozdział 5.4.4.1.1).

Poniższy Wykres 16 przedstawia scenariusze analizy wrażliwości odpowiedzialne za największe zmiany ICUR (dla interferonu beta-1a (Rebif 44µg)).

Wykres 18. Scenariusze analizy wrażliwości generujące największe względne zmiany ICUR z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta bez uwzględnienia RSS.



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 70. Analiza wrażliwości dla ceny progowej *MAVENCLAD*[®]; perspektywa 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)	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	██████	██████
	Teryflunomid	██████	██████	██████
Horizont czasowy: 20 lat	Fumaran dimetylu	██████	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	██████	██████

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 (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	██████	██████	██████
	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	██████	██████	██████

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]
Naturalna progresja choroby: prawdopodobieństwa przejść między stanami EDSS na podst. rejestru London Ontario Canada	Octan glatirameru	██████	██████	██████
	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 BCMS, wiek rozpoczęcia leczenia <28 lat	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	██████	██████	██████
Progresja niepełnosprawności: CDP3M	Peginterferon beta-1a	██████	██████	██████
	Teryflunomid	██████	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	██████	██████
Minimalna skuteczność kladrybiny w tabletkach w redukcji częstości rzutów choroby	Interferon beta-1b	██████	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	██████	██████
	Teryflunomid	██████	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	██████	██████	██████

MAVENCLAD®
(kladrybina 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]
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	██████	██████	██████
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	██████	██████	██████

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]
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	██████	██████	██████
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 2009</i>	Teryflunomid	██████	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	██████	██████
Uwzględnienie utraty użyteczności opiekunów	Teryflunomid	██████	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	██████	██████

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]
	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	██████	██████	██████
		Fumaran dimetylu	██████	██████
Minimalne ceny przetargowe komparatorów	Octan glatirameru	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	██████	██████
	Teryflunomid	██████	██████	██████
		Fumaran dimetylu	██████	██████
Maksymalne ceny przetargowe komparatorów	Octan glatirameru	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	██████	██████
	Teryflunomid	██████	██████	██████
		Fumaran dimetylu	██████	██████
Koszty stanów zdrowia wg EDSS na podst. Szmurło 2014	Octan glatirameru	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	██████	██████
	Teryflunomid	██████	██████	██████
		Fumaran dimetylu	██████	██████
Alternatywne koszty leczenia rzutu	Octan glatirameru	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	██████	██████
		██████	██████	██████

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozianego 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	██████	██████	██████
Średnia masa ciała polskich pacjentów (badanie ECONOMEDICA SM)	Fumaran dimetylu	██████	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	██████	██████
	Teryflunomid	██████	██████	██████
Alternatywny odsetek rzutów wymagających hospitalizacji	Fumaran dimetylu	██████	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	██████	██████
	Teryflunomid	██████	██████	██████

5.4.4.1.3 Perspektywa społeczna

Tabela 71 przedstawia wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w wariancie z uwzględnieniem RSS, z perspektywy społecznej.

Tabela 71. 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	██████	1 025 312	██████	12,373	11,363	1,009	██████	██
	Octan glatirameru	██████	974 243	██████	12,373	11,324	1,049	██████	██
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	1 025 390	██████	12,373	11,273	1,100	██████	██
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	1 017 045	██████	12,373	11,326	1,047	██████	██
	Interferon beta-1b	██████	1 026 897	██████	12,373	11,358	1,015	██████	██
	Peginterferon beta-1a	██████	1 015 025	██████	12,373	11,285	1,088	██████	██
	Teryflunomid	██████	1 014 445	██████	12,373	11,338	1,035	██████	██
Horyzont czasowy: 20 lat	Fumaran dimetylu	██████	842 202	██████	9,776	9,040	0,736	██████	██
	Octan glatirameru	██████	791 230	██████	9,776	9,004	0,773	██████	██
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	841 445	██████	9,776	8,965	0,812	██████	██
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	833 613	██████	9,776	9,010	0,766	██████	██
	Interferon beta-1b	██████	843 927	██████	9,776	9,031	0,745	██████	██
	Peginterferon beta-1a	██████	831 094	██████	9,776	8,977	0,800	██████	██
	Teryflunomid	██████	831 118	██████	9,776	9,021	0,756	██████	██
Horyzont czasowy: 35 lat	Fumaran dimetylu	██████	1 005 143	██████	11,966	10,987	0,978	██████	██
	Octan glatirameru	██████	954 068	██████	11,966	10,948	1,018	██████	██

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 [%]
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	1 005 179	██████	11,966	10,898	1,068	██████	██
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	996 857	██████	11,966	10,951	1,015	██████	██
	Interferon beta-1b	██████	1 006 737	██████	11,966	10,982	0,984	██████	██
	Peginterferon beta-1a	██████	994 815	██████	11,966	10,910	1,056	██████	██
	Teryflunomid	██████	994 261	██████	11,966	10,963	1,003	██████	██
Brak dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych	Fumaran dimetylu	██████	1 988 645	██████	19,835	18,076	1,759	██████	██
	Octan glatirameru	██████	1 927 953	██████	19,835	18,024	1,811	██████	██
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	1 990 516	██████	19,835	17,937	1,898	██████	██
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	1 979 505	██████	19,835	18,017	1,818	██████	██
	Interferon beta-1b	██████	1 990 294	██████	19,835	18,079	1,756	██████	██
	Peginterferon beta-1a	██████	1 978 645	██████	19,835	17,951	1,885	██████	██
Struktura modelu z 21 stanami	Teryflunomid	██████	1 976 215	██████	19,835	18,035	1,801	██████	██
	Fumaran dimetylu	██████	1 127 927	██████	11,199	10,151	1,048	██████	██
	Octan glatirameru	██████	1 080 100	██████	11,199	10,112	1,087	██████	██
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	1 130 943	██████	11,199	10,055	1,144	██████	██
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	1 121 410	██████	11,199	10,112	1,087	██████	██
	Interferon beta-1b	██████	1 128 796	██████	11,199	10,148	1,051	██████	██
	Peginterferon beta-1a	██████	1 120 987	██████	11,199	10,067	1,132	██████	██
	Teryflunomid	██████	1 118 612	██████	11,199	10,124	1,075	██████	██
	Fumaran dimetylu	██████	1 036 319	██████	12,351	11,343	1,008	██████	██
	Octan glatirameru	██████	985 770	██████	12,351	11,302	1,049	██████	██

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 [%]
Modelowanie częstości rzutów choroby jako funkcji stanu pacjenta wg skali EDSS	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	1 036 807	██████	12,351	11,251	1,099	██████	██
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	1 028 510	██████	12,351	11,305	1,046	██████	██
	Interferon beta-1b	██████	1 038 429	██████	12,351	11,336	1,014	██████	██
	Peginterferon beta-1a	██████	1 026 424	██████	12,351	11,264	1,087	██████	██
	Teryflunomid	██████	1 025 503	██████	12,351	11,317	1,033	██████	██
Naturalna progresja choroby: prawdopodobieństwa przejść między stanami EDSS na podst. rejestru London Ontario Canada	Fumaran dimetylu	██████	1 149 637	██████	10,900	10,080	0,819	██████	██
	Octan glatirameru	██████	1 099 582	██████	10,900	10,043	0,857	██████	██
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	1 149 143	██████	10,900	9,999	0,901	██████	██
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	1 141 342	██████	10,900	10,047	0,852	██████	██
	Interferon beta-1b	██████	1 151 242	██████	10,900	10,073	0,827	██████	██
	Peginterferon beta-1a	██████	1 138 886	██████	10,900	10,011	0,889	██████	██
Naturalna progresja choroby: prawdopodobieństwa przejść między stanami EDSS na podst. rejestru BCMS, wiek rozpoczęcia leczenia <28 lat	Teryflunomid	██████	1 138 851	██████	10,900	10,058	0,841	██████	██
	Fumaran dimetylu	██████	1 067 693	██████	12,152	11,065	1,088	██████	██
	Octan glatirameru	██████	1 016 898	██████	12,152	11,024	1,128	██████	██
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	1 068 776	██████	12,152	10,968	1,184	██████	██
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	1 059 885	██████	12,152	11,025	1,127	██████	██
	Interferon beta-1b	██████	1 069 068	██████	12,152	11,060	1,092	██████	██
SMR jako funkcja stanu pacjenta wg skali EDSS	Peginterferon beta-1a	██████	1 058 426	██████	12,152	10,981	1,172	██████	██
	Teryflunomid	██████	1 057 176	██████	12,152	11,038	1,115	██████	██
SMR jako funkcja stanu pacjenta wg skali EDSS	Fumaran dimetylu	██████	1 011 096	██████	12,702	11,426	1,276	██████	██
	Octan glatirameru	██████	959 398	██████	12,702	11,383	1,319	██████	██

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 [%]
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	1 009 980	██████	12,702	11,319	1,383	██████	██
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	1 002 222	██████	12,702	11,381	1,321	██████	██
	Interferon beta-1b	██████	1 012 957	██████	12,702	11,424	1,278	██████	██
	Peginterferon beta-1a	██████	999 556	██████	12,702	11,332	1,371	██████	██
	Teryflunomid	██████	999 737	██████	12,702	11,395	1,307	██████	██
Progresja niepełnosprawności: CDP3M	Fumaran dimetylu	██████	1 036 620	██████	12,111	11,272	0,838	██████	██
	Octan glatirameru	██████	957 064	██████	12,111	11,437	0,674	██████	██
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	1 013 255	██████	12,111	11,365	0,745	██████	██
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	1 002 941	██████	12,111	11,434	0,677	██████	██
	Interferon beta-1b	██████	1 011 588	██████	12,111	11,482	0,628	██████	██
	Peginterferon beta-1a	██████	1 002 410	██████	12,111	11,378	0,733	██████	██
	Teryflunomid	██████	999 891	██████	12,111	11,449	0,662	██████	██
Maksymalna skuteczność kladrybiny w tabletkach w redukcji częstości rzutów choroby	Fumaran dimetylu	██████	1 025 312	██████	12,374	11,363	1,011	██████	██
	Octan glatirameru	██████	974 243	██████	12,374	11,324	1,051	██████	██
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	1 025 390	██████	12,374	11,273	1,102	██████	██
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	1 017 045	██████	12,374	11,326	1,048	██████	██
	Interferon beta-1b	██████	1 026 897	██████	12,374	11,358	1,016	██████	██
	Peginterferon beta-1a	██████	1 015 025	██████	12,374	11,285	1,089	██████	██
Minimalna skuteczność kladrybiny w tabletkach w	Teryflunomid	██████	1 014 445	██████	12,374	11,338	1,036	██████	██
	Fumaran dimetylu	██████	1 025 312	██████	12,371	11,363	1,007	██████	██
	Octan glatirameru	██████	974 243	██████	12,371	11,324	1,047	██████	██

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 [%]
redukcji częstości rzutów choroby	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	1 025 390	██████	12,371	11,273	1,098	██████	██
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	1 017 045	██████	12,371	11,326	1,044	██████	██
	Interferon beta-1b	██████	1 026 897	██████	12,371	11,358	1,013	██████	██
	Peginterferon beta-1a	██████	1 015 025	██████	12,371	11,285	1,086	██████	██
	Teryflunomid	██████	1 014 445	██████	12,371	11,338	1,032	██████	██
Maksymalna skuteczność kladrybiny w tabletkach w redukcji progresji niepełnosprawności	Fumaran dimetylu	██████	1 025 312	██████	12,698	11,363	1,335	██████	██
	Octan glatirameru	██████	974 243	██████	12,698	11,324	1,375	██████	██
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	1 025 390	██████	12,698	11,273	1,425	██████	██
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	1 017 045	██████	12,698	11,326	1,372	██████	██
	Interferon beta-1b	██████	1 026 897	██████	12,698	11,358	1,340	██████	██
Minimalna skuteczność kladrybiny w tabletkach w redukcji progresji niepełnosprawności	Peginterferon beta-1a	██████	1 015 025	██████	12,698	11,285	1,413	██████	██
	Teryflunomid	██████	1 014 445	██████	12,698	11,338	1,360	██████	██
	Fumaran dimetylu	██████	1 025 312	██████	11,750	11,363	0,386	██████	██
	Octan glatirameru	██████	974 243	██████	11,750	11,324	0,426	██████	██
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	1 025 390	██████	11,750	11,273	0,477	██████	██
Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia DMD na	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	1 017 045	██████	11,750	11,326	0,423	██████	██
	Interferon beta-1b	██████	1 026 897	██████	11,750	11,358	0,392	██████	██
	Peginterferon beta-1a	██████	1 015 025	██████	11,750	11,285	0,465	██████	██
	Teryflunomid	██████	1 014 445	██████	11,750	11,338	0,411	██████	██
	Fumaran dimetylu	██████	1 014 127	██████	12,373	11,278	1,095	██████	██
Octan glatirameru	██████	974 178	██████	12,373	11,335	1,038	██████	██	

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 [%]
podstawie uśrednionych odsetków z RCT	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	1 043 967	██████	12,373	11,374	0,999	██████	██
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	1 018 083	██████	12,373	11,335	1,038	██████	██
	Interferon beta-1b	██████	1 037 999	██████	12,373	11,423	0,950	██████	██
	Peginterferon beta-1a	██████	1 029 590	██████	12,373	11,390	0,983	██████	██
	Teryflunomid	██████	1 011 830	██████	12,373	11,314	1,058	██████	██
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: <i>Selmaj 2017, brytyjski value set</i>	Fumaran dimetylu	██████	1 025 312	██████	8,968	7,678	1,291	██████	██
	Octan glatirameru	██████	974 243	██████	8,968	7,634	1,334	██████	██
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	1 025 390	██████	8,968	7,566	1,402	██████	██
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	1 017 045	██████	8,968	7,631	1,337	██████	██
	Interferon beta-1b	██████	1 026 897	██████	8,968	7,676	1,292	██████	██
	Peginterferon beta-1a	██████	1 015 025	██████	8,968	7,579	1,390	██████	██
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: <i>Hawton 2016</i>	Teryflunomid	██████	1 014 445	██████	8,968	7,646	1,323	██████	██
	Fumaran dimetylu	██████	1 025 312	██████	9,140	7,776	1,363	██████	██
	Octan glatirameru	██████	974 243	██████	9,140	7,732	1,408	██████	██
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	1 025 390	██████	9,140	7,659	1,480	██████	██
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	1 017 045	██████	9,140	7,727	1,412	██████	██
	Interferon beta-1b	██████	1 026 897	██████	9,140	7,776	1,363	██████	██
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: <i>Orme 2007</i>	Peginterferon beta-1a	██████	1 015 025	██████	9,140	7,672	1,468	██████	██
	Teryflunomid	██████	1 014 445	██████	9,140	7,742	1,397	██████	██
	Fumaran dimetylu	██████	1 025 312	██████	8,624	7,062	1,561	██████	██
	Octan glatirameru	██████	974 243	██████	8,624	7,015	1,608	██████	██

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 [%]
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	1 025 390	██████	8,624	6,931	1,693	██████	██
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	1 017 045	██████	8,624	7,007	1,616	██████	██
	Interferon beta-1b	██████	1 026 897	██████	8,624	7,065	1,558	██████	██
	Peginterferon beta-1a	██████	1 015 025	██████	8,624	6,943	1,680	██████	██
	Teryflunomid	██████	1 014 445	██████	8,624	7,024	1,600	██████	██
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: CLARITY+ Selmaj 2017	Fumaran dimetylu	██████	1 025 312	██████	10,010	8,450	1,560	██████	██
	Octan glatirameru	██████	974 243	██████	10,010	8,403	1,607	██████	██
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	1 025 390	██████	10,010	8,318	1,692	██████	██
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	1 017 045	██████	10,010	8,395	1,616	██████	██
	Interferon beta-1b	██████	1 026 897	██████	10,010	8,453	1,557	██████	██
	Peginterferon beta-1a	██████	1 015 025	██████	10,010	8,331	1,680	██████	██
Utrata użyteczności z powodu rzutu choroby: Putzki 2009	Teryflunomid	██████	1 014 445	██████	10,010	8,411	1,599	██████	██
	Fumaran dimetylu	██████	1 025 312	██████	12,370	11,360	1,010	██████	██
	Octan glatirameru	██████	974 243	██████	12,370	11,320	1,050	██████	██
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	1 025 390	██████	12,370	11,269	1,101	██████	██
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	1 017 045	██████	12,370	11,322	1,047	██████	██
	Interferon beta-1b	██████	1 026 897	██████	12,370	11,354	1,016	██████	██
Uwzględnienie utraty użyteczności opiekunów	Peginterferon beta-1a	██████	1 015 025	██████	12,370	11,281	1,089	██████	██
	Teryflunomid	██████	1 014 445	██████	12,370	11,334	1,035	██████	██
	Fumaran dimetylu	██████	1 025 312	██████	11,024	9,778	1,246	██████	██
	Octan glatirameru	██████	974 243	██████	11,024	9,735	1,289	██████	██

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 [%]
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	1 025 390	██████	11,024	9,670	1,354	██████	██
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	1 017 045	██████	11,024	9,733	1,291	██████	██
	Interferon beta-1b	██████	1 026 897	██████	11,024	9,776	1,248	██████	██
	Peginterferon beta-1a	██████	1 015 025	██████	11,024	9,682	1,342	██████	██
	Teryflunomid	██████	1 014 445	██████	11,024	9,747	1,277	██████	██
Koszty jednostkowe leków (komparatorów) na poziomie cen urzędowych	Fumaran dimetylu	██████	1 141 477	██████	12,373	11,363	1,009	██████	██
	Octan glatirameru	██████	1 030 864	██████	12,373	11,324	1,049	██████	██
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	1 096 799	██████	12,373	11,273	1,100	██████	██
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	1 070 857	██████	12,373	11,326	1,047	██████	██
	Interferon beta-1b	██████	1 062 450	██████	12,373	11,358	1,015	██████	██
	Peginterferon beta-1a	██████	1 064 995	██████	12,373	11,285	1,088	██████	██
	Teryflunomid	██████	1 075 664	██████	12,373	11,338	1,035	██████	██
Minimalne ceny przetargowe komparatorów	Fumaran dimetylu	██████	1 024 164	██████	12,373	11,363	1,009	██████	██
	Octan glatirameru	██████	959 019	██████	12,373	11,324	1,049	██████	██
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	1 023 837	██████	12,373	11,273	1,100	██████	██
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	1 016 930	██████	12,373	11,326	1,047	██████	██
	Interferon beta-1b	██████	1 020 893	██████	12,373	11,358	1,015	██████	██
	Peginterferon beta-1a	██████	998 547	██████	12,373	11,285	1,088	██████	██
	Teryflunomid	██████	1 014 444	██████	12,373	11,338	1,035	██████	██
Maksymalne ceny przetargowe komparatorów	Fumaran dimetylu	██████	1 121 515	██████	12,373	11,363	1,009	██████	██
	Octan glatirameru	██████	981 781	██████	12,373	11,324	1,049	██████	██

