



IGNORANTIA NOCET

Gilenya[®] (fingolimod) w leczeniu chorych na
ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego
o wysokiej aktywności
(w tym szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby)

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
Wersja 1.1

Wykonawca:

MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:

Novartis Poland Sp. z o. o.

Warszawa, 26 października 2017

[Redacted text block]

[Redacted text block]

26 października 2017 roku analiza została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4351.37.2017.PW_PK.8 Pierwotnie analiza została zakończona 29 marca 2017 roku.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości;
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Zdefiniowanie populacji; ⊗ Oszacowanie wielkości populacji docelowej; ⊗ Opracowanie możliwych scenariuszy; ⊗ Aspekty etyczne i społeczne; ⊗ Opracowanie możliwych scenariuszy; ⊗ Wersja 1.1. analizy
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Wycena kosztów; ⊗ Wnioski końcowe
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Wycena działań niepożądanych

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [Redacted]

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Novartis Poland Sp. z o.o., która finansowała pracę. Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie	7
1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia.....	12
2. Analiza wpływu na budżet	12
2.1. Metodyka analizy	12
2.2. Horyzont czasowy.....	13
2.3. Perspektywa	14
2.4. Scenariusze porównywane	14
2.5. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana.....	16
2.6. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana	17
2.7. Modelowanie populacji docelowej, wskazanej we wniosku	20
2.7.1. Strategia analityczna	20
2.7.2. Technologie alternatywne stosowane w analizowanym wskazaniu.....	24
2.7.3. Struktura modelu	26
2.8. Analiza kosztów	64
2.8.1. Koszt leków	66
2.8.2. Koszty podania i przepisania leków	89
2.8.3. Koszty monitorowania i diagnostyki	91
2.8.4. Koszty leczenia rzutu choroby	92
2.8.5. Koszt sprzętu medycznego i rehabilitacji stosowanych we wnioskowanych wskazaniach.....	94
2.8.6. Koszt PML.....	102
2.8.7. Podsumowanie kosztów	103
2.9. Podsumowanie danych wejściowych	106
2.10. Wyniki analizy	108
2.10.1. Oszacowanie populacji.....	108

2.10.2. Aktualne wydatki budżetowe.....	111
2.10.3. Prognozowane wydatki budżetowe.....	112
3. Analiza wrażliwości	122
3.1. Jednokierunkowa analiza wrażliwości	122
3.2. Analiza scenariuszy (opcje refundacji natalizumabu)	147
4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń.....	154
5. Aspekty etyczne i społeczne	155
6. Założenia i ograniczenia	158
7. Walidacja modelu	161
7.1. Walidacja wewnętrzna	161
7.2. Walidacja konwergencji.....	165
7.3. Walidacja zewnętrzna	167
8. Podsumowanie i wnioski końcowe	172
9. Załączniki	174
9.1. Oszacowanie prawdopodobieństw przejścia pomiędzy stanami.....	174
9.1.1. Prawdopodobieństwo progresji niesprawności w skali EDSS	174
9.1.2. Prawdopodobieństwo wystąpienia dwóch lub więcej rzutów.....	185
9.1.3. Prawdopodobieństwo wystąpienia zmian w MRI	190
9.1.4. Prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych, prowadzących do przerwania leczenia.....	193
9.1.5. Prawdopodobieństwo wystąpienia SPSM.....	199
9.1.6. Prawdopodobieństwo PML	203
9.1.7. Prawdopodobieństwo zgonu.....	204
9.2. Wybrane dane refundacyjne NFZ	205
9.3. Informator o umowach NFZ.....	206
9.4. Sprawozdania z działalności NFZ	209
9.5. Dane udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia	211
9.6. Uzasadnienie kwalifikacji technologii wnioskowanej do istniejącej grupy limitowej ...	211

9.7. Kryteria włączenia i wykluczenia chorych w programie lekowym leczenia stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)....	212
9.8. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	213
10. Spis tabel	216
11. Spis rysunków	220
12. Bibliografia.....	223

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARR	ang. <i>annualized relapse rate</i> – roczny wskaźnik rzutów
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna
EDSS	ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i> – rozszerzona skala niewydolności ruchowej
FD	dimethylis fumaras – fumaran dimetylu
FIN	fingolimodum – fingolimod
GA	glatirameri acetat – octan glatirameru
IFN	interferonum beta – interferon beta
JCV	ang. <i>John Cunningham virus</i> – wirus Johna Cunninghama
MRI	ang. <i>Magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
SM	łac. <i>sclerosis multiplex</i> – stwardnienie rozlane
NAT	natalizumabum - natalizumab
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
PLC	placebo
PSY	leczenie uzależnień
RES	ang. <i>rapidly evolving severe</i> , szybko rozwijająca się, ciężka postać stwardnienia rozlanego
RHB	rehabilitacja
RRSM	ang. <i>relapsing-remitting multiple sclerosis</i> – ustępująco-nawracająca postać stwardnienia rozlanego
■	■
SOT	ang. <i>sub-optimal Therapy</i> , chorzy po niepowodzeniu wcześniejszej terapii
SPSM	ang. <i>secondary progressive multiple sclerosis</i> – wtórnie postępująca postać stwardnienia rozlanego
UZD	lecznictwo uzdrowiskowe
WHO	ang. <i>World Health Organisation</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL I ZAKRES

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Gilenya[®] (fingolimod, FIN) w leczeniu chorych na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego o wysokiej aktywności (w tym szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby).

Lek Gilenya[®] jest refundowany w ramach programu lekowego B.46. w populacji chorych na stwardnienie rozsiane, u których stwierdzono brak odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia fumaranem dimetylu, interferonem beta, pegylowanym interferonem beta-1a lub octanem glatirameru. Obecnie maksymalny czas leczenia w programie lekowym nie może przekraczać 60 miesięcy. Oznacza to, że pacjenci, których włączono do programu lekowego w 2013 roku zostaną zmuszeni do przerwania skutecznego leczenia w 2018 roku. Ponadto, obecnie pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby nie mają dostępu do leczenia fingolimodem. W praktyce oznacza to, że chorzy, u których stwierdza się dodatnie miano przeciwciał anti-JCV (tj. wirusa Johna Cunninghama) nie mają dostępu do żadnej skutecznej terapii.

Dokument składa się z analizy wpływu na budżet, analizy wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz zestawienia aspektów etycznych i społecznych.

METODYKA

W analizie wpływu na budżet rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której lek Gilenya[®] jest refundowany z budżetu płatnika publicznego zgodnie z obowiązującym opisem programu lekowego. W scenariuszu tym leczenie w ramach programu lekowego B.46 lekami FIN lub NAT jest przerywane po maksymalnie 5 latach terapii, niezależnie od jej efektów, a ponadto w leczeniu chorych na szybko postępującą postać stwardnienia rozsianego stosowane są: interferon beta, octan glatirameru, fumaran dimetylu oraz leczenie wspomagające (BSC). W scenariuszu prognozowanym (nowym) analizowano sytuację, w której leczenie lekiem Gilenya[®] będzie mogło być prowadzone bez ograniczeń czasowych oraz zakres refundacji zostanie rozszerzony tak, aby objąć leczeniem także chorych z szybko postępującą ciężką postacią choroby.

Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.

Liczebność populacji docelowej oraz wydatki płatnika publicznego oszacowano za pomocą kohortowego modelu Markova. Na podstawie informacji z badań epidemiologicznych, stanowiska ekspertów-klinicystów, a także danych historycznych dotyczących refundacji leków stosowanych obecnie w leczeniu stwardnienia rozsianego oszacowano liczbę pacjentów wchodzących do modelu w kolejnych latach od 2013 roku oraz udziały technologii medycznych w poszczególnych wskazaniach. Następnie bazując na danych z badań klinicznych odnalezionych w przeglądzie systematycznym przygotowanym w ramach *Analizy klinicznej* oszacowano efekty zdrowotne i odpowiadające im koszty leczenia.

W analizie wpływu na budżet podjęto próbę wiarygodnego odwzorowania polskich uwarunkowań leczenia stwardnienia rozsianego. W Polsce występuje deficyt specjalistów z neurologii oraz konieczność długiego oczekiwania na badania rezonansu magnetycznego. Te czynniki mogą mieć wpływ na liczbę pacjentów przyjętych do leczenia. Na podstawie danych z *Informatora o Umowach NFZ* oraz systemu *Kolejki NFZ* wyznaczono potencjalną liczbę świadczeniodawców, którzy spełniają wymagania formalne Programu lekowego B.46. oraz wskaźnik przepustowości, czyli możliwości systemu do zapewnienia leczenia dodatkowym pacjentom.

Całkowite koszty uwzględniane w poszczególnych scenariuszach (wynikające z kosztów różniących leczenia), wyznaczono na podstawie: kosztu leków, kosztu monitorowania i oceny skuteczności leczenia, kosztu związanego z przepisaniem i podaniem leków, kosztu leczenia rzutów choroby, kosztów sprzętu medycznego i rehabilitacji oraz kosztu leczenia PML.

W analizie, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek, po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej, dostępny będzie w ramach programu lekowego i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. [REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników z perspektywy płatnika publicznego.

ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE

Należy zaznaczyć, że nie istnieją żadne wytyczne kliniczne, które uzasadniałyby przerwanie skutecznej terapii po 5 latach. Co więcej w długookresowych badaniach klinicznych potwierdzono skuteczność stosowania fingolimodu w zakresie redukcji liczby rzutów choroby oraz zahamowaniu występowania nowych i redukcji już istniejących zmian demielinizacyjnych w obrazach T2 zależnych. Ponadto wykazano, że terapia jest dobrze tolerowana i nie prowadzi do poważnych działań niepożądanych. Stanowi to uzasadnienie dla zniesienia ograniczenia czasowego stosowania fingolimodu. W ocenie społecznej wykluczenia pacjentów chorych na stwardnienie rozsiane, wydaje się niedopuszczalne, aby

pozostawić tych chorych bez możliwości kontynuowania terapii. Jest to przewlekła choroba, która nieleczona może prowadzić do ciężkiej niesprawności i zgonu.

W przypadku braku wydania decyzji refundacyjnej, pacjenci, którzy byli skutecznie leczeni przez 60 miesięcy w ramach programu lekowego B.46. zostaną postawieni w obliczu konieczności przerwania skutecznej terapii. Pierwsza grupa chorych utraciłaby możliwość kontynuacji leczenia już w 2018 roku. W niniejszej analizie oszacowano, że w 2018 roku około 140 pacjentów stosujących dotychczas lek Gilenya[®] może się znaleźć w takiej sytuacji.

Ponadto, chorzy na szybko rozwijającą się, ciężką postać stwardnienia rozsianego z dodatnim mianem przeciwciał anti-JCV nie mają obecnie dostępu do docelowego leczenia a na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicystów oceniono, że chorzy w tym wskazaniu leczą się obecnie lekami, które nie są zalecane przez wytyczne kliniczne.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o usunięciu z programu lekowego B.46. ograniczenia czasu trwania leczenia do 60 miesięcy dotyczącego leczenia fingolimodem oraz objęcia tego leku refundacją u chorych na szybko rozwijającą się, ciężką postać stwardnienia rozsianego (w obu wskazaniach rozważano możliwość leczenia chorych do momentu wystąpienia braku skuteczności terapii lub działań niepożądanych).

W analizie aspektów społecznych i etycznych zwrócono uwagę, że nie istnieją żadne wytyczne kliniczne, które uzasadniałyby przerwanie skutecznej i dobrze tolerowanej terapii po 5 latach. Tymczasem już w 2018 roku około [REDAKT] pacjentów stosujących dotychczas lek Gilenya[®] może zostać wykluczonych z programu lekowego, co dla tych chorych oznacza zaprzestanie leczenia. Kolejną istotną grupę chorych stanowią chorzy na szybko rozwijającą się, ciężką postać stwardnienia rozsianego z dodatnim mianem przeciwciał anti-JCV. Chorzy ci nie mają obecnie dostępu do optymalnego dla nich leczenia i stosują terapie, które nie są zalecane przez wytyczne kliniczne.

Mając na uwadze dobro wskazanych pacjentów, ale również racjonalizację środków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministerstwa Zdrowia oraz Narodowego Funduszu Zdrowia w zakresie refundacji leków, [REDAKT]

[REDAKT] Przyjęcie

proponowanego instrumentu podziału ryzyka pozwala na osiągnięcie oszczędności w perspektywie płatnika publicznego.

1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Gilenya[®] (fingolimod) w leczeniu chorych na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego o wysokiej aktywności (w tym szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby). Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Gilenya[®] w przedstawionym wskazaniu.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel 2007, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń.

2. Analiza wpływu na budżet

2.1. Metodyka analizy

1. Analizę wykonano w oparciu o Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Rozporządzenie *MZ w sprawie minimalnych wymagań*), Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*Wytyczne AOTMiT*) oraz *Ustawę z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696, dalej zwaną *Ustawą o refundacji*) [5, 80, 100].
 2. Zdefiniowano populację docelową dla technologii wnioskowanej na podstawie projektu *Programu lekowego*.
 3. Opracowano kohortowy model Markova, z pomocą którego wykonano prognozę liczebności populacji w kolejnych latach horyzontu czasowego począwszy od stycznia 2018 roku.
-

4. Oszacowano rozpowszechnienie technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej oraz przeprowadzono prognozę rozpowszechnienia interwencji po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tej interwencji.
5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w latach ujętych w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku braku finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
7. Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym, a wydatkami w scenariuszu istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne przyjmują wartości wyższe od zera oznacza to dodatkowe obciążenia finansowe związane z podjęciem pozytywnej decyzji refundacyjnej.
8. W niniejszym dokumencie wyniki oraz wartości parametrów podawano najczęściej z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku, natomiast obliczenia wykonano na wartościach bez zaokrągleń (w celu uzyskania bardziej dokładnych wyników).
9. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla oszacowania populacji docelowej oraz kluczowych parametrów uwzględnianych w niniejszej analizie.

2.2. Horyzont czasowy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi oraz co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [80]. Obecna decyzja refundacyjna fingolimodu została wydana na okres 3 lat [69].

W analizie przyjęto 5-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od stycznia 2018 do grudnia 2022 r. Jednym z celów niniejszej analizy jest ocena skutków zdjęcia ograniczenia czasu leczenia fingolimodem w *Programie lekowym*. Obecnie chorzy w *Programie lekowym* mają możliwość stosowania fingolimodu przez maksymalnie 5 lat. Na podstawie ekstrapolacji

wyników z odnalezionych badań klinicznych oszacowano, że po 10 latach od rozpoczęcia terapii, w *Programie lekowym* może pozostać 25% chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, czyli 32% spośród chorych skutecznie leczonych przez 5 lat.

2.3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊗ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny¹)
- ⊗ oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [80].

2.4. Scenariusze porównywane

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz scenariusz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana jest refundowana dla chorych po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu, przy czym łączny czas leczenia pacjenta lekami modyfikującymi przebieg choroby, nie może przekraczać 60 miesięcy (leczenie w ramach *Programu lekowego B.46. Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)* zwanego dalej *Programem lekowym*, zgodnym z *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2017 r.*, zwanym dalej *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [69]).

W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w leczeniu ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego o wysokiej aktywności (w tym szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby) w ramach

¹ Zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [101]

Programu lekowego, uwzględniającego zmiany zaproponowane przez wnioskodawcę: bez ograniczenia czasu terapii do 5 lat oraz u chorych z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w oddzielnej, istniejącej już grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w załączniku (rozdział 9.3.).

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty, zależne od szacowanej na kolejne lata, wielkości populacji docelowej. Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.5. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana

W Polsce nie prowadzi się oficjalnego krajowego rejestru chorych na SM (łac. *sclerosis multiplex* – stwardnienie rozsiane). Jednak dane takie zawarte są w raporcie MSIF (ang. *Multiple Sclerosis International Federation* – Międzynarodowa Federacja Towarzystw Stwardnienia Rozsianego), w którym rejestrowane są dane dla chorobowości i zachorowalności na SM w różnych krajach Europy.

Na podstawie danych MSIF z 2008 roku w Polsce na stwardnienie rozsiane choruje 120 osób na 100 000 mieszkańców, uwzględniając aktualną liczbę mieszkańców Polski – około 38,4 mln (Główny Urząd Statystyczny – stan w dniu 30 VI 2016 rok [42]), chorobowość według tego źródła wynosi około 46 113 chorych. Zgodnie z danymi z prezentacji *Brola 2016* w Polsce w 2015 roku było 46 049 chorych na stwardnienie rozsiane [8].

W Narodowym Programie Leczenia Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym, przygotowanym przez zespół Ekspertów dla Ministerstwa Zdrowia na lata 2006 - podano, że chorobowość na SM w Polsce wynosi około 150 na 100 000 osób. Uwzględniając aktualną liczbę mieszkańców Polski, chorobowość według tego źródła wynosi około 57 640 chorych.

Według innych danych, podawana w literaturze, całkowita liczba chorych na SM w Polsce wynosząca 60 000, jest nieuzasadniona, a podana przez zespół Ekspertów dla MZ wartość wynosząca 150/100 000 może być znacznie przeszacowana. Według publikacji prof. Losego, biorąc pod uwagę wszystkie określone do tej pory w Polsce współczynniki chorobowości opublikowane po roku 1980 (tj. 45-91/100 000²), można przyjąć, że w Polsce liczba chorych na MS wynosi od 17 292 do 34 968.

Z kolei według danych *Charles River Associates* podano, że w 2013 w Polsce było 45 000 chorych na MS. Według danych Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego (PTSR) w Polsce chorobowość na MS wynosi natomiast około 40 000 chorych.

² 45-91 chorych na 100 tys. mieszkańców zostało przeliczone na aktualną liczbę chorych w Polsce przez pomnożenie 45-91 przez 38,4 mln, a następnie podzielenie przez 100 tys.

Zgodnie z danymi przedstawionymi powyżej chorobowość na MS w Polsce zawiera się w przedziale od 17 292 do 60 000 chorych zależnie od przyjętego źródła. Należy jednak zaznaczyć, że górny zakres podanych wartości może być przeszacowany, dlatego bardziej prawdopodobnym przedziałem wydaje się 17 292-40 000 chorych.

Na podstawie danych MSIF z 2008 roku³ stwierdzono, iż zachorowalność na SM w Polsce wynosi 2,16 chorych na 100 000 osób, co oznacza 830 nowych przypadków na rok⁴ - przy założeniu, że wydolność systemu ochrony zdrowia pozwalałaby na leczenie wszystkich chorych, prawdopodobnie ta liczba odpowiadałaby również maksymalnej liczbie chorych na stwardnienie rozsiane kwalifikującej się do leczenia w kolejnej linii terapii SM, stanowiąc jedną z dwóch podpopulacji, w których wskazane jest stosowanie fingolimodu.

W niniejszej analizie populację, w której technologia wnioskowana może być zastosowana wyznaczono jako sumę pacjentów stosujących fingolimod i natalizumab (w tym pacjentów wykluczonych z powodu przekroczenia maksymalnego czasu terapii) oraz pacjentów z szybko postępującą ciężką postacią stwardnienia rozsianego z dodatnim mianem przeciwciał anty-JCV, którzy nie mają obecnie docelowego programu leczenia. Obliczenia wykonano na podstawie kohortowego modelu Markova. Liczebność populacji przedstawiono w rozdziale 2.10.1. Populacja wszystkich pacjentów, u których technologia wnioskowana może być obecnie stosowana będzie wzrastać od ok. 1,2 tys.-1,5 tys. chorych w 2018 roku do ok. 2,2 tys. – 3,0 tys. chorych w 2022 roku.

2.6. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana

Obecnie lek Gilenya[®] (fingolimod) jest stosowany w ramach programu lekowego B.46. u chorych na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego, u których stwierdza się brak odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia za pomocą leków z programu B.29.

³ Roczna zapadalność na SM w Polsce oscyluje w granicach 1,5 do 3,7 przypadków na 100 000 osób według danych podanych w rekomendacji AOTMiT z 2014 dla octanu glatirameru, zatem średnia roczna zapadalność jest zbliżona do wartości podanych przez MSIF.

⁴2,16 chorych na 100 tys. mieszkańców został przeliczone na aktualną liczbę nowych zachorowań w Polsce przez pomnożenie 2,16 przez 38,4 mln, a następnie podzielenie przez 100 tys.

Zgodnie z *Programem lekowym* łączny czas leczenia pacjenta, lekami modyfikującymi przebieg choroby, nie może przekraczać 60 miesięcy [69].

Lek Gilenya[®] ten jest finansowany formalnie od 1 stycznia 2013 r., ale dane refundacyjne NFZ wskazują, że refundacja opakowań została po raz pierwszy dokonana w kwietniu. Liczbę zrefundowanych opakowań leku Gilenya[®] przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 1.
Liczba zrefundowanych opakowań leku Gilenya[®] narastająco od początku roku w latach 2013-2016

Rok	Stycz.	Luty	Marz.	Kwie.	Maj	Czer.	Lip.	Sier.	Wrze.	Paźd.	List.	Grud.
2013	0	0	0	7	24	342	691	1076	1523	1981	2444	2992
2014	163	339	538	807	1012	1090	1218	1801	1882	2279	2831	3397
2015	109	426	831	1286	1713	2167	2608	3004	3411	4005	4409	5265
2016	418	820	1339	1800	2348	3053	3664	4363	4924	5587	6303	7000

W odpowiedzi na pismo o udostępnienie informacji publicznej NFZ przekazał wykonawcy analizy dane dotyczące dokładnej liczby pacjentów leczonych w programie lekowym B.46. fingolimodem w latach 2013-2016. Zgodnie z danymi z przekazanymi przez NFZ w 2016 roku technologię wnioskowaną stosowało 634 pacjentów (dane przekazane przez NFZ przedstawiono w rozdziale 9.5)

Wykorzystując liczbę zrefundowanych opakowań oszacowano przybliżoną liczbę pacjentów stosujących fingolimod w poszczególnych miesiącach. Do wyznaczenia populacji przyjęto następujące założenia:

- ⊗ Lek wydawany jest pacjentowi raz na 3 miesiące
- ⊗ Opakowanie leku zawiera ilość tabletek wystarczającą na 28 dni terapii,
- ⊗ Zapotrzebowanie na lek wyznaczono na podstawie rzeczywistej liczby dni w kolejnych miesiącach 2013-2016 roku.

Oszacowania liczby chorych, stosujących lek Gilenya[®] w poszczególnych miesiącach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2.
Liczba chorych stosujących lek Gilenya[®] w poszczególnych miesiącach w latach 2013-2016

Rok	Stycz.	Luty	Marz.	Kwie.	Maj	Czer.	Lip.	Sier.	Wrze.	Paźd.	List.	Grud.
2013	0	0	0	2	7	104	208	320	359	394	418	449
2014	359	272	168	199	208	169	126	240	241	324	315	462
2015	374	305	260	364	397	408	404	393	379	427	430	566
2016	512	513	414	425	470	523	569	613	570	588	593	634

W latach 2014-2016 obserwujemy przejściowe okresy znacznego spadku liczby pacjentów, co skutkuje spadkiem liczby zrefundowanych opakowań. Przyczynami tych fluktuacji mogą być okresowe oceny stanu chorych w *Programie lekowym*, skutkujące wyłączeniem pacjentów niespełniających kryteriów przedłużenia leczenia na kolejne 12 miesięcy. W związku z tym do prawidłowej oceny liczby chorych stosujących lek Gilenya® należy brać pod uwagę skrajne wartości z każdego roku (o ile to możliwe). Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, że lek Gilenya® był stosowany:

- w roku 2013 przez 449 pacjentów pod koniec roku,
- w roku 2014 przez 359 na początku i 462 pacjentów pod koniec roku,
- w roku 2015 przez 374 na początku i 566 pacjentów pod koniec roku,
- w 2016 roku przez 512 na początku roku i 634 pacjentów pod koniec roku.

Łączna liczba chorych leczonych lekami drugiej linii (fingolimodem i natalizumabem) została podana również w materiałach (m.in. prezentacjach ekspertów klinicznych) z seminarium „*Innowacje w leczeniu stwardnienia rozsianego (SM) a rozwiązania systemowe- ocena dostępności w Polsce*” z 26 kwietnia 2016 r. (dalej *Seminarium Innowacje 2016*) Prof. Danuta Ryglewicz [82] podała, że w 2015 roku lekami:

- ⊕ pierwszego rzutu leczonych było 8796 chorych,
- ⊕ drugiego rzutu leczonych było 834 chorych.

Prof. Adam Stępień [88] w swojej prezentacji zawarł dane, z których wynika, że leki:

- ⊕ pierwszego rzutu stosowało 6829 chorych,
- ⊕ drugiego rzutu stosowało było 644 chorych.

W prezentacji prof. Stępnia nie podano, z którego roku pochodzą te dane, lecz biorąc pod uwagę, że program lekowy B.46 wdrożony został w 2013 roku (faktycznie refundacja leków rozpoczęła się w dopiero kwietniu) to można uznać, że odnoszą się one do roku 2014. Na podstawie łącznej liczby chorych stosujących leki drugiego rzutu można wnioskować, że wielkość populacji, w której technologia jest obecnie stosowana będzie rzędu ok. 600-800 osób.

Należy podkreślić, że oszacowania na podstawie danych NFZ są spójne z danymi pochodzącymi z prezentacji Prof. Ryglewicz i Prof. Stępnia (wartości oszacowane na lata

2014 i 2015 mieszczą się w granicach określonych przez odpowiadającą im łączną liczbę chorych leczonych w programie lekowym B.46.).

2.7. Modelowanie populacji docelowej, wskazanej we wniosku

2.7.1. Strategia analityczna

W analizie przyjęto, zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami leku Gilenya®, że do leczenia tym lekiem będą kwalifikować się chorzy, u których stwierdza się brak odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia fumanem dimetylu, interferonem beta, PEG-interferonem beta-1a lub octanem glatirameru (dalej leki z programu B.29), definiowany jako spełnienie obu poniższych warunków:

- ⊗ liczba i ciężkość rzutów:
 - ⊗ 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),
 - ⊗ 1 ciężki rzut po 6 miesiącach leczenia (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego),
- ⊗ zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych:
 - ⊗ więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+),
 - ⊗ więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2,

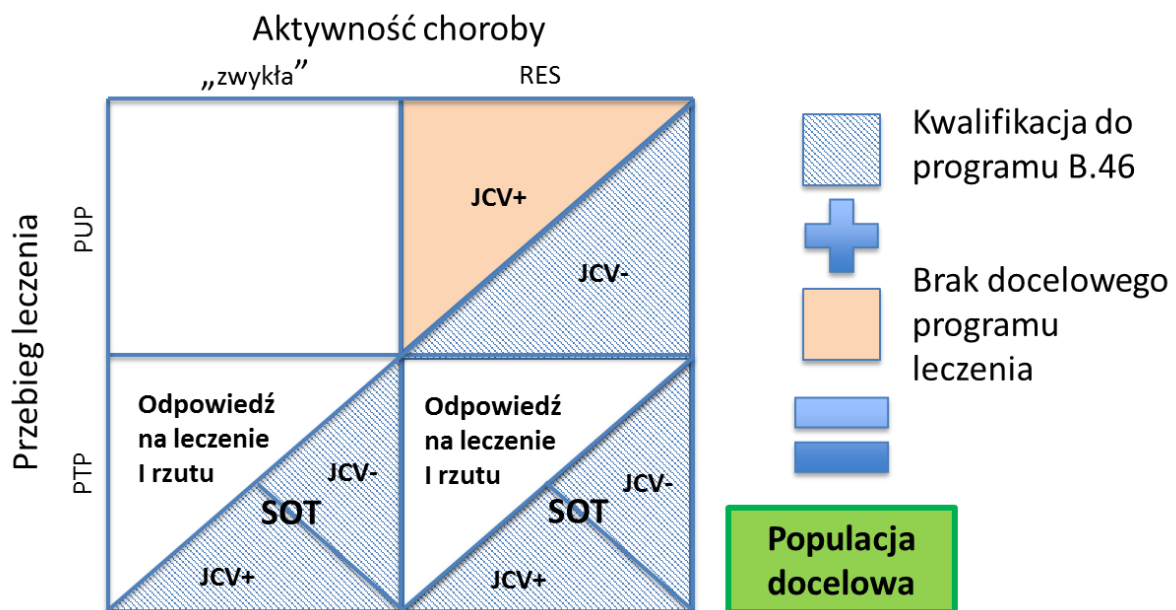
lub chorzy, u których występuje szybko rozwijająca się, ciężka postać choroby rozpoznawana, kiedy zostaną spełnione oba poniższe parametry:

- ⊗ liczba i ciężkość rzutów: co najmniej dwa rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność (w czasie rzutu wzrost EDSS o minimum 2 pkt),
- ⊗ zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego:
 - ⊗ więcej niż jedna nowa zmiana GD(+),
 - ⊗ więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian).

Na podstawie powyższych kryteriów populację można podzielić na grupę chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (SOT⁵) oraz chorych nowozdiagnozowanych z postacią szybko rozwijającą się (RES⁶).

W obu grupach można wyróżnić chorych z ujemnym mianem przeciwciał anti-JCV (JCV-) oraz dodatnim (JCV+). Strukturę populacji docelowej w obecnej sytuacji przedstawiono na poniższym wykresie:

Rysunek 2.
Struktura populacji docelowej



PUP – ang. previously untreated patients – wcześniej nieleczeni pacjenci

PTP – ang. previously treated patients – wcześniej leczeni pacjenci

W przypadku gdy Minister Zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją na zasadach opisanych w projekcie *Programu lekowego* (patrz rozdział 9.7) fingolimod będzie dostępny dla chorych na RES RRSM oraz SOT RRSM.

Proponowane zmiany *Programu lekowego* obejmują zniesienie ograniczeń dotyczących czasu trwania leczenia⁷ oraz udostępnienie terapii nowej grupie chorych, którzy nie mają

⁵ ang. *sub-optimal therapy*

⁶ ang. *rapidly evolving severe*

dotychczas zapewnionego leczenia zgodnego z wytycznymi klinicznymi⁸. W związku z powyższym w analizie wpływu na budżet należy oszacować liczebność populacji chorych stosujących fingolimod przez 5 lat oraz liczebność populacji chorych na RES JCV+ RRSM.

W celu oszacowania liczby pacjentów stosujących fingolimod przez 5 lat konieczne jest przyjęcie założeń dotyczących tempa wykluczania pacjentów z programu lekowego, np.: występowania nieskuteczności terapii, występowania działań niepożądanych, występowania postaci wtórnie postępującej, a także oszacowanie struktury pacjentów leczonych fingolimodem względem czasu trwania terapii, (na 1. Roku leczenia, na 2. Roku leczenia, itd.). W związku z powyższym konieczne jest także oszacowanie liczby nowych chorych, włączanych do *Programu lekowego*, chorych na SOT i RES JCV- RRSM w kolejnych latach refundacji od 2013 roku.

Zniesienie ograniczenia czasu trwania terapii w *Programie lekowym* umożliwi wielu chorym kontynuowanie skutecznego leczenia ponad 5 lat, jednak w warunkach ograniczeń strukturalnych, np. małej liczby świadczeniodawców, kolejek do badań MRI, niedoboru neurologów, zmiana ta może odbić się na liczbie nowych chorych włączanych do *Programu lekowego*.

Na podstawie *Informatora o Umowach NFZ* określono, że w Polsce znajduje się 45 ośrodków z uprawnieniami do prowadzenia leczenia w ramach *Programu lekowego B.46.*, jednak aż 8 z nich znajduje się w Województwie mazowieckim a w województwie lubuskim nadal nie ma żadnego ośrodka [47]. Ta sytuacja może być powiązana z niedoborem specjalistów z dziedziny neurologii [81].

Każdy pacjent w *Programie lekowym* wymaga raz w roku badania rezonansem magnetycznym z kontrastem oraz konsultacji okulistycznej i dermatologicznej. W *Sprawozdaniu NFZ z działalności za 2015 rok* podano, że największa liczba osób

⁷ Obecnie w *Programie lekowym* znajduje się zapis, że łączny czas leczenia pacjenta, lekami modyfikującymi przebieg choroby, zależy od decyzji lekarza, nie może jednak przekraczać 60 miesięcy.

⁸ W przypadku chorych RES RRMS, polskie oraz zagraniczne wytyczne kliniczne zalecają stosowanie leków uznanych za leki II linii, tj. fingolimod i natalizumab, jako terapia pierwszego wyboru. W przypadku chorych z RES RRMS, rodzaj terapii stosowanej w praktyce klinicznej w Polsce jest zależny od statusu obecności przeciwciał anti-JCV u chorych. U chorych JCV+ w praktyce stosowane są różne formy terapii, tj: leki z Programu lekowego B.29 – 60-100%: BSC – 10%; mitoksantron lub azatiopryna – 30%. (patrz *Analiza problemu decyzyjnego* [57])

oczekujących w kategorii medycznej „przypadek stabilny” znajdowała się na listach oczekujących na świadczenia rezonansu magnetycznego i wynosiła według stanu na koniec grudnia 2015 roku 241 452 osób. Mediana średniego czasu oczekiwania na świadczenia rezonansu magnetycznego kształtowała się na poziomie 175 dni, natomiast trzeci kwartył 218 dni. W przypadku świadczenia okulistycznego liczba oczekujących na koniec grudnia 2015 roku wynosiła 271 142. Mediana czasu oczekiwania wynosiła 60 dni, natomiast trzeci kwartył 122 dni [87].

W związku z wskazanymi powyżej ograniczeniami strukturalnymi założono, że wydłużenie czasu terapii będzie wymagało zwiększenia przepustowości systemu, czyli liczby wolnych miejsc w *Programie lekowym*. W celu oszacowania skali tego zjawiska przeanalizowano dane z *Informatora o Umowach NFZ* [47] i portalu *Kolejki NFZ* [56] w celu oszacowania liczby potencjalnych świadczeniodawców, którzy mogliby przyjąć dodatkowych pacjentów.

W analizie wpływu na budżet opracowano kohortowy model Markova, który umożliwia wykonanie obliczeń uwzględniających następujące założenia, które wynikają z przedstawionej powyżej analizy systemu leczenia chorych na stwardnienie rozsiane:

- ⊗ chorzy skutecznie leczeni fingolimodem przez 5 lat zmieniają leczenie na jedną z alternatywnych technologii medycznych określonych na podstawie odpowiedzi ekspertów-klinicyków (w scenariuszu istniejącym) lub będą kontynuować leczenie do progresji choroby (w scenariuszu nowym),
- ⊗ w scenariuszu nowym wzrośnie liczba nowych chorych rozpoczynających leczenie fingolimodem i spadnie liczba nowych chorych rozpoczynających leczenie natalizumabem,
- ⊗ zniesienie ograniczenia czasu leczenia spowoduje zmniejszenie liczby nowych chorych przyjmowanych do *Programu lekowego*.

Zbiór danych wejściowych do modelu zawiera oszacowanie: rocznej liczby chorych diagnozowanych na RES RRSM, rocznej liczby chorych leczonych w programie B.46., udziały w rynku terapii stosowanych w populacji RES i SOT RRSM w scenariuszu istniejącym i w scenariuszu nowym oraz prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami uwzględnionymi w modelu.

Z modelu uzyskano następujące wyniki:

- ⊗ liczba chorych w populacji docelowej, w tym chorych stosujących skutecznie fingolimod przez 5 lat,
- ⊗ liczba chorych stosujących fingolimod w przypadku, gdy Minister Zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją,

- ⊗ liczba chorych stosujących fingolimod w przypadku, gdy Minister Zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją,
- ⊗ Koszty całkowite w scenariuszu istniejącym oraz nowym,
- ⊗ Inkrementalne koszty całkowite.

2.7.2. Technologie alternatywne stosowane w analizowanym wskazaniu

Chorzy na RRMS, u których stwierdzono niepowodzenie terapii lekami pierwszoliniowymi, są kierowani na leczenie fingolimodem lub natalizumabem w ramach *Programu lekowego B.46*. Populacją wskazaną we wniosku refundacyjnym są (w przypadku populacji SOT RRMS) chorzy skutecznie leczeni fingolimodem przez 5 lat w ramach *Programu lekowego B.46*. Realizację programu rozpoczęto w styczniu 2013 roku, w związku z tym nie ma obecnie takich chorych. Ankietowani eksperci przypuszczają jednak, że po skutecznym 5-letnim leczeniu w ramach *Programu lekowego B.46* rozpoczną leczenie z wykorzystaniem leków stosowanych w ramach *Programu lekowego B.29* lub zastosują najlepsze leczenie wspomagające (BSC⁹). Jeden z ekspertów wskazał również, iż możliwe będzie zastosowanie u tych chorych innych leków tj. mitoksantron, kladrybina oraz azatiopryna.

W przypadku chorych z RES RRMS, rodzaj terapii stosowanej w praktyce klinicznej w Polsce jest zależny od statusu obecności przeciwciał anty-JCV u chorych.

W przypadku ujemnego wyniku na obecność przeciwciał JCV (**JCV-**), chorym podawany jest:

- ⊗ natalizumab – 90-100%;
- ⊗ mitoksantron lub azatiopryna – 0-10% (wskazane wyłącznie przez 1 z ekspertów).

U chorych **JCV+** w praktyce stosowane są różne formy terapii, tj:

- ⊗ leki z *Programu lekowego B.29* – 50-100%:
 - ⊗ w przypadku jednego z ekspertów wymieniony został wyłącznie fumaran dimetylu stosowany u 60% chorych;
 - ⊗ drugi z ekspertów wskazał fumaran dimetylu lub interferon stosowany u 50% chorych;

⁹ Ang. best supportive care

- ⊗ trzeci z ekspertów odpowiedział, iż u 100% chorych stosowane są leki z *Programu lekowego B.29*, nie wyszczególniając konkretnych leków z tego programu lekowego;
- ⊗ BSC – 10-100%;
- ⊗ mitoksantron lub azatiopryna – 30-50%.

Natomiast w przypadku **chorych przez 5 lat skutecznie leczonych NAT** w ramach *Programu lekowego B.46* (tak jak w populacji SOT RRMS nie ma obecnie takich chorych) stanowisko ekspertów dotyczy przypuszczeń, a nie opisanie aktualnej praktyki klinicznej. W obecnej sytuacji refundacyjnej, chorym będą podawane następujące leki:

- ⊗ leki z *Programu lekowego B.29* – 60-100%;
- ⊗ BSC – 40%.

W *Programie lekowym B.29* obecnie refundowane są: interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirametetu, fumaran dimetylu oraz pegylowany interferon beta-1a.

W związku z powyższym w analizie uwzględniono następujące technologie medyczne (technologie stosowane w populacji docelowej):

- ⊗ Fingolimod (FIN)
- ⊗ Natalizumab (NAT)
- ⊗ Interferon beta (IFN)
- ⊗ Octan Glatirameru (GA)
- ⊗ Fumaran dimetylu (FD)
- ⊗ BSC

W grupie leków wspólnie określonych skrótem IFN uwzględniono interferon beta-1a, interferon beta-1b oraz pegylowany interferon beta-1a. W związku z brakiem danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dla pegylowanego interferonu beta-1a (leku refundowanego w programie B.29), przyjęto, że jego efekty zdrowotne są takie same jak interferonu beta.

W tabeli poniżej przedstawiono założenia dotyczące terapii stosowanych w poszczególnych populacjach:

Tabela 3.
Udziały w równowadze rynkowej

Populacja	Uwzględnione technologie medyczne	Nieuwzględnione technologie medyczne
RES JCV- RRSM	Wszyscy chorzy stosują NAT przez 5 lat po czym stosują leki z programu B.29. (tj. IFN, GA, FD)	Mitoksantron – jest zalecany w przypadku niepowodzenia FIN lub NAT (tak więc nie stanowi technologii, którą FIN może zastąpić), Azatiopryna – nie jest zalecaną opcją terapeutyczną w populacji docelowej. Ponadto oba leki nie są refundowane w analizowanych wskazaniach [57]
RES JCV+ RRSM	Wszyscy chorzy stosują leki z programu B.29.	
SOT RRSM	Wszyscy chorzy stosują FIN lub NAT, przez maksymalnie 5 lat, po czym stosują leki z programu B.29.	

2.7.3. Struktura modelu

W analizie wpływu na budżet opracowano *de novo* kohortowy model Markova, który umożliwia dokładne śledzenie chorych rozpoczynających leczenie fingolimodem w Programie lekowym oraz za pomocą alternatywnych terapii. Wytyczne ISPOR 2013 w przypadku chorób przewlekłych, a do takich należy stwardnienie rozsiane, zalecają stosowanie zintegrowanego modelu kosztów-efektywności i wpływu na budżet. Zaletą zintegrowanego modelowania w obu analizach jest zapewnienie, że dane wejściowe i potrzebne założenia są spójne i dzielą większość elementów [48].

Model wykonano w 5-letnim horyzoncie czasowym. Przyjęta długość jednego cyklu to jeden rok. Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2013.

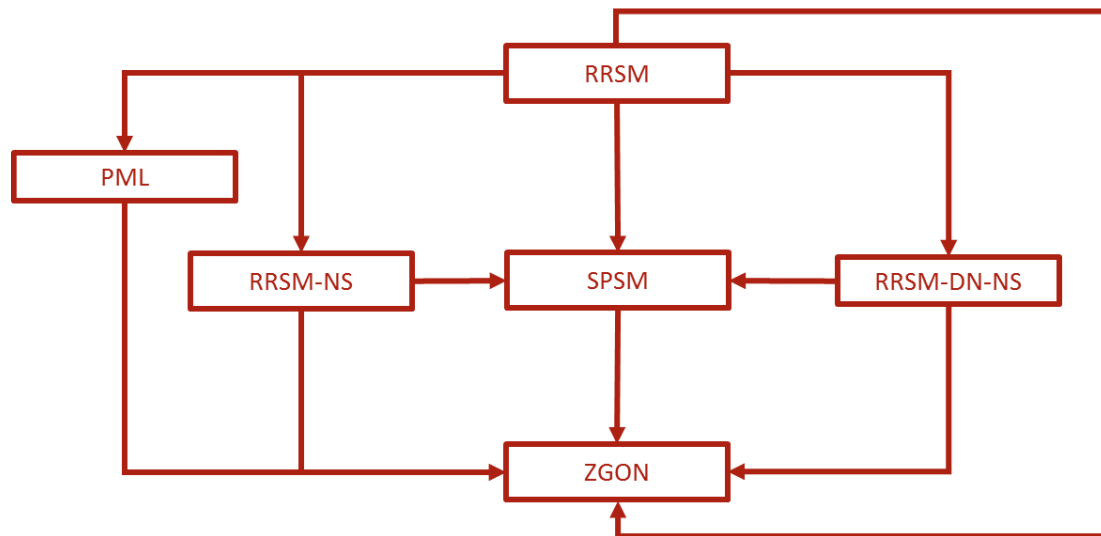
Zgodnie z przebiegiem choroby, w modelu uwzględniono pięć stanów:

1. ustępująco nawracająca postać stwardnienia rozsianego (RRSM),
2. wykluczenie z programu z powodu stwierdzenia nieskuteczności leczenia (RRSM-NS),
3. wykluczenie z programu z powodu stwierdzenia działań niepożądanych, niepoddających się rutynowemu postępowaniu (RRSM-DN),
4. wtórna postępująca postać stwardnienia rozsianego (SPSM),
5. zgon

Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach rocznych (co odpowiada okresowym ocenom skuteczności leczenia w Programie lekowym), w horyzoncie dożywotnim.

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

Rysunek 3.
Struktura modelu Markova



Stan RRSM jest stanem początkowym w modelu. W każdym cyklu do modelu wchodzi określona liczba pacjentów w stanie RRSM, którzy mogą mieć RES RRSM lub SOT RRSM. Struktura modelu wygląda identycznie dla obu populacji. Efekty zdrowotne w obu populacjach są modelowane niezależnie. Prawdopodobieństwo zastosowania u nowego pacjenta konkretnej terapii zależy od zdefiniowanych *a priori* udziałów w rynku technologii medycznych. Chory ze stanu RRSM pozostaje w tym stanie, aż do przejścia do któregośkolwiek z pozostałych stanów.

Stan RRSM-NS występuje w przypadku spełnienia kryteriów nieskuteczności określonych w *Programie lekowym*. Chory po trafieniu do tego stanu stosuje terapie określone na podstawie badania ankietowego. Chory pozostaje w tym stanie do momentu progresji do postaci wtórnie postępującej lub zgonu.

Stan RRSM-DN-NS występuje w przypadku wystąpienia działań niepożądanych niepoddających się rutynowemu postępowaniu lub w przypadku jednoczesnego wystąpienia nieskuteczności i działań niepożądanych. Chory po trafieniu do tego stanu stosuje terapie określone na podstawie badania ankietowego. Chory pozostaje w tym stanie do momentu progresji do postaci wtórnie postępującej lub zgonu.

Stan SPSM jest ostatnim stanem występującym przed przejściem do stanu ZGON. Stan zdrowia chorego ulega znacznemu pogorszeniu w związku z progresją niesprawności. Chory po trafieniu do tego stanu stosuje terapie określone na podstawie badania ankietowego.

