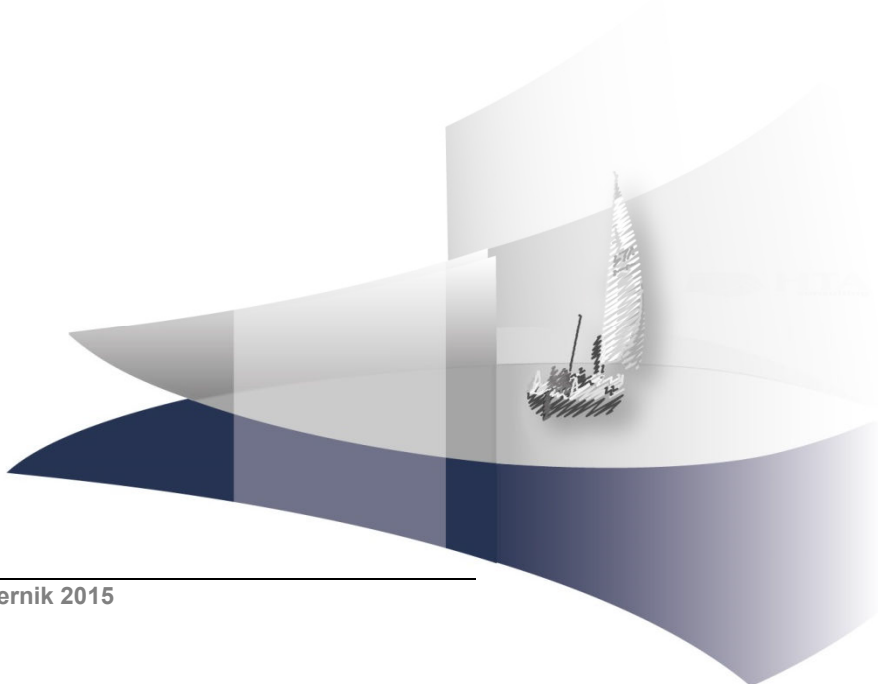


ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

NATALIZUMAB (TYSABRI®) W DŁUGOTERMINOWEJ TERAPII RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO ORAZ U PACJENTÓW Z OBECNOŚCIĄ PRZECIWCIAŁ ANTY-JCV

Wersja 1.0



HTA Consulting spółka z ograniczoną odpowiedzialnością spółka komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 6 października 2015

Analizę uzupełniono w odpowiedzi na pismo znak PLR.4600.2993.2015.5.BR: 28 kwietnia 2016.
Uzupełnienia dokonano w rozdziałach 1.4.3 oraz 2.5.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Biogen Poland Sp. z o.o

ul. Osmańska 12A
02-822 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

Cezary Głogowski

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE	6
1. WPROWADZENIE	9
1.1. Cel	9
1.2. Problem zdrowotny	9
1.3. Interwencja oceniana	10
1.4. Stan aktualny	11
1.4.1. Programy lekowe	12
1.4.2. Liczba świadczeń	14
1.4.3. Aktualne wydatki	16
1.5. Kwalifikacja do grupy limitowej	16
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	18
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy	18
2.2. Forma analizy.....	18
2.3. Perspektywa analizy	18
2.4. Horyzont czasowy analizy.....	19
2.5. Populacja	19
2.6. Prognoza zużycia leków.....	23
Scenariusz istniejący	24
Scenariusz nowy	26
2.7. Koszty.....	29
2.8. [REDAKTOWANE]	32
2.9. Analiza wrażliwości	33
3. WYNIKI	34
3.1. Scenariusz istniejący.....	34
3.1.1. Populacja i zużycie leków	34
[REDAKTOWANE] Wydatki [REDAKTOWANE]	34
[REDAKTOWANE] Wydatki [REDAKTOWANE]	35
3.2. Scenariusz nowy	36
3.2.1. Populacja i zużycie leków	36
[REDAKTOWANE] Wydatki [REDAKTOWANE]	37

■ Wydatki ■	38
3.3. Wydatki inkrementalne.....	39
■ Wariant ■	39
3.3.2. Wariant ■	40
4. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	42
5. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	47
5.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	47
5.2. Aspekty etyczne i społeczne	47
6. PODSUMOWANIE	50
7. OGRANICZENIA.....	52
8. DYSKUSJA	54
9. BIBLIOGRAFIA	57
10. SPIS TABEL I WYKRESÓW	61
11. ZGODNOŚĆ OPRACOWANIA Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI.....	64
12. ANEKS.....	66
12.1. Historyczne zużycie leków	66
12.1.1. Dane płatnika publicznego	66
12.1.2. Dane sprzedażowe	67
■	70
12.2. Populacja	72
12.2.1. Chorobowość.....	73
12.2.2. Zapadalność na SM w Polsce	75
12.2.3. Odsetek pacjentów z RRSM	77
12.2.4. Odsetek pacjentów z ciężką RRSM	78
12.2.5. Występowanie przeciwciał anti-JCV u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym	79
12.2.6. Kalkulacja liczebności populacji RES.....	80
12.3. Przerwanie leczenia	81
■	81
■	81
■	84
12.4.3. Synteza danych	86

INDEKS SKRÓTÓW

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DDD	Zdefiniowana dawka dobową (<i>Defined Daily Dose</i>)
EDSS	Rozszerzona Skala Niepełnosprawności Ruchowej Kurtzkego (<i>Expanded disability status scale</i>)
FNG	Fingolimod
GA	Octan glatirameru (<i>Glatirameri acetate</i>)
IFNB	Interferon beta
JCV	Poliomawirus JC (<i>John Cunningham virus</i>)
MRI	Rezonans magnetyczny (<i>Magnetic resonance imaging</i>)
NAT	Natalizumab
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Clinical Excellence</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PML	Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (<i>Progressive multifocal leukoencephalopathy</i>)
PL	Program Lekowy
PPSM	Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (<i>Primary Progressive Multiple Sclerosis</i>)
RejSM	Polski Rejestr Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym
RES	Szybko rozwijająca się, ciężka postać stwardnienia rozsianego (<i>Rapidly Evolving Severe</i>)
RRSM	Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego (<i>Relapsing-remitting Multiple Sclerosis</i>)
SM	Stwardnienie rozsiane (<i>Sclerosis multiplex</i>)
SOT	Populacja nie odpowiadająca na dotychczasowe leczenie modyfikujące przebieg choroby (<i>Suboptimal therapy group</i>)
TPZ	Terapeutyczny Program Zdrowotny
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest prognoza wydatków płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia) związanych z finansowaniem natalizumabu (preparat Tysabri®) w terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (RRSM) w warunkach polskich w przypadku zniesienia ograniczenia dotyczącego braku obecności przeciwciał anti-JCV u pacjenta oraz zniesienia administracyjnego ograniczenia czasu trwania leczenia w programie leczenia stwardnienia rozsianego. Obecnie czas leczenia jest ograniczony maksymalnie do 60 miesięcy (5 lat), także w przypadku pacjentów odpowiadających na leczenie.

■ Metodyka

Natalizumab (NAT) zarejestrowany jest w monoterapii w celu modyfikacji przebiegu rzutowo-remisyjnej postaci SM (stwardnienie rozsiane, *sclerosis multiplex*) u dorosłych pacjentów z wysoką aktywnością choroby rozumianą jako złożenie szczegółowych warunków dotyczących liczby rzutów choroby i zmian w obrazowaniu rezonansem magnetycznym lub u osób z wysoką aktywnością pomimo leczenia interferonem beta lub octanem glatirameru.

Natalizumab jest obecnie refundowany w Polsce w ramach programu lekowego obejmującego wyżej wymienione populacje chorych, z dodatkowym zawężeniem do chorych u których nie stwierdzono obecności przeciwciał anti-JCV.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów (NFZ+pacjent), w 5-letnim horyzoncie czasowym 2016–2020.

Prognozy przeprowadzono na podstawie danych płatnika publicznego oraz danych sprzedażowych z europejskich rynków. Szacując przyszłe koszty refundacji wzięto pod uwagę zmiany w zakresie dostępności do leczenia SM, obejmujące m.in. zniesienia ograniczenia czasu leczenia interferonami beta i octanem glatirameru, rozszerzenie wskazań refundacyjnych (octan glatirameru w pierwszej linii), łagodzenie kryteriów kwalifikacji do programu (obniżenie punktowego progu kwalifikacji), a także inne przesłanki świadczące o potencjalnie bardziej dynamicznym wzroście rynku: zwiększająca się świadomość lekarzy i pacjentów, zwiększenie liczby ośrodków spełniających kryteria NFZ dot. realizacji programów, starania o refundację nowych produktów przeznaczonych dla pacjentów z SM. Na tej podstawie założono, że w latach 2016-2020 średnioroczne tempo wzrostu liczby leczonych pacjentów i w konsekwencji sprzedaży leków stosowanych w SM będzie na poziomie średniej europejskiej.

W analizie uwzględniono koszty leków, koszty świadczeń związanych z realizacją programów lekowych oraz pozostałe koszty terapii stwardnienia rozsianego (związane z niepełnosprawnością, rzutami choroby lub postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią). [REDAKTOWANE]

■ Wyniki

Zużycie leków

Liczba rocznych terapii SM (pacjentolata) w scenariuszu istniejącym określona została na poziomie od 9 980 w roku 2016 do 16 216 w roku 2020, z czego od ok. 384 do ok. 886 pacjentolat przypadać będzie na natalizumab. W scenariuszu nowym liczbę pacjentolat oszacowano na poziomie od 9 980 w 2016 roku do 16 383 w 2020 roku, z czego od ok. 396 do ok. 1 151 pacjentolat przypadać będzie na natalizumab.

Wydatki ██████████

Wydatki płatnika publicznego w scenariuszu istniejącym na terapię immunomodulującą w ramach programu leczenia stwardnienia rozsianego ██████████ oszacowano na ██████████. Wydatki na leki immunomodulujące z perspektywy poszerzonej płatnika publicznego są identyczne.

Wydatki płatnika publicznego w scenariuszu nowym na terapię immunomodulującą w ramach programów leczenia stwardnienia rozsianego ██████████ oszacowano na ██████████. Wydatki na leki immunomodulujące z perspektywy poszerzonej płatnika publicznego są identyczne.

W latach 2016-2017 oszacowany spadek wydatków na leki w obu rozważanych perspektywach ██████████ wyniósł ██████████. W kolejnych latach wzrost wydatków na refundację w obu rozważanych perspektywach przy uwzględnieniu RSS oszacowano na 0 ██████████.

Wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ ██████████ uwzględniające zmiany wydatków na świadczenia inne niż leki oszacowano na ██████████. Z poszerzonej perspektywy płatnika oszacowane wydatki inkrementalne są nieznacznie wyższe i wynoszą ██████████.

Wydatki ██████████

Wydatki płatnika publicznego w scenariuszu istniejącym na terapię immunomodulującą w ramach programu leczenia stwardnienia rozsianego ██████████ oszacowano na 501,5 mln zł w 2016 roku i 858,4 mln zł w 2020 roku. Wydatki na leki immunomodulujące z perspektywy poszerzonej płatnika publicznego są identyczne.

Wydatki płatnika publicznego w scenariuszu nowym na terapię immunomodulującą w ramach programów leczenia stwardnienia rozsianego ██████████ oszacowano na 501,5 mln zł w 2016 roku i 873,0 mln zł w 2020 roku. Wydatki na leki immunomodulujące z perspektywy poszerzonej płatnika publicznego są identyczne.

Wzrost wydatków na refundację w obu rozważanych perspektywach ██████████ oszacowano na od 0,0 mln zł w 2016 roku do 14,6 mln zł w 2020 roku.

Wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ ██████████ uwzględniające zmiany wydatków na świadczenia inne niż leki oszacowano na 0,0 mln zł w 2016 roku do 16,0 mln zł w 2020 roku. Wydatki inkrementalne z perspektywy poszerzonej płatnika publicznego są identyczne.

Analiza wrażliwości

W większości analizowanych wariantów wydatki inkrementalne były zbliżone do wydatków w wariantcie podstawowym lub znacznie wyższe. Największy wpływ na wyniki ma uwzględnienie zniesienia administracyjnego czasu trwania terapii FNG – wzrost wydatków inkrementalnych w latach 2018-2020 o 160%-930% oraz nieuwzględnienie zniesienia administracyjnego czasu trwania terapii NAT – spadek wydatków inkrementalnych w latach 2018-2020 o niemal 100%, co wynika z faktu, że ograniczenie zmian w programie lekowym jedynie do finansowania NAT w populacji pacjentów z przeciwciałami anti-JCV dotyczy stosunkowo niewielkiej populacji).

■ Wnioski

Wyniki analizy wskazują, że zniesienie ograniczenia czasu trwania terapii natalizumabem oraz finansowanie terapii u pacjentów z przeciwciałami anti-JCV spowoduje spadek wydatków płatnika publicznego w latach 2016-2017 i wzrost wydatków płatnika publicznego w kolejnych latach. Rezygnacja ze sztucznie ustanowionego limitu czasu leczenia pozwoli jednak na kontynuowanie terapii u pacjentów, którzy odnoszą z niej korzyści. Efektywne leczenie pozwoli zwiększyć sprawność ruchową pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i powstrzymać lub spowolnić postęp choroby i umożliwi chorym czynne życie i pracę zawodową. Przez zmniejszenie postępu niepełnosprawności pacjenci będą mogli realizować szerszy zakres funkcji społecznych. Umożliwienie aktywności zawodowej osobom ze stwardnieniem rozsianym lub ich bliskim, którzy w przypadku postępu niepełnosprawności musieliby ograniczyć swoją aktywność na rzecz opieki nad chorymi, zmniejszy ponadto koszty społeczne choroby. Ze względów etycznych i społecznych należy rozważyć zniesienie sztucznie ustanowionych ograniczeń w czasie trwania terapii.

1. WPROWADZENIE

1.1. Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest prognoza wydatków płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia) związanych z finansowaniem natalizumabu (preparat Tysabri®) w terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (RRSM) w warunkach polskich w przypadku zniesienia ograniczenia dotyczącego braku obecności przeciwciał anti-JCV u pacjenta oraz zniesienia administracyjnego ograniczenia czasu trwania leczenia w programie leczenia stwardnienia rozsianego. Obecnie czas leczenia jest ograniczony maksymalnie do 60 miesięcy (5 lat), także w przypadku pacjentów odpowiadających na leczenie.

1.2. Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane (*sclerosis multiplex*, SM) jest przewlekłym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o nieznannej etiologii, charakteryzującym się postępującym i/lub nawrotowym przebiegiem związanym z występowaniem rozszanych ognisk demielinizacji (tzw. demielinizacja pierwotna) w centralnym systemie nerwowym. [1]

Demielinizacja jest patologicznym procesem polegającym na uszkodzeniu i rozpadzie osłonek mielinowych włókien nerwowych, powodujących powstawanie w centralnym systemie nerwowym zmian ogniskowych nazywanych plakami. Może mieć charakter pierwotny lub wtórny. Demielinizacja pierwotna, o nieustalonym jednoznacznie patomechanizmie, nie powoduje zmian w samej komórce nerwowej, natomiast upośledza funkcję przewodzenia impulsów nerwowych, co w rezultacie powoduje powstanie objawów ubytkowych. Natomiast demielinizacja wtórna, wynikająca z działania na tkankę nerwową czynników toksycznych, niedokrwienia lub zapalenia, prowadzi zarówno do uszkodzenia osłonki mielinowej, jak i całego neuronu oraz powstania odczynu zapalnego w tkance otaczającej. [1]

Stwardnienie rozsiane jest najczęstszą przyczyną nieurazowej niepełnosprawności w grupie młodych dorosłych. Szacuje się, że na świecie choruje około 9 mln osób, z czego tylko u 3 mln choroba jest rozpoznana. Zachorowalność na stwardnienie rozsiane stale wzrasta. [1]

Analogicznie do większości chorób autoimmunologicznych, SM częściej dotyczy kobiet. Ocenia się, iż kobiety mają dwu- do trzykrotnie większą szansę rozwinięcia choroby niż mężczyźni. Najwyższa zachorowalność dotyczy osób pomiędzy drugą a czwartą dekadą życia (ok. 70% chorych), ze szczytem zachorowalności przypadającym na 30 r.ż. Mogą się również zdarzać zachorowania wśród dzieci i młodzieży, a także osób w wieku podeszłym, jednakże zachorowania przed ukończeniem 10. i powyżej 60. roku życia obserwuje się bardzo rzadko. [1]

Najbardziej charakterystyczną cechą SM jest lokalizacyjne i czasowe rozszanie objawów, będące wynikiem uszkodzenia różnych obszarów CUN w różnym czasie. Objawy te mogą występować w różnych kombinacjach i z różnym nasileniem. Do najczęstszych objawów początkowych zalicza się zaburzenia czucia w obrębie kończyn (są to pierwsze objawy SM u ok. 30% chorych), objawy piramidowe (zaburzenia równowagi i chodu), a także zaburzenia widzenia, takie jak utrata wzroku w jednym oku czy podwójne widzenie. Objawem charakterystycznym, mogącym być pierwszym sygnałem choroby, ale występującym we wszystkich jej fazach, jest patologiczne zmęczenie. [2] Nasilenie objawu już istniejącego lub wystąpienie nowego, trwające co najmniej 24 godziny i powodujące pogorszenie stanu neurologicznego o co najmniej jeden punkt w skali EDSS, nazywane jest rzutem choroby. [1]

W okresie zaawansowanych zmian neurologicznych zwiększa się częstość i nasilenie wymienionych powyżej zaburzeń, a dodatkowo dołączają również objawy zespołu mózdkowego (ataksja, dysmetria, dysartria, drżenia głowy, zawroty głowy), zaburzenia wzroku (osłabienie ostrości, podwójne widzenie, oczopląs), zaburzenia artykulacji (mowa skandowana), zaburzenia czynności płciowych, oddawania moczu i stolca, jak również upośledzenie funkcji poznawczych (pamięć, uwaga, myślenie abstrakcyjne, szybkość przetwarzania informacji) i psychicznych (nieadekwatność, depresja). [1]

Uwzględniając obraz kliniczny i przebieg choroby, w zależności od sekwencji występowania objawów rozróżniamy następujące postacie:

- rzutowo-remisyjną (*Relapsing-Remitting SM*, RRSM)
- pierwotnie postępującą (*Primary Progressive SM*, PPSM)
- wtórnie postępującą (*Secondary Progressive SM*, SPSM), rozwijającą się w przebiegu RRSM,
- postępującą z nakładającymi się rzutami. [1]

W naturalnym przebiegu RRSM objawy ulegające nasileniu lub występujące de novo w trakcie rzutu mogą ustąpić całkowicie lub tylko częściowo z pozostawieniem ubytku neurologicznego. Częściej zdarza się niepełna remisja objawów, przez co kolejne rzuty powodują typowe dla tej choroby stopniowe narastanie niepełnosprawności. W części przypadków postać RRSM może przechodzić we wtórnie postępującą, charakteryzującą się (podobnie jak pierwotnie postępujące SM) brakiem typowych okresów zaostrzeń, a jedynie stałym, bardziej stopniowym niż w postaci klasycznej nasileniem się objawów neurologicznych i narastaniem stopnia niepełnosprawności. Czas rozwoju niepełnosprawności jest indywidualny i zależy od aktywności procesu chorobowego. [1]

1.3. Interwencja oceniana

Natalizumab (preparat Tysabri®) wskazany jest do stosowania w monoterapii w celu modyfikacji przebiegu choroby w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności w następujących grupach pacjentów:

- dorośli pacjenci w wieku 18 lat i powyżej z wysoką aktywnością choroby mimo leczenia interferonem-beta lub octanem glatirameru. Pacjentów tych można zdefiniować jako osoby, u których nie nastąpiła odpowiedź na pełen, właściwy cykl (zwykle przynajmniej roczny) leczenia interferonem-beta lub octanem glatirameru. U pacjentów powinien wystąpić co najmniej 1 nawrót choroby w ciągu ostatniego roku terapii i co najmniej 9 hiperintensywnych zmian w T2-zależnych obrazach rezonansu magnetycznego (MRI) czaszki lub co najmniej 1 zmiana ulegająca wzmocnieniu po podaniu gadolinu. „Pacjenta niereagującego na leczenie” można również zdefiniować, jako pacjenta z niezmiennym lub zwiększonym wskaźnikiem nawrotów lub z ciężkimi nawrotami w porównaniu z tymi w poprzednim roku. [1]
- dorośli pacjenci w wieku 18 lat i powyżej z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, definiowaną jako 2 lub więcej nawrotów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczący wzrost obciążenia zmianami w T2-zależnych obrazach w porównaniu z poprzednim, niedawnym badaniem MRI. [1]

W Stanach Zjednoczonych natalizumab jest zarejestrowany również do leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna. [1]

Preparat dostępny jest w postaci koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji. Dawka jednorazowa, podawana w formie około 1-godzinnych infuzji dożylnych wynosi 300 mg. Infuzje powtarza się co 4 tygodnie. [1]

Tysabri został po raz pierwszy wprowadzony na rynek na terenie USA w 2004 roku, jednak ze względu na stwierdzone 2 zgony w trakcie terapii, obrót Tysabri został wstrzymany w lutym 2005 roku. Ponownie został dopuszczony do obrotu 5 czerwca 2006 roku przy ograniczonych wskazaniach i restrykcjach w dystrybucji. Na terenie Unii Europejskiej natalizumab został zarejestrowany i dopuszczony do obrotu na podstawie pozwolenia wydanego firmie Biogen Idec Ltd. przez Komisję Europejską dnia 27 czerwca 2006. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27 czerwca 2011. [1]

Szczegółowy opis ocenianej interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [1].

