Sativex® (THC + CBD) w łagodzeniu objawów spastyczności o przebiegu ciężkim u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym

Analiza wpływu na budżet

Warszawa

lipiec 2014

Autorzy raportu:

[redacted]

Wkład pracy:

[redacted]

Adres do korespondencji:

[redacted]
HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
ul. Mickiewicza 63, 01-625 Warszawa

tel./fax +48 22 633 30 02

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Almirall Sp. z o.o.
ul. Pileckiego 63
02-781 Warszawa

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[redacted]

Streszczenie

Analiza problemu

Spastyczność stanowi fizjologiczną konsekwencję uszkodzenia mózgu lub rdzenia kręgowego, charakteryzującą się nadmierną aktywnością mięśnia, która nieleczona może prowadzić do przykurczu mięśni i tkanek miękkich. Jedną z najczęstszych przyczyn spastyczności jest stwardnienie rozsiane, przewlekła demielinizacyjna choroba ośrodkowego układu nerwowego.

Sativex® to oparty na kanabinoidach lek w aerozolu, mający zastosowanie jako uzupełnienie stosowanych leczniczych środków przeciwspastycznych u pacjentów ze spastycznością w stwardnieniu rozsianym. Analiza bazująca na wynikach 5 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją wykazała, że Sativex® jest skutecznym lekiem redukującym spastyczność u pacjentów, u których wcześniejsze terapie nie przyniosły zadowalającego efektu. Sativex® wykazuje także aktywność w zakresie łagodzenia innych objawów często towarzyszących spastyczności, takich jak zmniejszona motoryka/mobilność, zaburzenia snu czy pojawianie się bolesnych skurczów. Sativex® jest lekiem bezpiecznym, co wykazano w analizie bezpieczeństwa, w której częstość pojawiania się poważnych zdarzeń niepożądanych w grupie przyjmującej Sativex®, jak i w grupie przyjmującej placebo była zbliżona (pozostałe zdarzenia, choć w niekiedy częstsze w grupie przyjmującej Sativex®, miały raczej łagodny charakter).

Cel pracy

Celem pracy jest analiza wpływu wprowadzenia programu lekowego „Leczenie umiarkowanej lub ciężkiej spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)" dotyczącego leku Sativex® (delta-9-tetrahydrokannabinol (THC) oraz kannabidiol (CBD)) stosowanego w łagodzeniu objawów spastyczności o przebiegu ciężkim u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (ang. *multiple sclerosis* – MS), u których brak jest wystarczającej odpowiedzi na inne produkty lecznicze łagodzące spastyczność, na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia w perspektywie 2 kolejnych lat.

Metody

Analiza scenariuszowa objęła scenariusz obecny, w którym przedstawiono koszty związane z finansowaniem opieki standardowej w docelowej populacji w perspektywie kolejnych 2 lat, oraz scenariusze nowe (najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których przedstawiono prognozy wpływu na budżet związane z wprowadzeniem programu lekowego „Leczenie umiarkowanej lub ciężkiej spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)". Różnice pomiędzy

nowymi scenariuszami dotyczą liczebności pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu oraz częstości dawkowania preparatu Sativex® w ciągu dnia.

Uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty opieki standardowej,
- koszt preparatu Sativex®,
- koszt monitorowania leczenia w programie lekowym,
- [redacted]

Analizę wykonano przy użyciu oprogramowania Microsoft Office Excel 2010. Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu analizy.

Wyniki

[redacted]

Wnioski

Podsumowując, koszty inkrementalne wynikające z finansowania programu lekowego „Leczenie ciężkiej spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)" będą stanowiły umiarkowane obciążenie dla budżetu NFZ.

Spis treści

Streszczenie **4**

Spis treści **6**

Skróty i akronimy **8**

1 Analiza problemu decyzyjnego **9**

2 Cel analizy **13**

3 Metodyka **14**

3.1 Analizowane efekty zdrowotne 15

3.1.1 Obliczenie odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie 15

3.2 Analizowana populacja 16

3.2.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana 16

3.2.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku 19

3.2.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana 19

3.2.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją 19

3.3 Horyzont czasowy analizy 20

3.4 Perspektywa analizy 20

3.5 Analizowane koszty 20

3.5.1 Koszt preparatu Sativex 20

3.5.2 Koszty monitorowania leczenia 21

3.5.3 Schemat podziału ryzyka (RSS) 22

3.5.4 Koszty opieki standardowej 22

3.6 Analizowane scenariusze 22

3.7 Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej 24

4 Wyniki **25**

4.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii 25

4.2 Scenariusz obecny 25
4.3 Scenariusz najbardziej prawdopodobny 26
4.4 Scenariusz minimalny 27
4.5 Scenariusz maksymalny 28
5 Aspekty etyczne i społeczne 30
6 Podsumowanie wyników i wnioski 33
Aneks 1. Wycena punktu dla świadczeń NFZ 35
Aneks 2. Minimalne wymagania wobec analiz wpływu na budżet 37
Spis tabel 39
Spis rysunków 40
Piśmiennictwo 41

Skróty i akronimy

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AS	Skala Ashwortha (*Ashworth Scale*)
b.d.	brak danych
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CBD	kannabidiol
EDSS	skala oceny niepełnosprawności (*Expanded Disability Status Scale*)
MAS	Zmodyfikowana Skala Ashwortha (*Modified Ashworth Scale*)
MD	średnia różnica (*mean difference*)
MI	wskaźnik sprawności motorycznej (*Motricity Index*)
MRI	badanie przy użyciu rezonansu magnetycznego (*Magnetic Resonance Imaging*)
MZ	Minister Zdrowia
N/A	nie dotyczy (*not applicable*)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NRS	skala numeryczna (*Numeric Rating Scale*)
NNTB	liczba chorych, których należy poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać dodatkowy korzystny punkt końcowy (*number needed to treat for an additional beneficial outcome*)
NNTH	liczba chorych, których należy poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać dodatkowy szkodliwy punkt końcowy (*number needed to treat for an additional harmful outcome*)
OR	iloraz szans (*odds ratio*)
OW NFZ	Oddział Wojewódzki NFZ
p	poziom istotności statystycznej
RSS	instrumenty dzielenia ryzyka (*risk sharing scheme*)
SD	odchylenie standardowe (*standard deviation*)
SE	błąd standardowy (*standard error*)
SoC	opieka standardowa (*Standard of Care*)
THC	delta-9-tetrahydrokannabinol
VAS	wizualna skala analogowa *(Visual Analog Scale)*

1 Analiza problemu decyzyjnego

Spastyczność to fizjologiczna konsekwencja uszkodzenia mózgu lub rdzenia kręgowego, charakteryzująca się nadmierną aktywnością mięśnia, która nieleczona może prowadzić do przykurczu mięśni i tkanek miękkich.[1] Spastyczność może być wynikiem stwardnienia rozsianego, przewlekłej demielinizacyjnej choroby ośrodkowego układu nerwowego o nieznanej przyczynie (podejrzewana etiologia autoimmunologiczna z wtórną neurodegeneracją[2]).

Najważniejszym objawem spastyczności jest wzmożone napięcie mięśniowe lub sztywność mięśni, co związane jest z ich nieprawidłową reakcją na bodźce. Wzmożonemu napięciu mięśni towarzyszą inne objawy, obniżające jakość życia chorych, takie jak skurcze (często bolesne), zaburzenia układu moczowego (zwłaszcza nagłe parcie na mocz lub nietrzymanie moczu) oraz zaburzenia snu.[3]

Wytyczne kliniczne w dość jednolity sposób przedstawiają postępowanie terapeutyczne w spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego. Podkreśla się konieczność prowadzenia rehabilitacji i fizjoterapii, które w razie braku dostatecznych efektów mogą być uzupełniane o leczenie farmakologiczne (w niektórych przypadkach wytyczne zalecają wprowadzenie farmakoterapii równocześnie z fizjoterapią, w zależności od stanu pacjenta).[6] Obecnie stosowane terapie jedynie w umiarkowanym stopniu pozwalają na opanowanie objawów związanych ze spastycznością.[4]

Sativex to oparty na kanabinoidach lek w aerozolu, mający zastosowanie jako uzupełnienie stosowanych leczniczych środków przeciwspastycznych u pacjentów ze spastycznością w stwardnieniu rozsianym. Analiza bazująca na wynikach 5 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją wykazała, że Sativex jest skutecznym lekiem redukującym spastyczność u pacjentów, u których wcześniejsze terapie nie przyniosły zadowalającego efektu. W badaniach tych zaobserwowano także skuteczność preparatu Sativex w zakresie łagodzenia innych objawów często towarzyszących spastyczności, takich jak zmniejszona motoryka/mobilność, zaburzenia snu czy pojawianie się bolesnych skurczów. Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa pozwoliła natomiast na pozytywną ocenę profilu bezpieczeństwa leku Sativex, ze względu na podobną częstość pojawiania się poważnych zdarzeń niepożądanych w grupie przyjmującej Sativex i w grupie przyjmującej placebo (pozostałe zdarzenia, choć niekiedy częstsze w grupie przyjmującej Sativex, miały raczej łagodny charakter).