Stan PML czyli postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML – ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*) występuje jedynie w trakcie leczenia natalizumabem. Pacjenci trafiający do tego stanu mają zwiększone ryzyko zgonu w pierwszym roku leczenia i mogą z niego tylko przejść do stanu ZGON.

2.7.3.1. Prawdopodobieństwo zgonu

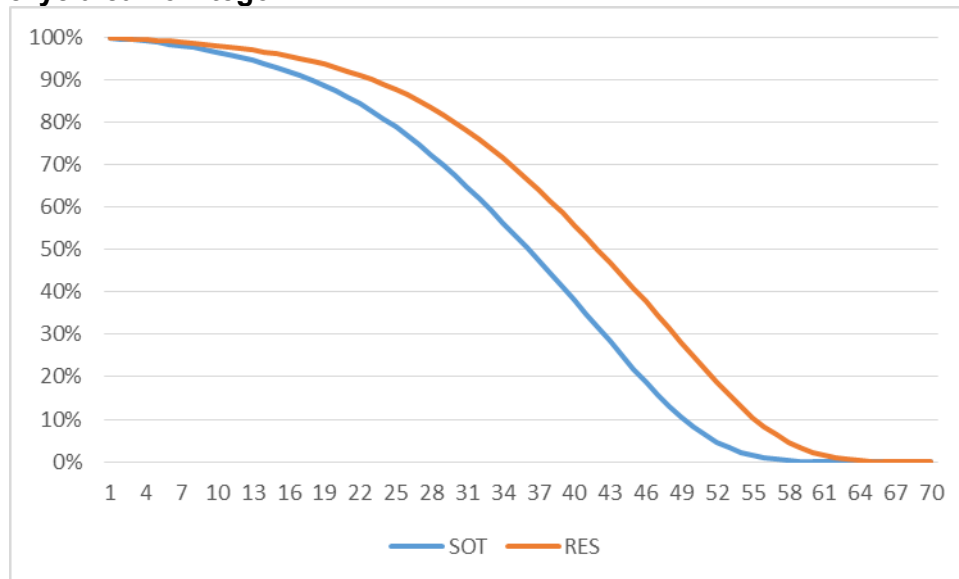
W modelu uwzględniono jednakowe prawdopodobieństwo zgonu dla wszystkich interwencji, co jest podejściem konserwatywnym. Oczekiwana długość życia chorego zależy od jego wieku w trakcie rozpoczęcia modelowania. Na podstawie badania *Prosperini 2016* [79] przyjęto, że chorzy we wskazaniu SOT RRSM są starsi o ok. 6 lat od chorych wcześniej nieleczonych we wskazaniu RES RRSM.

Prawdopodobieństwo zgonu oszacowano na podstawie danych demograficznych z *Bazy Demografia* [89] Głównego Urzędu Statystycznego oraz standaryzowanego współczynnika umieralności dla SM (SMR¹⁰) z publikacji *Scalfari 2013* [84]. Szczegółowe obliczenia dotyczące prawdopodobieństwa zgonu przedstawiono w rozdziale 9.1.6.

Na wykresie poniżej przedstawiono czas przeżycia całkowitego dla chorych na SOT RRSM i RES RRSM w horyzoncie dożywotnim.

¹⁰ Ang. *standardized mortality ratio*

Rysunek 4.
Czas przeżycia całkowitego



2.7.3.2. Prawdopodobieństwa dyskontynuacji leczenia

Opuszczenie stanu RRSM oznacza przerwanie leczenia jedną z technologii medycznych uwzględnionych w analizie. Prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia oszacowano bazując na kryteriach wykluczenia chorych z *Programu lekowego*. Należy podkreślić, że w opisie *Programu lekowego*, okoliczności, w których dochodzi do przerywania leczenia zawarte są w trzech punktach (których treść wydaje się częściowo pokrywać):

- ⊕ Kryteria wykluczenia,
- ⊕ Kryteria nieskuteczności leczenia,
- ⊕ Kryteria przedłużenia leczenia o kolejne 12 miesięcy.

W poniższej tabeli przedstawiono uzasadnienia uwzględnienia poszczególnych kryteriów.

Tabela 4.
Zestawienie kryteriów wykluczenia z programu lekowego

Kryteria wykluczenia	Kryteria nieskuteczności leczenia	Kryteria przedłużenia leczenia o kolejne 12 miesięcy
<p>Kryterium wyłączenia z leczenia fingolimodem jest spełnienie co najmniej jednego z niżej wymienionych kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Rezygnacja pacjenta 2) Cięża; 3) Spełnienie kryteriów nieskuteczności leczenia zawartych w pkt 5; 4) Utrzymujący się, spadek liczby limfocytów poniżej $0.2 \times 10^9/l$; 	<p>Za brak skuteczności leczenia fingolimodem, uzasadniający zmianę leczenia lub przerwanie leczenia, przyjmuje się wystąpienie jednej z poniższych sytuacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Przejście w postać wtórnie postępującą lub 2) Wystąpienie 2 z 3 poniższych kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> a) liczba i ciężkość rzutów: - 2 lub więcej rzutów 	<p>Leczenie może zostać przedłużone o kolejne 12 miesięcy, jeżeli zostaną spełnione 2 z 3 niżej wymienionych kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) liczba i ciężkość rzutów: <ul style="list-style-type: none"> - brak rzutów lub rzuty łagodne (wzrost EDSS w trakcie rzutu o 0.5 pkt lub o 1 pkt w zakresie jednego do trzech układów funkcjonalnych) lub

Kryteria wykluczenia	Kryteria nieskuteczności leczenia	Kryteria przedłużenia leczenia o kolejne 12 miesięcy
5) Utrzymujące się i niebędące wynikiem innego procesu chorobowego zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych powyżej pięciokrotności górnej granicy normy lub zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy; 6) Wystąpienie innych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, niepoddających się rutynowemu postępowaniu; 7) Przejście w postać wtórnie postępującą.	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 liczbie układów funkcjonalnych) lub - 1 ciężki rzut wymagający leczenia sterydami po 6 miesiącach leczenia (wzrost EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego), b) progresja choroby mimo leczenia, co oznacza utrzymujące się przez co najmniej 3 miesiące pogorszenie się stanu neurologicznego o co najmniej: - 2 pkt EDSS, gdy EDSS do 3,5, - 1 pkt EDSS, gdy EDSS od 4,0; c) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych: - więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+), - więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2.	- 1 rzut umiarkowany (wzrost EDSS w trakcie rzutu o 1 do 2 pkt lub 2 pkt w zakresie jednego do dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub 2) brak progresji choroby w okresie ostatniego roku leczenia: różnica w skali EDSS poniżej 1 pkt; 3) brak wyraźnych cech aktywności i progresji choroby w badaniu MRI z podaniem kontrastu (nie więcej niż jedna nowa zmiana Gd+ lub dwie nowe zmiany w sekwencji T2).

Modelowanie wymaga przyjęcia założeń upraszczających rzeczywistość, co wynika z ograniczonego zasobu danych oraz wyjątkowo szczegółowych kryteriów postępowania (model uwzględniający wszystkie kryteria nie mógłby być narzędziem praktycznym). Na podstawie analizy powyższej tabeli przyjęto, że pacjent kończy leczenie w *Programie lekowym* w przypadku:

- ⊗ przejścia w postać wtórnie postępującą (SPSM),
- ⊗ nieskuteczności leczenia (NS), tj. wystąpienia co najmniej dwóch z poniższych zdarzeń:
 - ⊗ dwóch lub więcej rzutów choroby,
 - ⊗ progresji niesprawności (różnica w skali EDSS powyżej 1 pkt),
 - ⊗ zmian w obrazach MRI,
- ⊗ wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, niepoddających się rutynowemu postępowaniu (DN).

Krzywą czasu do dyskontynuacji leczenia ($S_{DYS}(t)$) oszacowano ze wzoru:

$$S_{DYS}(t) = S_{SPSM}(t) \cdot S_{NS}(t) \cdot S_{DN}(t)$$

Gdzie:

$S_{SPSM}(t)$ – czas przeżycia wolny od wystąpienia SPSM

$S_{NS}(t)$ – czas przeżycia wolny od wystąpienia nieskuteczności

$S_{DN}(t)$ – czas przeżycia wolny od działań niepożądanych, niepoddających się rutynowemu postępowaniu

Prawdopodobieństwa zdarzeń SPSM, NS i DN oszacowano niezależnie.

2.7.3.2.1. Prawdopodobieństwo SPSM

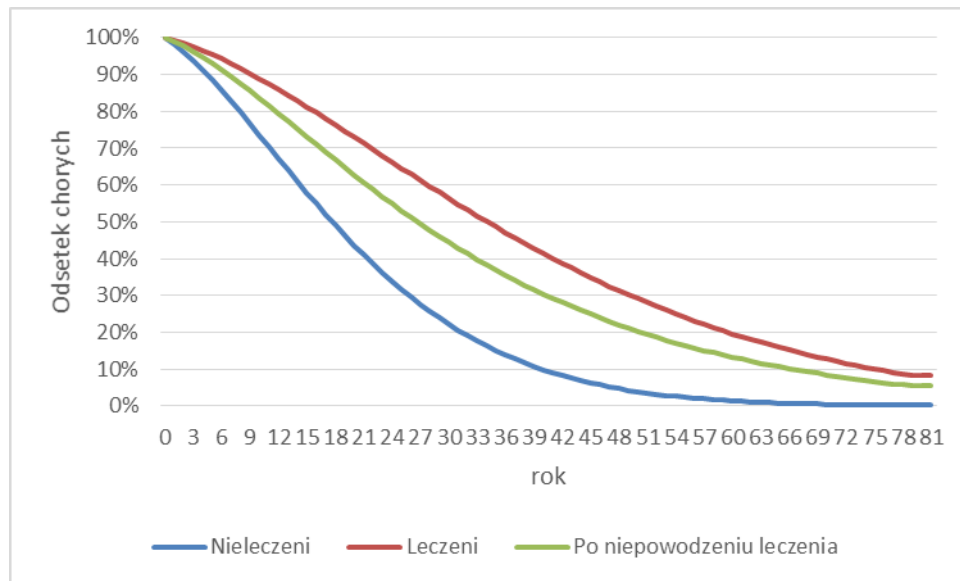
Prawdopodobieństwo SPSM oszacowano na podstawie danych z publikacji *Tremlett 2008* [97] i *Trojano 2007* [98]. W analizie wrażliwości testowano także SPSM oszacowane na podstawie danych z publikacji *Koch 2008* [55].

Na podstawie danych odczytanych z wykresu Kapłana-Meiera skonstruowano dwie krzywe czasu do SPSM: dla chorych nieleczonych (stosujących wyłącznie BSC) oraz drugą dla chorych stosujących dowolną z aktywnych technologii medycznych. Szczegóły oszacowania przedstawiono w rozdziale 9.1.5. Krzywą czasu do wystąpienia SPSM

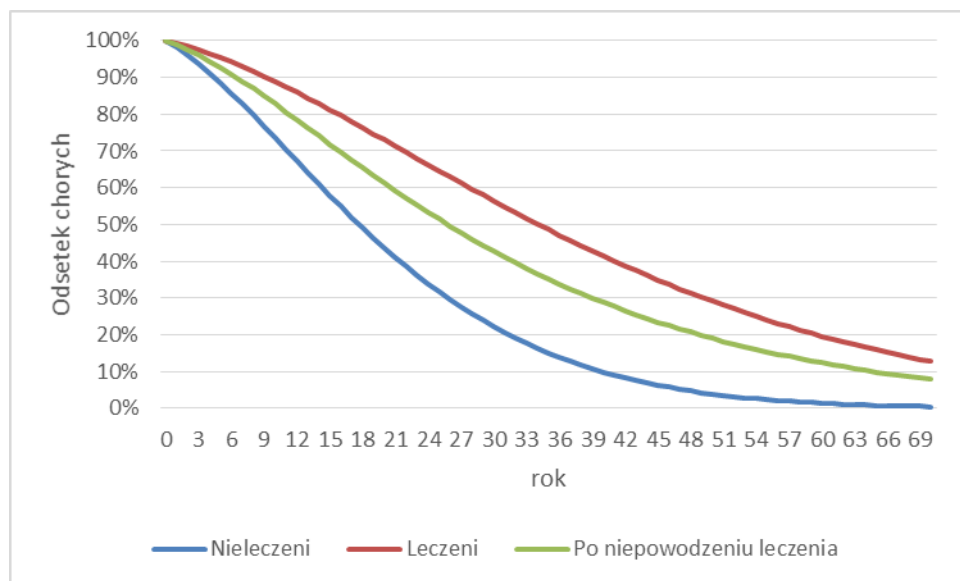
Na podstawie odpowiedzi ekspertów klinicystów na pytanie ankietowe: *Leczenie w ramach wnioskowanego Programu lekowego musi być zakończone z powodu m.in. stwierdzenia nieskuteczności leczenia lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Prosimy o określenie terapii stosowanych w tych przypadkach* przyjęto, że po niepowodzeniu leczenia w populacji SOT RRSM przeciętnie 40% chorych stosuje BSC, natomiast w populacji RES RRSM przeciętnie 35% chorych stosuje BSC.

W związku z powyższym prawdopodobieństwo progresji do postaci SPSM wyznaczono jako średnią ważoną prawdopodobieństw dla chorych leczonych i nieleczonych. Jako udział chorych nieleczonych przyjęto odpowiedni udział BSC.

Rysunek 5.
Czas do progresji do SPSM w populacji RES RRSM



Rysunek 6.
Czas do progresji do SPSM w populacji SOT RRSM



2.7.3.2.2. Prawdopodobieństwo NS

Prawdopodobieństwo nieskuteczności leczenia oszacowano jako prawdopodobieństwo wystąpienia co najmniej dwóch z trzech z poniższych zdarzeń:

- ⊗ dwóch lub więcej rzutów choroby,
- ⊗ progresji niesprawności (różnica w skali EDSS powyżej 1 pkt),

- ⊗ zmian w obrazach MRI.

Tym samym prawdopodobieństwo nieskuteczności można opisać wzorem:

$$P_{NS} = P_{REL} \cdot P_{EDSS} \cdot (1 - P_{MRI}) + P_{REL} \cdot (1 - P_{EDSS}) \cdot P_{MRI} + (1 - P_{REL}) \cdot P_{EDSS} \cdot P_{MRI} + P_{REL} \cdot P_{EDSS} \cdot P_{MRI}$$

Gdzie:

P_{REL} – prawdopodobieństwo wystąpienia dwóch lub więcej rzutów choroby

P_{EDSS} – prawdopodobieństwo progresji niesprawności w skali EDSS

P_{MRI} – prawdopodobieństwo wystąpienia zmian w obrazach MRI

Rzuty choroby

W przypadku rzutów choroby uznano, że chory jest wykluczony z programu w przypadku wystąpienia dwóch lub więcej rzutów w ciągu roku. *Program lekowy* dopuszcza także wykluczenie pacjenta w przypadku wystąpienia jednego ciężkiego rzutu wymagającego leczenia sterydami po 6 miesiącach leczenia, jednak takie dane nie są zwykle podawane w badaniach klinicznych. Najczęściej występujący w badaniach punkt końcowy: ARR (ang. *annual relapse rate*) – roczna częstość rzutów obejmuje wszystkie rzuty choroby. Tylko w jednym badaniu (FREEDOMS II) odnalezionym w przeglądzie systematycznym w analizie klinicznej, podano odsetek pacjentów z rzutem choroby o ciężkim nasileniu (8,1% w ramieniu FIN i 15,2% w ramieniu PLC), który pozwala wnioskować, że zdecydowana większość rzutów choroby u pacjentów leczonych fingolimodem stanowią rzuty o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Roczna częstość rzutów u chorych leczonych fingolimodem wynosi 0,18-0,22 (na podstawie danych z badania FREEDOMS, patrz. *Analiza kliniczna* [58]), co oznacza, że przeciętnie jeden rzut występuje raz na 5 lat. Można zatem uznać, że konieczne uproszczenie modelowania opisane powyżej jest dopuszczalne i nie wpływa znacząco na wyniki analizy.

W *Analizie klinicznej* w porównaniu FIN z NAT w nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w odniesieniu do odsetka chorych z rzutem choroby (na podstawie badania *Prosperini 2016*) oraz rocznej częstości rzutów (na podstawie porównania pośredniego badań FREEDOMS i AFFIRM). w związku z powyższym przed przystąpieniem do dalszego

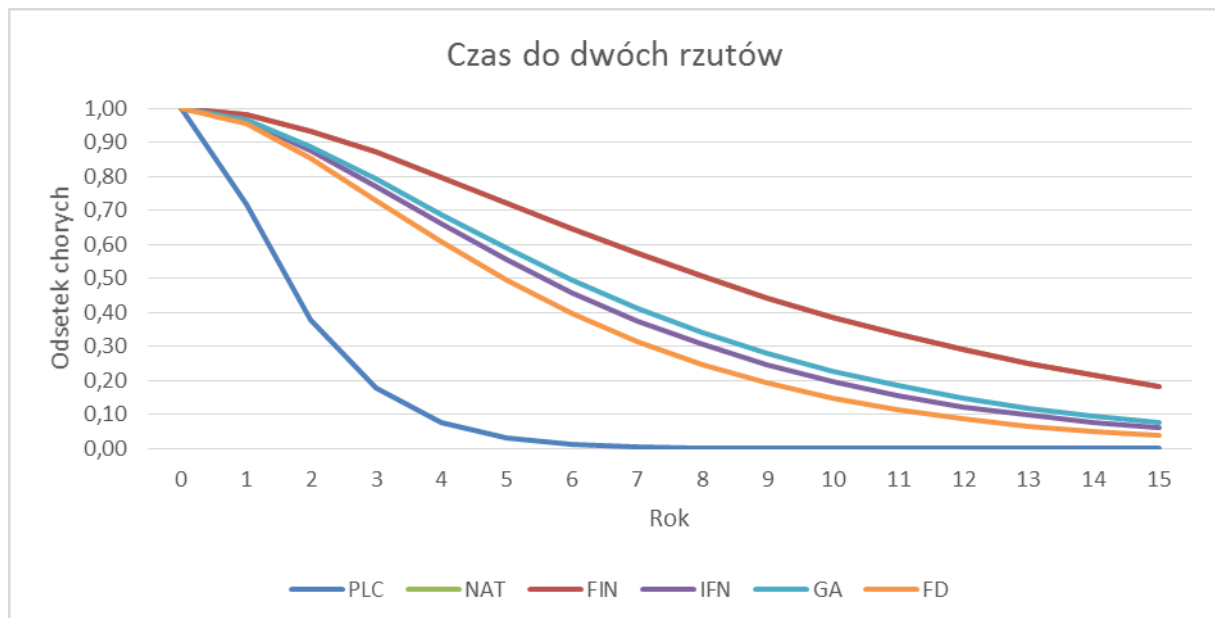
modelowania uśredniono wynik ARR w ramionach FIN i NAT. W tabeli poniżej przedstawiono wartości ARR wykorzystane w analizie:

Tabela 5.
Estymowana roczna częstość rzutów po uwzględnieniu braku różnic w skuteczności w ramionach FIN i NAT

Populacja	FIN	PLC	NAT	IFN	GA	FD
SOT	0,15	0,41	0,15	0,24	0,22	0,28
RES	0,21	1,05	0,21	0,30	0,28	0,34

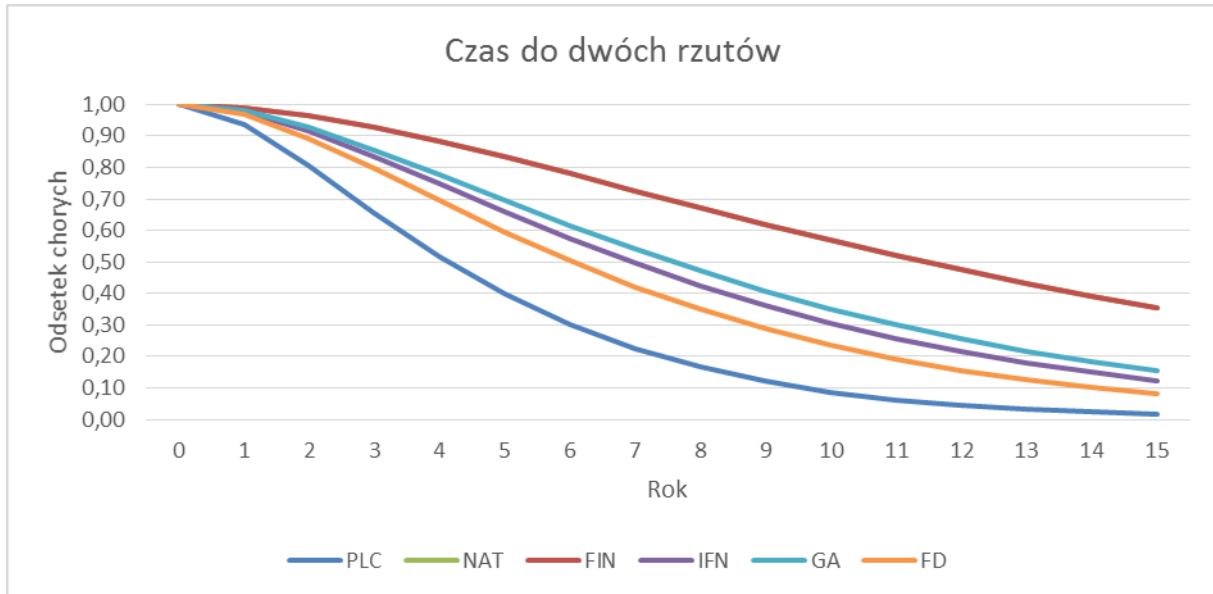
Czas do wystąpienia dwóch rzutów choroby oszacowano przy założeniu, że liczba rzutów na rok pochodzi z rozkładu Poissona o średniej równej wartości wskaźnika rocznej częstości rzutów (ang. ARR – annual relapse rate) dla poszczególnych terapii. Dla każdej technologii medycznej przyjęto inny poziom ARR, który oszacowano za pomocą regresji nieliniowej danych z badań RCT uwzględnionych w analizie klinicznej oraz danych z dodatkowych badań odnalezionych na podstawie analiz weryfikacyjnych AOTMiT dla leków Tysabri[®] oraz Tecfidera[®] [3, 4]. Szczegółowo modelowanie czasu do wystąpienia dwóch rzutów opisano w rozdziale 9.1.2.

Rysunek 7.
Czas do dwóch lub więcej rzutów w populacji RES RRSM (brak różnic w skuteczności FIN i NAT)



Rysunek 8.

Czas do dwóch lub więcej rzutów w populacji SOT RRSM (brak różnic w skuteczności FIN i NAT)



Postęp niesprawności

Progresję niesprawności w opisie *Programu lekowego* zdefiniowano, jako utrzymujący się przez 3 miesiące wzrost EDSS o 2 punkty, gdy EDSS był mniejszy lub równy 3,5 lub wzrost o jeden punkt, gdy EDSS był większy lub równy 4 (zgodnie z kryteriami nieskuteczności) a ponadto wzrost wartość EDSS o 1 punkt w stosunku do roku poprzedniego (zgodnie z kryteriami przedłużenia leczenia na kolejne 12 miesięcy). Zgodnie z definicją z badania *FREEDOMS* (patrz. *Analiza kliniczna* [58]), progresja EDSS jest rozumiana jako wzrost o 1 pkt w skali EDSS (lub o 0,5 pkt u chorych z początkowym wynikiem w skali EDSS równym 5,5 pkt), potwierdzony po 3 miesiącach. Tym samym definicja z badania jest bardziej restrykcyjna w rozumieniu progresji niesprawności dla pacjentów z EDSS $\leq 3,5$ od definicji z programu lekowego i jednakowo restrykcyjna dla pacjentów z EDSS ≥ 4 . Jednocześnie, zakładając że większość chorych ma EDSS < 5 to definicja z badania będzie zgodna co do wzrostu EDSS z definicją z kryteriów przedłużenia leczenia na kolejne 12 miesięcy (wzrost o ponad 1 punkt traktowany jest jako progresja). Biorąc pod uwagę brak danych lepiej dopasowanych do polskich warunków, można uznać, że przyjęte założenia dotyczące progresji niesprawności są konserwatywne.

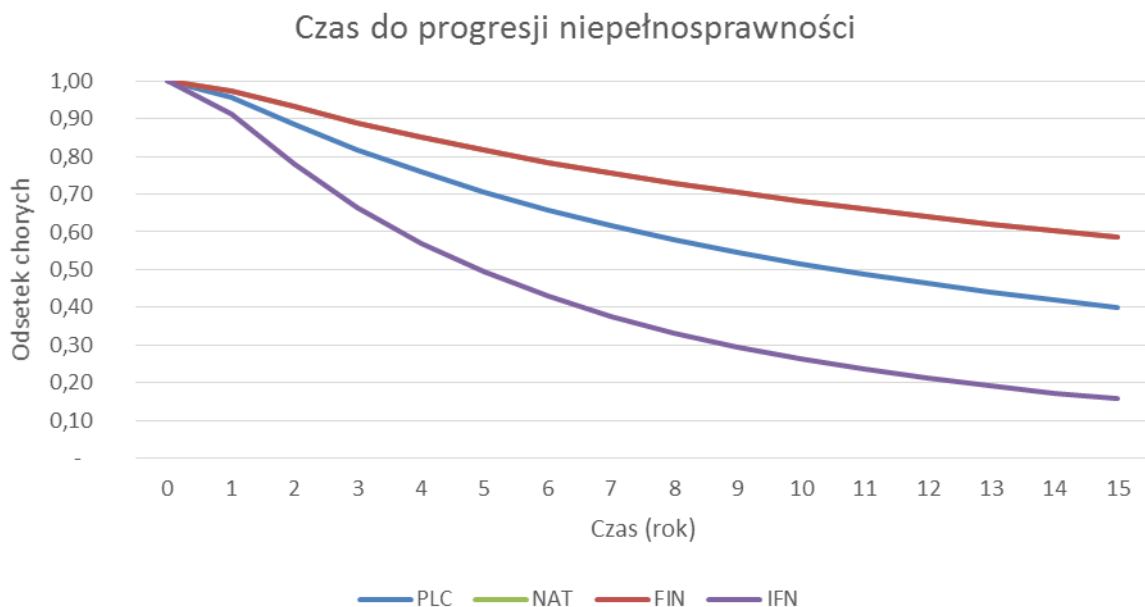
Progresję niesprawności w skali EDSS modelowano na podstawie danych z badań RCT uwzględnionych w *Analizie klinicznej: FREEDOMS, AFFIRM oraz Prosperini 2016*. Na

podstawie krzywych Kaplana-Meiera przedstawionych w publikacjach do tych badań skonstruowano krzywe przeżycia dla następujących technologii medycznych: FIN, NAT, BSC, IFN. W przypadku pozostałych technologii tj. GA i FD, dla których nie odnaleziono badań umożliwiających porównanie bezpośrednie lub pośrednie skuteczności w populacji docelowej przyjęto jednakową krzywą jak IFN. Jest to uzasadnione tym, że IFN, GA oraz FD są stosowane równorzędnie w *Programie lekowym B.29*. Szczegółowy opis modelowania czasu do progresji niesprawności w skali EDSS opisano w rozdziale 9.1.1.

W *Analizie klinicznej* w nie stwierdzono statystycznych istotnie różnic pomiędzy FIN a NAT w ocenie: czasu do postępu niesprawności, odsetka chorych z progresją niesprawności (z badania *Prosperini 2016*) a także na podstawie porównania pośredniego w zakresie: Liczba chorych z potwierdzonym po 3 miesiącach postępem niesprawności (na podstawie porównania pośredniego badań *FREEDOMS* i *AFFIRM*). w związku z powyższym przed przystąpieniem do dalszego modelowania uśredniono efekt cząstkowy FIN i NAT.

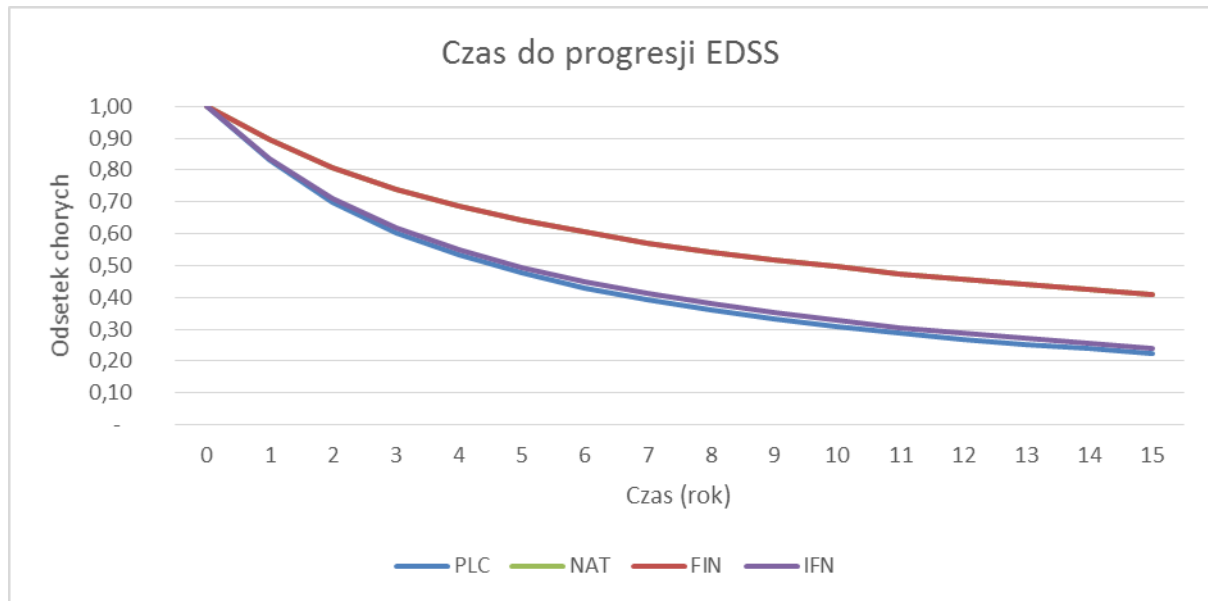
Rysunek 9.

Czas do progresji niesprawności w populacji RES RRSM (brak różnic w skuteczności FIN i NAT)



Rysunek 10.

Czas do progresji niesprawności w populacji SOT RRSM (brak różnic w skuteczności FIN i NAT)



Zmiany w obrazach MRI

Czas do wystąpienia zmian w obrazach MRI modelowano na podstawie krzywych Kaplana-Meiera z badania *Prosperini 2016* [79]. W badaniu tym wystąpienie zmian w obrazach MRI zdefiniowano jako stwierdzenie jednego z poniższych:

- ⊗ co najmniej jedna nowa zmiana Gd (+),
- ⊗ co najmniej jedna zmiany w obrazach T2-hiperintensywnych.

Tym samym poniższa definicja zmian w obrazie MRI jest szersza od definicji przyjętej w kryteriach wykluczenia, co oznacza, że jej zastosowanie prowadzi do szybszego wykluczenia z *Programu lekowego*. Jednakże przeciętna liczba zmian MRI obserwowanych w badaniach dla fingolimodu i komparatorów sugeruje, że niedoszacowanie długości leczenia będzie niewielkie. Przeciętna liczba nowych lub nowopowiększających się ognisk demielizacyjnych w obrazach T2-zależnych w badaniu *FREEDOMS* wynosiła odpowiednio 6,3 w ramieniu FIN i 17,2 w ramieniu PLC w populacji RES RRSM (patrz *Havrdova 2011* [44]) i odpowiednio 2,5 oraz 9,8 w populacji SOT RRSM (Kappos 2010 [52].) po 24 miesiącach.

Ponieważ w badaniu *Prosperini 2016* przedstawiono jedynie krzywe Kaplana-Meiera dla trzech technologii medycznych: FIN, NAT, i IFN zaistniała konieczność przyjęcia dodatkowych założeń dotyczących kształtu pozostałych technologii.

Podobnie jak w przypadku progresji niesprawności dla MRI testowano cztery krzywe: rozkładu Weibulla, log-normalnego, log-logistycznego oraz rozkładu Gompertza. Najlepszym

dopasowaniem do danych charakteryzował się rozkład Gompertza, jednak po wykonaniu ekstrapolacji okazało się, że zbiega on nieprawdopodobnie szybko do zera (już po 12 miesiącach osiąga 0). Jest to konsekwencją hazardu zależnego od czasu, umożliwia lepsze dopasowanie do danych obserwowanych ale także stwarza ryzyko nietypowych ekstrapolacji. W związku powyższym w analizie podstawowej wykorzystano rozkład log-normalny. Nie należy jednak wnioskować, że hazard zależny od czasu jest zawsze ograniczeniem analizy. W rozdziale 7.3 porównano ekstrapolowane krzywe czasu wolnego od nieskuteczności leczenia i to właśnie rozkład Gompertza dawał bardziej realistyczne rezultaty.

W związku ze stwierdzeniem braku istotnie statystycznych różnic w odniesieniu do zmian MRI w *Analizie klinicznej* (oceniano odsetek chorych z ≥ 1 ognisko demielinizacyjne widoczne po wzmocnieniu Gd lub ≥ 1 nowe ognisko demielinizacyjne w obrazach T2-zależnych na podstawie danych z badania *Prosperini 2016*) pomiędzy FIN i NAT przed przystąpieniem do dalszych obliczeń uśredniono efekty cząstkowe dla tych technologii medycznych.

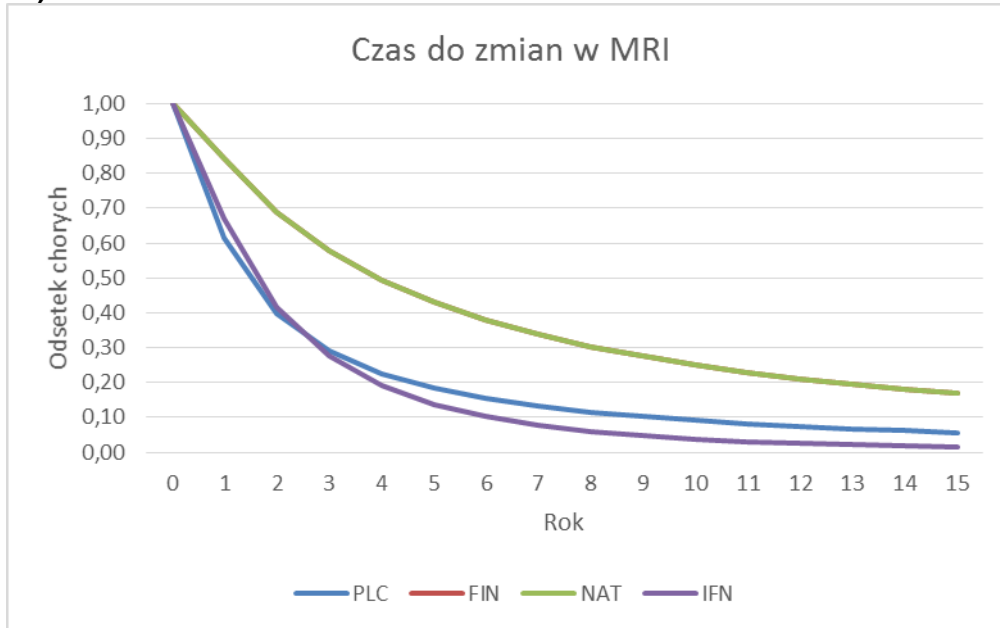
W przypadku GA i FD, dla których nie odnaleziono badań umożliwiających porównanie bezpośrednio lub pośrednio skuteczności w populacji docelowej przyjęto jednakową krzywą jak IFN. Jest to uzasadnione tym, że IFN, GA oraz FD są stosowane równorzędnie w *Programie lekowym B.29*. W przypadku BSC do modelowania wykorzystano iloraz szans (OR – ang. *odds ratio*) z badań *FREEDOMS* i *FREEDOMS II* dla porównania z FIN vs PLC dla punktu końcowego *brak nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych*. OR informuje ile razy szansa braku nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych jest większa u chorych stosujących FIN w stosunku do chorych stosujących PLC. OR wyniósł w badaniach *FREEDOMS* i *FREEDOMS II* odpowiednio 3,79 [52] i 2,91 [12], w związku z czym w analizie uwzględniono średnią z tych wartości wynoszącą 3,35. Oznacza to, że szansa braku zmian T2-zależnych w ramieniu FIN jest 3,35 razy większa niż w ramieniu PLC po 24 miesiącach badaniu. Zależność tę można opisać równaniem:

$$OR = \frac{S_{FIN}(24) / (1 - S_{FIN}(24))}{S_{BSC}(24) / (1 - S_{BSC}(24))}$$

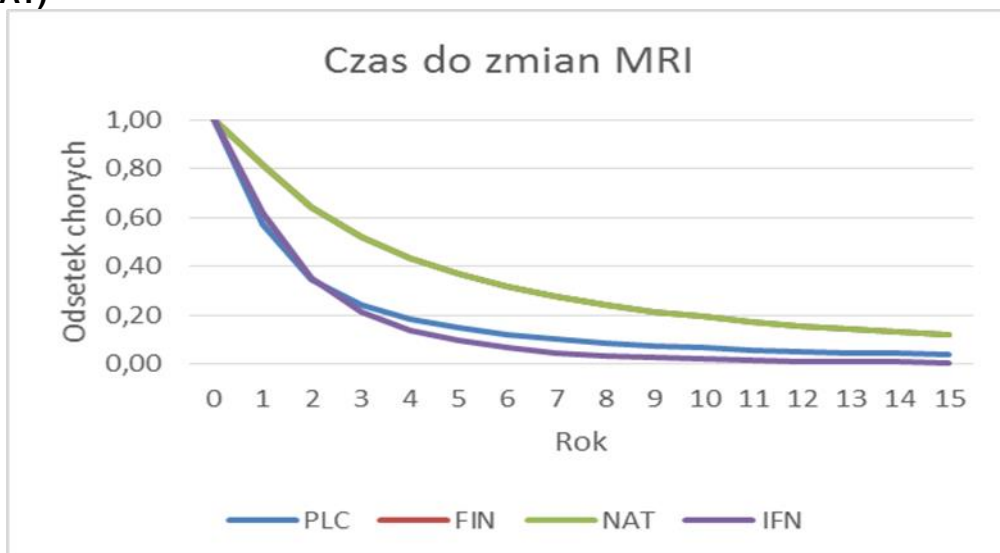
Zakładając, że OR jest stały w czasie, otrzymano $S_{BSC}(t)$ ze wzoru:

$$S_{BSC}(t) = \frac{S_{FIN}(t)}{OR - OR \cdot S_{FIN}(t) + S_{FIN}(t)}$$

Rysunek 11.
Czas do zmian w obrazach MRI w populacji RES RRSM (brak różnic w skuteczności FIN i NAT)



Rysunek 12.
Czas do zmian w obrazach MRI w populacji SOT RRSM (brak różnic w skuteczności FIN i NAT)



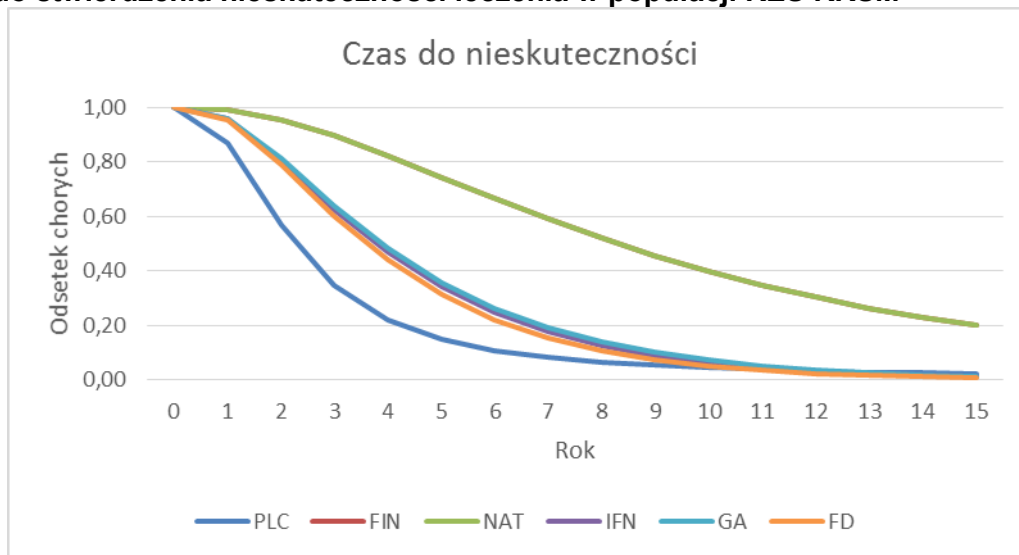
Szczegółowy opis modelowania czasu do zmian w obrazach MRI opisano w rozdziale 9.1.3.

Czas do stwierdzenia nieskuteczności leczenia

Poniżej przedstawiono funkcję czasu do przerywania leczenia złożoną z krzywych czasu do dwóch lub więcej rzutów choroby, czasu do nieskuteczności leczenia oraz krzywą czasu do zmian w obrazach MRI.

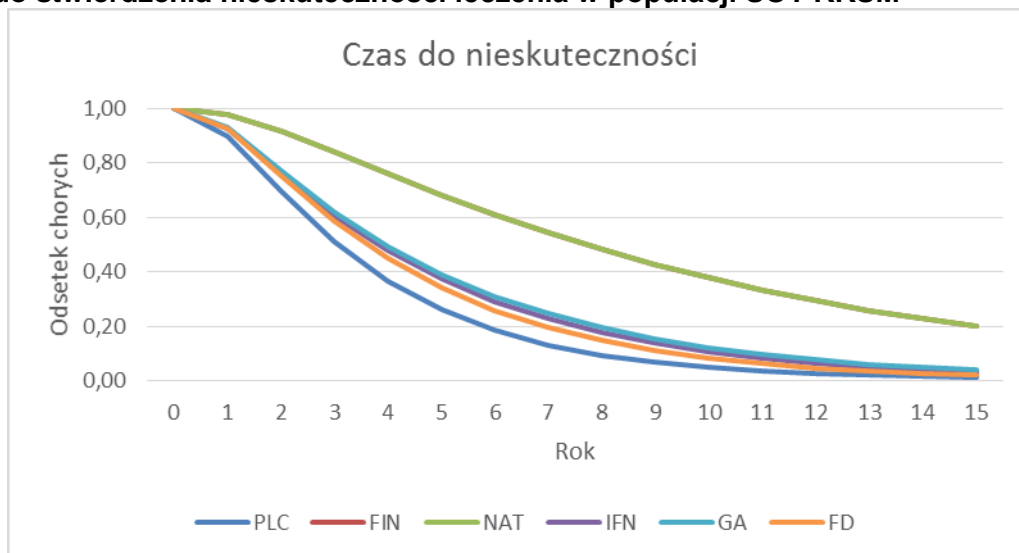
Rysunek 13.

Czas do stwierdzenia nieskuteczności leczenia w populacji RES RRSM



Rysunek 14.

Czas do stwierdzenia nieskuteczności leczenia w populacji SOT RRSM



2.7.3.2.3. Prawdopodobieństwo DN

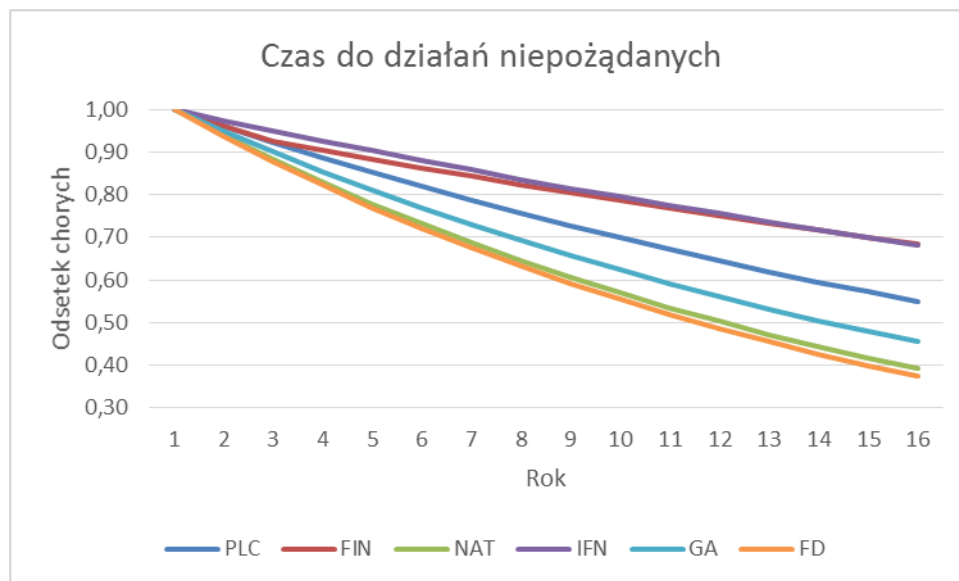
Prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych, niepoddających się rutynowemu postępowaniu modelowano na podstawie publikacji *Kappos 2010* [52], *Polman 2006* [77], *Ebers 1998* [39], *Kieseier 2005* [54], oraz *Fox 2012* [41]. W analizie założono, że do kategorii działań niepożądanych wymagających przerywania leczenia zalicza się także:

- ⊗ utrzymujący się spadek liczby limfocytów poniżej $0.2 \times 10^9/l$,
- ⊗ utrzymujące się i niebędące wynikiem innego procesu chorobowego zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych powyżej pięciokrotności górnej granicy normy lub zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy.