Preparat Tysabri jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.46 Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego [3].

1.4. Stan aktualny

Szacowana chorobowość SM w Polsce wynosi ok. 100-110/100 000 osób, przy czym roczna zapadalność może sięgać nawet 4,1 / 100 000 osób. Odsetek pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią

stwardnienia rozsianego sięga ok. 70-85%. Szczegóły dotyczące epidemiologii SM przedstawiono w rozdziale 12.2.

1.4.1. Programy lekowe

Aktualnie w Polsce refundacja leków stosowanych w terapii RRSM odbywa się na zasadach określonych w ramach dwóch programów lekowych w brzmieniu określonym w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 26 września 2015 roku [3]. Do leków uwzględnionych w programach należą:

- program B.29 Leczenie stwardnienia rozsianego: interferony beta (IFNB), octan glatirameru (GA),
- program B.46 Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego: natalizumab (NAT), fingolimod (FNG).

Zgodnie z zapisami programów, terapię pierwszej linii stanowią interferony beta oraz octan glatirameru (program B.29). U pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby (RES, *rapidly evolving multiple sclerosis*) możliwe jest także zastosowanie natalizumabu (program B.46). Niepowodzenie terapii lekami pierwszego rzutu jest podstawą do włączenia leczenia drugiej linii – natalizumabu lub fingolimodu, przy czym konieczna jest kwalifikacja do odrębnego programu lekowego (program B.46).

Od roku 2012 nastąpił szereg zmian w programach lekowych dla SM, skutkujących zwiększeniem dostępności leczenia dla pacjentów (Tabela 1).

Tabela 1.
Zestawienie najważniejszych zmian w programach lekowych dla stwardnienia rozsianego od roku 2012

Data wejścia w życie	Zakres zmian
Listopad 2012 [9]	Rozszerzenie refundacji octanu glatirameru na I linię leczenia (wcześniej refundowany jedynie po niepowodzeniu terapii interferonem beta) – program B.29
Styczeń 2013 [10]	Objęcie refundacją fingolimodu w II linii leczenia SM w ramach nowego programu lekowego (B.46)
Lipiec 2013 [11]	Objęcie refundacją natalizumabu w II linii leczenia SM oraz w leczeniu szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (program B.46)
Wrzesień 2013 [12]	Rozszerzenie zakresu wskazań dla fingolimodu i natalizumabu o leczenie pacjentów z niepowodzeniem uprzedniego leczenia octanem glatirameru
Lipiec 2014 [13]	Zniesienie administracyjnego 5-letniego ograniczenia czasu terapii interferonami beta i octanem glatirameru
Wrzesień 2014 [14]	Złagodzenie kryterium kwalifikacji do programu B.29 – obniżenie progu dla punktowego systemu kwalifikacji z 15 do 10 Aktualizacja kryteriów diagnostycznych – z McDonald 2005 na McDonald 2010 (B.29)
Styczeń 2015 [15]	Aktualizacja kryteriów diagnostycznych – z McDonald 2005 na McDonald 2010 (B.46)
Maj 2015 [16]	Zniesienie ograniczenia dotyczącego wieku pacjentów kwalifikowanych do terapii interferonami beta i octanem glatirameru (wcześniej stosowane od 12 roku życia) Wprowadzenie do programu B29 zapisu: <i>Do programu włączane są, bez konieczności ponownej kwalifikacji, pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia.</i>

Zasady kwalifikacji do **programu lekowego B.29** opierają się na systemie punktacji (Tabela 2). Pacjenci mogą zostać zakwalifikowani do leczenia, jeżeli łączna suma punktów wynosi co najmniej 10. Diagnoza RRSM powinna zostać postawiona w oparciu o kryteria McDonalda z 2010 r. [15] Powyższe kryteria kwalifikacji obowiązują od września 2014, poprzednio stwardnienie rozsiane diagnozowano na podstawie kryteriów McDonalda z 2005 roku, a dolny próg punktów wynosił 15 [13, 14]. W maju 2015 została zniesiona dolna granica wieku wymagana w przypadku terapii interferonami beta lub octanem glatirameru wynosząca 12 lat. Od maja 2015 do programu włączane są również, bez konieczności ponownej kwalifikacji, pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia. [16] Złagodzenie kryteriów powinno zatem skutkować zwiększeniem liczby leczonych pacjentów.

Schemat dawkowania interferonów beta oraz octanu glatirameru jest zgodny z zapisami charakterystyk produktów leczniczych (ChPL). Leczenie w ramach programu B.29 nie jest ograniczone czasowo. Po każdym roku leczenia dokonuje się oceny skuteczności terapii, a w razie stwierdzenia jej braku następuje zmiana leczenia. Do czerwca 2014 roku obowiązywało administracyjne ograniczenie długości terapii w ramach programu B.29, zostało ono zniesione w obwieszczeniu Ministra Zdrowia wydanym z mocą obowiązywania od lipca 2014 [13].

Tabela 2.
Punktowy system kwalifikacji do leczenia interferonem beta i octanem glatirameru

Kryterium	Wartość punktowa	
Czas trwania choroby	0–3 lata	6
	3–6 lat	4
	Powyżej 6 lat	2
Postać choroby	Rzutowa bez objawów ubytkowych	5
Liczba rzutów w ostatnim roku	≥ 3	5
	1–2	4
	Brak rzutów w trakcie leczenia immunomodulacyjnego (w ostatnim roku)	3
	Brak	1
Stan neurologiczny w okresie międzyrzutowym (przy rozpoczynaniu leczenia) w skali EDSS	0–2	6
	2,5–4	5
	4,5–5	2

Zasady kwalifikacji do **programu lekowego B.46** bazują na diagnozie choroby zgodnie z kryteriami McDonalda z 2010 r (do grudnia 2014 włącznie – na podstawie kryteriów z 2005 roku). Dolna granica wieku wymagana w przypadku terapii natalizumabem lub fingolimodem wynosi 18 lat. Do programu

lekowego B.46 mogą zostać zakwalifikowani pacjenci, u których stwierdza się brak odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia interferonem beta lub octanem glatirameru, definiowany jako spełnienie obu poniższych warunków:

1. liczba i ciężkość rzutów:

- a. 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt lub wzrost o 2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych, lub o 1 pkt w zakresie czterech lub większej liczby układów funkcjonalnych) lub
- b. 1 ciężki rzut po 6 miesiącach leczenia (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego)

2. zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych:

- a. więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+),
- b. więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2. [3]

Dodatkowo do leczenia natalizumabem w ramach programu B.46 mogą zostać zakwalifikowani pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby (RES) rozpoznawaną przy spełnieniu następujących warunków:

1. liczba i ciężkość rzutów:

- a. co najmniej dwa rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność (w czasie rzutu wzrost EDSS o minimum 2 pkt)

2. zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego

- a. więcej niż jedna nowa zmiana GD(+) lub
- b. więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian). [3]

Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML), do leczenia natalizumabem w ramach programu lekowego kwalifikowani są jedyni pacjenci, u których nie stwierdzono obecności przeciwciał anti-JCV. [3]

Schemat dawkowania natalizumabu i fingolimodu w programie lekowym jest zgodny z zapisami ChPL. Leczenie w ramach opisywanego programu trwa maksymalnie 60 miesięcy. Po każdym roku leczenia dokonuje się oceny skuteczności terapii, a w razie stwierdzenia jej braku następuje zmiana leczenia.

1.4.2. Liczba świadczeń

W 2014 roku w ramach programów lekowych dedykowanych stwardnieniu rozsianemu leczonych było 8 718 osób, z czego 659 w ramach programu B.46. Zwiększenie dostępności terapii w ostatnich latach przyniosło efekt w postaci rosnącej liczby pacjentów kwalifikowanych do programów (Tabela 3) [17–24]. Zniesienie administracyjnego ograniczenia czasu leczenia w programie B.29 oraz złagodzenia kryteriów

kwalfikacji przyczyniło się do wzrostu liczby pacjentów leczonych w tym programie o 17% w porównaniu z rokiem 2013.

Wartość substancji czynnych wydanych w ramach programu w roku 2014 wyniosła 213,6 mln zł i odpowiadała 6 841 pełnym rocznym terapiom (pacjentolatom). Wartości te są wyższe niż w roku 2013 ze względu na zwiększenie dostępności do leczenia poprzez zmiany w programach lekowych. Należy oczekiwać, iż tendencja wzrostowa będzie się utrzymywać również w latach kolejnych.

Liczba osób, objętych leczeniem w ramach programu była wyższa niż liczba pacjentolat ze względu na fakt, że u części pacjentów terapia realizowana była tylko przez część roku kalendarzowego.

W najbliższym czasie można się ponadto spodziewać wzrostu środków finansowych przeznaczonych na leczenie stwardnienia rozsianego wynikającego z walki z kolejkami do świadczeń – m.in. z raportu Najwyższej Izby Kontroli [25].

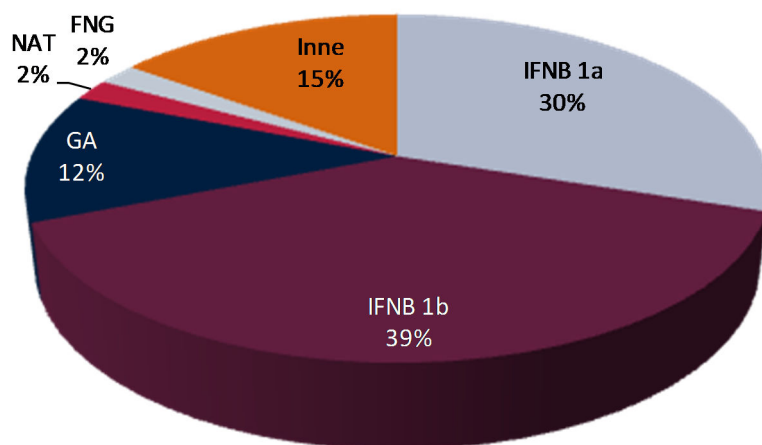
Tabela 3.
Liczba pacjentów leczona w programach lekowych dla SM

Okres	Liczba pacjentów		Wartość świadczeń [mln zł]
	którym udzielono świadczeń w ramach programów	którym wydano substancje czynne	
I – XII 2011	4 941	4 765	127,0
I – XII 2012	6 683	6 738	143,0
I – XII 2013	7 255 (B.29: 6 939, B.46: 316)	7 209 (B.29: 6 860, B.46: 349)	171,5
I – XII 2014	8 718 (B.29: 8 059, B.46: 659)	8 489 (B.29: 7 858, B.46: 631)	213,6
I-VI 2015	8 594 (B.29: 7 902, B.46: 692)	8 547 (B.29: 7 796, B.46: 751)	117,4

Program B.46 powstał w styczniu 2013 r.

Dane z Polskiego Rejestru Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym RejSM [26] dla województwa świętokrzyskiego wskazują, że jedynie ok. 20% pacjentów z SM jest leczonych lekami modyfikującymi przebieg choroby, z czego 69% pacjentów leczonych jest interferonami beta (Wykres 1). Na podstawie danych z rejestru oraz liczby pacjentów leczonych w ramach programów lekowych szacunkowa liczba chorych z SM wynosi ok. 42 tys., co jest zgodne z liczbą chorych oszacowaną na podstawie danych epidemiologicznych (rozd. 12.2.1)

Wykres 1.
Udziały poszczególnych terapii w leczeniu SM



Inne: plegridy, ocrelizumab, daclizumab, laquinimod, siponimod

1.4.3. Aktualne wydatki

W latach 2008-2014 nastąpił wzrost wydatków płatnika publicznego na leki immunomodulujące stosowane w SM. Wartość substancji czynnych wydanych w ramach programu w roku 2014 wyniosła 213,6 mln zł (z czego 11,0 mln zł na preparat Tysabri), natomiast w okresie od 1 stycznia 2015 do grudnia 2015 wydatki wyniosły 255,7 mln zł (z czego 15,5 mln zł na preparat Tysabri).

Tabela 4.
Aktualne wydatki płatnika publicznego na leki immunomodulujące w SM [mln zł]

Substancja	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Interferon beta 1a	21,8	34,5	36,9	41,9	45,1	54,7	66,7	82,7
Interferon beta 1b	41,2	58,1	66,7	74,9	81,5	84,2	82,6	84,0
Octan glatirameru				10,1	16,4	23,8	31,8	40,5
Natalizumab						1,5	11,0	15,5
Fingolimod						7,3	21,6	32,9
Razem	63,0	92,6	103,7	127,0	143,0	171,5	213,6	255,7

1.5. Kwalifikacja do grupy limitowej

W programie lekowym leczenia stwardnienia rozsianego refundacja ograniczona jest aktualnie do następujących grup:

1. 1024.41, 1024.43 – interferon beta 1a,
2. 1024.5 – interferon beta 1b,
3. 1061.0 – octan glatirameru,
4. 1105.0 – fingolimod,
5. 1116.0 – natalizumab. [3]

W obowiązującym programie lekowym natalizumab refundowany jest w ramach odrębnej grupy limitowej. W ramach niniejszej analizy rozważa się wyłącznie zmianę zakresu refundacji natalizumabu, tj. zniesienie administracyjnego ograniczenia długości terapii w programie lekowym oraz zniesienia ograniczenia dotyczącego braku obecności przeciwciał anti-JCV u pacjenta. W ramach analizy rozważa się utrzymanie pozostałych obecnie obowiązujących zasad finansowania leku. Wnioskowana zmiana w programie lekowym nie ma wpływu na kwalifikację leku do grupy limitowej.

2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla natalizumabu.
2. Oszacowano zużycie interferonów beta, octanu glatirameru, fingolimodu i natalizumabu w ramach terapii finansowanych przez NFZ przy założeniu zachowania dotychczasowego zakresu finansowania terapii w stwardnieniu rozsianym oraz przy założeniu zniesienia dla natalizumabu administracyjnego ograniczenia długości terapii oraz ograniczenia dotyczącego obecności przeciwciał anti-JCV.
3. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz płatnika i pacjentów w latach 2016–2020 w przypadku utrzymania **scenariusza istniejącego**, czyli w przy założeniu zachowania dotychczasowego zakresu finansowania terapii w stwardnieniu rozsianym
4. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w latach 2016–2020 w **scenariuszu nowym**, czyli w przypadku zniesienia dla natalizumabu administracyjnego ograniczenia długości terapii oraz ograniczenia dotyczącego obecności przeciwciał anti-JCV.
5. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem nowym a scenariuszem istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
6. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzuje się największą niepewnością.

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń, a także przeprowadzenie analiz wrażliwości. Obliczenia przeprowadzono w programie MS Excel 2007.

2.3. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (NFZ + pacjenci w przypadku współpłacenia za leki). Finansowanie natalizumabu oraz wszystkich pozostałych leków uwzględnionych w analizie (interferony beta, octan glatirameru) realizowane jest w rozważanych scenariuszach w ramach programu/programów leczenia i pacjenci nie

partycypują w kosztach terapii. W związku z tym – wyznaczone w analizie wydatki na terapie immunomodulujące realizowane w ramach świadczeń refundowanych są identyczne w przypadku perspektywy NFZ i poszerzonej perspektywy NFZ.

Terapia natalizumabem przełoży się na oszczędności w leczeniu rzutów choroby – zarówno po stronie płatnika publicznego, jak i pacjentów. Koszty te różnią się nieznacznie z perspektywy NFZ i perspektywy poszerzonej, w związku z tym wyznaczone w analizie wydatki inkrementalne różnią się w niewielkim stopniu dla obu rozważanych perspektyw.

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w 5-letnim horyzoncie czasowym, przy założeniu, że zmiany zasad finansowania natalizumabu wprowadzone zostaną od 1 stycznia 2016 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTM [27] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. W niniejszej analizie badany jest wpływ zniesienia administracyjnego ograniczenia czasu stosowania natalizumabu do 5 lat. Natalizumab jest finansowany ze środków publicznych od lipca 2013 roku, zatem pierwsi pacjenci zaczną przerywać leczenie w lipcu 2018 roku, zatem w celu uwzględnienia wpływu ewentualnego zniesienia 5-letniego ograniczenia czasu terapii na wydatki płatnika konieczne jest rozważenie horyzontu dłuższego niż 2 lata.

2.5. Populacja

Definicja

Populacja docelowa, rozumiana jako pacjenci, u których natalizumab może być zastosowany zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, obejmuje dorosłych chorych z rzutowo remisyjną postacią stwardnienia rozsianego z wysoką aktywnością choroby rozumianą jako:

- brak odpowiedzi na pełen cykl leczenia interferonem beta lub octanem glatirameru tj. wystąpienie co najmniej jednego nawrotu choroby w ciągu ostatniego roku terapii i co najmniej dziewięciu hiperintensywnych zmian w T2-zależnych obrazach MRI (rezonans magnetyczny, *Magnetic Resonance Imaging*) czaszki lub co najmniej 1 zmiany ulegającej wzmocnieniu po podaniu gadolinu. Brak odpowiedzi można zdefiniować również jako niezmienione, lub zwiększone wskaźniki nawrotów lub ciężkie nawroty w porównaniu do tych w poprzedniego roku.
- ciężka, ustępująco-nawracająca postać SM tj. definiowana jako 2 lub więcej nawrotów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazowaniu MRI lub znaczący wzrost obciążenia zmianami w T2-zależnych obrazach w porównaniu z poprzednim, niedawnym badaniem MRI. [28]

Populacja docelowa niniejszej analizy rozumiana jest jako pacjenci spełniający kryteria włączenia do programu lekowego z rozszerzeniem o pacjentów, u których stwierdzono obecności przeciwciał anti-JCV. W ramach populacji docelowej uwzględnieni są również pacjenci leczeni natalizumabem, którzy osiągnęli 5-letnie administracyjne ograniczenie czasu terapii. Zakres refundacji natalizumabu pokrywa się w dużej mierze ze wskazaniem rejestracyjnym, zawiera jednak bardziej precyzyjne zapisy, które przedstawiono w rozdziale 1.4.1.

Liczebność – zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym (pacjenci, u których wnioskowana technologia może być zastosowana)

Liczebność populacji leczonej nieskutecznie interferonami lub octanem glatirameru w roku poprzedzającym inicjację terapii natalizumabem wynika z dostępności do terapii interferonami w Polsce. Na podstawie danych ze sprawozdania finansowego NFZ liczba dorosłych świadczeniobiorców, dla których rozliczono wydanie substancji czynnych w ramach leczenia w programie lekowym leczenia stwardnienia rozsianego B.29 w 2014 roku, wyniosła 7 858 osób [23]. W badaniach bezpośrednio porównujących interferony i placebo, u 18% pacjentów leczonych interferonami wystąpiły 2 rzuty choroby w ciągu dwóch lat a u 26% – trzy zaostrzenia SM w ciągu dwóch lat [29]. Oznacza to, że warunek kwalifikacji określony jako 1 rzut rocznie spełnia ok. 40% osób leczonych interferonami, w odniesieniu do liczby leczonych w 2014 roku daje to 3,1 tys. pacjentów.

W 2014 roku liczba świadczeniobiorców, dla których rozliczono wydanie substancji czynnych w ramach leczenia w programie lekowym B.46 wyniosła 631 osoby (9,3% leczonych w programie lekowym B.29 w 2013 roku). Wartość ta wydaje się być niska w porównaniu do potencjalnych szans spełnienia kryteriów kwalifikacji opisanych w poprzednim akapicie. Jednocześnie to właśnie ten odsetek, bardziej niż wyniki badań klinicznych, obrazuje realny poziom wykorzystania NAT/FNG w ramach programu lekowego. Odsetek ten obejmuje bowiem – poza wskazaniem prawdopodobieństwa spełnienia przez polskich pacjentów warunków kwalifikacji do leczenia terapią drugiej linii – również szanse zakwalifikowania pacjenta do leczenia NAT/FNG. W praktyce chorzy mogą być dłużej przetrzymywani w programie lekowym B.29 m.in. ze względu na obawę przed bardziej agresywnym leczeniem oraz mniejszą liczbę ośrodków mających kontrakt na leczenie w ramach programu B.46 (34 ośrodki) w porównaniu do liczby ośrodków prowadzących terapię w ramach programu B.29 (117 ośrodków) [2].

Oszacowanie potencjalnej liczby pacjentów w populacji RES także wskazuje na rozbieżności pomiędzy możliwościami zastosowania natalizumabu określonymi zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, na podstawie danych klinicznych, a realnymi możliwościami stosowania go w Polsce. Na podstawie publikacji Kułakowska 2010 [30] u co najmniej 13,2% pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wystąpiły 2 lub więcej rzuty choroby. Warunki konieczne związane z występowaniem zmian w rezonansie są z dużym prawdopodobieństwem spełnione przez większość pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (zgodnie z kryteriami McDonalda). Uwzględniając fakt, że chorobowość SM wynosi ok. 40 tys. osób (analiza w rozdziale 12.2), a także, że odsetek osób z postacią rzutowo-remisyjną wynosi co najmniej

70% (patrz rozdz. 12.2) oznaczałoby to, że wskazanie dla zastosowania natalizumabu miałyby co najmniej ok. 3,5 tysięcy osób (RES).