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 [%]
Koszty stanów zdrowia wg EDSS na podst. <i>Szmurlo 2014</i>	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	1 037 716	██████	12,373	11,273	1,100	██████	██
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	1 018 621	██████	12,373	11,326	1,047	██████	██
	Interferon beta-1b	██████	1 028 203	██████	12,373	11,358	1,015	██████	██
	Peginterferon beta-1a	██████	1 057 189	██████	12,373	11,285	1,088	██████	██
	Teryflunomid	██████	1 014 444	██████	12,373	11,338	1,035	██████	██
	Fumaran dimetylu	██████	1 143 706	██████	12,373	11,363	1,009	██████	██
	Octan glatirameru	██████	1 092 773	██████	12,373	11,324	1,049	██████	██
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	1 144 529	██████	12,373	11,273	1,100	██████	██
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	1 135 775	██████	12,373	11,326	1,047	██████	██
	Interferon beta-1b	██████	1 145 132	██████	12,373	11,358	1,015	██████	██
Alternatywne koszty leczenia rzutu	Peginterferon beta-1a	██████	1 134 165	██████	12,373	11,285	1,088	██████	██
	Teryflunomid	██████	1 133 090	██████	12,373	11,338	1,035	██████	██
	Fumaran dimetylu	██████	1 013 219	██████	12,373	11,363	1,009	██████	██
	Octan glatirameru	██████	961 389	██████	12,373	11,324	1,049	██████	██
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	1 012 418	██████	12,373	11,273	1,100	██████	██
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	1 004 193	██████	12,373	11,326	1,047	██████	██
	Interferon beta-1b	██████	1 014 150	██████	12,373	11,358	1,015	██████	██
	Peginterferon beta-1a	██████	1 002 080	██████	12,373	11,285	1,088	██████	██
	Teryflunomid	██████	1 002 200	██████	12,373	11,338	1,035	██████	██
	Fumaran dimetylu	██████	1 025 312	██████	12,373	11,363	1,009	██████	██
Octan glatirameru	██████	974 243	██████	12,373	11,324	1,049	██████	██	

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 [%]
Średnia masa ciała polskich pacjentów (badanie ECONOMEDICA SM)	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	1 025 390	██████	12,373	11,273	1,100	██████	██
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	1 017 045	██████	12,373	11,326	1,047	██████	██
	Interferon beta-1b	██████	1 026 897	██████	12,373	11,358	1,015	██████	██
	Peginterferon beta-1a	██████	1 015 025	██████	12,373	11,285	1,088	██████	██
	Teryflunomid	██████	1 014 445	██████	12,373	11,338	1,035	██████	██
Alternatywny odsetek rzutów wymagających hospitalizacji	Fumaran dimetylu	██████	1 025 312	██████	12,373	11,363	1,009	██████	██
	Octan glatirameru	██████	974 243	██████	12,373	11,323	1,049	██████	██
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	1 025 390	██████	12,373	11,273	1,100	██████	██
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	1 017 045	██████	12,373	11,326	1,047	██████	██
	Interferon beta-1b	██████	1 026 897	██████	12,373	11,358	1,015	██████	██
	Peginterferon beta-1a	██████	1 015 025	██████	12,373	11,285	1,088	██████	██
	Teryflunomid	██████	1 014 445	██████	12,373	11,338	1,035	██████	██

Wyniki AW z perspektywy społecznej bez uwzględnienia RSS przedstawia Tabela 72.

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

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

Tabela 72. 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	██████	1 025 312	██████	12,373	11,363	1,009	██████	█
	Octan glatirameru	██████	974 243	██████	12,373	11,324	1,049	██████	█
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	██████	1 025 390	██████	12,373	11,273	1,100	██████	█
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	1 017 045	██████	12,373	11,326	1,047	██████	█
	Interferon beta-1b	██████	1 026 897	██████	12,373	11,358	1,015	██████	█
	Peginterferon beta-1a	██████	1 015 025	██████	12,373	11,285	1,088	██████	█
	Teryflunomid	██████	1 014 445	██████	12,373	11,338	1,035	██████	█
Horyzont czasowy: 20 lat	Fumaran dimetylu	██████	842 202	██████	9,776	9,040	0,736	██████	█
	Octan glatirameru	██████	791 230	██████	9,776	9,004	0,773	██████	█
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	██████	841 445	██████	9,776	8,965	0,812	██████	█
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	833 613	██████	9,776	9,010	0,766	██████	█
	Interferon beta-1b	██████	843 927	██████	9,776	9,031	0,745	██████	█
	Peginterferon beta-1a	██████	831 094	██████	9,776	8,977	0,800	██████	█
	Teryflunomid	██████	831 118	██████	9,776	9,021	0,756	██████	█
Horyzont czasowy: 35 lat	Fumaran dimetylu	██████	1 005 143	██████	11,966	10,987	0,978	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	954 068	██████	11,966	10,948	1,018	██████	█
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	██████	1 005 179	██████	11,966	10,898	1,068	██████	█
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	996 857	██████	11,966	10,951	1,015	██████	█
	Interferon beta-1b	██████	1 006 737	██████	11,966	10,982	0,984	██████	█
	Peginterferon beta-1a	██████	994 815	██████	11,966	10,910	1,056	██████	█

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	██████	994 261	██████	11,966	10,963	1,003	██████	██
	Fumaran dimetylu	██████	1 988 645	██████	19,835	18,076	1,759	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	1 927 953	██████	19,835	18,024	1,811	██████████	██
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	1 990 516	██████	19,835	17,937	1,898	██████	██
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	1 979 505	██████	19,835	18,017	1,818	██████████	██
	Interferon beta-1b	██████	1 990 294	██████	19,835	18,079	1,756	██████████	██
	Peginterferon beta-1a	██████	1 978 645	██████	19,835	17,951	1,885	██████████	██
Struktura modelu z 21 stanami	Teryflunomid	██████	1 976 215	██████	19,835	18,035	1,801	██████	██
	Fumaran dimetylu	██████	1 127 927	██████	11,199	10,151	1,048	██████████	██████
	Octan glatirameru	██████	1 080 100	██████	11,199	10,112	1,087	██████████	██
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	1 130 943	██████	11,199	10,055	1,144	██████████	██
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	1 121 410	██████	11,199	10,112	1,087	██████████	██
	Interferon beta-1b	██████	1 128 796	██████	11,199	10,148	1,051	██████████	██
	Peginterferon beta-1a	██████	1 120 987	██████	11,199	10,067	1,132	██████	██
Modelowanie częstości rzutów choroby jako funkcji stanu pacjenta wg skali EDSS	Teryflunomid	██████	1 118 612	██████	11,199	10,124	1,075	██████	██
	Fumaran dimetylu	██████	1 036 319	██████	12,351	11,343	1,008	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	985 770	██████	12,351	11,302	1,049	██████	██
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	1 036 807	██████	12,351	11,251	1,099	██████████	██
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	1 028 510	██████	12,351	11,305	1,046	██████	██
	Interferon beta-1b	██████	1 038 429	██████	12,351	11,336	1,014	██████████	██
	Peginterferon beta-1a	██████	1 026 424	██████	12,351	11,264	1,087	██████████	██

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	██████	1 025 503	██████	12,351	11,317	1,033	██████	█
	Fumaran dimetylu	██████	1 149 637	██████	10,900	10,080	0,819	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	1 099 582	██████	10,900	10,043	0,857	██████	█
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	1 149 143	██████	10,900	9,999	0,901	██████	█
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	1 141 342	██████	10,900	10,047	0,852	██████	█
	Interferon beta-1b	██████	1 151 242	██████	10,900	10,073	0,827	██████	█
	Peginterferon beta-1a	██████	1 138 886	██████	10,900	10,011	0,889	██████	█
Naturalna progresja choroby: prawdopodobieństwa przejść między stanami EDSS na podst. rejestru BCMS, wiek rozpoczęcia leczenia <28 lat	Teryflunomid	██████	1 138 851	██████	10,900	10,058	0,841	██████	█
	Fumaran dimetylu	██████	1 067 693	██████	12,152	11,065	1,088	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	1 016 898	██████	12,152	11,024	1,128	██████	█
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	1 068 776	██████	12,152	10,968	1,184	██████	█
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	1 059 885	██████	12,152	11,025	1,127	██████	█
	Interferon beta-1b	██████	1 069 068	██████	12,152	11,060	1,092	██████	█
	Peginterferon beta-1a	██████	1 058 426	██████	12,152	10,981	1,172	██████	█
SMR jako funkcja stanu pacjenta wg skali EDSS	Teryflunomid	██████	1 057 176	██████	12,152	11,038	1,115	██████	█
	Fumaran dimetylu	██████	1 011 096	██████	12,702	11,426	1,276	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	959 398	██████	12,702	11,383	1,319	██████	█
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	1 009 980	██████	12,702	11,319	1,383	██████	█
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	1 002 222	██████	12,702	11,381	1,321	██████	█
	Interferon beta-1b	██████	1 012 957	██████	12,702	11,424	1,278	██████	█
	Peginterferon beta-1a	██████	999 556	██████	12,702	11,332	1,371	██████	█

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	██████	999 737	██████	12,702	11,395	1,307	██████	█
	Fumaran dimetylu	██████	1 036 620	██████	12,111	11,272	0,838	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	957 064	██████	12,111	11,437	0,674	██████	█
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	1 013 255	██████	12,111	11,365	0,745	██████	█
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	1 002 941	██████	12,111	11,434	0,677	██████	█
	Interferon beta-1b	██████	1 011 588	██████	12,111	11,482	0,628	██████	█
	Peginterferon beta-1a	██████	1 002 410	██████	12,111	11,378	0,733	██████	█
Maksymalna skuteczność kladrybiny w tabletkach w redukcji częstości rzutów choroby	Teryflunomid	██████	999 891	██████	12,111	11,449	0,662	██████	█
	Fumaran dimetylu	██████	1 025 312	██████	12,374	11,363	1,011	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	974 243	██████	12,374	11,324	1,051	██████	█
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	1 025 390	██████	12,374	11,273	1,102	██████	█
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	1 017 045	██████	12,374	11,326	1,048	██████	█
	Interferon beta-1b	██████	1 026 897	██████	12,374	11,358	1,016	██████	█
	Peginterferon beta-1a	██████	1 015 025	██████	12,374	11,285	1,089	██████	█
Minimalna skuteczność kladrybiny w tabletkach w redukcji częstości rzutów choroby	Teryflunomid	██████	1 014 445	██████	12,374	11,338	1,036	██████	█
	Fumaran dimetylu	██████	1 025 312	██████	12,371	11,363	1,007	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	974 243	██████	12,371	11,324	1,047	██████	█
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	1 025 390	██████	12,371	11,273	1,098	██████	█
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	1 017 045	██████	12,371	11,326	1,044	██████	█
	Interferon beta-1b	██████	1 026 897	██████	12,371	11,358	1,013	██████	█
	Peginterferon beta-1a	██████	1 015 025	██████	12,371	11,285	1,086	██████	█

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 [%]
Maksymalna skuteczność kladrybiny w tabletkach w redukcji progresji niepełnosprawności	Teryflunomid	██████	1 014 445	██████	12,371	11,338	1,032	██████	█
	Fumaran dimetylu	██████	1 025 312	██████	12,698	11,363	1,335	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	974 243	██████	12,698	11,324	1,375	██████	█
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	1 025 390	██████	12,698	11,273	1,425	██████	█
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	1 017 045	██████	12,698	11,326	1,372	██████	█
	Interferon beta-1b	██████	1 026 897	██████	12,698	11,358	1,340	██████	█
	Peginterferon beta-1a	██████	1 015 025	██████	12,698	11,285	1,413	██████	█
Minimalna skuteczność kladrybiny w tabletkach w redukcji progresji niepełnosprawności	Teryflunomid	██████	1 014 445	██████	12,698	11,338	1,360	██████	█
	Fumaran dimetylu	██████	1 025 312	██████	11,750	11,363	0,386	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	974 243	██████	11,750	11,324	0,426	██████	█
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	1 025 390	██████	11,750	11,273	0,477	██████	█
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	1 017 045	██████	11,750	11,326	0,423	██████	█
	Interferon beta-1b	██████	1 026 897	██████	11,750	11,358	0,392	██████	█
	Peginterferon beta-1a	██████	1 015 025	██████	11,750	11,285	0,465	██████	█
Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia DMD na podstawie uśrednionych odsetków z RCT	Teryflunomid	██████	1 014 445	██████	11,750	11,338	0,411	██████	█
	Fumaran dimetylu	██████	1 014 127	██████	12,373	11,278	1,095	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	974 178	██████	12,373	11,335	1,038	██████	█
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	1 043 967	██████	12,373	11,374	0,999	██████	█
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	1 018 083	██████	12,373	11,335	1,038	██████	█
	Interferon beta-1b	██████	1 037 999	██████	12,373	11,423	0,950	██████	█
	Peginterferon beta-1a	██████	1 029 590	██████	12,373	11,390	0,983	██████	█

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>Selmaj 2017, brytyjski value set</i>	Teryflunomid	█	1 011 830	█	12,373	11,314	1,058	█	█
	Fumaran dimetylu	█	1 025 312	█	8,968	7,678	1,291	█	█
	Octan glatirameru	█	974 243	█	8,968	7,634	1,334	█	█
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	█	1 025 390	█	8,968	7,566	1,402	█	█
	Interferon beta-1a (Avonex)	█	1 017 045	█	8,968	7,631	1,337	█	█
	Interferon beta-1b	█	1 026 897	█	8,968	7,676	1,292	█	█
	Peginterferon beta-1a	█	1 015 025	█	8,968	7,579	1,390	█	█
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: <i>Hawton 2016</i>	Teryflunomid	█	1 014 445	█	8,968	7,646	1,323	█	█
	Fumaran dimetylu	█	1 025 312	█	9,140	7,776	1,363	█	█
	Octan glatirameru	█	974 243	█	9,140	7,732	1,408	█	█
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	█	1 025 390	█	9,140	7,659	1,480	█	█
	Interferon beta-1a (Avonex)	█	1 017 045	█	9,140	7,727	1,412	█	█
	Interferon beta-1b	█	1 026 897	█	9,140	7,776	1,363	█	█
	Peginterferon beta-1a	█	1 015 025	█	9,140	7,672	1,468	█	█
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: <i>Orme 2007</i>	Teryflunomid	█	1 014 445	█	9,140	7,742	1,397	█	█
	Fumaran dimetylu	█	1 025 312	█	8,624	7,062	1,561	█	█
	Octan glatirameru	█	974 243	█	8,624	7,015	1,608	█	█
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	█	1 025 390	█	8,624	6,931	1,693	█	█
	Interferon beta-1a (Avonex)	█	1 017 045	█	8,624	7,007	1,616	█	█
	Interferon beta-1b	█	1 026 897	█	8,624	7,065	1,558	█	█
	Peginterferon beta-1a	█	1 015 025	█	8,624	6,943	1,680	█	█

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>CLARITY+ Selmaj 2017</i>	Teryflunomid	██████	1 014 445	██████	8,624	7,024	1,600	██████	█
	Fumaran dimetylu	██████	1 025 312	██████	10,010	8,450	1,560	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	974 243	██████	10,010	8,403	1,607	██████	█
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	1 025 390	██████	10,010	8,318	1,692	██████	█
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	1 017 045	██████	10,010	8,395	1,616	██████	█
	Interferon beta-1b	██████	1 026 897	██████	10,010	8,453	1,557	██████	█
	Peginterferon beta-1a	██████	1 015 025	██████	10,010	8,331	1,680	██████	█
Utrata użyteczności z powodu rzutu choroby: <i>Putzki 2009</i>	Teryflunomid	██████	1 014 445	██████	10,010	8,411	1,599	██████	█
	Fumaran dimetylu	██████	1 025 312	██████	12,370	11,360	1,010	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	974 243	██████	12,370	11,320	1,050	██████	█
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	1 025 390	██████	12,370	11,269	1,101	██████	█
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	1 017 045	██████	12,370	11,322	1,047	██████	█
	Interferon beta-1b	██████	1 026 897	██████	12,370	11,354	1,016	██████	█
	Peginterferon beta-1a	██████	1 015 025	██████	12,370	11,281	1,089	██████	█
Uwzględnienie utraty użyteczności opiekunów	Teryflunomid	██████	1 014 445	██████	12,370	11,334	1,035	██████	█
	Fumaran dimetylu	██████	1 025 312	██████	11,024	9,778	1,246	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	974 243	██████	11,024	9,735	1,289	██████	█
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	1 025 390	██████	11,024	9,670	1,354	██████	█
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	1 017 045	██████	11,024	9,733	1,291	██████	█
	Interferon beta-1b	██████	1 026 897	██████	11,024	9,776	1,248	██████	█
	Peginterferon beta-1a	██████	1 015 025	██████	11,024	9,682	1,342	██████	█

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 [%]
Koszty jednostkowe leków (komparatorów) na poziomie cen urzędowych	Teryflunomid	██████	1 014 445	██████	11,024	9,747	1,277	██████	█
	Fumaran dimetylu	██████	1 141 477	██████	12,373	11,363	1,009	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	1 030 864	██████	12,373	11,324	1,049	██████	█
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	1 096 799	██████	12,373	11,273	1,100	██████	█
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	1 070 857	██████	12,373	11,326	1,047	██████	█
	Interferon beta-1b	██████	1 062 450	██████	12,373	11,358	1,015	██████	█
	Peginterferon beta-1a	██████	1 064 995	██████	12,373	11,285	1,088	██████	█
Minimalne ceny przetargowe komparatorów	Teryflunomid	██████	1 075 664	██████	12,373	11,338	1,035	██████	█
	Fumaran dimetylu	██████	1 024 164	██████	12,373	11,363	1,009	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	959 019	██████	12,373	11,324	1,049	██████	█
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	1 023 837	██████	12,373	11,273	1,100	██████	█
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	1 016 930	██████	12,373	11,326	1,047	██████	█
	Interferon beta-1b	██████	1 020 893	██████	12,373	11,358	1,015	██████	█
	Peginterferon beta-1a	██████	998 547	██████	12,373	11,285	1,088	██████	█
Maksymalne ceny przetargowe komparatorów	Teryflunomid	██████	1 014 444	██████	12,373	11,338	1,035	██████	█
	Fumaran dimetylu	██████	1 121 515	██████	12,373	11,363	1,009	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	981 781	██████	12,373	11,324	1,049	██████	█
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	1 037 716	██████	12,373	11,273	1,100	██████	█
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	1 018 621	██████	12,373	11,326	1,047	██████	█
	Interferon beta-1b	██████	1 028 203	██████	12,373	11,358	1,015	██████	█
	Peginterferon beta-1a	██████	1 057 189	██████	12,373	11,285	1,088	██████	█

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 [%]
Koszty stanów zdrowia wg EDSS na podst. <i>Szmurlo 2014</i>	Teryflunomid	██████	1 014 444	██████	12,373	11,338	1,035	██████	█
	Fumaran dimetylu	██████	1 143 706	██████	12,373	11,363	1,009	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	1 092 773	██████	12,373	11,324	1,049	██████	█
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	1 144 529	██████	12,373	11,273	1,100	██████	█
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	1 135 775	██████	12,373	11,326	1,047	██████	█
	Interferon beta-1b	██████	1 145 132	██████	12,373	11,358	1,015	██████	█
	Peginterferon beta-1a	██████	1 134 165	██████	12,373	11,285	1,088	██████	█
Alternatywne koszty leczenia rzutu	Teryflunomid	██████	1 133 090	██████	12,373	11,338	1,035	██████	█
	Fumaran dimetylu	██████	1 013 219	██████	12,373	11,363	1,009	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	961 389	██████	12,373	11,324	1,049	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	1 012 418	██████	12,373	11,273	1,100	██████	█
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	1 004 193	██████	12,373	11,326	1,047	██████	█
	Interferon beta-1b	██████	1 014 150	██████	12,373	11,358	1,015	██████	█
	Peginterferon beta-1a	██████	1 002 080	██████	12,373	11,285	1,088	██████	█
Średnia masa ciała polskich pacjentów (badanie ECONOMEDICA SM)	Teryflunomid	██████	1 002 200	██████	12,373	11,338	1,035	██████	█
	Fumaran dimetylu	██████	1 025 312	██████	12,373	11,363	1,009	██████	█
	Octan glatirameru	██████	974 243	██████	12,373	11,324	1,049	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	1 025 390	██████	12,373	11,273	1,100	██████	█
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	1 017 045	██████	12,373	11,326	1,047	██████	█
	Interferon beta-1b	██████	1 026 897	██████	12,373	11,358	1,015	██████	█
	Peginterferon beta-1a	██████	1 015 025	██████	12,373	11,285	1,088	██████	█

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 [%]
Alternatywny odsetek rzutów wymagających hospitalizacji	Teryflunomid	████████	1 014 445	████████	12,373	11,338	1,035	████████	██
	Fumaran dimetylu	████████	1 025 312	████████	12,373	11,363	1,009	████████	██
	Octan glatirameru	████████	974 243	████████	12,373	11,323	1,049	████████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	████████	1 025 390	████████	12,373	11,273	1,100	████████	██
	Interferon beta-1a (Avonex)	████████	1 017 045	████████	12,373	11,326	1,047	████████	██
	Interferon beta-1b	████████	1 026 897	████████	12,373	11,358	1,015	████████	██
	Peginterferon beta-1a	████████	1 015 025	████████	12,373	11,285	1,088	████████	██
	Teryflunomid	████████	1 014 445	████████	12,373	11,338	1,035	████████	██

W analizie wrażliwości dla perspektywy społecznej z uwzględnieniem RSS, względne zmiany ICUR były generalnie zbliżone dla wszystkich komparatorów.