Czas do wystąpienia działań niepożądanych modelowano za pomocą rozkładu wykładniczego, co wynika z tego, że w badaniach klinicznych podawany jest przeważnie tylko odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane w trakcie obserwacji. W celu uzyskania bardziej realistycznego prawdopodobieństwa wystąpienia działań niepożądanych wykorzystano długookresowe dane dla FIN z publikacji *Kappos 2015* [51]. Szczegółowy opis modelowania czasu do wystąpienia działań niepożądanych przedstawiono w rozdziale 9.1.4. Poniżej przedstawiono, krzywą czasu do wystąpienia działań niepożądanych.

Rysunek 15.

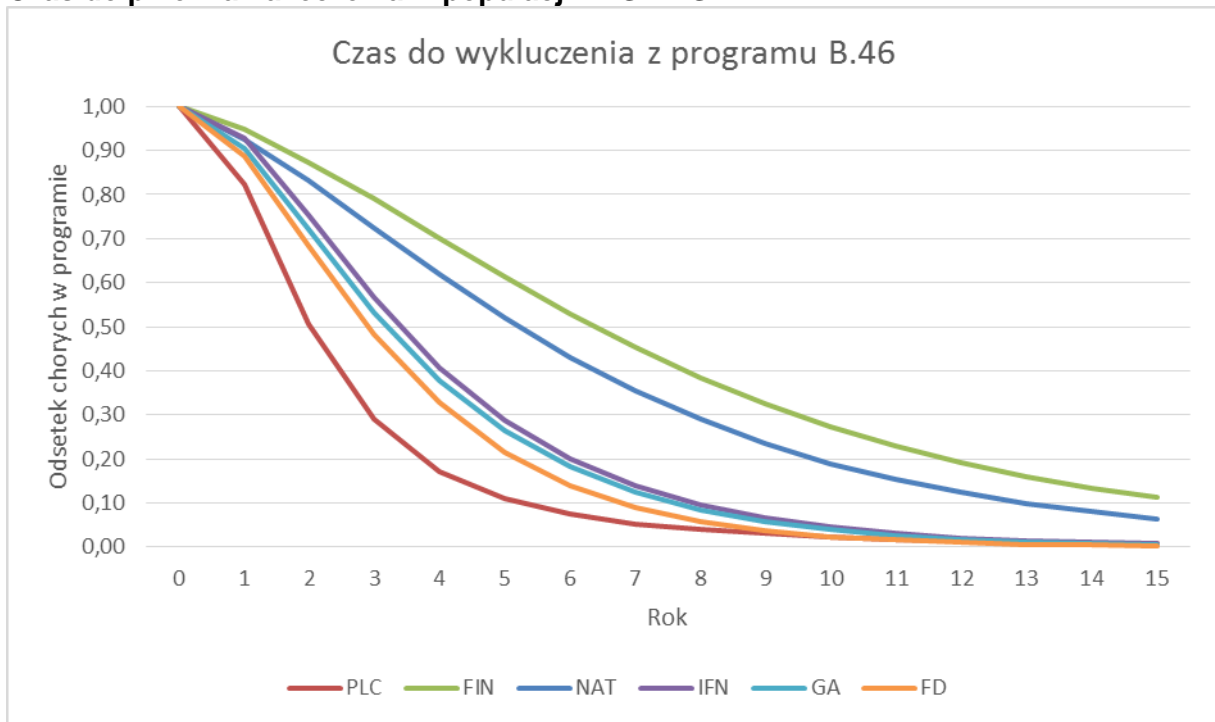
Krzywe dożycia dla braku wystąpienia działań niepożądanych powodujących wyłączenie z leczenia z wykorzystaniem technologii wnioskowanej oraz komparatorów.



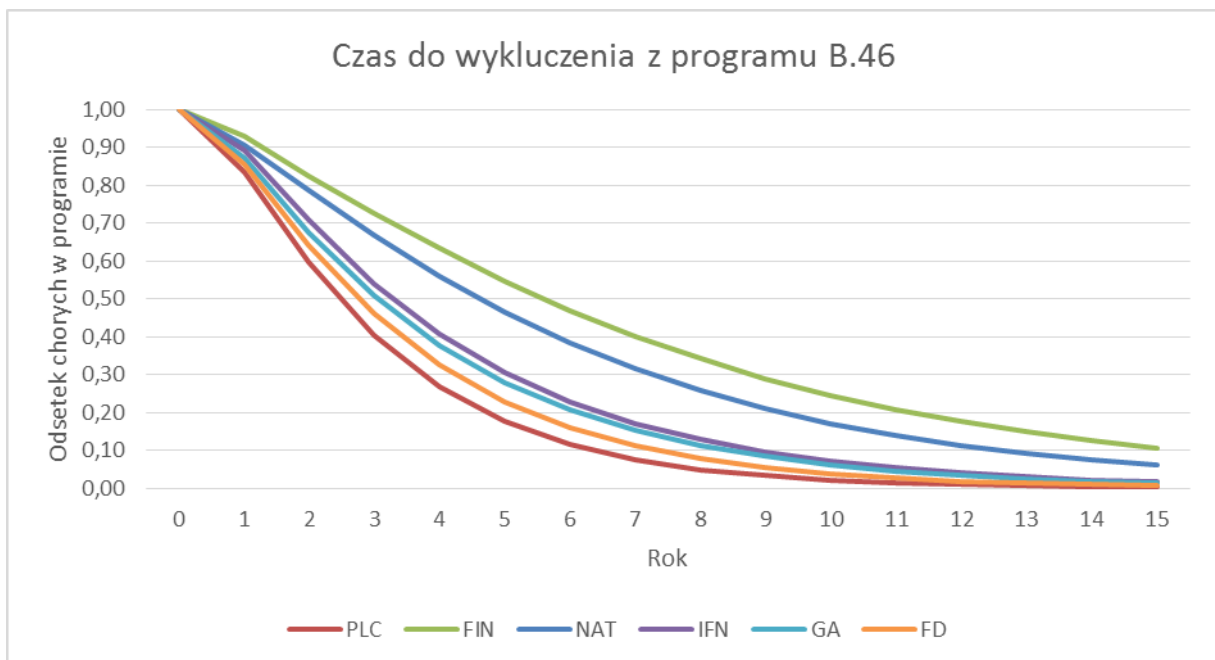
2.7.3.2.4. Podsumowanie

Poniżej przedstawiono krzywą czasu do dyskontynuacji leczenia, która uwzględnia czas do progresji do SPSM, czas do stwierdzenia nieskuteczności leczenia oraz czas do wystąpienia zdarzeń niepożądanych, niepoddających się rutynowemu postępowaniu.

Rysunek 16.
Czas do przerwania leczenia w populacji RES RRSM



Rysunek 17.
Czas do przerwania leczenia w populacji SOT RRSM



2.7.3.3. Prawdopodobieństwo PML

Stan PML modelowano na podstawie danych z publikacji *Butzkueven 2016* [9] oraz *Pavlovic 2015* [74]. Przyjęto, że pacjenci stosujący natalizumab narażeni są na stałe w czasie ryzyko wystąpienia PML, co jest założeniem konserwatywnym opisanym w rozdziale 9.1.6 oraz mają zwiększone ryzyko zgonu w trakcie pierwszego roku PML. Założenia dotyczące PML opisano w rozdziale 9.1.6.

2.7.3.4. Liczba nowych chorych wchodzących do modelu

2.7.3.4.1. Subpopulacja RES RRSM

Oszacowanie liczby chorych w subpopulacji RES RRSM wykonano w oparciu o opinie ekspertów klinicystów. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie rocznej liczby chorych nowozdiagnozowanych ze wskazaniem RES RRSM.

Tabela 6.
Liczba nowozdiagnozowanych chorych na RES RRSM w Polsce

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

W prezentacji „*Badanie opinii i potrzeb osób chorych na SM w zakresie programów leczenia*” (M. Wieczorek, Warszawa, 15.01.2015) [103] przeprowadzonego wśród chorych z postacią rzutowo-remisyjną lub łagodną oszacowano, że 27% chorych nie jest objętych żadną terapią stwardnienia rozsianego. Odsetek ten odpowiada odsetkowi chorych nieakceptujących leczenia (20%-30%) przyjętemu przez prof. [Redacted] do oszacowania liczby chorych, którzy powinni otrzymywać leki I lub II linii (prezentacja „*Strategia postępowania terapeutycznego. Rola czasu włączenia do terapii i jego wpływ na wyniki leczenia*”, A. Stępień, Warszawa 2016 [88]). W analizie uwzględniono zatem, że 27% nowozdiagnozowanych nie podejmie leczenia.

Na podstawie odpowiedzi ekspertów-klinicystów przyjęto, że u ok. [Redacted] chorych stwierdza się ujemne miano przeciwciał anty-JCV (patrz *Analiza problemu decyzyjnego* [57]).

Na podstawie powyższych danych oszacowano, że rocznie RES JCV+ RRSM występuje u ok. [REDACTED] nowozdiagnozowanych chorych. Analogicznie wyznaczono liczbę nowozdiagnozowanych chorych w wariancie minimalnym i maksymalnym. W tabeli poniżej przedstawiono skumulowaną liczbę nowozdiagnozowanych chorych z RES JCV+ RRSM w latach 2018-[REDACTED]

Tabela 7.
Oszacowanie liczby chorych z RES JCV+ RRSM

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

Ponadto, na podstawie informacji uzyskanych od ekspertów-klinicystów analogicznie oszacowano także liczbę chorych na RES JCV- RRSM. Oszacowanie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8.
Oszacowanie liczby chorych z RES JCV- RRSM

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

2.7.3.4.2. Łączna liczba pacjentów w Programie lekowym B.46. (SOT i RES JCV- RRSM)

Obecnie program lekowy B.46 obejmuje chorych we wskazaniach SOT RRSM oraz RES JCV- RRSM. Zarówno dane refundacyjne dotyczące liczby zrefundowanych opakowań leków dostępnych w tym programie (natalizumab może być stosowany w obu wskazaniach) jak i inne dane dotyczące programu B.46 (np. sprawozdania z działalności NFZ) dotyczą łącznej liczby chorych na SOT RRSM i RES JCV- RRSM.

Na podstawie danych refundacyjnych NFZ oszacowano łączną liczbę chorych stosujących fingolimod lub natalizumab. Oszacowania te skonfrontowano z wartościami z *Seminarium Innowacje 2016* oraz danymi ze sprawozdań z działalności NFZ na IV kwartał oraz danymi przekazanymi przez NFZ w związku z prośbą o udostępnienie informacji publicznej (patrz 9.5). Podsumowanie danych przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 9.
Podsumowanie danych wejściowych do obliczenia populacji RES JCV- i SOT RRSM

Powyższe źródła danych wskazują na podobną liczbę chorych leczonych obecnie w ramach programu lekowego, znajdującą się w przedziale od 797 do 922 chorych w 2015 roku oraz 960-991 chorych w 2016 roku. Należy także zwrócić uwagę, że prognoza wykonana w oparciu o dane refundacyjne staje się tym bardziej dokładna im bardziej dojrzałe są dane. Dla 2016 roku różnica pomiędzy liczebnością populacji oszacowaną na podstawie danych refundacyjnych a danymi przekazanymi przez NFZ wynosi tylko 10 pacjentów, co świadczy o poprawności przyjętego sposobu prognozowania.

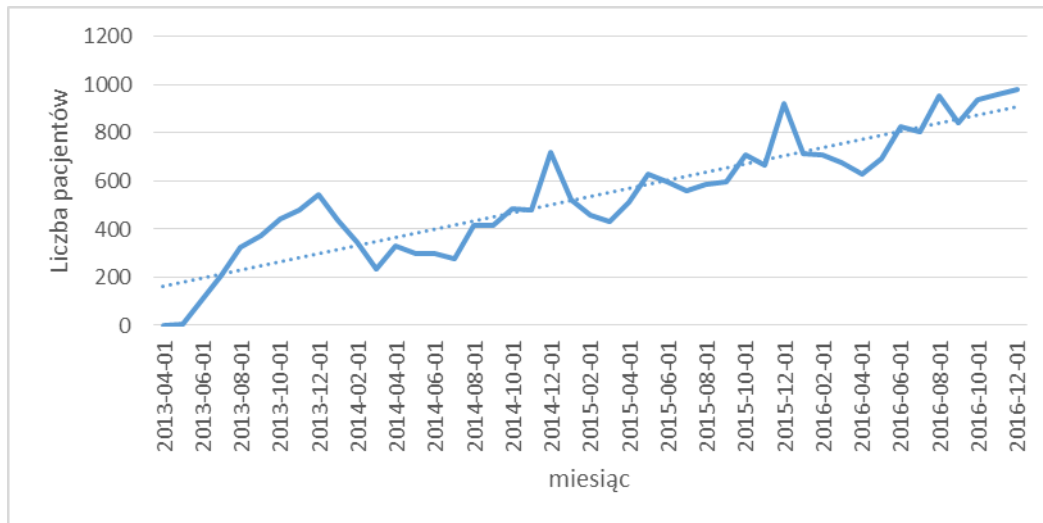
Do danych refundacyjnych (najdłuższy dostępny szereg danych) z lat 2013-2016 dopasowano trzy warianty trendu: liniowy, logarytmiczny oraz potęgowy. Najlepszym dopasowaniem charakteryzował się trend liniowy. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania parametrów oraz wartości współczynników determinacji R^2 , na podstawie których oceniano jakość dopasowania. Wartości współczynników determinacji znajdują się w przedziale od 0,71 do 0,82 co wskazuje, że wszystkie funkcje charakteryzują się podobnym dopasowaniem.

Tabela 10.
Oszacowania parametrów funkcji trendu oraz współczynników determinacji

Rok	Stała	Okres	Współczynnik determinacji
Trend liniowy	145,50	16,99	0,8183
Trend logarytmiczny	-151,12	239,55	0,7336
Trend potęgowy	19,13	1,0698	0,7109

Na poniższym rysunku przedstawiono dopasowanie liniowe do danych refundacyjnych NFZ z okresu od kwietnia 2013 r. do grudnia 2016 r.

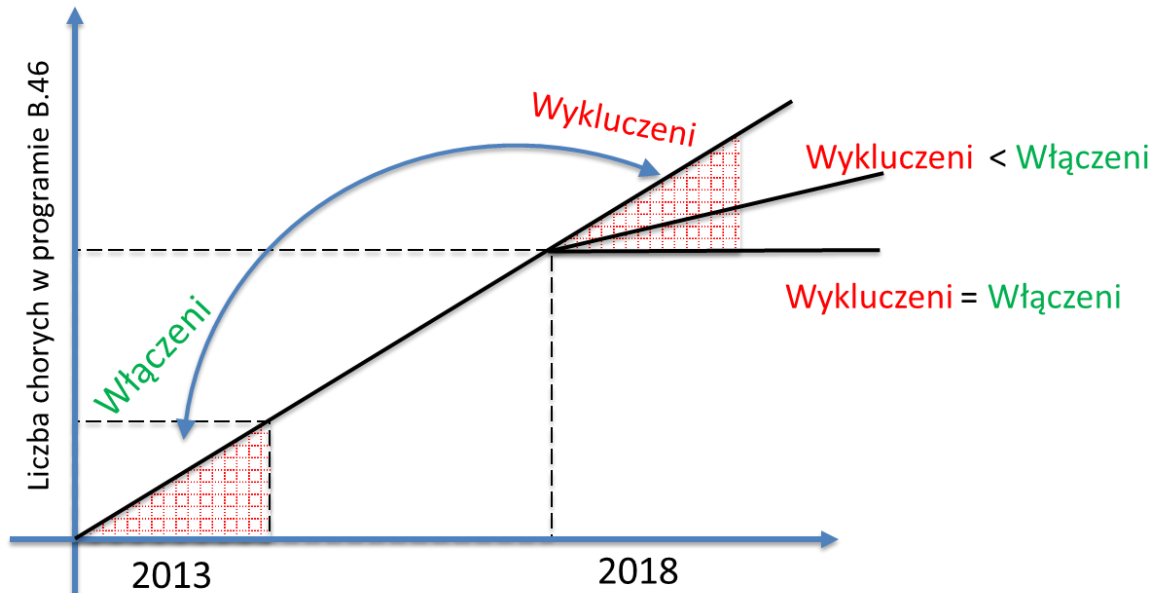
Rysunek 18.
Dane refundacyjne NFZ oraz trend liniowy



Powyższy rysunek pokazuje, że zgodnie z trendem liczebność pacjentów leczonych w programie lekowym B.46. wzrastała w stałym tempie od 2016 roku, co jest także spójne z danymi przekazanymi przez NFZ. Ponadto na wykresie widoczne są cykliczne odchylenia miesięczne od trendu, które w dalszej analizie zostaną pominięte, ponieważ cykl modelowania kosztów wynosi jeden rok.

Należy podkreślić, że powyższy trend nie jest właściwy do prognozy po 2018 roku. Od kwietnia 2018 roku chorzy, którzy rozpoczęli leczenie w 2013 roku przekroczą zapisany w *Programie lekowym* maksymalny czas trwania terapii wynoszący 5 lat i zostaną wyłączeni. W konsekwencji liczba chorych w programie lekowym obniży się i będzie podążać innym trendem. Poniższy schemat ilustruje możliwe konsekwencje ograniczenia czasu leczenia do 5 lat.

Rysunek 19.
Konsekwencje ograniczenia czasu terapii do 5 lat.



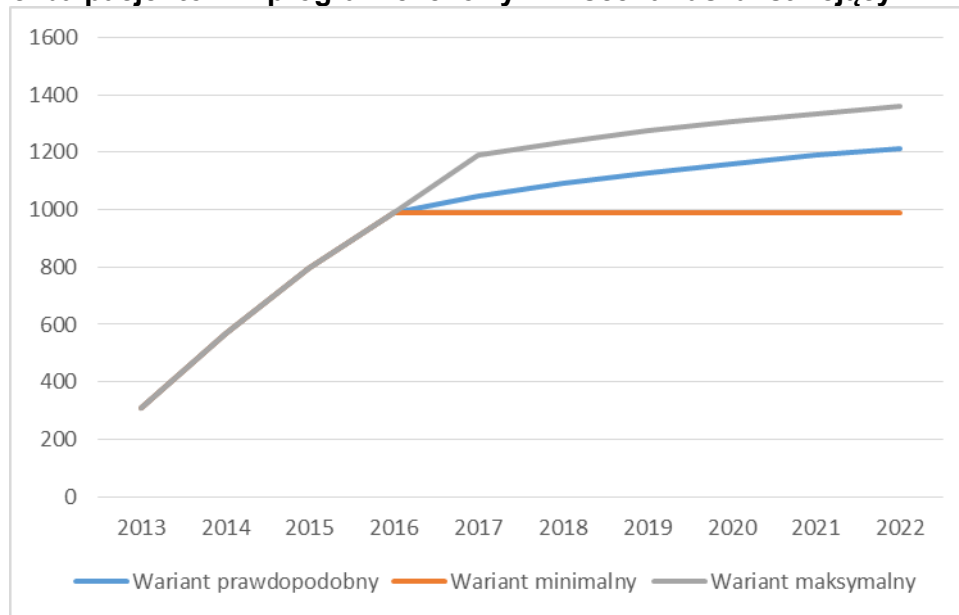
Gdyby wszyscy chorzy, którzy rozpoczęli leczenie zostali wyłączeni w 2018 roku wówczas liczba chorych w programie lekowym musiałaby ulec stabilizacji. Jednak ponieważ część chorych wypada z programu w trakcie pierwszych 5 lat terapii to nowy trend będzie przebiegał bardziej płasko do poprzednio trendu ale nie całkowicie poziomo. Przypadek, w którym trend liniowy ulegnie kontynuacji należy uznać za nierealistyczny, ponieważ liczba chorych włączanych po 2018 do *Programu lekowego* musiałaby dramatycznie wzrosnąć w celu uzupełnienia miejsc po chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu przekroczenia 5 lat terapii. Należy przy tym podkreślić, że zgodnie z danymi NFZ w ciągu I półrocza 2016 roku rozliczono ryczałt za diagnostykę w programie lekowym u jedynie 628 pacjentów. Jest to znacznie mniej niż wynika ze sprawozdań NFZ w poprzednich latach. W analogicznym okresie roku 2015 w *Programie lekowym* świadczenia udzielono 692 pacjentom. Ze względu na zmianę sposobu raportowania danych przez NFZ (patrz rozdział 9.4) te wartości nie są bezpośrednimi odpowiednikami, jednak sugerują, że proces stabilizacji liczebności pacjentów w *Programie lekowym* mógł już się rozpocząć, np. ze względu na bariery strukturalne (kolejki do badań MRI, niedobór neurologów), o których napisano szerzej w rozdziale 2.7.3.5.

W związku z powyższym w analizie podstawowej przyjęto następujący sposób modelowania liczby chorych w programie lekowym:

1. W latach 2013-2016 uwzględniono liczbę chorych przekazaną przez NFZ

Rysunek 20.

Łączna liczba pacjentów w programie lekowym w scenariuszu istniejącym



2.7.3.4.3. Liczba nowych pacjentów w Programie lekowym

Liczbę nowych pacjentów włączanych do *Programu lekowego* w scenariuszu istniejącym oszacowano jako różnicę pomiędzy prognozowaną łączną liczbą chorych w *Programie lekowym* (patrz Tabela 11) a skumulowaną liczbą chorych kontynuujących leczenie z lat ubiegłych (od drugiego do piątego roku leczenia), wyznaczoną przy założeniu prawdopodobieństwa zgonu (P^Z) opisanego w rozdziale 2.7.3.1 (Rysunek 4) oraz prawdopodobieństwa dyskontynuacji leczenia (P^{DYS}) opisanego w rozdziale 2.7.3.2 (patrz Rysunek 16, Rysunek 17). Liczbę nowych pacjentów w *Programie lekowym* w latach (t) od 2013 do 2022 wyraża wzór:

$$\begin{cases} L_{1,t} = L_{p,t} - \sum_{i=2}^5 L_{i,t} & \text{dla } t > 2013 \\ L_{i,t} = L_{i-1,t-1} \cdot (1 - P_{1-i}^Z) \cdot (1 - P_{1-i}^{DYS}) \end{cases}$$

przy założeniu, że:

$$L_{1,2013} = L_{p,2013} \text{ oraz } L_{i,2013} = 0 \text{ dla } i > 1$$

Gdzie:

$L_{p,t}$ – Prognozowana łączna liczba pacjentów w *Programie lekowym* w roku t

$L_{i,t}$ – liczba pacjentów w *Programie lekowym* na i -tym roku leczenia w roku t

W scenariuszu istniejącym liczba wolnych miejsc (L_t^W) w *Programie lekowym* jest równa liczbie nowych pacjentów co oznacza, że wszyscy nowi chorzy rozpoczynają leczenie.

W scenariuszu nowym, w wyniku proponowanych zmian w projekcie *Programu* lekowego możliwość leczenia fingolimodem otrzymają chorzy skutecznie leczeni powyżej 5 lat terapii oraz chorzy z RES JCV+ RRSM, którzy nie mają obecnie docelowego programu leczenia. Aby zapewnić im leczenie i zapobiec zajęciu wolnych miejsc konieczne będzie zwiększenie przepustowości *Programu lekowego*. Przyjęto, że zwiększenie przepustowości będzie wiązało się z zakontraktowaniem przez NFZ *Programu lekowego* u dodatkowych świadczeniodawców spełniających wymagania formalne.

Od strony obliczeniowej przepustowość zamodelowano za pomocą parametru o nazwie *wskaźnika przepustowości* (P_t), czyli dodatkowej liczby miejsc w *Programie lekowym*, która może zostać utworzona w celu zaspokojenia zwiększonego zapotrzebowania na świadczenia. Wskaźnik przepustowości ma za zadanie symulować ograniczenia strukturalne opisane w rozdziale 2.7.1.

Przyjęto, że wskaźnik przepustowości może przyjmować wartości od 0 do 1 i mówi o ile procent więcej chorych można leczyć w *Programie lekowym* w stosunku do scenariusza istniejącego, gdyby zaistniała taka potrzeba i może zmieniać się w czasie. W celu oszacowania wskaźnika przepustowości przeanalizowano dane z *Informatora o Umowach NFZ* [47] i portalu *Kolejki NFZ* [56] i wyznaczono świadczeniodawców, którzy mogliby przyjąć dodatkowych pacjentów. Szczegółowe uzasadnienie wprowadzenia wskaźnika przepustowości oraz sposób wyznaczenia przedstawiono w rozdziale 2.7.3.5.

Liczbę wolnych miejsc w *Programie lekowym* w scenariuszu nowym wyznaczono posługując się wzorem:

$$\min \left\{ L_{1,t}; L_{p,t} \cdot (1 + P_t \cdot u_t) - \sum_{i=2}^{10} L_{i,t} \right\} + \min \{ L_{RES JCV+}; L_{p,t} \cdot P_t \cdot (1 - u_t) \}$$

Gdzie:

P_t – wskaźnik przepustowości, przyjmujący wartość od 0 do 1.

u_t – stosunek chorych kontynuujących do sumy chorych kontynuujących i nowych chorych na RES JCV+ RRSM dany wzorem:

$$u_t = \frac{\sum_{i=6}^{10} L_{i,t}}{L_{RES\ JCV+} + \sum_{i=6}^{10} L_{i,t}}$$

$L_{p,t} \cdot (1 + P_t \cdot u_t)$ – prognozowana liczba chorych w programie lekowym powiększona, o wskaźnik przepustowości,

$\sum_{i=2}^{10} L_{i,t}$ – łączna liczba chorych kontynuujących leczenie powyżej 2 roku.

W powyższym równaniu, liczba wolnych miejsc w *Programie lekowym* będzie nie większa od liczby nowych chorych wchodzących do modelu w scenariuszu istniejącym tj. $L_{1,t} + L_{RES\ JCV+}$ w każdym roku. Jest to rozwiązanie techniczne zapewniające, że łączna liczba chorych wchodzących do modelu w obu scenariuszach będzie jednakowa.

Zmienna u_t jest równa stosunkowi liczby chorych kontynuujących leczenie powyżej 5 lat do sumy chorych kontynuujących i nowych chorych z RES JCV+ RRSB. Oznacza to, że dodatkowa przepustowość jest proporcjonalnie rozdzielona pomiędzy chorych kontynuujących i chorych z RES JCV+ RRSB co umożliwi efektywne rozdzielanie wolnych miejsc.

2.7.3.5. Wskaźnik przepustowości

W analizie przyjęto, że wydolność systemu opieki medycznej w Polsce jest ograniczona (przynajmniej w perspektywie kilku-, kilkunastoletniej). W wyniku zdjęcia ograniczenia czasu leczenia do 5 lat w *Programie lekowym* chorzy kontynuujący leczenie mogą zająć część miejsc nowym chorym. Aby znaleźć zasoby na kontynuację terapii dla chorych leczonych powyżej 5 lat i na rozpoczęcie terapii chorych nowodiagnostowanych konieczne będzie zwiększenie liczby świadczeniodawców z kontraktem na leczenie w *Programie lekowym*. Innymi słowy liczba chorych w *Programie lekowym* będzie ograniczona przez liczbę świadczeniodawców spełniających wymagania formalne zgodne z Zarządzeniem prezesa NFZ określającego warunki zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). Analogiczny efekt dotyczy także chorych we wskazaniu RES JCV+ RRSB, którzy obecnie nie mają zapewnionego zgodnego z wytycznymi leczenia [57].

Należy zaznaczyć, że nie istnieją żadne dane historyczne, które pozwoliłyby na kwantyfikację przepustowości, tudzież wydolności systemu ani dane literaturowe, które w wiarygodny sposób pozwalałyby oszacować jego wielkość w związku z czym opisane w niniejszym rozdziale rozwiązanie stanowi założenie autorów analizy. Pominięcie tego

parametru stanowiłoby jednak poważne ograniczenie analizy, gdyż w miejsce realnych szacunków obciążenia płatnika niniejsza analiza ograniczyłaby się jedynie do rozważań o charakterze teoretycznym. Wprowadzenie wskaźnika przepustowości ma odzwierciedlać ograniczenia strukturalne, o których wspomniano po raz pierwszy w rozdziale 2.7.1. i bardziej szczegółowo opisano poniżej. O możliwości powstania barier w dostępie do *Programu lekowego* świadczą następujące uwarunkowania:

- ⊗ niedobór i kolejki do neurologów,
- ⊗ kolejki do rezonansu magnetycznego,
- ⊗ ograniczona liczba świadczeniodawców, z kontraktem na leki w programie B.46.

Od dłuższego czasu w Polsce istnieje niedobór lekarzy neurologów. W 2011 roku konsultant krajowy ds. neurologii Danuta Ryglewicz postulowała uznanie neurologii za dziedzinę deficytową. Współczynnik liczby specjalistów ogółem (niezależnie od wieku) w przeliczeniu na 100 tys. ludności w Polsce wynosił średnio 6,4. Dla porównania wskaźnik ten wynosi w Belgii 14,57, na Litwie 12,97, w Estonii 10,99. W 2006 roku w Polsce było 2281 lekarzy specjalistów z neurologii, średnio 1 specjalista neurolog zabezpieczał 16 735 osób populacji ogólnej. W 2009 roku wg danych Naczelnej Rady Lekarskiej liczba specjalistów z neurologii spadła do 2196, w tym aż 780 lekarzy (35%) jest w wieku 60 lat lub więcej. [81] Obecnie lekarze ci znajdują się już na emeryturze. Według *Sprawozdania z działalności NFZ za rok 2015* poradnie neurologiczne znajdowały się na drugim miejscu pod względem liczby oczekujących (119 584 osób) na koniec grudnia [87]. Należy przy tym podkreślić, że leczenie w ramach *Programu lekowego B.46.* może prowadzić wyłącznie lekarz specjalista neurologii z co najmniej 5-cio letnim doświadczeniem w leczeniu chorych ze stwardnieniem rozsianym w ramach programu lekowego [110]. Niedobór neurologów, może być przyczyną, dla której objęcie leczeniem w ramach programów lekowych większej liczby pacjentów będzie utrudnione.

Każdy pacjent w *Programie lekowym* wymaga raz w roku badania rezonansem magnetycznym z kontrastem. W *Sprawozdaniu NFZ z działalności za 2015 rok* podano, że największa liczba osób oczekujących zakwalifikowanych do kategorii medycznej „przypadek stabilny” znajdowała się na listach oczekujących na świadczenia rezonansu magnetycznego i wynosiła według stanu na koniec grudnia 2015 roku 241 452. Mediana średniego czasu oczekiwania na świadczenia rezonansu magnetycznego kształtowała się na poziomie 175 dni, natomiast trzeci kwartyl 218 dni [87]. Tylko świadczeniodawcy z dostępem do badania MRI w miejscu udzielania świadczeń mogą prowadzić leczenie chorych w *Programie*

lekowym B.46. [110]. W obliczu dużego zapotrzebowania na badania rezonansu i konieczności systematycznego przeprowadzania badań MRI u chorych leczonych w Programie lekowym świadczeniodawcy mogą być mniej skłonni do przyjmowania nowych pacjentów.

Na podstawie *Informatora o umowach NFZ* [47] opracowano listę świadczeniodawców z kontraktami na świadczenie leczenia w ramach Programu lekowego w latach 2013-2017 i zsumowano liczbę kontraktów dla świadczenia PROGRAM LEKOWY - LECZENIE STWARDNIENIA ROZSIANEGO PO NIEPOWODZENIU TERAPII LEKAMI PIERWSZEGO RZUTU LUB SZYBKO ROZWIJAJĄCEJ SIĘ CIĘŻKIEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO. Jest to świadczenie w ramach, którego rozliczane są: diagnostyka w programie i podanie leku (hospitalizacja lub przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu). Liczba kontraktów dla tego świadczenia informuje zatem o maksymalnej liczbie pacjentów, którzy mogą być przyjęci w danym szpitalu. Dane dla poszczególnych szpitali przedstawiono w załączniku 9.3. Na wykresie poniżej przedstawiono przeciętną liczbę kontraktów przypadającą na jednego świadczeniodawcę w latach 2016-2017. W związku z tym, że dane dotyczące kontraktowania na rok 2017 dostępne są obecnie tylko na okres od stycznia do czerwca, liczbę kontraktów na cały rok oszacowano proporcjonalnie do długości roku.

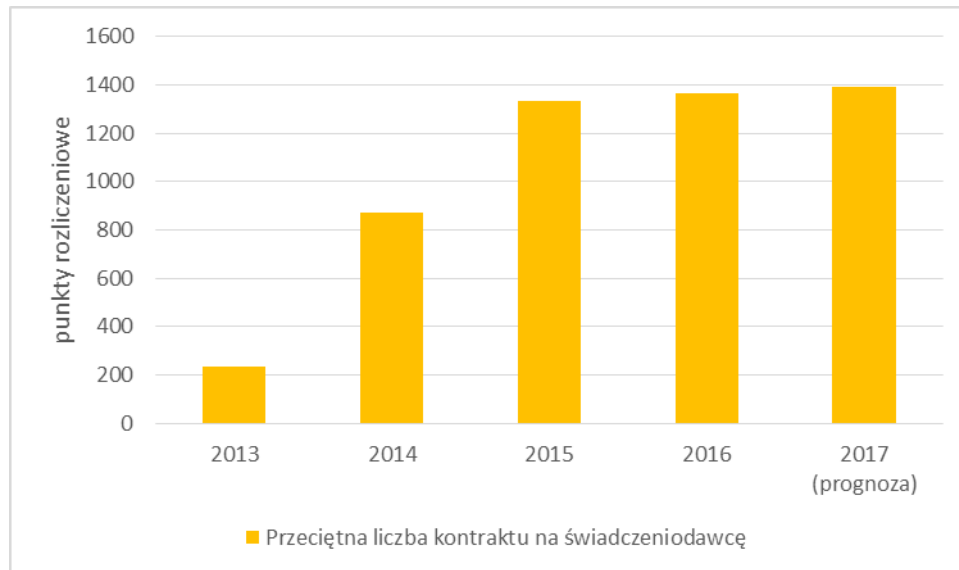
Tabela 12.

Liczba kontraktów i liczba świadczeniodawców w Programie lekowym B.46.

Rok	Liczba świadczeniodawców z kontraktem		Liczba kontraktów na program B.46.	Przeciętna liczba kontraktów na świadczeniodawcę	
	Ogółem	O liczbie kontrakty > 0		Ogółem	O liczbie kontrakty > 0
2013	31	27	7213	233	267
2014	34	33	29143	857	883
2015	34	33	44769	1317	1357
2016	44*	39	59947	1362	1537
2017 (pierwsze półrocze)	45	45	31364	697	697
2017 (prognoza)	45	45	62728	1394	1394

*zwiększenie liczby świadczeniodawców nastąpiło dopiero pod koniec roku [92]

Rysunek 21.
Przeciętna liczba kontraktu na świadczeniodawcę



Od 2015 roku przeciętna liczba kontraktu na świadczeniodawcę znajduje się na poziomie 1300-1400 punktów rozliczeniowych. Powyższy wykres pokazuje, że przeciętna liczba kontraktu na świadczeniodawcę osiągnęła równowagę, co najprawdopodobniej oznacza, że zasoby szpitali są w pełni wykorzystywane. Jeżeli ta hipoteza jest słuszna, wówczas zdjęcie ograniczenia czasu leczenia do 5 lat w *Programie lekowym*, spowoduje zajęcie zasobów szpitali przez pacjentów kontynuujących leczenie i tym samym zmniejszenie liczby nowych pacjentów przyjmowanych do *Programu lekowego*.

Zwiększenie przepustowości *Programu lekowego* jest zatem możliwe tylko poprzez zwiększenie liczby świadczeniodawców z kontraktem na leczenie w ramach *Programu lekowego*. Zgodnie z *Zarządzeniem Prezesa NFZ 71/2015 DGL* [110] określono warunki wymagane wobec świadczeniodawców, m.in.:

- ⊗ lekarze specjaliści neurologii z co najmniej 5 letnim doświadczeniem w leczeniu chorych ze stwardnieniem rozsianym w ramach programu lekowego
- ⊗ całodobowy oddział szpitalny: neurologiczny, lub oddział leczenia jednego dnia lub poradnia neurologiczna - min 6 godzin dziennie - 1 dzień w tygodniu funkcjonujące na bazie szpitala posiadającego: (OIOM lub całodobowy oddział szpitalny: neurologiczny),
- ⊗ wymagane co najmniej 5-letnie doświadczenie w leczeniu chorych ze stwardnieniem rozsianym, potwierdzone leczeniem w ostatnim roku, co najmniej 50 chorych leczonych w ramach programu lekowego lekami immunomodulacyjnymi;

- ⊗ dostęp do konsultacji kardiologicznej w lokalizacji udzielania świadczeń oraz dostęp do konsultacji okulistycznej i dermatologicznej;
- ⊗ w lokalizacji udzielania świadczeń:
 - ⊗ rezonans magnetyczny (bez i po podaniu kontrastu)
 - ⊗ EKG (12-kanalowe i/lub RR),
 - ⊗ badania laboratoryjne (biochemiczne w tym oceniające funkcję nerek i wątroby, morfologia krwi z określeniem poziomu transaminaz wątrobowych, badanie moczu w tym test ciążowy),
- ⊗ zapewniony dostęp do:
 - ⊗ oznaczenia poziomu przeciwciał przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (VZV);
 - ⊗ test na obecność przeciwciał anty-JCV.

Powyższa lista ogranicza liczbę świadczeniodawców kwalifikujących się do kontraktu na *Program lekowy*, do placówek z doświadczeniem w leczeniu stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego B.29., dostępem do MRI oraz kardiologa w miejscu udzielania świadczeń. Na podstawie strony internetowej *Kolejki NFZ* [56] stworzono listy świadczeniodawców, u których: prowadzony jest program lekowy B.29 (194 wyniki), prowadzony jest *Program lekowy B.46* (50 wyników), znajduje się oddział kardiologiczny lub poradnia kardiologiczna (277 wyników), można wykonać badanie rezonansu (251 wyników). Powyższe wyniki zawierają duplikaty. Po usunięciu duplikatów i skrzyżowaniu list w celu odnalezienia świadczeniodawców spełniających wszystkie warunki jednocześnie wytypowano 26 placówek, wstępnie spełniających wymagania formalne. Następnie w *Informatorze o umowach NFZ* sprawdzono, którzy świadczeniodawcy mają co najmniej 5 letnie doświadczenie (tj. prowadzili program w 2013 roku) oraz liczbę kontraktu na 2017 rok. Na podstawie liczby kontraktu można oszacować maksymalną liczbę pacjentów w danym szpitalu: dzieląc liczbę kontraktu przez 24 punkty (tj. wycenę ryczałtu za diagnostykę w programie lekowym). Aby oszacować bardziej realistyczną liczbę świadczeniodawców należy oprócz diagnostyki rozpatrzyć koszt podania, np. w formie hospitalizacji lub przyjęcia w trybie ambulatoryjnym. Na podstawie danych z Uchwały NFZ 4/2017/III oszacowano, przeciętną liczbę punktów przypadającą na pacjenta w programie lekowym B.29. Obliczenia przedstawiono poniżej:

Tabela 13.

Przeciętna liczba punktów na pacjenta w programie leczenia stwardnienia rozsianego (B.29.)

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Liczba rozliczonych świadczeń	Liczba osób objętych programem	Liczba świadczeń na pacjenta*	Liczba punktów na pacjenta
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	9	763,00	387	0,07	0,6
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci	10	185,00	56	0,02	0,2
Hospitalizacja jednodniowa związana z wykonaniem programu	9	8 742,00	2110	0,81	7,3
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	70 641,00	9024	6,58	13,2
Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego	24	6 886,69	8854	0,64	15,4
Razem	n.d.	n.d.	7977	8,1	37

*uwzględniono, że było łącznie 10 741 pacjentów (2113 stosujących GA, 7742 INF beta, 785 FD oraz 101 PEG-IFN Beta, patrz rozdział 9.5)

Na podstawie powyższej tabeli wyznaczono, że pacjent kosztuje szpital 22,8 punktów w ciągu połowy roku. Tym samym leczenie 50 chorych wymaga liczby kontraktu w wysokości co najmniej 1834 punktów rozliczeniowych na rok.

Tabela 14.

Liczba świadczeniodawców spełniających wymogi formalne do programu B.46.

Warunki	Liczba świadczeniodawców po usunięciu duplikatów)
Świadczeniodawcy z kontraktem na program lekowy B.29.	194
W tym: bez programu B.46.	94
W tym: z MRI w miejscu udzielania świadczeń	40

Warunki		Liczba świadczeniodawców po usunięciu duplikatów)
W tym: z dostępem do kardiologa w miejscu udzielania świadczeń		29
Po odrzuceniu duplikatów		24
W tym: Liczba świadczeniodawców z co najmniej 5 letnim doświadczeniem w leczeniu chorych ze stwardnieniem rozsianym		22
W tym: liczba świadczeniodawców z co najmniej 50 chorymi leczonymi w ramach programu lekowego w 2017 roku	Liczba kontraktu na rok > 1200 pkt	11
	Liczba kontraktu na rok > 1834 pkt	6

Powyższa tabela pokazuje, że w 2018 roku jedynie 6 świadczeniodawców będzie mogło spełnić formalne wymagania do kontraktu na *Program lekowy B.46*. Oznacza to, że w przypadku przyznania im wszystkim kontraktów przepustowość systemu wzrośnie o ok. 13% (tj. 6/45). Wartość ta została uwzględniona w analizie podstawowej. W analizie wrażliwości testowano scenariusze w których, przepustowość systemu wzrośnie o ok. 24% (11/45), nie wzrośnie (0%), a także scenariusz, w którym przepustowość nie jest brana pod uwagę (leczeni są wszyscy tego wymagający pacjenci).

Należy zauważyć, że większość świadczeniodawców (24/26) już posiada 5-cio letnie doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego, dlatego nie należy oczekiwać, że w kolejnych latach (tj. 2019-2022) liczba świadczeniodawców spełniających formalne wymagania znacznie wzrośnie. Należy także zwrócić uwagę na fakt, że ze względu na wymóg 5-cio letniego doświadczenia, żaden nowy świadczeniodawca, który rozpocznie leczenie stwardnienia rozsianego w horyzoncie analizy nie będzie mógł spełnić wymagań formalnych. W analizie uwzględniono, że w wyniku jednorazowego zwiększenia przepustowości liczba pacjentów leczonych w *Programie lekowym* może wzrosnąć o 11% w stosunku do scenariusza istniejącego.

Na podstawie danych historycznych dotyczących kontraktowania NFZ (patrz Tabela 12) można wnioskować, że liczba świadczeniodawców z kontraktem na leczenie zwiększana jest w jednorazowych rzutach a nie systematycznie. W latach 2013-2015 kontrakt miało 31-34 świadczeniodawców, jednak pod koniec 2016 roku NFZ przyznał kontrakt 10 nowym

świadczeniodawcom [92]. Dane z *Informatora o umowach NFZ* na pierwsze półrocze 2017 roku wskazują jednak, że było to jednorazowe rozszerzenie. Brak systematyczności, a co za tym idzie wyraźnego trendu uniemożliwia wiarygodne prognozowanie kontraktowania. W tej sytuacji można wskazać trzy potencjalne scenariusze:

- ⊗ liczba świadczeniodawców nie ulegnie zmianie,
- ⊗ liczba świadczeniodawców będzie stopniowo wzrastać,
- ⊗ liczba świadczeniodawców wzrośnie skokowo.

Pierwszy wariant oznacza, że przepustowość *Programu lekowego* nie wzrośnie a co za tym idzie nowi pacjenci będą musieli czekać aż kontynuujący pacjenci zostaną wykluczeni z *Programu lekowego* z powodu nieskuteczności leczenia, działań niepożądanych lub progresji do postaci wtórnie postępującej. Ten wariant jest nie konserwatywny i nierealistyczny.

Ostatni wariant wydaje się, odpowiadać danym historycznym, lecz trudność w jego realizacji polega na tym, że nie wiadomo kiedy nastąpi skok liczby świadczeniodawców, jaka będzie jego wielkość i kiedy będzie następny. Przy założeniu, że skok przepustowości może nastąpić z jednakowym prawdopodobieństwem np. $x\%$ na rok (albowiem w sytuacji braku danych nie można wnioskować, że prawdopodobieństwo będzie większe lub mniejsze w którymkolwiek z okresów) można wyznaczyć prawdopodobieństwo pełnej przepustowości w poszczególnych latach:

- ⊗ w pierwszym roku: $x\%$,
- ⊗ w drugim roku: $x\% + (1 - x\%) \cdot x\%$,
- ⊗ w trzecim roku: $x\% + (1 - x\%) \cdot x\% + (1 - x\%)^2 \cdot x\%$,
- ⊗ i analogicznie w kolejnych latach.