Zgodnie z szacunkami ekspertów, liczba osób które najbardziej potrzebują leczenia szacowana jest na 16 tysięcy [31, 32]. Przyjmując, że warunki kwalifikacji (obejmujące zarówno brak dostatecznej skuteczności leczenia, jak i podgrupę RES) spełnia ok. 13,2% chorych (Kułakowska 2010 [30]), liczbę pacjentów, którzy mogliby być leczeni natalizumabem szacuje się na 2,1 tys. osób (Tabela 5), przy czym liczba ta będzie rosła w kolejnych latach ze względu na rosnącą liczbę pacjentów, u których stwierdzona będzie nieskuteczność terapii IFNB lub GA.

Tabela 5.
Populacja, w której mógłby być stosowany natalizumab zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba osób z SM wymagających leczenia immunomodulującego	16 000	Oszacowania ekspertów [31, 32]
Odsetek osób spełniających warunki określone we wskazaniu rejestracyjnym	13,2%	Kułakowska 2010 [30]
Liczba osób, które mogłyby być leczone natalizumabem zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym	2 100	

Przedstawione oszacowania wskazują maksymalny potencjał rynkowy dla natalizumabu, w sytuacji gdyby wszyscy chorzy wymagający leczenia immunomodulującego otrzymywali taką terapię. W rzeczywistości w Polsce terapię w programie lekowym B.29 otrzymuje obecnie około 8 tys. chorych (dot. leków immunomodulujących). W odniesieniu do tej wartości liczba osób, które mogłyby być leczone natalizumabem ze względu na brak odpowiedzi na terapię IFNB lub GA wynosi 1,1 tys. (13,2% z 8 tys.). Liczba ta będzie rosła w kolejnych latach ze względu na rosnącą liczbę pacjentów, u których stwierdzona będzie nieskuteczność terapii IFNB lub GA.

Liczebność – populacja docelowa

Prognozowana liczba pacjentów leczonych w 2016 roku przedstawiona została w kolejnej tabeli (Tabela 6). Prognozę trendu sprzedaży leków immunomodulujących w kolejnych latach przeprowadzono przy uwzględnieniu dotychczasowej sprzedaży tych leków w Polsce i przy założeniu, że w kolejnych latach wzrost sprzedaży będzie na średnim poziomie wyznaczonym na podstawie danych z innych państw europejskich. Szczegółowe obliczenia prowadzące do uzyskania wartości poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie zostały opisane w rozdziale 2.6. Prognoza dla kolejnych lat zależy od przyjętego wariantu analizy w zakresie administracyjnego ograniczenia czasu trwania terapii natalizumabem i fingolimodem.

Tabela 6.
Liczba pacjentów leczonych w związku z SM w Polsce – prognoza na podstawie danych sprzedażowych

	2016	Źródło
Rynek SM – liczba leczonych pacjentów	11 272	Prognoza na podstawie danych sprzedażowych z Polski oraz innych państw europejskich
Liczba pacjentów leczona NAT i FNG	1 492	
Liczba pacjentów leczonych IFNB i GA	9 779	Różnica powyższych wartości
w tym pacjenci RES JCV+ rozpoczynający terapię od 2016 roku	61	Dane epidemiologiczne

Zgodnie z proponowanym rozszerzeniem programu lekowego pacjenci, u których stwierdzono obecność przeciwciał anti-JCV będą mogli być leczeni natalizumabem, w szczególności dotyczy to pacjentów z populacji RES z przeciwciałami anti-JCV obecnie leczonych IFNB i GA. W kolejnej tabeli przedstawiono maksymalną możliwą liczbę pacjentów leczonych NAT i FNG w kolejnych latach przy założeniu, że nowi pacjenci z populacji RES z przeciwciałami anti-JCV będą kwalifikowani do terapii natalizumabem (Tabela 7).

Tabela 7.
Liczba pacjentów leczonych NAT i FNG w Polsce – prognoza na podstawie danych sprzedażowych

	2016
Liczba pacjentów leczona NAT i FNG	1 492
Pacjenci RES JCV+ rozpoczynający terapię od 2016 roku	61
Maksymalna liczba pacjentów leczona NAT i FNG (liczebność populacji docelowej)	1 553

Liczebność – pacjenci aktualnie leczeni natalizumabem

Liczba pacjentów obecnie leczonych natalizumabem określono na podstawie danych sprzedażowych. Liczbę pacjentów leczonych natalizumabem od listopada 2014 oszacowano na podstawie liczby sprzedanych opakowań tym okresie i oszacowanej średniej miesięcznej liczby opakowań leków wydawanych pacjentom (■ opakowania na pacjenta, por. Tabela 50). W kwietniu 2015, tj. w ostatnim miesiącu, dla którego dostępne są dane sprzedażowe, natalizumab stosowało ok. ■ pacjentów. Biorąc pod uwagę wzrostowy trend sprzedaży, można spodziewać się, że obecnie liczba ta przekracza 250 pacjentów.

Tabela 8.
Liczba pacjentów stosujących natalizumab w latach 2014–2015

	2014												2015			
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	I	II	III	IV
Liczba pacjentów	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Liczba opakowań	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

a) oszacowane na podstawie liczby opakowań i oszacowanej średniej miesięcznej liczby opakowań leków wydawanych pacjentom (■) opakowania na pacjenta, por. Tabela 50)

Zgodnie z komunikatami NFZ [33] w 2015 roku sprzedano 2689 opakowań preparatu Tysabri, co przekłada się na 206 pełnych terapii. Biorąc pod uwagę odsetek refundowanych opakowań w całkowitej sprzedaży określony na podstawie średniego stosunku zużycia wg NFZ do zużycia wg danych sprzedażowych z 2014 roku wynoszący ■ (por. rozdz. 12.4) szacunkowa liczba pełnych terapii preparatem Tysabri w 2015 roku wyniosła 229.

2.6. Prognoza zużycia leków

Prognozę zużycia leków przeprowadzono przy uwzględnieniu dotychczasowej sprzedaży tych leków w Polsce i przy założeniu, że w kolejnych latach wzrost sprzedaży będzie na średnim poziomie z innych państw europejskich. Ze względu na stosunkowo krótki okres refundacji natalizumabu i fingolimodu w Polsce, prognoza na podstawie dotychczasowego trendu sprzedaży wynikającego z polskich danych wydaje się być zaniżona (por. Tabela 9). Uwzględnienie w obliczeniach prognozy przeprowadzonej na podstawie danych z innych państw europejskich jest zatem podejściem konserwatywnym.

Tabela 9.
Porównanie średniorocznego przyrostu liczby pacjentów leczonych na SM w Polsce i innych państwach europejskich

Parametr	Średnia z innych państw europejskich	Polska
Średni roczny przyrost liczby pacjentów z SM na 1 mln mieszkańców	■	■
Średni roczny przyrost liczby pacjentów leczonych NAT i FNG na 1 mln mieszkańców	■	■

Szczegółowe obliczenia przedstawiono w rozdziałach 12.4.1 i 12.4.2

Oszacowania liczby pacjentów leczonych poszczególnymi lekami immunomodulującymi dokonano w następujących krokach:

- Na podstawie danych z innych państw europejskich przeprowadzono prognozę sprzedaży rynku SM, przy założeniu, że średnioroczne tempo wzrostu liczby pacjentów w kolejnych latach w Polsce znajdzie się na poziomie średniej wartości średniorocznego przyrostu z innych uwzględnionych państw europejskich (z wykluczeniem państw, których PKB per capita jest ponad dwukrotnie wyższe niż w Polsce). Oszacowany w ten sposób średnioroczny wzrost liczby

leczonych pacjentów w Polsce wyniósł ■■■■ pacjentów na 1 mln mieszkańców, co oznacza wzrost o ■■■■ pacjentów rocznie

- Na podstawie danych z innych państw europejskich przeprowadzono prognozę łącznej sprzedaży natalizumabu i fingolimodu uwzględniając czas od rozpoczęcia refundacji pierwszego z tych leków (w analizowanych państwach pierwszym finansowanym lekiem był natalizumab). Średnioroczny wzrost łącznej sprzedaży natalizumabem i fingolimodem oszacowano analogicznie jak wzrost dla całego rynku SM. Oszacowany w ten sposób średnioroczny wzrost liczby pacjentów leczonych natalizumabem i fingolimodem w Polsce wyniósł ■■■■ pacjentów na 1 mln mieszkańców, co oznacza wzrost o ■■■■ pacjentów rocznie. Ze względu na obowiązujące w Polsce ograniczenie dotyczące braku możliwości terapii natalizumabem dla pacjentów, u których stwierdzono obecność przeciwciał anti-JCV, oszacowany współczynnik wzrostu został zredukowany o średnioroczną liczbę pacjentów z populacji RES z przeciwciałami anti-JCV, którzy zgodnie z aktualnymi kryteriami refundacyjnymi nie kwalifikują się do terapii NAT i FNG. Zmodyfikowany współczynnik wzrostu wyniósł ■■■■ na 1 mln mieszkańców.

W kolejnym etapie przeprowadzono prognozę dla scenariusza istniejącego oraz scenariusza nowego.

Scenariusz istniejący

Oszacowano zużycie leków immunomodulujących przy założeniu utrzymania obecnie obowiązujących programów lekowych, tj. uwzględniając administracyjne ograniczenie długości terapii natalizumabem i fingolimodem do 5 lat. Uwzględniono przy tym pacjentów rozpoczynających terapię w kolejnych miesiącach od rozpoczęcia finansowania fingolimodu i natalizumabu, tj. odpowiednio od stycznia i lipca 2013 roku, i założono, że od 2018 roku w kolejnych miesiącach odpowiednia liczba pacjentów będzie przerywać leczenie.

W celu określenia udziałów poszczególnych leków w ramach scenariusza istniejącego wykorzystano dane raportowane przez NFZ oraz dane uzyskane od Zamawiającego. Zgodnie z otrzymanymi danymi aktualnie leczonych natalizumabem w programie lekowym w populacji RES jest ■■■■ pacjentów. Zgodnie z danymi epidemiologicznymi rocznie diagnozowanych jest ■■■■ pacjentów z populacji RES z brakiem obecności przeciwciał anti-JCV. W konsekwencji od momentu rozpoczęcia finansowania natalizumabu, tj. od lipca 2013 roku zdiagnozowanych zostało ok. ■■■■ pacjentów w populacji RES potencjalnie kwalifikujących się do terapii NAT. Dane uzyskane od Zamawiającego wskazują, że udział natalizumabu w tej populacji wynosi ■■■■ (Tabela 10). W konsekwencji założono, że udział terapii NAT w tej populacji w kolejnych latach wyniesie ■■■■, natomiast pozostali pacjenci będą leczenia IFNB lub GA.

Tabela 10.
Udziały natalizumabu – populacja RES, pacjenci z brakiem obecności przeciwciał anti-JCV

Parametr	Wartość
Liczba pacjentów z populacji RES JCV- zdiagnozowanych w okresie 07.2013-09.2015	■■■■

Parametr	Wartość
Liczba pacjentów z populacji RES JCV- leczonych obecnie NAT	■
Udział NAT w populacji RES JCV-	■

W przypadku pacjentów z populacji SOT, u których nie stwierdzono obecności przeciwciał anti-JCV, założono, że udziały terapii NAT i FNG będą się utrzymywać na poziomie na poziomie oszacowanych udziałów wśród pacjentów z populacji SOT bez przeciwciał antiJCV w 2014 roku (Tabela 11, Tabela 12).

Tabela 11.
Oszacowanie liczby sprzedanych opakowań NAT w populacji RES

Parametr	Liczba (2014 rok)
Liczba pacjentów z populacji RES JCV- kontynuujących leczenie NAT	■
Liczba pacjentów rozpoczynających terapię NAT w populacji RES, JCV-	■
Liczba sprzedanych opakowań NAT	■

a) pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie w 2. połowie 2013 roku (por. rozdz. 12.2.6), z uwzględnieniem udziału NAT w populacji RES JCV- (■); b) pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie w 2014 roku (por. rozdz. 12.2.6), z uwzględnieniem udziału NAT w populacji RES JCV- (■); c) przy założeniu równomiernego kwalifikowania do leczenia nowozdiagnozowanych pacjentów, udziału NAT oraz przerywania leczenia (por. rozdz. 12.3)

Tabela 12.
Udziały natalizumabu i fingolimodu – populacja SOT, pacjenci z brakiem obecności przeciwciał anti-JCV

Kategoria	Liczebność (2014)	Źródło
Liczba sprzedanych opakowań NAT	1 794	Dane NFZ (Tabela 46)
Liczba sprzedanych opakowań NAT (populacja RES)	256	Tabela 11
Liczba sprzedanych opakowań NAT (populacja SOT)	1 538	Różnica powyższych wartości
Liczba sprzedanych opakowań FNG (populacja SOT)	3 411	Dane NFZ (Tabela 46)
Łączna liczba sprzedanych opakowań - populacja SOT	4 949	Suma liczby sprzedanych opakowań w populacji SOT dla FNG i NAT z wierszy powyżej.
Łączna liczba sprzedanych opakowań - populacja SOT (JCV+)	■	■
Liczba sprzedanych opakowań FNG (JCV+)	■	Wartość równa łącznej liczbie sprzedanych opakowań w populacji SOT JCV+; w populacji tej NAT nie jest obecnie finansowany
Liczba sprzedanych opakowań FNG (JCV-)	■	■
Liczba sprzedanych opakowań NAT – populacja SOT (JCV-)	1 538 (82%)	Wartość obliczona powyżej
Liczba sprzedanych opakowań FNG – populacja SOT (JCV-)	337 (18%)	Wartość obliczona powyżej, równa całkowitej liczbie sprzedanych opakowań NAT w populacji SOT

Ze względu na brak alternatywnych opcji leczenia założono, że wszyscy pacjenci, u których stwierdzono obecność przeciwciał anti-JCV będą leczeni IFNB/GA (populacja RES) lub FNG (populacja SOT).

Podsumowanie udziałów przyjętych w scenariuszu istniejącym przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 13).

Tabela 13.
Udziały terapii wśród nowozdiagnozowanych pacjentów – scenariusz istniejący – podsumowanie

Lek	RES JCV-	RES JCV+	SOT JCV-	SOT JCV+
IFNB/GA	■	100%	0%	0%
NAT	■	0%	82%	0%
FNG	■	0%	18%	100%

W poniższej tabeli zestawiono liczbę rocznych kursów terapii finansowanych przez NFZ (Tabela 14).

Tabela 14.
Prognozowana sprzedaż leków immunomodulujących – scenariusz istniejący

Lek	Kategoria	2015	2016	2017	2018	2019	2020
NAT	Liczba pacjentów – refundacja	296	464	632	731	817	923
	Liczba opakowań	319	501	682	789	882	996
	Liczba rocznych terapii	230	384	551	700	783	886
FNG	Liczba pacjentów – refundacja	562	882	1202	1416	1635	1853
	Liczba opakowań	607	952	1297	1528	1764	2000
	Liczba rocznych terapii	430	730	1 048	1 314	1 544	1 764
IFNB	Liczba pacjentów	7 285	8 325	9 365	10 405	11 445	12 486
	Liczba rocznych terapii	6 518	7 547	8 547	9 548	10 548	11 548
GA	Liczba pacjentów	1 273	1 455	1 636	1 818	2 000	2 182
	Liczba rocznych terapii	1 139	1 319	1 493	1 668	1 843	2 018

Szczegółowe obliczenia przedstawiono w aneksie (rozdz. 12.4).

Scenariusz nowy

Warianty rozważane w ramach scenariusza nowego przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 15).

Tabela 15.
Warianty w scenariuszu nowym

Wariant	Zniesienie ograniczenia dotyczącego braku obecności przeciwciał anti-JCV	Zniesienie administracyjnego ograniczenia czasu trwania leczenia NAT	Zniesienie administracyjnego ograniczenia czasu trwania leczenia FNG	Finansowanie FNG w populacji RES
Wariant podstawowy	TAK	TAK	NIE	NIE
Analiza wrażliwości – wariant A1	TAK	NIE	NIE	NIE
Analiza wrażliwości – wariant A2	TAK	TAK	TAK	NIE
Analiza wrażliwości – wariant A3	NIE	TAK	NIE	NIE
Analiza wrażliwości – wariant A4	TAK	TAK	NIE	TAK

Oszacowano zużycie leków immunomodulujących przy założeniu rozszerzenia kryteriów włączenia do terapii natalizumabem o pacjentów, u których stwierdzono obecność przeciwciał anti-JCV oraz przy założeniu zniesienia administracyjnego ograniczenia długości terapii natalizumabem (oraz w analizie wrażliwości fingolimodem).

W populacji SOT, u pacjentów bez obecności przeciwciał anti-JCV, we wszystkich wariantach założono, że udziały poszczególnych terapii utrzymają się na obecnym poziomie (por. Tabela 11, Tabela 12).

W populacji RES, u pacjentów bez obecności przeciwciał anti-JCV, w wariantach podstawowym oraz wariantach A1-A3 założono, że udziały poszczególnych terapii utrzymają się na obecnym poziomie (Tabela 10). W wariantach, w których uwzględniono finansowanie FNG w populacji RES (wariant A4) założono, że rozszerzenie finansowania terapii FNG spowoduje wzrost udziału terapii NAT i FNG do [REDACTED]. Rozszerzenie wskazań dla finansowania FNG powinno przełożyć się na zwiększenie wartości kontraktów na program lekowy B.46 i w konsekwencji na zwiększenie liczby pacjentów leczonych. Założono, że podział populacji RES JCV- pomiędzy terapie NAT i FNG będzie na podobnym poziomie jak obecne udziały tych terapii w populacji SOT JCV-, tj. 82% pacjentów leczonych NAT i 18% pacjentów leczonych FNG (Tabela 16).

Tabela 16.
Udziały terapii – populacja RES JCV-, wariant A4

Lek	Wartość
IFNB/GA	[REDACTED]
NAT	[REDACTED]
FNG	[REDACTED]

W populacji SOT, u pacjentów z przeciwciałami anti-JCV w wariantach, w których uwzględniono finansowanie NAT w tej populacji przyjęto, że udział NAT wyniesie [REDACTED]. Przyjęty stosunkowo niski odsetek można uznać za założenie konserwatywne jako, że terapia NAT jest tańsza niż terapia FNG (por. rozdz. 2.7). W wariantach, w których nie uwzględniono finansowania NAT u pacjentów z przeciwciałami anti-JCV założono, że wszyscy pacjenci będą leczeni FNG.

[REDACTED]

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie przyjętych udziałów zależnie od wariantu analizy (Tabela 17).

Tabela 17.
Udziały terapii wśród nowozdiagnozowanych pacjentów – scenariusz nowy – podsumowanie

Lek	RES JCV-	RES JCV+	SOT JCV-	SOT JCV+
Wariant podstawowy, A1, A2				
IFNB/GA	[REDACTED]	[REDACTED]	0%	[REDACTED]
NAT	[REDACTED]	[REDACTED]	82%	[REDACTED]
FNG	[REDACTED]	[REDACTED]	18%	[REDACTED]
Wariant A3				
IFNB/GA	[REDACTED]	100%	0%	0%
NAT	[REDACTED]	0%	82%	0%
FNG	[REDACTED]	0%	18%	100%
Wariant A4				
IFNB/GA	[REDACTED]	[REDACTED]	0%	[REDACTED]

Lek	RES JCV-	RES JCV+	SOT JCV-	SOT JCV+
NAT	■	■	82%	■
FNG	■	■	18%	■

W kolejnej tabeli zestawiono liczbę rocznych kursów terapii finansowanych przez NFZ w wariantach podstawowym (Tabela 18).

Tabela 18.
Prognozowana sprzedaż natalizumabu i fingolimodu

Lek	Kategoria	2015	2016	2017	2018	2019	2020
NAT	Liczba pacjentów – refundacja	296	487	677	867	1 057	1 246
	Liczba opakowań	319	525	731	936	1 141	1 345
	Liczba rocznych terapii	230	396	586	775	963	1 151
FNG	Liczba pacjentów – refundacja	562	865	1 169	1 366	1 569	1 771
	Liczba opakowań	607	934	1 261	1 474	1 693	1 911
	Liczba rocznych terapii	430	721	1 022	1 272	1 486	1 690
IFNB	Liczba pacjentów	7 285	8 320	9 355	10 391	11 427	12 463
	Liczba rocznych terapii	6 518	7 544	8 540	9 536	10 532	11 528
GA	Liczba pacjentów	1 273	1 454	1 635	1 816	1 997	2 178
	Liczba rocznych terapii	1 139	1 318	1 492	1 666	1 840	2 014

Szczegółowe obliczenia oraz oszacowania dla wariantów uwzględnionych w analizie wrażliwości przedstawiono w aneksie (rozdz. 12.4).

2.7. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne.

Główne wyniki uwzględnione w analizie dotyczą wydatków związanych bezpośrednio z terapią w ramach programów leczenia stwardnienia rozsianego. W obliczeniach uwzględnione zostały następujące kategorie:

- koszty leków,
- koszty diagnostyki i podania leków.

Dodatkowo w analizie uwzględnione zostały wydatki wynikające z niepełnosprawności, wystąpienia rzutów lub PML, wyznaczone z zastosowaniem modelu dla analizy CUA.