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie cen zbytu netto produktu MAVENCLAD®, przy których koszt dodatkowego roku życia dla kladrybiny w tabletkach jest równy wartości progowej (trzykrotność PKB per capita), w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości z perspektywy społecznej.

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

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

Tabela 73. 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	██████	██████	██████

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]
	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	████████	████████	████████
	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		████████	████████	████████
Naturalna progresja choroby: prawdopodobieństwa przejść między stanami EDSS na podst. rejestru BCMS, wiek rozpoczęcia leczenia <28 lat	Fumaran dimetylu	████████	████████	████████
	Octan glatirameru	████████	████████	████████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	████████	████████	████████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████████	████████	████████
	Interferon beta-1b	████████	████████	████████
	Peginterferon beta-1a	████████	████████	████████
	Teryflunomid	████████	████████	████████
SMR jako funkcja 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	████████	████████	████████
Progresja niepełnosprawności: CDP3M	Fumaran dimetylu	████████	████████	████████
	Octan glatirameru	████████	████████	████████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	████████	████████	████████
	Interferon beta-1a (Avonex)	████████	████████	████████

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	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	██████	██████	██████
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	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia DMD na podstawie uśrednionych odsetków z RCT	Fumaran dimetylu	██████	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	██████	██████	██████

MAVENCLAD®
(kladrybina 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-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	████████	████████	████████
	Fumaran dimetylu	████████	████████	████████
	Octan glatirameru	████████	████████	████████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	████████	████████	████████
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: <i>Hawton 2016</i>	Interferon beta-1a (Avonex)	████████	████████	████████
	Interferon beta-1b	████████	████████	████████
	Peginterferon beta-1a	████████	████████	████████
	Teryflunomid	████████	████████	████████
	Fumaran dimetylu	████████	████████	████████
	Octan glatirameru	████████	████████	████████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	████████	████████	████████
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: <i>Orme 2007</i>	Interferon beta-1a (Avonex)	████████	████████	████████
	Interferon beta-1b	████████	████████	████████
	Peginterferon beta-1a	████████	████████	████████
	Teryflunomid	████████	████████	████████
	Fumaran dimetylu	████████	████████	████████
	Octan glatirameru	████████	████████	████████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	████████	████████	████████
Zestaw użyteczności stanów zdrowia: <i>CLARITY+ Selmaj 2017</i>	Interferon beta-1a (Avonex)	████████	████████	████████
	Interferon beta-1b	████████	████████	████████
	Peginterferon beta-1a	████████	████████	████████
	Teryflunomid	████████	████████	████████
	Fumaran dimetylu	████████	████████	████████
	Octan glatirameru	████████	████████	████████
	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	████████	████████	████████
Utrata użyteczności z powodu rzutu choroby: <i>Putzki 2009</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	██████	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	██████	██████
Uwzględnienie utraty użyteczności opiekunów	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	██████	██████
	Teryflunomid	██████	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	██████	██████
Koszty jednostkowe leków (komparatorów) na poziomie cen urzędowych	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	██████	██████
	Teryflunomid	██████	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	██████	██████
Minimalne ceny przetargowe komparatorów	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	██████	██████
	Teryflunomid	██████	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	██████	██████
Maksymalne ceny przetargowe komparatorów	Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	██████	██████
	Teryflunomid	██████	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	██████	██████

MAVENCLAD®
(kladrybina 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]
Koszty stanów zdrowia wg EDSS na podst. <i>Szurlo 2014</i>	Octan glatirameru	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	██████	██████
	Teryflunomid	██████	██████	██████
Alternatywne koszty leczenia rzutu	Fumaran dimetylu	██████	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	██████	██████
Średnia masa ciała polskich pacjentów (badanie ECONOMEDICA SM)	Teryflunomid	██████	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	██████	██████
Alternatywny odsetek rzutów wymagających hospitalizacji	Peginterferon beta-1a	██████	██████	██████
	Teryflunomid	██████	██████	██████
	Fumaran dimetylu	██████	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Rebif 44μg)	██████	██████	██████
	Interferon beta-1a (Avonex)	██████	██████	██████
	Interferon beta-1b	██████	██████	██████
	Peginterferon beta-1a	██████	██████	██████
	Teryflunomid	██████	██████	██████

5.4.4.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

5.4.4.2.1 Perspektywa płatnika publicznego (PPP)

Z uwzględnieniem RSS

W tej sekcji zaprezentowane są wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości po przyjęciu perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS dla produktu Mavenclad. Statystyki dotyczące rozkładu kosztów oraz wyników zdrowotnych (średnia i 95% przedział wiarygodności) każdej z technologii przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 74. 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	████████	████████	████████	12,461	10,812	13,841
Fumaran dimetylu	263 538	232 932	294 267	11,474	9,823	12,860
Octan glatirameru	208 445	182 703	233 637	11,430	9,846	12,775
Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	249 726	222 235	278 737	11,377	9,676	12,751
Interferon beta-1a (Avonex)	248 660	220 471	276 730	11,429	9,739	12,863
Interferon beta-1b	266 786	236 184	297 930	11,448	9,786	12,859
Peginterferon beta-1a	239 245	211 552	264 843	11,392	9,712	12,753
Teryflunomid	247 796	219 146	276 224	11,443	9,748	12,782

Prawdopodobieństwa opłacalności leczenia przy gotowości do zapłaty na poziomie 155 514 PLN/QALY przedstawia tabela poniżej.

Tabela 75. Prawdopodobieństwa opłacalności leczenia przy progu 155 514 PLN (PPP, z RSS).

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 44µg)	████████	████████

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

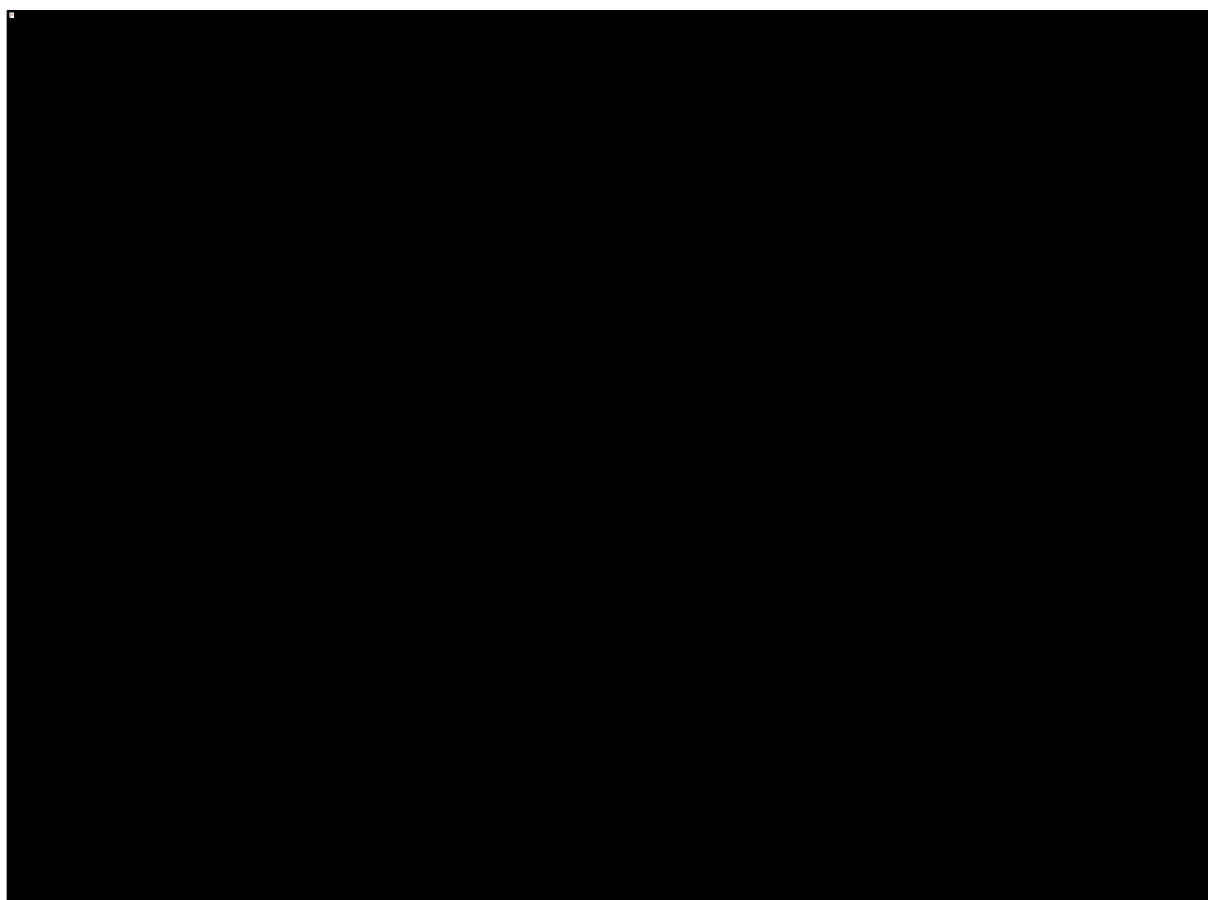
w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

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

Przy gotowości do zapłaty na poziomie progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (155 514 PLN), prawdopodobieństwo kosztowej efektywności kladrybiny w tabletkach względem poszczególnych komparatorów wynosi ██████████. W wieloramiennej porównaniu ze wszystkimi komparatorami kladrybina w tabletkach jest kosztowo-efektywna ██████████ ██████████.

Wykres 19 przedstawia krzywe opłacalności dla kladrybiny w tabletkach oraz wszystkich komparatorów w wieloramiennej analizie wrażliwości.

Wykres 19. Krzywe opłacalności leczenia (PPP, z RSS).



Bez uwzględnienia RSS

W tej sekcji zaprezentowane są wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości po przyjęciu perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS dla produktu Mavenclad. Statystyki dotyczące rozkładu kosztów oraz wyników zdrowotnych (średnia i 95% przedział wiarygodności) każdej z technologii przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 76. 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	■	■	■	12,416	10,828	13,823
Fumaran dimetylu	263 112	230 789	295 131	11,433	9,856	12,867
Octan glatirameru	208 410	184 149	234 164	11,390	9,887	12,893
Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	249 621	223 116	278 321	11,338	9,850	12,810
Interferon beta-1a (Avonex)	248 360	220 903	277 008	11,393	9,879	12,796
Interferon beta-1b	266 969	236 400	299 035	11,422	9,918	12,898
Peginterferon beta-1a	238 988	214 931	265 582	11,351	9,802	12,881
Teryflunomid	247 686	222 009	276 958	11,406	9,853	12,858

Prawdopodobieństwa opłacalności leczenia przy gotowości do zapłaty na poziomie 155 514 PLN/QALY przedstawia tabela poniżej.

Tabela 77. Prawdopodobieństwa opłacalności leczenia przy progu 155 514 PLN (PPP, bez RSS).

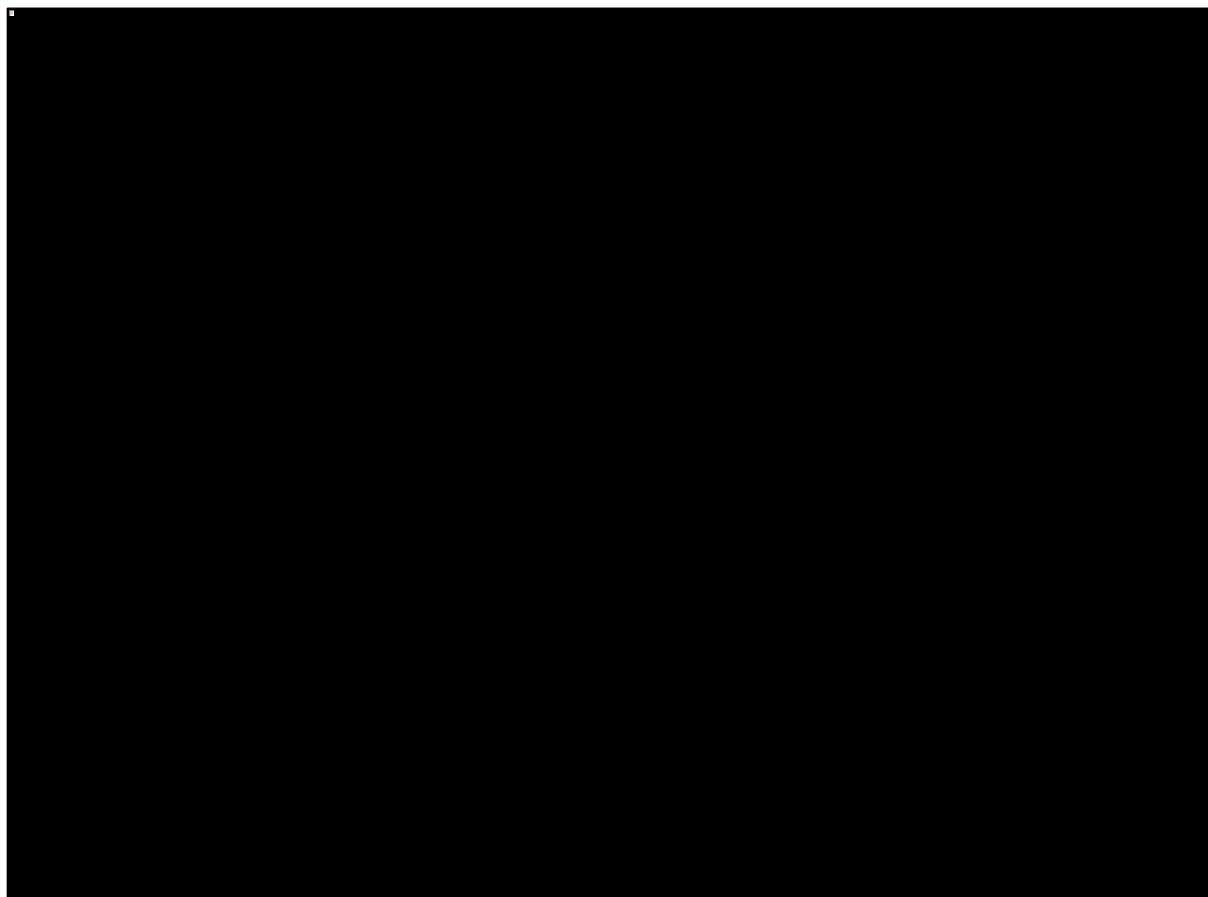
Lek	Prawdopodobieństwo opłacalności kladrybiny w tabletkach vs dany komparator w jednoramiennej analizie wrażliwości	Prawdopodobieństwo opłacalności danej interwencji w wieloramiennej analizie wrażliwości
Kladrybina w tabletkach	■	■
Fumaran dimetylu	■	■
Octan glatirameru	■	■
Interferon beta-1a (Rebif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

Lek	Prawdopodobieństwo opłacalności kladrybiny w tabletkach vs dany komparator w jednoramiennym analizie wrażliwości	Prawdopodobieństwo opłacalności danej interwencji w wieloramiennej analizie wrażliwości
Teryflunomid	[REDACTED]	[REDACTED]

Przy gotowości do zapłaty na poziomie progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (155 514 PLN) prawdopodobieństwo kosztowej efektywności kladrybiny w tabletkach względem poszczególnych komparatorów wynosi od [REDACTED]

Wykres 20 przedstawia krzywe opłacalności dla kladrybiny w tabletkach oraz wszystkich komparatorów w wieloramiennej analizie wrażliwości.

Wykres 20. Krzywe opłacalności leczenia (PPP, bez RSS)



5.4.4.2.2 Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Z uwzględnieniem RSS

W tej sekcji zaprezentowane są wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości po przyjęciu perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta z uwzględnieniem RSS dla produktu Mavenclad. Statystyki dotyczące rozkładu kosztów oraz wyników zdrowotnych (średnia i 95% przedział wiarygodności) każdej z technologii przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 78. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (PPP+P, z RSS).