Innymi słowy pokazane rozumowanie prowadzi do wniosku, że stopniowy wzrost będzie najlepszym odwzorowaniem rzeczywistości.

W analizie podstawowej przyjęto, że prawdopodobieństwo skoku przepustowości wynosi 50% tzn. prawdopodobieństwo zwiększenia przepustowości i prawdopodobieństwo braku zwiększenia są jednakowe. Dla $x\%$ równego 50% prawdopodobieństwo w piątym roku wynosi 97%. W związku z tym, że nie istnieją inne dane, takie rozwiązanie wydaje się konserwatywne. W analizie wrażliwości testowano warianty, w których: $x\%$ wynosi 100% (tzn. że skok następuje w pierwszym roku) oraz 20%.

W tabeli poniżej przedstawiono oczekiwaną wartość wskaźnika przepustowości w poszczególnych latach analizy:

Tabela 15.
Wskaźnik przepustowości uwzględniony w analizie

Rok	Prawdopodobieństwo skoku przepustowości	Oczekiwany wskaźnik przepustowości	Maksymalna dodatkowa liczba pacjentów w Programie lekowym B.46. w stosunku do scenariusza istniejącego		
			Wariant minimalny	Wariant Prawdopodobny	Wariant maksymalny
2018	50%	7%	66	73	83
2019	75%	10%	99	113	128
2020	88%	12%	116	136	153
2021	94%	13%	124	149	168
2022	97%	13%	128	158	83

Powyższe modelowanie zostało testowane w analizie wrażliwości (patrz rozdział 3) oraz poddane walidacji w rozdziale 7.3.

W związku z ograniczeniem przepustowości systemu w scenariuszu nowym wystąpili chorzy oczekujący na włączenie do *Programu lekowego*, których liczbę oszacowano jako różnicę liczby pacjentów rozpoczynających leczenie w *Programie lekowym* pomiędzy scenariuszem nowym a scenariuszem istniejącym. W analizie podstawowej przyjęto, że chorzy, którzy nie wejdą do programu lekowego B.46. powrócą do programu lekowego B.29. i rozpoczną leczenie fumaranem dimetylu. Uzasadnieniem takiego założenia jest fakt, iż fumaran dimetylu jest nowym lekiem objętym refundacją w ubiegłym roku [69], który szybko zdobywa udziały w rynku a ponadto Większość chorych we wskazaniu SOT była przeleczona interferonem beta dlatego w sytuacji powrotu do programu B.29. można prawdopodobnie wykluczyć, że otrzymają oni ponownie IFN (patrz rozdział 9.5). W analizie wrażliwości testowano warianty, w których pacjenci, którzy nie otrzymają leku w programie B.46. dostaną BSC oraz IFN.

2.7.3.6. Udziały w rynku

Udziały w rynku technologii medycznych stosowanych w SOT i RES RRSM określono na podstawie danych refundacyjnych NFZ (patrz rozdział 9.2) oraz odpowiedzi ekspertów-klinicyistów przedstawionych w *Analizie problemu decyzyjnego* [57]. Udziały w rynku przedstawiono z perspektywy nowych pacjentów włączanych do modelu oraz z perspektywy pacjentów wykluczonych z *Programu lekowego* z powodu przekroczenia ograniczenia czasu terapii do 5 lat.

2.7.3.6.1. RES JCV+ RRSM

W przypadku chorych na RES JCV+ RRSM eksperci wskazali, że przeciętnie 37% chorych stosuje BSC, 70% chorych stosuje leki z programu B.29. i 27% chorych stosuje inne leki (mitoksantron i azatioprynę). Odsetki nie sumują się do 100% co oznacza, że eksperci uznali, że niektóre terapie mogą być stosowane jednocześnie. Zgodnie z *Analizą problemu decyzyjnego* mitoksantron nie powinien stanowić technologii opcjonalnej dla fingolimodu, natomiast azatiopryna nie jest zalecaną opcją terapeutyczną w populacji docelowej. Oba te leki wg aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych nie są refundowane w analizowanym wskazaniu [57]. W związku z powyższym przyjęto, że chorzy będą stosować BSC lub leki z programu B.29.

Dwóch ekspertów wskazało, że BSC jest stosowane przez 0-10% chorych natomiast jeden ekspert wskazał że BSC stosuje 100% chorych jednak jako terapię dodaną do pozostałych opcji terapeutycznych. W związku z tym, że do obliczenia wpływu na budżet konieczne jest wyznaczenie udziałów w rynku wykluczających się komparatorów, do obliczenia udziału BSC w rynku uwzględniono tylko odpowiedzi dwóch ekspertów. Udziały BSC oraz leków z programu B.29. w scenariuszu istniejącym przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 16.

Udziały terapii stosowanych w RES JCV+ w scenariuszu istniejącym

Populacja	Zakres wskazany przez ekspertów klinicystów	Udział nieznormalizowany	Udział znormalizowany
BSC	0%-10%	5%	7%
Leki z programu B.29.	50%-100%	70%	93%

W przypadku leków z programu B.29. jeden z ekspertów wskazał, że następujące technologie medyczne stosowane są u 25% chorych: IFN, pegylowany IFN, GA oraz FD. Ze względu na brak odrębnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa przyjęto, że technologie IFN i pegylowany IFN są tożsame i zaliczają się do jednej grupy. W związku z powyższym w analizie przyjęto, że połowa pacjentów stosuje IFN natomiast GA i FD po 25%. W analizie wrażliwości uwzględniono także wariant, w którym udziały IFN, GA oraz FD zostały oszacowane na podstawie refundacji. Należy zwrócić uwagę, że IFN jest najczęściej refundowaną technologią medyczną więc założenia przyjęte w analizie podstawowej będą podobne do założeń wypracowanych na podstawie danych refundacyjnych.

Udziały w rynku w populacji RES JCV+ RRSM w scenariuszu nowym oszacowano na podstawie odpowiedzi ekspertów-klinicystów na pytanie: *Prosimy o wskazanie u jakiego odsetka chorych w Polsce na RES RRMS stosowany byłby fingolimod w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej*, w podpunkcie JCV+. Średnia z odpowiedzi klinicystów wyniosła 83%. Udziały pozostałych terapii pomniejszono proporcjonalnie.

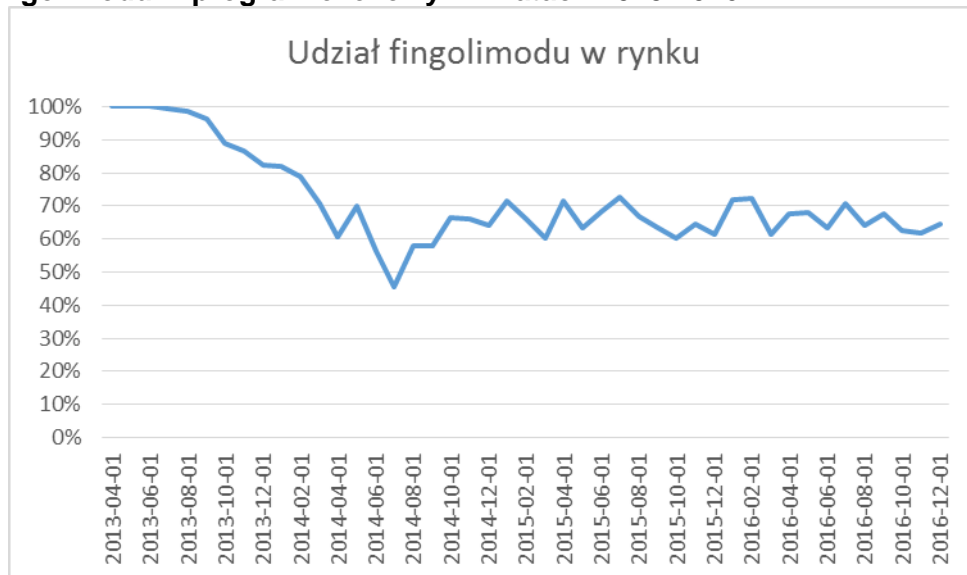
2.7.3.6.2. RES JCV- RRSM

Obecnie fingolimod nie jest refundowany w populacji chorych na RES JCV- RRSM. W analizie uwzględniono, że 100% chorych stosuje natalizumab. Udziały w rynku w scenariuszu nowym oszacowano na podstawie odpowiedzi ekspertów-klinicystów na pytanie: *Prosimy o wskazanie u jakiego odsetka chorych w Polsce na RES RRMS stosowany byłby fingolimod w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej*, w podpunkcie: JCV-. Średnia z odpowiedzi klinicystów wyniosła 60%.

2.7.3.6.3. SOT RRSM

Na podstawie dostępnych danych refundacyjnych z lat 2013-2016 oszacowano, liczbę chorych stosujących FIN i NAT w programie lekowym. FIN jest obecnie refundowany jedynie u chorych z SOT RRSM. Udział FIN przedstawiono na wykresie poniżej:

Tabela 17.
Udział fingolimodu w programie lekowym w latach 2013-2016



Powyższy wykres pokazuje, że na rynku od 2015 roku panuje równowaga z miesięcznym udziałem FIN wahającym się w przedziale od 60% do 72%. Analogiczny udział w rynku można oszacować na podstawie danych przekazanych przez NFZ dzieląc liczbę pacjentów

leczonych FIN przez łączną liczbę pacjentów stosujących FIN i NAT. Wynik obliczeń przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 18.
Udziały fingolimodu w rynku oszacowane na podstawie danych udostępnionych przez NFZ

Rok	Fingolimod	Natalizumab
2013	70%	18%
2014	65%	36%
2015	65%	39%
2016	62%	38%

W związku z tym przyjęto, że udział FIN w populacji SOT RRSM w horyzoncie analizy wpływu na budżet będzie stały na poziomie 62% (średni udział z 2016 roku).

Udział FIN w scenariuszu nowym oszacowano przy założeniu, że 100% chorych z SOT JCV+ RRSM stosuje fingolimod oraz 60% chorych z SOT JCV- będzie stosować fingolimod (analogicznie do RES JCV- RRSM). Przy założeniu, że ujemne miano przeciwciał anti-JCV występuje u 40% chorych (patrz rozdział 2.7.3.3, sekcja Subpopulacja RES RRMS) wyznaczono, że udział FIN w równowadze rynkowej wyniesie 84%.

2.7.3.6.4. Podsumowanie udziałów w rynku

W tabeli poniżej przedstawiono udziały w rynku w równowadze technologii medycznych w scenariuszu istniejącym oraz w scenariuszu nowym.

Tabela 19.
Udziały w równowadze rynkowej

Populacja	Technologia medyczna	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy
SOT	FIN	62%	84%
	NAT	38%	16%
RES JCV-	FIN	0%	60%
	NAT	100%	40%
RES JCV+	FIN	0%	83%
	BSC	7%	1%
	IFN	47%	8%
	GA	23%	4%
	FD	23%	4%

W populacji RES JCV+ RRSM uwzględniani są jedynie nowi chorzy, diagnozowani od 2018 roku, w związku z tym przyjęto, że równowaga rynkowa wystąpi w pierwszym roku refundacji. Pacjenci w kolejnych latach będą natomiast rozpoczynali leczenie poszczególnymi technologiami medycznymi, z takim samym prawdopodobieństwem jak w pierwszym roku, co oznacza, że rzeczywisty udział FIN może być inny. W modelu nie nakładano dodatkowych ograniczeń na udział FIN w populacji RES JCV- RRSM w kolejnych latach pozwalając by kształtował się dynamicznie jako wynik wchodzenia i wypadania z modelu. Rozwiązanie takie nie stanowi ograniczenia analizy.

Należy zwrócić uwagę, że w przypadku populacji SOT i RES JCV- RRSM uwzględnieni są również chorzy, którzy kontynuują leczenie w związku z czym zastosowano odmienne podejście. Udział FIN nie może wzrosnąć z 62% do 84% w ciągu jednego roku - nawet w przypadku przejścia 100% nowych chorych, nie będzie to wystarczające by zrekompensować obecny stosunek FIN i NAT w Programie lekowym w tak krótkim czasie. W związku z tym przyjęto, że FIN będzie stopniowo przejmować nowych chorych (jednak nie więcej niż 84% rocznie) aż do osiągnięcia równowagi rynkowej, po czym udział będzie utrzymywać się na stałym poziomie. W modelu nie wprowadzano żadnych dodatkowych ograniczeń dotyczących tempa przejmowania udziałów w rynku pozwalając, aby udział FIN w rynku kształtował się dynamicznie do osiągnięcia równowagi. Rozwiązanie takie nie stanowi ograniczenia analizy.

2.7.3.6.5. Udziały technologii medycznych stosowanych po wykluczeniu z Programu lekowego B.46. z powodu przekroczenia ograniczenia czasu terapii do 5 lat

Udziały technologii medycznych stosowanych po wykluczeniu z *Programu lekowego* w populacji SOT RRSM określono na podstawie odpowiedzi ekspertów klinicystów na pytanie ankietowe: *Prosimy o określenie, jakie leczenie będą otrzymywali chorzy w Polsce po zakończeniu udziału w w/w Programie lekowym, uwzględniając jego aktualne zapisy dotyczące maksymalnego czasu leczenia oraz odsetków wskazanych przez nich w kolejnym pytaniu.*

Udziały technologii medycznych stosowanych po wykluczeniu z *Programu lekowego* w populacji RES RRSM określono na podstawie odpowiedzi ekspertów klinicystów na pytanie ankietowe: *7. Prosimy o wskazanie, jakie leczenie jest obecnie stosowane u chorych z RES RRMS, Chorzy, którzy przez 5 lat byli skutecznie leczeni NAT w ramach programu lekowego.*

W tabeli poniżej przedstawiono udziały technologii stosowanych po wykluczeniu z *Programu lekowego*:

Tabela 20.

Udziały technologii medycznych stosowanych po wykluczeniu z Programu lekowego B.46. z powodu przekroczenia ograniczenia czasu terapii do 5 lat

Technologia medyczna		SOT RRSM	RES RRSM
BSC		42%	20%
Leki stosowane w programie B.29.	Ogółem	58%	80%
	IFN	29%	40%
	GA	15%	20%
	FD	15%	20%

2.8. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej, w analizie uwzględniono koszty, odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się chorego do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W analizie, w celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne).

W niniejszej analizie rozważano uwzględnienie następujących kategorii kosztowych, jako potencjalnie najistotniejszych z punktu widzenia oceny opłacalności stosowania technologii medycznych: koszt leku, koszt podania i przepisania leku, koszt monitorowania i diagnostyki, koszty leczenia rzutu choroby, koszty leczenia wspomagającego (BSC), koszty sprzętu medycznego, rehabilitacji oraz koszt leczenia zdarzeń i działań niepożądanych.

Dokładna analiza porównywanych technologii medycznych i aktualnej, polskiej praktyki klinicznej sprawiła, że w analizie z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej uwzględniono następujące kategorie kosztowe (dla obu wskazanych perspektyw, występują koszty we wskazanych kategoriach, choć ich wysokość może się różnić):

- ⊗ koszty leków;
- ⊗ koszt podania i przepisania leku;
- ⊗ monitorowania i diagnostyki;
- ⊗ koszty leczenia rzutu choroby;
- ⊗ koszty leczenia objawowego;
- ⊗ koszty sprzętu medycznego i rehabilitacji.

⊕ koszt PML

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów: koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (z wyjątkiem PML) uznano za nieróżniące zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli (Tabela 21.) wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 21.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (z wyjątkiem PML)	<p>W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii w <i>Analizie klinicznej</i> nie wykazano różnic pomiędzy technologią ocenianą i komparatorem dla ciężkich zdarzeń niepożądanych.</p> <p>W I i w II linii ciężkie zdarzenia niepożądane nie były IS. W populacji RES RRMS dla porównania FIN vs PLC nie było IS różnic między grupami w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, a częstość ich występowania nie przekraczała 10% w grupie FIN i 13% w grupie PLC. W porównaniu FIN vs INF wykazano jedynie IS różnice dla bólu mięśni, objawów grypopodobnych, gorączki oraz wzrostu aktywności ALAT. Nie wskazano, iż te zdarzenia należą do ciężkich zdarzeń niepożądanych. Uznano zatem, że koszty leczenia tych zdarzeń niepożądanych są nieznaczące w porównaniu z kosztami uwzględnionymi w analizie i nie brano ich pod uwagę w szacowaniu kosztów</p>

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z: badania ankietowego (patrz *Analiza problemu decyzyjnego* [57]) oraz odnalezionych publikacji: *Mohr 2000* [67], *Mohr 1999* [65], *Foley 1987* [40], *Malcomson 2007* [60], *Crawford 1987* [36], *Visschedijk 2004* [102], *Mohr 2005* [66], *Mohr 2001* [64], *Tesar 2003* [95], *Khan 2008* [53], praca zbiorowa pod red. dr Małgorzaty Gałązki-Sobotki [1], *Pasek 2009* [72].

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ oraz *Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków*

refundowanych [69, 111, 105, 108, 109, 106, 107]. Cenę jednostkową FIN uzyskano od Zamawiającego.

2.8.1. Koszt leków

2.8.1.1. Dawkowanie leków

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było wyznaczenie dawki leku.

FINGOLIMOD

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Gilenya[®]* określono, że w analizowanym wskazaniu FIN podawany jest w dawce 0,5 mg doustnie raz na dobę [17]. Dawka ta jest zgodna z *Programem lekowym*, jak również była ona stosowana u chorych w badaniach odnalezionych w przebiegu przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej* [58].

KOMPARATORY

LEK Z PROGRAMU LEKOWEGO B.46

NATALIZUMAB

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. Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Tysabri[®]* 300 mg substancji podawane jest we wlewie dożylnym raz na 4 tygodnie, wobec czego jedno opakowanie wystarcza na 4-tygodniową terapię [26]. Dawka ta jest zgodna z *Programem lekowym*.

LEKI W PROGRAMIE LEKOWYM B.29

Dawkowanie leków z programu B.29 określono na podstawie programu lekowego *Leczenie stwardnienia rozsianego*. Dawkowanie leków zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22.
Dawkowanie leków dostępnych w programie B.29

Terapia	Prezentacja	Liczba opakowań na roczną terapię	Dawkowanie
IFN	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	13,04	U dorosłych: Dawka należyzna w przypadku: Wynosi

Terapia	Prezentacja	Liczba opakowań na roczną terapię	Dawkowanie
	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	13,04	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Interferonu beta-1a – 30 µg domięśniowo w zależności od tolerancji 1 raz w tygodniu; ⊕ Interferonu beta 1a - 44 µg podskórnie w zależności od tolerancji 3 razy w tygodniu; ⊕ Interferonu beta 1b - 250 µg podskórnie co drugi tydzień
	Rebif 44, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml	13,04	
	Rebif 44 , roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml	13,04	
	Betaferon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml	12,18	
	Extavia, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml	12,18	
peg IFN	Plegridy	13,04	<p>Zalecana dawka produktu Plegridy wynosi 125 µg we wstrzyknięciu podskórnym, co 2 tygodnie (14 dni). Zwykle zaleca się rozpoczęcie leczenia od 63 mikrogramów w pierwszej dawce (dzień 0), zwiększenie dawki do 94 mikrogramów w drugiej dawce (dzień 14) i osiągnięcie pełnej dawki 125 mikrogramów w trzeciej dawce (dzień 28). Pełną dawkę (125 mikrogramów) podaje się następnie co 2 tygodnie (14 dni).</p>
GA	Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	13,04	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Dla dawki 20 mg u dzieci i młodzieży oraz dorosłych, zalecane dawkowanie wynosi 20 mg octanu glatirameru we wstrzyknięciu podskórnym, raz na dobę. ⊕ Dla dawki 40 mg u dorosłych zalecane dawkowanie wynosi 40 mg octanu glatirameru we
	Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml	13,04	
	Remurel, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	13,04	

Terapia	Prezentacja	Liczba opakowań na roczną terapię	Dawkowanie
			wstrzyknięciu podskórnym trzy razy w tygodniu w odstępach co najmniej 48 godzin.
FD	Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 120 mg	*opakowanie na pierwszy tydzień terapii	Dawka początkowa wynosi 120 mg dwa razy dziennie. Po 7 dniach dawkę należy zwiększyć do dawki zalecanej, czyli 240 mg dwa razy dziennie. Jest możliwe tymczasowe zmniejszenie dawki do 120 mg dwa razy dziennie w celu ograniczenia występowania działań niepożądanych. Po upływie miesiąca należy wznowić stosowanie dawki zalecanej, czyli 240 mg dwa razy dziennie.
	Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 240 mg	13,04	

BSC

U większości chorych na RRMS prowadzone jest leczenie wielospecjalistyczne, uwzględniające zarówno farmakoterapię, fizykoterapię jak i psychoterapię. Jest ono niezbędne w związku z częstym występowaniem wielu objawów dotyczących różnych układów i narządów i wpływających niekorzystnie na jakość życia, tj. zwiększenie napięcia mięśni, niedowład kończyn, ataksja, ból, dysfunkcja zwieraczy, zaburzenia psychiczne, upośledzenia funkcji poznawczych, zespół zmęczenia i zaburzenia czynności seksualnych.

Z uwagi na zróżnicowanie objawów oraz ich nasilenia w omawianej jednostce chorobowej, u każdego chorego rodzaj terapii jest dobierany indywidualnie.

Na podstawie przeprowadzonego badania ankietowego (patrz *Analiza problemu decyzyjnego* [57]), można stwierdzić, iż lekami najczęściej stosowanymi jako BSC w populacji docelowej w Polsce są:

- ⊗ baklofen – 30%;
- ⊗ tyzanidyna – 15%;
- ⊗ metyloprednizolon – 5%;
- ⊗ amitryptylina – 5%;
- ⊗ amantadyna – 5%;

-
- ⊗ oksybutynina – 5%;
 - ⊗ desmopresyna – 5%;
 - ⊗ syldenafil – 5%;
 - ⊗ toksyna botulinowa – 2%;
 - ⊗ gabapentyna – 1%;
 - ⊗ karbamazepina – 1%;
 - ⊗ pregabalina – 1%.

Ponadto, 20% chorych poddawanych jest **rehabilitacji**. W niniejszej analizie uwzględniono te leki, których odsetek chorych stosujących te technologie w ramach BSC, wskazany przez ekspertów, był większy niż 1%.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę ww. terapii lekowych.

Tabela 23.
Charakterystyka wybranych terapii lekowych wchodzących w skład BSC

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<p>Baklofen (Baclofen Polpharma®), Kod ATC: M 03 BX 01 Leki ośrodkowo zwiotczające mięśnie, inne leki działające ośrodkowo</p>	<p>W UE: 12 kwietnia 1977 r. Podmiot odpowiedzialny: Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA</p>	<p>Baklofen zmniejsza nadmierne napięcie mięśni szkieletowych spowodowane uszkodzeniem rdzenia kręgowego. Równocześnie i w równym stopniu hamuje odruchy skórne i napięcie mięśni, ale tylko w niewielkim stopniu obniża amplitudę odruchów ścięgnistych.</p>	<p>Stany spastyczne występujące w przebiegu m.in. stwardnienia rozsianego.</p>	<p>Przez pierwsze 3 dni – 5 mg, 3 razy/dobę. Następnie przez 3 dni 10 mg, 3 razy/dobę, przez kolejne 3 dni 15 mg, 3 razy/dobę, przez kolejne 3 dni 20 mg, 3 razy na dobę. U większości chorych skuteczne działanie występuje po dawce 30 mg do 75 mg/dobę.</p>	<p>Brak finansowania w analizowanym wskazaniu Poziom odpłatności: 100%</p>
<p>Tyzanidyna (Tizanor®) Kod ATC: M 03 BX 02 Leki ośrodkowo zwiotczające mięśnie, inne leki działające ośrodkowo</p>	<p>W UE: 12 maja 2010 r. Podmiot odpowiedzialny: Orion Corporation</p>	<p>Tyzanidyna jest agonistą receptorów alfa-2-adrenergicznych w ośrodkowym układzie nerwowym na poziomach ponadrdzeniowym i rdzeniowym. U ludzi tyzanidyna zmniejsza patologicznie zwiększone napięcie mięśniowe, w tym opór wobec ruchów biernych, oraz zmniejsza skurcze toniczne i kloniczne.</p>	<p>Leczenie spastyczności związanej ze stwardnieniem rozsianym lub z urazem albo chorobą rdzenia kręgowego.</p>	<p>Dawkowanie indywidualne. Zazwyczaj rozpoczyna się od pojedynczej dawki 2 mg, którą zwiększa się o 2 mg w odstępach nie krótszych niż pół tygodnia. Lek należy podawać w dawkach podzielonych do 3-4 razy/dobę. Pojedyncza dawka nie powinna przekraczać 12 mg (całkowita dobową dawką – 36 mg).</p>	<p>Finansowana w ramach wykazu leków refundowanych Poziom odpłatności: 30%</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<p>Metylopredni zolon (Meprelon®) Kod ATC: H 02 AB 04 Kortykosteroidy do stosowania układowego, glikokortykosteroidy</p>	<p>W UE: 30 stycznia 2012 r. Podmiot odpowiedzialny: SUN-FARM Sp. z o.o.</p>	<p>W zaostrzeniach stwardnienia rozsianego zahamowaniu ulega uwalnianie innych mediatorów prozapalnej odpowiedzi humoralnej (takich jak cytokiny, przeciwciała, tlenek azotu) oraz zapoczątkowana zostaje programowana śmierć komórek objętych chorobotwórczym procesem zapalnym. Dodatkowo następuje zmniejszenie ostrego zaburzenia czynności bariery krew-mózg.</p>	<p>W krótkotrwałym leczeniu zaostrzeń SM. A także m.in. w ostrych stanach zagrożenia życia, tj. wstrząs anafilaktyczny, obrzęk mózgu czy ciężki ostry atak astmy.</p>	<p>1000 mg/dobę, podawane dożylnie przez 3 do 5 kolejnych dni. Leczenie powinno rozpocząć się w ciągu 3-5 dni po wystąpieniu objawów klinicznych i obejmować również ochronę żołądka oraz profilaktykę przeciwzakrzepową. Podawanie leku powinno nastąpić w godzinach porannych. Po zakończeniu terapii można wdrożyć 14-dniowy okres stopniowego zmniejszania dawki.</p>	<p>Finansowane w ramach wykazu leków refundowanych Poziom odpłatności: Ryczałt</p>
<p>Amitriptylina (Amitriptylinum VP®) Kod ATC: N 06 AA 09 Leki przeciwdepresyjne, nieselektywne inhibitory wychwyty zwrotnego monoamin</p>	<p>W UE: 27 kwietnia 2004 r. Podmiot odpowiedzialny: PharmaSwiss Ceska republika s.r.o.</p>	<p>Dokładny mechanizm działania przeciwdepresyjnego amitriptyliny jest nieznany. Związany jest on prawdopodobnie z nasileniem transmisji synaptycznej w obrębie neuronów adrenergicznych i serotonergicznym mózgu w wyniku zahamowania wchłaniania zwrotnego oraz inaktywacji noradrenaliny i serotoniny w zakończeniach tych neuronów, co prowadzi do zwiększenia stężenia tych neuroprzekaźników w przestrzeni międzysynaptycznej.</p>	<p>Leczenie objawów depresji, a zwłaszcza stanów, w których chory wymaga uspokojenia.</p>	<p>Leczenie należy rozpocząć od dawki 50 mg do 100 mg/dobę, podawanej na noc jako pojedyncza dawka lub w dawkach podzielonych. Następnie – zwiększanie stopniowe do uzyskania skuteczności. Maksymalna dawka stosowana w leczeniu ambulatoryjnym wynosi 200 mg/dobę. Po uzyskaniu poprawy klinicznej należy stopniowo zmniejszyć dawkowanie do najmniejszej skutecznej dawki podtrzymującej (zwykle 50 mg do 100 mg/dobę). Produkt stosuje się w dawkach podzielonych (2-4 razy na dobę) lub w pojedynczej dawce.</p>	<p>Finansowana w ramach wykazu leków refundowanych Poziom odpłatności: 30%</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Amantadyna (Viregyt® K) Kod ATC: N 04 BB 01 Amantadyna	W UE: 12 lutego 1979 r. Podmiot odpowiedzialny: EGIS PHARMACEUTICALS PLC.	Amantadyna jest lekiem przeciwwirusowym, stosowanym również w leczeniu zespołów parkinsonowych różnego pochodzenia. Mechanizm nie jest w pełni poznany. Wykazano, że aktywuje ona i zwiększa uwalnianie dopaminy oraz hamuje jej wychwyt zwrotny.	Amantadyna jest wskazana do stosowania w chorobie Parkinsona oraz w zakażeniach wirusem grypy typu A.	Doustnie w dawce 100-200 mg, raz/dobę lub 100 mg co 12 godzin.	Brak finansowania w analizowanym wskazaniu Poziom odpłatność: 100%
Oksybutynina (Ditropan®) Kod ATC: G 04 BD 04 Urologiczne leki przeciwskurczowe	W UE: 23 lipca 1992 r. Podmiot odpowiedzialny: Sanofi-Aventis France	Oksybutynina jest lekiem przeciwcholinergicznym o działaniu rozkurczającym na mięśnie gładkie. Lek zmniejsza kurczliwość mięśnia wypieracza pęcherza moczowego, zmniejsza częstość skurczów pęcherza moczowego, jak również obniża ciśnienie wewnątrzpęcherzowe.	Łagodzenie objawów niestabilności pęcherza moczowego, z zaburzeniami oddawania moczu u chorych z pęcherzem neurogennym - hiperrefleksja wypieracza.	Dorośli: Zazwyczaj zaleca się podawanie 1 tabletki, 2-3 razy/dobę. Nie należy przekraczać maksymalnej dobowej dawki 4 tabletek.	Finansowana w ramach wykazu leków refundowanych Poziom odpłatność: 30%
Desmopresyna (Minirin Melt®) Kod ATC: H 01 BA 02 Wazopresyna i jej analogi	W UE: 03 grudnia 2008 r. Podmiot odpowiedzialny: Ferring-Léčiva, a.s.	Zmiany w budowie chemicznej cząsteczki desmopresyny w porównaniu do argininowazopresyny polegają na dezaminacji cysteiny oraz zastąpieniu L-argininy D-argininą. Wynikiem tego jest znaczące wydłużenie działania przeciwdiuretycznego i całkowity brak działania naczynioskurczowego w dawkach stosowanych klinicznie.	Leczenie moczówki prostej ośrodkowej, pierwotnego izolowanego nocnego u chorych powyżej 6 lat z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu oraz objawowej nokturii u dorosłych, związanej z nocnym wielomoczem.	Nokturia: Zalecana dawka początkowa wynosi 60 µg podjęzykowo przed snem. Jeśli ta dawka nie jest wystarczająco skuteczna po jednym tygodniu stosowania, można ją zwiększyć do 120 µg a następnie do 240 µg, z zachowaniem tygodniowych odstępów przy zwiększaniu dawki.	Finansowana w ramach wykazu leków refundowanych Poziom odpłatność: Ryczałt

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzi alny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<p>Sildenafil (Sildenafil Apotex®) Kod ATC: G 04 BE 03</p> <p>Leki urologiczne, leki stosowane w zaburzeniach erekcji</p>	<p>W UE: 20 stycznia 2011 r. Podmiot odpowiedzialny: Apotex Europe B.V.</p>	<p>Sildenafil jest silnym selektywnym inhibitorem swoistej dla cGMP fosfodiesterazy typu 5 (PDE5), która jest odpowiedzialna za rozkład cGMP w ciałach jamistych. Sildenafil wywołuje erekcję poprzez swoje działanie obwodowe. Sildenafil nie wykazuje bezpośredniego działania zwiotczającego na izolowane ludzkie ciała jamiste, natomiast znacznie nasila rozkurczający wpływ tlenu azotu na tę tkankę. W czasie pobudzenia seksualnego, gdy dochodzi do aktywacji przemian metabolicznych, w których biorą udział tlenek azotu i cGMP, zahamowanie aktywności PDE5 przez sildenafil powoduje wzrost poziomu cGMP w ciałach jamistych. Pobudzenie seksualne jest, zatem niezbędne, aby sildenafil mógł wywierać zamierzone korzystne działanie farmakologiczne.</p>	<p>Leczenie mężczyzn z zaburzeniami erekcji, czyli niezdolnością uzyskania lub utrzymania erekcji prąca wystarczającej do odbycia stosunku płciowego.</p> <p>W celu skutecznego działania produktu Sildenafil Apotex® niezbędna jest stymulacja seksualna.</p>	<p>Zalecaną dawką jest 50 mg przyjmowane w zależności od potrzeb około godzinę przed planowaną aktywnością seksualną. W zależności od skuteczności i tolerancji leku, dawkę można zwiększyć do 100 mg lub zmniejszyć do 25 mg. Maksymalna zalecana dawka wynosi 100 mg. Nie zaleca się stosowania produktu częściej niż raz na dobę.</p>	<p>Brak finansowania ze środków publicznych</p> <p>Poziom odpłatności: 100%</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<p>Toksyna botulinowa (Dysport®) Kod ATC: M 03 AX 01 Toksyna botulinowa</p>	<p>W UE: 02 lipca 2013 r. Podmiot odpowiedzialny: IPSEN LIMITED</p>	<p>Wczesnym etapem działania toksyny jest szybkie i mocne jej związanie się z presynaptyczną błoną komórki nerwowej. Drugi etap to internalizacja, podczas której toksyna przechodzi przez błonę presynaptyczną nie powodując porażenia mięśni. W ostatnim etapie toksyna hamuje uwalnianie acetylocholiny, przez przerwanie mechanizmu jej uwalniania, którego mediatorem są jony wapnia, zmniejszając w ten sposób potencjał na płycie ruchowej i powodując porażenie mięśni.</p>	<p>Toksyna botulinowa jest wskazana w leczeniu m.in. kurczu powiek, kurczowego kręczy szyi, połowicznego kurczu twarzy, spastyczności ogniskowej kończyn górnych u dorosłych, nadmiernej potliwości.</p>	<p>Dawkowanie toksyny botulinowej jest dobierane indywidualnie do każdego chorego w zależności od wielkości, liczby i położenia objętych chorobą mięśni, nasilenia spastyczności, osłabienia mięśni i odpowiedzi na poprzednie leczenie.</p>	<p>Brak finansowania ze środków publicznych Poziom odpłatności: 100%</p>
<p>Gabapentyna (Gabapentin Teva®) Kod ATC: N 03 AX 12 Inne leki przeciwpadaczkowe</p>	<p>W UE: 26 września 2005 r. Podmiot odpowiedzialny: Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.</p>	<p>Szczegółowy mechanizm działania gabapentyny nie jest znany. Może wykazywać działanie przeciwdrgawkowe i przeciwbólowe.</p>	<p>Leczenie obwodowego bólu neuropatycznego oraz padaczki.</p>	<p>Obwodowy ból neuropatyczny: Leczenie można rozpocząć od podania 900 mg/dobę w 3 dawkach lub stopniowo wprowadzając tę dawkę przez 3 dni. Następnie, zależnie od indywidualnej odpowiedzi chorego na lek i tolerancji, dawkę można zwiększać o 300 mg/dobę co 2-3 dni do maksymalnej dawki 3600 mg/dobę.</p>	<p>Brak finansowania ze środków publicznych Poziom odpłatności: 100%</p>

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Karbamazepina (Finlepsin®) Kod ATC: N 03 AF 01 Środki o działaniu przeciwpadaczkowym, neurotropowym i psychotropowym	W UE: 26 marca 2004 r. Podmiot odpowiedzialny: Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.	Dokładny mechanizm działania karbamazepiny nie jest znany. Efekt terapeutyczny jest przede wszystkim przypisywany blokowaniu przewodzenia synaptycznego i w ten sposób zmniejszeniu przewodzenia wyładowań drgawkowych. W większych stężeniach karbamazepina zmniejsza poskruczowe nasilenie reakcji na bodziec.	Karbamazepina jest wskazana w leczeniu nerwobólów nerwu trójdzielnego w przebiegu stwardnienia rozsianego oraz w leczeniu m.in. idiopatycznego o nerwobólów nerwu trójdzielnego lub językowo-gardłowego, bólu w przebiegu neuropatii cukrzycowej.	Przeciętą dawką dobową to 1 do 2 tabletek przyjmowanych 2 razy na dobę (równoważne 400 do 800 mg karbamazepiny)..	Finansowana w ramach wykazu leków refundowanych Poziom odpłatności: Ryczałt
Pregabalina (Lyrica®) Kod ATC: N 03 AX 16 Leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe	W UE: 06 lipca 2004 r. Podmiot odpowiedzialny: Pfizer Limited	Pregabalina wiąże się z pomocniczą podjednostką (białko $\alpha 2\text{-}\delta$) otwieranego poprzez zmianę napięcia błonowego kanału wapniowego w ośrodkowym układzie nerwowym.	Pregabalina jest wskazana w leczeniu chorych z bólem neuropatycznym pochodzenia obwodowego i ośrodkowego, w leczeniu uogólnionych zaburzeń lękowych oraz w leczeniu padaczki.	Dawka wynosi od 150 mg do 600 mg na dobę, podawana w dwóch lub trzech dawkach podzielonych.	Brak finansowania w analizowanym wskazaniu Poziom odpłatności: 100%

*opisano dawkowanie dla analizowanego wskazania

Źródło na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych [13, 14, 15, 16, 18, 17, 25, 24, 30, 31, 32,33] oraz *Obwieszczenia MZ z dnia 28 grudnia 2016 r.* [69]

2.8.1.2. Ceny leków

FINGOLIMOD

Obecnie lek FIN jest finansowany we wskazaniu zgodnym z obecnym *Programem leczenia B.46*. Niniejsza analiza dotyczy opłacalności stosowania FIN w rozszerzonym wskazaniu w ramach *Programu lekowego*. W analizie uwzględniono finansowanie leku w istniejącej

grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 9.4. Rozważono poziom odpłatności leku, zgodny z zapisami *Ustawy o refundacji*, tj. lek wydawany bezpłatnie [100].

Cenę zbytu netto FIN uzyskano od Zamawiającego.

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

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje tabela poniżej (Tabela 24).

Tabela 24.
Charakterystyka kosztowa Gilenya®

I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

CZN – cena zbytu netto, UCZ – urzędowa cena zbytu, CH – cena hurtowa

KOMPARATORY

LEK Z PROGRAMU LEKOWEGO B.46

NATALIZUMAB

Natalizumab w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji jest substancją czynną leku Tysabri®, refundowanego w ramach *Programu lekowego - Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)* – opisanego w załączniku B.46. *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków* [69].

Zgodnie z *Obwieszczeniem MZ w sprawie refundowanych leków*, charakterystyka kosztowa Tysabri® przedstawia się tak jak w poniższej tabeli.

Tabela 25.
Charakterystyka kosztowa Tysabri®

	CZN (PLN)	UCZ (PLN)	CH (PLN)	Limit (PLN)
Tysabri® (300 mg x 1 fiol.)	5 896,00	6 367,68	6 686,06	6 686,06

Zawartość każdego opakowanie pozwala na wykonanie jednego podania co cztery tygodnie.

Koszt produktu leczniczego Tysabri® na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie leków refundowanych* uwzględniony został w analizie podstawowej. W analizie wrażliwości rozpatrywano koszt Tysabri® wynoszący 5 283,39 PLN, który jest średnim kosztem refundacji według danych NFZ [38] z okresu styczeń-grudzień 2016.

LEKI W PROGRAMIE LEKOWYM B.29

Obecnie produktami leczniczymi zawierającymi interferon beta-1a, zamieszczonymi na liście leków refundowanych i finansowanych w ramach *Programu lekowego B.29* są leki Avonex® oraz Rebif 44®.

Wśród produktów leczniczych zawierających interferon beta-1b, zamieszczonych na liście leków refundowanych i finansowanych w ramach *Programu lekowego B.29* znajdują się leki Extavia® oraz Betaferon®.

Obecnie produktami leczniczymi zawierającymi peginterferonum beta-1a, zamieszczonymi na liście leków refundowanych i finansowanych w ramach *Programu lekowego B.29* są prezentacje leku Plegridy®. Produkt leczniczy Plegridy® dostępny jest w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce. Każda 63-mikrogramowa ampułko-strzykawka zawiera 63 mikrogramy peginterferonu beta-1a w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań, każda 94-mikrogramowa ampułko-strzykawka zawiera 94 mikrogramy peginterferonu beta-1a w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań natomiast każda 125-mikrogramowa ampułko-strzykawka zawiera 125 mikrogramy peginterferonu beta-1a w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań. Dostępny jest również zestaw do rozpoczynania leczenia, zawierający 2 pierwsze dawki (63 i 94 mikrogramy). Substancja czynna, peginterferon beta-1a, jest interferonem beta-1a, wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego, kowalencyjnie sprzężonym z metoksypolietylenoglikolem o masie 20 000 daltonów (20 kDa) z użyciem O-2-metylopropionaldehydu, jako łącznika. Moc dawki wskazuje na ilość interferonu beta-1a w cząsteczce peginterferonu beta-1a bez uwzględnienia dołączonej grupy PEG. W niniejszej analizie pegIFN traktowano jako część IFN.

Obecnie produktami leczniczymi zawierającymi fumaran dimetylu, zamieszczonymi na liście leków refundowanych i finansowanych w ramach *Programu lekowego B.29* są prezentacje leku Tecfidera®. Produkt leczniczy Tecfidera® dostępny jest w postaci kapsułek dojelitowych, twardych w dawce 120 lub 240 mg.

Octan glatirameru jest również refundowany w ramach *Programu lekowego B.29*, a produktami leczniczymi zamieszczonymi na liście leków refundowanych są leki Copaxone® oraz Remurel®.

Leki z Programu lekowego B.29 wydawane są świadczeniobiorcy bezpłatnie [69]. Wyznaczone na tej podstawie ceny leku oraz limit finansowania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 26.).

Tabela 26.
Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)

Substancja	Prezentacja	Zawartość opakowania	CZN	UCZ	CHB	Wysokość limitu finansowania (PLN)
Interferonum beta-1a	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	4 amp.-strz. + 4 igły	3 150,00	3 402,00	3 572,10	3 572,10
Interferonum beta-1a	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	4 wstrz.	3 150,00	3 402,00	3 572,10	3 572,10
Interferonum beta-1a	Rebif 44, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml	4 wkł.a 1,5 ml	3 781,82	4 084,37	4 288,59	4 288,59
Interferonum beta-1a	Rebif 44 , roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml	12 amp.-strz.a 0,5 ml	3 708,32	4 004,99	4 205,24	4 205,24
Interferonum beta-1b	Betaferon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml	15 zest.	2 760,00	2 980,80	3 129,84	3 129,84
Interferonum beta-1b	Extavia, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml	15 fiol.a 3 ml i 15 amp.-strz.a 1,2 ml rozpuszczalnika	2 650,00	2 862,00	3 005,10	3 005,10
Peginterferonum beta-1a	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg	2 wstrz.po 0,5 ml	3 307,50	3 572,10	3 750,71	3 750,71
Peginterferonum beta-1a	Plegridy, roztwór do	2 amp.-strz.po 0,5 ml	3 307,50	3 572,10	3 750,71	3 750,71

Substancja	Prezentacja	Zawartość opakowania	CZN	UCZ	CHB	Wysokość limitu finansowania (PLN)
	wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg					
Peginterferon um beta-1a	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg	2 wstrz.po 0,5 ml	3 307,50	3 572,10	3 750,71	3 750,71
Peginterferon um beta-1a	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg	2 amp.-strz.po 0,5 ml	3 307,50	3 572,10	3 750,71	3 750,71
Glatirameri acetat	Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	28 szt. (4 blist.po 7 amp.-strz.po 1 ml)	3 500,00	3 780,00	3 969,00	2 976,75
Glatirameri acetat	Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml	12 amp.-strz.po 1 ml	3 250,00	3 510,00	3 685,50	2 551,50
Glatirameri acetat	Remurel, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	28 amp.-strz.	2 625,00	2 835,00	2 976,75	2 976,75
Dimethylis fumaras	Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 120 mg	14 kaps.	1 126,00	1 216,08	1 276,88	1 276,88
Dimethylis fumaras	Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 240 mg	56 kaps.	4 507,00	4 867,56	5 110,94	5 110,94

W niniejszej analizie (w analizie wrażliwości) uwzględniono również koszty komparatorów oszacowane na podstawie danych refundacyjnych NFZ [38]. W celu wyznaczenia średniego ważonego kosztu terapii daną substancją oszacowano udziały poszczególnych prezentacji. Udziały poszczególnych prezentacji określono na podstawie oszacowanej liczby rocznych terapii.

Tabela 27.