Leki

Jedno opakowanie produktu Tysabri zawiera jedną fiolkę z 15 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. W każdym ml znajduje się 20 mg substancji czynnej. Jedno opakowanie (jedna fiołka) wystarcza na 4-tygodniową terapię. Cena natalizumabu określona została zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 26 września 2015 roku [3]) i wynosi 5 896,11 zł za opakowanie. Urzędowa cena zbytu wynosi 6 367,80 zł (uwzględnia 8% VAT). Cena hurtowa przy uwzględnieniu 5% marży hurtowej wynosi 6 686,19 zł – Tabela 19.

Tabela 19.
Proponowana cena natalizumabu

Nazwa handlowa	Substancja czynna	Dawka	Opakowanie	Cena zbytu netto	Cena hurtowa ^a
Tysabri	Natalizumab	300 mg	1 fiołka a 15 ml	5 896,11 zł	6 686,19 zł

a) VAT = 8%; marża hurtowa = 5%

Ceny jednostkowe pozostałych aktualnie refundowanych substancji ustalono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z 26 sierpnia 2015 roku obowiązującego od 1 września 2015 roku [3] (Tabela 20). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono ceny leków na podstawie danych NFZ dotyczących wielkości sprzedaży tych leków w okresie od stycznia do czerwca 2015 roku [33].

Tabela 20.
Koszty leków immunomodulujących

Substancja	Preparat	Obwieszczenie MZ	Dane NFZ
Fingolimodum	Gilenya 28 x 0,5 mg	7 711,20 zł	6 247,11 zł
Glatirameri acetat	Copaxone 28 x 20 mg	3 969,00 zł	2 498,08 zł
Interferonum beta 1a 4 x 30 mcg	Avonex 4 amp.-strz.	3 572,10 zł	2 502,82 zł
	Avonex 4 wstrz.	3 572,10 zł	2 521,42 zł
Interferonum beta 1a 12 x 44 mcg	Rebif 44 4 wkł.a 1,5 ml	4 288,59 zł	2 561,52 zł
	Rebif 44 12 amp.-strz. a 0,5 ml	4 205,24 zł	2 567,78 zł
Interferonum beta 1b 15 x 300 mcg	Betaferon 15 x 300 mcg	3 210,35 zł	2 029,34 zł
	Extavia 15 x 300 mcg	3 005,10 zł	1 892,45 zł

Koszty rocznej terapii obliczono przy założeniu 365,25 dni w roku, dawkowania z ChPL oraz 100% compliance. Założenie to może być uzasadnione faktem, że w przypadku programu lekowego B.46 pominięcie dwóch kolejnych dawek leku skutkuje wyłączeniem z programu. W przypadku dostępności kilku preparatów z tą samą substancją wyznaczono średni koszt ważony udziałami w rynku. Zestawienie

rocznych kosztów zawiera kolejna tabela (Tabela 21), szczegółowe obliczenia znajdują się w dołączonym pliku Excel.

Tabela 21.
Roczne koszty terapii

Substancja	Obwieszczenie MZ – analiza podstawowa	Dane NFZ – analiza wrażliwości
IFNB	43 230,01 zł	28 011,93 zł
GA	51 774,19 zł	32 586,53 zł
FNG	100 589,85 zł	81 491,38 zł
██████████	██████████	
██████████	██████████	

Diagnostyka i podanie leków

Diagnostyka pacjentów leczonych w ramach programu lekowego rozliczana jest na podstawie rocznej opłaty ryczałtowej (Tabela 22) [34, 35].

Tabela 22.
Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego

Świadczenia	Wycena punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Roczny ryczałt za diagnostykę
Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego			
Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego	24	52	1 248 zł

W obliczeniach uwzględniono ponadto koszty związane z podawaniem leku. Przyjęto, że wszystkie aktualnie dostępne preparaty wydawane lub podawane są pacjentom w ramach porady ambulatoryjnej i że w ramach jednej porady pacjent otrzymuje jedno opakowanie leku.

Tabela 23.
Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Roczny ryczałt za diagnostykę
5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2 ^a	52	104 zł

a) wycena zgodna z aktualnym zarządzeniem Prezesa NFZ [34, 35].

Pozostałe koszty terapii

W analizie uwzględniono niezwiązane bezpośrednio z leczeniem w programie koszty leczenia pacjentów z SM – koszty rzutów, koszty wynikające z niesprawności pacjentów oraz związane z ewentualnymi epizodami PML. Koszty te obliczone zostały w analizie ekonomicznej (w rozdz. 17.5) [36].

Model wykorzystany w analizie ekonomicznej nie obejmuje kosztów terapii pacjentów spoza grup SOT i RES, w związku z czym nie było możliwe wyznaczenie w oparciu o tę aplikację odpowiednich kosztów dla pacjentów spoza grup RES i SOT (np. pacjenci skutecznie leczeni GA lub IFNB). Założono upraszczająco, że koszty terapii tych pacjentów są identyczne z kosztami w populacji SOT (charakterystyka tej grupy wydaje się bliższa grupie SOT niż RES).

W ramach symulacji w modelu wygenerowane zostały wyniki dla horyzontu 5 lat przy założeniu 0% stopy dyskontowej dla kosztów. Dla obliczeń BIA wykorzystano wyłącznie wyniki kosztowe dla kategorii innych niż lek, podanie leku lub diagnostyka. Wyniki te podzielone zostały następnie przez 5 i przyjęto, że uzyskane wartości odpowiadają 1 pełnemu rokowi terapii określonym preparatem. Zestawienie wartości uzyskanych z analizy ekonomicznej przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 24).

Tabela 24.
Koszty terapii SM – średnia wartość na rok (koszty niezwiązane z programem)

Populacja	Interwencja	NFZ	NFZ + pacjenci
RES	NAT – JCV-	5 403 zł	5 591 zł
	NAT – JCV+	5 434 zł	5 629 zł
	IFNB	7 729 zł	7 983 zł
	GA	7 646 zł	7 902 zł
	FNG	7 072 zł	7 332 zł
SOT	NAT – JCV-	4 491 zł	4 668 zł
	NAT – JCV+	4 524 zł	4 709 zł
	IFNB	5 395 zł	5 598 zł
	GA	5 354 zł	5 560 zł
	FNG	5 071 zł	5 281 zł

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

2.9. Analiza wrażliwości

Dane uwzględnione w analizie wpływu na budżet mogą podlegać zmianom w zależności od różnych czynników i okoliczności, których nie sposób na obecnym etapie przewidzieć. Dynamicznie zmienia się system refundacji substancji stosowanych w programach lekowych a poziom wydatków NFZ regulowany jest zarówno dostępnymi publicznie aktami prawnymi, jak i niepublikowanymi umowami podziału ryzyka pomiędzy NFZ i producentami leków. Skala wydatków ze środków publicznych zależy również od dostępności świadczeń gwarantowanych. Podjęta w opracowaniu próba oceny zakresu niepewności uzyskiwanych wyników służy uzupełnieniu głównych rezultatów analizy o zakres zmienności wynikający z możliwych realizacji poszczególnych parametrów.

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika, dla alternatywnych założeń i wartości parametrów:

- Alternatywne warianty modyfikacji obecnie obowiązującego programu lekowego B.46
- Wariant uwzględniający możliwość rozpoczęcia terapii NAT po przerwaniu terapii FNG.
- Alternatywny wariant minimalny prognozy sprzedaży – przy założeniu, że historyczny trend dla całego rynku SM, jak i dla NAT oraz FNG, utrzyma się w kolejnych latach (tj. brak wzrostu wynikającego ze zwiększenia dostępności do terapii, zniesienia ograniczenia czasu leczenia, złagodzenia kryteriów kwalifikacji etc.).
- Założenie, że cała prognozowana sprzedaż natalizumabu i fingolimodu będzie odpowiadała sprzedaży refundowanej (w podstawowym scenariuszu założono, że jest to █████).
- Koszty leków.

3. WYNIKI

3.1. Scenariusz istniejący

3.1.1. Populacja i zużycie leków

Zużycie preparatów immunomodulujących w terapii stwardnienia rozsianego realizowanej w ramach programów lekowych oszacowano na od ok. 9 980 pełnych rocznych terapii w 2016 roku do ok. 16 216 pełnych rocznych terapii w 2020 roku. Zużycie natalizumabu w ramach programów lekowych oszacowano na od ok. 384 pełnych rocznych terapii w 2016 roku do ok. 886 pełnych rocznych terapii w 2020 roku. (Tabela 25).

Tabela 25.
Zużycie terapii immunomodulujących w programach leczenia SM – pacjentolat – scenariusz istniejący

Substancja	2016	2017	2018	2019	2020
Natalizumab	384	551	700	783	886
Fingolimod	730	1 048	1 314	1 544	1 764
Interferon beta	7 547	8 547	9 548	10 548	11 548
Octan glatirameru	1 319	1 493	1 668	1 843	2 018
Razem	9 980	11 640	13 230	14 718	16 216

Wydatki

Wyznaczone w analizie wydatki płatnika publicznego na terapie immunomodulujące stosowane u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w ramach programów lekowych wynoszą [redacted]. W tych kwotach wydatki na natalizumab oszacowano na odpowiednio [redacted]. Szczegółowe wyniki z podziałem na poszczególne leki, a także z uwzględnieniem kategorii kosztowych innych niż leki przedstawione zostało w tabelach poniżej (Tabela 26, Tabela 27).

Tabela 26.
Koszty terapii pacjentów w programie leczenia SM – scenariusz istniejący, ██████████ perspektywa NFZ

Substancja	2016	2017	2018	2019	2020
Natalizumab	████████	████████	████████	████████	████████
Fingolimod	73,4 mln zł	105,4 mln zł	132,2 mln zł	155,3 mln zł	177,5 mln zł
Interferon beta	326,3 mln zł	369,5 mln zł	412,7 mln zł	456,0 mln zł	499,2 mln zł
Octan glatirameru	68,3 mln zł	77,3 mln zł	86,4 mln zł	95,4 mln zł	104,5 mln zł
Razem – leki w programie	████████	████████	████████	████████	████████
Podanie leków	13,5 mln zł	15,8 mln zł	17,9 mln zł	20,0 mln zł	22,0 mln zł
Diagnostyka	12,5 mln zł	14,5 mln zł	16,5 mln zł	18,4 mln zł	20,2 mln zł
Inne koszty	53,6 mln zł	62,4 mln zł	70,9 mln zł	78,8 mln zł	86,8 mln zł
Razem	████████	████████	████████	████████	████████

Tabela 27.
Koszty terapii pacjentów w programie leczenia SM – scenariusz istniejący, ██████████ perspektywa NFZ + pacjent

Substancja	2016	2017	2018	2019	2020
Razem – leki w programie	████████	████████	████████	████████	████████
Podanie leków	13,5 mln zł	15,8 mln zł	17,9 mln zł	20,0 mln zł	22,0 mln zł
Diagnostyka	12,5 mln zł	14,5 mln zł	16,5 mln zł	18,4 mln zł	20,2 mln zł
Inne koszty	55,6 mln zł	64,8 mln zł	73,6 mln zł	81,8 mln zł	90,1 mln zł
Razem	████████	████████	████████	████████	████████

████████ Wydatki ██████████

Wyznaczone w analizie wydatki płatnika publicznego na terapie immunomodulujące stosowane u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w ramach programów lekowych wynoszą od 501,5 mln zł w 2016 roku do 858,4 mln zł w 2020 roku. W tych kwotach wydatki na natalizumab oszacowano na odpowiednio od 33,5 mln zł do 77,3 mln zł. Szczegółowe wyniki z podziałem na poszczególne leki, a także z uwzględnieniem kategorii kosztowych innych niż leki przedstawione zostało w tabelach poniżej (Tabela 28, Tabela 29).

Tabela 28.
Koszty terapii pacjentów w programie leczenia SM – scenariusz istniejący, [REDAKTOWANE] perspektywa NFZ

Substancja	2016	2017	2018	2019	2020
Natalizumab	33,5 mln zł	48,1 mln zł	61,1 mln zł	68,3 mln zł	77,3 mln zł
Fingolimod	73,4 mln zł	105,4 mln zł	132,2 mln zł	155,3 mln zł	177,5 mln zł
Interferon beta	326,3 mln zł	369,5 mln zł	412,7 mln zł	456,0 mln zł	499,2 mln zł
Octan glatirameru	68,3 mln zł	77,3 mln zł	86,4 mln zł	95,4 mln zł	104,5 mln zł
Razem – leki w programie	501,5 mln zł	600,3 mln zł	692,4 mln zł	775,0 mln zł	858,4 mln zł
Podanie leków	13,5 mln zł	15,8 mln zł	17,9 mln zł	20,0 mln zł	22,0 mln zł
Diagnostyka	12,5 mln zł	14,5 mln zł	16,5 mln zł	18,4 mln zł	20,2 mln zł
Inne koszty	53,6 mln zł	62,4 mln zł	70,9 mln zł	78,8 mln zł	86,8 mln zł
Razem	581,0 mln zł	693,0 mln zł	797,7 mln zł	892,2 mln zł	987,5 mln zł

Tabela 29.
Koszty terapii pacjentów w programie leczenia SM – scenariusz istniejący, [REDAKTOWANE], perspektywa NFZ + pacjent

Substancja	2016	2017	2018	2019	2020
Razem – leki w programie	501,5 mln zł	600,3 mln zł	692,4 mln zł	775,0 mln zł	858,4 mln zł
Podanie leków	13,5 mln zł	15,8 mln zł	17,9 mln zł	20,0 mln zł	22,0 mln zł
Diagnostyka	12,5 mln zł	14,5 mln zł	16,5 mln zł	18,4 mln zł	20,2 mln zł
Inne koszty	55,6 mln zł	64,8 mln zł	73,6 mln zł	81,8 mln zł	90,1 mln zł
Razem	583,0 mln zł	695,4 mln zł	800,4 mln zł	895,2 mln zł	990,8 mln zł

3.2. Scenariusz nowy

3.2.1. Populacja i zużycie leków

Zużycie preparatów immunomodulujących w terapii stwardnienia rozsianego realizowanej w ramach programów lekowych oszacowano na od ok. 9 980 pełnych rocznych terapii w 2016 roku do ok. 16 383 pełnych rocznych terapii w 2020 roku. Zużycie natalizumabu w ramach programów lekowych oszacowano na od ok. 396 pełnych rocznych terapii w 2016 roku do ok. 1 151 pełnych rocznych terapii w 2020 roku. (Tabela 30).

Tabela 30.
Zużycie terapii immunomodulujących w programach leczenia SM – pacjentolat – scenariusz nowy

Substancja	2016	2017	2018	2019	2020
Natalizumab	396	586	775	963	1 151
Fingolimod	721	1 022	1 272	1 486	1 690
Interferon beta	7 544	8 540	9 536	10 532	11 528
Octan glatirameru	1 318	1 492	1 666	1 840	2 014
Razem	9 980	11 640	13 248	14 821	16 383

Wydatki

Wyznaczone w analizie wydatki płatnika publicznego na terapie immunomodulujące stosowane u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w ramach programów lekowych wynoszą [redacted]. W tych kwotach wydatki na natalizumab oszacowano na odpowiednio [redacted]. Szczegółowe wyniki z podziałem na poszczególne leki, a także z uwzględnieniem kategorii kosztowych innych niż leki przedstawione zostało w tabelach poniżej (Tabela 31, Tabela 32).

Tabela 31.
Koszty terapii pacjentów w programie leczenia SM – scenariusz nowy, [redacted] perspektywa NFZ

Substancja	2016	2017	2018	2019	2020
Natalizumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Fingolimod	72,5 mln zł	102,8 mln zł	127,9 mln zł	149,5 mln zł	170,0 mln zł
Interferon beta	326,1 mln zł	369,2 mln zł	412,2 mln zł	455,3 mln zł	498,4 mln zł
Octan glatirameru	68,2 mln zł	77,3 mln zł	86,3 mln zł	95,3 mln zł	104,3 mln zł
Razem – leki w programie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Podanie leków	13,5 mln zł	15,8 mln zł	18,0 mln zł	20,1 mln zł	22,2 mln zł
Diagnostyka	12,5 mln zł	14,5 mln zł	16,5 mln zł	18,5 mln zł	20,4 mln zł
Inne koszty	53,6 mln zł	62,4 mln zł	71,0 mln zł	79,4 mln zł	87,8 mln zł
Razem	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 32.
Koszty terapii pacjentów w programie leczenia SM – scenariusz nowy, ██████████, perspektywa NFZ+pacjent

Substancja	2016	2017	2018	2019	2020
Razem – leki w programie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Podanie leków	13,5 mln zł	15,8 mln zł	18,0 mln zł	20,1 mln zł	22,2 mln zł
Diagnostyka	12,5 mln zł	14,5 mln zł	16,5 mln zł	18,5 mln zł	20,4 mln zł
Inne koszty	55,6 mln zł	64,8 mln zł	73,7 mln zł	82,4 mln zł	91,1 mln zł
Razem	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

██████████ Wydatki ██████████

Wyznaczone w analizie wydatki płatnika publicznego na terapie immunomodulujące stosowane u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w ramach programów lekowych wynoszą od 501,5 mln zł w 2016 roku do 873,0 mln zł w 2020 roku. W tych kwotach wydatki na natalizumab oszacowano na odpowiednio od 34,6 mln zł do 100,4 mln zł. Szczegółowe wyniki z podziałem na poszczególne leki, a także z uwzględnieniem kategorii kosztowych innych niż leki przedstawione zostało w tabelach poniżej (Tabela 33, Tabela 34).

Tabela 33.
Koszty terapii pacjentów w programie leczenia SM – scenariusz nowy, ██████████, perspektywa NFZ

Substancja	2016	2017	2018	2019	2020
Natalizumab	34,6 mln zł	51,1 mln zł	67,6 mln zł	84,0 mln zł	100,4 mln zł
Fingolimod	72,5 mln zł	102,8 mln zł	127,9 mln zł	149,5 mln zł	170,0 mln zł
Interferon beta	326,1 mln zł	369,2 mln zł	412,2 mln zł	455,3 mln zł	498,4 mln zł
Octan glatirameru	68,2 mln zł	77,3 mln zł	86,3 mln zł	95,3 mln zł	104,3 mln zł
Razem – leki w programie	501,5 mln zł	600,4 mln zł	694,0 mln zł	784,1 mln zł	873,0 mln zł
Podanie leków	13,5 mln zł	15,8 mln zł	18,0 mln zł	20,1 mln zł	22,2 mln zł
Diagnostyka	12,5 mln zł	14,5 mln zł	16,5 mln zł	18,5 mln zł	20,4 mln zł
Inne koszty	53,6 mln zł	62,4 mln zł	71,0 mln zł	79,4 mln zł	87,8 mln zł
Razem	581,0 mln zł	693,1 mln zł	799,5 mln zł	902,1 mln zł	1 003,5 mln zł

Tabela 34.
Koszty terapii pacjentów w programie leczenia SM – scenariusz nowy, [REDAKTOWANE] perspektywa NFZ+pacjent

Substancja	2016	2017	2018	2019	2020
Razem – leki w programie	501,5 mln zł	600,4 mln zł	694,0 mln zł	784,1 mln zł	873,0 mln zł
Podanie leków	13,5 mln zł	15,8 mln zł	18,0 mln zł	20,1 mln zł	22,2 mln zł
Diagnostyka	12,5 mln zł	14,5 mln zł	16,5 mln zł	18,5 mln zł	20,4 mln zł
Inne koszty	55,6 mln zł	64,8 mln zł	73,7 mln zł	82,4 mln zł	91,1 mln zł
Razem	583,1 mln zł	695,5 mln zł	802,2 mln zł	905,1 mln zł	1 006,8 mln zł

3.3. Wydatki inkrementalne

[REDAKTOWANE] Wariant [REDAKTOWANE]

W latach 2016-2017 oszacowany spadek wydatków na leki wyniósł od [REDAKTOWANE]. W latach 2018-2020 wzrost wydatków na leki oszacowano na [REDAKTOWANE]. Koszt ten jest jednakowy w obu rozważanych perspektywach (NFZ i NFZ + pacjenci).

Całkowity spadek wydatków z perspektywy NFZ w latach 2016-2017 (wydatki na leki, diagnostykę i podanie oraz pozostałe koszty terapii SM) oszacowano na od [REDAKTOWANE]. Całkowity wzrost wydatków z perspektywy NFZ w latach 2018-2020 oszacowano na od [REDAKTOWANE]. Analogiczne wartości z perspektywy poszerzonej są nieznacznie wyższe i wynoszą od [REDAKTOWANE] (Tabela 35, Tabela 36).

Tabela 35.
Koszty inkrementalne terapii pacjentów w programie leczenia SM – [REDAKTOWANE] perspektywa NFZ

Substancja	2016	2017	2018	2019	2020
Natalizumab	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Fingolimod	-0,9 mln zł	-2,6 mln zł	-4,2 mln zł	-5,8 mln zł	-7,5 mln zł
Interferon beta	-0,1 mln zł	-0,3 mln zł	-0,5 mln zł	-0,7 mln zł	-0,9 mln zł
Octan glatirameru	0,0 mln zł	-0,1 mln zł	-0,1 mln zł	-0,1 mln zł	-0,2 mln zł
Razem – leki w programie	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Podanie leków	0,0 mln zł	0,0 mln zł	0,0 mln zł	0,1 mln zł	0,2 mln zł
Diagnostyka	0,0 mln zł	0,0 mln zł	0,0 mln zł	0,1 mln zł	0,2 mln zł
Inne koszty	0,0 mln zł	0,0 mln zł	0,1 mln zł	0,6 mln zł	0,9 mln zł
Razem	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Tabela 36.
Koszty inkrementalne terapii pacjentów w programie leczenia SM – ██████████ perspektywa NFZ + pacjent

Substancja	2016	2017	2018	2019	2020
Razem – leki w programie	████████	████████	████████	████████	████████
Podanie leków	0,0 mln zł	0,0 mln zł	0,0 mln zł	0,1 mln zł	0,2 mln zł
Diagnostyka	0,0 mln zł	0,0 mln zł	0,0 mln zł	0,1 mln zł	0,2 mln zł
Inne koszty	0,0 mln zł	0,0 mln zł	0,1 mln zł	0,6 mln zł	1,0 mln zł
Razem	████████	████████	████████	████████	████████

3.3.2. Wariant ██████████

Wzrost wydatków na leki oszacowano na od 0,0 mln zł w 2016 roku do 14,6 mln zł w 2020 roku. Koszt ten jest jednakowy w obu rozważanych perspektywach (NFZ i NFZ + pacjenci).