Lek	Koszty			QALY		
	Średnia	LCI 0.95	UCI 0.95	Średnia	LCI 0.95	UCI 0.95
Kladrybina w tabletkach	■	■	■	12,370	10,839	13,924
Fumaran dimetylu	279 223	247 918	312 318	11,388	9,796	12,996
Octan glatirameru	224 920	198 242	251 773	11,346	9,756	12,948
Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	266 249	237 726	295 336	11,300	9,763	12,887
Interferon beta-1a (Avonex)	265 080	235 057	295 834	11,350	9,827	12,881
Interferon beta-1b	283 569	252 237	316 011	11,387	9,824	12,973
Peginterferon beta-1a	255 954	228 593	284 308	11,314	9,808	12,909
Teryflunomid	264 402	234 660	293 788	11,369	9,863	12,914

Prawdopodobieństwa opłacalności leczenia przy gotowości do zapłaty na poziomie 155 514 PLN/QALY przedstawia tabela poniżej.

Tabela 79. Prawdopodobieństwa opłacalności leczenia przy progu 155 514 PLN (PPP+P, z RSS).

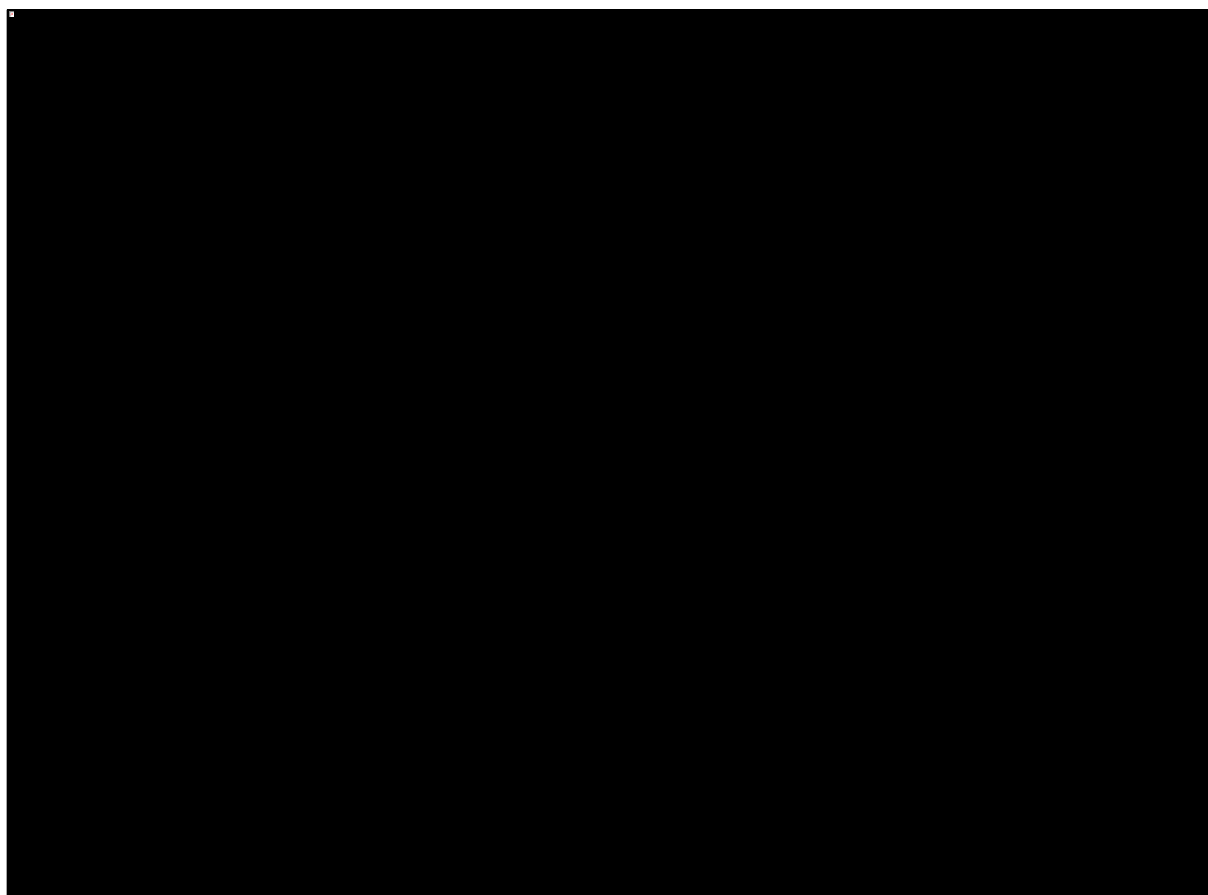
Lek	Prawdopodobieństwo opłacalności kladrybiny w tabletkach vs dany komparator w jednoramiennej analizie wrażliwości	Prawdopodobieństwo opłacalności danej interwencji w wieloramiennej analizie wrażliwości
Kladrybina w tabletkach	■	■
Fumaran dimetylu	■	■
Octan glatirameru	■	■
Interferon beta-1a (Rebif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

Przy gotowości do zapłaty na poziomie progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (155 514 PLN), prawdopodobieństwo kosztowej efektywności kladrybiny w tabletkach względem poszczególnych komparatorów wynosi ■. W wieloramiennej porównaniu z wszystkimi komparatorami kladrybina w tabletkach jest kosztowo-efektywna ■.

Wykres 19 przedstawia krzywe opłacalności dla kladrybiny w tabletkach oraz wszystkich komparatorów w wieloramiennej analizie wrażliwości.

Wykres 21. Krzywe opłacalności leczenia (PPP+P, z RSS).



Bez uwzględnienia RSS

W tej sekcji zaprezentowane są wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości po przyjęciu perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta bez uwzględnienia RSS dla produktu Mavenclad. Statystyki dotyczące rozkładu kosztów oraz wyników zdrowotnych (średnia i 95% przedział wiarygodności) każdej z technologii przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 80. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (PPP+P, bez RSS).

Lek	Koszty			QALY		
	Średnia	LCI 0.95	UCI 0.95	Średnia	LCI 0.95	UCI 0.95
Kladrybina w tabletkach	■	■	■	12,401	10,851	13,805
Fumaran dimetylu	280 962	249 789	314 011	11,437	9,826	12,844
Octan glatirameru	226 491	200 761	253 814	11,400	9,833	12,843
Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	267 532	239 594	297 936	11,338	9,813	12,771
Interferon beta-1a (Avonex)	266 551	238 810	296 562	11,399	9,842	12,807
Interferon beta-1b	284 761	253 259	319 952	11,422	9,842	12,838
Peginterferon beta-1a	257 302	230 528	286 977	11,355	9,809	12,769
Teryflunomid	265 574	237 479	295 867	11,407	9,849	12,848

Prawdopodobieństwa opłacalności leczenia przy gotowości do zapłaty na poziomie 155 514 PLN/QALY przedstawia tabela poniżej.

Tabela 81. Prawdopodobieństwa opłacalności leczenia przy progu 155 514 PLN (PPP+P, bez RSS).

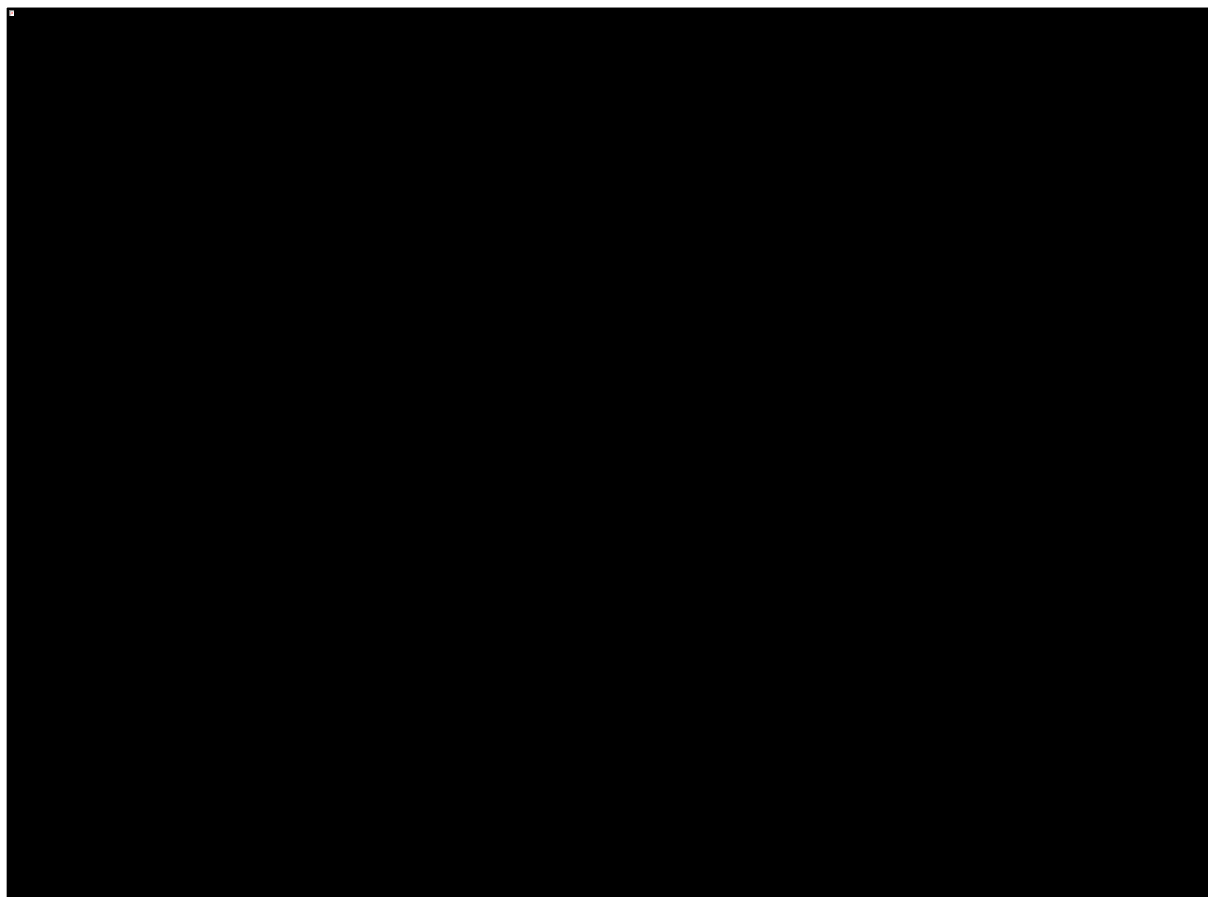
Lek	Prawdopodobieństwo opłacalności kladrybiny w tabletkach vs dany komparator w jednoramiennej analizie wrażliwości	Prawdopodobieństwo opłacalności danej interwencji w wieloramiennej analizie wrażliwości
Kladrybina w tabletkach	■	■
Fumaran dimetylu	■	■
Octan glatirameru	■	■
Interferon beta-1a (Rebif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

Lek	Prawdopodobieństwo opłacalności kladrybiny w tabletkach vs dany komparator w jednoramiennej analizie wrażliwości	Prawdopodobieństwo opłacalności danej interwencji w wieloramiennej analizie wrażliwości
Teryflunomid	[REDACTED]	[REDACTED]

Przy gotowości do zapłaty na poziomie progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (155 514 PLN) prawdopodobieństwo kosztowej efektywności kladrybiny w tabletkach względem poszczególnych komparatorów wynosi [REDACTED]

Wykres 20 przedstawia krzywe opłacalności dla kladrybiny w tabletkach oraz wszystkich komparatorów w wieloramiennej analizie wrażliwości.

Wykres 22. Krzywe opłacalności leczenia (PPP+P, bez RSS)



5.4.4.2.3 Perspektywa społeczna

Z uwzględnieniem RSS

W tej sekcji zaprezentowane są wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości po przyjęciu perspektywy społecznej z uwzględnieniem RSS dla produktu Mavenclad. Statystyki dotyczące rozkładu kosztów oraz wyników zdrowotnych (średnia i 95% przedział wiarygodności) każdej z technologii przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 82. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (społeczna, z RSS).

Lek	Koszty			QALY		
	Średnia	LCI 0.95	UCI 0.95	Średnia	LCI 0.95	UCI 0.95
Kladrybina w tabletkach	■	■	■	12,441	10,933	13,928
Fumaran dimetylu	1 006 048	835 830	1 189 988	11,456	10,001	12,919
Octan glatirameru	954 418	786 874	1 145 059	11,415	9,982	12,858
Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	1 005 276	839 747	1 188 704	11,368	9,957	12,803
Interferon beta-1a (Avonex)	997 966	832 931	1 181 867	11,414	9,995	12,856
Interferon beta-1b	1 007 557	842 199	1 195 726	11,448	9,946	12,841
Peginterferon beta-1a	995 340	831 726	1 183 629	11,377	9,901	12,753
Teryflunomid	994 800	823 506	1 178 459	11,431	9,919	12,875

Prawdopodobieństwa opłacalności leczenia przy gotowości do zapłaty na poziomie 155 514 PLN/QALY przedstawia tabela poniżej.

Tabela 83. Prawdopodobieństwa opłacalności leczenia przy progu 155 514 PLN (społeczna, z RSS).

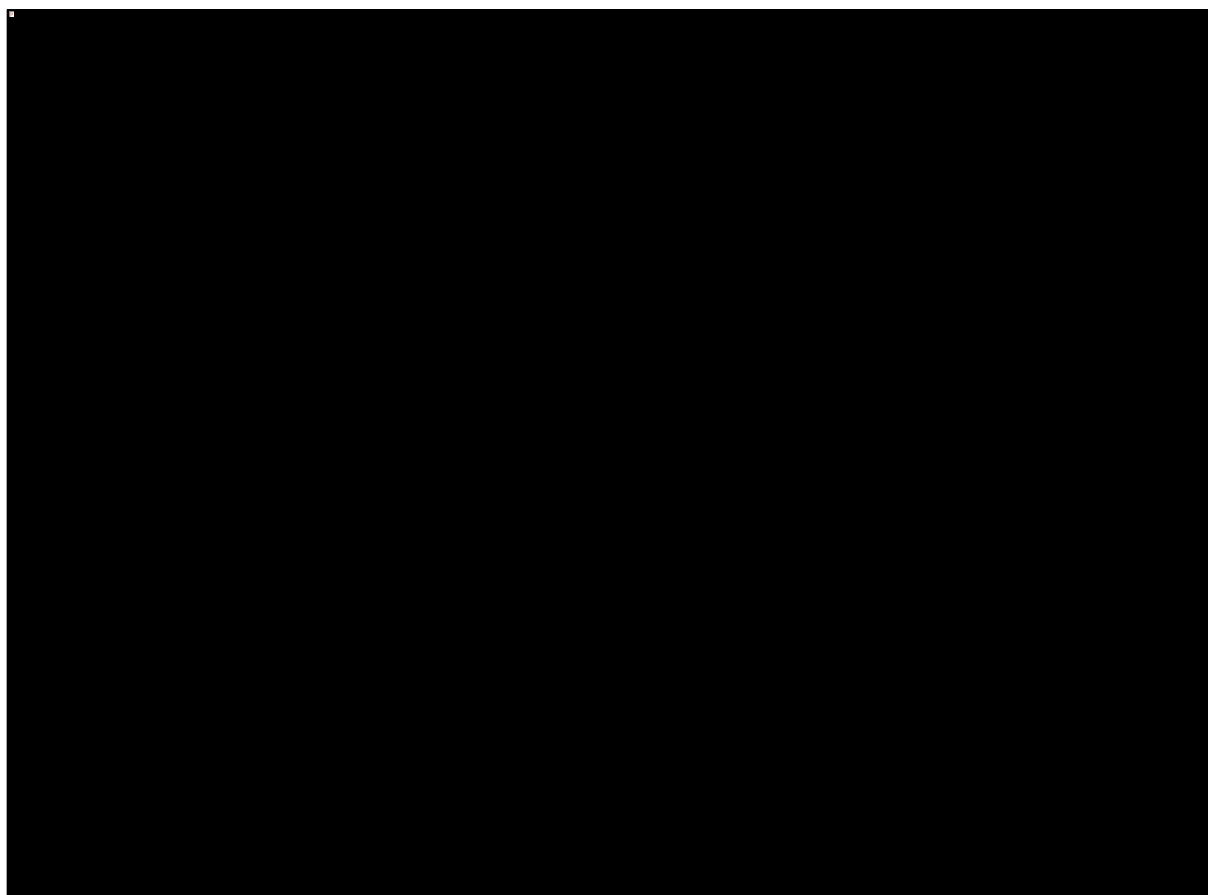
Lek	Prawdopodobieństwo opłacalności kladrybiny w tabletkach vs dany komparator w jednoramiennej analizie wrażliwości	Prawdopodobieństwo opłacalności danej interwencji w wieloramiennej analizie wrażliwości
Kladrybina w tabletkach	■	■
Fumaran dimetylu	■	■
Octan glatirameru	■	■
Interferon beta-1a (Rebif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

Przy gotowości do zapłaty na poziomie progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (155 514 PLN) prawdopodobieństwo kosztowej efektywności kladrybiny w tabletkach względem poszczególnych komparatorów wynosi ■. W wieloramiennym porównaniu z wszystkimi komparatorami kladrybina w tabletkach jest kosztowo-efektywna ■.

Wykres 23 przedstawia krzywe opłacalności dla kladrybiny w tabletkach oraz wszystkich komparatorów w wieloramiennej analizie wrażliwości.

Wykres 23. Krzywe opłacalności leczenia (społeczna, z RSS)



Bez uwzględnienia RSS

W tej sekcji zaprezentowane są wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości po przyjęciu perspektywy społecznej bez uwzględnienia RSS dla produktu Mavenclad. Statystyki dotyczące rozkładu kosztów oraz wyników zdrowotnych (średnia i 95% przedział wiarygodności) każdej z technologii przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 84. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (społeczna, bez RSS).

Lek	Koszty			QALY		
	Średnia	LCI 0.95	UCI 0.95	Średnia	LCI 0.95	UCI 0.95
Kladrybina w tabletkach	████████	████████	████████	12,421	10,842	13,909
Fumaran dimetylu	1 006 785	845 123	1 188 897	11,430	9,824	12,951
Octan glatirameru	956 548	792 744	1 143 565	11,377	9,735	12,899
Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	1 006 938	844 256	1 192 326	11,332	9,771	12,823
Interferon beta-1a (Avonex)	998 269	839 734	1 182 624	11,389	9,769	12,876
Interferon beta-1b	1 009 282	852 987	1 187 665	11,412	9,810	12,964
Peginterferon beta-1a	995 747	829 439	1 185 463	11,351	9,763	12,856
Teryflunomid	995 584	841 169	1 182 711	11,405	9,833	12,931

Prawdopodobieństwa opłacalności leczenia przy gotowości do zapłaty na poziomie 155 514 PLN/QALY przedstawia tabela poniżej.

Tabela 85. Prawdopodobieństwa opłacalności leczenia przy progu 155 514 PLN (społeczna, bez RSS).