Główne dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pochodzą z dużego, randomizowanego badania Novotna 2011[5], które w fazie A objęło 572 pacjentów, z których do randomizowanej i podwójnie zaślepionej fazy B przeszło 241 pacjentów. W badaniu porównywano terapię z wykorzystaniem preparatu Sativex jako uzupełnienia leczenia standardowego z samym leczeniem standardowym, przy czym udział w badaniu w fazie B mogli kontynuować tylko ci pacjenci, którzy w fazie A

uzyskali odpowiedź wstępną (≥20% poprawy w zakresie spastyczności mierzonej w skali NRS). Wyniki z tego badania, najlepiej odpowiadającego założeniom proponowanego programu lekowego „Leczenie umiarkowanej lub ciężkiej spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego", stanowią podstawę modelu wykorzystanego w niniejszej analizie. Wyniki pozostałych badań oraz szczegółową analizę badania Novotna 2011 przedstawiono w załączonej analizie klinicznej leku Sativex.[6]

Tabele 1 i 2 przedstawiają zestawienia najważniejszych wyników dotyczących skuteczności leczenia uzyskanych w badaniu Novotna 2011. W Tabeli 3 zawarto najważniejsze wyniki związane z bezpieczeństwem stosowania leku Sativex (dane dotyczą wszystkich działań niepożądanych, jakie wystąpiły w trakcie leczenia).

Tabela 1. Zestawienie najważniejszych wyników badania Novotna 2011 – skuteczność (zmienne dychotomiczne).

Punkt końcowy	Sativex		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
NRS 30%*	124	92 (74,2)	117	60 (51,3)	2,73 (1,59; 4,69)	0,0003	4,36 (2,87; 9,07)
NRS 50%*	124	56 (45,2)	117	39 (33,3)	1,65 (0,98; 2,78)	0,06	8,45 (4,16; 245,78)

* Liczba (odsetek) pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 30% (50%) poprawę w zakresie spastyczności w skali NRS, wyliczone z procentów.

Tabela 2. Zestawienie najważniejszych wyników badania Novotna 2011 – skuteczność (zmienne ciągłe).

Punkt końcowy		Sativex		Placebo		MD	Wartość p
		N	Średnia	N	Średnia		
Ocena spastyczności (NRS)		124	-0,19	117	0,64	**-0,83**	**0,0002**
Ocena spastyczności (zmodyfikowana skala Ashwortha)		124	0,08	117	1,83	-1,75	0,094
Wskaźnik motoryki (Motricity Index)	ramiona	124	-10,5	117	-8,58	-1,92	0,630
	nogi	124	-3,24	117	-4,21	0,97	0,439
Czas przejścia 10 m		124	-0,13	117	3,22	-3,35!	0,069
Wskaźnik Barthel*		124	b.d.	117	b.d.	**2,04**	**0,0067**
EQ-5D	wskaźnik	124	-0,03	117	-0,05	0,02	0,284
	VAS	124	-1,99	117	-3,24	1,25!	0,564
Ocena	Pacjent	124	b.d.	117	b.d.	**1,70**	**0,023**

stanu zdrowia*,**	Opiekun F#	124	b.d.	117	b.d.	**2,40**	**0,005**
	Opiekun ŁP##	124	b.d.	117	b.d.	1,79	0,061
	Lekarz	124	b.d.	117	b.d.	**1,96**	**0,005**
Częstość skurczów (NRS)		124	-0,03	117	2,56	**-2,59!**	**0,005**
Zaburzenia snu (NRS)		124	-0,13	117	0,75	**-0,88**	**<0,0001**
Skala depresji Beck'a (BDI)^		114	0,5	113	0,4	0,10	0,897

! wynik odbiegający od tego uzyskanego w publikacji; * nie podano wyników dla poszczególnych grup; ** brak dokładnego opisu, prawdopodobnie MD; # Opiekun F – składowa związana z funkcjonowaniem, ## Opiekun ŁP – składowa związana z łatwością przenoszenia; ^ liczba pacjentów niezgodna z ITT, wartości z clinicaltrials.gov, wynik niezgodny z tym opublikowanym na stronie.

Tabela 3. Zestawienie najważniejszych wyników badania Novotna 2011 – bezpieczeństwo.

Punkt końcowy	Sativex		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Zdarzenia niepożądane ogółem	124	66 (53,2)	117	57 (48,7)	1,20 (0,72; 1,99)	0,184
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	124	8 (6,5)	117	0 (0,0)	17,15 (0,98; 300,49)	0,052
Zaburzenia układu nerwowego	124	19 (15,3)	117	15 (12,8)	1.23 (0,59; 2,55)	0,578
Uczucie zawrotów głowy (*dizziness*)	124	4 (3,2)	117	0 (0,0)	8,78 (0,47; 164,81)	0,147
Uczucie senności	124	4 (3,2)	117	1 (0,01)	3,87 (0,43; 35,11)	0,230
Ból głowy	124	2 (1,6)	117	5 (4,3)	0,37 (0,07; 1,93)	0,237
Spastyczność mięśni	124	3 (2,4)	117	4 (3,4)	0,70 (0,15; 3,20)	0,646
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania	124	18 (14,5)	117	9 (7,7)	2,04 (0,88; 4,74)	0,098
Uczucie zmęczenia	124	6 (4,8)	117	1 (1,2)	5,90 (0,70; 49,76)	0,103
Zaburzenia pracy żołądka i jelit	124	18 (14,5)	117	12 (10,3)	1,49 (0,68; 3,24)	0,319
Nudności	124	5 (4,0)	117	2 (1,7)	2,42 (0,46; 12,70)	0,298
Uczucie suchości w ustach	124	4 (3,2)	117	1 (1,2)	3,87 (0,43; 35,11)	0,230
Biegunka	124	3 (2,4)	117	6 (5,1)	0,46 (0,11; 1,88)	0,279
Zaburzenia ucha i błędnika (zawroty głowy *vertigo*)	124	7 (5,6)	117	1 (1,2)	6,94 (0,84; 57,30)	0,072
Infekcje	124	19 (15,3)	117	26 (22,2)	0,63 (0,33; 1,22)	0,172
Infekcje dróg moczowych	124	9 (7,3)	117	12 (10,3)	0,68 (0,28; 1,69)	0,412
Katar (*naso-pharyngitis*)	124	4 (3,2)	117	3 (2,6)	1,27 (0,28; 5,78)	0,760

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	124	18 (14,5)	117	18 (15,4)	0,93 (0,46; 1,90)	0,850
Skurcze mięśni	124	7 (5,6)	117	8 (6,8)	0,82 (0,29; 2,32)	0,702
Ból pleców	124	5 (4,0)	117	4 (3,4)	1,19 (0,31; 4,53)	0,802
Zaburzenia psychiatryczne	124	13 (10,5)	117	7 (6,0)	1,84 (0,71; 4,79)	0,211

2 Cel analizy

Celem pracy jest analiza wpływu wprowadzenia programu lekowego „Leczenie ciężkiej spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)" dotyczącego leku Sativex® (delta-9-tetrahydrokannabinol (THC) oraz kannabidiol (CBD)) stosowanego w łagodzeniu objawów spastyczności o przebiegu ciężkim u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (ang. multiple sclerosis – MS), u których brak jest wystarczającej odpowiedzi na inne produkty lecznicze łagodzące spastyczność, na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia w perspektywie 2 kolejnych lat.