Całkowity wzrost wydatków z perspektywy NFZ (wydatki na leki, diagnostykę i podanie o raz pozostałe koszty terapii SM) oszacowano na od 0,0 mln zł w 2016 roku do 16,0 mln zł w 2020 roku. Wzrost wydatków z perspektywy poszerzonej oszacowano na takim samym poziomie (Tabela 37, Tabela 38).

Tabela 37.
Koszty inkrementalne terapii pacjentów w programie leczenia SM – ██████████ perspektywa NFZ

Substancja	2016	2017	2018	2019	2020
Natalizumab	1,1 mln zł	3,0 mln zł	6,5 mln zł	15,8 mln zł	23,1 mln zł
Fingolimod	-0,9 mln zł	-2,6 mln zł	-4,2 mln zł	-5,8 mln zł	-7,5 mln zł
Interferon beta	-0,1 mln zł	-0,3 mln zł	-0,5 mln zł	-0,7 mln zł	-0,9 mln zł
Octan glatirameru	0,0 mln zł	-0,1 mln zł	-0,1 mln zł	-0,1 mln zł	-0,2 mln zł
Razem – leki w programie	0,0 mln zł	0,1 mln zł	1,7 mln zł	9,1 mln zł	14,6 mln zł
Podanie leków	0,0 mln zł	0,0 mln zł	0,0 mln zł	0,1 mln zł	0,2 mln zł
Diagnostyka	0,0 mln zł	0,0 mln zł	0,0 mln zł	0,1 mln zł	0,2 mln zł
Inne koszty	0,0 mln zł	0,0 mln zł	0,1 mln zł	0,6 mln zł	0,9 mln zł
Razem	0,0 mln zł	0,1 mln zł	1,8 mln zł	9,9 mln zł	16,0 mln zł

Tabela 38.
Koszty inkrementalne terapii pacjentów w programie leczenia SM – ██████████ perspektywa NFZ + pacjent

Substancja	2016	2017	2018	2019	2020
Razem – leki w programie	0,0 mln zł	0,1 mln zł	1,7 mln zł	9,1 mln zł	14,6 mln zł
Podanie leków	0,0 mln zł	0,0 mln zł	0,0 mln zł	0,1 mln zł	0,2 mln zł
Diagnostyka	0,0 mln zł	0,0 mln zł	0,0 mln zł	0,1 mln zł	0,2 mln zł
Inne koszty	0,0 mln zł	0,0 mln zł	0,1 mln zł	0,6 mln zł	1,0 mln zł
Razem	0,0 mln zł	0,1 mln zł	1,8 mln zł	9,9 mln zł	16,0 mln zł

4. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Zestawienie parametrów podlegających zmianom w jednokierunkowej analizie wrażliwości przedstawione zostało w tabeli poniżej (Tabela 39). Ustawienia, które należy wprowadzić w arkuszu obliczeniowym w celu uwzględnienia odpowiednich wariantów przedstawiono w następnym tabeli (Tabela 40). Wyniki dla poszczególnych wariantów obliczeń przedstawiono w kolejnych tabelach (Tabela 41, Tabela 42).

Tabela 39.
Opis wariantów analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Opis wariantu analizy wrażliwości
Analiza podstawowa	Wariant A0	Prognoza w oparciu o dane z innych państw europejskich
Modyfikacje programu lekowego B.46	Wariant A1	Wariant nieuwzględniający zniesienia administracyjnego ograniczenia czasu trwania leczenia NAT
	Wariant A2	Wariant uwzględniający zniesienia administracyjnego ograniczenia czasu trwania leczenia dla FNG
	Wariant A3	Wariant nieuwzględniający rozszerzenia kryteriów refundacyjnych dla NAT o pacjentów, u których stwierdzono obecność przeciwciał anti-JCV.
	Wariant A4	Wariant uwzględniający finansowanie FNG w populacji RES
Możliwość rozpoczęcia terapii NAT po zakończeniu terapii FNG	Wariant B1	Po zakończeniu terapii FNG pacjenci rozpoczynają terapię NAT
Prognoza zużycia terapii immunomodulujących	Wariant C1	Wariant alternatywny prognozy – prognoza w oparciu o dotychczasowy trend sprzedaży w Polsce: <ul style="list-style-type: none"> wzrost sprzedaży dla IFN i GA jak w latach 2011-2014, wzrost sprzedaży dla NAT i FNG jak w latach 2013-2014.
Udział sprzedaży refundowanej w całkowitej sprzedaży NAT i FNG	Wariant D1	Cała prognozowana sprzedaż natalizumabu i fingolimodu odpowiada sprzedaży refundowanej
Koszty leków	Wariant E1	Koszty leków na podstawie danych NFZ

Tabela 40.
Analiza wrażliwości – ustawienia modelu


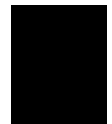
Parametr	Wartość	Uzasadnienie
Wariant C1		
Prognoza zużycia leków na SM	Użytkownika (regresja)	-
Średni roczny przyrost liczby pacjentów leczonych na SM		Rozdz. 2.6, 12.4
Średni roczny przyrost liczby pacjentów leczonych w PL B.46		Rozdz. 2.6, 12.4

Tabela 41.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości [mln zł], perspektywa NFZ – wydatki inkrementalne

Wariant	Kategoria	2016	2017	2018	2019	2020
		[REDACTED]				
A0	Wydatki na leki	0,0 mln zł	0,1 mln zł	1,7 mln zł	9,1 mln zł	14,6 mln zł
	w tym NAT	1,1 mln zł	3,0 mln zł	6,5 mln zł	15,8 mln zł	23,1 mln zł
	Całkowite wydatki	0,0 mln zł	0,1 mln zł	1,8 mln zł	9,9 mln zł	16,0 mln zł
A1	Wydatki na leki	0,0 mln zł	0,1 mln zł	0,1 mln zł	0,1 mln zł	0,1 mln zł
	w tym NAT	1,1 mln zł	3,0 mln zł	4,9 mln zł	6,8 mln zł	8,6 mln zł
	Całkowite wydatki	0,0 mln zł	0,1 mln zł	0,1 mln zł	0,1 mln zł	0,1 mln zł
A2	Wydatki na leki	0,0 mln zł	0,1 mln zł	6,9 mln zł	23,1 mln zł	38,5 mln zł
	w tym NAT	1,1 mln zł	3,0 mln zł	6,5 mln zł	15,8 mln zł	23,1 mln zł
	Całkowite wydatki	0,0 mln zł	0,1 mln zł	7,4 mln zł	25,0 mln zł	41,6 mln zł
A3	Wydatki na leki	0,0 mln zł	0,0 mln zł	1,6 mln zł	9,0 mln zł	14,5 mln zł
	w tym NAT	0,0 mln zł	0,0 mln zł	1,6 mln zł	9,0 mln zł	14,5 mln zł
	Całkowite wydatki	0,0 mln zł	0,0 mln zł	1,7 mln zł	9,8 mln zł	15,9 mln zł
A4	Wydatki na leki	0,7 mln zł	2,0 mln zł	4,8 mln zł	13,2 mln zł	19,8 mln zł
	w tym NAT	1,2 mln zł	3,3 mln zł	6,9 mln zł	16,3 mln zł	23,9 mln zł
	Całkowite wydatki	0,7 mln zł	2,0 mln zł	4,9 mln zł	14,0 mln zł	21,1 mln zł
B1	Wydatki na leki	0,0 mln zł	0,1 mln zł	6,2 mln zł	21,2 mln zł	35,3 mln zł
	w tym NAT	1,1 mln zł	3,0 mln zł	11,0 mln zł	27,9 mln zł	43,8 mln zł
	Całkowite wydatki	0,0 mln zł	0,1 mln zł	6,7 mln zł	23,2 mln zł	38,6 mln zł
C1	Wydatki na leki	0,1 mln zł	0,2 mln zł	1,9 mln zł	9,4 mln zł	15,0 mln zł
	w tym NAT	0,8 mln zł	2,1 mln zł	5,0 mln zł	13,7 mln zł	20,4 mln zł
	Całkowite wydatki	0,1 mln zł	0,2 mln zł	2,0 mln zł	10,2 mln zł	16,4 mln zł
D1	Wydatki na leki	0,0 mln zł	0,0 mln zł	1,8 mln zł	9,9 mln zł	15,2 mln zł
	w tym NAT	1,2 mln zł	3,3 mln zł	7,1 mln zł	17,3 mln zł	24,6 mln zł
	Całkowite wydatki	0,0 mln zł	0,0 mln zł	1,9 mln zł	10,9 mln zł	16,6 mln zł
E1	Wydatki na leki	0,2 mln zł	0,7 mln zł	2,7 mln zł	10,5 mln zł	16,4 mln zł
	w tym NAT	1,1 mln zł	3,0 mln zł	6,5 mln zł	15,8 mln zł	23,1 mln zł
	Całkowite wydatki	0,3 mln zł	0,7 mln zł	2,8 mln zł	11,3 mln zł	17,8 mln zł

Wariant	Kategoria	2016	2017	2018	2019	2020
████████████████████						
A0	Wydatki na leki	████████	████████	████████	████████	████████
	w tym NAT	████████	████████	████████	████████	████████
	Całkowite wydatki	████████	████████	████████	████████	████████
A1	Wydatki na leki	████████	████████	████████	████████	████████
	w tym NAT	████████	████████	████████	████████	████████
	Całkowite wydatki	████████	████████	████████	████████	████████
A2	Wydatki na leki	████████	████████	████████	████████	████████
	w tym NAT	████████	████████	████████	████████	████████
	Całkowite wydatki	████████	████████	████████	████████	████████
A3	Wydatki na leki	████████	████████	████████	████████	████████
	w tym NAT	████████	████████	████████	████████	████████
	Całkowite wydatki	████████	████████	████████	████████	████████
A4	Wydatki na leki	████████	████████	████████	████████	████████
	w tym NAT	████████	████████	████████	████████	████████
	Całkowite wydatki	████████	████████	████████	████████	████████
B1	Wydatki na leki	████████	████████	████████	████████	████████
	w tym NAT	████████	████████	████████	████████	████████
	Całkowite wydatki	████████	████████	████████	████████	████████
C1	Wydatki na leki	████████	████████	████████	████████	████████
	w tym NAT	████████	████████	████████	████████	████████
	Całkowite wydatki	████████	████████	████████	████████	████████
D1	Wydatki na leki	████████	████████	████████	████████	████████
	w tym NAT	████████	████████	████████	████████	████████
	Całkowite wydatki	████████	████████	████████	████████	████████
E1	Wydatki na leki	████████	████████	████████	████████	████████
	w tym NAT	████████	████████	████████	████████	████████
	Całkowite wydatki	████████	████████	████████	████████	████████

Tabela 42. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości [mln zł], perspektywa NFZ + pacjent – wydatki inkrementalne

Wariant	Kategoria	2016	2017	2018	2019	2020
████████████████████						
A0	Wydatki na leki	0,0 mln zł	0,1 mln zł	1,7 mln zł	9,1 mln zł	14,6 mln zł
	w tym NAT	1,1 mln zł	3,0 mln zł	6,5 mln zł	15,8 mln zł	23,1 mln zł
	Całkowite wydatki	0,0 mln zł	0,1 mln zł	1,8 mln zł	9,9 mln zł	16,0 mln zł

Wariant	Kategoria	2016	2017	2018	2019	2020
A1	Wydatki na leki	0,0 mln zł	0,1 mln zł	0,1 mln zł	0,1 mln zł	0,1 mln zł
	w tym NAT	1,1 mln zł	3,0 mln zł	4,9 mln zł	6,8 mln zł	8,6 mln zł
	Całkowite wydatki	0,0 mln zł	0,1 mln zł	0,1 mln zł	0,1 mln zł	0,1 mln zł
A2	Wydatki na leki	0,0 mln zł	0,1 mln zł	6,9 mln zł	23,1 mln zł	38,5 mln zł
	w tym NAT	1,1 mln zł	3,0 mln zł	6,5 mln zł	15,8 mln zł	23,1 mln zł
	Całkowite wydatki	0,0 mln zł	0,1 mln zł	7,4 mln zł	25,0 mln zł	41,7 mln zł
A3	Wydatki na leki	0,0 mln zł	0,0 mln zł	1,6 mln zł	9,0 mln zł	14,5 mln zł
	w tym NAT	0,0 mln zł	0,0 mln zł	1,6 mln zł	9,0 mln zł	14,5 mln zł
	Całkowite wydatki	0,0 mln zł	0,0 mln zł	1,7 mln zł	9,8 mln zł	15,9 mln zł
A4	Wydatki na leki	0,7 mln zł	2,0 mln zł	4,8 mln zł	13,2 mln zł	19,8 mln zł
	w tym NAT	1,2 mln zł	3,3 mln zł	6,9 mln zł	16,3 mln zł	23,9 mln zł
	Całkowite wydatki	0,7 mln zł	2,0 mln zł	4,9 mln zł	14,1 mln zł	21,1 mln zł
B1	Wydatki na leki	0,0 mln zł	0,1 mln zł	6,2 mln zł	21,2 mln zł	35,3 mln zł
	w tym NAT	1,1 mln zł	3,0 mln zł	11,0 mln zł	27,9 mln zł	43,8 mln zł
	Całkowite wydatki	0,0 mln zł	0,1 mln zł	6,8 mln zł	23,2 mln zł	38,6 mln zł
C1	Wydatki na leki	0,1 mln zł	0,2 mln zł	1,9 mln zł	9,4 mln zł	15,0 mln zł
	w tym NAT	0,8 mln zł	2,1 mln zł	5,0 mln zł	13,7 mln zł	20,4 mln zł
	Całkowite wydatki	0,1 mln zł	0,2 mln zł	2,0 mln zł	10,2 mln zł	16,4 mln zł
D1	Wydatki na leki	0,0 mln zł	0,0 mln zł	1,8 mln zł	9,9 mln zł	15,2 mln zł
	w tym NAT	1,2 mln zł	3,3 mln zł	7,1 mln zł	17,3 mln zł	24,6 mln zł
	Całkowite wydatki	0,0 mln zł	0,0 mln zł	1,9 mln zł	10,9 mln zł	16,6 mln zł
E1	Wydatki na leki	0,2 mln zł	0,7 mln zł	2,7 mln zł	10,5 mln zł	16,4 mln zł
	w tym NAT	1,1 mln zł	3,0 mln zł	6,5 mln zł	15,8 mln zł	23,1 mln zł
	Całkowite wydatki	0,3 mln zł	0,7 mln zł	2,8 mln zł	11,3 mln zł	17,8 mln zł

Wariant	Kategoria	2016	2017	2018	2019	2020
████████████████████						
A0	Wydatki na leki	████████	████████	████████	████████	████████
	w tym NAT	████████	████████	████████	████████	████████
	Całkowite wydatki	████████	████████	████████	████████	████████
A1	Wydatki na leki	████████	████████	████████	████████	████████
	w tym NAT	████████	████████	████████	████████	████████
	Całkowite wydatki	████████	████████	████████	████████	████████
A2	Wydatki na leki	████████	████████	████████	████████	████████
	w tym NAT	████████	████████	████████	████████	████████
	Całkowite wydatki	████████	████████	████████	████████	████████
A3	Wydatki na leki	████████	████████	████████	████████	████████
	w tym NAT	████████	████████	████████	████████	████████
	Całkowite wydatki	████████	████████	████████	████████	████████
A4	Wydatki na leki	████████	████████	████████	████████	████████
	w tym NAT	████████	████████	████████	████████	████████
	Całkowite wydatki	████████	████████	████████	████████	████████
B1	Wydatki na leki	████████	████████	████████	████████	████████
	w tym NAT	████████	████████	████████	████████	████████
	Całkowite wydatki	████████	████████	████████	████████	████████
C1	Wydatki na leki	████████	████████	████████	████████	████████
	w tym NAT	████████	████████	████████	████████	████████
	Całkowite wydatki	████████	████████	████████	████████	████████
D1	Wydatki na leki	████████	████████	████████	████████	████████
	w tym NAT	████████	████████	████████	████████	████████
	Całkowite wydatki	████████	████████	████████	████████	████████
E1	Wydatki na leki	████████	████████	████████	████████	████████
	w tym NAT	████████	████████	████████	████████	████████
	Całkowite wydatki	████████	████████	████████	████████	████████

W większości analizowanych wariantów wydatki inkrementalne były zbliżone do wydatków w wariancie podstawowym lub znacznie wyższe. Największy wpływ na wyniki ma uwzględnienie zniesienia administracyjnego czasu trwania terapii FNG – wzrost wydatków inkrementalnych w latach 2018-2020 o 160%-930% oraz nieuwzględnienie zniesienia administracyjnego czasu trwania terapii NAT – spadek wydatków inkrementalnych w latach 2018-2020 o niemal 100%, co wynika z faktu, że ograniczenie zmian w programie lekowym jedynie do finansowania NAT w populacji pacjentów z przeciwciałami anti-JCV dotyczy stosunkowo niewielkiej populacji).

5. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

5.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Zniesienie ograniczenia czasu trwania terapii w programie lekowym B.46 polegać będzie na modyfikacji istniejącego programu lekowego. Wydłużenie czasu leczenia w programie, przy zapewnieniu środków finansowych na odpowiednim poziomie, zwiększy liczbę pacjentów biorących udział w programie. Przyczyni się to do zwiększenia zapotrzebowania na pozostałe świadczenia realizowane w ramach programu – m.in. badania kontrolne związane z oceną skuteczności leczenia. W ujęciu wartościowym wzrost ten został oszacowany w ramach niniejszej analizy.

Na podstawie danych o efektywności leku można oczekiwać, że przedłużenie terapii u pacjentów odpowiadających na leczenie ponad 60 miesięcy zmniejszy częstość rzutów i pozwoli na redukcję progresji choroby i niepełnosprawności u pacjentów, którzy otrzymają tę terapię. Czynniki te powinny mieć korzystny wpływ na liczbę świadczeń realizowanych w związku z terapią stwardnienia rozsianego w kolejnych latach.

5.2. Aspekty etyczne i społeczne

W tabeli poniżej przedstawiona została ocena poszczególnych aspektów z zakresu etycznych i społecznych konsekwencji finansowania natalizumabu w analizowanym wskazaniu.

Tabela 43.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji polegającej na finansowaniu natalizumabu ze środków publicznych

Aspekt	Ocena
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	Ocena kosztów i efektywności leku różni się w podgrupach pacjentów SOT i RES.
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie zidentyfikowano.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Dostęp do programu lekowego może być zagrożony wyłącznie w przypadku niedostatecznego zakontraktowania świadczeń w programie.
Zaspakajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Usunięcia ograniczenia czasu leczenia w programie będzie stanowić ważny krok w celu zaspokojenia potrzeb pacjentów, dla których terapia z zastosowaniem natalizumabu przynosi korzyści. Przedłużenie czasu aktywnego leczenia pozwoli im na realizację w szerszym zakresie funkcji społecznych i wpłynie korzystnie na koszty z perspektywy społecznej. Funkcjonujące sztuczne ograniczenie dostępu do leczenia ma na celu wyłącznie ograniczenie wydatków płatnika publicznego i nie jest w żadnym zakresie podparte wiedzą medyczną.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem, wymagać będzie jednak zdefiniowania i zatwierdzenia określonego programu lekowego.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Korzystny wpływ na prawa pacjenta. Zgodnie z Ustawą o prawach pacjenta i Rzeczniku Prawa Pacjenta pacjent ma prawo do świadczeń zdrowotnych odpowiadających wymaganiom aktualnej wiedzy medycznej. Ograniczenie czasu leczenia do 5 lat jest administracyjnym przepisem nie mającym żadnego odzwierciedlenia w wytycznych leczenia i zaleceniach w tym zakresie. Należy wręcz ocenić, że ograniczanie czasu terapii w ten sposób łamie podstawowe prawa pacjenta.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Wprowadzenie tej metody terapeutycznej może zwiększyć satysfakcję pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej. Celem programu lekowego jest poprawa sprawności ruchowej, powstrzymanie postępu choroby i zapobieganie wystąpieniu lub pogłębieniu się inwalidztwa uniemożliwiającego czynne życie i pracę zawodową.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest umiarkowane i prawdopodobnie dotyczy jedynie pacjentów obawiających się ryzyka PML.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
Możliwość wywoływania lęku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych.	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie natalizumabu	Zbliżona do obecnie stosowanych metod, dodatkowo konieczne jest poinformowanie pacjentów o ryzyku PML, zwłaszcza w przypadku osób, u których wykryta zostanie obecność przeciwciał anti-JCV.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu natalizumabu	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.