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 44µg)	██████	██
Interferon beta-1a (Avonex)	██████	██
Interferon beta-1b	██████	██
Peginterferon beta-1a	██████	██

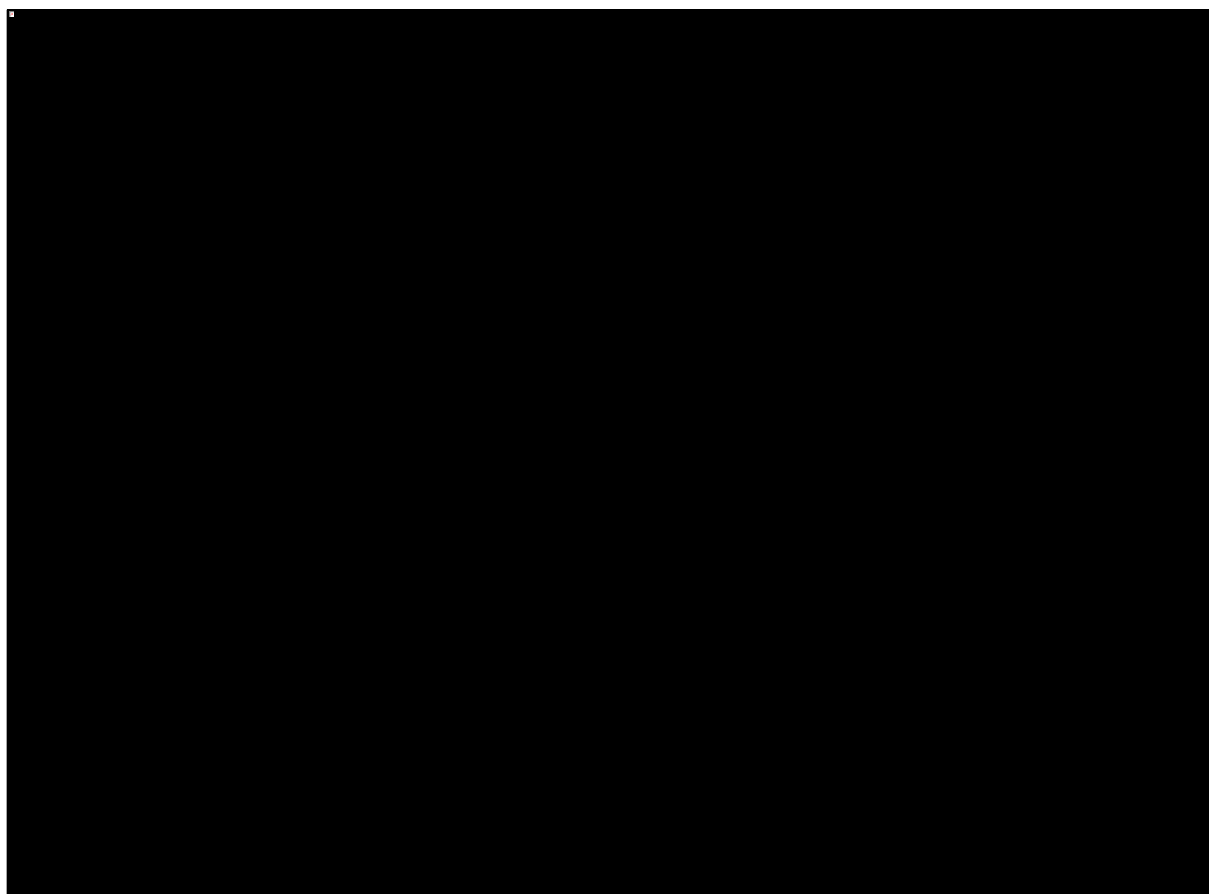
Lek	Prawdopodobieństwo opłacalności kladrybiny w tabletkach vs dany komparator w jednoramiennej analizie wrażliwości	Prawdopodobieństwo opłacalności danej interwencji w wieloramiennej analizie wrażliwości
Teryflunomid	■	■

Przy gotowości do zapłaty na poziomie progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (155 514 PLN) prawdopodobieństwo kosztowej efektywności kladrybiny w tabletkach względem poszczególnych komparatorów wynosi ■

■

Wykres 24 przedstawia krzywe opłacalności dla kladrybiny w tabletkach oraz wszystkich komparatorów w wieloramiennej analizie wrażliwości.

Wykres 24. Krzywe opłacalności leczenia (społeczna, bez RSS).



5.4.5 Oszacowania wynikające z zachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji

Analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze Ustawy o refundacji, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości produktu leczniczego MAVENCLAD® nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, co oznacza, że istotnie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy. W związku z powyższym, analizę ekonomiczną uzupełniono o oszacowania wartości współczynników kosztów użyteczności (ang. *cost utility ratio*, CUR), tj. ilorazu kosztu stosowania i wyników zdrowotnych danej interwencji, dla wnioskowanej technologii oraz wszystkich technologii opcjonalnych uwzględnionych w analizie kosztów-użyteczności (Tabela 86). Oszacowania przedstawiono w podziale na perspektywę kosztów oraz – dla wnioskowanej interwencji – w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 86. Wartości CUR (iloraz kosztów i wyników zdrowotnych) dla interwencji uwzględnionych w analizie użyteczności kosztów (CUA) – horyzont dożywni.

Strategia leczenia	CUR [zł / QALY]		
	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego + pacjenta	Perspektywa społeczna
Kladrybina w tabletkach	██████████	██████████	██████████
Fumaran dimetylu	██████	██████	██████
Octan glatirameru	██████	██████	██████
Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	██████	██████	██████
Interferon beta-1a (Avonex)	██████	██████	██████
Interferon beta-1b	██████	██████	██████
Peginterferon beta-1a	██████	██████	██████
Teryflunomid	██████	██████	██████

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowania cen zbytu netto oraz urzędowych cen zbytu produktu MAVENCLAD®, przy których koszt całkowity terapii kladrybiną w tabletkach zrównuje się z kosztem całkowitym technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku kosztów do uzyskiwanych wyników (tj. najniższej wartości CUR spośród uwzględnionych komparatorów).

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 kladrybiny 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 (większość pacjentów z populacji docelowej stanowią chorzy z nieskutecznością 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 wariancie 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. Należy jednak podkreślić, że najnowsze wyniki badania CLASSIC-MS (*Giovannoni*

2020) wskazują na długookresowe utrzymywanie się skuteczności leku Mavenclad, przez co przyjęte założenie wydają się konserwatywne dla ocenianej interwencji.

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 rozlanego (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 rozlanego, 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.

5.6 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 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją (MZ 08/01/2021). Przestrzeganie rzeczonych wytycznych i zaleceń zagwarantowało osiągnięcie odpowiedniej jakości analizy.

Wykorzystany model uwzględnia szeroki zakres populacji oraz komparatorów. Populacja docelowa wnioskowanego programu lekowego obejmuje pacjentów z rozpoznaniem rzutowej-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego leczonych produktami modyfikującymi przebieg choroby w ramach programu B.29 [REDACTED]

[REDACTED]. Zgodnie z definicją wnioskowanej populacji, w modelu wykorzystano dane kliniczne pochodzące z populacji z dużą aktywnością choroby (HDA), otrzymane metodą metaanalizy sieciowej badań RCT (AKL MAVENCLAD® 2021).

Wyniki analizy podstawowej wykazały, że

Niezależnie od rozważanej perspektywy, najwyższe wartości ICUR uzyskano dla porównania z octanem glatirameru. Wynik ten jest oczekiwany zważywszy na zbliżoną skuteczność kliniczną terapii pierwszoliniowych przy kilkukrotnie niższym – względem innych leków objętych programem B.29 – koszcie glatirameru, będącym konsekwencją wprowadzenia na wykaz leków refundowanych produktów generycznych glatirameru (pozostałe leki z programu B.29 nie mają refundowanych odpowiedników).

Wyniki analizy wrażliwości w znacznym stopniu potwierdziły kosztową efektywność kladrybiny w tabletkach, przy czym w kilku wariantach AW zaobserwowano istotne zmiany wartości ICUR względem oszacowań podstawowych. Z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta największy wpływ na wyniki analizy miało założenie skrajnych oszacowań skuteczności klinicznej kladrybiny w tabletkach w zakresie redukcji progresji niepełnosprawności. Przyjęcie wartości hazardu względnego CDP6M na poziomie granic przedziału ufności – dolnej (maksymalna skuteczność) i górnej (minimalna skuteczność) prowadziło odpowiednio do

Dla kontrastu, zmiana skuteczności kladrybiny w tabletkach w zakresie redukcji liczby rzutów nie prowadziła do znaczących zmian wartości ICUR (PPP/PPP+P). Fakt ten można tłumaczyć mniejszą niż w przypadku CDP niepewnością oszacowania (przez co testowany zakres ryzyka względnego był węższy), stosunkowo niewielką (i zmniejszającą się w czasie) bezwzględną liczbą rzutów, krótkim czasem trwania epizodu (co przekłada się na niewielką utratę QALY) oraz brakiem wpływu rzutu choroby na progresję niepełnosprawności.

Analiza wrażliwości ze względu na zestaw użyteczności stanów zdrowia wykazała, że wybór podstawowych użyteczności w modelu był konserwatywny: dla każdego z czterech alternatywnych zestawów użyteczności, koszty za dodatkowe QALY w ramieniu kladrybiny w tabletkach były niższe o

niż w analizie podstawowej. Podobnie, uwzględnienie w modelu utraty użyteczności opiekunów prowadziło do zmniejszenia wartości ICUR. Zmiana wartości utraty użyteczności związanej z rzutem choroby nie wpływała istotnie na wyniki analizy, co wynika z krótkiego czasu naliczania disutility (jedynie na okres trwania epizodu) oraz stosunkowo niewielkiej częstości rzutów w porównywanych ramionach leczenia.

Wyniki analizy z perspektywy społecznej były jeszcze korzystniejsze dla wnioskowanej interwencji –

Biorąc pod uwagę, że koszty niemedyczne i pośrednie odpowiadają za większość kosztów stwardnienia rozsianego i są ściśle zależne od stopnia niepełnosprawności wg EDSS (*Selmaj 2017*), a oceniana interwencja ma udowodnioną skuteczność w spowalnianiu tempa progresji choroby, wydaje się, że wyniki z perspektywy społecznej są szczególnie istotne w kontekście rozważanego problemu zdrowotnego.

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 sposobów 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 wariancie 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 niemedycznych 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, wyniki przetargów na zakup 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 osiemnaście analiz, oceniające zasadność ekonomiczną refundacji kladrybiny w tabletkach. Większość zidentyfikowanych badań ekonomicznych było przeprowadzonych w formie analiz kosztów-efektywności, a w kilkunastu analizach ekonomicznych zidentyfikowano populację docelową zbliżoną do populacji docelowej wskazanej we wniosku refundacyjnym - chorzy z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego o dużej aktywności (*Hettle 2018, Ayati 2019, Ayati 2020, de Francesco 2018, Espinola 2019a, Espinola 2019b, Gaitova 2020, Harty 2018, Lasalvia 2019, Mankinen 2020, Michels 2019, Pinheiro 2018, Pinheiro 2020, Zięba 2020*). W powyższych analizach kosztową efektywności kladrybiny w tabletkach porównywano względem alemtuzumabu, fingolimodu, natalizumabu, fumaranu dimetylu oraz okrelizumabu. Jedynie w analizie *Zięba 2020* przeprowadzono porównanie kladrybiny w tabletkach z komparatorami uwzględnionymi również w niniejszej analizie: interferonem

beta 1a, interferonem beta-1b, peginterferonem beta-1a, fumaranem dimetylu, octanem glatirameru oraz teryflunomidem stosowanymi w ramach pierwszej linii leczenia HDA RRMS. Podobnie jak niniejsze opracowanie ekonomiczne analiza *Zięba 2020* ma strukturę modelu Markowa ze stanami zdrowotnymi zależnymi od EDSS oraz została przeprowadzona w horyzoncie dożywotnym z 12 miesięczną długością cyklu leczenia. Dane kliniczne zostały zaczerpnięte z badania CLARITY oraz analogicznych badań RCT dla komparatorów, użyteczności pochodzą z przeglądu literatury. Analiza została wykonana z perspektywy płatnika publicznego w Polsce, uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne. Zgodnie z wynikami analizy *Zięba 2020* terapia kladrybiną jest kosztowo efektywna w porównaniu z większością komparatorów (ICUR w odniesieniu do progu opłacalności wyniósł od -14,6% do +0,9%). Wyłącznie dla porównania kladrybiny z glatiramerem oraz peginterferonem beta-1a wartość wskaźnika ICUR była powyżej przyjętego progu opłacalności (< 1%). Dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości – zarówno deterministyczną, jak i probabilistyczną – której wyniki wskazały na stabilność wniosków z analizy podstawowej. Wyniki badania *Zięba 2020* ze względu na zbliżoną metodykę (analiza kosztów-efektywności w warunkach polskich), populację (HDA RRMS) oraz komparatory (interferon beta 1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, fumaran dimetylu, octan glatirameru oraz teryflunomid) mogą stanowić pewnego rodzaju punkt odniesienia do porównania z wynikami niniejszej analizy ekonomicznej. Wnioski z obu analiz są zbliżone, a różnice mogą wynikać przede wszystkim z różnic w cenach poszczególnych leków (w tym ceny wnioskowanej interwencji) oraz możliwych różnicach w oszacowaniu parametrów skuteczności klinicznej.

6 Wnioski końcowe

Zastosowanie terapii kladrybiną (produkt leczniczy MAVENCLAD®) jest

Schemat stosowania kladrybiny w tabletkach stanowi 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 –

W porównaniu z 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 większości leków pierwszej linii wymaga przeprowadzania regularnych iniekcji. 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*).

Obecnie w Polsce finansowaniem objęte są preparaty o różnym sposobie podawania, jednak większość z leków wymaga podania we wstrzyknięciach domięśniowych lub dożylnych, co znacznie utrudnia terapię pacjentów i zmniejsza szansę na stosowanie się do zaleceń. Uciążliwość leczenia SM jest również związana z koniecznością przewlekłego przyjmowania leków. Niezaspokojoną potrzebę pacjentów z SM stanowi więc terapia, która zapewni wysoką skuteczność, ale nie sprawi trudności w stosowaniu, nie będzie wymagać częstego dawkowania czy hospitalizacji. Produkt leczniczy *MAVENCLAD*[®] (kladrybina w tabletkach), na tle innych produktów doustnych, ma unikalny schemat dawkowania – stosowany jest w sumie tylko przez maksymalnie 20 dni w ciągu 2 lat terapii (co daje skumulowaną dawkę 3,5 mg/kg m.c. w ciągu dwóch lat). Dzięki takiemu dawkowaniu leku pacjenci nie muszą przyjmować preparatu codziennie, co sprzyja poprawie jakości życia i zwiększa szansę na przestrzeganie zaleceń lekarskich. Jak wykazano efekt leczenia produktem leczniczym *MAVENCLAD*[®] (m.in. redukcja rzutów, wydłużenie czasu do progresji niepełnosprawności) utrzymuje się przez kolejne 2 lata, bez podawania kolejnych dawek leku. Wyniki najnowszego badania CLASSIC-MS wskazują, że efekt terapii lekiem *MAVENCLAD*[®] może utrzymywać się także w kolejnych latach – ponad 60% pacjentów nie wymagało dalszego leczenia przez 8 do 14 lat (*Giovannoni 2020*). Zgodnie z najnowszymi zleceniami Multiple Sclerosis International Federation (MSIF) chorzy na SM leczeni DMD powinni stosować się do ogólnych zaleceń WHO ograniczających ryzyko zachorowania na COVID-19, w tym unikać przebywania w zatłoczonych pomieszczeniach i jeśli to możliwe, ograniczyć wizyty szpitalne (*MSIF 2021*). Biorąc pod uwagę zalecenia MSIF w dobie pandemii COVID-19 wydaje się celowe dalsze rozszerzanie dostępu chorych do leczenia wymagającego rzadszych podań. Zastosowanie wspomnianego schematu dawkowania przyczynia się również do zmniejszenia kosztów terapii. W badaniu *Tafazzoli 2020* wykazano, że u chorych na RRMS przechodzących na kladrybinę w tabletkach z DMD podawanych w infuzji codzienne zużycie zasobów zmniejsza się z 13% do odpowiednio 3%. Powoduje to zmniejszenie rocznych kosztów leczenia o 96% (z 39 985 £ do 1 544 £), a rocznego czasu podania o 90% (z 41 do 4 godzin) (*Tafazzoli 2020*).

Co istotne, obecnie zaleca się aby leczenie DMD o wysokiej skuteczności rozpoczynać już na wczesnych etapach choroby, co przyczynia się do zwiększenia kontroli jej rozwoju (*McCool 2019*). Wraz z czasem trwania choroby zwiększa się ryzyko progresji choroby do SPMS, które może zostać ograniczone o 34%

w czasie leczenia wysokoskutecznymi DMD w porównaniu z innymi terapiami (*Brown 2019*). Ponadto wykazano, że stosowanie wysokoskutecznych DMD w ciągu dwóch pierwszych lat od postawienia diagnozy przyczynia się do zmniejszenia niepełnosprawności w kolejnych 6-10 latach (*He 2020*). Jak podkreślają polscy eksperci kliniczni obowiązujące w Polsce „surowe kryteria włączenia do programu B.46 wykraczają nawet poza te, które określają stosowanie leków II linii w dokumentach rejestracyjnych, a te opierają się na dowodach naukowych z badań klinicznych. Przyjęte założenia są zatem całkowicie arbitralne” (prof. dr hab. med. Krzysztof Selmaj, przewodniczący doradczej komisji medycznej Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego), a „dostęp do drugiej linii powinien być podyktowany zaleceniami międzynarodowymi, zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego czyli zapisami medycznymi, a nie administracyjnymi” (prof. dr hab. n. med. Monika Adamczyk-Sowa, prezes-elekt Sekcji Stwardnienia Rozsianego Polskiego Towarzystwa Neurologicznego) (*Dobrołowicz 2021*). Restrykcyjne kryteria obowiązującego w Polsce programu lekowego powodują, że polscy pacjenci otrzymują produkt leczniczy *MAVENCLAD*[®] w momencie, kiedy choroba jest już bardzo zaawansowana, często po intensywnym leczeniu innymi lekami w programie B.29. Opóźnienie wdrożenia leczenia kładrybiną w tabletkach skutkuje znacznym pogorszeniem ogólnego stanu chorych i często nieodwracalnymi zmianami, które zmniejszają szanse chorego na normalne funkcjonowanie.

Eksperti podkreślają, iż pomimo, że leczenie SM w większości oparte jest o mechanizmy immunosupresyjne i potencjalnie może zaostrzać przebieg infekcji SARS-Cov-2 terapia DMD powinna być kontynuowana (*MSIF 2021*). Przeciwnie do większości stosowanych w terapii SM leków, produkt leczniczy *MAVENCLAD*[®] ma działanie oszczędzające dla podtypów komórek odpowiedzialnych za utrzymanie odporności immunologicznej zapewniającej ochronę przed zakażeniami. Dla innowacyjnego mechanizmu działania produktu leczniczego *MAVENCLAD*[®] wprowadzono nowy termin tzw. SIRT, z ang. Selective Immune Reconstitution Therapy, tj. terapia selektywnej rekonstrukcji immunologicznej. Selektywna rekonstrukcja oznacza, że po podaniu leku poziom niektórych limfocytów, odpowiedzialnych za atakowanie komórek nerwowych (działanie selektywne) gwałtownie spada, a potem ich populacje stopniowo się odbudowują i następuje regeneracja układu immunologicznego – liczba limfocytów stopniowo rośnie; w tak odtworzonym układzie autoagresja limfocytów jest istotnie mniej nasiloną, a choroba zostaje zatrzymana na długi czas nawet bez podawania leków.