Tabela 4. Problem decyzyjny zdefiniowany w schemacie PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	• Dorośli pacjenci ze spastycznością o przebiegu ciężkim, wynikającą ze stwardnienia rozsianego, u których brak wystarczającej odpowiedzi na inne produkty lecznicze łagodzące spastyczność
Rodzaj interwencji (I)	• Sativex
Komparator (C)	• Postępowanie standardowe*
Wyniki (O)	• Koszty leczenia szacowane z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 2-letnim horyzoncie czasowym analizy

* Przyjęto, że postępowanie standardowe to hospitalizacja na oddziale neurologii, fizjoterapia (ambulatoryjna i domowa), świadczenia w pielęgnacyjnej opiece domowej, lekarska ambulatoryjna opieka rehabilitacyjna, działania składające się na monitorowanie leczenia oraz farmakoterapia (doustny baklofen, tyzanidyna oraz gabapentyna). Szczegółowy opis przedstawiono w analizie ekonomicznej.

3 Metodyka

W niniejszym rozdziale przedstawiono zestawienie tabelaryczne wartości i wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań dotyczących:

- rocznej liczebności populacji;
- rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy;
- aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;
- dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, w tym minimalnych i maksymalnych wariantów dla tego oszacowania;
- ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy;
- ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy.

W analizie zdefiniowano scenariusz obecny, który odpowiada ilościowej prognozie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy oraz

scenariusze nowe: minimalny, maksymalny oraz najbardziej prawdopodobny (patrz rozdział 3.6).

3.1 Analizowane efekty zdrowotne

3.1.1 Obliczenie odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie

Podstawowym parametrem warunkującym pozostanie w programie lub odejście z niego jest prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu braku jego skuteczności po 4 tygodniach, zdefiniowane jako brak redukcji spastyczności w skali MAS o 1 punkt lub więcej oraz w skali NRS o 2 punkty lub więcej w stosunku do wartości wyjściowej.

W celu obliczenia prawdopodobieństwa przerwania leczenia z powodu braku skuteczności posłużono się dostępnymi danymi z badań klinicznych dla preparatu Sativex, opierając się na badaniach Novotna 2011 i Wade 2004 (analiza ekonomiczna[7] opiera się głównie na danych pochodzących z badania Novotna 2011, które ma konstrukcję najbardziej zbliżoną do zapisów programu lekowego), a w przypadku niedostępności danych, na wynikach opublikowanych w stronie clinicaltrials.gov.

Dostępne dane dla 4 tygodnia leczenia dotyczą poprawy spastyczności mierzonej w skali NRS i pochodzą z badania Novotna 2011. W badaniu tym nie podano zmiany spastyczności mierzonej w skali MAS dla tego punktu czasowego, z tego względu dla tego punktu przyjęto wartości z badania Wade 2004 (przeliczone ze skali VAS na NRS poprzez podzielenie przez 10) opublikowane wraz z wartością SD na stronie clinicaltrials.gov (NCT01610700). Należy podkreślić, że istnieją niekiedy różnice między wynikami, jakie można znaleźć w publikacjach a tymi prezentowanymi na stronie clinicaltrails.gov. Do obliczenia odsetka pacjentów pozostających w programie wykorzystano rozkład normalny. W związku z tym, że zapisy programu lekowego wymagają uzyskania, a następnie utrzymania redukcji w skali MAS o 1 punkt oraz w skali NRS o 2 punkty lub więcej w stosunku do wartości wyjściowej, przyjęto, że parametrem obrazującym pozostanie w programie będzie mniejszy z udziałów pacjentów odpowiadających w skali MAS lub NRS, obliczony w wyżej opisany sposób. Tabela 5 przedstawia przyjęte wartości odpowiedzi w skali NRS i MAS dla 4 tygodnia leczenia wraz z obliczonymi odsetkami pacjentów pozostających w programie.

Tabela 5. Zestawienie wartości odpowiedzi i odsetków pacjentów pozostających w programie.

Moment wizyty kontrolnej	Skala	Badanie	Średnia	SD	% pacjentów odpowiadających na leczenie	% pacjentów dalej poddawanych terapii
po 4 tygodniach	NRS	Novotna 2011	-3,01	1,38	76,79%	40,24%
	MAS	Wade 2004	-0,38	2,51	40,24%	

3.2 Analizowana populacja

3.2.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana jest tożsama z liczebnością populacji objętej wnioskiem. Szacowanie populacji oparto na danych epidemiologicznych, szacunkach ekspertów klinicznych oraz kryteriach włączenia do programu lekowego zawartych w projekcie programu przygotowanego przez wnioskodawcę.

Według kryteriów, do programu lekowego kwalifikuje się pacjentów spełniających łącznie następujące kryteria:

a) ≥ 18 roku życia;
b) potwierdzone rozpoznanie stwardnienia rozsianego zgodnie z kryteriami McDonalda z 2010 r.;
c) w stanie klinicznym ocenianym w skali EDSS od 6,0;
d) potwierdzona, trwająca od co najmniej od 3 miesięcy spastyczność w stopniu ciężkim (wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha – MAS ≥ 2) w co najmniej trzech grupach mięśniowych;
e) nasilenie spastyczności w skali NRS ≥ 4;
f) nieskuteczność trwającego minimum 3 miesiące leczenia przeciwspastycznego baklofenem i tyzanidyną w maksymalnych tolerowanych dawkach w terapii skojarzonej (lub monoterapii w przypadku nietolerancji baklofenu lub tyzanidyny);
g) odczucie bólowe, którego największe nasilenie w przebiegu spastyczności wynosiło co najmniej 3 w ocenie VAS.

Spośród wymienianych kryteriów, trzy (ocena stanu klinicznego, ocena spastyczności oraz nieskuteczność wcześniejszej terapii) wydają się kluczowe w oszacowaniu liczby pacjentów kwalifikujących się potencjalnie do programu lekowego.

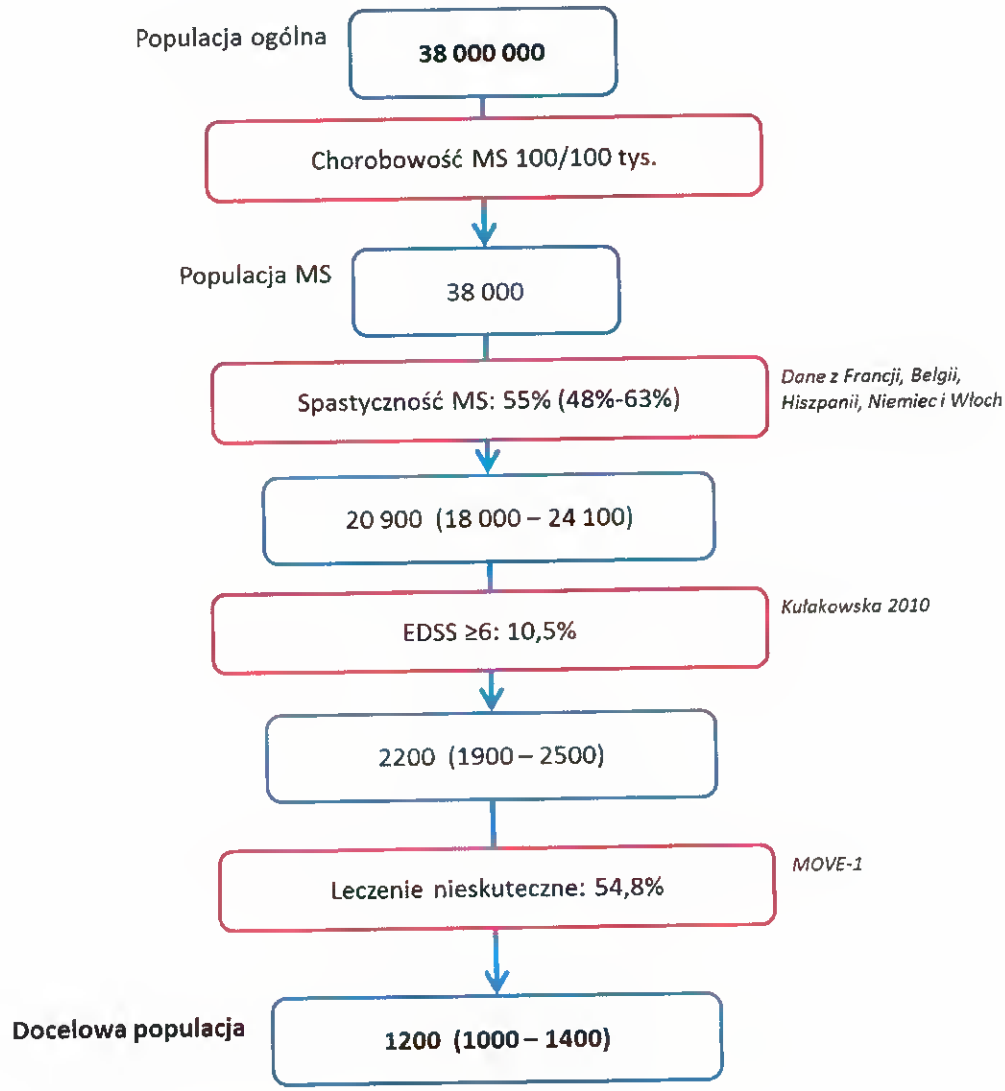
Ponieważ nie odnaleziono w piśmiennictwie danych pozwalających połączyć kryterium oceny stanu klinicznego (skala EDSS) z kryteriami nasilenia spastyczności, szacowanie populacji przeprowadzono w oparciu o dwa alternatywne podejścia.