6. PODSUMOWANIE

Zużycie leków

Liczba rocznych terapii SM (pacjentolata) w scenariuszu istniejącym określona została na poziomie od 9 980 w roku 2016 do 16 216 w roku 2020, z czego od ok. 384 do ok. 886 pacjentolat przypadać będzie na natalizumab. W scenariuszu nowym liczbę pacjentolat oszacowano na poziomie od 9 980 w 2016 roku do 16 383 w 2020 roku, z czego od ok. 396 do ok. 1 151 pacjentolat przypadać będzie na natalizumab.

Wydatki płatnika publicznego w scenariuszu istniejącym na terapię immunomodulującą w ramach programu leczenia stwardnienia rozsianego [REDACTED] oszacowano na [REDACTED]. Wydatki na leki immunomodulujące z perspektywy poszerzonej płatnika publicznego są identyczne.

Wydatki płatnika publicznego w scenariuszu nowym na terapię immunomodulującą w ramach programów leczenia stwardnienia rozsianego [REDACTED] oszacowano na 4 [REDACTED]. Wydatki na leki immunomodulujące z perspektywy poszerzonej płatnika publicznego są identyczne.

W latach 2016-2017 oszacowany spadek wydatków na leki w obu rozważanych perspektywach [REDACTED] wyniósł od [REDACTED]. W kolejnych latach wzrost wydatków na refundację w obu rozważanych perspektywach [REDACTED] oszacowano na [REDACTED].

Wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ [REDACTED] uwzględniające zmiany wydatków na świadczenia inne niż leki oszacowano na [REDACTED]. Z poszerzonej perspektywy płatnika oszacowane wydatki inkrementalne są nieznacznie wyższe i wynoszą [REDACTED].

Wydatki [REDACTED]

Wydatki płatnika publicznego w scenariuszu istniejącym na terapię immunomodulującą w ramach programu leczenia stwardnienia rozsianego [REDACTED] oszacowano na 501,5 mln zł w 2016 roku i 858,4 mln zł w 2020 roku. Wydatki na leki immunomodulujące z perspektywy poszerzonej płatnika publicznego są identyczne.

Wydatki płatnika publicznego w scenariuszu nowym na terapię immunomodulującą w ramach programów leczenia stwardnienia rozsianego [REDAKTOWANE] oszacowano na 501,5 mln zł w 2016 roku i 873,0 mln zł w 2020 roku. Wydatki na leki immunomodulujące z perspektywy poszerzonej płatnika publicznego są identyczne.

Wzrost wydatków na refundację w obu rozważanych perspektywach [REDAKTOWANE] oszacowano na od 0,0 mln zł w 2016 roku do 14,6 mln zł w 2020 roku.

Wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ [REDAKTOWANE] uwzględniające zmiany wydatków na świadczenia inne niż leki oszacowano na 0,0 mln zł w 2016 roku do 16,0 mln zł w 2020 roku. Wydatki inkrementalne z perspektywy poszerzonej płatnika publicznego są identyczne.

Analiza wrażliwości

W większości analizowanych wariantów wydatki inkrementalne były zbliżone do wydatków w wariantcie podstawowym lub znacznie wyższe. Największy wpływ na wyniki ma uwzględnienie zniesienia administracyjnego czasu trwania terapii FNG – wzrost wydatków inkrementalnych w latach 2018-2020 o 160%-930% oraz nieuwzględnienie zniesienia administracyjnego czasu trwania terapii NAT – spadek wydatków inkrementalnych w latach 2018-2020 o niemal 100%, co wynika z faktu, że ograniczenie zmian w programie lekowym jedynie do finansowania NAT w populacji pacjentów z przeciwciałami anti-JCV dotyczy stosunkowo niewielkiej populacji).

Wnioski

Wyniki analizy wskazują, że zniesienie ograniczenia czasu trwania terapii natalizumabem oraz finansowanie terapii u pacjentów z przeciwciałami anti-JCV spowoduje spadek wydatków płatnika publicznego w latach 2016-2017 i wzrost wydatków płatnika publicznego w kolejnych latach. Rezygnacja ze sztucznie ustanowionego limitu czasu leczenia pozwoli jednak na kontynuowanie terapii u pacjentów, którzy odnoszą z niej korzyści. Efektywne leczenie pozwoli zwiększyć sprawność ruchową pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i powstrzymać lub spowolnić postęp choroby i umożliwi chorym czynne życie i pracę zawodową. Przez zmniejszenie postępu niepełnosprawności pacjenci będą mogli realizować szerszy zakres funkcji społecznych. Umożliwienie aktywności zawodowej osobom ze stwardnieniem rozsianym lub ich bliskim, którzy w przypadku postępu niepełnosprawności musieliby ograniczyć swoją aktywność na rzecz opieki nad chorymi, zmniejszy ponadto koszty społeczne choroby. Ze względów etycznych i społecznych należy rozważyć zniesienie sztucznie ustanowionych ograniczeń w czasie trwania terapii.

7. OGRANICZENIA

- Oszacowania przedstawione w analizie wpływu na budżet zostały przeprowadzone w obecnej sytuacji rynkowej (październik 2015). Każda zmiana otoczenia mogąca wpłynąć na rynek leków na SM – w szczególności obejmowanie refundacją kolejnych leków, czy też rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla leków już finansowanych ze środków publicznych – może spowodować dezaktualizację przeprowadzonego prognoz. Im dłuższy horyzont czasowy analizy, tym trudniej z odpowiednią precyzją przewidzieć ewentualne zmiany, a tym samym tym większe jest ryzyko błędu systematycznego.
- Analiza przeprowadzona została w głównej mierze w oparciu o dane o zużyciu i wartości refundacji preparatów immunomodulujących stosowanych w terapii stwardnienia rozsianego w ramach terapeutycznych programów zdrowotnych i programów lekowych w latach 2003-2015 (dane do czerwca 2015 roku) oraz o dane sprzedażowe z innych państw europejskich. Prognoza sprzedaży leków immunomodulujących przeprowadzona została przy założeniu, że średni wzrost sprzedaży w kolejnych latach będzie równy średniemu wzrostowi sprzedaży w wybranych krajach europejskich w latach 2008-2013. Jest to ponad dwukrotnie wyższe tempo wzrostu niż dotychczas obserwowane w Polsce, jednak zwiększanie dostępności terapii SM w ramach programów lekowych powinno poprawić sytuację chorych i skutkować wyższą sprzedażą leków.
- Prognoza zużycia natalizumabu i fingolimodu przeprowadzona została w oparciu o dane z innych państw europejskich. Ze względu na stosunkowo krótki okres refundacji w Polsce (27 miesięcy), wiarygodność prognozowanego zużycia leków jedynie na podstawie dotychczasowej sprzedaży w dłuższym horyzoncie byłaby znacząco ograniczona. Zwiększenie dostępności terapii w ramach programów lekowych dla SM będzie prawdopodobnie skutkować wyższym niż dotychczasowe tempem wzrostu sprzedaży NAT i FNG. Ze względu na brak możliwości bezpośredniego przełożenia czynników wpływających na zmianę dynamiki sprzedaży preparatów na SM na wyniki liczbowe, prognoza na podstawie innych państw wydaje się najbardziej wiarygodnym podejściem. Różnice w dostępie do świadczeń między poszczególnymi krajami mogą jednak sprawiać, że rzeczywista sprzedaż będzie odbiegać od prognozowanej.
- W większości państw europejskich początki finansowania natalizumabu sięgają 2006-2008 roku, fingolimod natomiast finansowany jest od 2012-2013 roku. W Polsce finansowanie obu leków rozpoczęto niemal jednocześnie w 2013 roku (pół roku różnicy), co potencjalnie może skutkować inną dynamiką sprzedaży w Polsce w porównaniu z innymi państwami. Jednak ze względu na zbliżone wskazania rejestracyjne obydwu preparatów wydaje się, że aspekt ten nie powinien wpływać na sumaryczny udział pacjentów leczonych NAT i FNG w całkowitej sprzedaży leków immunomodulujących, a jedynie na udział terapii NAT i FNG w linii terapii, co w niniejszej analizie jest modelowane bez uwzględnienia danych europejskich.

- W scenariuszu istniejącym założono, że udziały poszczególnych terapii będą stałe i będą utrzymywać się na poziomie z 2014 roku. Czas trwania refundacji NAT i FNG jest zbyt krótki, aby wiarygodnie prognozować dynamikę udziałów w dłuższym horyzoncie czasowym.
- W przypadku rozszerzenia finansowania NAT o populację pacjentów z przeciwciałami anti-JCV założono, że udziały natalizumabu będą na poziomie ████████. Brak jest wiarygodnych danych pozwalających na precyzyjne określenie tych udziałów. Przyjęcie niskiego udziału NAT względem droższej terapii FNG w przypadku bardziej licznej populacji SOT i konsekwentne przyjęcie niskiego odsetka w populacji RES może być uznane za podejście konserwatywne.
- Prognoza przyszłego zużycia interferonu beta i octanu glatirameru została przeprowadzona w oparciu o założenie proporcjonalnego zużycia octanu glatirameru i interferonów beta w kolejnych latach. Przyjęto, że względne zużycie tych leków opisywane będzie proporcją właściwą dla roku 2014. Wyznaczenie kilkuletnich prognoz w oparciu o informacje o zużyciu tylko z jednego roku kalendarzowego obarczone jest znaczną niepewnością, jednak w kontekście dostępnych danych było to rozwiązanie najbardziej wiarygodne.
- W ramach analizy konieczne było przeprowadzenie prognozy z uwzględnieniem różnych miar wielkości sprzedaży – liczba pacjentów, pełnych kursów terapii (pacjentolat), liczba opakowań. Kompilacja tych miar wymagała proporcjonalnego przeliczania na podstawie historycznych zestawień dotyczących wielkości sprzedaży z różnych źródeł (dane sprzedażowe, dane NFZ, dane od Zamawiającego).
- Analizę w wariacie podstawowym przeprowadzono przy założeniu, że ceny urzędowe preparatów stosowanych w programach lekowych pozostaną na poziomie aktualnym we wrześniu 2015 roku. W rzeczywistości realne ceny leków zostaną mogą się zmieniać w czasie. Nie jest ponadto znana treść ewentualnych umów podziału ryzyka, trudno jest zatem ocenić, jaka będzie rzeczywista wartość refundacji dla poszczególnych preparatów.

8. DYSKUSJA

Populację docelową niniejszej analizy stanowili pacjenci spełniający kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego programu lekowego B.46 rozszerzoną o pacjentów, u których stwierdzono obecność przeciwciał anti-JCV. Terapia w ramach obecnie obowiązującego programu lekowego jest ograniczona do maksymalnie 60 miesięcy. Po tym czasie nawet ci pacjenci, u których leczenie powodowało poprawę stanu zdrowia, będą musieli zaprzestać terapii lub podjąć próbę samodzielnego finansowania leczenia. W ramach niniejszej analizy oszacowano wpływ na budżet płatnika decyzji o:

- zniesieniu limitu czasu leczenia w programie lekowym i umożliwienia pacjentom przedłużania czasu leczenia w programie tak długo, jak długo trwać będzie u nich odpowiedź na terapię,
- rozszerzeniu kryteriów włączenia do leczenia natalizumabem w ramach programu lekowego o pacjentów z przeciwciałami anti-JCV.

W ciągu poprzednich kilku lat obserwuje się stopniowe zwiększanie dostępności do leczenia stwardnienia rozsianego – od wydłużania maksymalnego czasu leczenia do całkowitego zniesienia tego ograniczenia w programie lekowym obejmującym interferony beta i octan glatirameru, refundację nowych leków (natalizumab, fingolimod), rozszerzanie wskazań refundacyjnych (octan glatirameru w pierwszej linii), łagodzenie kryteriów kwalifikacji do programu (obniżenie punktowego progu kwalifikacji). Zmiany takie wymuszają zwiększenie środków finansowych na realizację programów lekowych w związku z rosnącym zapotrzebowaniem na terapię. Część z tych zależności jest widoczna w dostępnych danych o sprzedaży leków, jednak niektóre zmiany wprowadzone na przestrzeni ostatnich kilku miesięcy nie mają jeszcze swojego odzwierciedlenia w danych. W analizie wzięto pod uwagę wszystkie przesłanki jakie mogą przyczynić się do bardziej dynamicznego niż dotychczas wzrostu rynku leków na stwardnienie rozsiane, tak aby przeprowadzone prognozy mogły w jaki najlepszym stopniu oddać prawdopodobny obraz przyszłych kilku lat. Niemniej jednak wpływ wymienionych czynników oraz innych aspektów (zwiększająca się świadomość lekarzy i pacjentów, zwiększenie liczby ośrodków spełniających kryteria NFZ dot. realizacji programów, starania o refundację nowych produktów przeznaczonych dla pacjentów z SM) na wielkość sprzedaży jest trudny do skwantyfikowania.

W niniejszej analizie prognozę sprzedaży preparatów stosowanych w ramach programów lekowych przeprowadzono na podstawie historycznych polskich danych o refundacji tych leków, a także bazując na trendach sprzedaży na innych rynkach europejskich. W analizie przyjęto założenie, że w związku z wcześniej opisanymi zmianami w dostępności do leczenia SM, sprzedaż leków w Polsce będzie się kształtować w ciągu najbliższych pięciu lat na poziomie średniej europejskiej. Założenie takie ma liczne ograniczenia: każde państwo posiada odmienną praktykę kliniczną, inny poziom dostępności terapii, indywidualną politykę lekową. Ponadto natalizumab w innych państwach europejskich finansowany był kilka lat przed wprowadzeniem na rynek fingolimodu (w Polsce fingolimod pierwszy uzyskał refundację, natalizumab – pół roku później), co również prawdopodobnie ma wpływ na kształtowanie się wielkości

sprzedaży w tych krajach. Niemniej jednak historia europejskich rynków terapii na SM wydaje się być najlepszym źródłem informacji o możliwych kierunkach rozwoju rynku polskiego.

Udziały terapii w poszczególnych grupach pacjentów określone zostały na podstawie danych NFZ oraz danych uzyskanych od Zamawiającego. Udziały terapii w populacji pacjentów z przeciwciałami anti-JCV w przypadku finansowania NAT w tej populacji są trudne do oszacowania. W populacji RES można się spodziewać, że ze względu na znacząco mniejszą liczbę ośrodków mających kontrakt na leczenie drugiej linii w porównaniu do liczby ośrodków prowadzących terapie w ramach pierwszej linii, lekarze będą stosować leczenie sekwencyjne, wybierając w pierwszej kolejności terapię IFNB lub GA. W populacji SOT JCV+ przyjęty odsetek pacjentów kwalifikowanych do terapii NAT może być zaniżony biorąc pod uwagę znacznie wyższy udział NAT w populacji SOT JCV-. Przyjęcie zaniżonego odsetka jest jednak podejściem konserwatywnym, ze względu na fakt, że terapia NAT jest tańsza niż terapia FNG..

W opracowaniu przyjęto, że zakres i poziom finansowania obecnie dostępnych technologii medycznych pozostanie niezmienny w analizowanym okresie. W rzeczywistości – dynamicznie zmieniające się warunki refundacji poszczególnych substancji mogą implikować w najbliższym okresie konieczność zmiany tych założeń. W celu uwzględnienia potencjalnych modyfikacji w programie lekowym B.46 uwzględniono kilka alternatywnych scenariuszy w ramach analizy wrażliwości, w tym scenariusze uwzględniające zniesienie administracyjnego ograniczenia czasu terapii dla FNG oraz finansowanie FNG w populacji RES.

Dnia 8. października 2012 roku Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych wydał opinię w sprawie prowadzenia leczenia immunomodulującego powyżej 60 miesięcy preparatem Gilenya (fingolimod) w ramach programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu leczenia pierwszego rzutu [37]. Według Prezesa AOTM nie istnieją żadne realne dowody medyczne do ograniczenia czasowego terapii fingolimodem inne, niż stan kliniczny chorego z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Ponadto kompetentne stowarzyszenia medyczne także nie określają optymalnego czasu trwania terapii fingolimodem. Podobnie, według rekomendacji klinicznych oraz opinii ekspertów czas stosowania fingolimodu nie powinien być ograniczany. W świetle wyników analizy ekonomicznej [36] wskazujących na wyższą skuteczność terapii natalizumabem w porównaniu z fingolimodem (por. rozdz. 5 w analizie ekonomicznej) uprawnione jest wnioskowanie, że podobne stanowisko należy przyjąć w przypadku terapii natalizumabem. Mając na uwadze powyższe argumenty, konieczność zniesienia ograniczenia czasu trwania leczenia natalizumabem w programie leczenia stwardnienia rozsianego wydaje się nie budzić żadnych wątpliwości.

Wyniki analizy wskazują, że zniesienie ograniczenia czasu trwania terapii natalizumabem oraz rozszerzenia kryteriów włączenia do terapii natalizumabem o pacjentów z przeciwciałami anti-JCV w rozważanym programie lekowym spowoduje oszczędności dla płatnika publicznego w ramach wydatków na leki w programów dla SM w pierwszym dwóch latach oraz wzrost wydatków w kolejnych

latach o 0,06% w pierwszym roku, 0,8% w drugim roku i 1,2% w trzecim roku od wydłużenia czasu leczenia. Analizując wpływ refundacji natalizumabu na budżet płatnika nie można jednocześnie zapomnieć o głównym wniosku, jaki wynika z niniejszego opracowania i z oceny decyzji o zniesieniu administracyjnego ograniczenia czasu terapii oraz rozszerzenia kryteriów włączenia do terapii natalizumabem o pacjentów z przeciwciałami anti-JCV. Zapewnienie pacjentom dalszego dostępu do terapii istotnie zwiększającej szanse uzyskania odpowiedzi na leczenie jest bardzo ważnym krokiem w celu poprawy jakości opieki nad pacjentami ze stwardnieniem rozsianym. W przypadku choroby, która istotnie ogranicza aktywność osób stosunkowo młodych i wiąże się z bardzo wysokimi kosztami społecznymi, każde działanie ograniczające możliwości terapeutyczne jest szczególnie bolesne. Skuteczna terapia stwardnienia rozsianego opóźnia progresję choroby, minimalizuje ryzyko rzutów i umożliwia pacjentom zachowanie sprawności, względnie wysokiej jakości życia czy możliwości pracy zawodowej.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Olewińska E, Wasylewski M, Mikita M, i in. Natalizumab (Tysabri) w długoterminowej terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego oraz u pacjentów z obecnością przeciwciał JCV. Analiza problemu decyzyjnego.
2. Informator o umowach - Narodowy Fundusz Zdrowia. <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/> (5.10.2015).
3. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2015 roku. <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia> (23.9.2015).
4. Zarządzenie Nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4622> (21.5.2012).
5. Zarządzenie Nr 73/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 24 października 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4651> (23.5.2012).
6. Zarządzenie Nr 24/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 kwietnia 2012r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4902> (23.5.2012).
7. Zarządzenie Nr 10/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 lutego 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4795> (21.5.2012).
8. Zarządzenie Nr 28/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4912> (23.5.2012).
9. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2012 r. http://www.mz.gov.pl/__data/assets/pdf_file/0014/4730/obwieszczenie_4_26102012.pdf.
10. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2012 r. http://www.mz.gov.pl/__data/assets/pdf_file/0019/4690/zal1_lekref_20121221.pdf.
11. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013 r. http://www.mz.gov.pl/__data/assets/pdf_file/0017/4661/obwieszczenie_p24062013.pdf.
12. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. http://www.mz.gov.pl/__data/assets/pdf_file/0004/4648/obwieszczenie_26082013.pdf.
13. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. http://www.mz.gov.pl/__data/assets/pdf_file/0009/20205/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf.
14. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. - opisy programów lekowych. http://www.mz.gov.pl/__data/assets/file/0004/22945/Zalaczniki-programy-lekowe.zip.
15. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. - opisy programów lekowych. http://www.mz.gov.pl/__data/assets/file/0018/27117/PROGRAMY-LEKOWE-1-STYCZANIA-2015.zip.
16. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 - opisy programów lekowych. http://www.bip.mz.gov.pl/__data/assets/file/0003/30369/Zalaczniki-Programy-05_2015.zip.
17. Uchwała Nr 5/2012/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 marca 2012 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2011 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=7&artnr=4848> (24.5.2012).
18. Uchwała Nr 30/2012/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 października 2012 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2012 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=7&artnr=5103> (27.11.2014).
19. Uchwała Nr 4/2013/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2013 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2012 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=7&artnr=5357&szukana=sprawozdanie> (10.12.2013).
20. Uchwała Nr 19/2013/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 września 2013 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2013 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=7&artnr=5660> (27.11.2014).