Ponadto, wszystkim chorym na SM zaleca się szczepienie przeciw COVID-19 (*MSIF 2021*). Dla produktu leczniczego *MAVENCLAD*[®] wykazano, że u chorych stosujących ten lek w czasie szczepienia przeciw COVID-19 wytworzona została odpowiedź humoralna na poziomie porównywalnym do osób zdrowych i osób nieleczonych (*Achiron 2021*). Warto przy tym podkreślić, że w przypadku innych DMD wyniki badań

wskazują na niekorzystny wpływ ich stosowania na immunogenność i uzyskane poszczepienne miano przeciwciał ochronnych przeciw COVID-19 (*Chilimur 2021, Khayat-Khoei 2021*).

Pomimo dostępnych skutecznych metod leczniczych w RRMS, wciąż brakuje terapii, która podniesie i utrzyma na wysokim poziomie jakość życia leczonych pacjentów. Odwołując się do perspektywy chorego, brakuje skutecznego leku, który okazałby się pomocny w redukowaniu objawów i modyfikowaniu przebiegu choroby bez wpływu na profil bezpieczeństwa w związku z pojawiającymi się poważnymi zdarzeniami niepożądanymi. Wnioskowany program lekowy dla produktu leczniczego MAVENCLAD® odpowiada więc na liczne apele ekspertów klinicznych i silne niezaspokojone potrzeby pacjentów, gdyż pozwala pacjentom z dużą aktywnością choroby pomimo stosowanego leczenia na wcześniejszą kwalifikację do terapii preparatami o wyższej skuteczności niż stosowane obecnie w ramach I linii, podobnie jak chorym nieleczonym o wysokiej aktywności rzutowej.

7 Załączniki

7.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Tabela 88. Autorzy analizy ekonomicznej

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKTOR]	redakcja naukowa bieżące konsultacje projekt metodologiczny ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[ANALIZY]	założenia analizy analiza kosztów modelowanie, w tym dostosowanie modelu do warunków polskich walidacja modelu przeprowadzenie obliczeń i opis wyników opis ograniczeń analizy, dyskusja
[METODYKA]	Aktualizacja analizy – metodyka, obliczenia i opis wyników przegląd systematyczny analiz ekonomicznych przegląd systematyczny użyteczności korekta i formatowanie tekstu
[WALIDACJA]	opis metodyki analizy walidacja modelu przeprowadzenie obliczeń i opis wyników korekta i formatowanie tekstu
[KONSULTACJE]	założenia analizy bieżące konsultacje korekta i formatowanie tekstu ocena jakości raportu i ostateczna weryfikacja raportu

7.2 Koszt refundacji komparatorów (MZ 20/08/2021) – analiza wrażliwości

Tabela 89. Oszacowanie rocznej kwoty refundacji za leki refundowane w ramach programu lekowego B.29, w przeliczeniu na jednego pacjenta (analiza wrażliwości).

Substancja	Jednostka	Kwota refundacji za jednostkę ²	Dawkowanie	Roczna kwota refundacji
fumaran dimetylu	Opakowanie 56 kaps	4 291,06 zł	Pierwsze 7 dni terapii: 120 mg (1 kaps.) /dzień Po 7. dniu: 240 mg (2 kaps.) /dzień (ChPL Tecfidera)	55 975,34 zł
octan glatirameru	ampułkostrzykawka 20 mg	75,21 zł	Dawka: 20 mg/dobę (ChPL Copaxone 20 mg)	27 469,31 zł

Substancja	Jednostka	Kwota refundacji za jednostkę ²	Dawkowanie	Roczna kwota refundacji
Dawka 40 mg: 3 × 40 mg / tydzień (ChPL Copaxone 40 mg)				
interferon beta-1a (produkt leczniczy Avonex) ¹	30 mcg	768,78 zł	30 mcg / tydzień (ChPL Avonex)	40 113,71 zł
interferon beta-1a (produkt leczniczy Rebif) ¹	44 mcg	337,37 zł	3 × 44 mcg / tydzień (ChPL Rebif)	52 809,67 zł
interferon beta-1b	Zestaw (250 mcg)	187,19 zł	1 zest. 250 mcg / 2 dni (ChPL Betaferon)	34 184,72 zł
peginterferon beta-1a	125 mcg	1 614,44 zł	125 mcg / 2 tygodnie (ChPL Plegridy)	42 119,59 zł
teryflunomid	Opakowanie 28 tabletek	3 141,18 zł	14 mg / dobę (ChPL Aubagio)	40 975,57 zł

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

² W oparciu o MZ 20/08/2021.

7.3 Koszty niesprawności w badaniu Selmaj 2017

Tabela 90. Bezpośrednie koszty medyczne dla kategorii niesprawności wyróżnionych w badaniu Selmaj 2017.

Koszt [zł] *	EDSS 0-3 Średnia (SD)	EDSS 4-6 Średnia (SD)	EDSS 7-9 Średnia (SD)
<i>Bezpośrednie koszty medyczne, w tym:</i>	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)

* Koszty aktualne na 2015 rok

Tabela 91. Koszty społeczne dla kategorii niesprawności wyróżnionych w badaniu Selmaj 2017.

Koszt [zł] *	EDSS 0-3 Średnia (SD)	EDSS 4-6 Średnia (SD)	EDSS 7-9 Średnia (SD)
<i>Bezpośrednie koszty niemedyczne, w tym:</i>	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)
<i>Koszty pośrednie, w tym:</i>	6 074	23 651	41 224
Krótkotrwała nieobecność w pracy (np. urlop chorobowy)	1 263 (4 268)	500 (2 238)	0 (0)

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

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

Koszt [zł] *	EDSS 0-3 Średnia (SD)	EDSS 4-6 Średnia (SD)	EDSS 7-9 Średnia (SD)
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

* Koszty aktualne na 2015 rok

Szczegółowy udział poszczególnych kategorii w całkowitym bezpośrednim koszcie medycznym (bez uwzględnienia kosztów DMT) przedstawia Wykres 25.

Wykres 25. Struktura bezpośrednich kosztów medycznych (na podst. *Selmaj 2017*).

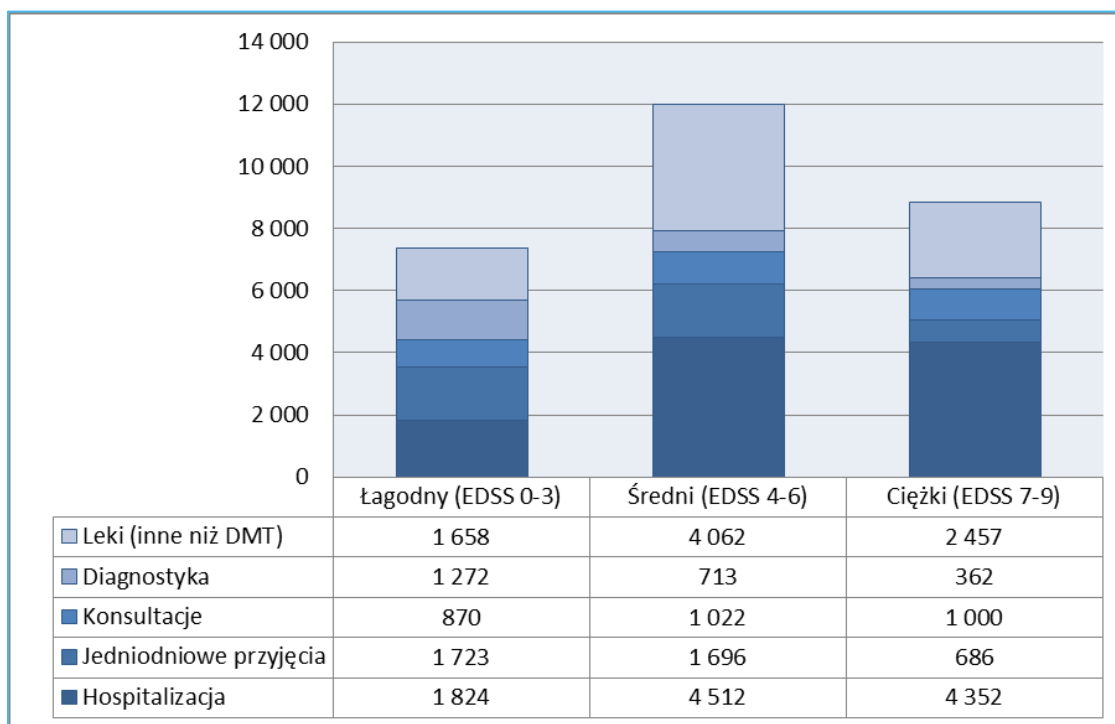


Tabela 92. Koszty niesprawności z badania *Selmaj 2017* w szczegółowym podziale wg EDSS (opracowanie autorów analizy *AE Ocrevus 2018*).

Koszt [zł]* / EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>Bezpośrednie koszty medyczne, w tym:</i>										
Hospitalizacje	2 892	4 228	2 892	4 895	6 898	5 340	6 787	3 783	5 563	13 129
Opieka ambulatoryjna	1 781	2 893	3 561	4 673	4 673	7 566	4 674	3 783	3 338	1 780
<i>Koszty społeczne, w tym:</i>										
Opieka formalna	0	668	0	445	223	445	1 113	445	3 338	27 817

Koszt [zł]* / EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Opieka nieformalna	334	667	2 003	4 450	3 338	6 676	7 566	14 019	21 808	42 503
Wypożyczenie medyczne	0	0	222	1 113	1 335	667	2 226	2 448	4 006	2 225
Zwolnienia lekarskie	334	1 780	1 558	1 335	668	1 335	0	0	0	0
Wcześniejsze emerytury	0	1 558	3 338	11 127	17 580	17 358	34 604	37 608	42 948	53 408

* Koszty aktualne na 2015 rok

7.4 Koszty niesprawności w badaniu Szmurło 2014

Tabela 93. Bezpośrednie koszty medyczne dla kategorii niesprawności wyróżnionych w badaniu Szmurło 2014.

Koszt [zł]* / EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Bezpośrednie koszty medyczne (NFZ)	1 968	2 399	2 681	3 182	4 153	3 366	5 937	16 708	21 640	30 385
Bezpośrednie koszty medyczne (NFZ+pacjent)	1 968	2 399	2 681	3 793	4 305	3 719	6 335	17 605	28 368	37 495
Udział pacjentów w kosztach NFZ+pacjent	0%	0%	0%	16%	4%	9%	6%	5%	24%	19%
Bezpośrednie koszty niemedyczne	451	513	955	972	1 472	2 017	3 112	9 348	10 316	17 417
Koszty pośrednie	3 756	6 950	13 440	27 609	37 499	40 947	43 505	49 823	49 631	54 932

* Koszty aktualne na 2012 rok

Aktualizację kosztów przeprowadzono w oparciu o tę samą metodykę i źródła danych co w analizie podstawowej, z tym że uwzględnione wskaźniki korygujące obejmowały odpowiednio szerszy przedział czasowy (2012-2020; zob. Załącznik 7.6, Tabela 97). Koszty stanów EDSS przyjęte w wariacie analizie scenariuszy przedstawia Tabela 94.

Tabela 94. Koszty niesprawności przyjęte w analizie wrażliwości (na podst. Szmurło 2014).

Perspektywa / EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Bezpośrednie koszty medyczne [zł]*										
NFZ	2 265	2 762	3 086	3 663	4 781	3 875	6 834	19 233	24 910	34 977
NFZ + pacjent; społeczna	2 265	2 762	3 086	4 366	4 956	4 281	7 292	20 266	32 655	43 161
Bezpośrednie koszty niemedyczne [zł]*										

MAVENCLAD®
(kładrybina w tabletkach)

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

Perspektywa / EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Społeczna	573	652	1 214	1 235	1 871	2 563	3 955	11 880	13 110	22 134
Koszty pośrednie [zł]*										
Społeczna	5 520	10 214	19 752	40 576	55 111	60 179	63 938	73 224	72 942	80 732

* Koszty zaktualizowane na 2020 rok

7.5 Koszty rzutu choroby w badaniu *Selmaj 2017*

Tabela 95. Koszty rzutu z badania *Selmaj 2017* w szczegółowym podziale wg kategorii kosztów (opracowanie autorów analizy *AE Ocrevus 2018*).

Koszt [zł]* / EDSS	Koszt z rzutem	Koszt bez rzutu	Różnica
Razem, w tym:	6 395	2 461	3 934
<i>Bezpośrednie koszty medyczne, w tym:</i>	<i>4 673</i>	<i>7 121</i>	<i>6 453</i>
Hospitalizacje >=2 dni	2 892	4 228	2 892
Hospitalizacje 1-dn	1 781	2 893	3 561
Wizyty lekarskie	668	4 673	7 121
Badania specjalistyczne	0	668	0
Leki	334	667	2 003
<i>Koszty społeczne, w tym:</i>	<i>2 749</i>	<i>830</i>	<i>1 919</i>
Opieka formalna	191	87	104
Wyposażenie medyczne	103	103	0
Opieka nieformalna	1 694	502	1 192
Zwolnienia lekarskie krótkoterminowe	622	86	536
Zwolnienia lekarskie długoterminowe	139	52	87

* Koszty aktualne na 2015 rok

7.6 Wskaźniki korygujące koszty niesprawności i koszty rzutu

Tabela 96. Wskaźniki korygujące koszty niesprawności i koszty rzutu z badania *Selmaj 2017*.

Kategoria kosztów	Wskaźnik korygujący	Wartość wskaźnika korygującego z 2015 → 2020 r.	Źródło
Bezpośrednie koszty medyczne	Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) w kategorii „Zdrowie”	1,1075	Wskaźnik skumulowany obliczony na podstawie rocznych danych GUS (baza danych „Bank Danych Lokalnych” dostępna na stronach GUS (https://bdl.stat.gov.pl/BDL/start))
Bezpośrednie koszty niemedyczne – opieka formalna	Opieka: zmiana kosztów pracodawcy w sektorze opieki zdrowotnej i pomocy społecznej	1,212 *	Średnie wynagrodzenie brutto na podstawie danych GUS (<i>GUS 2020a</i>); przeliczenie z brutto na koszty

Kategoria kosztów	Wskaźnik korygujący	Wartość wskaźnika korygującego z 2015 → 2020 r.	Źródło
	Transport: bez zmian		pracodawcy na podstawie ogólnodostępnego kalkulatora wynagrodzeń (bankier.pl)
Bezpośrednie koszty niemedyczne – opieka nieformalna	Zmiana średniego wynagrodzenia netto	1,343	Średnie wynagrodzenie brutto na podstawie danych GUS (<i>GUS 2020a</i>); przeliczenie z brutto na netto na podstawie ogólnodostępnego kalkulatora wynagrodzeń (bankier.pl)
Bezpośrednie koszty niemedyczne – wyposażenie medyczne	Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) w kategorii „Zdrowie”	1,107	Wskaźnik skumulowany obliczony na podstawie rocznych danych GUS (baza danych „Bank Danych Lokalnych” dostępna na stronach GUS (https://bdl.stat.gov.pl/BDL/start))
Koszty pośrednie – zwolnienia i emerytury	Zmiana średnich kosztów pracodawcy	1,326	Średnie wynagrodzenie brutto na podstawie danych GUS (<i>GUS 2020a</i>); przeliczenie z brutto na netto na podstawie ogólnodostępnego kalkulatora wynagrodzeń (bankier.pl)

* Średnia ze wskaźników dla opieki (1,340) i transportu (1,000), ważona liczbą pacjentów otrzymujących dany rodzaj świadczenia w badaniu *Selmaj 2017*: transport – 18 osób, opieka domowa i osobista – 17 osób)

Tabela 97. Wskaźniki korygujące koszty niesprawności z badania *Szurto 2014*.

Kategoria kosztów	Wskaźnik korygujący	Wartość wskaźnika korygującego z 2012 → 2019 r.	Źródło
Bezpośrednie koszty medyczne	Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) w kategorii „Zdrowie”	1,1511	Wskaźnik skumulowany obliczony na podstawie rocznych danych GUS (baza danych „Bank Danych Lokalnych” dostępna na stronach GUS (https://bdl.stat.gov.pl/BDL/start); CPI)
Bezpośrednie koszty niemedyczne	Opieka: zmiana kosztów pracodawcy w sektorze opieki zdrowotnej i pomocy społecznej Transport: bez zmian	1,271 *	Średnie wynagrodzenie brutto na podstawie danych GUS (<i>GUS 2020a</i>); przeliczenie z brutto na koszty pracodawcy na podstawie ogólnodostępnego kalkulatora wynagrodzeń (bankier.pl)
Koszty pośrednie	Zmiana średnich kosztów pracodawcy	1,470	Średnie wynagrodzenie brutto na podstawie danych GUS (<i>GUS 2020a</i>); przeliczenie z brutto na netto na podstawie ogólnodostępnego kalkulatora wynagrodzeń (bankier.pl)

* Średnia ze wskaźników dla opieki (1,453) i transportu (1,000), ważona liczbą pacjentów otrzymujących dany rodzaj świadczenia w badaniu *Selmaj 2017*: transport – 18 osób, opieka domowa i osobista – 17 osób)

7.7 Dane dotyczące refundacji leków stosowanych w programach leczenia stwardnienia rozsianego (B.29) wg MZ 20/08/2021

Tabela 98. Dane dotyczące refundacji leków stosowanych w programach leczenia stwardnienia rozsianego (B.29; B.46) wg MZ 20/08/2021

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Cena jednostkowa [zł/jednst.]
Alemtuzumabum						
Lemtrada, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 12 mg	1 fiol.	5909991088156	30 038,04	31 539,94	31 539,94	2 628,33 zł/mg
Dimethylis fumaras						
Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 120 mg	14 kaps.	646520415445	1 021,68	1 072,76	1 072,76	76,63 zł/kaps.
Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 240 mg	56 kaps.	646520415452	4 086,72	4 291,06	4 291,06	
Fingolimodum						
Gilenya, kaps. twarde, 0,5 mg	28 kaps.	5909990856480	6 789,42	7 128,89	7 128,89	509,21 zł/mg
Glatirameri acetas						
Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	28 szt. (4 blist.po 7 amp.-strz.po 1 ml)	5909990017065	3 240,00	3 402,00	2 447,17	4,37 zł/mg
Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml	12 amp.-strz.po 1 ml	5909991216382	3 510,00	3 685,50	2 097,57	
Remurel, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	28 amp.-strz.	5909991282882	2 330,64	2 447,17	2 447,17	
Remurel, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml	12 amp.-strz.po 1 ml	5909991353926	1 998,00	2 097,90	2 097,57	

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

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

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Cena jednostkowa [zł/jednst.]
Interferonum beta-1b						
Betaferon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml	15 zest.	5909990619375	2 674,08	2 807,78	2 807,78	187,19 zł/zestaw
Interferonum beta-1a						
Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	4 amp.-strz. + 4 igły	5909990008148	2 928,68	3 075,11	3 075,11	25,63 zł/mcg
Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	4 wstrz.	5909991001407	2 928,68	3 075,11	3 075,11	
Interferonum beta-1a						
Rebif 44, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml	12 amp.-strz.a 0,5 ml	5909990874934	3 855,60	4 048,38	4 048,38	7,67 zł/mcg
Rebif 44, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml	4 wkł.a 1,5 ml	5909990728497	3 855,60	4 048,38	4 048,38	
Natalizumabum						
Tysabri, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.po 15 ml	5909990084333	6 156,00	6 463,80	6 463,80	21,55 zł/mg
Ocrelizumabum						
Ocrevus, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml	10 ml	5902768001174	22 499,64	23 624,62	23 624,62	78,75 zł/mg
Peginterferonum beta-1a						
Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg	2 amp.-strz.po 0,5 ml	646520442274	3 075,12	3 228,88	3 228,88	12,92 zł/mcg
Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg	2 wstrz.po 0,5 ml	646520442113	3 075,12	3 228,88	3 228,88	

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

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

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Cena jednostkowa [zł/jednst.]
Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg	2 amp.-strz.po 0,5 ml	646520441970	3 075,12	3 228,88	2 027,74	
Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg	2 wstrz.po 0,5 ml	646520437201	3 075,12	3 228,88	2 027,74	
Teriflunomidum						
Aubagio, tabl. powl., 14 mg	28 tabl.	5909991088170	2 991,60	3 141,18	3 141,18	8,01 zł/mg

7.8 Ceny przetargowe komparatorów

Tabela 99. Ceny przetargowe komparatorów (na podstawie bazy GETMEDI – Mediprice; przetargi z okresu 07.2020-06.2021)

Substancja czynna	Liczba przetargów	Jednostka	Łączna liczba zamówionych jednostek	Łączna wartość zamówionych jednostek [zł]	Średnia cena / jednostkę [zł]	Minimalna cena / jednostkę [zł]	Maksymalna cena / jednostkę [zł]
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

Substancja czynna	Liczba przetargów	Jednostka	Łączna liczba zamówionych jednostek	Łączna wartość zamówionych jednostek [zł]	Średnia cena / jednostkę [zł]	Minimalna cena / jednostkę [zł]	Maksymalna cena / jednostkę [zł]
Teryflunomid	■	■	■	■	■	■	■

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

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

7.9 Model regresji częstości rzutów choroby

Do danych zgromadzonych w Stellman et al. z dołączonymi danymi z subgroup 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),
- Liczba 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 100) zebrano dane z badań użytych w analizie.