Udział poszczególnych prezentacji leków, brany pod uwagę w analizie (PLN)

Tera pia	Prezentacja	Liczba opako wań na roczn ą terapi ę	Liczba roczny ch terapi w opako waniu	Liczba zrefundo wanych opakowa ń	Liczba roczn ych terapi i	Udział preze ntacji
IFN	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	13,04	0,077	4 050,75	310,5 3	4,77%
	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	13,04	0,077	21 359,65	1 637,4 3	25,13 %
	Rebif 44, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml	13,04	0,077	6 490,60	497,5 7	7,64%
	Rebif 44 , roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml	13,04	0,077	6 019,15	461,4 3	7,08%
	Betaferon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml	12,18	0,082	38 738,79	3 181,8 3	48,84 %
	Extavia, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml	12,18	0,082	5 191,67	426,4 2	6,55%
peg IFN	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg	13,04	0,077	84,20	6,45	32,48 %
	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg	13,04	0,077	175,00	13,42	67,52 %
GA	Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	13,04	0,077	7 742,51	593,5 4	35,25 %
	Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml	13,04	0,077	14 219,63	1 090,0 7	64,75 %
	Remurel, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	13,04	0,077	-	-	0,00%
FD	Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 120 mg	Opakowanie na pierwszy tydzień terapii				
	Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 240 mg	13,04	0,077	1 218,23	93,39	100,00 %

W tabeli poniżej wskazano również ceny leków uwzględnionych w analizie na podstawie danych refundacyjnych NFZ.

Tabela 28.

Ceny leków uwzględnione w analizie na podstawie danych refundacyjnych NFZ (PLN)

Substancja	Prezentacja	Kod EAN	Koszt opakowania na podstawie danych ref.
Fingolimod	Gilenya, kaps. twarde, 0,5 mg	5909990856480	6 246,79
Natalizumab	Tysabri, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	5909990084333	5 283,39

Substancja	Prezentacja	Kod EAN	Koszt opakowania na podstawie danych ref.
Interferonum beta-1a	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	5909990008148	2 263,34
Interferonum beta-1a	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	5909991001407	2 218,28
Interferonum beta-1a	Rebif 44, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml	5909990728497	2 555,39
Interferonum beta-1a	Rebif 44, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml	5909990874934	2 540,40
Interferonum beta-1b	Betaferon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml	5909990619375	1 987,46
Interferonum beta-1b	Extavia, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml	5909990650996	1 900,57
Peginterferonum beta-1a	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg	646520437201	1 988,11
Peginterferonum beta-1a	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg	646520441970	n/d
Peginterferonum beta-1a	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg	646520442113	2 000,00
Peginterferonum beta-1a	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg	646520442274	n/d
Glatirameri acetat	Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	5909990017065	2 462,06
Glatirameri acetat	Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml	5909991216382	1 657,04
Glatirameri acetat	Remurel, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	5909991282882	n/d
Dimethylis fumaras	Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 120 mg	646520415445	598,27
Dimethylis fumaras	Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 240 mg	646520415452	1 994,09

Na podstawie wskazanego dawkowania oraz cen leków wyznaczono koszt jednostkowy leków w przeliczeniu na dawkę oraz w rocznym cyklu przy uwzględnieniu cen na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* oraz na podstawie danych refundacyjnych NFZ. Wartości wskazano w poniższej tabeli. Koszty leków w perspektywie wspólnej i płatnika publicznego są tożsame.

Tabela 29.

Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)

Terapia	Średni roczny koszt - ceny leków na podstawie Obwieszczenia MZ (PLN)	Średni roczny koszt - ceny leków na podstawie danych refundacyjnych NFZ (PLN)
█	█	█
█	█	█
NAT	87 217,26	68 919,91
IFN	43 092,62	26 904,15
peg IFN	48 926,67	25 934,25
GA	35 427,43	25 317,54
FD - pierwszy rok terapii	66 669,53	26 112,00
FD - kolejne lata terapii	66 670,39	26 012,25

BSC

Leki stosowane w ramach BSC uwzględnione w niniejszej analizie zostały określone, jak wskazano w podrozdziale powyżej, na podstawie badania ankietowego. Przyjęto, iż chory może stosować baklofen, tyzanidynę, metyloprednizolon, amitryptylinę, amantadynę, oksybutyninę, desmopresynę, sildenafil, toksynę botulinową, gabapentynę, karbamazepinę lub pregabalinę. Każdemu z wymienionych leków przypisano inny, określony na podstawie opinii ekspertów, procentowy udział w leczeniu. Spośród wymienionych substancji część jest bezpośrednio refundowana w leczeniu stwardnienia rozsianego, część zaś została uwzględniona ze względu na zastosowanie we wskazaniach często towarzyszących wystąpieniu tej choroby (np. desmopresyna refundowana jest w moczówce prostej przysadkowej, występującej u części pacjentów chorujących na stwardnienie rozsiane). Cztery spośród wskazanych przez ekspertów leków używanych jako BSC w stwardnieniu rozsianym nie jest refundowanych ani w analizowanym wskazaniu, ani w towarzyszących chorobach i ich wpływ na koszt terapii został uwzględniony z przyjęciem 100% odpłatności ze strony pacjenta. Trzy leki, które według ekspertów mogą być również stosowane jako BSC przez chorych na stwardnienie rozsiane: gabapentyna, karbamazepina i pregabalina, zostały pominięte w niniejszej analizie, ze względu na niski odsetek chorych stosujących te leki (dla każdego z wymienionych leków 1% chorych stosujących je w ramach BSC – koszty te uznano za nieznaczące i pominięto je w analizie). W celu wyznaczenia rocznego kosztu stosowania poszczególnych leków dokonano oszacowania udziałów różnych postaci każdego leku refundowanego według informacji dostępnych w *Obwieszczeniu MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*. Na podstawie liczby zrefundowanych opakowań poszczególnych postaci leków w całkowitej wielkości refundacji wziętych pod uwagę

substancji (wykorzystano dane za okres od stycznia do grudnia 2016 roku [38]), wyliczono koszt ważony za miligram z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej. W przypadku leków nierefundowanych (baklofen, amantadyna, syldenafil, toksyna botulinowa) koszt zakupu został zaczerpnięty ze strony internetowej www.bazalekow.mp.pl i przeliczony dla jednego miligrama każdej substancji.

Wykorzystane dane dotyczące cen, poziomów refundacji i procentowego udziału każdej uwzględnionej prezentacji w całości wartości refundacji danej substancji przedstawiono w Tabeli 30.

Tabela 30.

Ceny uwzględnionych prezentacji leków stosowanych w ramach BSC i ich udział w całości wartości refundacji danej substancji

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Cena urzędowa	Cena hurtowa	Cena detaliczna *	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Udział prezentacji w całości wartości refundacji	Koszt ważony za mg w p. wspólnej	Koszt ważony za mg w p. NFZ
Baklofen	Baclofen Polpharma, tabl., 10 mg	50 szt.	-	-	12,24	100%	12,24	b.d.	0,02	-
	Baclofen Polpharma, tabl., 25 mg	50 szt.	-	-	15,00		15,00	b.d.		
Tyzanidyna	Sirdalud MR, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 6 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	43,79	45,98	53,67	30%	23,18	81%	0,29	0,24
	Tizanor, tabl., 4 mg	30 szt.	21,98	23,08	29,04	30%	8,71	19%		
Metylprednizon	Meprelon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji, 1000 mg	1 fiol. + 1 amp.	52,57	55,2	65,22	ryczałt	3,2	26%	0,09	0,07
	Solu-Medrol, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol. z prosz. + 1 fiol. z rozp.	35,05	36,8	43,44	ryczałt	14,03	14%		
	Solu-Medrol, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol. z prosz. + 1 fiol. z rozp.	84,49	88,71	98,73	ryczałt	36,71	60%		
Amitriptylina	Amitriptylinum VP, tabl. powl., 25 mg	60 szt. (2 blist.po 30 szt.)	9,72	10,21	11,17	30%	9,01	88%	0,01	0,00
	Amitriptylinum VP, tabl. powl., 25 mg	60 szt. (2 blist.po 30 szt.)	9,72	10,21	11,17	bezpłatny	8,08	0%		

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość i opakowania	Cena urzędowa	Cena hurtowa	Cena detaliczna *	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Udział prezentacji w całości wartości refundacji	Koszt ważony za mg w p. wspólnej	Koszt ważony za mg w p. NFZ
	Amitriptylinum VP, tabl. powl., 10 mg	60 szt. (2 blist.po 30 szt.)	5,94	6,24	6,62	30%	5,76	12%		
	Amitriptylinum VP, tabl. powl., 10 mg	60 szt. (2 blist.po 30 szt.)	5,94	6,24	6,62	bezpłatny	5,39	0%		
Amantadyna	Viregyt-K, kaps., 100 mg	50 szt.	-	-	20,28	100% (brak refundacji w analizowanym wskazaniu)	20,28	b.d.	0,004	-
Oksybutynina	Ditropan, tabl., 5 mg	30 szt.	11,34	11,91	15,22	30%	6,83	49%	0,09	0,08
	Ditropan, tabl., 5 mg	30 szt.	8,63	9,06	12,37	30%	3,98	1%		
	Ditropan, tabl., 5 mg	30 szt.	8,26	8,67	11,98	30%	3,59	0%		
	Ditropan, tabl., 5 mg	30 szt.	10,21	10,72	14,03	30%	5,64	3%		
	Driptane, tabl., 5 mg	60 tabl.	18,41	19,33	24,57	30%	7,81	0%		
	Driptane, tabl., 5 mg	60 szt.	17,82	18,71	23,95	30%	7,19	45%		
	Driptane, tabl., 5 mg	60 szt.	17,77	18,66	23,9	30%	7,17	2%		
	Oxybutynin hydrochloride Accord, tabl., 5 mg	30 szt.	8,32	8,74	12,05	30%	3,66	0%		
Desmopresyna	Minirin Melt, liofilizat doustny, 60 µg	30 szt.	75,49	79,26	91,69	ryczałt	7,41	28%	49,17	48,52
	Minirin Melt, liofilizat doustny, 120 µg	30 szt.	150,97	158,52	174,95	ryczałt	3,2	66%		

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Cena urzędowa	Cena hurtowa	Cena detaliczna *	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Udział prezentacji w całości wartości refundacji	Koszt ważony za mg w p. wspólnej	Koszt ważony za mg w p. NFZ
	Minirin Melt, liofilizat doustny, 240 µg	30 szt.	304,99	320,24	340,67	ryczałt	6,4	6%		
Sydenafil	Sildenafil Apotex, tabl. powl., 100 mg	1 szt.	-	-	12,85	100% (brak refundacji w analizowanym wskazaniu)	12,85	b.d.	0,08	-
	Sildenafil Apotex, tabl. powl., 100 mg	4 szt.	-	-	19,28		19,28	b.d.		
	Sildenafil Apotex, tabl. powl., 50 mg	1 szt.	-	-	b.d.		b.d.	b.d.		
	Sildenafil Apotex, tabl. powl., 50 mg	4 szt.	-	-	13,06		13,06	b.d.		
Toksyna botulinowa	Dysport, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 300 j.	1 fiol.	-	-	b.d.	100% (brak refundacji w analizowanym wskazaniu)	b.d.	b.d.	1592,98 (koszt jednego wstrzyknięcia)	-
	Dysport, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 300 j.	2 fiol.	-	-	b.d.		b.d.	b.d.		
	Dysport, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 500 j.	1 fiol.	-	-	1592,98		1592,98	b.d.		

*dla leków nierefundowanych koszt 100%, który ponosi chory; koszt dla przykładowych prezentacji

Na podstawie danych klinicznych i charakterystyk produktów leczniczych oszacowano roczne zużycie poszczególnych substancji podczas terapii wspomagającej leczenie stwardnienia rozsianego. Przyjęto następujące założenia dotyczące schematu dawkowania leków:

- ⊕ **baklofen**: przez pierwsze 3 dni – 5 mg, 3 razy/dobę; następnie przez 3 dni 10 mg, 3 razy/dobę, przez kolejne 3 dni 15 mg, 3 razy/dobę, przez kolejne 3 dni 20 mg, 3 razy na dobę; przez pozostałą część roku: 20 mg 3 razy na dobę;
- ⊕ **tyzanidyna**: przez pierwszy tydzień – 2 mg, 3 razy/dobę; następnie zwiększanie pojedynczej dawki o 2 mg co tydzień, aż do osiągnięcia schematu 12 mg, 3 razy/dobę, kontynuowanego codziennie przez pozostałą część roku;
- ⊕ **metyloprednizon**: 1000 mg/dobę, przez 3 do 5 dni (przyjęto średnią 4 dni), w jednym cyklu po zaostrzeniu SM (przyjęto w roku pojedynczą terapię jednego zaostrzenia);
- ⊕ **amitryptylina**: 50-100 mg/dobę, raz dziennie (lub ta sama ilość w dawkach podzielonych), przez cały rok;
- ⊕ **amantadyna**: 100-200 mg/dobę, raz dziennie (lub ta sama ilość w dawkach podzielonych), przez cały rok;
- ⊕ **oksybutynina**: 5 mg, 2-3 razy/dobę, przez cały rok;
- ⊕ **desmopresyna**: 60 µg, raz dziennie, w jednym cyklu przez 28 dni;
- ⊕ **syldenafil**: jednorazowo 50 mg; przejęto szacunkową częstotliwość stosowania 1 raz/tydzień, przez cały rok;
- ⊕ **toksyna botulinowa**: przyjęto szacunkową częstotliwość stosowania 1 wstrzyknięcie raz/16 tygodni.

Następnie obliczony został szacunkowy roczny koszt terapii każdą z uwzględnionych substancji oraz ogólny koszt stosowania BSC przez jeden rok, z uwzględnieniem odsetka chorych przyjmujących każdy z analizowanych leków. Uzyskane wartości zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 31.
Koszt BSC**

Substancja	Cena za mg - p. NFZ	Cena za mg - p. wspólna	Koszt terapii rocznej- p. NFZ	Koszt terapii rocznej - p. wspólna	Odsetek chorych stosujących	Łączny koszt rocznej terapii BSC - p. NFZ	Łączny koszt rocznej terapii BSC - p. wspólna
Baklofen	-	0,02	-	394,80	30%	492,61	837,22
Tyzanidyna	0,24	0,29	3 029,60	3 599,46	15%		
Metyloprednizolon	0,07	0,09	260,88	353,10	5%		
Amitryptylina	0,00	0,01	56,40	215,87	5%		
Amantadyna	-	0,00	-	222,22	5%		
Oksybutyna	0,08	0,09	364,56	414,88	5%		
Desmopresyna	48,52	49,17	81,51	82,60	5%		
Sildenafil	-	0,08	-	210,45	5%		
Toksyna botulinowa	-	1 592,98	-	5 194,96	2%		

MITOKSANTRON

Mitoksantron (MIT) nie jest obecnie refundowany. Zgodnie z wynikami badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych (patrz *Analiza problemu decyzyjnego* [57]) mitoksantron rozważano jako technologię możliwą do zastosowania po zakończeniu prowadzenia terapii lekami rozważanymi w analizie (po zakończeniu terapii technologią wnioskowaną lub komparatorami). W niniejszej analizie zgodnie z informacją przekazaną od eksperta klinicznego w badaniu ankietowym mitoksantron podawany jest szpitalnie i rozliczany z NFZ jako leczenie SM bez wykazania leku do dodatkowej refundacji. W analizie przyjęto koszt grupy JGP A36 i częstość podania mitoksantronu raz na 3 miesiące.

**Tabela 32.
Koszt leczenia MIT**

Grupa JGP	Nazwa grupy	Wartość hospitalizacji - ryczałt za grupę (PLN)	Częstość podania w roku	Koszt roczny (PLN)
A36	Choroby demielinizacyjne	3 640	raz na 3 miesiące	14 560

2.8.2. Koszty podania i przepisania leków

NAT podawany jest we wlewie dożylnym co 4 tygodnie, interferony beta podawane są we wstrzyknięciu podskórnym co drugi dzień / trzy razy w tygodniu (Rebif [21], Extavia [23], Betaferon [22]) lub domięśniowym jeden raz w tygodniu (Avonex [20]). GA podaje się we wstrzyknięciu podskórnym raz na dobę, FIN doustnie raz na dobę.

W niniejszej analizie przyjęto, iż podanie IFN i GA jest na tyle proste, że chorzy mogą przyjmować te leki samodzielnie. Nawet w przypadku leku Avonex podawanego domięśniowo chorych szkoli się jak podawać lek. Chorym stosującym wspomniane leki przypisano natomiast koszt wizyty ambulatoryjnej, podczas której zostaje wydany zapas leku na okres 3 miesięcy (w analizie wrażliwości na okres jednego miesiąca). W związku z drogą podania NAT przyjęto, że jego podanie wymaga hospitalizacji jednodniowej. Założenie to potwierdzają dane ze *Sprawozdania z działalności NFZ za II kwartał 2016 roku* (patrz 9.4, Tabela 97). W *Programie lekowym B.46.* przyjęto na hospitalizację jednodniową 376 pacjentów natomiast ambulatoryjnie przyjęto 619 chorych. Te liczby odpowiadają w przybliżeniu liczbie chorych stosujących odpowiednio natalizumab i fingolimod, co potwierdza założenia dotyczące kosztów podania.

W tabeli poniżej przedstawiono uwzględnione w analizie koszty podania.

Tabela 33.

Koszty podania i przepisania leków uwzględnione w analizie podstawowej

Terapia	Kod procedury	Nazwa procedury	Wartość punktowa	Cena punktu (PLN)	Koszt jednorazowy	Średnia liczba świadczeń w roku	Koszt roczny (PLN)
FIN	5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	52	104	4	416
NAT	5.08.07.0000004	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	9	52	468	13,04	6 104,89
IFN	5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	52	104	4	416

Terapia	Kod procedury	Nazwa procedury	Wartość punktowa	Cena punktu (PLN)	Koszt jednorazowy	Średnia liczba świadczeń w roku	Koszt roczny (PLN)
peg IFN	5.08.07.0000005	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	52	104	4	416
GA	5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	52	104	4	416
FD	5.08.07.0000005	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	52	104	4	416

Tabela 34.

Koszty podania i przepisania leków uwzględnione w analizie wrażliwości

Terapia	Kod procedury	Nazwa procedury	Wartość punktowa	Cena punktu (PLN)	Koszt jednorazowy	Średnia liczba świadczeń w roku	Koszt roczny (PLN)
FIN	5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	52	104	12	1248
NAT	5.08.07.0000003	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	52	104	13,04	1 356,64
IFN	5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	52	104	12	1248
peg IFN	5.08.07.0000005	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	52	104	12	1248

Terapia	Kod procedury	Nazwa procedury	Wartość punktowa	Cena punktu (PLN)	Koszt jednorazowy	Średnia liczba świadczeń w roku	Koszt roczny (PLN)
GA	5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	52	104	12	1248
FD	5.08.07.0000005	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	52	104	12	1248

2.8.3. Koszty monitorowania i diagnostyki

W analizie uwzględniono, iż monitorowanie stanu chorego prowadzone i rozliczane jest w ramach diagnostyki w programie lekowym. Wartość rocznego ryczału za diagnostykę zaczerpnięto z odpowiedniego Zarządzenia NFZ [106].

Diagnostyka i monitorowanie terapii FIN i NAT odbywać się będzie w ramach *Programu lekowego - Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)*. Wartość ryczału za diagnostykę i monitorowanie w tym programie wynosi rocznie 24 punkty. Finansowanie terapii FIN w rozpatrywanej populacji nie powinno zwiększyć obecnej wartości ryczału. Praktyka pokazuje, że płatnik publiczny nie decyduje się na szybkie zwiększanie/zmniejszenie ryczału za diagnostykę i monitorowanie w przypadku rozszerzania populacji kwalifikującej się do leczenia w istniejącym programie lekowym – co mieści się w jego koncepcji ryczału. Z tego względu założono, że ryczałt za diagnostykę i monitorowanie w *Programie lekowym* nie ulegnie zmianie po umożliwieniu terapii FIN w rozpatrywanej populacji. Ewentualne zmiany dotyczyłyby wszystkich leków dostępnych w tym samym programie lekowym.

Diagnostyka i monitorowanie terapii IFN, peg IFN, GA oraz FD odbywać się będzie w ramach programu leczenia stwardnienia rozsianego (B.29). Wartość ryczału za diagnostykę wynosi 24 punkty. Całość kosztu ryczału za diagnostykę ponosi płatnik publiczny. W tabelach poniżej zestawiono wyceny diagnostyki w programach lekowych oraz uwzględniony w niniejszej analizie roczny koszt monitorowania i diagnostyki dla terapii FIN, NAT, INF, peg INF, GA oraz FD.

Tabela 35.

Wartość ryczałtu za diagnostykę i monitorowania w programach lekowych, oraz koszt odpowiadający wartości ryczałtu

Kod	Nazwa procedury	Wycena punktowa	Koszt punktu (PLN)	Koszt roczny (PLN)
5.08.08.000036	Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego	24	52	1248
5.08.08.000053	Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego	24	52	1248

Tabela 36.

Koszty monitorowania terapii uwzględnionych w analizie

Terapia	Roczny koszt monitorowania terapii (PLN)
FNG	1 248
NAT	
IFN	1 248
peg IFN	
GA	
FD	

2.8.4. Koszty leczenia rzutu choroby

W przypadku stwardnienia rozsianego rzuty choroby mają istotny wpływ na koszty (oraz jakość życia). Każdy rzut choroby generuje koszty, które są niezależne od tego, jakiej terapii jest poddawany chory - jedynym czynnikiem wpływającym na wysokość całkowitych kosztów związanych z wystąpieniem rzutu choroby jest częstość jego występowania.

Leczenie rzutu odbywa się najczęściej poprzez podanie metyprednizolonu we wlewie dożylnym, podczas którego, chory jest hospitalizowany. Koszty leku są zatem wliczone w koszt hospitalizacji.

W analizie podstawowej uwzględniono koszt dla grupy JGP A36 Choroby demielinizacyjne na podstawie Statystyk JGP. Średnia wartość hospitalizacji w roku 2015 wynosiła 3 809,27 PLN [68].

W analizie wrażliwości przyjęto, że koszt leczenia rzutu choroby w ramach hospitalizacji wynosi 3 640 PLN. Jest to wartość, która wynika z ryczału za grupę JGP A36 (70 pkt x 52 PLN), w ramach której możliwe jest przeprowadzenia leczenia o czasie hospitalizacji do 17 dni włącznie [107].

Tabela 37.
Leczenie rzutu choroby

Grupa JGP	Nazwa grupy	Średnia wartość hospitalizacji - statystyki JGP (PLN)	Wartość hospitalizacji - ryczałt za grupę - koszt uwzględniony w ramach analizy wrażliwości (PLN)
A36	Choroby demielinizacyjne	3 809,27	3 640,00

Dla ocenianej interwencji oraz dla komparatorów modelowano częstość roczną rzutów (patrz rozdział 2.7.3). Wartości rocznej liczby rzutów dla poszczególnych technologii medycznych uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 2.7.3.2.2 (patrz). Dla terapii mitoksantronem uwzględniono liczbę rzutów taką jak w przypadku BSC.

W tabeli poniżej przedstawiono roczny koszt leczenia rzutów choroby dla poszczególnych terapii w zależności od wnioskowanej populacji.

Tabela 38.
Roczny koszt leczenia rzutów choroby (PLN)

	FIN	BSC	NAT	IFN	GA	FD
SOT	558,81	1 546,22	558,81	920,00	845,00	1 058,51
RES	788,91	4 008,34	788,91	1 150,09	1 075,09	1 288,60

W niniejszej analizie, podczas stosowania mitoksantronu przyjęto liczbę rzutów taką jak dla BSC oraz w SPMS nie uwzględniono rzutów choroby.

2.8.5. Koszt sprzętu medycznego i rehabilitacji stosowanych we wnioskowanych wskazaniach

Zużycie dodatkowych zasobów opieki zdrowotnej, takich jak niezbędny do codziennego życia sprzęt medyczny oraz zalecane formy rehabilitacji (fizjoterapia, psychoterapia, leczenie sanatoryjne) przypadające na przeciętnego pacjenta w uwzględnionym w modelu wskazaniu oszacowano na podstawie danych pochodzących z badania ankietowego oraz literatury przedmiotu. Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ [111, 108, 109], *Wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie* oraz *Informatora o umowach* [104, 47].

Wycenę świadczeń rozliczanych przez NFZ na podstawie umów w rodzaju rehabilitacja lecznicza (RHB), opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień (PSY) oraz lecznictwo uzdrowiskowe (UZD) dokonano na podstawie *Informatora o umowach*. Z każdego oddziału NFZ wybrano trzech świadczeniodawców (lub mniej, jeśli dana usługa była świadczona przez mniej niż trzy podmioty w analizowanym oddziale) charakteryzujących się najwyższą sumaryczną kwotą zobowiązań w danej kategorii świadczeń i zapisano sumaryczną liczbę kontraktu oraz kwotę kontraktu. Na tej podstawie wyznaczono średni koszt tych produktów. Wartości uwzględnione w analizie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39.
Koszt jednostek rozliczeniowych (punktów i osobodni) na podstawie Informatora o umowach

Rodzaj umowy	Nazwa produktu kontraktowanego	Kod produktu kontraktowanego	Cena jednostki rozliczeniowej (PLN)
RHB	Fizjoterapia ambulatoryjna	05.1310.208.02	1,04
PSY	Świadczenia psychiatryczne ambulatoryjne dla dorosłych	04.1700.001.02	8,61
UZD	Uzdrowiskowe leczenie szpitalne dorosłych	08.6100.021.05	90,74
	Uzdrowiskowa rehabilitacja dla dorosłych w szpitalu uzdrowiskowym	08.0000.022.05	116,81

Chorzy uwzględnieni w modelu mogą znajdować się w jednym z trzech analizowanych stadiów choroby:

- ⊗ RRMS – chorzy po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu,
- ⊗ RES RRMS,
- ⊗ SPMS - postać wtórnie postępująca.

W każdej z opisanych form choroby pacjenci mogą stosować jedną lub kilka z poniższych technologii medycznych:

- ⊗ wykorzystanie sprzętu medycznego, takiego jak: kule i laski ortopedyczne, chodziki i balkoniki, wózki inwalidzkie,
- ⊗ fizjoterapia,
- ⊗ opieka psychologa,
- ⊗ leczenie sanatoryjne.

W tabeli poniżej w kolumnach „Sprzęt medyczny” i „Rehabilitacja” przedstawiono średnią arytmetyczną z odpowiedzi ekspertów poproszonych o „wskazanie szczegółów dotyczących sprzętu medycznego i rehabilitacji stosowanych w przypadku omawianych wskazań”, na podstawie których szacowane jest zużycie tych zasobów w niniejszym opracowaniu.

Tabela 40.

Stopień wykorzystania poszczególnych świadczeń i zasobów medycznych przez pacjentów w uwzględnionych w modelu wskazaniach – uśrednione wartości na podstawie odpowiedzi podanych przez ekspertów

Postać choroby	Sprzęt medyczny			Rehabilitacja		
	Kule, laski ortopedyczne	Chodziki, balkoniki	Wózki inwalidzkie	Fizjoterapia	Psychoterapia	Leczenie sanatoryjne
RRMS	33%	15%	2%	63%	17%	57%
RES RRMS	27%	20%	3%	67%	17%	57%
Postać wtórnie postępująca	43%	30%	27%	63%	13%	53%

KOSZT SPRZĘTU MEDYCZNEGO

W zależności od stopnia i formy niesprawności, pacjenci chorujący na uwzględnione w modelu postaci stwardnienia rozsianego mogą potrzebować sprzętu medycznego poprawiającego swobodę i jakość ruchu, np. kul i lasek ortopedycznych, chodzików i balkoników czy wózków inwalidzkich. Obliczony roczny koszt zapewnienia przez płatnika publicznego poszczególnych rodzajów sprzętu medycznego w przeliczeniu na jednego pacjenta przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 41). W każdej z wyszczególnionych kategorii sprzętu uwzględniono wszystkie oferowane przez płatnika publicznego wyroby medyczne, których kryteria przyznania odpowiadają charakterystyce analizowanej choroby, i wyliczono ich średni roczny koszt, z uwzględnieniem przewidzianych przez

świadczeniodawcę okresów użytkowania i maksymalnych nakładów związanych z koniecznością finansowania napraw.

Tabela 41.
Roczny koszt wykorzystania sprzętu medycznego

Kategoria sprzętu medycznego	Wyrób medyczny	Limit finansowania ze środków (PLN)	Wysokość udziału własnego świadczeniobiorcy w limicie finansowania ze środków publicznych	Okres użytkowania (lata)	Limit cen napraw (PLN)	Roczny nakład finansowy ze strony płatnika publicznego związany z zapewnieniem sprzętu dla jednego pacjenta (PLN)
Kule, laski ortopedyczne	Kula łokciowa ze stopniową regulacją	30	30%	3	0	16,33
	Kula łokciowa z podparciem na przedramieniu	140	30%	3	0	
	Kula pachowa	40	30%	3	0	
Chodziki, balkoniki	Balkonik albo podpórka ułatwiająca chodzenie	240	30%	5	0	33,60
Wózki inwalidzkie	Wózek inwalidzki wykonany ze stopów lekkich z systemem szybkiego demontażu kół, składany, dla osób samodzielnie poruszających się na wózku	1700	0%	4	510	552,50

Na podstawie odpowiedzi ekspertów opisujących stopień wykorzystania różnych rodzajów sprzętu medycznego przez pacjentów chorych na rozważane postacie SM oraz danych zaczerpniętych z *Wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie* oszacowano średni roczny koszt zapewnienia takiego sprzętu przypadający na jednego chorego, z podziałem na uwzględnione w modelu wskazania.

Tabela 42.
Koszt sprzętu medycznego

Postać choroby	Średni roczny koszt zapewnienia sprzętu medycznego przypadający na jednego chorego (PLN) – p. NFZ	Średni roczny koszt zapewnienia sprzętu medycznego przypadający na jednego chorego (PLN) – p. wspólna
RRMS (chorzy po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu)	19,69	24,19
RES RRMS	29,49	34,24
Postać wtórnie postępująca	164,49	171,84

KOSZT FIZJOTERAPII

Zgodnie z zaleceniami *Narodowego programu leczenia chorych ze stwardnieniem rozsianym na lata 2006 – 2008*, chorzy na stwardnienie rozsiane pacjenci z utrwalonymi objawami neurologicznymi powyżej 3,5 stopnia w skali EDSS powinni być objęci programem kompleksowej rehabilitacji. Program ten powinien obejmować zarówno rehabilitację w warunkach ambulatoryjnych, jak i stacjonarnych, przy czym średni czas jednorazowego cyklu rehabilitacji powinien wynosić ok. 2-3 tygodni. Plan rehabilitacji i fizjoterapii powinien zostać ustalony indywidualnie dla każdego pacjenta, przy czym pojedynczy blok zajęciowy ma trwać ok. 2,5-3 godziny [63]. Na podstawie źródeł z literatury przedmiotu [53] oraz zaleceń i zarządzeń NFZ [111, 105, 63, 1] przyjęte zostało konserwatywne założenie, że chory korzystający z usług fizjoterapeutycznych odbywa w roku 2 cykle rehabilitacyjne (1 w trybie stacjonarnym i 1 w trybie ambulatoryjnym) rocznie, trwające 2-3 tygodnie (średnio 12,5 dnia) i obejmujące 5 zabiegów dziennie (maksymalna liczba zabiegów, na które może skierować pacjenta lekarz w ciągu jednego dnia, zgodnie z *Zarządzeniem nr 80/2013/DSOZ*).

Program rehabilitacji leczniczej pacjenta chorego na stwardnienie rozsiane powinien obejmować rozmaite formy fizjoterapii, m.in. kinezyterapię indywidualną i zbiorową oraz zabiegi fizykoterapeutyczne z zakresu termoterapii, krioterapii, hydroterapii, leczenie polem elektromagnetycznym, leczenie ultradźwiękami, laseroterapię, masaż klasyczny i wibracyjny [1]. Ze względu na brak źródeł w literaturze określających jednolity, konkretny program fizjoterapii pacjentów chorych na SM, założono, że 5 uwzględnionych zabiegów dziennie obejmować będzie 2 sesje indywidualnej pracy fizjoterapeuty z pacjentem (maksymalna

częstotliwość, na jaką lekarz może wypisać pacjentowi skierowanie na tę usługę, zgodnie z *Załącznikiem nr 1m do Zarządzenia Nr 80/2013/DSOZ*) i 3 sesje pozostałych zabiegów rehabilitacji leczniczej, reprezentujących formy fizjoterapii stosowane w uwzględnionych wskazaniach¹¹.

Koszt jednej sesji indywidualnej pracy fizjoterapeuty z pacjentem oraz pozostałych usług rehabilitacji leczniczej oferowanych przez Świadczeniodawcę został wyliczony zgodnie z *Załącznikiem nr 1m do Zarządzenia Nr 80/2013/DSOZ* oraz oszacowanymi średnimi cenami punktów rozliczeniowych przedstawionymi w Tabeli 39. Waga punktowa indywidualnej pracy fizjoterapeuty z pacjentem została zaczerpnięta bezpośrednio z *Załącznika nr 1m do Zarządzenia nr 80/2013/DSOZ*, zaś wycena pozostałych świadczeń fizjoterapeutycznych stosowanych w uwzględnionych wskazaniach policzona została jako średnia arytmetyczna wycen punktowych dla wszystkich rodzajów innych zabiegów stosowanych u pacjentów chorujących na SM [1]. Uzyskane wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 43.
Koszt uwzględnionych świadczeń fizjoterapii

Kod produktu rozliczeniowego (w warunkach ambulatoryjnych)	Nazwa świadczenia	Waga punktowa świadczenia	Cena punktu (PLN)	Koszt świadczenia (PLN)
--	-------------------	---------------------------	-------------------	-------------------------

¹¹ Zabiegi fizjoterapeutyczne oferowane przez NFZ i stosowane w uwzględnionych wskazaniach (w nawiasach podano wycenę punktową każdego świadczenia): ćwiczenia wspomagane (8), pionizacja (8), ćwiczenia czynne w odciążeniu i czynne w odciążeniu z oporem (6), ćwiczenia czynne wolne i czynne z oporem (6), ćwiczenia izometryczne (6), nauka czynności lokomocji (8), wyciągi (7), inne formy usprawniania (kinezyterapia; 5), ćwiczenia grupowe ogólnousprawniające (nie więcej niż 10 pacjentów na 1 terapeutę; 1), masaż suchy – częściowy – minimum 20 minut na jednego pacjenta, w tym minimum 15 minut czynnego masażu (10), masaż limfatyczny ręczny – leczniczy (12), masaż limfatyczny mechaniczny – leczniczy (6), masaż podwodny – hydropowietrzny (nie obejmuje urządzeń jacuzzi; 10), masaż podwodny miejscowy (10), masaż podwodny całkowity (15), masaż mechaniczny (nie obejmuje urządzeń typu fotele masujące, maty masujące, itp.; 4), ultradźwięki miejscowe (6), ultrafonoforeza (7), impulsowe pole elektromagnetyczne wysokiej częstotliwości (6), diatermia krótkofalowa, mikrofalowa (6), impulsowe pole magnetyczne niskiej częstotliwości (3), naświetlanie promieniowaniem widzialnym, podczerwonym lub ultrafioletowym – miejscowe (3), laseroterapia – skaner (3), laseroterapia punktowa (6), okłady parafinowe (4), kąpiel wirowa kończyn (7), inne kąpiele - wirowa w tanku (15), natrysk biczowy, szkocki, stały płaszczowy, inne natryski (10), krioterapia – zabieg w kriokomorze (25), krioterapia – miejscowa (pary azotu; 8).

Kod produktu rozliczeniowego (w warunkach ambulatoryjnych)	Nazwa świadczenia	Waga punktowa świadczenia	Cena punktu (PLN)	Koszt świadczenia (PLN)
5.11.04.0000073	Indywidualna praca z pacjentem (np. ćwiczenia bierne, czynno-bierne, ćwiczenia według metod neurofizjologicznych, metody reedukacji nerwowo-mięśniowej, ćwiczenia specjalne, mobilizacje i manipulacje) - nie mniej niż 30 min.	25	1,04	26,11
Różne	Pozostałe świadczenia stosowane w uwzględnionych wskazaniach ¹²	7,7 (średnia arytmetyczna wycen punktowych uwzględnionych zabiegów)	1,04	8,04

Przy przyjętych założeniach dotyczących częstotliwości i formy terapii oraz na podstawie oszacowanych cen poszczególnych świadczeń, oszacowano roczny koszt przypadający na jednego chorego korzystającego z rozmaitych form fizjoterapii. Przewidywany nakład finansowy przypadający na jedną osobę chorującą na uwzględnione w niniejszym modelu postacie choroby, związany ze średnim wykorzystaniem przez taką osobę publicznych świadczeń w zakresie fizjoterapii (oceniony na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów), został przedstawiony w tabeli poniżej.

Tabela 44.
Koszt fizjoterapii

Postać choroby	Średni roczny koszt fizjoterapii przypadający na jednego chorego (PLN)
RRMS (chorzy po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu)	1208,86
RES RRMS	1272,48
Postać wtórnie postępująca	1208,86

KOSZT OPIEKI PSYCHOLOGA

Pacjenci chorujący na stwardnienie rozsiane wymagający opieki psychologa biorą udział w sesjach psychoterapii grupowej lub indywidualnej [67, 65, 40, 60, 102, 66, 64, 95]. Na podstawie danych dotyczących interwencji psychoterapeutycznych zastosowanych u kilku

¹²Jak wyżej.

grup pacjentów chorych na SM, zaczerpniętych z literatury przedmiotu [67, 65, 40, 60, 102, 66, 64, 95], obliczono średnią długość i intensywność (liczbę sesji psychoterapeutycznych) jednego cyklu terapeutycznego w obu tych formach leczenia. Oszacowano również udział pacjentów korzystających z jednej lub drugiej formy terapii. Ze względu na brak danych dotyczących intensywności leczenia w przypadku psychoterapii indywidualnej, dla tej formy leczenia przyjęto taką samą średnią częstotliwość wizyt, jak dla terapii grupowej. Ze względu na brak informacji dotyczących rocznej liczby cykli psychoterapii przyjęto, że chorzy odbywają jeden cykl terapeutyczny na rok.

Tabela 45.

Średnie wartości długości i intensywności cykli terapeutycznych oraz udział pacjentów korzystających z danej formy psychoterapii w uwzględnionych źródłach; oszacowana na ich podstawie liczba sesji terapeutycznych w skali roku

Forma terapii	Długość cyklu terapeutycznego (tygodnie)	Częstotliwość sesji terapeutycznych (razy/tydzień)	Udział chorych korzystających z danego typu terapii w uwzględnionych źródłach	Oszacowana liczba sesji terapeutycznych w skali roku
psychoterapia grupowa	11,17	1,25	44%	13,96
psychoterapia indywidualna	13,33	1,25	56%	16,67

W tabeli poniżej przedstawiono koszty pojedynczych sesji psychoterapii indywidualnej i grupowej, wycenione zgodnie z *Zarządzeniem nr 56/2016/DSOZ* oraz oszacowanymi średnimi cenami punktów rozliczeniowych przedstawionymi w Tabeli 39.

Tabela 46.

Koszty sesji psychoterapii indywidualnej i grupowej

Kod produktu rozliczeniowego (w warunkach ambulatoryjnych)	Nazwa świadczenia	Waga punktowa świadczenia	Cena punktu (PLN)	Koszt świadczenia (PLN)
5.15.12.0000265 (lub 5.15.12.0000266)	sesja psychoterapii indywidualnej – wykonywana przez psychoterapeutę (lub osobę w trakcie szkolenia do uzyskania certyfikatu psychoterapeuty)	1,22	8,61	10,50
5.15.12.0000132	sesja psychoterapii grupowej (uczestnik)	0,2	8,61	1,72

Na podstawie przyjętych założeń i obliczonych cen poszczególnych świadczeń, oszacowano przewidywany średni roczny nakład finansowy Świadczeniodawcy związany z

wykorzystaniem usług psychoterapeutycznych przez pacjenta chorego na uwzględnione w niniejszym modelu postaci stwardnienia rozsianego. Przewidywany koszt, uwzględniający oceniony przez ekspertów stopień wykorzystania poszczególnych zasobów w analizowanych wskazaniach, został przedstawiony w tabeli poniżej.

Tabela 47.
Koszt opieki psychologa

Postać choroby	Średni roczny koszt opieki psychologa przypadający na jednego chorego (PLN)
RRMS (chorzy po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu)	18,22
RES RRMS	18,22
Postać wtórnie postępująca	14,58

KOSZT LECZENIA UZDROWISKOWEGO

Chorzy na stwardnienie rozsiane mogą w ramach ubezpieczenia zdrowotnego korzystać z usług leczenia uzdrowiskowego, stanowiącego formę kontynuacji leczenia szpitalnego lub ambulatoryjnego. Zgodnie z zaleceniami małopolskiego oddziału NFZ [93], pacjenci chorzy na SM ubiegający się o leczenie sanatoryjne mogą zostać skierowani na jedno z dwóch świadczeń: uzdrowiskowe leczenie szpitalne (pobyt trwający 21 dni) lub uzdrowiskowa rehabilitacja w szpitalu uzdrowiskowym (pobyt trwający 28 dni). Koszt świadczeń w zakresie leczenia uzdrowiskowego stosowanych w analizowanych wskazaniach, obliczony z uwzględnieniem oszacowanych cen jednostek rozliczeniowych przedstawionych w Tabeli 39, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 48.
Koszt leczenia uzdrowiskowego stosowanego w uwzględnionych wskazaniach w przeliczeniu na jeden turnus leczniczy

Kod produktu rozliczeniowego	Nazwa świadczenia	Długość turnusu leczniczego (dni)	Cena za osobodzień (PLN)	Koszt turnusu leczniczego (PLN)
08.6100.021.05	Uzdrowiskowe leczenie szpitalne dorosłych	21	90,74	1 905,54
08.0000.022.05	Uzdrowiskowa rehabilitacja dla dorosłych w szpitalu uzdrowiskowym	28	116,81	3 270,68

Przyjęto założenie, że chory korzystający z usługi leczenia uzdrowiskowego korzysta z jednego turnusu leczniczego w ciągu roku. Przewidywany roczny koszt przypadający na jednego pacjenta chorego na uwzględnione w modelu postaci choroby, z uwzględnieniem

oszacowanego przez ekspertów stopnia wykorzystania poszczególnych zasobów w analizowanych wskazaniach, został przedstawiony w tabeli poniżej.

Tabela 49.
Koszt leczenia uzdrowiskowego

Postać choroby	Średni roczny koszt leczenia uzdrowiskowego przypadający na jednego chorego (PLN)
RRMS (chorzy po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu)	1 466,57
RES RRMS	1 466,57
Postać wtórnie postępująca	1 380,30

W tabeli poniżej zestawiono koszt sprzętu medycznego i rehabilitacji uwzględniony w analizie w zależności od postaci SM.

Tabela 50.
Koszt sprzętu medycznego i rehabilitacji uwzględniony w analizie

Koszt korzystania ze sprzętu medycznego i koszt rehabilitacji - średni roczny koszt wydatków w perspektywie NFZ i wspólnej na jednego pacjenta chorego na poszczególne postaci SM	Sprzęt medyczny – p. NFZ	Sprzęt medyczny – p. wspólna	Rehabilitacja
RRMS	19,69	24,19	2 693,65
RES RRMS	29,49	34,24	2 757,28
Postać wtórnie postępująca	164,49	171,84	2 603,74

2.8.6. Koszt PML

PML może być leczone w ramach grupy JGP A57 *Choroby zapalne układu nerwowego*. Zgodnie z informacją ze *Statystyk JGP* przeciętny koszt hospitalizacji w tej grupie wynosi 5 262,78 PLN [68]. W analizie ekonomicznej złożonej z wnioskiem o refundację leku Tysabri®, koszt łagodnego PML wyceniono na 2 799 PLN natomiast ciężkiego PML na 23 117 PLN. Biorąc pod uwagę, że ciężka niesprawność występuje u 37% chorych, umiarkowana u 50% chorych natomiast łagodna u 13% chorych wyznaczono przeciętny koszt PML [45].

W tabeli poniżej przedstawiono obliczenia (w analizie uwzględniono jednakowy koszt PML w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej):

Koszty po progresji oszacowano uwzględniając wyniki badania ankietowego oraz biorąc pod uwagę informację o tym, co chory stosował przed progresją choroby. W tabeli poniżej zestawiono przyjęte założenia odnośnie terapii stosowanej po progresji w zależności od stosowanej terapii przed progresją, przyczyny progresji oraz w zależności od postaci SM.