W pierwszym podejściu oszacowano maksymalną liczbę pacjentów, jaką można będzie zakwalifikować do programu lekowego mając na uwadze ich stan kliniczny, tj. EDSS od 6 oraz kryterium nieskuteczności terapii przeciwspastycznej w tej populacji.

W drugim podejściu starano się maksymalnie sprecyzować liczebność populacji, uwzględniając wszelkie dostępne dane (piśmiennictwo, opinie ekspertów) dotyczące rozpowszechnienia spastyczności o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu oraz nieskuteczności terapii przeciwspastycznej w tej populacji.

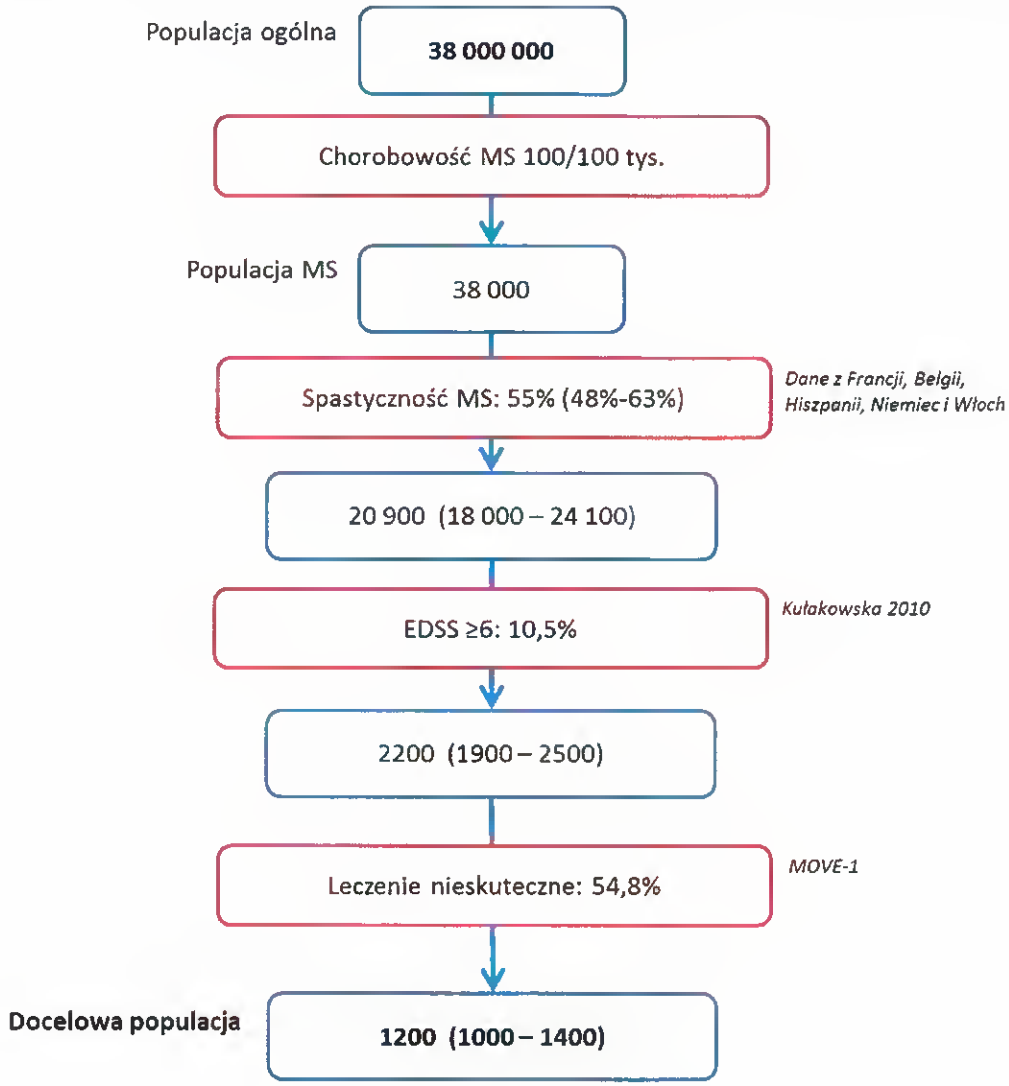
Na rysunku 1 przedstawiono oszacowanie docelowej populacji na podstawie stanu klinicznego ocenianego wg EDSS. Oszacowana w ten sposób populacja docelowa wyniesie około 1200 pacjentów kwalifikujących się do leczenia. Szacunki oparto na rozpowszechnieniu MS w populacji polskiej szacowanym na podstawie danych epidemiologicznych oraz opinii ekspertów na około 38 tys. pacjentów ([redacted]), częstości występowania spastyczności w populacji pacjentów z MS opartej na danych z badania MOVE-1 oraz opiniach ekspertów z Francji, Belgii, Niemiec i Włoch (dane dostarczone przez wnioskodawcę, zbieżne z danymi dostępnymi dla Polski[8]), odsetku pacjentów z EDSS od 6 szacowanym na podstawie badania Kułakowska i wsp. oraz szacunku, jaki procent populacji jest leczony nieskutecznie na podstawie badania MOVE-1.[9,10,11]

Rysunek 1. Szacowanie liczebności populacji na podstawie stanu klinicznego EDSS.



Na rysunku 2 przedstawiono z kolei oszacowanie docelowej populacji na podstawie rozpowszechnienia spastyczności o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Wykorzystując wcześniej opisane źródła (badania MOVE-1, opinie ekspertów z Francji, Belgii, Niemiec i Włoch) oszacowana populacja docelowa wyniesie około 2000 pacjentów kwalifikujących się do leczenia.

Rysunek 2. Szacowanie liczebności populacji na podstawie epidemiologii spastyczności.



3.2.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku

Liczebność populacji docelowej jest tożsama z liczebnością populacji wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

3.2.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Według informacji producenta, w chwili obecnej miesięcznie leczonych jest około 15 osób.

3.2.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

W szacunkach rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją wykorzystano oszacowane liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (patrz rozdział 3.2.1). Z zapisów programu lekowego wynika, że leczenie Sativexem otrzymają pacjenci ze spastycznością w stopniu wyższym, których stan kliniczny oceniony za pomocą skali EDSS wynosi 6 i więcej. Biorąc pod uwagę, że kryteria włączenia do programu wymagają, żeby oba te kryteria były spełnione, roczną liczebność populacji przyjęto jako niższą z wartości obliczonych w rozdziale 3.2.1., która wynosi 1200. Przy obliczeniach populacji docelowej w scenariuszach minimalnym i maksymalnym zastosowano analogiczne wnioskowanie, z czego wynika odpowiednio 1000 i 1400 pacjentów w I roku leczenia. Jako podstawę oszacowań liczebności pacjentów włączonych do programu w II roku przyjęto dostępne dane o liczbie nowych zachorowań w ciągu roku (1300-2100[12,13], średnio 1700 nowych pacjentów – wartość przyjęta w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym). W obliczeniach wykorzystano także odsetek pacjentów włączanych do programu w I roku w stosunku do ogółu chorych na SM (38 tys. wg opinii ekspertów – patrz rozdział 3.2.1), odsetek ten przy założeniach scenariusza najbardziej prawdopodobnego wynosi 3,16%. Dla scenariuszy minimalnego i maksymalnego odsetek ten wynosi odpowiednio 2,63% oraz 3,68%. Analogiczne postępowanie zastosowano w przypadku scenariuszy minimalnego i maksymalnego, w których jako podstawę przyjęto wartości graniczne przedziału nowych zachorowań w ciągu roku (1300-2100).