Tabela 100. 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)	Liczba 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 Akaikiego (AIC). Wiek, średni stan wg. skali EDSS oraz czas trwania choroby zostały wykluczone z modelu. Tabela 101 przedstawia wyniki regresji dla pozostałych w modelu zmiennych.

Tabela 101. Wyniki modelu regresji.

	Oznaczenia	Wartość estymowana	Błąd standardowy	p-wartość
Wyraz wolny	α	-7,746	1,661	0,006
Liczba 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:

$$ARR = Exp \left(\alpha + \beta_1 \times \text{liczba rzutów} + \begin{cases} \beta_2, & \text{jeżeli RES} \\ \beta_3, & \text{jeżeli SOT} \end{cases} + \beta_4 \times \text{proporcja kobiet} \right)$$

Otrzymana regresja sugeruje, że większa liczba 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 102.

Tabela 102. 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%

Badanie	Roczna częstość rzutów w badaniu	Roczna częstość rzutów przewidziana przez model	Różnica
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.

7.10 Dodatkowe źródła danych dla progresji niepełnosprawności

7.10.1 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 103. 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

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

7.10.2 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 104.

Tabela 104. 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
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

Spis tabel

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego MAVENCLAD® (kładrybina, tabletki).....	19
Tabela 2. Kryteria wykluczenia w ramach wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	22
Tabela 3. Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE przez PubMed w dniu 12.06.2018 r.	23

Tabela 4. Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase przez Elsevier w dniu 12.06.2018 r.	23
Tabela 5. Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane w dniu 12.06.2018 r.	23
Tabela 6. Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE przez PubMed w dniu 29.04.2021 r.	24
Tabela 7. Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase przez Elsevier w dniu 29.04.2021 r.	24
Tabela 8. Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane w dniu 29.04.2021 r.	24
Tabela 9. Zestawienie podstawowych informacji o analizach ekonomicznych, oceniających opłacalność stosowania kladrybiny w tabletkach we wskazaniu leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane.....	28
Tabela 10. 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.	36
Tabela 11. Rozszerzona skala niesprawności ruchowej EDSS (na podst. <i>Członkowska 2017</i>).	49
Tabela 12. Wyjściowa charakterystyka kliniczno-demograficzna pacjentów w modelu.	55
Tabela 13. Zależność między wiekiem rozpoczęcia leczenia na stwardnienia rozsianego a 5-letnim spadkiem ARR według <i>Tremlett 2010</i>	58
Tabela 14. Roczna częstość rzutów choroby ze względu na stan EDSS pacjenta w modelu (za <i>WE 2016</i>).....	59
Tabela 15. Czas trwania zdarzeń związanych z rzutami choroby w badaniu <i>CLARITY</i>	60
Tabela 16. Podsumowanie źródeł dla macierzy przejścia w modelu naturalnego przebiegu choroby	62
Tabela 17. Roczne prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami (wiek w momencie rozpoczęcia leczenia ≥ 8 lat)	64
Tabela 18. Prawdopodobieństwa roczne zgonu na poziomie populacji ogólnej Polski w zależności od wieku i płci (<i>GUS 2019</i>).	66
Tabela 19. Badania uwzględnione w metaanalizie badań dotyczących standaryzowanych współczynników umieralności (<i>Manouchehrina 2016</i>).	67
Tabela 20. Zależność standaryzowanego wskaźnika umieralności od stanu EDSS pacjenta.....	68
Tabela 21. Efektywność DMD względem placebo dla rocznych częstości rzutów w populacji HDA.	71
Tabela 22. Kalkulacja odsetka rzutów wymagających hospitalizacji w ramieniu kladrybiny (badania CLARITY, CLARITY-EXT).....	72
Tabela 23. Hazardry względne DMD vs. placebo dla tempa progresji niepełnosprawności (CDP) w populacji HDA.....	75
Tabela 24. Podsumowanie tempa utraty skuteczności leków w analizach składanych do NICE	76
Tabela 25. Utrzymywanie się efektu kladrybiny w tabletkach w czasie.	77
Tabela 26. Roczne prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych w modelu.....	79
Tabela 27. Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia.....	80
Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazie Medline przez PubMed; użyteczności w wyróżnionych w modelu stanach związanych z przebiegiem stwardnienia rozsianego – wyszukiwanie z dnia 12.06.2018 r.	82

Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazie Medline przez PubMed; użyteczności w wyróżnionych w modelu stanach związanych z przebiegiem stwardnienia rozsianego – aktualizacja wyszukiwania z dnia 7.05.2021 r.	83
Tabela 30. Kryteria włączenia i wykluczenia w ramach wyszukiwania użyteczności w wyróżnionych w modelu stanach związanych z przebiegiem stwardnienia rozsianego	83
Tabela 31. Zestawienie podstawowych informacji o publikacjach przedstawiających użyteczności EQ-5D u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.	88
Tabela 32. Zebrane statystyki dotyczące użyteczności z badań <i>CLARITY</i>	97
Tabela 33. Zestawienie użyteczności stanów zdrowia w analizie podstawowej i w wariantach AW.	99
Tabela 34. Redukcja użyteczności i QALY związana z rzutem choroby.....	100
Tabela 35. Oszacowanie obniżenia użyteczności wynikającego z wystąpienia zdarzeń niepożądanych.....	102
Tabela 36. Różnica między średnimi użytecznościami pomiędzy opiekunami a grupą kontrolną ze względu na stan PDDS.....	103
Tabela 37. Kategorie kosztów uwzględnione w analizie w zależności od perspektywy (zgodnie z <i>AOTMIT 2016</i>)	104
Tabela 38. Obliczenie łącznej dawki produktu leczniczego <i>MAVENCLAD®</i> , przypadającej na jeden cykl leczenia.	105
Tabela 39. Ceny jednostkowe komparatorów.	107
Tabela 40. Oszacowanie rocznej kwoty refundacji za leki refundowane w ramach programu lekowego B.29, w przeliczeniu na jednego pacjenta (analiza podstawowa).....	108
Tabela 41. Koszt roczny monitorowania leczenia w ramach programów lekowych B.29 i B.46, w przeliczeniu na jednego pacjenta.	109
Tabela 42. Koszt roczny diagnostyki w programie, w przeliczeniu na jednego pacjenta.	109
Tabela 43. Oszacowanie rocznego kosztu świadczeń związanych z realizacją programu, w przeliczeniu na jednego pacjenta.	111
Tabela 44. Koszt jednostkowy monitorowania po zakończeniu leczenia aktywnego w ramach programu lekowego.	112
Tabela 45. Koszt leczenia jednego epizodu zdarzeń niepożądanych.....	113
Tabela 46. Koszty niesprawności przyjęte w analizie podstawowej (na podst. <i>Selmaj 2017</i>).....	117
Tabela 47. Koszty leczenia rzutu MS w analizie podstawowej i scenariuszu AW.	118
Tabela 48. Podsumowanie założeń strukturalnych modelu.....	119
Tabela 49. Raport z przeprowadzonej walidacji wewnętrznej modelu.	122
Tabela 50. Badania wykorzystane w walidacji zewnętrznej modelu	125
Tabela 51. Zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej.	128
Tabela 52. Zestawienie wartości parametrów wejściowych deterministycznej analizy wrażliwości (AW).	139
Tabela 53. Zestawienie rozkładów prawdopodobieństwa dla parametrów modelu ekonomicznego w probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA).	142

Tabela 54. Zestawienie zdyskontowanych kosztów kładrybiny w tabletkach oraz komparatorów z perspektywy płatnika publicznego.	149
Tabela 55. Zestawienie zdyskontowanych kosztów kładrybiny w tabletkach oraz komparatorów z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.	150
Tabela 56. Zestawienie zdyskontowanych kosztów kładrybiny w tabletkach oraz komparatorów z perspektywy społecznej.	151
Tabela 57. Zestawienie zdyskontowanych wyników zdrowotnych kładrybiny w tabletkach oraz komparatorów	154
Tabela 58. Różnice otrzymanych efektów zdrowotnych (kładrybina w tabletkach vs. komparatory).....	155
Tabela 59. Zmiany stanów EDSS kohorty w czasie dla kładrybiny w tabletkach	159
Tabela 60. Zmiany stanów EDSS kohorty w czasie dla fumaranu dimetylu.....	159
Tabela 61. Wyniki analizy podstawowej CUA; wariant z RSS i bez RSS dla produktu leczniczego <i>MAVENCLAD</i> [®] ; perspektywa PPP.	160
Tabela 62. Wyniki analizy podstawowej CUA; wariant z RSS i bez RSS dla produktu leczniczego <i>MAVENCLAD</i> [®] ; perspektywa PPP+P.	161
Tabela 63. Wyniki analizy podstawowej CUA; wariant z RSS i bez RSS dla produktu leczniczego <i>MAVENCLAD</i> [®] ; perspektywa społeczna.	163
Tabela 64. Wyniki analizy progowej w wariancie podstawowym.....	164
Tabela 65. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości; wariant z RSS dla produktu leczniczego <i>MAVENCLAD</i> [®] ; perspektywa PPP.	166
Tabela 66. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości; wariant bez RSS dla produktu leczniczego <i>MAVENCLAD</i> [®] ; perspektywa PPP.	178
Tabela 67. Analiza wrażliwości dla ceny progowej <i>MAVENCLAD</i> [®] ; perspektywa PPP.....	188
Tabela 68. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości; wariant z RSS dla produktu leczniczego <i>MAVENCLAD</i> [®] ; perspektywa PPP+P.	195
Tabela 69. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości; wariant bez RSS dla produktu leczniczego <i>MAVENCLAD</i> [®] ; perspektywa PPP+P.	207
Tabela 70. Analiza wrażliwości dla ceny progowej <i>MAVENCLAD</i> [®] ; perspektywa PPP+P.	217
Tabela 71. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości; wariant z RSS dla produktu leczniczego <i>MAVENCLAD</i> [®] ; perspektywa społeczna.	224
Tabela 72. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości; wariant bez RSS dla produktu leczniczego <i>MAVENCLAD</i> [®] ; perspektywa społeczna.	234
Tabela 73. Analiza wrażliwości dla ceny progowej <i>MAVENCLAD</i> [®] ; perspektywa społeczna.	244
Tabela 74. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (PPP, z RSS).	250
Tabela 75. Prawdopodobieństwa opłacalności leczenia przy progu 155 514 PLN (PPP, z RSS).	250
Tabela 76. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (PPP, bez RSS).	252

Tabela 77. Prawdopodobieństwa opłacalności leczenia przy progu 155 514 PLN (PPP, bez RSS).....	252
Tabela 78. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (PPP+P, z RSS).	254
Tabela 79. Prawdopodobieństwa opłacalności leczenia przy progu 155 514 PLN (PPP+P, z RSS).....	254
Tabela 80. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (PPP+P, bez RSS).	256
Tabela 81. Prawdopodobieństwa opłacalności leczenia przy progu 155 514 PLN (PPP+P, bez RSS).....	256
Tabela 82. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (społeczna, z RSS).	258
Tabela 83. Prawdopodobieństwa opłacalności leczenia przy progu 155 514 PLN (społeczna, z RSS).....	258
Tabela 84. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (społeczna, bez RSS).	260
Tabela 85. Prawdopodobieństwa opłacalności leczenia przy progu 155 514 PLN (społeczna, bez RSS).....	260
Tabela 86. Wartości CUR (iloraz kosztów i wyników zdrowotnych) dla interwencji uwzględnionych w analizie użyteczności kosztów (CUA) – horyzont dożywotni.	262
Tabela 87. Progowa cena zbytu netto Mavenclad, przy której koszty terapii kladrybiną w tabletkach i koszty komparatora o najkorzystniejszym współczynniku CUR są równe.	263
Tabela 88. Autorzy analizy ekonomicznej	275
Tabela 89. Oszacowanie rocznej kwoty refundacji za leki refundowane w ramach programu lekowego B.29, w przeliczeniu na jednego pacjenta (analiza wrażliwości).	275
Tabela 90. Bezpośrednie koszty medyczne dla kategorii niesprawności wyróżnionych w badaniu <i>Selmaj 2017</i>	276
Tabela 91. Koszty społeczne dla kategorii niesprawności wyróżnionych w badaniu <i>Selmaj 2017</i>	276
Tabela 92. Koszty niesprawności z badania <i>Selmaj 2017</i> w szczegółowym podziale wg EDSS (opracowanie autorów analizy <i>AE Ocrevus 2018</i>).	277
Tabela 93. Bezpośrednie koszty medyczne dla kategorii niesprawności wyróżnionych w badaniu <i>Szmurło 2014</i>	278
Tabela 94. Koszty niesprawności przyjęte w analizie wrażliwości (na podst. <i>Szmurło 2014</i>).	278
Tabela 95. Koszty rzutu z badania <i>Selmaj 2017</i> w szczegółowym podziale wg kategorii kosztów (opracowanie autorów analizy <i>AE Ocrevus 2018</i>).	279
Tabela 96. Wskaźniki korygujące koszty niesprawności i koszty rzutu z badania <i>Selmaj 2017</i>	279
Tabela 97. Wskaźniki korygujące koszty niesprawności z badania <i>Szmurło 2014</i>	280
Tabela 98. Dane dotyczące refundacji leków stosowanych w programach leczenia stwardnienia rozsianego (B.29; B.46) wg <i>MZ 20/08/2021</i>	281
Tabela 99. Ceny przetargowe komparatorów (na podstawie bazy GETMEDI – Mediprice; przetargi z okresu 07.2020- 06.2021)	283
Tabela 100. Roczna częstość rzutów choroby i charakterystyki bazowe populacji w badaniach randomizowanych użytych w analizie	286
Tabela 101. Wyniki modelu regresji.	287
Tabela 102. Przewidywana i obserwowana roczna częstość rzutów	287
Tabela 103. Macierz prawdopodobieństw przejścia na podstawie danych z rejestru London Ontario	288

Tabela 104. Macierz prawdopodobieństw przejścia na podstawie danych z badania AFFIRM 289

Spis wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania kladrybiny w tabletkach u dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane.	26
Wykres 2. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania kladrybiny w tabletkach u dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane – aktualizacja z dnia 29.04.2021 r.	27
Wykres 3. Struktura modelu przebiegu stwardnienia rozsianego z 11 stanami zdrowotnymi z uwzględnieniem okresów przebywania na aktywnym leczeniu oraz na leczeniu objawowym.	51
Wykres 4. Zależność rocznej częstości rzutów od czasu używając danych z <i>CLARITY</i> dla pierwszego roku oraz oszacowanym na 5,07% rocznym spadku w częstości	59
Wykres 5. Zależność standaryzowanego wskaźnika umieralności od stanu EDSS pacjenta	69
Wykres 6. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności w wyróżnionych w modelu stanach związanych z przebiegiem stwardnienia rozsianego.....	85
Wykres 7. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności w wyróżnionych w modelu stanach związanych z przebiegiem stwardnienia rozsianego – aktualizacja z dnia 7.05.2021 roku.	86
Wykres 8. Porównanie całkowitego przeżycia pacjentów w badaniu <i>Lunde 2017</i> oraz przewidzianego przez model ekonomiczny.....	126
Wykres 9. Porównanie całkowitego przeżycia pacjentów w badaniu <i>Reder 2014</i> oraz przewidzianego przez model ekonomiczny.....	126
Wykres 10. Roczna liczba rzutów w badaniu <i>Damasceno 2013</i> oraz przewidziana przez model ekonomiczny.....	127
Wykres 11. Wyniki QALY osiągnięte w modelu przez kladrybinę w tabletkach oraz komparatory	156
Wykres 12. Zmiana średniego EDSS w czasie dla kladrybiny w tabletkach w tabletkach oraz fumaranu dimetylu ...	157
Wykres 13. Zmiany stanów EDSS kohorty w czasie dla kladrybiny w tabletkach.....	158
Wykres 14. Zmiany stanów EDSS kohorty w czasie dla fumaranu dimetylu	158
Wykres 15. Scenariusze analizy wrażliwości generujące największe względne zmiany ICUR z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS.	177
Wykres 16. Scenariusze analizy wrażliwości generujące największe względne zmiany ICUR z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS.	188
Wykres 17. Scenariusze analizy wrażliwości generujące największe zmiany względne ICUR z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta z uwzględnieniem RSS.	206
Wykres 18. Scenariusze analizy wrażliwości generujące największe względne zmiany ICUR z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta bez uwzględnienia RSS.....	217
Wykres 19. Krzywe opłacalności leczenia (PPP, z RSS).	251
Wykres 20. Krzywe opłacalności leczenia (PPP, bez RSS).....	253