Tabela 53.
Przyjęte założenia dotyczące leczenia po progresji choroby

Leki w I linii leczenia	Progresja	Założenia
SOT		
Terapie inne niż INF, FD oraz BSC	nieskuteczność i działania niepożądane	W analizie uwzględniono, iż 20% chorych będzie stosowało B.29 (w tym 50% INF i 50% FD) 40% BSC oraz 40% mitoksantron. Zarówno po progresji z powodu nieskuteczności jak i z powodu działań niepożądanych uwzględniono ten sam koszt (na podstawie wyników badania ankietowego terapie stosowane po nieskuteczności leczenia i działaniach niepożądanych podane były łącznie dla obu tych przyczyn progresji)
INF	nieskuteczność i działania niepożądane	W analizie uwzględniono, iż ok. 11% chorych będzie stosowało FD, 44% chorych BSC oraz 44% chorych mitoksantron. Zarówno po progresji z powodu nieskuteczności jak i z powodu działań niepożądanych uwzględniono ten sam koszt (na podstawie wyników badania ankietowego terapie stosowane po nieskuteczności leczenia i działaniach niepożądanych podane były łącznie dla obu tych przyczyn progresji)
FD	nieskuteczność i działania niepożądane	W analizie uwzględniono, iż ok. 11% chorych będzie stosowało INF, 44% BSC oraz 44% mitoksantron. Zarówno po progresji z powodu nieskuteczności jak i z powodu działań niepożądanych uwzględniono ten sam koszt (na podstawie wyników badania ankietowego terapie stosowane po nieskuteczności leczenia i działaniach niepożądanych podane były łącznie dla obu tych przyczyn progresji)
BSC	nieskuteczność i działania niepożądane	W analizie uwzględniono, iż 50% chorych będzie stosowało BSC oraz 50% chorych mitoksantron. Zarówno po progresji z powodu nieskuteczności jak i z powodu działań niepożądanych uwzględniono ten sam koszt (na podstawie wyników badania ankietowego terapie stosowane po nieskuteczności leczenia i działaniach niepożądanych podane były łącznie dla obu tych przyczyn progresji)
Niezależnie od terapii	do SPMS	W analizie uwzględniono, iż 100% chorych będzie stosowało mitoksantron. Należy podkreślić, iż mitoksantron nie jest obecnie refundowany. Zgodnie z informacją przekazaną przez eksperta w badaniu ankietowym mitoksantron podawany jest szpitalnie i rozliczany z NFZ jako leczenie SM bez wykazania leku do dodatkowej refundacji

Leki w I linii leczenia	Progresja	Założenia
RES		
Niezależnie od terapii	nieskuteczność i działania niepożądane	W analizie uwzględniono, iż 35% chorych będzie stosowało BSC oraz 65% chorych mitoksantron. Zarówno po progresji z powodu nieskuteczności jak i z powodu działań niepożądanych uwzględniono ten sam koszt (na podstawie wyników badania ankietowego terapie stosowane po nieskuteczności leczenia i działaniach niepożądanych podane były łącznie dla obu tych przyczyn progresji)
Niezależnie od terapii	do SPMS	W analizie uwzględniono, iż 100% chorych będzie stosowało mitoksantron. Należy podkreślić, iż mitoksantron nie jest obecnie refundowany. Zgodnie z informacją przekazaną przez eksperta w badaniu ankietowym mitoksantron podawany jest szpitalnie i rozliczany z NFZ jako leczenie SM bez wykazania leku do dodatkowej refundacji

Przy uwzględnieniu powyższych założeń na podstawie opinii ekspertów klinicznych oszacowano roczne koszty leczenia po progresji choroby (w zależności od terapii stosowanej przed progresją choroby). Zestawiono je w tabeli poniżej.

Tabela 54.
Koszt roczny leczenia po progresji choroby

Terapia przed progresją	Przyczyna progresji		
	Nieskuteczność	Działania niepożądane	SPSM
SOT			
Perspektywa NFZ			
FIN	21 478,31	21 478,31	17 328,23
NAT	21 478,41	21 478,41	17 328,23
BSC	18 488,13	18 488,13	17 328,23
IFN	15 853,10	15 853,10	17 328,23
GA	11 785,87	11 785,87	17 328,23
FD	21 478,41	21 478,41	17 328,23
Perspektywa wspólna			
FIN	21 620,75	21 620,75	17 335,58
NAT	21 620,55	21 620,55	17 335,58
BSC	18 645,78	18 645,78	17 335,58
IFN	16 010,75	16 010,75	17 335,58
GA	11 962,66	11 962,66	17 335,58

Terapia przed progresją	Przyczyna progresji		
	Nieskuteczność	Działania niepożądane	SPSM
FD	18 645,78	18 645,78	17 335,58
RES			
Perspektywa NFZ			
FIN	16 431,52	16 431,52	16 431,52
NAT	16 431,52	16 431,52	16 431,52
BSC	16 431,52	16 431,52	16 431,52
IFN	16 431,52	16 431,52	16 431,52
GA	16 431,52	16 431,52	16 431,52
FD	16 431,52	16 431,52	16 431,52
Perspektywa wspólna			
FIN	16 556,88	16 556,88	17 335,58
NAT	16 556,88	16 556,88	17 335,58
BSC	16 556,88	16 556,88	17 335,58
IFN	16 556,88	16 556,88	17 335,58
GA	16 556,88	16 556,88	17 335,58
FD	16 556,88	16 556,88	17 335,58

Ponadto, u pacjentów u których wystąpiło PML uwzględniono średni koszt wynoszący 11 548,55 PLN (patrz Tabela 51)

2.9. Podsumowanie danych wejściowych

Podsumowanie danych wejściowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 55.
Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet

Parametr	Wartość	Źródło
█	█	█
Cena zbytu netto leku Gilenya®	Tabela 24	Dane dostarczone przez Zamawiającego, Obwieszczenie MZ w sprawie Wykazu leków refundowanych
Ceny leków uwzględnione w analizie	Tabela 26 Tabela 28	Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych Dane refundacyjne NFZ
Wiek początkowy chorych (lata)	27,2	Prosperini 2016

Parametr	Wartość	Źródło
Długość trwania choroby w momencie rozpoczęcia leczenia (SOT RRSM)	8,4	
Długość trwania choroby w momencie rozpoczęcia leczenia (RES RRSM)	2,4	
Udziały technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej w scenariuszu istniejącym	Tabela 16	Dane refundacyjne NFZ, Opinia ekspertów klinicystów
Udziały technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej w scenariuszu nowym	Tabela 19	Opinia ekspertów klinicystów
Udziały technologii medycznych stosowanych po wykluczeniu chorych z Programu lekowego po przekroczeniu 5 lat terapii	Tabela 20	
Liczba nowych pacjentów z RES JCV+ RRSM	Tabela 7	Opinia ekspertów klinicystów, Wieczorek 2016, AWA leku Lemtrada®
Liczba nowych pacjentów z RES JCV- RRSM	Tabela 8	
Prognoza łącznej liczby pacjentów w programie lekowym	Tabela 11	Dane ze sprawozdań NFZ z IV kwartał, dane refundacyjne NFZ
Prawdopodobieństwo wzrostu przepustowości na rok	50%	Założenie konserwatywne, Informator o umowach, Kolejki NFZ
Przepustowość	11%	
Wskaźnik przepustowości i liczba dodatkowych miejsc w Programie lekowym w scenariuszu nowym	Tabela 15	
Modelowanie ARR	Tabela 85	<i>Havrdova 2011, Kappos 2010, Hutchinson 2009, Polman 2006, Calabresi 2014, Cohen 2010, IFNBMS 1993, Jacobs 1996, Ebers 1998, Bornstein 1987, Johnson 1995, O'Connor 2009, Calabresse 2011, Mikol 2008, Miller 2015 oraz Gold 2015.</i>
Modelowanie czasu do progresji niesprawności w populacji RES RRSM	Rozkład log-normalny, Rozdział 9.1.1.1	<i>Badanie AFFIRM (Hutchinson 2009) i Prosperini 2016</i>
Modelowanie czasu do progresji niesprawności w populacji SOT RRSM	Rozkład log-normalny, Rozdział 9.1.1.2	<i>Badanie FREEDOMS (Kappos 2015) i Prosperini 2016</i>
Modelowanie czasu do wystąpienia zmian w obrazach MRI	Rozkład log-normalny Rozdział 9.1.3	<i>Prosperini 2016</i>
Modelowanie czasu do wystąpienia działań niepożądanych niepoddających się rutynowemu postępowaniu	Rozdział 9.1.4	<i>Kappos 2010, Polman 2006, Ebers 1998, Kieseier 2005, Fox 2012</i>

Parametr	Wartość	Źródło
Modelowanie czasu do SPSM	Rozkład Weibulla, Rozdział 9.1.5	<i>Tremlett 2008</i>
Standaryzowany współczynnik umieralności	2,54	<i>Scalfari 2013.</i>
Prawdopodobieństwo zgonu	Rozdział 9.1.6	<i>Baza Demografia Głównego Urzędu Statystycznego</i>
Koszty leczenia przed progresją choroby	Tabela 52	<i>Dane refundacyjne NFZ, Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych, Informator o umowach</i>
Koszty leczenia po progresji choroby	Tabela 54	
Roczne ryzyko PML	0,4%	<i>Butzkueven 2015</i>
Prawdopodobieństwo zgonu w pierwszym roku PML	40%	<i>Pavlovic 2015</i>
Koszt PML	Tabela 51	<i>Statystyki JGP, Wniosek dla leku Tysabri®</i>

2.10. Wyniki analizy

2.10.1. Oszacowanie populacji

Populację wszystkich chorych, u których wnioskowana technologia może być zastosowana oszacowano jako skumulowaną liczbę pacjentów leczonych w *Programie lekowym* na początku 2018 roku, pacjentów leczonych fingolimodem, wykluczonych z powodu przekroczenia 5 lat terapii, nowych pacjentów włączanych do *Programu lekowego* w kolejnych latach oraz liczbę nowych chorych z RES JCV+ RRSM.

Populację docelową zdefiniowano jako skumulowaną liczbę nowych pacjentów z RES JCV+ RRSM, RES JCV- RRSM, SOT RRSM oraz pacjentów leczonych fingolimodem, wykluczonych z powodu przekroczenia 5 lat terapii.

Przedstawione populacje zawierają skumulowaną liczbę indywidualnych chorych na początku roku. Wyniki te nie uwzględniają natomiast efektywnego czasu terapii, tzn. nie można ich interpretować w kategorii pacjentolat. Podejście takie jest zgodne z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [80].

Tabela 56.
Wielkość populacji wyznaczona na podstawie modelu Markova

Kategoria	Kategoria 1			Kategoria 2			Kategoria 3		
	Podkategoria 1	Podkategoria 2	Podkategoria 3	Podkategoria 1	Podkategoria 2	Podkategoria 3	Podkategoria 1	Podkategoria 2	Podkategoria 3
Grupa 1	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 2	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 3	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 4	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 5	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 6	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 7	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 8	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 9	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 10	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 11	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 12	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 13	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 14	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 15	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 16	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 17	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 18	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 19	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Grupa 20	■	■	■	■	■	■	■	■	■

2.10.2. Aktualne wydatki budżetowe

Zgodnie z danymi refundacyjnymi NFZ w okresie od stycznia do grudnia 2016 roku wartość refundacji fingolimodu wyniosła 43,7 mln PLN. Wartość refundacji natalizumabu wyniosła 19,0 mln PLN, co daje łączne wydatki na leki stosowane w ramach *Programu lekowego* w tym okresie rządu 62,7,4 mln PLN.

W tabeli poniżej przedstawiono prognozę wydatków całkowitych (tj. obejmujących również koszty rzutów, leczenia po progresji i innych kategorii kosztowych uwzględnionych w analizie) oraz wydatków związanych z refundacją technologii wnioskowanej. Do obliczenia aktualnych wydatków związanych z fingolimodem wykorzystano koszt fingolimodu oszacowany na podstawie danych refundacyjnych NFZ [38].

Tabela 57.
Oszacowanie wydatków budżetowych na bieżący rok

Rok	Ogółem			SOT RRSM			RES RRSM		
	Minimalny	Prawdopodobny	Maksymalny	Minimalny	Prawdopodobny	Maksymalny	Minimalny	Prawdopodobny	Maksymalny
Koszty całkowite									
2016	93 195 819	93 195 819	93 195 819	79 838 298	79 838 298	79 838 298	13 357 520	13 357 520	13 357 520
2017	95 442 175	100 582 744	113 946 658	82 124 275	86 763 319	99 625 708	13 317 900	13 819 425	14 320 950
Fingolimod									
2016	50 144 823	50 144 823	50 144 823	50 144 823	50 144 823	50 144 823	0	0	0
2017	50 144 823	53 010 179	60 460 615	50 144 823	53 010 179	60 460 615	0	0	0

*Wyniki w wariantach minimalnym, prawdopodobnym i maksymalnym w roku 2016 są jednakowe ponieważ w modelu przyjęto, że niepewność liczby chorych zaczyna się dopiero od 2017 roku (patrz rozdział 2.7.3.4.2, Rysunek 20). Do obliczeń w 2016 roku przyjęto jednakową liczbę pacjentów we wszystkich trzech wariantach na podstawie danych udostępnionych przez NFZ (patrz rozdział 9.5)

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

Tabela 59.

[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]			[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]									
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	!	!	!
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	!	!	!

■	■			■			■		
	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 61.

■

■	■			■			■		
	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■									
■									
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■									
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■									

Realizacja scenariusza nowego w porównaniu do sytuacji obecnej spowoduje wzrost wydatków w perspektywie płatnika publicznego.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3. Analiza wrażliwości

3.1. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości testowano aspekty analizy wpływu na budżet związane ze skutecznością i bezpieczeństwem leczenia, strukturą i udziałami w rynku oraz kosztami technologii medycznych.

W analizie podstawowej koszty substancji leczniczych oszacowano na podstawie oficjalnych cen z *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [69]. W analizie wrażliwości testowano scenariusz, w którym leków koszty oszacowano na podstawie wartości refundacji z komunikatu NFZ [38].

Udział technologii stosowanych w RES JCV+ RRSM (scenariusz istniejący), udział technologii stosowanych po wykluczeniu z programu lekowego pomimo skutecznej terapii z powodu przekroczenia 5 lat leczenia (SOT RRSM) jak również udział technologii stosowanych po wykluczeniu z programu lekowego pomimo skutecznej terapii z powodu przekroczenia 5 lat leczenia (RES RRSM), w analizie podstawowej został określony na podstawie badania ankietowego, natomiast w analizie wrażliwości uwzględniono dodatkowo dane IMS z okresu od lutego 2016 roku do stycznia 2017 roku oraz dane refundacyjne z okresu styczeń-grudzień 2016 roku. W tabeli poniżej zamieszczono uwzględnione udziały.

Tabela 62.
Udziały technologii po progresji

Technologie stosowane w RES JCV+ RRSM (scenariusz istniejący)			
Technologia medyczna	Ankieta	Ankieta + dane refundacyjne	Ankieta + dane IMS
Udział BSC	7%	7%	7%
Udział IFN	47%	73%	76%
Udział GA	23%	19%	14%
Udział FD	23%	2%	2%
Technologie stosowane po wykluczeniu z PL pomimo skutecznej terapii z powodu przeroczenia 5 lat leczenia (SOT RRSM)			
Technologia medyczna	Ankieta	Ankieta + dane refundacyjne	Ankieta + dane IMS
Udział BSC	42%	42%	42%

Udział IFN	29%	45%	48%
Udział GA	15%	12%	9%
Udział FD	15%	1%	2%
Technologie stosowane po wykluczeniu z PL pomimo skutecznej terapii z powodu przekroczenia 5 lat leczenia (RES RRSM)			
Technologia medyczna	Ankieta	Ankieta + dane refundacyjne	Ankieta + dane IMS
Udział BSC	20%	20%	20%
Udział IFN	40%	62%	66%
Udział GA	20%	16%	12%
Udział FD	20%	2%	2%

W związku z uwzględnieniem założeń dotyczących barier strukturalnych (wynikających m.in. z niedoboru świadczeniodawców, neurologów, kolejek do rezonansu magnetycznego) w analizie wrażliwości uznano za zasadne przetestować wpływ tych założeń. W tym celu zbadano trzy scenariusze, w których parametr *dodatkowa przepustowość* (parametr mówiący o tym o ile procent w stosunku do scenariusza istniejącego można zwiększyć liczbę miejsc w *Programie lekowym*) będzie przyjmował wartość 24%. Wartość tą oszacowano na podstawie danych z systemu *Kolejki NFZ* [56] oraz *Informatora o Umowach* [47] (patrz rozdział 2.7.3.5). Ponadto testowano dwa skrajne scenariusze: w którym system ochrony zdrowia nie posiada dodatkowej przepustowości (0%) oraz w którym wskaźnik przepustowości w ogóle nie jest uwzględniony w analizie (wariant „NIE”), tzn. leczenie otrzymają wszyscy pacjenci.

Ponadto testowano tempo powiększania przepustowości w dwóch scenariuszach: w pierwszym przepustowość wzrasta natychmiast (scenariusz „100%”) oraz w drugim przepustowość wzrasta w tempie 20% rocznie.

W związku z ograniczeniem przepustowości systemu w scenariuszu nowym wystąpili chorzy oczekujący na włączenie do *Programu lekowego*, których liczbę oszacowano jako różnicę liczby pacjentów rozpoczynających leczenie w *Programie lekowym* pomiędzy scenariuszem nowym a scenariuszem istniejącym. W analizie podstawowej przyjęto, że chorzy którzy nie dostaną się do *Programu lekowego B.46* stosują FD. W analizie wrażliwości testowano dwa warianty związane z terapią stosowaną przez oczekujących pacjentów. W pierwszym

wariancie oczekujący stosują IFN, ponieważ jest to najczęściej stosowany lek w programie lekowym B.29. (patrz rozdział 9.5). W drugim wariantcie oczekujący stosują BSC, ponieważ oczekują na leczenie w *Programie lekowym B.46.* i rozpoczęcie alternatywnej terapii aktywną częścączą oznaczałoby, że tracą możliwość kwalifikacji do tego programu.

Testowano udziały w rynku fingolimodu w scenariuszu nowym: w populacji SOT RRSM testowano wzrost udziału w rynku do 100% (wartość skrajna), w populacji RES JCV- RRSM testowano wzrost udziału w rynku do 83% (wartość odpowiadająca udziałowi fingolimodu w populacji RES JCV+ RRSM wyznaczonemu na podstawie ankiety), natomiast w populacji RES JCV+ RRSM testowano spadek udziału w rynku do 60% (wartość odpowiadająca udziałowi fingolimodu w populacji RES JCV- RRSM wyznaczonemu na podstawie ankiety).

Testowano także odsetek chorych niestosujących żadnego leczenia, potrzebny do oszacowania liczby chorych nowozdiagnozowanych podejmujących leczenie. Zakres zmienności oszacowano na podstawie założeń przyjętych w obliczeniach do prezentacji *Stępień 2016* [88].

W odniesieniu do populacji docelowej testowano parametry związane z wiekiem początkowym, mające wpływ na czas do SPSM oraz przeżycie całkowite. Dla parametrów: wiek pacjentów w czasie diagnozy SPSM, czas od diagnozy do rozpoczęcia leczenia w populacji RES RRSM oraz czas od diagnozy do rozpoczęcia leczenia technologią wnioskowaną w populacji SOT RRSM uwzględniono najmniejszą i największą wartość z publikacji *Prosperini 2016* [79].

W ramach analizy efektów zdrowotnych przetestowano założenia dotyczące wyboru rozkładów prawdopodobieństwa dla czasu przeżycia wolnego od progresji niesprawności w skali EDSS (w populacji RES RRSM testowano rozkład Weibulla i log-logistyczny natomiast w populacji SOT RRSM testowano rozkład Gompertza i log-logistyczny – odpowiednio drugi i trzeci najlepiej dopasowany rozkład) oraz dla czasu przeżycia wolnego od zmian w obrazach MRI (testowano rozkład Weibulla i log-logistyczny – odpowiednio drugi i trzeci najlepiej dopasowany rozkład).

Biorąc pod uwagę wyniki *Analizy klinicznej*, w której nie stwierdzono istotnych różnic w skuteczności fingolimodu i natalizumabu w zakresie liczby rzutów, czasu do progresji niesprawności i zmian w obrazach MRI w analizie podstawowej uśredniono efekty cząstkowe i liczbę rzutów obu terapii. W analizie wrażliwości modelowano skuteczność tych terapii w oparciu o indywidualne krzywe przeżycia wygenerowane w oparciu o dane Kaplana-Meiera

(tj. modelowano nieistotne statystycznie różnice) a także indywidualną liczbę rzutów. W kolejnym scenariuszu modelowano te punkty końcowe w oparciu o dane dla fingolimodu.

Ponadto, modelując hazard progresji niesprawności za pomocą porównania pośredniego oszacowano przeciętne efekty cząstkowe wynikające z randomizacji pacjentów do poszczególnych badań: *AFFIRM*, *Prosperini 2016* oraz *FREEDOMS*. Efekty te są różne od zero (nie testowano jednak istotności statystycznej) co sugeruje, że populacje w tych badaniach mogły różnić się pod względem aktywności choroby. W populacji RES RRSM efekt cząstkowy badania wyniósł od 0,83 do 0,84 co oznacza, że hazard progresji EDSS w badaniu *AFFIRM* był większy niemal 130% razy większy niż w badaniu *Prosperini 2016*. W populacji SOT RRSM efekt cząstkowy badania wynosił od 0,16 do 0,21 co sugeruje, że hazard w badaniu *Prosperini 2016* był 20% razy większy niż w badaniu *FREEDOMS*. Na podstawie modelu łącznego dla SOT i RES RRSM efekty cząstkowe badań *AFFIRM* i *Prosperini 2016* w stosunku do badania *FREEDOMS* wyniosły odpowiednio: 0,53-0,55 i 0,22-0,27 co wskazuje, że hazard był w tych badaniach większy niż w badaniu *FREEDOMS* o odpowiednio ok. 72% i ok. 28%. W związku z powyższym w analizie podstawowej uwzględniono efekt cząstkowy z badania *Prosperini 2016*, które nie tylko jest wspólnym badaniem dla obu populacji (RES i SOT¹³) ale także znajdowało się na drugim miejscu pod względem hazardu wystąpienia progresji EDSS (był on mniejszy niż w badaniu *AFFIRM* ale wyższy niż w badaniu *FREEDOMS*). W analizie wrażliwości uwzględniono scenariusze, w których testowano efekty cząstkowe hazardu z pozostałych badań.

W analizie podstawowej uwzględniono krzywe czasu do progresji niesprawności modelowane niezależnie w populacji RES i SOT RRSM. W analizie wrażliwości uwzględniono model łączny, w którym różnice wyników zdrowotnych pomiędzy populacją RES i SOT RRSM odzwierciedla współczynnik hazardu. Podejście takie należy uznać za większe ograniczenie analizy i prowadzi także do niższej jakości dopasowania (patrz rozdział 9.1.1.3).

¹³ Należy jednak podkreślić, że w populacji SOT RRSM jest to badanie dodatkowe, nie uwzględniane w ocenie skuteczności FIN po 5 latach choroby, ponieważ okres obserwacji wynosił jedynie 24 miesiące. W niniejszej analizie zostało ono uwzględnione w ramach metaanalizy danych, jednak ekstrapolacja tych wyników jest wskazana jako ograniczenie.

Do oszacowania czasu do zmian MRI w ramieniu PLC wykorzystano iloraz szans z badań *FREEDOMS* i *FREEDOMS II* wynoszący odpowiednio 3,79 [52] i 2,91 [12]. W związku z uwzględnieniem średniej wartości ilorazu szans w analizie podstawowej, w analizie wrażliwości testowano wartości skrajne.

Czas do wystąpienia SPSM modelowano na podstawie wykresu Kaplana-Meiera z publikacji *Tremlett 2008* [97]. W analizie wrażliwości uwzględniono alternatywne dane z publikacji *Koch 2007* [55]

Wpływ śmiertelności na wynik testowano poprzez wybranie najmniejszej i największej wartości SMR z publikacji *Scalfari 2013* [84].

W odniesieniu do kosztów, testowano alternatywne wartości kosztów podania terapii: FIN, NAT, IFN, GA i FD (patrz Tabela 34) oraz koszt leczenia rzutu (patrz Tabela 37).

Parametry uwzględnione w analizie wrażliwości oraz zakres ich zmienności i źródła danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 63.
Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

Parametr	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Źródła danych
Koszt komparatorów	alter	Koszt - dane refundacyjne (PLN)	Dane refundacyjne NFZ [38]
Koszty leczenia rzutu jednostkowy	alter	3 640,00	Zarządzenie nr 117/2016/DSOZ Prezesa NFZ [107]
Koszt podania FIN	alter	1 248,00	Zarządzenie nr 100/2016/DGL Prezesa NFZ [106]
Koszt podania NAT	alter	6 104,89	Zarządzenie nr 100/2016/DGL Prezesa NFZ [106]
Koszt podania IFN	alter	1 248,00	Zarządzenie nr 100/2016/DGL Prezesa NFZ [106]
Koszt podania GA	alter	1 248,00	Zarządzenie nr 100/2016/DGL Prezesa NFZ [106]
Koszt podania FD	alter	1 248,00	Zarządzenie nr 100/2016/DGL Prezesa NFZ [106]
Odsetek chorych na RRSM nie stosujących żadnego leczenia	min	0,20	<i>Stępień 2016</i> [88]
	max	0,30	<i>Stępień 2016</i> [88]
Wiek początkowy chorych	min	20,40	<i>Prosperini 2016</i> [79]
	max	29,40	<i>Prosperini 2016</i> [79]
Długość trwania choroby w momencie	min	7,50	<i>Prosperini 2016</i> [79]

Parametr	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Źródła danych
rozpoczęcia leczenia - SOT RRSM (liczba lat)	max	9,30	<i>Prosperini 2016</i> [79]
Długość trwania choroby w momencie rozpoczęcia leczenia - RES RRSM (liczba lat)	min	1,80	<i>Prosperini 2016</i> [79]
	max	3,20	<i>Prosperini 2016</i> [79]
Udział technologii stosowanych w RES JCV+ RRSM (scenariusz istniejący) na podstawie:	alter	ankiety + dane refundacyjne	Ankieta [57], Dane refundacyjne NFZ [38]
	alter	ankiety + dane IMS	Ankieta [57], Dane dostarczone przez Zamawiającego [37]
Udział terapii stosowanej po wykluczeniu z PL pomimo skutecznej terapii z powodu przekroczenia 5 lat leczenia (SOT RRSM) na podstawie:	alter	ankiety + dane refundacyjne	Ankieta [57], Dane refundacyjne NFZ [38]
	alter	ankiety + dane IMS	Ankieta [57], Dane dostarczone przez Zamawiającego [37]
Udział terapii stosowanej po wykluczeniu z PL pomimo skutecznej terapii z powodu przekroczenia 5 lat leczenia (RES RRSM) na podstawie:	alter	ankiety + dane refundacyjne	Ankieta [57], Dane refundacyjne NFZ [38]
	alter	ankiety + dane IMS	Ankieta [57], Dane dostarczone przez Zamawiającego [37]
Dodatkowa przepustowość	min	0,00	Wartość skrajna
	max	0,24	Obliczenia na podstawie <i>Kolejki NFZ</i> [56] oraz <i>Informatora o Umowach</i> [47]
	alter	NIE	Wartość skrajna
Prawdopodobieństwo wzrostu przepustowości na rok	min	0,20	Założenie
	max	1,00	Wartość skrajna
Rozkład progresji EDSS RES	alter	Rozkład Weibulla	Obliczenia własne
	alter	Rozkład log-logistyczny	Obliczenia własne
badanie bazowe	alter	AFFIRM	Wartość skrajna
Rozkład progresji EDSS SOT	alter	Rozkład Gompertza	Obliczenia własne
	alter	Rozkład log-logistyczny	Obliczenia własne
modelowanie progresji EDSS SOT	alter	FREEDOMS	Wartość skrajna
modelowanie czasu do SPSM	alter	Koch 2007	<i>Koch 2007</i> [55]
Zmiany MRI: wybrany rozkład	alter	Rozkład Weibulla	Obliczenia własne
	alter	Rozkład log-logistyczny	Obliczenia własne
Zmiany MRI OR FIN vs PLC	min	2,91	<i>FREEDOMS II</i> [12].
	max	3,79	<i>FREEDOMS 3,79</i> [52]
SMR	min	1,30	<i>Scalfari 2013</i> [84].
	max	2,89	<i>Scalfari 2013</i> [84].
Zmiana EDSS FIN i NAT	alter	Uśredniony	Obliczenia własne
Zmiana EDSS FIN i NAT	alter	FIN	Obliczenia własne

Parametr	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Źródła danych
Liczba rzutów FIN i NAT	alter	Uśredniony	Obliczenia własne
Liczba rzutów FIN i NAT	alter	FIN	Obliczenia własne
Zmiany MRI FIN i NAT	alter	Uśredniony	Obliczenia własne
Zmiany MRI FIN i NAT	alter	FIN	Obliczenia własne
Modelowanie EDSS RES i SOT	alter	zależnie	Obliczenia własne
Udział FIN w B.46. SOT RRSB	alter	1,00	Obliczenia własne na podstawie ankiety (patrz APD [57])
Udział FIN w B.46. RES JCV- RRSB	alter	0,60	Obliczenia własne na podstawie ankiety (patrz APD [57])
Udział FIN w B.46. RES JCV+ RRSB	alter	0,83	Obliczenia własne na podstawie ankiety (patrz APD [57])
Terapia stosowana przez pacjentów oczekujących na włączenie do Programu lekowego B.46.	alter	IFN	Założenie na podstawie danych NFZ
Terapia stosowana przez pacjentów oczekujących na włączenie do Programu lekowego B.46.	alter	BSC	Założenie na podstawie danych NFZ
Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu konwersji do JCV+	Min	1,3%	<i>Butzkueven 2016 [9],</i>
Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu konwersji do JCV+	max	20,6%	<i>Schwab 2016 [85]</i>

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

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

Zaznaczyć należy, że w analizie wrażliwości testowano wariant, w którym uwzględniono rzeczywiste koszty leków branych pod uwagę w analizie (szacowane na podstawie najnowszych danych refundacyjnych NFZ, mogących uwzględniać potencjalne RSS dla tych leków). W scenariuszu takim wydatki inkrementalne płatnika publicznego [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.2. Analiza scenariuszy (opcje refundacji natalizumabu)

W związku z wydaniem przez Prezesa AOTMiT pozytywnej rekomendacji dotyczącej finansowania natalizumabu bez ograniczenia czasu terapii w ramach analizy wrażliwości przetestowano także scenariusz, w którym natalizumab jest finansowany bez ograniczenia czasu terapii. Ten scenariusz wymaga jednak modyfikacji szeregu założeń dotyczących analizy podstawowej w związku z czym poświęcony mu jest odrębny rozdział. W ramach analizy scenariuszy przetestowano następujące warianty:

Tabela 68.
Zestawienie uwzględnionych scenariuszy

Scenariusz	Opis zmian założeń dotyczących refundacji FIN i NAT w stosunku do analizy podstawowej
1	Natalizumab jest refundowany bez ograniczeń od 2018 roku w scenariuszu nowym
2	Natalizumab jest refundowany bez ograniczeń od 2018 roku w scenariuszu nowym, udziały w rynku FIN w scenariuszu nowym są takie jak w istniejącym, tzn. FIN nie zdobędzie dodatkowych udziałów w rynku.
3	Natalizumab jest refundowany bez ograniczeń od 2018 roku w scenariuszu istniejącym oraz nowym
4	Natalizumab jest refundowany bez ograniczeń od 2018 roku w scenariuszu istniejącym oraz nowym, udziały w rynku FIN w scenariuszu nowym takie jak w scenariuszu istniejącym, tzn. FIN nie zdobędzie dodatkowych udziałów w rynku.
5	Natalizumab jest refundowany bez ograniczeń od 2018 roku w scenariuszu istniejącym oraz nowym, udziały w rynku FIN spadają w scenariuszu istniejącym natomiast w scenariuszu nowym utrzymują się na stałym poziomie (takie jak w obecnym scenariuszu istniejącym)

W scenariuszach 1. i 2. wynik inkrementalny analizy należy interpretować jako wpływ łącznej decyzji o refundacji fingolimodu i natalizumabu na wydatki płatnika publicznego w stosunku do sytuacji obecnej, w której leki te finansowane będą tylko przez 5 lat. W scenariuszach 3., 4. i 5., wynik inkrementalny należy interpretować natomiast jako wpływ decyzji o refundacji fingolimodu bez ograniczenia czasu terapii w sytuacji gdy natalizumab byłby finansowany bez ograniczenia czasu terapii.

Ponadto dla każdego scenariusza opracowano 4 warianty dotyczące przepustowości:

1. Brak zmian dotyczących przepustowości
2. Przepustowość w scenariuszu istniejącym wzrasta o 13%
3. Przepustowość w scenariuszu istniejącym wzrasta o 13% a w nowym o 24%
4. Brak ograniczeń strukturalnych (wszyscy pacjenci otrzymują leczenie)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 69.

T	-	[REDACTED]											
		[REDACTED]			[REDACTED]			[REDACTED]			[REDACTED]		
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
-	-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	T	T	[REDACTED]
	-	T	T	T	T	T	[REDACTED]	T	[REDACTED]	T	T	T	[REDACTED]
	-	T	[REDACTED]	[REDACTED]	T	T	T	T	T	T	T	T	T
	-	T	T	T	T	T	T	T	T	T	[REDACTED]	T	T
	-	T	T	[REDACTED]	[REDACTED]	T	T	T	T	T	T	T	[REDACTED]
-	-	[REDACTED]	T	T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	T	T	T	[REDACTED]	[REDACTED]
	-	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	[REDACTED]
	-	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	[REDACTED]
	-	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
	-	T	T	T	[REDACTED]	T	[REDACTED]	T	T	T	T	T	T

		[REDACTED]											
		[REDACTED]			[REDACTED]			[REDACTED]			[REDACTED]		
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	T	[REDACTED]	T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	T	T	T	T	T	[REDACTED]
	[REDACTED]	T	[REDACTED]	T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	T	T	T	[REDACTED]	T	T
	[REDACTED]	T	T	T	[REDACTED]	[REDACTED]	T	[REDACTED]	T	[REDACTED]	T	T	T
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	T	T	[REDACTED]
	[REDACTED]	T	T	[REDACTED]	[REDACTED]	T	T	T	T	T	[REDACTED]	T	T
	[REDACTED]	T	T	T	[REDACTED]	T	T	T	T	T	T	[REDACTED]	T
	[REDACTED]	T	T	T	[REDACTED]	T	T	T	T	[REDACTED]	T	[REDACTED]	T
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	T	T	T
	[REDACTED]	T	T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	T	T	[REDACTED]	[REDACTED]	T	T

W celu interpretacji wyników analizy scenariuszy należy zdefiniować prawdopodobieństwo wystąpienia poszczególnych scenariuszy.

W przypadku, gdy scenariusz zakłada refundację NAT bez limitu czasowego w scenariuszu istniejącym, można spodziewać się zwiększenia kontraktowania przez NFZ, w związku z czym najbardziej prawdopodobne są warianty, w których także założono wzrost przepustowości w scenariuszu istniejącym.

W przypadku, gdy zasady finansowania FIN i NAT są jednakowe (na przykład, gdy oba leki finansowane będą bez limitu czasu trwania terapii), można wnioskować, że struktura refundacji powinna być analogiczna do sytuacji obecnej, w której FIN stosuje 62% pacjentów w *Programie lekowym*.

W przypadku, gdy zasady finansowania będą korzystniejsze dla jednego z leków to scenariusz, w którym wzrasta udział tej terapii powinien być bardziej prawdopodobny.

Ponadto interpretowany będzie także wariant, w którym wszyscy chorzy kwalifikowani do programu B.46. bez względu na ograniczenia strukturalne, jako maksymalny poziom wydatków płatnika publicznego związany z finansowaniem skutecznych terapii u wszystkich chorych.

W związku z powyższym w analizie skupiono się na wynikach następujących scenariuszy:

- ⊗ Scenariusz drugi: NAT i FIN są refundowane z ograniczeniem czasu terapii w scenariuszu istniejącym i bez ograniczenia w scenariuszu nowym, udziały w rynku w scenariuszu nowym i istniejącym są jednakowe:
 - ⊗ Wariant bez zmian dotyczących założeń o przepustowości¹⁴,
 - ⊗ Wariant, w którym wszyscy chorzy się leczą w Programie B.46.
- ⊗ Scenariusz piąty: NAT jest refundowany bez ograniczenia czasu terapii w scenariuszu istniejącym i jego udział w stosunku do FIN będzie rosł, natomiast w scenariuszu nowym FIN i NAT będą refundowane bez ograniczeń czasowych i ich udziały będą stabilne na poziomie odpowiednio 62% i 38%:

¹⁴ W analizie podstawowej założono, że przepustowość wzrośnie w scenariuszu nowym o 11%.

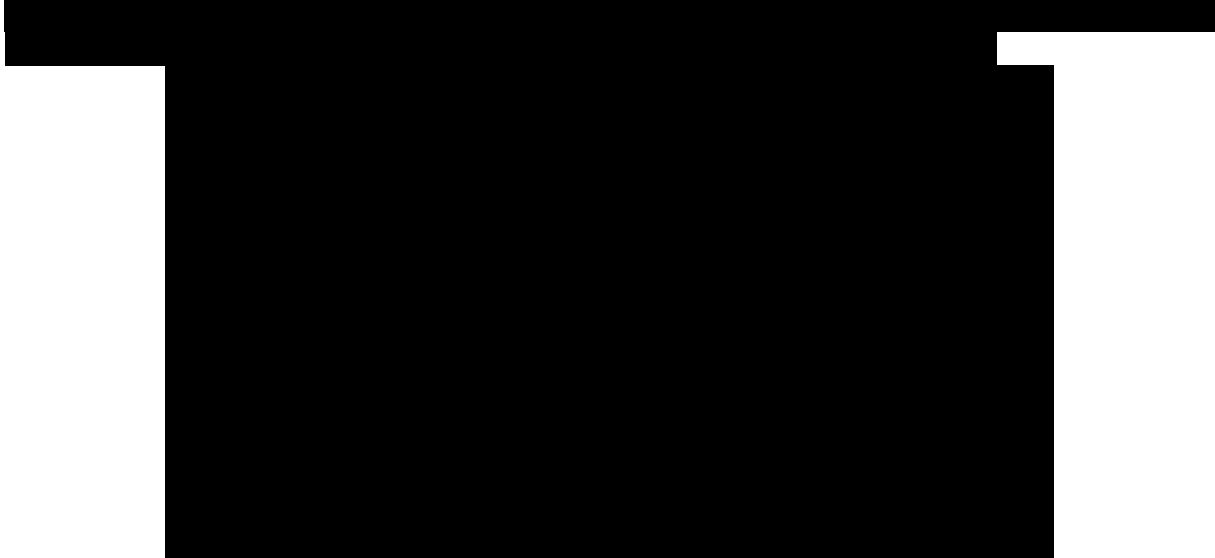
- ⊕ Wariant, w którym przepustowość wzrasta o 11% w scenariuszu istniejącym i 24% w scenariuszu nowym
- ⊕ Wariant, w którym wszyscy chorzy się leczą.


Pozostałe scenariusze mają wyłącznie charakter hipotetyczny, gdyż charakteryzuje je niskie prawdopodobieństwo realizacji.

Rysunek 22.



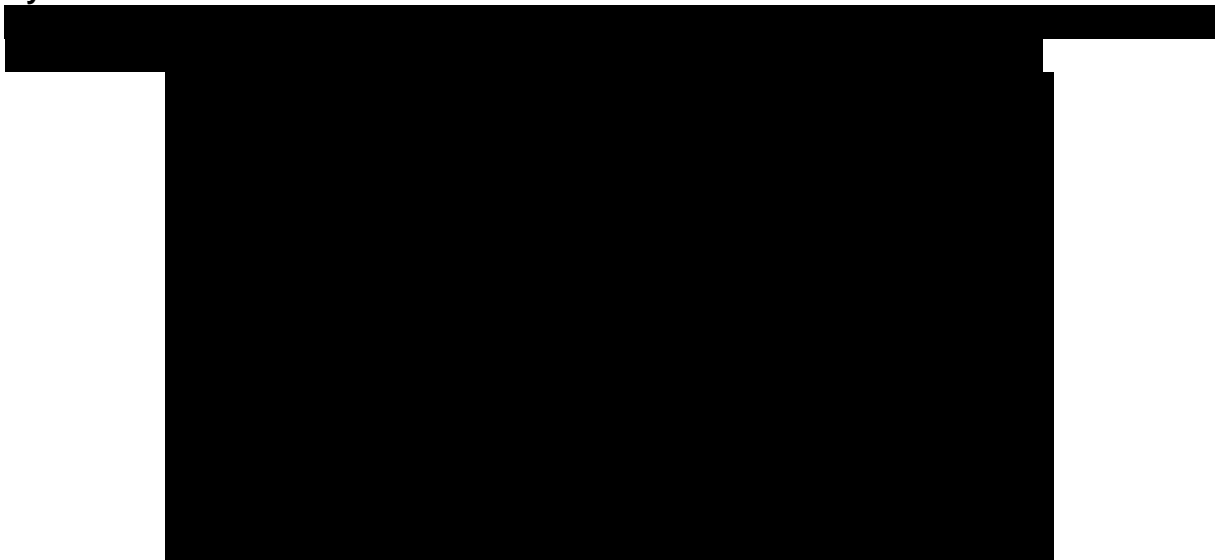
Rysunek 23.



Powyższy rysunek pokazuje, że objęcie wszystkich pacjentów leczeniem w *Programie lekowym* bez ograniczeń czasowych będzie wymagało znacznego wzrostu wydatków płatnika publicznego: 

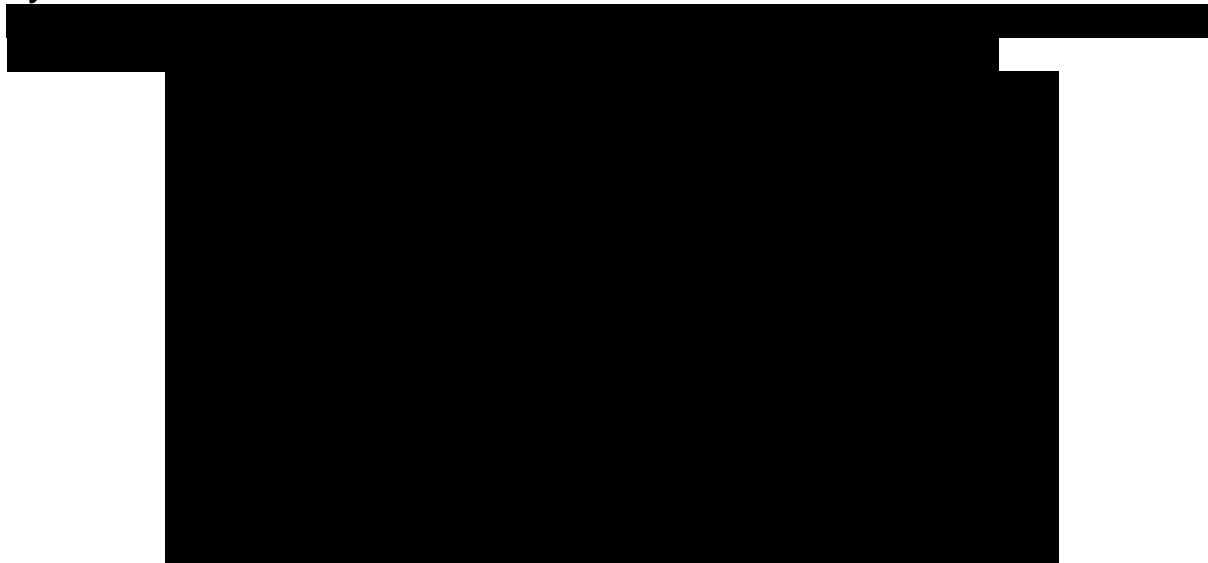



Rysunek 24.



Wcześniej ustalono, że refundacja obu terapii bez ograniczeń czasowych będzie wymagała wzrostu wydatków płatnika publicznego. Ten scenariusz w odróżnieniu od testowanych wcześniej scenariuszy pokazuje tylko wpływ FIN na wynik inkrementalny, przy założeniu, że NAT będzie refundowany bez ograniczeń czasowych.

Rysunek 25.



Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane z przyznaniem refundacji FIN (pod warunkiem, że NAT otrzymał taką decyzję) oraz w warunkach braku ograniczeń strukturalnych wyniosą 

4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń

W wyniku decyzji dotyczącej refundacji produktu Gilenya® (fingolimod) w leczeniu chorych na chorych na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego o wysokiej aktywności (w tym szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby, może zająć konieczność zakontraktowania świadczenia przez NFZ u dodatkowych świadczeniodawców. Na podstawie analizy danych z systemu *Kolejki NFZ* oraz *Informatora o Umowach* [47, 56] oceniono, że obecnie ok. 11 świadczeniodawców może spełniać wymagania formalne do leczenia chorych w ramach *Programu lekowego B.46*. (patrz rozdział 2.7.3.5). Jest to liczba, która pozwala na zwiększenie liczby chorych w *Programie lekowym* o 24% w stosunku do stanu obecnego (45 świadczeniodawców z kontraktem) a tym samym zapewnienie miejsc dla nowych pacjentów.