Model zakłada stopniowe włączenie pacjentów w ciągu roku – w każdym cyklu (4 tygodnie, założenie zgodnie z analizą ekonomiczną[7] oraz programem lekowym) danego roku włączana do programu jest identyczna liczba pacjentów. Dodatkowo, po pierwszej wizycie kontrolnej z programu odchodzi część pacjentów tj. po 4 tygodniach z programu wyłączanych jest 40,24%. Ostatecznie, w I roku leczonych będzie 1200, zaś w II roku

592 pacjentów. Dla scenariuszy minimalnego i maksymalnego liczebności chorych leczonych ogółem w programie wynoszą odpowiednio 1000 (I rok) i 483 (II rok) oraz 1400 (I rok) i 705 (II rok).

3.3 Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono dla dwóch kolejnych lat.

3.4 Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego.

3.5 Analizowane koszty

W analizie uwzględniono następujące koszty:

- koszt preparatu Sativex,
- koszty opieki standardowej,
- koszt monitorowania leczenia w programie lekowym,
- [redacted]

Ze względu na porównywalny do opieki standardowej profil bezpieczeństwa preparatu Sativex, koszty leczenia działań niepożądanych nie były przedmiotem niniejszej analizy (patrz załączony raport efektywności klinicznej).[6]

Założono również, że kwalifikacja do programu lekowego będzie się prawdopodobnie odbywać w ramach opieki standardowej, stąd też nie przypisano dodatkowych kosztów w tej kategorii. W związku z tym, że pacjent przyjmuje Sativex samodzielnie, koszty związane z podaniem leczenia także są zerowe.

3.5.1 Koszt preparatu Sativex

Koszt finansowania preparatu Sativex w ramach programu lekowego oszacowano na podstawie proponowanej przez podmiot odpowiedzialny we wniosku refundacyjnym ceny zbytu netto [redacted] za opakowanie zawierające 3 dyspensery po 10 ml (około 90 dawek), co odpowiada w sumie 270 dawkom. [redacted]

Przyjęty w analizie koszt refundacji 3 dyspenserów (pojemników aerozolowych) leku jest więc równy:

[redacted]

Dawkowanie preparatu Sativex przyjęto zgodnie z ChPL, w której założono stopniowe zwiększanie dawki w ciągu pierwszych 14 dni terapii, co umożliwia jej dostosowanie do indywidualnych potrzeb pacjenta.[14] Założono średnio 5,8 rozpyleń na dobę w czasie ustalania dawki (wartość wynika ze średniej arytmetycznej dawek z okresu ustalania dawki zapisanych w ChPL), a następnie 8 rozpyleń na dobę, co wynika z mediany dawki u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w badaniach klinicznych. Dodatkowo w scenariuszu minimalnym i maksymalnym uwzględniono dwa alternatywne do scenariusza najbardziej prawdopodobnego schematy dawkowania preparatu Sativex. W scenariuszu minimalnym przyjęto dawkowanie minimalne, wynikające z brytyjskich rejestrów stosowania preparatu Sativex (4,2 rozpylenia w ciągu dnia[15]) oraz dawkowanie maksymalne, wynikające ze średniej liczby rozpyleń w ciągu dnia (8,3) w badaniu Novotna 2011 (dawkowanie zastosowane zarówno w scenariuszu minimalnym, jak i maksymalnym jest identyczne z tym zastosowanym w scenariuszach analizy wrażliwości analizy ekonomicznej).

3.5.2 Koszty monitorowania leczenia

Założono, że nowy program lekowy będzie miał podobny poziom refundacji monitorowania leczenia jak innym program leczenia spastyczności. Koszt monitorowania leczenia oparto na wycenie procedury NFZ dla programu leczenia spastyczności w mózgowym porażeniu dziecięcym – procedura nr 5.08.08.0000037 (diagnostyka w programie leczenia spastyczności w mózgowym porażeniu dziecięcym). Koszty monitorowania leczenia są rozliczane jednorazowo w ciągu roku. Zgodnie z załącznikiem 2 (Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych) do zarządzenia nr 15/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2014 roku, procedurę diagnostyczną nr 5.08.08.0000037 wyceniono na 6 punktów, co przy wycenie punktu rozliczeniowego na poziomie 52,00 PLN (opartej na medianie wyceny punktu rozliczeniowego w programach lekowych „Leczenie spastyczności w mózgowym porażeniu dziecięcym" (03.0000.330.02) oraz „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A" (03.0000.357.02); wybierano świadczeniobiorców z najwyższymi kontraktami w danym województwie) związane jest z kosztem procedury w wysokości 312 PLN.

Tabela 6. Wycena procedury związanej z monitorowaniem leczenia.

Opis procedury	Numer procedury	Wycena punktowa procedury	Wycena punktu rozliczeniowego (PLN)	Koszt procedury (PLN)
Diagnostyka w programie leczenia spastyczności w mózgowym porażeniu dziecięcym	5.08.08.0000037	6	52,00	312

3.5.3 Schemat podziału ryzyka (RSS)

[redacted]

3.5.4 Koszty opieki standardowej

Roczne koszty opieki standardowej oszacowano na podstawie analizy ekonomicznej[7] w której wyniosły one 20 574,18 PLN (w przypadku perspektywy płatnika publicznego).

Koszty opieki standardowej obejmują szereg procedur szpitalnych i ambulatoryjnych identyfikowanych na podstawie katalogów świadczeń NFZ (wycena punktowa świadczeń) oraz wyceny punktów rozliczeniowych opartych na kontraktach NFZ w 2014 roku. Dane kosztowe w szczególności dotyczą:

- kosztów substancji czynnych,
- hospitalizacji na oddziale neurologii,
- rehabilitacji w formie fizjoterapii ambulatoryjnej i domowej,
- lekarskiej ambulatoryjnej opieki rehabilitacyjnej (porada lekarska rehabilitacyjna),
- lekarskiej ambulatoryjnej opieki rehabilitacyjnej (porada lekarska rehabilitacyjna w warunkach domowych),
- świadczeń w pielęgniarskiej opiece długoterminowej domowej.

Poszczególne koszty jednostkowe przedstawiono w opisie modelu ekonomicznego (patrz załączona dokumentacja – analiza efektywności kosztów)

3.6 Analizowane scenariusze

Analiza scenariuszowa objęła scenariusz obecny, w którym przedstawiono koszty finansowania opieki standardowej w docelowej populacji w perspektywie kolejnych 2 lat, oraz scenariusze nowe (najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których przedstawiono prognozy wpływu na budżet związane z objęciem programem lekowym preparatu Sativex.

Różnice pomiędzy nowymi scenariuszami dotyczą odsetków pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu leczenia Sativexem w I i II roku refundacji oraz sposobu dawkowania tego leku.

Szczegółowe założenia oszacowań rocznej liczebności populacji przedstawiono w rozdziale 3.2.4. W scenariuszu najbardziej prawdopodobnym przyjęto, że Sativex będzie przyjmowany przez 1200 chorych w I roku programu lekowego. W przypadku scenariuszy minimalnego i maksymalnego oszacowane liczebności populacji w I roku liczenia wynoszą odpowiednio 1000 i 1400 pacjentów. W II roku programu leczenie otrzyma dodatkowo 54 pacjentów w przypadku scenariusza najbardziej prawdopodobnego, 34 w przypadku scenariusza minimalnego oraz 77 przy założeniach scenariusza maksymalnego. Biorąc pod uwagę, że w II roku część pacjentów, którzy weszli do programu w roku I wciąż będzie kontynuować leczenie, oszacowano, że w II roku leczenia Sativex otrzymywać będzie 592 pacjentów w przypadku scenariusza najbardziej prawdopodobnego oraz 483 i 705 chorych przy założeniach scenariuszy minimalnego i maksymalnego.