21. Uchwała Nr 5/2014/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2014 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2013 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=7&artnr=6041> (27.11.2014).
22. Uchwała Nr 20/2014/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 września 2014 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2014 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=7&artnr=6292> (27.11.2014).
23. Uchwała Nr 4/2015/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 marca 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2014 r. <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-42015ii,6343.html> (27.5.2015).
24. Uchwała Nr 13/2015/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 września 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2015 r. <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-132015iii,6359.html> (5.10.2015).
25. Najwyższa Izba Kontroli. Informacja o wynikach kontroli: programy terapeutyczne i lekowe finansowane ze środków publicznych. <http://www.nik.gov.pl/plik/id,7701,vp,9656.pdf>.
26. Broła W, Fudala M, Flaga S. RejSM – Polski Rejestr Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym. *Doniesienie ustne, III MS Experts Meeting*; Kraków, 16-17 października 2014. .
27. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf (17.11.2009).
28. Skarżyńska-Duk J, Mucha A, Maciąg J, i in. Analiza problemu decyzyjnego. Natalizumab w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. HTA Consulting 2012.
29. Olewińska, Elżbieta, Mikita, Monika, Wasylewski M, i in. Natalizumab (Tysabri) w długoterminowej terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego oraz u pacjentów z obecnością przeciwciał JCV. Analiza kliniczna.
30. Kułakowska A, Bartosik-Psujek H, Hożejowski R, i in. Selected aspects of the epidemiology of multiple sclerosis in Poland - a multicentre pilot study. *Neurologia I Neurochirurgia Polska*. 2010; 44(5):443–452.
31. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Tecfidera (fumaran dimetylu) we wskazaniu: Leczenie stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego AOTM 2014. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/228/AWA/228_AWA_OT_4351_30_Tecfidera_%5Bfumaran_dimetylu%5D_2014.11.20.pdf.
32. Chorzy na SM walczą o poprawę dostępu do terapii. <http://www.wprost.pl/ar/246222/Chorzy-na-SM-walczą-o-poprawę-dostępu-do-terapii/> (19.6.2012).
33. IKAR pro. <http://www.ikarpro.pl/> (2.10.2014).
34. Zarządzenie Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe). <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-272012dgl,4911.html> (29.5.2015).
35. Zarządzenie Nr 21/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe) oraz zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne. <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-212015dgl,6377.html> (29.5.2015).
36. Pochopień M, Fundament T, Nieszczyński G, i in. Natalizumab (Tysabri®) w długoterminowej terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego oraz u pacjentów z obecnością przeciwciał JCV. HTA Consulting 2015.
37. Opinia Rady Przejrzystości nr 220/2012 z dnia 08 października 2012 r. w sprawie prowadzenia leczenia immunomodulującego powyżej 60 miesięcy preparatem Gilenya (fingolimod) w ramach programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu leczenia pierwszego rzutu. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/091/ORP/U_26_304_121008_opinia_220_Gilyenya_ponad_60_m.pdf (6.10.2015).
38. Komunikat DGL - wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii narastająco od początku roku do czerwca 2011 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4572> (23.5.2012).
39. Komunikat DGL - wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii narastająco od początku roku do grudnia 2011 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4835> (23.5.2012).

40. Komunikat DGL - wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii narastająco od początku roku do kwietnia 2011 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4518> (23.5.2012).
41. Komunikat DGL - wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii narastająco od początku roku do lipca 2011 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4620> (23.5.2012).
42. Komunikat DGL - wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii narastająco od początku roku do listopada 2011 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4793> (23.5.2012).
43. Komunikat DGL - wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii narastająco od początku roku do maja 2011 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4542> (23.5.2012).
44. Komunikat DGL - wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii narastająco od początku roku do października 2011 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4756> (23.5.2012).
45. Komunikat DGL - wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii narastająco od początku roku do sierpnia 2011 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4676> (23.5.2012).
46. Komunikat DGL - wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii narastająco od początku roku do września 2011 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4720> (23.5.2012).
47. Komunikat DGL - wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii za styczeń 2012. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4873> (23.5.2012).
48. Komunikat DGL - wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do lutego 2012 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4914> (23.5.2012).
49. Komunikat DGL - wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii narastająco od początku roku do marca 2012 r. <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4977> (27.11.2014).
50. Komunikat DGL - wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do kwietnia 2012 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5012> (4.11.2013).
51. Komunikat DGL - wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do maja 2012 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5047> (4.11.2013).
52. Komunikat DGL - wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do czerwca 2012 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5084> (4.11.2013).
53. Roczne sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2007 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=11&artnr=3319> (26.10.2011).
54. Roczne sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2008 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=11&artnr=3777> (26.10.2011).
55. Roczne sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2009 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=11&artnr=4137> (26.10.2011).
56. Roczne sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2010 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=11&artnr=4501> (23.5.2012).
57. PubMed. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (19.4.2012).
58. Główna Biblioteka Lekarska im. Stanisława Konopki. <http://www.gbl.waw.pl/> (19.4.2012).

59. Rutkowski J, Deryło L, Fedyna M, i in. Analiza wpływu na budżet płatnika finansowania natalizumabu (Tysabri) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. HTA Consulting.
60. Kostrzewska K, Szmurło D, Kopeć G, i in. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Natalizumab (Tysabri®) w terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. HTA Consulting 2012.
61. Potemkowski A. Stwardnienie rozsiane w świecie i w Polsce - ocena epidemiologiczna. *Aktualn Neurol.* 2009; 2(9):91–97.
62. Potemkowski A. Analiza epidemiologiczna ogniska stwardnienia rozsianego na terenie byłego województwa szczecińskiego. *Przegląd Epidemiologiczny.* 2001; (55):331–341.
63. World Health Organization (WHO). <http://www.who.int/en/> (20.4.2012).
64. Multiple Sclerosis International Federation. <http://www.msif.org/pl/index.html> (20.4.2012).
65. Atlas MS. Multiple sclerosis resources in the world (2008). http://www.who.int/mental_health/neurology/Atlas_MS_WEB.pdf (20.4.2012).
66. TPZ „Leczenie stwardnienia rozsianego”. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej (wrzesień 2011). http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-85-2011-stwardnienie_rozsiane/OT-431_TPZ_leczenie_SM.pdf (21.3.2012).
67. Stwardnienie rozsiane w Polsce - stanowisko ekspertów. http://www.symfoniaserc.pl/symfoniaserc.php?temat=art/show&id=20100520_1500 (20.4.2012).
68. Pierzchala K, Adamczyk-Sowa M, Dobrakowski P, i in. Demographic characteristics of MS patients in Poland's upper Silesia region. *The International Journal of Neuroscience.* 2014.;
69. Ryglewicz D. Sytuacja chorych z SM w Polsce i w Europie. *Doniesienie ustne, III MS Experts Meeting*; Kraków, 16-17 października 2014. .
70. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, i in. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *The New England journal of medicine.* 2006; 354(9):899–910.
71. Bozic C, Subramanyam M, Richman S, i in. Anti-JC virus (JCV) antibody prevalence in the JCV Epidemiology in MS (JEMS) trial. *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies.* 2014; 21(2):299–304.
72. da Silva AM, Santos ME, Portuguese JEMS Study Investigators. JCV epidemiology in MS (JEMS)--epidemiology of anti-JCV antibody prevalence in multiple sclerosis patients--Portuguese data. *Journal of the Neurological Sciences.* 2014; 337(1-2):119–122.
73. Olsson T, Achiron A, Alfredsson L, i in. Anti-JC virus antibody prevalence in a multinational multiple sclerosis cohort. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England).* 2013; 19(11):1533–1538.
74. Lee P, Plavina T, Castro A, i in. A second-generation ELISA (STRATIFY JCV™ DxSelect™) for detection of JC virus antibodies in human serum and plasma to support progressive multifocal leukoencephalopathy risk stratification. *Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology.* 2013; 57(2):141–146.
75. International Monetary Fund. World Economic Outlook Database October 2014. <http://www.imf.org/external/pubs/ft/weo/2014/02/weodata/index.aspx> (22.12.2014).

10. SPIS TABEL I WYKRESÓW

Spis tabel

Tabela 1.	Zestawienie najważniejszych zmian w programach lekowych dla stwardnienia rozsianego od roku 2012	12
Tabela 2.	Punktowy system kwalifikacji do leczenia interferonem beta i octanem glatirameru	13
Tabela 3.	Liczba pacjentów leczona w programach lekowych dla SM	15
Tabela 4.	Aktualne wydatki płatnika publicznego na leki immunomodulujące w SM [mln zł].....	16
Tabela 5.	Populacja, w której mógłby być stosowany natalizumab zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym	21
Tabela 6.	Liczba pacjentów leczonych w związku z SM w Polsce – prognoza na podstawie danych sprzedażowych	22
Tabela 7.	Liczba pacjentów leczonych NAT i FNG w Polsce – prognoza na podstawie danych sprzedażowych	22
Tabela 8.	Liczba pacjentów stosujących natalizumab w latach 2014–2015	23
Tabela 9.	Porównanie średniorocznego przyrostu liczby pacjentów leczonych na SM w Polsce i innych państwach europejskich	23
Tabela 10.	Udziały natalizumabu – populacja RES, pacjenci z brakiem obecności przeciwciał anti-JCV	24
Tabela 11.	Oszacowanie liczby sprzedanych opakowań NAT w populacji RES	25
Tabela 12.	Udziały natalizumabu i fingolimodu – populacja SOT, pacjenci z brakiem obecności przeciwciał anti-JCV.....	25
Tabela 13.	Udziały terapii wśród nowozdiagnozowanych pacjentów – scenariusz istniejący – podsumowanie	26
Tabela 14.	Prognozowana sprzedaż leków immunomodulujących – scenariusz istniejący.....	26
Tabela 15.	Warianty w scenariuszu nowym	27
Tabela 16.	Udziały terapii – populacja RES JCV-, wariant A4	27
Tabela 17.	Udziały terapii wśród nowozdiagnozowanych pacjentów – scenariusz nowy – podsumowanie	28
Tabela 18.	Prognozowana sprzedaż natalizumabu i fingolimodu.....	29
Tabela 19.	Proponowana cena natalizumabu	30
Tabela 20.	Koszty leków immunomodulujących.....	30
Tabela 21.	Roczne koszty terapii	31
Tabela 22.	Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego	31
Tabela 23.	Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego	31
Tabela 24.	Koszty terapii SM – średnia wartość na rok (koszty niezwiązane z programem)	32
Tabela 25.	Zużycie terapii immunomodulujących w programach leczenia SM – pacjentolat – scenariusz istniejący	34
Tabela 26.	Koszty terapii pacjentów w programie leczenia SM – scenariusz istniejący, ██████████, perspektywa NFZ	35
Tabela 27.	Koszty terapii pacjentów w programie leczenia SM – scenariusz istniejący, ██████████, perspektywa NFZ + pacjent.....	35
Tabela 28.	Koszty terapii pacjentów w programie leczenia SM – scenariusz istniejący, ██████████, perspektywa NFZ	36
Tabela 29.	Koszty terapii pacjentów w programie leczenia SM – scenariusz istniejący, ██████████, perspektywa NFZ + pacjent	36
Tabela 30.	Zużycie terapii immunomodulujących w programach leczenia SM – pacjentolat – scenariusz nowy.....	37
Tabela 31.	Koszty terapii pacjentów w programie leczenia SM – scenariusz nowy, ██████████, perspektywa NFZ.....	37
Tabela 32.	Koszty terapii pacjentów w programie leczenia SM – scenariusz nowy, ██████████, perspektywa NFZ+pacjent.....	38

Tabela 33.	Koszty terapii pacjentów w programie leczenia SM – scenariusz nowy, ██████████, perspektywa NFZ.....	38
Tabela 34.	Koszty terapii pacjentów w programie leczenia SM – scenariusz nowy, ██████████, perspektywa NFZ+pacjent.....	39
Tabela 35.	Koszty inkrementalne terapii pacjentów w programie leczenia SM – ██████████, perspektywa NFZ.....	39
Tabela 36.	Koszty inkrementalne terapii pacjentów w programie leczenia SM – ██████████, perspektywa NFZ + pacjent.....	40
Tabela 37.	Koszty inkrementalne terapii pacjentów w programie leczenia SM – ██████████, perspektywa NFZ.....	40
Tabela 38.	Koszty inkrementalne terapii pacjentów w programie leczenia SM – ██████████, perspektywa NFZ + pacjent.....	41
Tabela 39.	Opis wariantów analizy wrażliwości.....	42
Tabela 40.	Analiza wrażliwości – ustawienia modelu.....	42
Tabela 41.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości [mln zł], perspektywa NFZ – wydatki inkrementalne.....	43
Tabela 42.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości [mln zł], perspektywa NFZ + pacjent – wydatki inkrementalne.....	44
Tabela 43.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji polegającej na finansowaniu natalizumabu ze środków publicznych.....	48
Tabela 44.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy wpływu na budżet określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku.....	64
Tabela 45.	Zużycie substancji czynnych w programach leczenia SM wg NFZ w latach 2008–2015: wartościowo [mln zł].....	66
Tabela 46.	Zużycie substancji czynnych w programach leczenia SM wg NFZ w latach 2011-2015 – liczba sprzedanych opakowań.....	67
Tabela 47.	Dane sprzedażowe interferonów beta i octanu glatirameru: opakowania.....	67
Tabela 48.	Zużycie substancji czynnych w programach leczenia SM wg danych sprzedażowych w latach 2011-2015 – liczba sprzedanych opakowań.....	68
Tabela 49.	Liczba sprzedanych opakowań – dane sprzedażowe vs dane NFZ.....	69
Tabela 50.	Porównanie liczby pacjentów i liczby sprzedanych opakowań NAT/FNG.....	70
██████████	██████████.....	71
██████████	██████████.....	71
██████████	██████████.....	72
Tabela 54.	Strategie przeszukiwania baz informacji medycznej – epidemiologia stwardnienia rozsianego (2004-2012).....	73
Tabela 55.	Strategie przeszukiwania baz informacji medycznej – epidemiologia stwardnienia rozsianego (2012-2015).....	73
Tabela 56.	Współczynniki chorobowości na stwardnienie rozsiane w Polsce ([61]).....	74
Tabela 57.	Zapadalność na stwardnienie rozsiane w Polsce ([59, 61]).....	76
Tabela 58.	Współczynnik zapadalności przyjęty w analizie.....	77
Tabela 59.	Odsetki pacjentów z rzutowo–remisyjną postacią stwardnienia rozsianego wśród nowych zachorowań [59].....	77
Tabela 60.	Odsetek pacjentów z RRSM przyjęty w analizie.....	77
Tabela 61.	Odsetki pacjentów z ciężką, szybko rozwijającą się RRSM.....	78
Tabela 62.	Liczba rzutów w ciągu roku poprzedzającego badanie wśród pacjentów z publikacji Kułakowska 2010.....	78
Tabela 63.	Odsetek pacjentów z ciężką, szybko rozwijającą się RRSM przyjęty w analizie.....	79
Tabela 64.	Strategia przeszukiwania baz informacji medycznej – występowanie przeciwciał anti-JCV – aktualizacja przeszukania.....	79
Tabela 65.	Występowanie przeciwciał anti-JCV u pacjentów z SM.....	80
Tabela 66.	Kalkulacja liczebności populacji docelowej – grupa RES – inicjacja leczenia NAT.....	81
Tabela 67.	Roczne prawdopodobieństwa przerwania terapii.....	81

11. ZGODNOŚĆ OPRACOWANIA Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 44.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy wpływu na budżet określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Ceny, poziom i sposób finansowania zgodne z obwieszczeniem Ministra Zdrowia obowiązującym we wrześniu 2015 roku
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
1. oszacowanie rocznej liczebności populacji:	-
a. obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	Rozdział 2.5, Tabela 5
b. docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdział 2.5, Tabela 7
c. w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana	Rozdział 2.5, Tabela 8
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdział 3
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdział 1.4.3
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), 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 (...)	Rozdział 3
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), 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 (...)	Rozdział 3
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdział 3
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdział 4
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdziały 2, 12
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdziały 2, 12
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załącznik do analizy
§ 6.2	
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdział 2.4

§ 6.3

Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.

Analiza została przeprowadzona na podstawie oszacowań liczby pacjentów (rozdział 2.5, 2.6).

§ 6.4

Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:

1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka
2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

██████████

██████████

§ 6.5

Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.

Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.

Nie dotyczy

§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:

1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczny identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.

Rozdział 9

12. ANEKS

12.1. Historyczne zużycie leków

Przy szacowaniu zużycia substancji w programach dedykowanych terapii stwardnienia rozsianego korzystano z następujących źródeł danych:

- komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami NFZ [33, 38–52], sprawozdania NFZ [53–56],
- dane sprzedażowe dla interferonów beta, octanu glatirameru, natlaizumabu i fingolimodu z Polski,
- dane sprzedażowe z innych państw europejskich.

12.1.1. Dane płatnika publicznego

Od lipca 2011 roku na stronach NFZ zamieszczane są co miesiąc komunikaty dotyczące wartości refundacji poszczególnych substancji czynnych stosowanych w programach terapeutycznych/lekowych i w chemioterapii. W latach wcześniejszych sprawozdawczość na poziomie dostępnym od roku 2011 nie była prowadzona i uzyskane dane o wysokości refundacji za substancje stosowane w programach dotyczą tylko całkowitej rocznej kwoty refundacji za interferon beta 1a (za lata 2008, 2009 i 2010) oraz całkowitej rocznej kwoty refundacji interferonu beta 1b (za lata 2008 i 2009). Wartość refundacji raportowaną przez NFZ i skojarzoną z nią liczbą opakowań przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 45, Tabela 46).

Tabela 45.
Zużycie substancji czynnych w programach leczenia SM wg NFZ w latach 2008–2015: wartościowo [mln zł]

Substancja	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015 ^a
Interferon beta 1a	21,8	34,5	36,9	41,9	45,1	54,7	66,7	38,3
Interferon beta 1b	41,2	58,1	66,7	74,9	81,5	84,2	82,6	40,1
Octan glatirameru				10,1	16,4	23,8	31,8	18,5
Natalizumab						1,5	11,0	7,0
Fingolimod						7,3	21,6	13,5

a) dane od stycznia do czerwca

Tabela 46.
Zużycie substancji czynnych w programach leczenia SM wg NFZ w latach 2011-2015 – liczba sprzedanych opakowań

Substancja	Liczba sprzedanych opakowań					
	2011	2012	2013	2014	2015 ^a	
Rebif 22	384	-	-	-	-	
Interferon beta 1a	Rebif 44	6 474	8 548	8 714	10 126	5 317
	Avonex	7 454	8 142	11 945	15 909	9 792
Interferon beta 1b	24 018	30 351	37 291	42 413	19 982	
Octan glatirameru	3 543	6 119	9 079	12 489	7 417	
Fingolimod	-	-	1 143	3 411	2 167	
Natalizumab	-	-	252	1 794	1 126	

a) dane od stycznia do czerwca

12.1.2. Dane sprzedażowe

Dane sprzedażowe uzyskane od Zamawiającego obejmują szereg zestawień zużycia interferonów beta, octanu glatirameru, natalizumabu i fingolimodu w latach 2003–2014 i w pierwszych 4 miesiącach 2015 roku. Wyniki sprzedażowe dla okresu 2004–2012 przedstawione zostały z podziałem na sprzedaż leku do szpitali i aptek pozaszpitalnych. Dodatkowo, zużycie w okresie 2003-2008 zostało podzielone również ze względu na poszczególne opakowania, jednak bez uwzględnienia rozróżnienia na apteki ogólnodostępne/szpitalne. Podstawowe zestawienie danych sprzedażowych zamieszczone zostało w poniższych tabelach (Tabela 47 – dane do 2011 roku, Tabela 48 – dane od 2011 roku).

Tabela 47.
Dane sprzedażowe interferonów beta i octanu glatirameru: opakowania

Preparat	Sprzedaż w opakowaniach							
	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Interferon beta 1a	■	■	■	■	■	■	■	■
AVONEX	■	■	■	■	■	■	■	■
Szpitalne	■	■	■	■	■	■	■	■
Apteki ogólnodostępne	■	■	■	■	■	■	■	■
REBIF	■	■	■	■	■	■	■	■
Szpitalne	■	■	■	■	■	■	■	■
Apteki ogólnodostępne	■	■	■	■	■	■	■	■
Interferon beta 1b	■	■	■	■	■	■	■	■
BETAFERON	■	■	■	■	■	■	■	■
Szpitalne	■	■	■	■	■	■	■	■
Apteki ogólnodostępne	■	■	■	■	■	■	■	■
EXTAVIA	■	■	■	■	■	■	■	■

Preparat	Sprzedaż w opakowaniach							
	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Szpitala	■	■	■	■	■	■	■	■
Apteki ogólnodostępne	■	■	■	■	■	■	■	■
Octan glatirameru	■	■	■	■	■	■	■	■
COPAXONE	■	■	■	■	■	■	■	■
Szpitala	■	■	■	■	■	■	■	■
Apteki ogólnodostępne	■	■	■	■	■	■	■	■
Natalizumab	■	■	■	■	■	■	■	■
TYSABRI	■	■	■	■	■	■	■	■
Szpitala	■	■	■	■	■	■	■	■
Apteki ogólnodostępne	■	■	■	■	■	■	■	■
Fingolimod	■	■	■	■	■	■	■	■
GILENYA	■	■	■	■	■	■	■	■
Szpitala	■	■	■	■	■	■	■	■
Apteki ogólnodostępne	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 48. Zużycie substancji czynnych w programach leczenia SM wg danych sprzedażowych w latach 2011-2015 – liczba sprzedanych opakowań

Substancja	Liczba sprzedanych opakowań				
	2011	2012	2013	2014	2015 ^a
Interferon beta 1a	Rebif	■	■	■	■
	Avonex	■	■	■	■
Interferon beta 1b	■	■	■	■	■
Octan glatirameru	■	■	■	■	■
Fingolimod	■	■	■	■	■
Natalizumab	■	■	■	■	■

a) dane od stycznia do kwietnia

Wartość świadczeń wyznaczona przy wykorzystaniu dostępnych danych sprzedażowych jest spójna z wartościami raportowanymi przez NFZ w zakresie liczby sprzedanych opakowań interferonów. Dla octanu glatirameru dane są spójne dla lat 2012-2014, natomiast występuje znacząca rozbieżność w roku 2011. Liczba sprzedanych opakowań przedstawiona w komunikacie NFZ to 3 543, natomiast liczba sprzedanych opakowań według danych sprzedażowych wynosi ■■■■■ a więc jest ponad ■■■■■ wyższa (Tabela 49).