Ponadto, w związku z faktem, że fingolimod jest technologią aktualnie finansowaną w leczeniu stwardnienia rozsianego w ramach *Programu lekowego B.46*. jego refundacja, nie spowoduje innych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń. W związku z powyższym, w wyniku rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii medycznej, nie wystąpi konieczność dodatkowych szkoleń personelu medycznego, czy też tworzenia nowych wytycznych określających sposób podawania leku.

5. Aspekty etyczne i społeczne

Decyzja dotycząca objęcia refundacją produktu Gilenya® w ramach *Programu lekowego*, dotyczy wyłącznie chorych kwalifikujących się do programu lekowego, a zatem pacjentów spełniających wszystkie kryteria włączenia, co zapewnia, że technologia będzie stosowana w populacji chorych, u których spodziewane są największe korzyści kliniczne.

Obecnie wnioskowana technologia medyczna jest dostępna w ramach *Programu lekowego B.46*. u chorych po niepowodzeniu leczenia lekami I rzutu, tzw. SOT RRSM. Należy jednak zwrócić uwagę na zapis *Programu lekowego*, który ogranicza maksymalny czas leczenia do 60 miesięcy [69]. W związku z tym, że refundacja fingolimodu rozpoczęła się w 2013 roku to w 2018 roku zaistnieje konieczność wykluczenia z *Programu lekowego* wszystkich pacjentów, którzy byli skutecznie leczeni fingolimodem przez okres 5 lat. Takie rozwiązanie należałoby uznać za skrajnie nieetyczne i krzywdzące dla wielu chorych, którym odebrana zostałaby nadzieja na normalne funkcjonowanie. Należy przy tym podkreślić, że nie istnieją żadne wytyczne, które uzasadniałyby przerywanie skutecznego leczenia fingolimodem po 5 latach ani w żadnym innym okresie [57].

Warto nadmienić, że decyzja o finansowaniu leczenia FIN przez 5 lat została podjęta w głównej mierze na podstawie dowodów naukowych przedstawionych dla 24 miesięcy (dane długoterminowe były ograniczone). W *Analizie klinicznej* przedstawiono dowody świadczące o tym, że efekty zdrowotne FIN na podstawie, których wydano pierwszą decyzję dotyczącą jego refundacji utrzymują się w długim horyzoncie czasowym. W długookresowych badaniach stwierdzono, że terapia FIN skutecznie redukuje ryzyko wystąpienia rzutu choroby, oraz przyczynia się do zahamowania powstawania nowych lub powiększania się istniejących ognisk demielinizacyjnych w obraza T2 zależnych. Te dane uzasadniają zniesienie ograniczeń stosowania fingolimodu.

Obostrzenia w *Programie lekowym* nie dopuszczają do leczenia chorych, u których stwierdzono obecność przeciwciał anti-JCV, dotyczy to w szczególności chorych nowozdiagnozowanych z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby. Jest to luka w programie leczenia stwardnienia rozсіяnego powodująca, opóźnienie w dostępie do skutecznego leczenia. Profesor Jerzy Kotowicz, neurolog uważa, że „*im wcześniej włączymy lek o wysokiej skuteczności tym większa szansa na odsunięcie w czasie postępu niepełnosprawności. Co warto podkreślić, nowoczesne leki, oprócz spowalniania rozwoju choroby, charakteryzują się również bardziej komfortową dla pacjentów drogą*

podawania. Jeśli osobom z SM będzie oferowane lepsze, wcześniej rozpoczynane i bardziej zindywidualizowane leczenie, wpłynie to na mniejsze wydatki państwa w przyszłości, ponieważ pacjenci Ci będą lepiej funkcjonować, dłużej pracować i dłużej żyć.¹⁵ⁿ. Na konieczność wczesnego rozpoczęcia leczenia zwracali uwagę także, w materiałach z *Seminarium Innowacje 2016*, prof. Danuta Ryglewicz oraz prof. Adam Stępień. Okno terapeutyczne, jest to okres występujący na wczesnym etapie choroby, po którym pojawia się nieodwracalne długoterminowe uszkodzenie narastające w stałym tempie [82]. Rozpoczęcia leczenia na tym etapie umożliwi długoterminowe utrzymanie dobrej sprawności chorego. W publikacji *Leray 2010* [59] zbadano dwuetapowy przebieg stwardnienia rozsianego oraz wykazano, że większa liczba rzutów w początkowym etapie choroby i zwiększenie niesprawności chorego po pierwszym rzucie istotnie wpływają na skrócenie okna terapeutycznego. Te wyniki pokazują jak ważne jest wczesne rozpoczęcie stosowania skutecznej terapii.

W świetle powyższych danych dramatycznie prezentują się wnioski przedstawione w analizie przeprowadzonej przez *Charles River Associate* [7] (CRA), dotyczące barier w dostępie do leczenia, m.in.:

- ⊗ opóźnienia w skierowaniu lekarzy do specjalistów,
- ⊗ oczekiwanie na formalne pojawienie się objawów,
- ⊗ niedobór neurologów,
- ⊗ kolejki do badania MRI,
- ⊗ odroczenie leczenia do wykazania określonych objawów (np. dwóch rzutów),
- ⊗ opóźnienia w dostępie do innowacyjnych leków ze względu na sformalizowaną procedurę refundacji (wyłącznie w Polsce).

Zgodnie z danymi CRA obecnie przeciętny czas jaki mija od rozpoznania choroby do rozpoczęcia leczenia wynosi w Polsce wynosi ok. 3-4 lat (postawienie diagnozy, oczekiwanie na rezonans, oczekiwanie na miejsce w programie lekowym). Dlatego ważne jest aby z udostępnieniem nowych terapii wiązały się także konkretne kroki mające na celu poprawę systemu ochrony zdrowia.

¹⁵ Na podstawie wypowiedzi z dnia 15.03.2016 [91]

W projekcie *Programu lekowego* określono szczególne warunki włączenia do programu lekowego bez konieczności ponownej kwalifikacji. Zgodnie z projektem 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, pacjenci zakwalifikowani do leczenia poza granicami Polski. Te zmiany nie mają wpływu na liczbę chorych spełniających kryteria kwalifikacji. Ponadto wydłużono czas ważności badania rezonans magnetycznego wykonywanego w okresie kwalifikacji do programu z 30 do 60 dni. Proponowane zapisy mają na celu racjonalizację opieki nad chorymi, gdyż eliminują lub ograniczają konieczność powtarzania badań u chorych spełniających kryteria kwalifikacji do programu. Jest to szczególnie istotne w kontekście badań rezonansu magnetycznego, na którego wykonanie większość pacjentów oczekuje niemal pół roku¹⁶. Ponadto, proponowane zmiany odnoszą się do potrzeb społecznych jakimi jest macierzyństwo. Stwardnienie rozsiane dotyka pacjentów w wieku 20-40 lat i występuje 2 razy częściej u kobiet niż u mężczyzn co przypada na okres największej zdolności rozrodczej pacjentek [78]. Pomimo, że SM nie wpływa na płodność pacjentek to postępująca niesprawność i konieczność stosowania leków modyfikujących postęp choroby¹⁷ mogą odwozić chore od zajścia w ciążę. Zniesienie konieczności ponownej kwalifikacji pacjentek po ciąży da chorym kobietom większą swobodę w zakresie planowania rodziny.

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania technologii wnioskowanej, nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie nakłada na chorego dodatkowych wymogów związanych z rozpoczęciem leczenia.

Poniższa tabela (Tabela 70.) przedstawia ocenę aspektów społecznych i etycznych dotyczącej stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu.

Tabela 70.
Aspekty społeczne i etyczne

Warunek	Wartość
Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej;	Żadne
Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych	Tak

¹⁶ mediana czasu oczekiwania na badanie MRI wynosiła 175 dni [87].

¹⁷ U kobiet w ciąży zalecane jest przerwanie przyjmowania DMD [83]

Warunek	Wartość
potrzebach;	
Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna;	Duża korzyść dla wąskiej grupy chorych
Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o istotnych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia.	Nie
Czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne, w tym:	
wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej;	Nie
grozić niezakoceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych;	Nie
powodować lub zmieniać stygmatyzację;	Nie
wywoływać ponadprzeciętny lęk;	Nie
powodować dylematy moralne;	Nie
stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne.	Nie
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii:	
nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka.	Nie
Czy stosowanie technologii nakłada szczególne wymogi, takie jak:	
konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
potrzeba zapewnienia pacjentowi prawa do poszanowania godności i intymności oraz tajemnicy informacji z nim związanych;	Nie
potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania.	Nie

6. Założenia i ograniczenia

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach obecnie istniejącej grupy limitowej 1105.0, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 9.3. Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie lek *Gilenya*®, kaps. Twarde, 0,5 mg (jedyne produkty lecznicze w tej grupie). Podejście takie jest zgodne z zapisami *Ustawy o refundacji*.

W analizie przyjęto założenia dotyczące przejęcia rynku przez fingolimod:

- ⊗ fingolimod może przejąć udziały od natalizumabu w populacji chorych RES JCV- i SOT RRSM,
- ⊗ fingolimod może przejąć udziały od BSC, IFN, GA i FD w populacji chorych na RES JCV+ RRSM,

W analizie uwzględniono, że liczba chorych leczonych w *Programie lekowym*, jest ograniczona ze względu na istnienie barier strukturalnych takich jak niedobór lekarzy specjalistów z neurologii, kolejki do rezonansu magnetycznego i ograniczona liczba świadczeniodawców spełniających wymogi formalne dla *Programu lekowego*. W oparciu o analizę danych z *Informatora o umowach* oraz systemu *Kolejki NFZ* zaproponowano sposób wprowadzenia ograniczeń strukturalnych do modelu wpływu na budżet. Przepustowość systemu uzależniono od dwóch parametrów: liczby świadczeniodawców, którzy spełniają obecnie wymagania formalne (tzw. wskaźnik przepustowości) oraz prawdopodobieństwa zwiększenia przepustowości systemu. Pierwszy parametr uzyskano z danych z systemu *Kolejki NFZ*. W przypadku drugiego parametru przyjęto, że prawdopodobieństwo zwiększenia przepustowości systemu wynosi 50%, co jest rozwiązaniem konserwatywnym. Uwzględnienie bariery strukturalnej ma na celu uzyskanie bardziej realistycznych wyników, w analizie wpływu na budżet. W analizie wrażliwości testowano także inne wartości prawdopodobieństwa, w tym wariant bez barier strukturalnych.

Udziały poszczególnych technologii medycznych oszacowano na podstawie ankiety wśród ekspertów-klinicystów. Należy jednak podkreślić, że w przypadku wielu kluczowych kategorii (np. udziałów technologii medycznych stosowanych po wykluczeniu chorych z programu lekowego B.46. z powodu przekroczenia 5 lat terapii) odpowiedzi udzielone przez ekspertów znacznie różniły się od siebie. Pokazuje to, że praktyka kliniczna w Polsce jest zróżnicowana i nie ma jednoznacznego consensusu co do leczenia chorych w analizowanym wskazaniu. Stanowi to ograniczenie analizy, które ma wpływ na ocenę wielkości kosztów i efektów zdrowotnych poszczególnych terapii.

Modelowanie czasu do wykluczenia z *Programu lekowego* wykonano przy założeniu, że pacjent kończy leczenie w *Programie lekowym* w przypadku: przejścia w postać wtórnie postępującą, nieskuteczności leczenia (o uproszczonej definicji) lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, niepoddających się rutynowemu postępowaniu. Następujące założenia bazują na opisie *Programu lekowego*, jednak stanowią jego uproszczenie. Takie podejście było konieczne ze względu na rozbieżności w definicji punktów końcowych w badaniach oraz w opisie programu lekowego.

Kryterium nieskuteczności związane z progresją niesprawności w skali EDSS zdefiniowano w opisie *Programu lekowego*, jako utrzymujący się przez 3 miesiące wzrost EDSS o 2 punkty, gdy EDSS był mniejszy lub równy 3,5 lub wzrost o jeden punkt, gdy EDSS był większy lub równy 4 (zgodnie z kryteriami nieskuteczności) a ponadto wartość EDSS u

pacjenta nie może wzrosnąć o 1 punkt w stosunku do roku poprzedniego (zgodnie z kryteriami przedłużenia leczenia na kolejne 12 miesięcy). W analizie przyjęto, zgodnie z definicją z badania FREEDOMS¹⁸, że progresja niesprawności następuje, gdy EDSS wzrasta o 1 punkt. Biorąc pod uwagę brak danych lepiej dopasowanych do polskich warunków, można uznać, że przyjęte założenia dotyczące progresji niesprawności są konserwatywne.

W przypadku rzutów choroby przyjęto, że wykluczenie z programu następuje w przypadku wystąpienie dwóch lub więcej rzutów w ciągu roku. *Program lekowy* dopuszcza także wykluczenie pacjenta w przypadku wystąpienia jednego ciężkiego rzutu wymagającego leczenia sterydami po 6 miesiącach leczenia, jednak nie odnaleziono danych umożliwiających modelowanie tego prawdopodobieństwa.

W przypadku zmian w obrazach MRI w *Programie lekowym* zapisano, że o nieskuteczności leczenia świadczy stwierdzenie w badaniu rezonansu magnetycznego jednego z poniższych:

- ⊕ więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+),
- ⊕ więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2.

Definicja punktu końcowego z badania *Prosperini 2016* zakładała jako stwierdzenie jednego z poniższych:

- ⊕ co najmniej jedna nowa zmiana Gd (+),
- ⊕ co najmniej jedna zmiana w obrazach T2-hiperintensywnych.

Definicja z badania *Prosperini 2016* jest zatem szersza, jeśli chodzi o liczbę zmian w obrazach T2, jednak biorąc pod uwagę średnią liczbę zmian w sekwencji T2 w subpopulacji RES RRSM (6,3) i SOT RRSM (2,5) po 24 miesiącach, można wnioskować, że niedoszacowanie długości leczenia będzie nieistotne.

W modelowaniu wykorzystano dane z badań *FREEDOMS*, *TRANSFORMS* i *AFFIRM*, w których metodyce nie odnaleziono poważnych ograniczeń (jakość danych w populacji SOT oceniono jako wysoką, natomiast w populacji RES jako średnią) oraz z badania *Prosperini*

¹⁸ W badaniu *FREEDOMS* progresja EDSS jest rozumiana jako wzrost o 1 pkt w skali EDSS (lub o 0,5 pkt u chorych z początkowym wynikiem w skali EDSS 5,5 pkt), potwierdzony po 3 miesiącach (patrz. *Analiza kliniczna*[58]).

2016, których jakość oceniono w Analizie klinicznej jako niska, ze względu na metodykę badania (badanie obserwacyjne). Dodatkowo z uwagi na rozbieżności danych w publikacji, jakość danych została obniżona do bardzo niskiej [58]. Dane z badania *Prosperini 2016* wykorzystano do modelowania czasu do progresji niesprawności oraz czasu do zmian w obrazach MRI. Dopasowanie krzywych wykonano za pomocą regresji nieliniowej na danych z wymienionych badań, która dała bardzo dobre rezultaty. Należy jednak mieć na uwadze, że niska jakość danych wejściowych może mieć wpływ na wiarygodność wykonanych ekstrapolacji. W związku z tym w analizie wrażliwości testowano dostępne parametryczne krzywe przeżycia.

7. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza scenariuszy oraz analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 0.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* [5] w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

7.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu:

1. skumulowana liczba chorych trafiających do modelu do poszczególnych ramion (FIN, NAT, BSC, IFN, GA, FD) jest równa sumie pacjentów kontynuujących leczenie, wykluczonych z powodu przekroczenia 5 lat terapii (tylko w ramieniu FIN i NAT), wykluczonych z powodu NS/DN/SPSM oraz zgonów przed progresją choroby:
 - w scenariuszu istniejącym,
 - w scenariuszu nowym,
2. skumulowana liczba pacjentów, wykluczonych z powodu NS/DN/SPSM jest równa sumie chorych w poszczególnych stanach modelowanych po progresji choroby, w tym w stanie zgon:
 - w scenariuszu istniejącym,
 - w scenariuszu nowym,

-
3. Skumulowana liczba nowych pacjentów jest jednakowa w scenariuszu nowym i scenariuszu istniejącym.

Spełnienie pierwszego oraz drugiego równania gwarantuje, brak błędów, które mogłyby wynikać z niewłaściwego przypisania prawdopodobieństw przejścia (np. odwołania w arkuszu MS Excel 2013 do niewłaściwej komórki) natomiast trzecie równanie gwarantuje, że w obu scenariuszach uwzględniono taką samą liczbę chorych, czyli zgodność populacji docelowej.

W ramach walidacji większość z powyższych równań została spełniona. W niektórych równaniach nie wykazano zgodności, co wynikało najprawdopodobniej z zaokrągleń stosowanych w programie Excel. Równania odpowiadające okresom 2013-2022, w których stwierdzono niezgodność w programie MS Excel 2013 na podstawie formuły *lewa strona = prawa strona* przedstawiono w tabelach poniżej.

Powyższe tabele pokazuje, że potencjalne błędy w obliczenia występowały niesystematycznie (często w kolejnym roku formuła wykazywała poprawność) i miały miejsce na odległym miejscu po przecinku, co oznacza, że powyższe rozbieżności nie mają wpływu na wynik analizy i rzeczywiście są powodowane zaokrągleniem stosowanym w programie Excel. Należy podkreślić, że w pozostałych formułach wykazano zgodność. Na tej podstawie oceniono, że model został wykonany bezbłędnie.

Ponadto w ramach walidacji wewnętrznej oceniono dopasowanie wizualne parametrycznych krzywych przeżycia do surowych danych KM. Oceniane krzywe (dla czasu do progresji niesprawności w skali EDSS i czasu do zmian w obrazach MRI) były dobrze dopasowane do danych, szczególnie w populacji SOT RRSM gdzie ekstrapolowana część wszystkich krzywych parametrycznych wyraźnie oddaje trend z ogona danych KM i nie ma podstaw żeby wnioskować, że jej przebieg jest niewiarygodny. Jedynie w przypadku ogona rozkładu IFN z badania *Prosperini 2016* pod sam koniec okresu obserwacji zarejestrowano pogorszenie niesprawności chorych stosujących IFN, jednak dopasowana krzywa przebiegała powyżej danych empirycznych. W związku z powyższym oraz faktem, że ekstrapolacja trendu świadczy na korzyść interferonu beta, uznano że modelowanie na podstawie otrzymanej funkcji jest konserwatywne. Szczegółowo ocenę dopasowania przedstawiono w rozdziale 9.1.1 i 9.1.3.

7.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. Publikacja *Allen 2015* [6] dostarcza szczegółowych informacji na temat rozwoju modelowania RRSM na potrzeby wniosków o refundację w Wielkiej Brytanii. Autorzy wykonali przegląd systematyczny analiz ekonomicznych a następnie opisali ewolucje w metodyce modelowania stwardnienia rozсіяnego.

Na podstawie publikacji *Allen 2015* można uznać, że składane do NICE modele zawierają szereg podobieństw, m.in.:

- ⊗ wykorzystanie EDSS do modelowania progresji niesprawności,
- ⊗ we wczesnych modelach brakowało lub stosowano niewłaściwą metodykę w celu modelowania SPSM oraz nie uwzględniano zdarzeń niepożądanych,

- ⊗ po opublikowaniu przez NICE modelu SchARR¹⁹ stał się on wzorem dla późniejszych analiz ekonomicznych. Analizy składane po jego opublikowaniu opierały się na modyfikacjach modelu SchARR,

Punktem zwrotnym w modelowaniu przebiegu stwardnienia rozlanego było opracowanie modelu SchARR, który wprowadził modelowanie probabilistyczne. W modelu tym zdefiniowano stany zdrowia za pomocą wartości skali EDSS (uwzględniając także połowy stopni, tj.: 1, 1,5, 2, 2,5, itd...) niezależnie dla RRSM (od 0 do 10 w skali EDSS) i SPSM (od 2 do 10 w skali EDSS) – łącznie 81 stanów. Śmiertelność modelowano jako prawdopodobieństwo progresji do EDSS równego 10 lub jako z innych powodów (prawdopodobieństwo zgonu w populacji generalnej). Początkowo chorzy mogli jedynie przechodzić z niższego stanu EDSS do wyższego, jednak w kolejnych wersjach modelu umożliwiono także poprawę stany sprawności, oraz zmniejszono liczbę stanów. Efekty poszczególnych terapii uwzględniono za pomocą wskaźników hazardu. Przyjęto, że wskaźnik hazardu dla braku leczenia wynosi 100% i jest niższy od 100% dla każdej z rozpatrywanych technologii medycznych [94].

Opracowany na potrzeby niniejszej analizy model kohortowy Markova ze standardu przyjętego w Wielkiej Brytanii czerpie jedynie sposób modelowania skuteczności za pomocą współczynników hazardu. Rozbieżności w stosunku do modelu SchARR są uzasadnione i nie stanowią ograniczenia analizy.

Główną przyczyną rozbieżności w modelowaniu jest konieczność odzwierciedlenia specyficznych polskich uwarunkowań leczenia stwardnienia rozlanego w *Programie lekowym*. Zgodnie z *Programem lekowym* pacjenci przerywają leczenie w przypadku wystąpienia kryteriów nieskuteczności odnoszących się do zmiany EDSS a nie wartości EDSS oraz liczby rzutów i zmian obserwowanych w badaniu MRI. Te czynniki są istotne dla określenia długości leczenia pacjenta w *Programie lekowym* i wydatków budżetowych pacjenta w horyzoncie analizy.

¹⁹ ang. *School of Health and Related Research*

7.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonano oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań.

Walidacja zewnętrzna w przypadku niniejszej analizy obejmuje weryfikację tezy, że wykorzystane w ramach niniejszej analizy modelowanie skuteczności leczenia oparte o dopasowanie funkcji parametrycznych do danych empirycznych pozwala na uzyskanie wyników zgodnych z ogólnie dostępną wiedzą medyczną opisaną w publikacjach naukowych. Ponadto w ramach walidacji zewnętrznej, zweryfikowano tezę, że na podstawie skuteczności można wiarygodnie oszacować długość leczenia oraz liczbę nowych pacjentów w *Programie lekowym*.

Modelowanie skuteczności obejmuje trzy punkty końcowe: liczbę rzutów choroby, postęp niesprawności oraz liczbę zmian w badaniach MRI.

Liczbę rzutów choroby modelowano na podstawie badań odnalezionych w analizie klinicznej oraz dodatkowych badań odnalezionych w analizach załączonych do wniosków o refundację. W analizie przyjęto założenie, że roczna częstość rzutów (patrz Tabela 85) jest stała w czasie trwania fazy RRSM. Dane z długookresowych badań klinicznych, odnalezionych w *Analizie klinicznej*, potwierdzają zasadność takiego założenia. Chorzy w populacji SOT RRSM stosujący fingolimod:

- ⊕ przez 24 miesiące mieli ARR od 0,18 do 0,21,
- ⊕ przez 48 miesięcy mieli ARR 0,19,
- ⊕ przez 54 miesiące mieli ARR 0,17,
- ⊕ przez ponad 84 miesiące mieli ARR 0,18.

Powyzsze dane pokazują, że ARR u chorych na RRSM nie ulega istotnym wahaniom.

W analizie uwzględniono stałe ryzyko wystąpienia PML w czasie u pacjentów stosujących natalizumab. Badania *Plavina 2014* [75], *O'Connor 2014* [71] pokazują, że ryzyko PML nie jest stałe w czasie tylko wzrasta wraz z ekspozycją chorego na natalizumab. Ryzyko PML jest jednak tak małe, że modelowanie go za pomocą odrębnej krzywej byłoby zbędną komplikacją modelu, która ostatecznie nie miałaby wpływu na wynik końcowy. Ponadto należy zwrócić uwagę, że leczenie natalizumabem jest obecnie ograniczone do 5 lat. W celu walidacji założenia o stałej stopie PML oszacowano odsetek chorych po 10 latach ciągłej

terapii natalizumabem przy założeniu stałej częstości PML, przy założeniu, że częstość PML zależy od tempa serokonwersji do JCV+ oraz przy założeniu, że częstość PML zależy od tempa serokonwersji oraz czasu stosowania. W tabeli poniżej przedstawiono założenia przyjęte we wszystkich wariantach:

Tabela 74.
Założenia do walidacji PML

Wariant	Założenia
Staća częstość PML w czasie	Co roku PML występuje u 0,4% chorych stosujących natalizumab
Stopa PML zależy od tempa serokonwersji	Na podstawie publikacji <i>O'Connor 2014</i> [71] przyjęto, że pacjenci z JCV- mają ryzyko PML na poziomie 0,01% rocznie, natomiast pacjenci z JCV+ mają ryzyko PML na poziomie 1,12% rocznie. Na podstawie publikacji <i>Schwab 2016</i> [85] przyjęto, że 10,3% chorych rocznie doświadcza serokonwersji
Stopa PML zależy od tempa serokonwersji i czasu stosowania natalizumabu	Na podstawie badania <i>Plavina 2014</i> [75] przyjęto, że u pacjentów z JCV+ w czasie pierwszych dwóch lat terapii ryzyko PML wynosi 0,1% a od 2 roku wynosi 0,83% (jest to ryzyko odpowiadające indeksowi JCV>1,5). Tempo konwersji przyjęto takie samo jak w wariantcie powyżej.

Poniżej przedstawiono liczbę pacjentów wolnych od PML przy założeniu, że stosują natalizumab przez 10 lat oraz nie są narażeni na żadne inne ryzyko przerwania terapii (np. zgony, niepowodzenie leczenia). W rzeczywistości pacjenci będą przerywać leczenie w związku z czym różnice pomiędzy poszczególnymi wariantami ulegną zmniejszeniu.

Tabela 75.
Odsetek pacjentów bez PML

Rok	Staća częstość PML w czasie		Odsetek chorych JCV-	Częstość PML zależy od serokonwersji		Częstość PML zależy od serokonwersji i czasu	
	ryzyko PML	Odsetek chorych bez PLM		ryzyko PML	Odsetek chorych bez PLM	ryzyko PML	Odsetek chorych bez PLM
1	0,4%	100%	90%	0,12%	100%	0,02%	100%
2	0,4%	99%	80%	0,23%	100%	0,03%	100%
3	0,4%	99%	72%	0,32%	99%	0,24%	100%
4	0,4%	98%	65%	0,40%	99%	0,30%	99%
5	0,4%	98%	58%	0,48%	98%	0,35%	99%
6	0,4%	98%	52%	0,54%	98%	0,40%	99%
7	0,4%	97%	47%	0,60%	97%	0,45%	98%
8	0,4%	97%	42%	0,65%	97%	0,49%	98%
9	0,4%	96%	38%	0,70%	96%	0,52%	97%

Rok	Stała częstość PML w czasie		Odsetek chorych JCV-	Częstość PML zależy od serokonwersji		Częstość PML zależy od serokonwersji i czasu	
	ryzyko PML	Odsetek chorych bez PLM		ryzyko PML	Odsetek chorych bez PLM	ryzyko PML	Odsetek chorych bez PLM
10	0,4%	96%	34%	0,75%	95%	0,55%	97%

Powyższa tabela pokazuje, że różnice w liczbie pacjentów z konwersją są niewielkie i przyjęte uproszczenie nie będzie mieć wpływu na wynik analizy. Odsetek pacjentów bez PML po 3 latach wyniósł 99%-100% natomiast 5 latach wyniósł 98%-99%. Rozbieżności pomiędzy poszczególnymi wariantami są niewielkie, co przemawia za zastosowaniem najprostszej analitycznej metody.

Liczbę pacjentów włączanych do *Programu lekowego* w poszczególnych latach oszacowano jako różnicę pomiędzy prognozowaną całkowitą liczbą pacjentów w Programie lekowym a estymowaną liczbą pacjentów kontynuujących leczenie z poprzednich lat. W tabeli poniżej przedstawiono liczbę nowych pacjentów włączanych do programu lekowego w scenariuszu istniejącym w wariancie prawdopodobnym.

Tabela 76.

Prognozowana liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w *Programie lekowym B.46.* w poszczególnych latach od 2013 do 2022 roku.

Rok	Liczba pacjentów	Liczba pacjentów włączanych do programu lekowego			Liczba pacjentów
		Scenariusz 1	Scenariusz 2	Scenariusz 3	
2013	100	100	100	100	100
2014	100	100	100	100	100
2015	100	100	100	100	100
2016	100	100	100	100	100
2017	100	100	100	100	100
2018	100	100	100	100	100
2019	100	100	100	100	100
2020	100	100	100	100	100
2021	100	100	100	100	100
2022	100	100	100	100	100

Powyższa tabela pokazuje, że liczba nowych pacjentów włączanych do *Programu lekowego* wzrasta w latach 2013-2022 znajduje się w przedziale [] pacjentów

rocznie). Liczba ta ulega niewielkim wahaniom w czasie, tylko w roku 2017 liczba nowych pacjentów zasadniczo różni się od średniej, co wynika z przyjęcia zmiany trendu liniowego na logarytmiczny w 2017 roku. Gdyby liczba włączanych pacjentów znacznie wzrastała świadczyłoby to o przeszacowaniu populacji lub przeszacowaniu tempa wykluczania chorych z programu lekowego. Gdyby liczba włączanych pacjentów malała wówczas można by sądzić, że uwzględnione w analizie tempo wykluczania pacjentów jest zbyt małe lub prognoza jest niedoszacowana. Brak tych zjawisk świadczy natomiast o poprawności przyjętego sposobu modelowania.

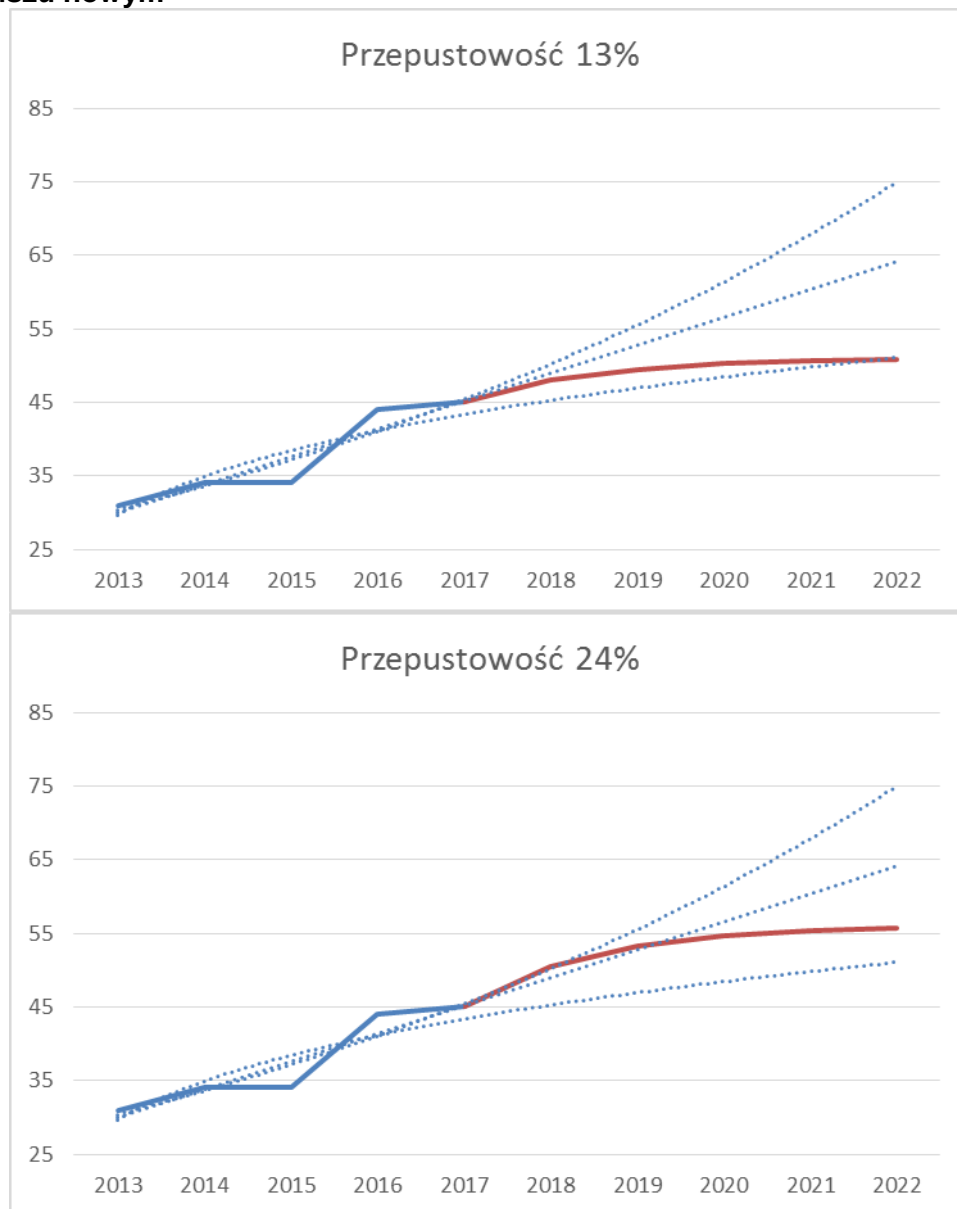
Biorąc pod uwagę, że w programie lekowym B.29. w 2015 roku leczonych było ok. 8796 chorych [82] to przy założeniu, że u tylko 5% na rok stwierdza się niepowodzenie leczenia to do programu lekowego B.46. można zakwalifikować 440 nowych pacjentów. Ponadto, do programu lekowego B.46. mogą kwalifikować się także pacjenci, którzy mieli progresję w poprzednich latach i nie podjęli leczenia. Oznacza to, że liczba nowych pacjentów z modelu nie jest przeszacowana, a to także oznacza, że założenia dotyczące krzywej wykluczania z leczenia zostały sformułowane prawidłowo.

Kolejnym założeniem wymagającym walidacji jest modelowanie wskaźnika przepustowości. Opracowany w analizie podstawowej model pozwala na nałożenie ograniczenia na liczbę chorych w *Programie lekowym B.46.* za pomocą tylko dwóch parametrów odzwierciedlających: wielkość przepustowości oraz tempo zwiększania przepustowości. Pierwszy z parametrów został oszacowany na podstawie danych z systemu *Kolejki NFZ* i Informatora o Umowach, podczas gdy drugi, dotyczący tempa został wybrany arbitralnie na poziomie 50%. Jest jednak oczywiste, że oba parametry muszą być wzięte pod uwagę w modelowaniu, gdyż nie tylko liczba świadczeniodawców, ale także tempo kontraktowania będzie miało znaczenie dla leczenia chorych w *Programie lekowym*. Jak zaznaczono w rozdziale 2.7.3.5 na podstawie dostępnych danych historycznych nie widać wyraźnego trendu dotyczącego kontraktowania. Jest oczywiste, że liczba świadczeniodawców będzie wzrastała, jednak przez pierwsze trzy lata (2013-2015) była na poziomie 31-34 a w 2016 roku odnotowano skok do 44. Niemniej jednak nakładając trend na dostępne dane z okresu od 2013 roku do połowy 2017 roku, można wykonać uproszczoną prognozę, mając jednak świadomość, o jej ograniczeniach.

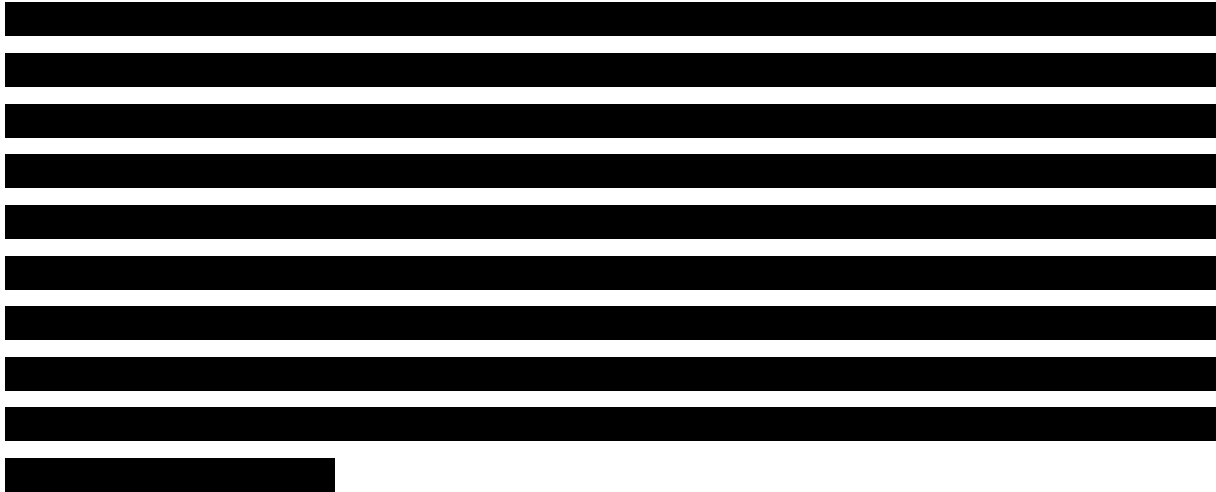
Na rysunkach poniżej przedstawiono oczekiwaną liczbę świadczeniodawców wynikającą z przyjęcia wskaźnika przepustowości na poziomie 13% (6 świadczeniodawców) oraz 24% (11

świadczeniodawców) oraz krzywe trendu liniowego, wykładniczego oraz logarytmicznego dopasowane do danych historycznych.

Rysunek 26.
Teoretyczna liczba świadczeniodawców z kontraktem na Program lekowy B.46. w scenariuszu nowym



Powyższe rysunki pokazują, że w przypadku uwzględnienia niższego wskaźnika przepustowości (13%) prognoza uwzględniona w analizie niemal pokrywa się z prognozą wykonaną za pomocą trendu logarytmicznego. W przypadku większego wskaźnika przepustowości (24%) prognozowana liczba świadczeniodawców przebiega pomiędzy



Finansowanie fingolimodu w ramach *Programu lekowego B.46.*, przyczyni się do zwiększenia spektrum terapeutycznego w leczeniu chorych na szybko postępującą, ciężką postać stwardnienia rozsianego, w szczególności u których stwierdza się dodatnie miano przeciwciał anti-JCV. i tym samym umożliwi specjalistom w tej dziedzinie wybór sposobu podania leku najkorzystniejszy dla określonego chorego.

9. Załączniki

9.1. Oszacowanie prawdopodobieństw przejścia pomiędzy stanami

9.1.1. Prawdopodobieństwo progresji niesprawności w skali EDSS

Czas do progresji niesprawności modelowano na podstawie danych z publikacji *Kappos 2015a* [51], *Hutchinson 2009* [46] oraz *Prosperini 2016* [79], w których przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla następujących technologii medycznych: PLC, FIN, NAT oraz IFN. Do modelowania wykorzystywano jedynie badania z próbą kontrolną uwzględnione w *Analizie klinicznej* [58]. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę wykorzystanych źródeł:

Tabela 77.

Charakterystyka źródeł wykorzystanych do modelowania progresji niesprawności

Publikacja	badanie	Populacja	Porównanie	Okres obserwacji
Kappos 2015a	FREEDOMS	SOT	FIN vs PLC	66 miesięcy
Hutchinson 2009	AFFIRM	RES	NAT vs PLC	24 miesiące
Prosperini 2016	Prosperini 2016	RES i SOT	FIN vs NAT vs IFN	24 miesiące

W publikacji *Kappos 2015* krzywe Kaplana-Meiera sięgają 66 miesięcy jednak, ze względu na dużą cenzurę do modelowania wykorzystane dane z wykresu do 43-go miesiąca. Pomiędzy 42 a 48 miesiącem liczba chorych w ramieniu FIN w obszarze ryzyka zmniejszyła się ze 239 do 134 (a w kolejnym okresie z 134 do 35). Uznano, że wielkość cenzury w tym okresie może mieć wpływ na spłaszczenie krzywych Kaplana-Meiera, co doprowadzi do nierealistycznie długich czasów przeżycia. Oczekuje się, że ekstrapolacja trendu z pierwszych 43 miesięcy badania da bardziej konserwatywne i realistyczne wyniki.

Wyniki badania *Prosperini 2016* dla populacji SOT nie zostały uwzględnione w *Analizie klinicznej* ze względu na zbyt krótki okres obserwacji, jednak wykorzystano je w modelowaniu z powodu braku alternatywnych danych z badań RCT dla tej populacji.

Modelowanie czasu do progresji niesprawności wykonano w dwóch wariantach:

- ⊕ Niezależne modelowanie w populacji:
 - ⊙ RES na podstawie badań AFFIRM i *Prosperini 2016*,

- ⊗ SOT na podstawie badań FREEDOMS i *Prosperini 2016*,
- ⊗ Łączne modelowanie w populacji RES i SOT.

W pierwszym wariancie uzyskano dwie niezależne krzywe prawdopodobieństwa dla populacji RES i SOT. W drugim wariancie dopasowano jedną krzywą prawdopodobieństwa do danych z obu populacji oraz oszacowano parametr hazardu względnego dla populacji RES. W analizie podstawowej wykorzystano pierwszy wariant, ponieważ chorzy w modelu nigdy nie zmieniają populacji, a ponadto na podstawie wizualnej oceny krzywych stwierdzono, że metoda ta pozwala uzyskać lepsze dopasowania (patrz Rysunek 27, Rysunek 28, Rysunek 29).

Dane z wykresu odczytano za pomocą programu *Engauge* [90] a następnie przy użyciu dodatku Solver do programu Excel 2013 dopasowano cztery parametryczne funkcje przeżycia: rozkładu Weibulla, rozkładu log-normalnego, rozkładu log-logistycznego oraz rozkładu Gompertza. Równania opisujące funkcję dożycia tych rozkładów przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 78.
Parametryczne rozkłady prawdopodobieństwa

Funkcja przeżycia	Równanie
Rozkład Weibulla	$\exp[-(\alpha t)^\beta]$
Rozkład log-normalny	$1 - \Phi\left(\frac{\ln(t) - \alpha}{\beta}\right)$
Rozkład log-logistyczny	$\frac{1}{1 + \alpha t^\beta}$
Rozkład Gompertza	$\exp\left[-\frac{\alpha}{\beta}(e^{\beta t} - 1)\right]$

Ogólną postać modelu opisuje funkcja:

$$S_{obs}(i) = S_{dop}(i)^{HR(i)} + \varepsilon_i$$

$$HR(i) = \exp[\lambda \cdot b(i)]$$

Gdzie:

$S_{obs}(i)$ – obserwowana krzywa Kaplana-Meiera

$S_{dop}(i)$ – dopasowana krzywa z jednego z testowanych rozkładów

λ - wektora logarytmów współczynników hazardu

$b(i)$ – wektor parametrów objaśniających

ε_i – błąd losowy

Dla każdego ramienia dopasowano funkcję hazardu z następującymi parametrami objaśniającymi:

W modelu dla populacji RES na podstawie badań AFFIRM i Prosperini 2016:

- Zmienne zerojedynkowe:
 - FIN,
 - NAT,
 - IFN,
 - Badanie AFFIRM.

W modelu dla populacji SOT na podstawie badań FREEDOMS i Prosperini 2016:

- Zmienne zerojedynkowe:
 - FIN,
 - NAT,
 - IFN,
 - Badanie Prosperini 2016.