Dodatkowo w scenariuszu minimalnym i maksymalnym uwzględniono dwa alternatywne do scenariusza najbardziej prawdopodobnego schematy dawkowania preparatu Sativex. W scenariuszu minimalnym przyjęto dawkowanie minimalne, wynikające z brytyjskich rejestrów stosowania preparatu Sativex (4,2 rozpylenia w ciągu dnia[15]) oraz dawkowanie maksymalne, wynikające ze średniej liczby rozpyleń w ciągu dnia (8,3) w badaniu Novotna 2011 (dawkowanie zastosowane zarówno w scenariuszu minimalnym, jak i maksymalnym jest identyczne z tym zastosowanym w scenariuszach analizy wrażliwości analizy ekonomicznej).

W tabeli poniżej przedstawiono założenia analizy scenariuszowej.

Tabela 7. Parametry scenariuszy analizy.

Parametr	Scenariusz najbardziej prawdopodobny	Scenariusz maksymalny	Scenariusz minimalny	Uzasadnienie
Liczba pacjentów wchodzących do programu w I roku leczenia	1200	1400	1000	Wartości minimalne z szacowanych wielkości populacji wg epidemiologii spastyczności i stanu klinicznego EDSS
Liczba nowych pacjentów wchodzących do programu w II roku leczenia	54	77	34	W oparciu o średnią i wartości graniczne przedziału nowych zachorowań w ciągu roku (1300-2100) oraz odsetek pacjentów wchodzących do programu w I w stosunku do liczby chorych na MS
Dawkowanie preparatu Sativex (liczba rozpyleń na dzień)	Pierwsze 14 dni: 5,8, następnie 8	4,2	8,3	Dane z ChPL, rejestru brytyjskiego oraz średnia z badania Novotna 2011

3.7 Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej

Analizowana technologia nie jest kwalifikowana do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, a zatem niniejsza analiza nie wymaga wskazania dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 ustawy, i wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.

Istnieją trzy podstawowe przesłanki ustawowe, które wskazują na konieczność utworzenia odrębnej grupy limitowej dla preparatu Sativex. Zgodnie z art. 15 ust. 2 „Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów: 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane; 2) podobnej skuteczności."

Sativex jest lekiem posiadającym odmienny mechanizm od refundowanych obecnie preparatów, przeznaczonym dla wyselekcjonowanej grupy pacjentów ze spastycznością średnią lub ciężką, nieodpowiadających na dotychczas stosowane leczenie. Jedynym lekiem refundowanym w Polsce we wskazaniu związanym ze spastycznością (działanie rozkurczowe na mięśnie szkieletowe) w przebiegu stwardnienia rozsianego jest tyzanidyna (odrębna grupa limitowa 144.0, Leki działające rozkurczowo na mięśnie szkieletowe – tyzanidyna), stosowana jako lek I linii, przed podaniem preparatu Sativex.

Sativex działa jako częściowy agonista na kanabinoidowe receptory CB1 i CB2, naśladując działanie endokannabinoidów, co może modulować działanie neuroprzekaźników, tyzanidyna natomiast hamuje uwalnianie aminokwasów pobudzających receptory N-metylo-D-asparaginianu (NMDA) poprzez stymulację presynaptycznych receptorów α_2. Nie jest zatem spełnione kryterium zbliżonego mechanizmu działania. Ze względu na fakt, że Sativex ma być stosowany jako uzupełnienie dotychczas stosowanej terapii, która z założenia nie przynosi oczekiwanych efektów, w dodatku u ograniczonej w stosunku do przyjmującej tyzanidynę grupy pacjentów, porównywanie skuteczności leków i podobieństwa działania terapeutycznego wydaje się bezzasadne.

Powyższe argumenty – inna skuteczność kliniczna, inny mechanizm działania i inne refundowane wskazania, powodują, że Sativex zgodnie z zapisem art. 15 ust. 2 Ustawy Refundacyjnej nie kwalifikuje się do żadnej z obecnych na listach refundacyjnych grup i wymaga stworzenia odrębnej grupy limitowej.

4 Wyniki

4.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii

Szacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przeprowadzono mnożąc szacowaną liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku (rozdział 3.2.1) przez obliczone w analizie ekonomicznej roczne koszty opieki standardowej równe 20 574,18 PLN. Dla szacowanej liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku, tj. 1200 pacjentów (1000 – 1400), szacowane aktualne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku wynoszą 24 689 016 PLN (od 20 574 180 PLN do 28 803 852 PLN).

Ponieważ preparat Sativex nie jest obecnie refundowany w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, koszty aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie preparatem Sativex pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku wynoszą 0 PLN.

4.2 Scenariusz obecny

Ze względu na fakt, że założenia analizy scenariuszowej (patrz rozdział 3.6) zakładają różną populację objętą leczeniem, każdemu ze scenariuszy nowych odpowiada inny scenariusz obecny. W tabeli poniżej zestawiono koszty roczne poszczególnych scenariuszy obecnych oszacowane na podstawie założeń opisanych w rozdziale 3.6.

Tabela 8. Koszty leczenia – scenariusz obecny.

Scenariusz	I rok	II. rok
Obecny minimalny	5 404 199 PLN	8 464 949 PLN
Obecny maksymalny	7 565 879 PLN	12 010 210 PLN
Obecny najbardziej prawdopodobny	6 485 039 PLN	10 226 202 PLN

4.3 Scenariusz najbardziej prawdopodobny

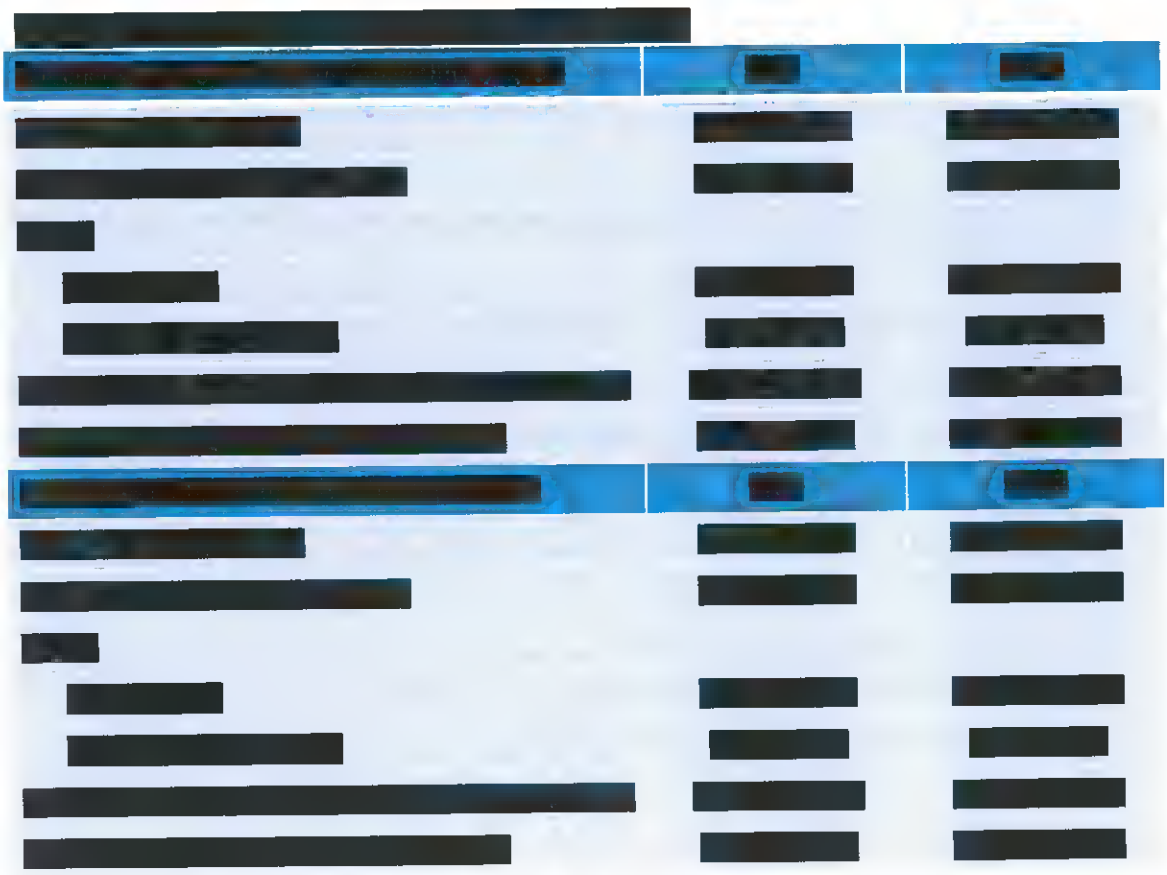
Tabela 9. Koszty leczenia – scenariusz najbardziej prawdopodobny.