Wykres 21. Krzywe opłacalności leczenia (PPP+P, z RSS).....	255
Wykres 22. Krzywe opłacalności leczenia (PPP+P, bez RSS).....	257
Wykres 23. Krzywe opłacalności leczenia (społeczna, z RSS).....	259
Wykres 24. Krzywe opłacalności leczenia (społeczna, bez RSS).....	261
Wykres 25. Struktura bezpośrednich kosztów medycznych (na podst. <i>Selmaj 2017</i>).....	277

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.
- AE Gilenya 2017** MAHTA. Analiza ekonomiczna. Gilenya, fingolimodum, kapsułki twarde, 0,5 mg, 28 kaps., EAN 5909990856480 w programie lekowym: Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego". Dostęp online: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5111-114-2017-zlc>, data dostępu 25.05.2021 r.
- AE Ocrevus 2018** Ocrevus, ocrelizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, EAN 5902768001174, w ramach programu lekowego: "Leczenie pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)" Dostęp on-line: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5705-171-2018-zlc> Data ostatniego dostępu: 06.05.2021 r.
- 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® 2021** ██████████ MAVENCLAD® (kładrybina w tabletkach) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby. Analiza kliniczna. Kraków, 2021 r.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
- AOTMiT 21/10/2020** Komunikat Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie obowiązującej od dnia 30 października 2020 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość
Dostęp on-line: <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-agencji-oceny-technologie-medycznych-i-taryfikacji-w-sprawie-obowiazujacej-od-dnia-30-pazdziernika-2020-r-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jak/>
Data ostatniego dostępu: 06.05.2021 r.
- APD MAVENCLAD® 2021** ██████████ MAVENCLAD® (kładrybina w tabletkach) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby. Analiza problemu decyzyjnego. Kraków, 2021 r.
- 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-4331-17/2018** Wniosek o objęcie refundacją leku Mavenclad (kladrybina) we wskazaniu: „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4331.17.2018
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/121/AWA/121_AWA_OT.4331.17.2018_Mavenclad_BIP.pdf
- AWA-OT-4351-31/2015** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku 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 gandolinu 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
- Ayati 2019** Ayati N, Fleifel L, Sharifi S, Sahraian MA, Nikfar S. PND47 cladribine tablet, as a dominant comparator to natalizumab in high-disease activity relapsing multiple sclerosis patients, in the context of a developing country. Value Health 2019; 22:S745
- Ayati 2020** Ayati N, Fleifel L, Sharifi S, Sahraian MA, Nikfar S. Cladribine Tablets Are a Cost-Effective and Cost-Saving Treatment Strategy for High Disease Activity Relapsing Multiple Sclerosis Patients in Iran. Mult Scler Relat Disord 2020; 37
- 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.
- 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.
- 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.
- Brown 2019** Brown JW, Coles A, Horakova D, Havrdova E, Izquierdo G, Prat A, Girard M, Duquette P, Trojano M, Lugaresi A, Bergamaschi R, Grammond P, Alroughani R, Hupperts R, McCombe P, Van Pesch V, Sola P, Ferraro D, Grand'Maison F, Terzi M, Lechner-Scott J, Flechter S, Slee M, Shaygannejad V, Pucci E, Granella F, Jokubaitis V, Willis M, Rice C, Scolding N, Wilkins A, Pearson OR, Ziemssen T, Hutchinson M, Harding K, Jones J, McGuigan C, Butzkueven H, Kalincik T, Robertson N; MSBase Study Group. Association of Initial Disease-Modifying Therapy With Later Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis. JAMA. 2019;321(2):175-187.
- 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.

- CADTH 2018** CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation (Final). 2018. Dostępne on-line pod adresem: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0546-Mavenclad_Oct-26-18.pdf. Data ostatniego dostępu: 06.05.2021 r.
- 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 Aubagio** Charakterystyka produktu leczniczego Aubagio – EMEA/H/C/002514 - II/0029 z dnia 01.03.2021
Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aubagio>
Data ostatniego dostępu: 24.05.2021 r.
- 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
- ChPL Betaferon** Charakterystyka produktu leczniczego ChPL Betaferon (interferon-beta-1b). Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avonex-epar-product-information_pl.pdf
Data ostatniego dostępu: 24.05.2021 r.
- ChPL Copaxone 20mg** Charakterystyka produktu leczniczego Copaxone z dnia 12.09.2020
Dostępne online pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 24.05.2021 r.
- ChPL Copaxone 40mg** Charakterystyka produktu leczniczego Copaxone z dnia 12.09.2020
Dostępne online pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 24.05.2021 r.
- ChPL Gilenya** Charakterystyka produktu leczniczego Gilenya – EMEA/H/C/002202 - IB/0068 z dnia 04.02.2021
Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gilenya>
Data ostatniego dostępu: 07.05.2021 r.
- ChPL Lemtrada** Charakterystyka produktu leczniczego Lemtrada - EMEA/H/C/003718 - II/0032 z dnia 25.03.2021
Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lemtrada>
Data ostatniego dostępu: 07.05.2021 r.
- ChPL MAVENCLAD®** Charakterystyka produktu leczniczego MAVENCLAD® - EMEA/H/C/004230 - IB/0019/G z dnia 23.04.2021 r.
Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/MAVENCLAD>
Data ostatniego dostępu: 04.05.2021 r.

- ChPL Plegridy** Charakterystyka produktu leczniczego Plegridy – EMEA/H/C/002827 - IAIN/0062/G z dnia 11.03.2021 r.
Dostępne online pod adresem:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/plegridy>
Data ostatniego dostępu: 24.05.2021 r.
- ChPL Rebif** Charakterystyka produktu leczniczego Rebif – EMEA/H/C/000136 - IB/0148 z dnia 07.01.2021 r.
Dostępne online pod adresem:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rebif>
Data ostatniego dostępu: 24.05.2021 r.
- ChPL Tecfidera** Charakterystyka produktu leczniczego Tecfidera – EMEA/H/C/002601 - IAIN/0072/G z dnia 20.04.2021 r.
Dostępne online pod adresem:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecfidera>
Data ostatniego dostępu: 24.05.2021 r.
- ChPI Tysabri** Charakterystyka produktu leczniczego Tysabri - EMEA/H/C/000603 - IAIN/0126/G z dnia 28.04.2021
Dostępne online pod adresem:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tysabri>
Data ostatniego dostępu: 07.05.2021 r.
- Cohen 2015** Cohen BA, Coyle PK, Leist T, Oleen-Burkey MA, Schwartz M, Zwibel 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.
- Comi 2012** Comi, G., Jeffery, D., Kappos, L., Montalban, X., Boyko, A., Rocca, M. et al.; ALLEGRO Study Group (2012) Placebo-controlled trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 366: 1000–1009.
- 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.
- de Francesco 2018** de Francesco M, Mahajan K, Michels RE, Schiffers K, Budhia S, Harty G, Krol M. Cost-effectiveness of cladribine tablets for treatment of rrms in the netherlands. *Value Health* 2018; 21:S339-S340
- De Stefano 2021** De Stefano N, Sormani MP, Giovannoni G, Rammohan K, Leist T, Coyle PK, Dangond F, Keller B, Alexandri N, Galazka A. Analysis of frequency and severity of relapses in multiple sclerosis patients treated with cladribine tablets or placebo: The CLARITY and CLARITY Extension studies. *Mult Scler.* 2021 May 10:13524585211010294. doi: 10.1177/13524585211010294. Epub ahead of print. PMID: 33969750.
- DGL 28/06/2019** Komunikat DGL z dnia 28/06/2019. Wartość refundacji leków według kodów EAN za miesiąc styczeń-marzec 2019 – programy lekowe i chemioterapia. Dostęp on-line: Dostęp on-line: <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-agencji-oceny-technologie-medycznych-i-taryfikacji-w-sprawie-obowiazujacej-od-dnia-30-pazdziernika-2020-r-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jak/>
Data ostatniego dostępu: 06.05.2021r.Data ostatniego dostępu: 06.05.2021r.
- Djambazov 2018** Djambazov S, Slavchev G, Dineva T, Panayotov P, Vekov T. Cost-effectiveness analysis of cladribine tablets for treatment of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in Bulgaria. *Value Health* 2018; 21:S206

- 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.
- ECONOMEDICA** ECONOMEDICA SM - wybrane wyniki. Pex PharmaSequence; Maj 2019.
https://www.pexps.pl/files/upload/files/PEX_Economedica-SM_wybrane-wyniki-projektu_20190604.pdf
- 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: 28.05.2021.
- Eriksson 2019** Eriksson J, Kobelt G, Gannedahl M, Berg J. Association between Disability, Cognition, Fatigue, EQ-5D-3L Domains, and Utilities Estimated with Different Western European Value Sets in Patients with Multiple Sclerosis. *Value Health* 2019; 22(2):231-238
- Espinola 2019a** Espinola N, Palacios A, Saenz V, Romano M, Bardach A, Pichon-Riviere A, Augustovski F. Cost-effectiveness analysis of cladribine in high disease activity relapse remitting multiple sclerosis in Argentina. *Value Health Reg Issues* 2019; 19:S58
- Espinola 2019b** Espinoza MA, Balmaceda C, Rojas R. Cost-effectiveness of cladribine compared to natalizumab, ocrelizumab and alemtuzumab for the treatment of patients with highly active relapsing remitting multiple sclerosis in Chile. *Value Health Reg Issues* 2019; 19:S60
- 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.
- Gaitova 2020** Gaitova K, Tamabekov Y. PND7 Cost-Effectiveness of Cladribine Tablets in the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis with High Disease Activity in Kazakhstan. *Value Health Reg Issues* 2020; 22:S75
- Gani 2007 (AFFIRM)** 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 2020** Giovannoni G, Leist T, Aydemir A, Verdun Di Cantogno E, on behalf of the CLASSIC-MS Steering Committee. CLASSIC MS: Long term Efficacy and Real World Treatment Patterns for Patients Receiving Cladribine Tablets Interim Data with 8 14 Years' Follow up. ACTRIMS-ECTRIMS 2020 Virtual Congress, 11 13 September.
- Giovannoni 2017 (CLARITY)** 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

- Golicki 2010** Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wrona W, Busschbach JJ. Valuation of EQ-5D health states in Poland: first TTO-based social value set in Central and Eastern Europe. *Value Health*. 2010 Mar-Apr;13(2):289-97. doi: 10.1111/j.1524-4733.2009.00596.x. Epub 2009 Sep 10. PMID: 19744296.
- GUS 2019** Główny Urząd Statystyczny. Tablice trwania życia, 2016 r. Dostęp online: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2019-roku,2,14.html>, data dostępu 20.05.2021 r.
- GUS 2020a** Średnie wynagrodzenie brutto na podstawie danych GUS. Dostęp on-line: <https://bdl.stat.gov.pl/BDL/dane/podgrup/temat/40/403/2504>. Data ostatniego dostępu: 06.05.2021 r.
- Gyllensten 2018** Gyllensten H, Kavaliunas A, Alexanderson K, Hillert J, Tinghög P, Friberg E. Costs and quality of life by disability among people with multiple sclerosis: a register-based study in Sweden. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2018; 4(3):2055217318783352
- Harty 2018** Harty G, Treharne C, Budhia S, Wong SL. A cost minimisation analysis of cladribine tablets versus alternative high efficacy treatments for relapsing multiple sclerosis (rms) in the United Kingdom. *Value Health* 2018; 21:S341
- 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.
- He 2020** He A, Merkel B, Brown JWL, Zhovits Ryerson L, Kister I, Malpas CB, Sharmin S, Horakova D, Kubala Havrdova E, Spelman T, Izquierdo G, Eichau S, Trojano M, Lugaresi A, Hupperts R, Sola P, Ferraro D, Lycke J, Grand'Maison F, Prat A, Girard M, Duquette P, Larochelle C, Svenningsson A, Petersen T, Grammond P, Granella F, Van Pesch V, Bergamaschi R, McGuigan C, Coles A, Hillert J, Piehl F, Butzkueven H, Kalincik T; MSBase study group. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2020;19(4):307-316.
- 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, Swingle 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** 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>. Data ostatniego dostępu: 07.05.2021 r.
- Karabudak 2014** Karabudak R, Karampampa K, Calışkan Z; Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from Turkey. *J Med Econ*. 2015 Jan; 18(1):69-75.
- Karampampa 2012** Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, Kindundu CM, Selchen DH. Treatment experience, burden, and unmet needs (TRIBUNE) in multiple sclerosis: the costs and utilities of MS patients in Canada. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2012;19(1):e11-e25.
- 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.
- Lasalvia 2019** Lasalvia P, Gil Rojas Y, Hernández F, Castañeda-Cardona C, Rosselli D. Treatments for highly active relapsing remitting multiple sclerosis: cost-effectiveness analysis in Colombia. *Value Health Reg Issues* 2019; 19:S59
- 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.
- 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.
- Mankinen 2020** Mankinen P, Lundström T, Soini E, Sumelahti ML, Ruutiainen J, Niskala U, Järvinen E. Cost Assessment Modelling of Treatments for Highly Active Relapsing Multiple Sclerosis. *Adv Ther* 2020; 37(2):800-818
- 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.
- Metni 2019** Metni M, Yamout B, Koussa S, Khamis C, Fleifel L, Sharifi S, Mohamed O. PND53 economic evaluation of cladribine tablets in relapsing multiple sclerosis (rms) patients with high disease activity (hda) in Lebanon. *Value Health* 2019; 22:S746
- Michels 2019** Michels RE, de Fransesco M, Mahajan K, Hengstman GJD, Schiffers KMH, Budhia S, Harty G, Krol M. Cost Effectiveness of Cladribine Tablets for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in The Netherlands. *Appl Health Econ Health Policy* 2019; 17(6):857-873
- 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 20/08/2021** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r.
- MZ 08/01/2021** ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

- NCPE 2018** Cost-effectiveness of cladribine (Mavenclad) for the treatment of adult patients with highly active relapsing multiple sclerosis (MS) as defined by clinical or imaging features. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2017/09/Summary-cladribine.pdf>. Data ostatniego dostępu: 06.05.2021r.
- NFZ 25/2020** ZARZĄDZENIE Nr 25/2020/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
- NFZ 136/2021** ZARZĄDZENIE Nr 136/2021/DGL PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 27.07.2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowej
- 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 ostatniego dostępu: 06.05.2021 r.
- NICE 2018** Beta interferons and glatiramer acetate for treating multiple sclerosis. Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta527/resources/beta-interferons-and-glatiramer-acetate-for-treating-multiple-sclerosis-pdf-82606845513157>. Data ostatniego dostępu: 20.05.2021 r
- NICE 2019** National Institute for Health and Care Excellence. Final appraisal document. Cladribine for treating relapsing-remitting multiple sclerosis.2019. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta616/documents/final-appraisal-determination-document>. Data ostatniego dostępu: 06.05.2021 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 ostatniego dostępu: 06.05.2021 r.
- 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 ostatniego dostępu: 06.05.2021 r.
- PBAC 2018** Public Summary Document (PSD). July 2018 PBAC Meeting – (PDF 191KB). Cladribine. Tablet, 10 mg, Mavenclad, Merck Serono Australia. 2018. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-07/files/cladribine-psd-july-2018.pdf>. Data ostatniego dostępu: 06.05.2021r.
- 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.
- Pinheiro 2018** Pinheiro BA, Guerreiro R, Costa J, Silva Miguel L. Cost-effectiveness of cladribine tablets in the treatment of patients with highly active relapsing multiple sclerosis in Portugal. *Value Health* 2018; 21:S339
- Pinheiro 2020** Pinheiro B, Guerreiro R, Costa J, Miguel LS. Cost-effectiveness of cladribine tablets versus fingolimod in patients with highly active relapsing multiple sclerosis in Portugal. *J Med Econ* 2020; 23(5):484-491
- Pokorski 1997** Pokorski RJ; Long-term survival experience of patients with multiple sclerosis. *J Insur Med* 1997; 29:101-106.
- Purmonen 2020** Purmonen T, Hakkarainen T, Tervomaa M, Ruutiainen J. Impact of multiple sclerosis phenotypes on burden of disease in Finland. *J Med Econ* 2020; 23(2):156-165
- 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.
- Rezaee 2019** Rezaee M, Izadi S, Keshavarz K, Borhanighighi A, Ravangard R. Fingolimod versus natalizumab in patients with relapsing remitting multiple sclerosis: a cost-effectiveness and cost-utility study in Iran. *J Med Econ* 2019; 22(4):297-305
- 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.
- Schur 2021** Schur N, Gudala K, Vudumula U, Vadapalle S, Bhadhuri A, Casanova A, Adlard N, Schwenkglens M. Cost Effectiveness and Budget Impact of Siponimod Compared to Interferon Beta-1a in the Treatment of Adult Patients with Secondary Progressive Multiple Sclerosis with Active Disease in Switzerland. *Pharmacoeconomics* 2021; 39(5):563-577
- 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.

- Siritho 2018** Siritho S, Thavorncharoensap M, Chantittarat C, Pasogpakdee P, Apiwattanakul M, Prayoonwiwat N, Chankrachang S, Riewpaiboon A, Chaikledkaew U. Health utilities of patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders in Thailand. *Mult Scler Relat Disord* 2018; 24:151-156
- SMC 2018** Cladribine 10 mg tablet (Mavenclad). SMC No 1300/18. Dostępne on-line pod adresem: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3097/cladribine_mavenclad_final_jan_2018_amended_070218_for_website.pdf. Data ostatniego dostępu: 06.05.2021r.
- 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>. Data ostatniego dostępu: 06.05.2021 r.
- 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>. Data ostatniego dostępu: 06.05.2021 r.
- 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>. Data ostatniego dostępu: 06.05.2021 r.
- 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>. Data ostatniego dostępu: 06.05.2021 r.
- 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>. Data ostatniego dostępu: 06.05.2021 r.
- 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 2008** 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.
- Trillo 2018** Trillo JL, Poveda JL, Rubio-Terres C, Rubio-Rodriguez D, Polanco A, Torres C. Cost-effectiveness of cladribine tablets and fingolimod in the treatment of relapsing multiple sclerosis with high disease activity in Spain. *Value Health* 2018; 21:S339
- Trogdon 2016** Trogdon 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 anti-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 25.05.2021 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.
- Zięba 2020** Zięba P, Pawlik D, Wieczorek J, Wojcik R, Kaczor MP. PND51 Cladribine Tablets (CT) Versus Other Disease-Modifying Therapies in the Treatment of Relapsing-Relapsing Multiple Sclerosis (RRMS) - Cost-Effectiveness Analysis. *Value Health* 2020; 23:S632