Tabela 49.
Liczba sprzedanych opakowań – dane sprzedażowe vs dane NFZ

Substancja / preparat	Źródło	Liczba sprzedanych opakowań				
		2011	2012	2013	2014	2015 ^a
Interferon beta 1a	Dane sprzedażowe	■	■	■	■	■
	NFZ	13 928	16 690	20 659	26 035	9 459
REBIF	Dane sprzedażowe	■	■	■	■	■
	NFZ	6 474	8 548	8 714	10 126	3 357
AVONEX	Dane sprzedażowe	■	■	■	17 409	7 691
	NFZ	7 454	8 142	11 945	15 909	16 053
Interferon beta 1b	Dane sprzedażowe	■	■	■	■	■
	NFZ	24 018	30 351	37 291	42 413	12 781
Octan glatirameru	Dane sprzedażowe	■	■	■	■	■
	NFZ	3 543	6 119	9 079	12 489	4 697
Fingolimod	Dane sprzedażowe	■	■	■	■	■
	NFZ	0	0	1 143	3 411	1 286
Natalizumab	Dane sprzedażowe	■	■	■	■	■
	NFZ	0	0	252	1 794	670

a) dane od stycznia do kwietnia

Wydaje się, że różnica tego rzędu nie może być poprawnie wyjaśniona przez odniesienie do ograniczeń danych sprzedażowych lub brak płynności pomiędzy sprzedażą leku a rozliczeniem refundacji za dany preparat. Potencjalnymi przyczynami takiej rozbieżności mogły być:

- dawki charytatywne przekazywane szpitalom przez producenta w ramach umów zawartych ze świadczeniodawcami,
- eksport równoległy do innych państw,
- rozliczenie wydania leku w ramach procedur innych, niż wydanie substancji czynnych w ramach programu terapeutycznego.

W przypadku natalizumabu i fingolimodu również zaobserwować można nieznaczne różnice między wartością świadczeń wyznaczoną przy wykorzystaniu dostępnych danych sprzedażowych i wartościami raportowanymi przez NFZ. Przyczyną ich występowania może być fakt ograniczonej dostępności do leków w ramach programu lekowego i finansowanie terapii przez pacjentów z innych źródeł.

[REDACTED]

[REDACTED]

12.2. Populacja

Ocena skali chorobowości i zapadalności na stwardnienie rozsiane przeprowadzona została w oparciu o systematyczne przeszukanie baz informacji medycznej. Przeszukane zostały bazy PubMed (w tym MEDLINE) [57] oraz baza Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL) [58]. W ramach analizy zaktualizowano

strategie przeszukania dla opracowania analiz wpływu na budżet dla natalizumabu z lat 2009 [59] oraz 2012 [60]. Strategie przedstawione zostały w tabelach poniżej (Tabela 54, Tabela 55).

Tabela 54.
Strategie przeszukiwania baz informacji medycznej – epidemiologia stwardnienia rozsianego (2004-2012)

Baza informacji medycznej	Strategia wyszukiwania	Data przeszukania	Wynik
GBL	Stwardnienie rozsiane AND 2004-2012 ^a	11.04.2012	777
PubMed	(multiple sclerosis OR sclerosis multiplex) AND (epidemiology OR burden OR incidence OR prevalence OR population OR registry) AND (systematic AND review) Limits: Humans, English, Polish	11.04.2012	139

a) w analizie BIA 2009 [59] uwzględniono opracowania opublikowane co najmniej do 2004 roku

Tabela 55.
Strategie przeszukiwania baz informacji medycznej – epidemiologia stwardnienia rozsianego (2012-2015)

Baza informacji medycznej	Strategia wyszukiwania	Data przeszukania	Wynik
GBL	Stwardnienie rozsiane AND 2014-2015	26.05.2015	171
PubMed	(multiple sclerosis OR sclerosis multiplex) AND (epidemiology OR burden OR incidence OR prevalence OR population OR registry) AND (systematic AND review) Limits: Humans, English, Polish	26.05.2015	77

12.2.1. Chorobowość

Najbardziej kompleksowym opracowaniem z zakresu polskiej epidemiologii stwardnienia rozsianego jest publikacja Potemkowski 2009 [61]. W opracowaniu tym autor dokonał przeglądu doniesień naukowych dotyczących podstawowych wskaźników epidemiologicznych związanych ze stwardnieniem rozsianym a następnie porównał wartości raportowane w Polsce z wartościami z innych regionów świata.

Autor opracowania zidentyfikował 9 publikacji, w których analizowano wskaźniki epidemiologiczne stwardnienia rozsianego w Polsce. Lata, jakie przypadły na opublikowanie omawianych doniesień zawierają się w przedziale od 1954 do 2008 roku. W żadnym z nich nie analizowano chorobowości na stwardnienie rozsiane w skali całego kraju, dostępne były wyłącznie dane dla niektórych terenów i miast. Zestawienie raportowanych w omawianych badaniach współczynników chorobowości przedstawiono poniżej (Tabela 56).

Tabela 56.
Współczynniki chorobowości na stwardnienie rozsiane w Polsce ([61])

Publikacja	Region	Chorobowość na 100 tys. ludności
Cendrowski 1954a	Bydgoszcz	43
Cendrowski 1954b	Krosno	37
Fryze 1995	Tczew	75
Łobińska 2001	Lublin	57
Potemkowski 1993	Szczecińskie	55
Potemkowski 2005	Szczecińskie	59
Szpernałowska 2008	Szczecińskie	91
Wender 1965	Wielkopolska	65
Wender 1981	Wielkopolska	45

Zaprezentowane powyżej dane wskazują, że pod względem chorobowości na stwardnienie rozsiane Polska znajduje się w grupie krajów wysokiego ryzyka [61]. Należy jednak zauważyć, że lokalny charakter przeprowadzonych badań w znacznym stopniu ogranicza możliwość wnioskowania o chorobowości ogólnej na stwardnienie rozsiane w Polsce na ich podstawie. Jest to szczególnie istotne w kontekście omawianej jednostki chorobowej, ponieważ stwardnienie rozsiane cechuje się występowaniem tak zwanych „ognisk” epidemicznych, w których współczynniki chorobowości i zapadalności są wyższe, niż w przypadkach sąsiadujących z nimi terytoriów [62].

Próbie oszacowania chorobowości stwardnienia rozsianego w Polsce podjęto także w ramach projektu Światowej Organizacji Zdrowia (WHO [63]) we współpracy z Międzynarodową Federacją Chorych na Stwardnienie Rozsiane (MSIF [64]). W trzyletnim okresie badania (2005–2007) zebrano szacunkowe dane epidemiologiczne dotyczące 112 krajów ze wszystkich regionów świata. Metodę badania oparto na specjalnie w tym celu zaprojektowanym kwestionariuszu, który rozesłano do ekspertów z zakresu leczenia stwardnienia rozsianego w poszczególnych państwach. Pomimo istotnych ograniczeń metodycznych (zebrane dane w połowie przypadków pochodziły od jednego eksperta, mogły także być oparte na subiektywnych opiniach), publikacja Atlas MS [65] stanowi najbardziej kompleksowe opracowanie dotyczące epidemiologii stwardnienia rozsianego w skali całego świata.

Globalnie, mediana rozpowszechnienia stwardnienia rozsianego wyniosła 30/100 tys. ludności, przy czym wskaźniki w poszczególnych państwach zawierały się w przedziale 5–80/100 tys. ludności. Wnioski płynące z raportu potwierdzają również doniesienia o wysokich wskaźnikach chorobowości stwardnienia rozsianego w Europie – mediana omawianego współczynnika dla Europy wyniosła 80/100 tys. ludności i była najwyższa spośród wszystkich analizowanych regionów.

Polska znalazła się w kręgu państw, wśród których raportowane przez ekspertów współczynniki chorobowości były najwyższe – wartość współczynnika osiągnęła poziom 120/100 tys. ludności (ok. 45

tys. osób w skali kraju). Wartość ta nie znajduje swojego odzwierciedlenia w wynikach badań epidemiologicznych przeprowadzonych w Polsce, w których raportowane wskaźniki chorobowości są średnio dwukrotnie niższe. Pokrywa się ona jednak m.in. z szacunkami dokonanymi we wrześniu 2011 roku przez AOTM [66] a także ze stanowiskiem Doradczej Komisji Medycznej przy Polskim Towarzystwie Stwardnienia Rozsianego (PTSR) [67], według których obecnie istnieje 40–60 tys. chorych na stwardnienie rozsiane w Polsce.

Najnowszym odnalezionym doniesieniem naukowym mówiącym o występowaniu stwardnienia rozsianego jest publikacja Pierzchała 2014 [68], w której przedstawiono charakterystykę demograficzną chorych na stwardnienie rozsiane na Górnym Śląsku. Celem pracy było oszacowanie, wybranych parametrów demograficznych i klinicznych u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym z Górnego Śląska oraz porównanie tych czynników z wcześniej opublikowanymi danymi z innymi regionów Polski. Oszacowano, że wskaźnik rozpowszechnienia w rejonie Górnego Śląska wynosi około 13,8/100 000 osób, jednakże wskaźnik ten jest niższy od rzeczywistego współczynnika chorobowości, gdyż w badaniu uwzględniono jedynie pacjentów leczonych w największych ośrodkach.

Chorobowość SM można również oszacować na podstawie danych z Polskiego Rejestru Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym (RejSM) utworzonego w 2013 roku, poprzedzonego rejestrem prowadzonym w województwie świętokrzyskim. Obecnie rejestr obejmuje 7 województw (Świętokrzyskie, Łódzkie, Śląskie, Podlaskie, Podkarpackie, Małopolskie, Mazowieckie), przy czym większość uwzględnionych pacjentów pochodzi z województwa świętokrzyskiego. Dane pochodzące z rejestru przedstawiono w prezentacji Broła 2014 [26]. Wskaźnik chorobowości dla województwa świętokrzyskiego obliczony na podstawie zebranych danych w roku 2014 wynosi 104,7/100 000 osób.

Dane epidemiologiczne zostały zawarte również w Analizie Weryfikacyjnej AOTM dla produktu leczniczego Tecidera (fumaran dimetylu) [31]. Informacje o epidemiologii zostały pozyskane od eksperta w dziedzinie neurologii, dane te zaprezentowane również zostały w prezentacji Ryglewicz 2014 [69]. Szacowana chorobowość wyniosła 100-110/100 000 osób.

12.2.2. Zapadalność na SM w Polsce

Wskaźnik zapadalności dostarcza informacji na temat tego, ilu nowych zachorowań można spodziewać się na danym terytorium w wyznaczonym okresie. Odnalezione dane dotyczące zapadalności na stwardnienie rozsiane w Polsce pozwalają na szacowanie rocznej liczby nowych przypadków w zakresie od 1,43/100 tys. ludności do 4,40/100 tys. ludności, co w przybliżeniu przekłada się na 500–1700 nowych zachorowań rocznie. Zestawienie polskich badań, w których oszacowywano współczynniki zapadalności na stwardnienie rozsiane przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 57).

Dodatkowo w poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące zapadalności na SM z prezentacji Broła 2014. Dane te dotyczą pacjentów chorych na stwardnienie rozsiane pochodzących z rejonu

świętokrzyskiego w Polsce. Uwzględniono również informacje dotyczące epidemiologii choroby pozyskane od eksperta z dziedziny neurologii. Dane zostały uwzględnione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych dla produktu leczniczego Tecfidera (fumaran dimetylu) z roku 2014, a także przedstawione w ramach prezentacji Ryglewicz 2014.

Tabela 57.
Zapadalność na stwardnienie rozsiane w Polsce ([59, 61])

Publikacja	Region	Zapadalność na 100 tys. osób	Okres badania	
Stelmasiak 2004	Lublin	1,70	bd	
		2,16	1993–1995	
	Szczecińskie	2,34	1993	
		1,81	1994	
		2,36	1995	
		2,35	1993–1995	
		1,87	1993	
		2,23	1994	
	Potemkowski 1999	Szczecin	2,15	1995
			4,40	1960–1969
3,13			1970–1979	
2,64			1980–1986	
1,43			1987–1992	
2,70			1993–1995	
Fryze 1996	Tczew	2,70	bd	
Wender 1985	Wie kopolska	3,70	1979–1981	
Potemkowski 2005	Szczecin	2,44	2000–2005	
Wender 1987	Dawne województwa: poznańskie, konińskie, leszczyńskie, kaliskie, piłskie	2,68	1979–1981	
Brola 2014	Świętokrzyskie	4,1	2013	
Opinia eksperta – AWA AOTM 2014	Polska	3,0-3,5	bd	

Ze względu na fakt, że przedstawione powyżej dane dotyczą wyłącznie wybranych regionów, a nie Polski ogółem, w ramach niniejszej analizy uśredniono wartości współczynników zapadalności z najbardziej aktualnych badań regionu szczecińskiego (Potemkowski 1999; 2,35/100 tys.), regionu lubelskiego (Stelmasiak 2004; 1,70/100 tys.) i Wielkopolski (Potemkowski 2005; 3,70/100 tys.). Uzyskana w ten sposób wartość współczynnika wyniosła 2,58/100 tys. ludności, taką też wartość przyjęto podczas szacowania populacji pacjentów z SM w ramach niniejszej analizy.

Tabela 58.
Współczynnik zapadalności przyjęty w analizie

Scenariusz analizy	Wartość współczynnika zapadalności
Analiza podstawowa	2,58 / 100 tys. ludności

12.2.3. Odsetek pacjentów z RRSM

Odsetek pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego uzyskano na podstawie danych źródłowych zawartych w analizie wpływu refundacji NAT na budżet płatnika wykonanej w 2009 roku [59]. Dodatkowo przeszukano bazę GBL pod kątem alternatywnych doniesień naukowych dotyczących omawianego zagadnienia jednak w wyniku przeprowadzonego przeszukania nie odnaleziono nowych publikacji zawierających dane dotyczące omawianego zagadnienia.

Informacje przedstawione w wyżej wymienionych doniesieniach są spójne – szacuje się, że w Polsce 70–85% nowych zachorowań na stwardnienie rozsiane objawia się w formie RRSM. Na potrzeby niniejszej analizy przyjęto konserwatywne założenie, że odsetek pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną wśród nowych zachorowań wynosi 85% (Tabela 59).

Tabela 59.
Odsetki pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego wśród nowych zachorowań [59]

Źródło	Odsetek pacjentów z RRSM
AOTM	70%–85%
Kuślakowska 2010	70,5%
Leary 2005	85%
Maciejek 2005	70%–80%
Terapeutyczny program zdrowotny ^a	80%
Zaborski 2000	85%
Ryglewska 2014	75%
Brola 2014 (RejSM)	68,5%

a) opis programu terapeutycznego „Leczenie stwardnienia rozsianego”

Tabela 60.
Odsetek pacjentów z RRSM przyjęty w analizie

Scenariusz analizy	Odsetek
Analiza podstawowa	85%

12.2.4. Odsetek pacjentów z ciężką RRSM

Publikacje dotyczące odsetka pacjentów z ciężką RRSM wśród ogółu pacjentów z RRSM zidentyfikowano na podstawie analizy wpływu refundacji NAT na budżet płatnika wykonanej w 2009 roku [59]. Doszukanie w bazie GBL alternatywnych źródeł danych dotyczących omawianego parametru nie przyniosło rezultatów w postaci nowszych publikacji.

Ostatecznie uwzględniono 4 publikacje. Jedną z nich (badanie AFFIRM [70]) odrzucono z dalszej analizy ze względu na ograniczenie wynikające z konstrukcji badania – badanie AFFIRM było badaniem randomizowanym, wobec czego nie odzwierciedla ono charakterystyk całej populacji chorych na RRSM. Pozostałe 3 publikacje wskazują, że odsetek pacjentów z ciężką, szybko rozwijającą się RRSM wynosi w Polsce od 3,0% do 13,3%.

Tabela 61.
Odsetki pacjentów z ciężką, szybko rozwijającą się RRSM

Źródło	Wartość
AFFIRM	24%
AOTM	10%
Kułakowska 2010	13,3% ^a
Zaborski 2000	3%–7%

a) odsetek pacjentów z co najmniej 1 rzutem w ciągu ostatniego roku

Ze względu na stosunkowo szeroki przedział analizowanej wartości raportowany w badaniach, na potrzeby niniejszej analizy przyjęto konserwatywne założenie, że odsetek pacjentów z ciężką, szybko rozwijającą się postacią RRSM wynosi 13,3%. Wartość tę uzyskano na podstawie wyników badania Kułakowska 2010 jako odsetek pacjentów, u których w ciągu ostatniego roku wystąpił więcej niż 1 rzut.

Tabela 62.
Liczba rzutów w ciągu roku poprzedzającego badanie wśród pacjentów z publikacji Kułakowska 2010

Kategoria	Odsetek
≤1	86,7%
2	10,9%
3	1,9%
≥4	0,5%
Co najmniej 1 rzut	13,3%

Wartości przedstawione w tabeli dotyczą wyłącznie pacjentów ze znaną liczbą rzutów (80,3% próby; dane poddano normalizacji)

Tabela 63.
Odsetek pacjentów z ciężką, szybko rozwijającą się RRSM przyjęty w analizie

Scenariusz analizy	Odsetek
Analiza podstawowa	13,3%

12.2.5. Występowanie przeciwciał anti-JCV u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym

Częstość występowania przeciwciał anti-JCV u pacjentów z SM oszacowana została w oparciu o systematyczne przeszukanie bazy PubMed [57] (w tym MEDLINE). Strategie przedstawione zostały w tabelach poniżej. Strategia przedstawiona została w tabeli poniżej (Tabela 64).

Tabela 64.
Strategia przeszukiwania baz informacji medycznej – występowanie przeciwciał anti-JCV – aktualizacja przeszukania

Baza informacji medycznej	Strategia wyszukiwania	Data przeszukania	Wynik
MEDLINE (przez Pubmed)	(((((multiple sclerosis OR sclerosis multiplex) AND anti-JCV))))))	26.05.2015	36

Po przeprowadzeniu wstępnej selekcji odnalezionych odniesień naukowych na poziomie tytułów i abstraktów, do analizy pełnotekstowej włączono 4 badania, dodatkowo zidentyfikowano trzy publikacje z referencji. Spośród nich 4 badania zawierały dane na temat występowania przeciwciał anti-JCV wśród pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Zestawienie pozyskanych danych zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 65).

Tabela 65.
Występowanie przeciwciał anti-JCV u pacjentów z SM

Publikacja	Region	Liczba pacjentów	Występowanie anti-JCV
Bozic 2014 [71]	Kanada, Australia, Szwajcaria, Wielka Brytania, Holandia, Belgia, Austria, Portugalia, Irlandia, Niemcy	7 724	57,1%
da Silva 2014 [72]	Portugalia	131	69,5%
	Ogólny	10 280	57,6%
	Norwegia	895	47,4%
	Dania	1 402	52,6%
	Izrael	495	56,6%
Olsson 2013 [73]	Francja	288	57,6%
	Włochy	458	58,3%
	Szwecja	2497	59,0%
	Niemcy	3 415	59,1%
	Austria	666	66,7%
	Turcja	164	67,7%
Lee 2013 [74]	Stany Zjednoczone	1 330	54,7%
Średnia			57,3%

Nie odnaleziono badań raportujących polskich pacjentów chorych na stwardnienie rozsiane oraz występowania u nich przeciwciał anti-JCV.



12.2.6. Kalkulacja liczebności populacji RES

W ramach kalkulacji liczebności pacjentolat przypadających na pierwszy rok terapii w grupie RES przeprowadzono kolejno:

1. Oszacowanie liczby nowych zachorowań na SM;
2. Oszacowanie liczby pacjentów powyżej 18. roku życia z SM;
3. Oszacowanie liczby pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią SM (RRSM);
4. Oszacowanie liczby pacjentów z szybko postępującą rzutowo-remisyjną postacią SM (RES);

Tabela 66.
Kalkulacja liczebności populacji docelowej – grupa RES – inicjacja leczenia NAT

	Liczebność populacji Polski	Nowe zachorowania na SM	Nowe zachorowania na SM ≥18 r.ż	Nowe zachorowania na RRSM ≥18 r.ż	Pacjenci z ciężką RRSM ≥18 r.ż	JCV-
Liczba pacjentów	38,5 mln	995	892	758	101	38

12.3. Przerwanie leczenia

Roczne odsetki pacjentów przerywających terapię poszczególnymi lekami określono na podstawie analizy ekonomicznej (w rozdz. 3.5) [36] i zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 67).

Tabela 67.
Roczne prawdopodobieństwa przerwania terapii

Terapia	Przerwanie leczenia ogółem
IFNB	6,01%
GA	7,91%
NAT	6,26%
FNG	11,24%

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text]

[Large redacted block]

12.4.3. Synteza danych

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Kod	Opis	Jm. miar.	Lp. 2015	Lp. 2016	Lp. 2017	Lp. 2018	Lp. 2019
Suma							
Suma							
Suma							
Suma							
Suma							
Suma							

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