4.4 Scenariusz minimalny

Tabela 10. Koszty leczenia – scenariusz minimalny.

4.5 Scenariusz maksymalny

[redacted]



5 Aspekty etyczne i społeczne

CZY POZYTYWNE ROZPATRZENIE WNIOSKU WPŁYNIE NA OSOBY INNE NIŻ STOSUJĄCE TĘ TECHNOLOGIĘ (WPŁYWY ZEWNĘTRZNE)?

Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie?

Nie zidentyfikowano grup chorych, które mogą być faworyzowane.

Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach?

Tak.

Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna?

Spodziewane jest uzyskanie stosunkowo istotnej korzyści w umiarkowanie licznej grupie pacjentów.

Czy technologia jest odpowiedzią na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych?

Tak, ponieważ w chwili obecnej pacjenci mają niewielkie możliwości terapii w przypadku braku odpowiedzi na najpopularniejsze środki przeciwspastyczne.

Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia?

Tak, ze względu na fakt, że w chwili obecnej pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie standardowymi preparatami mogą być leczeni jedynie preparatami wywołującymi istotne działania niepożądane lub drogą i bardzo rzadko w Polsce wszczepianą pompą baklofenową, która w chwili obecnej nie jest refundowana w tym wskazaniu.

CZY POZYTYWNA DECYZJA MOŻE POWODOWAĆ PROBLEMY SPOŁECZNE?

Czy może wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej?

Spodziewane jest istotne podniesienie poziomu satysfakcji pacjentów, ze względu

na korzystny profil skuteczności wprowadzanej technologii przy dobrym profilu bezpieczeństwa.

Czy może grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych?

Mało prawdopodobne, ale niewykluczone ze względu na odbiór społeczny substancji opartych na kanabinoidach.

Czy może powodować lub zmieniać stygmatyzację?

Mało prawdopodobne, ale niewykluczone ze względu na stosunek części społeczeństwa do substancji opartych na kanabinoidach.

Czy może wywoływać lęk?

Mało prawdopodobne, ale niewykluczone ze względu na stosunek części społeczeństwa do substancji opartych na kanabinoidach.

Czy może powodować dylematy moralne?

Mało prawdopodobne.

Czy może stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne?

Mało prawdopodobne.

CZY DECYZJA DOTYCZĄCA TECHNOLOGII NIE KOLIDUJE Z PRAWEM?

Czy nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?

Nie zidentyfikowano sprzeczności z regulacjami prawnymi.

Czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach?

Nie zidentyfikowano regulacji prawnych wymagających zmian.

Czy oddziałuje na prawa człowieka lub pacjenta?

Technologia nie oddziałuje negatywnie na prawa człowieka i pacjenta.

CZY STOSOWANIE TECHNOLOGII NAKŁADA SZCZEGÓLNE WYMOGI?

Czy jest konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania?

Tak, podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania?

Tak, podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

6 Podsumowanie wyników i wnioski

Sativex jest bezpiecznym lekiem łagodzącym spastyczność u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym oraz niektóre objawy jej towarzyszące, co wykazano w analizie klinicznej, do której włączono 5 randomizowanych badań klinicznych. Głównym badaniem oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo leku Sativex było badanie Novotna 2011, na wynikach którego oparto w dużej mierze analizę ekonomiczną oraz większość założeń klinicznych niniejszej analizy wpływu na budżet. Pozostałe założenia analizy wpływu na budżet zostały oparte na projekcie programu lekowego „Leczenie ciężkiej spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)".

Celem pracy była analiza wpływu wprowadzenia programu lekowego „Leczenie ciężkiej spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)" dotyczącego leku Sativex® (delta-9-tetrahydrokannabinol (THC) oraz kannabidiol (CBD)) stosowanego w łagodzeniu objawów spastyczności o przebiegu ciężkim u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (ang. *multiple sclerosis* – MS), u których brak jest wystarczającej odpowiedzi na inne produkty lecznicze łagodzące spastyczność, na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia w perspektywie 2 kolejnych lat.

Analiza scenariuszowa objęła scenariusz obecny, w którym przedstawiono koszty związane z finansowaniem opieki standardowej w docelowej populacji w perspektywie kolejnych 2 lat, oraz scenariusze nowe (najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których przedstawiono prognozy wpływu na budżet związane z wprowadzeniem programu lekowego „Leczenie ciężkiej spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)". Różnice pomiędzy nowymi scenariuszami dotyczą liczby pacjentów, którzy zostaną włączeni do programu w 1. i 2. roku jego istnienia oraz sposobu dawkowania preparatu Sativex.

Uwzględniono następujące koszty:

- koszt preparatu Sativex,
- koszty opieki standardowej,
- koszt monitorowania leczenia w programie lekowym,
- [redacted]

Analizę wykonano przy użyciu oprogramowania Microsoft Office Excel 2010. Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu analizy.

Dla scenariusza najbardziej prawdopodobnego, inkrementalne koszty wprowadzenia programu lekowego „Leczenie ciężkiej spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35[redacted]

[redacted]

Podsumowując, koszty inkrementalne wynikające z finansowania programu lekowego „Leczenie ciężkiej spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)" będą stanowiły umiarkowane obciążenie dla budżetu NFZ.

Aneks 1. Wycena punktu dla świadczeń NFZ

Tabela 12. Wycena punktu dla programu lekowego: leczenie spastyczności w mózgowym porażeniu dziecięcym (03.0000.330.02).

Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	Nazwa świadczeniodawcy	Sumaryczna wartość umowy	Średnia cena produktu
Dolnośląski	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. J. Gromkowskiego	14 664 133,00	52,00
Kujawsko-Pomorski	Regionalny Szpital Specjalistyczny im. dr Władysława Biegańskiego w Grudziądzu	2 167 112,00	52,00
Lubelski	Dziecięcy Szpital Kliniczny im. prof. A. Gębali w Lublinie	12 061 179,25	52,00
Lubuski	Wielospecjalistyczny Szpital w Nowej Soli	1 981 383,00	52,00
Łódzki	Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki. Łódź Górna	7 289 602,00	52,00
Małopolski	Szpital Dziecięcy, Podgórze-Kraków	18 194 179,00	52,00
Mazowiecki	Instytut "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka" w Warszawie	13 650 498,00	51,00
Opolski	Wojewódzki Specjalistyczny Zespół Neuropsychiatryczny im. Św. Jadwigi	6 874 160,00	52,00
Podkarpacki	Szpital Wojewódzki nr 2 im. św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie	28 883 783,00	52,00
Podlaski	Uniwersytecki Dziecięcy Szpital Kliniczny im. L. Zamenhofa w Białymstoku	4 527 843,00	52,00
Pomorski	Wielospecjalistyczny Szpital św. Wojciecha Gdańsk	4 751 182,60	52,00
Śląski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 6 Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka Katowice	4 478 180,00	52,00
Świętokrzyski	Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy im. Wł. Buszkowskiego	5 259 255,00	52,00
Warmińsko-Mazurski	Wojewódzki Szpital Zespolony w Elblągu	10 730 182,00	52,00
Wielkopolski	Ortopedyczno-rehabilitacyjny Szpital Kliniczny im. Wiktora Degi Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego Poznań Wilda	7 754 412,00	52,00
Zachodniopomorski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 im. Prof. Tadeusza Sokołowskiego PUM Szczecin	28 021 676,00	52,00
	Mediana		52,00

Tabela 13. Wycena punktu dla programu lekowego: leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (03.0000.357.02).

Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	Nazwa świadczeniodawcy	Sumaryczna wartość umowy	Średnia cena produktu
Dolnośląski	Brak umowy		
Kujawsko-Pomorski	Spzoz 10 Wojskowy Szpital Kliniczny Z Poliklinika Bydgoszcz	9 036 251,00	52,00
Lubelski	Brak umowy		
Lubuski	Brak umowy		
Łódzki	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1 im. Norberta Barlickiego Uniwersytetu Medycznego. Łódź Śródmieście	10 418 101,00	52,00
Małopolski	Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II - Oddziały Szpitalne Kraków-Krowodrza	20 513 673,00	52,00
Mazowiecki	Wojskowy Instytut Medyczny Warszawa	48 822 568,00	51,00
Opolski	Brak umowy		
Podkarpacki	Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej "Neurospec" Neurologiczne Centrum Diagnostyczno- Leczniczo- Rehabilitacyjne w Jarosławiu	190 800,00	52,00
Podlaski	Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku	37 077,00	52,00
Pomorski	Szpital im. Mikołaja Kopernika Gdańsk	5 447 200,44	51,00
Śląski	SP Szpital Kliniczny nr 7 Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach Górnośląskie Centrum Medyczne im. Prof. Leszka Gieca Katowice	22 660 693,00	52,00
Świętokrzyski	Brak umowy		
Warmińsko-Mazurski	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Olsztynie	18 126 288,00	52,00
Wielkopolski	Wielospecjalistyczny Szpital Miejski im. Józefa Strusia z Zakładem Opiekuńczo-Leczniczym. Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej z Siedzibą w Poznaniu przy ul. Szwajcarskiej 3	198 720,00	52,00
Zachodniopomorski	Samodzielny Publiczny Wojewódzki Szpital Zespolony	12 170 793,00	52,00
	Mediana		52,00

Aneks 2. Minimalne wymagania wobec analiz wpływu na budżet

	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
1	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji: a) obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, b) docelowej, wskazanej we wniosku, c) w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana?	3.2.1 3.2.2 3.2.3	
2	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, wydania decyzji o objęciu refundacją?	3.2.4	
3	Czy zawiera oszacowanie **aktualnych** rocznych wydatków środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje?	4.1	
4	Czy zawiera ilościową **prognozę** rocznych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia **nie wyda decyzji** o objęciu refundacją?	4.2	scenariusz obecny
5	Czy zawiera ilościową **prognozę** rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda **decyzję** o objęciu refundacją?	4.3-4.5	scenariusze nowe
6	Czy zawiera oszacowanie dodatkowych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt. 4 i 5, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii?	4.3-4.5	Koszty inkrementalne
7	Czy zawiera minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt. 6?	4.4; 4.5	
8	Czy zawiera zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań?	3.1-3.6	

9	Czy zawiera wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu?	3.7	
10	Czy zawiera dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania oraz prognozy?	-	dołączono
11	Czy oszacowania i prognozy dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (nie krótszy niż 2 lata)?	3.2	2 lata
12	Czy oszacowania oraz prognozy dokonano na podstawie oszacowań rocznej liczebności populacji?	3.2.4	
13	Czy jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji analiza zawiera dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne?	Nie dotyczy	
	Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, to czy oszacowania i prognozy (pkt. 1-7), zostały przedstawione w następujących wariantach:		
14	a) z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	4.3-4.5	
	b) bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	4.3-4.5	
15	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	3.7	
16	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikacje do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	nie dotyczy – 3.7	

Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie najważniejszych wyników badania Novotna 2011 – skuteczność (zmienne dychotomiczne). 10
Tabela 2. Zestawienie najważniejszych wyników badania Novotna 2011 – skuteczność (zmienne ciągłe). 10
Tabela 3. Zestawienie najważniejszych wyników badania Novotna 2011 – bezpieczeństwo. 11
Tabela 4. Problem decyzyjny zdefiniowany w schemacie PICO. 13
Tabela 5. Zestawienie wartości odpowiedzi i odsetków pacjentów pozostających w programie. 15
Tabela 6. Wycena procedury związanej z monitorowaniem leczenia 22
Tabela 7. Parametry scenariuszy analizy. 23
Tabela 8. Koszty leczenia – scenariusz obecny. 26
Tabela 9. Koszty leczenia – scenariusz najbardziej prawdopodobny. 27
Tabela 10. Koszty leczenia – scenariusz minimalny. 28
Tabela 11. Koszty leczenia – scenariusz maksymalny. 29
Tabela 12. Wycena punktu dla programu lekowego: leczenie spastyczności w mózgowym porażeniu dziecięcym (03.0000.330.02) 35
Tabela 13. Wycena punktu dla programu lekowego: leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (03.0000.357.02) 36

Spis rysunków

Rysunek 1. Szacowanie liczebności populacji na podstawie stanu klinicznego EDSS.....17
Rysunek 2. Szacowanie liczebności populacji na podstawie epidemiologii spastyczności.....18

Piśmiennictwo

[1] Bandi S, Ward AB.: Spasticity. International Encyclopedia of Rehabilitation. Center for International Rehabilitation Research Information and Exchange (CIRRIE). 2010.

[2] Gajewski P (red). Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013.

[3] Arroyo R, Massana M, Vila C. Correlation between Spasticity and Quality of Life in Patients with Multiple Sclerosis: the CANDLE Study. Int J Neurosci. 2013 Dec;123(12):850-8

[4] Arroyo R, Massana M, Vila C. Correlation between Spasticity and Quality of Life in Patients with Multiple Sclerosis: the CANDLE Study. Int J Neurosci. 2013 Dec;123(12):850-8

[5] Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, Gasperini C, Pozzilli C, Cefaro L, Comi G, Rossi P, Ambler Z, Stelmasiak Z, Erdmann A, Montalban X, Klimek A, Davies P and the Sativex Spasticity Study Group. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Enriched-Design Study of Nabiximols* (Sativex®), as Add-on Therapy, in Subjects with Refractory Spasticity Caused by Multiple sclerosis. Eur J Neurol 2011;18(9):1122-1131.

[6] [redacted]. Sativex® (THC + CBD) w łagodzeniu objawów spastyczności o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Analiza efektywności klinicznej. Warszawa, Lipiec 2014.

[7] [redacted]. Sativex® (THC + CBD) w łagodzeniu objawów spastyczności o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Analiza ekonomiczna. Warszawa, Lipiec 2014.

[8] http://home.agh.edu.pl/~rejsm/pdf/epidemiologia_sm.pdf

[9] Zettl UK(1), Henze T, Essner U, Flachenecker P. Burden of disease in multiple sclerosis patient with spasticity in Germany: mobility improvement study (Move I). Eur J Health Econ. 2013 Dec 1. [Epub ahead of print]

[10] Kułakowska A, Bartosik-Psujek H, Hożejowski R, Mitosek-Szewczyk K, Drozdowski W, Stelmasiak Z. Selected aspects of the epidemiology of multiple sclerosis in Poland - a multicentre pilot study. Neurol Neurochir Pol. 2010 Sep-Oct;44(5):443-52.

[11] Vermersch P. MObility ImproVEment with spasticity in multiple sclerosis in Europe: the MOVE 1 EU study. Neurodegener Dis Manag. 2014 Dec;4(6):407-15.

[12] Stwardnienie rozsiane w świecie i w Polsce – ocena neurologiczna. Aktualności Neurologiczne 2009; 2, 91-97.

[13] Uchman D, Kochanowski J, Baranowska B, Stwardnienie rozsiane – teraźniejszość i przyszłość – sukcesy i porażki. Postępy Nauk Medycznych s3/2012, s. 22-26

[14] Charakterystyka produktu leczniczego Sativex. Dostęp on-line: http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/mrp/charakterystyka/2012-12-06_120730_polish_smpc_v1.4.pdf

[15] Garcia-Merino A. Endocannabinoid system modulator use in everyday clinical practice in the UK and Spain. Expert Rev. Neurother. 2013; 13(3 Suppl. 1): 9–13