W łącznym modelu dla populacji RES i SOT na podstawie badań FREEDOMS i Prosperini 2016 oraz AFFIRM:

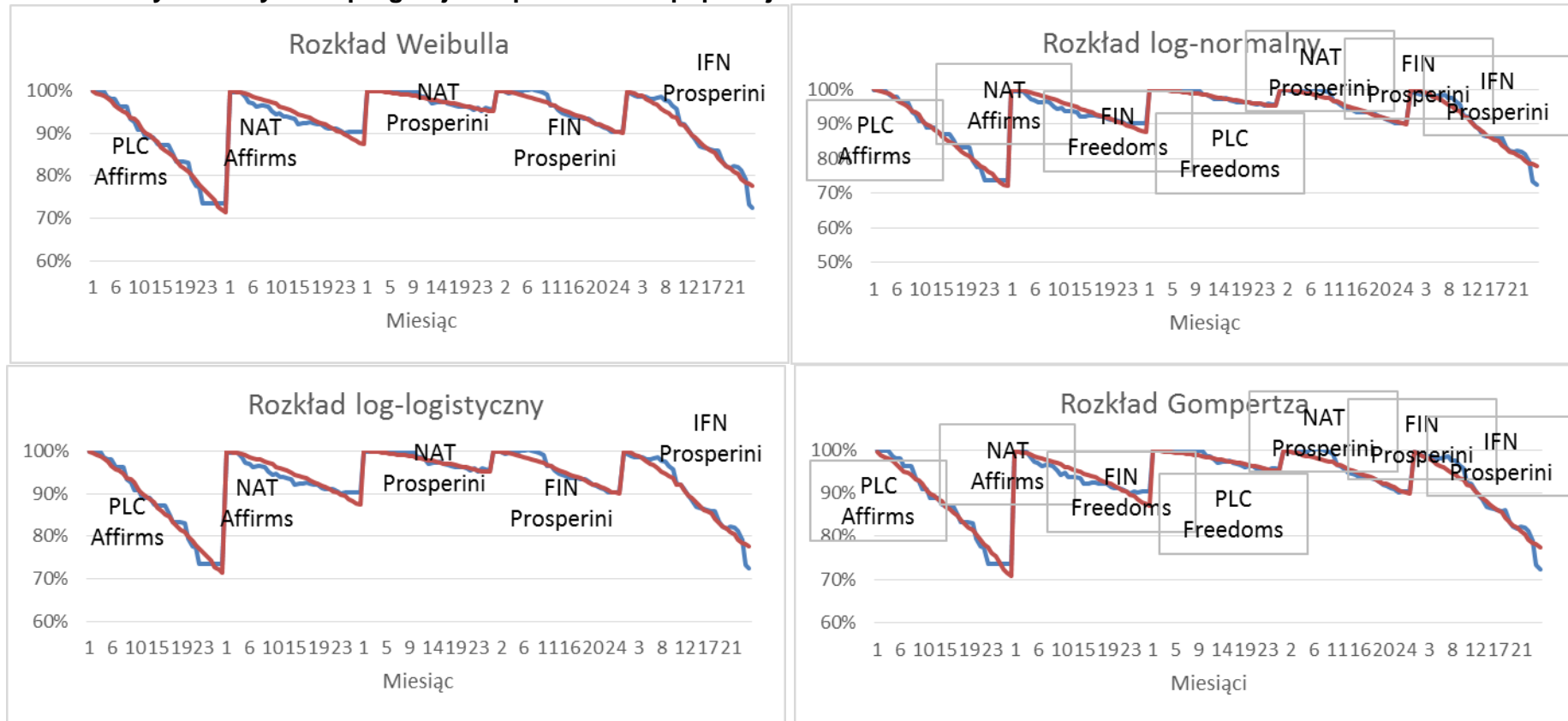
- Zmienne zerojedynkowe:
 - FIN,
 - NAT,
 - IFN,
 - Badanie Prosperini 2016,
 - Badanie AFFIRM,
-

-
- ⊗ Populacja RES RRSM.

9.1.1.1. RES RRSM

Na wykresach poniżej przedstawiono dopasowania testowanych rozkładów do danych. Oś pionowa przedstawia odsetek chorych wolnych od progresji niesprawności w danym czasie. Oś pozioma nie ma stałej skali ponieważ punkty odczytane z wykresu nie były równomiernie rozmieszczone w czasie, co jednak nie stanowi ograniczenia w modelowaniu a jedynie ma wpływ na prezentację danych.

Rysunek 27.
Odsetek chorych wolnych od progresji niesprawności w populacji RES RRSM



— dane empiryczne — dopasowanie

Zastosowane rozkłady charakteryzują się dobrym dopasowaniem do danych, z wyjątkiem ogona rozkładu IFN z badania *Prosperini 2016*. W badaniu tym pod sam koniec okresu obserwacji zarejestrowano pogorszenie niesprawności chorych stosujących IFN, jednak ze względu na brak dalszej obserwacji najlepiej dopasowana krzywa przechodzi bliżej wcześniejszego trendu. Ze względu na brak dalszych obserwacji nie można wykluczyć, że nietypowe odchylenie od trendu było spowodowane czynnikiem losowym i liczba chorych w dłuższym okresie powróci do poziomu zgodnego z trendem. W związku z powyższym oraz faktem, że ekstrapolacja trendu świadczy na korzyść interferonu beta, uznano że modelowanie na podstawie otrzymanej funkcji jest konserwatywne.

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania parametrów funkcji przeżycia oraz oszacowania kryterium informacyjnego Akaike (dalej AIC – ang. *Akaike Information Criterion*):

Tabela 79.

Oszacowania parametrów funkcji czasu wolnego od progresji niesprawności w populacji RES RRSM

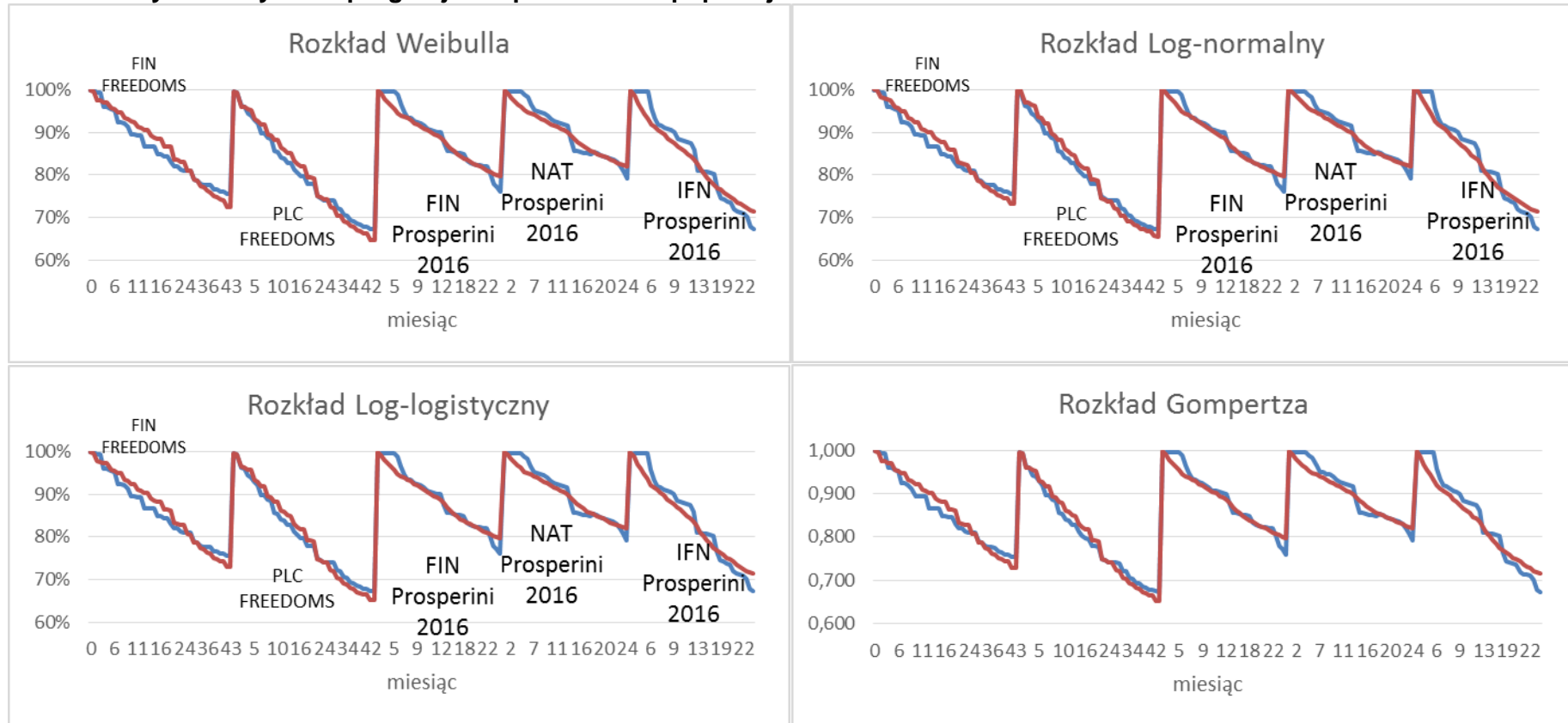
Parametr	Rozkład Weibulla	Rozkład log-normalny	Rozkład log-logistyczny	Rozkład Gompertza
Parametry funkcji hazardu				
NAT	-0,920	-0,919	-0,921	-0,919
FIN	-0,167	-0,167	-0,180	-0,166
IFN	0,707	0,705	0,695	0,710
badanie AFFIRM	0,839	0,844	0,829	0,836
Parametry funkcji przeżycia				
alfa	0,010	4,843	0,001	0,003
beta	1,450	1,388	1,506	0,044
Miary dopasowania				
Logarytm wiarygodności	509,643	513,467	510,785	497,494
AIC	-1007,29	-1014,93	-1009,57	-982,99

Z tabeli wynika, że najlepszym dopasowaniem do danych charakteryzuje się rozkład log-normalny, którego wartość AIC jest najmniejsza. Drugim najlepiej dopasowanym rozkładem jest rozkład log-logistyczny. W analizie podstawowej uwzględniono rozkład log-normalny. W analizie wrażliwości testowano rozkłady Weibulla oraz log-logistyczny.

9.1.1.2. SOT RRSM

Na wykresach poniżej przedstawiono dopasowania testowanych rozkładów do danych. Oś pionowa przedstawia odsetek chorych wolnych od progresji niesprawności w danym czasie.

Rysunek 28.
Odsetek chorych wolnych od progresji niesprawności w populacji SOT RRSM



— dane empiryczne — dopasowanie

Zastosowane rozkłady charakteryzują się dobrym dopasowaniem do danych, w odróżnieniu od populacji RES odchylenia ogónów danych empirycznych od dopasowanych trendów w ocenie wizualnej nie są tak wyraźne dla żadnego rozkładu. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania parametrów funkcji przeżycia oraz oszacowania kryterium informacyjnego Akaike (dalej AIC – ang. *Akaike Information Criterion*):

Tabela 80.

Oszacowania parametrów funkcji czasu wolnego od progresji niesprawności w populacji SOT RRSM

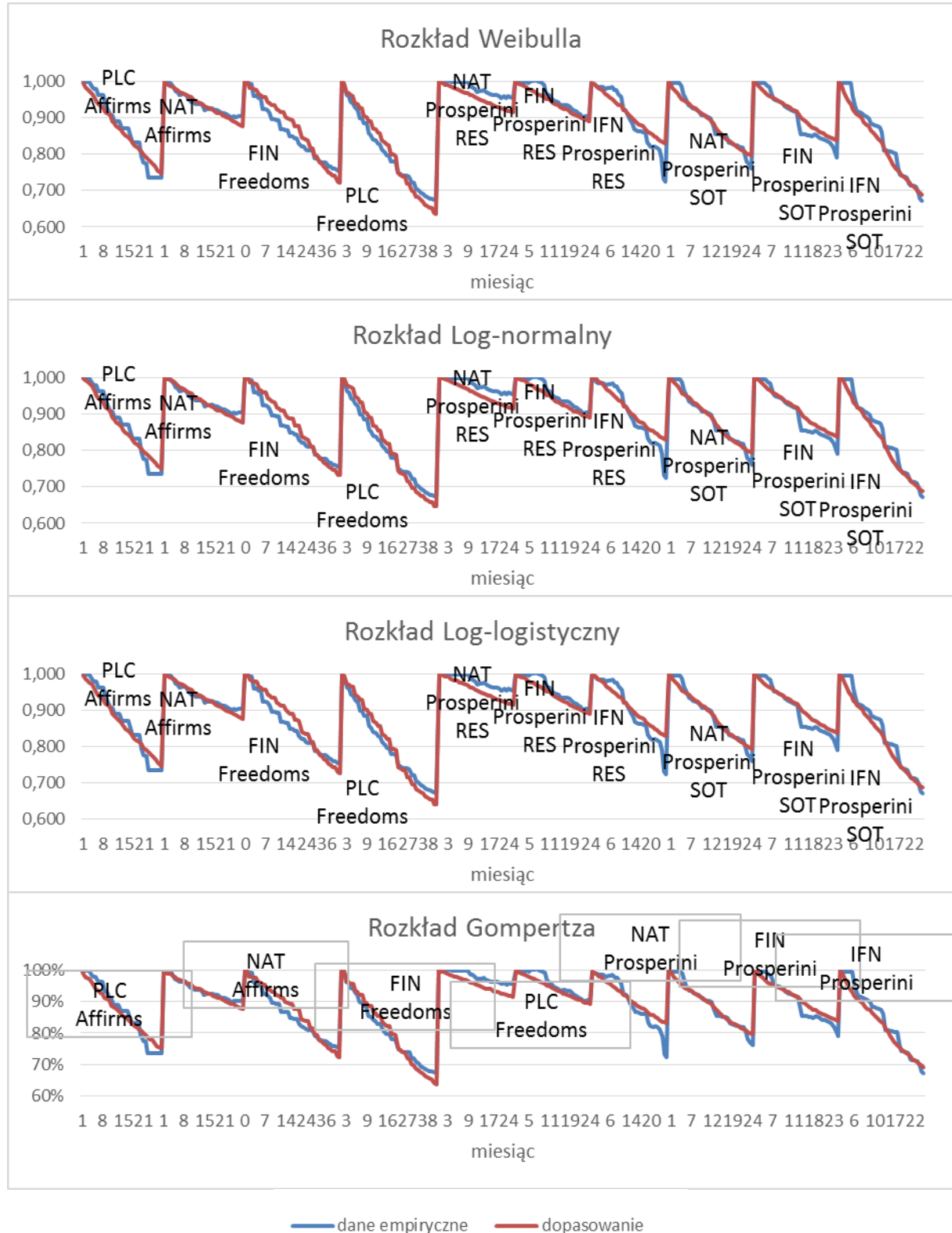
Parametr	Rozkład Weibulla	Rozkład log-normalny	Rozkład log-logistyczny	Rozkład Gompertza
Parametry funkcji hazardu				
NAT	-0,476	-0,450	-0,466	-0,461
FIN	-0,607	-0,580	-0,597	-0,592
IFN	-0,078	-0,051	-0,068	-0,063
badanie AFFIRM	0,208	0,164	0,188	0,183
Parametry funkcji przeżycia				
alfa	0,012	4,233	0,012	0,014
beta	0,955	1,661	1,071	-0,007
Miary dopasowania				
Logarytm wiarygodności	500,327	527,245	512,394	506,786
AIC	-988,65	-1042,49	-1012,79	-1001,57

Z tabeli wynika, że najlepszym dopasowaniem do danych charakteryzuje się rozkład log-normalny, którego wartość AIC jest najmniejsza. Drugim najlepiej dopasowanym rozkładem jest rozkład log-logistyczny. W analizie podstawowej uwzględniono rozkład log-normalny. W analizie wrażliwości testowano rozkłady rozkład Gompertza oraz log-logistyczny.

9.1.1.3. RES i SOT RRSM łącznie

Na wykresach poniżej przedstawiono dopasowania testowanych rozkładów do danych. Oś pionowa przedstawia odsetek chorych wolnych od progresji niesprawności w danym czasie.

Rysunek 29.
Odsetek chorych wolnych od progresji niesprawności w populacjach RES i SOT RRSM



Zastosowane rozkłady charakteryzują się gorszym dopasowaniem do danych, w odróżnieniu od modeli niezależnych dla RES i SOT. W ocenie wizualnej można zauważyć systematyczne odchylenia funkcji przeżycia od danych empirycznych, np. w przypadku krzywej NAT w populacji RES z badania Prosperini 2016. Odchylenia te wskazują, że do modelowania łącznego potrzebne byłyby dodatkowe zmienne objaśniające różnice w populacji RES i SOT. W związku z tym model łączny został uwzględniony tylko w analizie wrażliwości.

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania parametrów funkcji przeżycia oraz oszacowania kryterium informacyjnego Akaike (dalej AIC – ang. *Akaike Information Criterion*):

Tabela 81.

Oszacowania parametrów funkcji czasu wolnego od progresji niesprawności w populacji SOT RRSM i RES RRSM

Parametr	Rozkład Weibulla	Rozkład log-normalny	Rozkład log-logistyczny	Rozkład Gomperta
Parametry funkcji hazardu				
NAT	-0,801	-0,780	-0,793	-0,786
FIN	-0,543	-0,514	-0,532	-0,535
IFN	-0,056	-0,029	-0,046	-0,047
RES	-0,713	-0,713	-0,713	-0,712
badanie AFFIRM	0,554	0,527	0,539	0,540
Badanie Prosperini 2016	0,273	0,224	0,250	0,249
Parametry funkcji przeżycia				
alfa	0,014	4,107	0,008	0,012
beta	1,063	1,495	1,192	0,002
Miary dopasowania				
Logarytm wiarygodności	886,812	910,877	898,773	882,364
AIC	-1759,62	-1807,75	-1783,55	-1750,73

Z tabeli wynika, że najlepszym dopasowaniem do danych charakteryzuje się rozkład log-normalny, którego wartość AIC jest najmniejsza. Drugim najlepiej dopasowanym rozkładem jest rozkład log-logistyczny a trzecim rozkład Weibulla. W analizie wrażliwości w wariancie, w którym testowano modelowanie łączne RES i SOT RRSM uwzględniono rozkład log-normalny.

9.1.2. Prawdopodobieństwo wystąpienia dwóch lub więcej rzutów

Czas do wystąpienia dwóch rzutów modelowano na podstawie wskaźnika rocznej częstości rzutów (dalej ARR²⁰) z badań klinicznych z próbą kontrolną uwzględnionych w *Analizie klinicznej* [58]: *Havrdova 2011* [44], *Kappos 2010* [52], *Hutchinson 2009* [46], *Polman 2006* [76], *Calabresi 2014* [12] oraz publikacji głównej do badania TRANSFORMS *Cohen 2010* [34]. W publikacjach tych przedstawiono wyniki dotyczące stosowania następujących terapii: FIN, PLC, NAT oraz IFN. W celu oszacowania ARR dla pozostałych terapii uwzględnionych w analizie (GA oraz FD) do modelu włączono także publikacje odnalezione na podstawie analiz klinicznych innych leków stosowanych w stwardnieniu rozsianym: natalizumabu oraz fumarany dimetylu, które poddane były weryfikacji przez AOTMiT w latach 2014 i 2016 [3, 4]. Dodatkowe badania włączone do modelu to: *IFNBMS 1993* [96], *Jacobs 1996* [49], *Ebers 1998* [39], *Bornstein 1987* [10], *Johnson 1995* [50], *O'Connor 2009* [50], *Calabrese 2011* [11], *Mikol 2008* [61], *Miller 2015* [62] oraz *Gold 2015* [43]. Należy zaznaczyć, że populacja w dodatkowych badaniach nie jest zgodna z populacją docelową wskazaną we wniosku, jednak ze względu na brak danych umożliwiających porównanie skuteczności wszystkich technologii w populacji docelowej uwzględnienie tych danych w analizie jest dopuszczalnym ograniczeniem.

W tabeli poniżej przedstawiono ARR w populacji chorych na RRSM, stosujących wybrane technologie medyczne. Do obliczenia wskaźnika ARR wybrano jedynie dane odnoszące się do populacji ogólnej, bez wyszczególnienia podziału na stopień aktywności choroby, na podstawie których wyznaczono następnie ARR w populacji SOT RRSM²¹.

Tabela 82.
Roczna częstość rzutów technologii medycznych uwzględnionych w analizie

Badanie	Publikacja	Technologia medyczna	Historia leczenia	ARR
FREEDOMS	<i>Kappos 2010</i>	FIN	Ogółem	0,18
		PLC	Ogółem	0,4
AFFIRM	<i>Polman 2006</i>	NAT	Wcześniej nieleczeni	0,23
		PLC	Wcześniej nieleczeni	0,73

²⁰ Ang. *annual relapse rate*

²¹ Jedynie w dwóch badaniach przedstawiono ARR dla RES RRSM. Przeprowadzone próby modelowania z uwzględnieniem tych danych nie dały dobrych rezultatów, ponieważ obserwacje w populacji RES RRSM odstawały od pozostałych danych.

Badanie	Publikacja	Technologia medyczna	Historia leczenia	ARR
IFNBMS	IFNBMS 1993	IFN	Wcześniej nieleczeni	0,74
		PLC	Wcześniej nieleczeni	1,01
MSCRG	Jacobs 1996	IFN	Wcześniej nieleczeni	0,61
		PLC	Wcześniej nieleczeni	0,9
PRISM	Ebers 1998	IFN	Wcześniej nieleczeni	0,865
		PLC	Wcześniej nieleczeni	1,28
Bornstein 1987	Bornstein 1987	GA	Wcześniej nieleczeni	0,3
		PLC	Wcześniej nieleczeni	1,35
Johnson 1995	Johnson 1995	GA	Wcześniej nieleczeni	0,59
		PLC	Wcześniej nieleczeni	0,84
BEYOND	O'Connor 2009	IFN	Ogółem	0,36
		GA	Ogółem	0,34
Calabrese 2011	Calabrese 2011	IFN	Ogółem	1,2
		GA	Ogółem	1,3
		IFN	Ogółem	1,2
REGARD	Mikol 2008	IFN	Ogółem	0,3
		GA	Ogółem	0,29
TRANSFORMS	Cohen 2010	FIN	Ogółem	0,16
		IFN	Ogółem	0,33
FREEDOMS II	Calabresi 2014	FIN	Ogółem	0,21
		PLC	Ogółem	0,4
CONFIRM	Miller 2015	PLC	Wcześniej nieleczeni	0,29
		FD	Wcześniej nieleczeni	0,22
		PLC	Wcześniej nieleczeni	0,33
DEFINE	Miller 2015	FD	Wcześniej nieleczeni	0,17
		PLC	Wcześniej nieleczeni	0,36

Następnie na podstawie powyższych danych zbudowano model objaśniający ARR w zależności od stosowanej interwencji. Ogólną postać modelu przedstawia równanie:

$$ARR = \exp(\text{stała} + \text{efekt badania} + \text{efekt nowych} + \text{efekt interwencji}) + \varepsilon$$

Gdzie:

Efekt badania jest to część ARR wspólna dla wszystkich ramion w danym badaniu, wynikający z randomizacji chorych zgodnie z kryteriami włączenia w do badania. Efekty badania różnią się dla poszczególnych badań. W analizie przyjęto, że do wyznaczenia ARR w populacji SOT RRSM uwzględniony zostanie efekt z badania FREEDOMS, w którym stosowany był fingolimod.

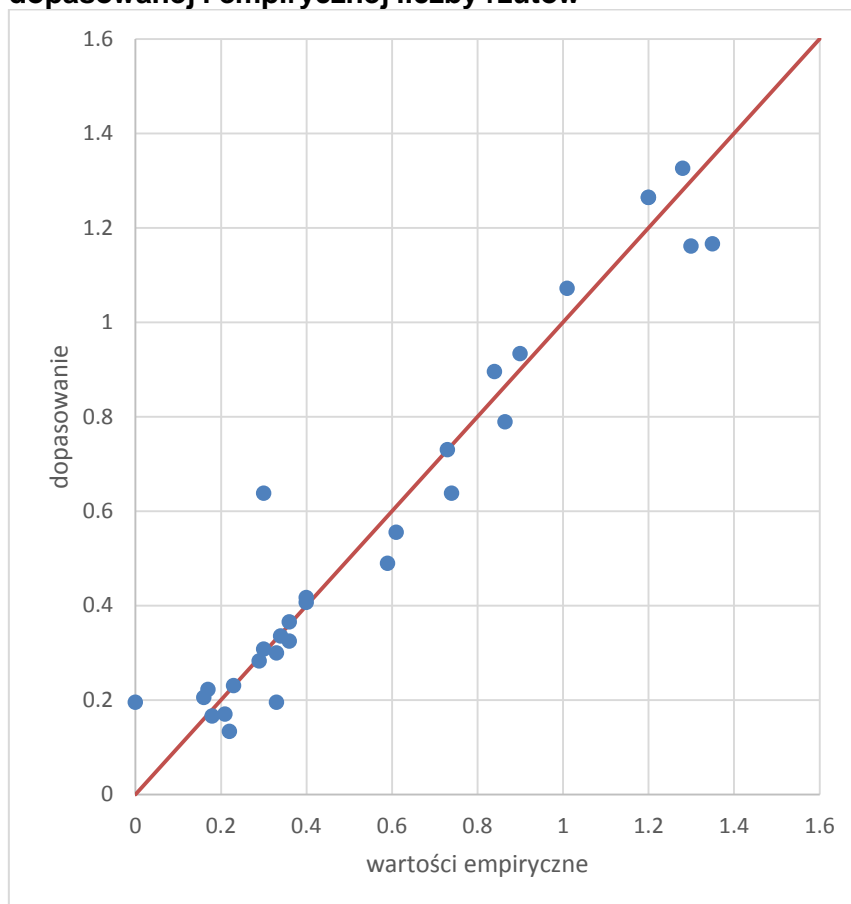
Efekt nowych jest to część ARR wspólna dla wszystkich badań, w których uwzględniano wyłącznie chorych wcześniej nieleczonych. Ten efekt można zinterpretować jako różnicę w ARR u chorych wcześniej nieleczonych w stosunku do chorych ogółem. Do obliczenia ARR w populacji SOT RRSM przyjęto, że efekt nowych wynosi 0.

Efekt interwencji jest to część ARR wynikająca z zastosowania poszczególnych technologii medycznych.

Oszacowanie parametrów modelu wykonano w programie MS Excel 2013 za pomocą funkcji Solver.

Na wykresie poniżej przedstawiono dopasowanie ARR estymowanych do danych empirycznych oraz linię 45° na której znajdują się punkty, w których wartość estymowana i empiryczna są jednakowe.

Rysunek 30.
Porównanie dopasowanej i empirycznej liczby rzutów



Powyższy rysunek świadczy o bardzo dobrym dopasowaniu modelu do danych ponieważ wszystkie punkty znajdują się w bezpośrednim sąsiedztwie linii 45°. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania parametrów modelu:

Tabela 83.
Oszacowania parametrów modelu rocznej częstości rzutów

Parametr	Oszacowanie
FIN	-0,8709
PLC	0,0262
NAT	-1,1287
IFN	-0,4930
GA	-0,5780
FD	-0,3527
FREEDOMS	-1,0116
AFFIRM	0,0028
IFNBMS	0,3862
MSCRG	0,2478
PRISM	0,5992
Bornstein 1987	0,4709
Johnson 1995	0,2067
BEYOND	-0,5996
Calabrese 2011	0,6434
REGARD	-0,7710
TRANSFORMS	-0,7975
FREEDOMS II	-0,9861
CONFIRM	-1,3189
DEFINE	-0,8084
Nowi	-0,4274
Stała	0,0837

Wskaźnik ARR dla technologii stosowanych w SOT RRSМ obliczono wykorzystując efekt badania FREEDOMS, efekt nowych równy 0, stała oraz efekty cząstkowe poszczególnych leków. Oszacowania przedstawiono w Tabela 85.

W celu oszacowania ARR dla populacji RES RRSМ, obliczono różnicę ARR w populacji chorych RES RRSМ i RRSМ ogółem na podstawie danych dla FIN, NAT i PLC z badań FREEDOMS i AFFIRM a następnie podwyższono wskaźniki z populacji SOT RRSМ o otrzymaną wartość różnicy.

W tabeli poniżej przedstawiono obliczenia różnicy ARR w populacji RES RRSМ względem populacji RRSМ ogółem.

Tabela 84.
Różnica częstości rzutów w RES RRSM i RRSM ogółem

Badanie	Punkt końcowy	FIN/NAT		PLC	
		RES RRSM	RRSM ogółem	RES RRSM	RRSM ogółem
FREEDOMS	ARR	0,24	0,18	0,74	0,4
	N	48	425	37	418
AFFIRM	ARR	0,28	0,23	1,46	0,73
	N	148	627	61	315
Ogółem	Średni ARR	0,2702	0,2098	1,1882	0,5418
	ARR RES vs RRSM ogółem	0,0604		0,6464	

W tabeli poniżej przedstawiono wielkość ARR uwzględnionych w analizie:

Tabela 85.
Roczna częstość rzutów w populacji RES i SOT RRSM

Populacja	FIN	PLC	NAT	IFN	GA	FD
SOT	0,17	0,41	0,13	0,24	0,22	0,28
RES	0,23	1,05	0,19	0,30	0,28	0,34

Znając ARR dla wszystkich technologii medycznych oszacowano krzywą czasu do dwóch lub więcej rzutów choroby przy założeniu, że rzuty pochodzą z rozkładu Poissona. Wybór rozkładu Poissona jest uzasadniony tym, że umożliwia on oszacowanie prawdopodobieństwa wystąpienia danej liczby zdarzeń w przedziale czasu w zależności od tylko jednego parametru, interpretowanego jako natężenie zdarzeń w jednostce czasu. Parametr ARR przyjęto jako wartość oczekiwaną rozkładu Poissona (odwrotność natężenia zdarzeń).

Prawdopodobieństwo wystąpienia dwóch lub więcej rzutów obliczono jako dopełnienie wystąpienia zera lub jednego rzutu w czasie t, ze wzoru:

$$1 - \text{Poisson}(1, t) - \text{Poisson}(0, t)$$

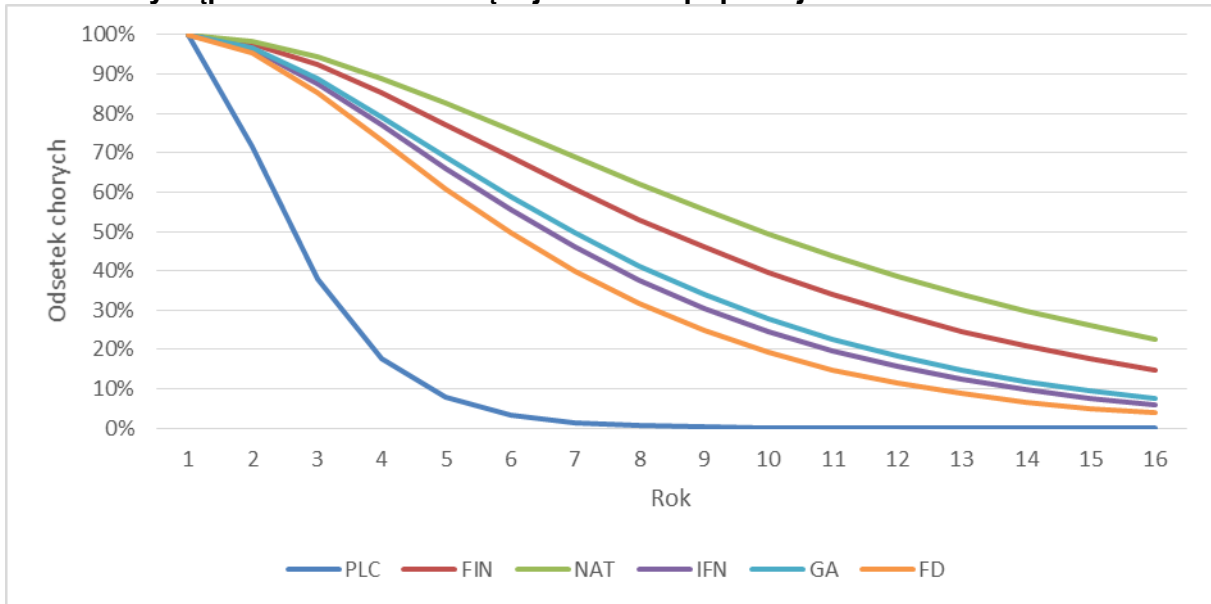
Gdzie:

$$\text{Poisson}(i, t) = \frac{(\lambda t)^i e^{-\lambda t}}{i!}$$

Krzywe czasu do wystąpienia dwóch lub więcej rzutów przedstawiono na wykresie poniżej:

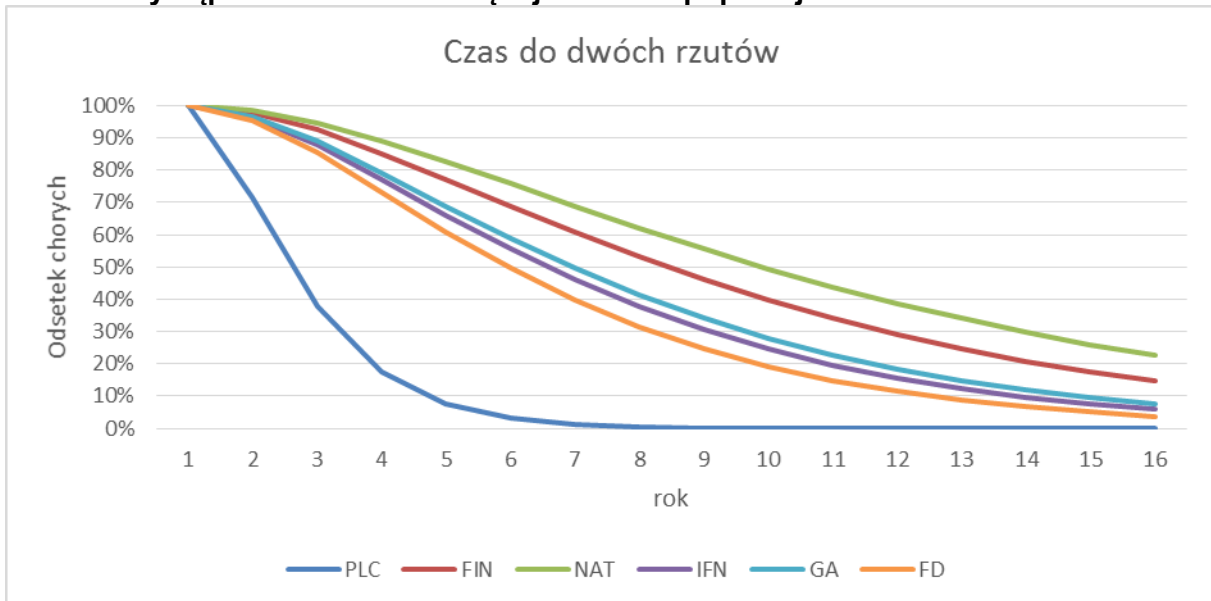
Rysunek 31.

Czas do wystąpienia dwóch lub więcej rzutów w populacji SOT RRSM



Rysunek 32.

Czas do wystąpienia dwóch lub więcej rzutów w populacji RES RRSM



9.1.3. Prawdopodobieństwo wystąpienia zmian w MRI

Czas do wystąpienia zmian w obrazach MRI modelowano na podstawie danych z publikacji Prosperini 2016 [79], w których przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla następujących technologii medycznych: FIN, NAT oraz IFN. Modelowanie wykonano tą samą metodą, co w przypadku czasu do progresji niesprawności. Analizę wykonano za pomocą modelu

łącnego dla RES i SOT. Szczegółowy opis modelowania zawierający równania krzywych prawdopodobieństwa przedstawiono w rozdziale 9.1.1.

Tabela 86.
Oszacowania parametrów funkcji czasu do zmian w obrazach MRI

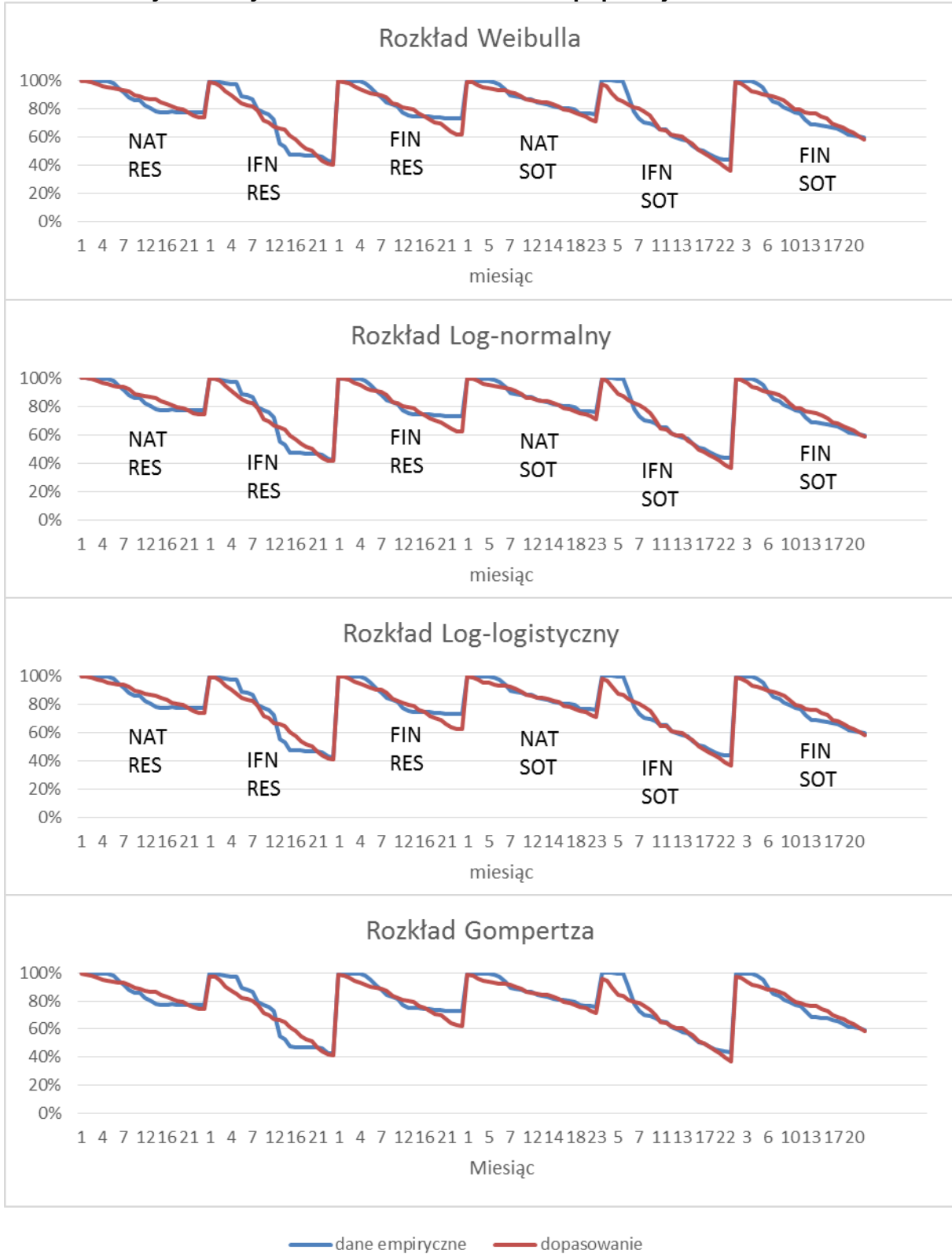
Parametr	Rozkład Weibulla	Rozkład log-normalny	Rozkład log-logistyczny	Rozkład Gomperta
Parametry funkcji hazardu				
NAT	-0,452	-0,455	-0,461	-0,445
IFN	0,630	0,626	0,622	0,619
RES	-0,175	-0,169	-0,175	-0,158
Parametry funkcji przeżycia				
alfa	0,026	3,405	0,008	0,001
beta	1,225	1,214	1,419	-0,340
Miary dopasowania				
Logarytm wiarygodności	236,878	252,623	244,342	275,540
AIC	-461,76	-493,25	-476,68	-539,08

Najlepszym dopasowaniem do danych charakteryzuje się rozkład Gomperta, który wykorzystano w analizie podstawowej. W analizie wrażliwości wykorzystano rozkład log-normalny i log-logistyczny.

Na wykresach poniżej przedstawiono czas do zmian w obrazach MRI oszacowany za pomocą powyższych rozkładów.

Rysunek 33.

Odsetek chorych wolnych zmian w obrazach MRI w populacji RES i SOT



9.1.4. Prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych, prowadzących do przerwania leczenia

Zgodnie z zapisami *Programu lekowego leczenia stwardnienia rozсіяnego po niepowodzeniu terapii pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozсіяnego (ICD-10 G 35)* (załącznik w rozdziale 9.7.) do kryteriów wyłączenia z leczenia fingolimodem zalicza się wystąpienie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, niepoddających się rutynowemu postępowaniu. Założono, że do tej kategorii zaliczyć należy wszystkie działania niepożądane powodujące wyłączenie z leczenia w programie lekowym, w tym m.in.:

- ⊗ utrzymujący się spadek liczby limfocytów poniżej $0.2 \times 10^9/l$,
- ⊗ utrzymujące się i niebędące wynikiem innego procesu chorobowego zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych powyżej pięciokrotności górnej granicy normy lub zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy,

a więc kolejne 2 kryteria wyłączenia z leczenia fingolimodem wskazane w *Programie lekowym B.46* (załącznik w rozdziale 9.7.). W związku z tym postanowiono zamodelować wspólną krzywą dożycia dla braku wystąpienia działań niepożądanych (DN) powodujących wyłączenie z leczenia fingolimodem łączącą wyżej wymienione kryteria wyłączenia, a także analogiczne krzywe dożycia kolejno dla wszystkich komparatorów rozważanych w niniejszej analizie, tj.:

- ⊗ BSC
- ⊗ interferonu beta (IFN),
- ⊗ natalizumabu (NAT),
- ⊗ octanu glatirameru (GA),

a także dla fumaranu dimetylu (FD) stosowanego u części pacjentów po wykluczeniu z programu lekowego pomimo skutecznej terapii natalizumabem z powodu przekroczenia 5 lat leczenia (RES RRSM).

W badaniu randomizowanym, podwójnie zaślepionym *FREEDOMS* (publikacja *Kappos 2010* [52]), analizie poddano chorych z ustępująco-nawracającą postacią SM (RRMS) leczonych z wykorzystaniem fingolimodu (FIN) lub placebo (PLC) w 2-letnim horyzoncie czasowym. Chorzy zostali podzieleni na 3 grupy: leczonych FIN w dawce 1,25 mg na dobę, leczonych FIN w dawce 0,5 mg na dobę oraz PLC. W niniejszej analizie zgodnie z zapisami *Programu lekowego B.46* (załącznik w rozdziale 9.7.) spośród chorych leczonych FIN uwzględniono

wyłącznie tych leczonych w dawce 0,5 mg na dobę. Spośród 425 chorych leczonych FIN w dawce 0,5 mg na dobę w 2-letnim horyzoncie czasowym, w przypadku 32 osób (7,53%) wykazano wystąpienie działań niepożądanych powodujących wyłączenie z leczenia. W związku z tym, że w publikacji *Kappos 2010* [52] zaprezentowano tylko zagregowaną liczbę chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w całym horyzoncie czasowym badania, modelowanie krzywej dożycia dla braku wystąpienia działań niepożądanych powodujących wyłączenie z leczenia fingolimodem oparto na założeniu o stałej funkcji hazardu, o stałym prawdopodobieństwie wystąpienia badanego zjawiska (działania niepożądanego) w kolejnych cyklach. W tym celu zbudowano funkcję opartą o najczęściej stosowany w przypadku stałej funkcji hazardu rozkład wykładniczy, tj.:

$$S(t) = \exp(-\alpha t),$$

gdzie t to kolejne lata (0,1,2,...), zaś parametr α będący jednocześnie funkcją hazardu, definiuje się jako:

$$\alpha = \exp(-const).$$

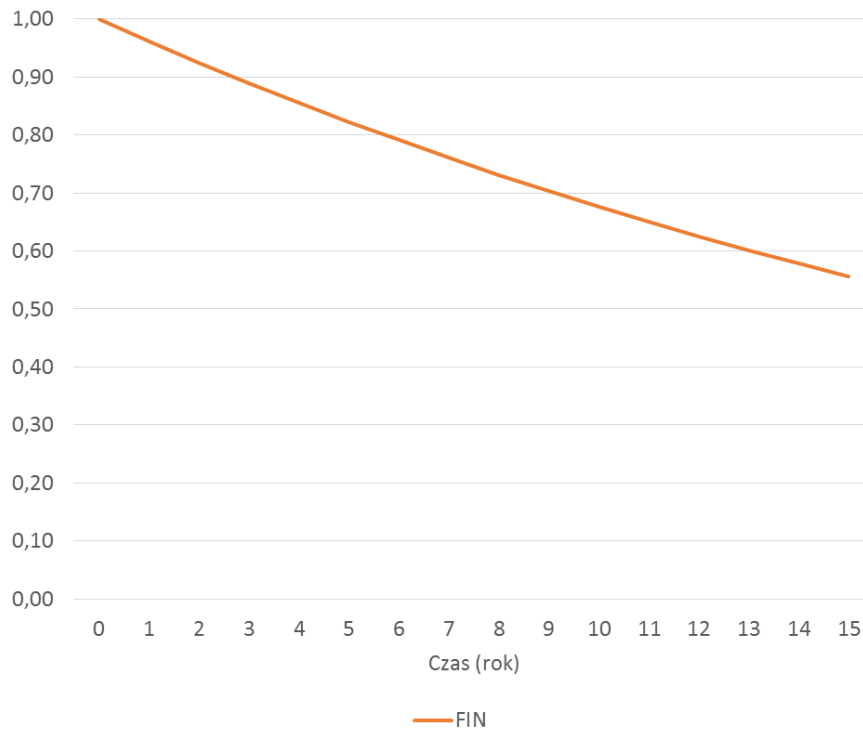
Na podstawie wyników z publikacji *Kappos 2010* [52] o odsetku chorych z działaniami niepożądanymi powodującymi wyłączenie z leczenia fingolimodem, dopasowano parametr funkcji wykładniczej $const$ tak, by w 2. roku uzyskać wartość funkcji dożycia równą:

$$100\% - 7,53\% = 92,47\% = 0,9247.$$

Uzyskaną krzywą przedstawiono na poniższym wykresie:

Rysunek 34.

Funkcja dożycia dla braku wystąpienia działań niepożądanych powodujących wyłączenie z leczenia fingolimodem



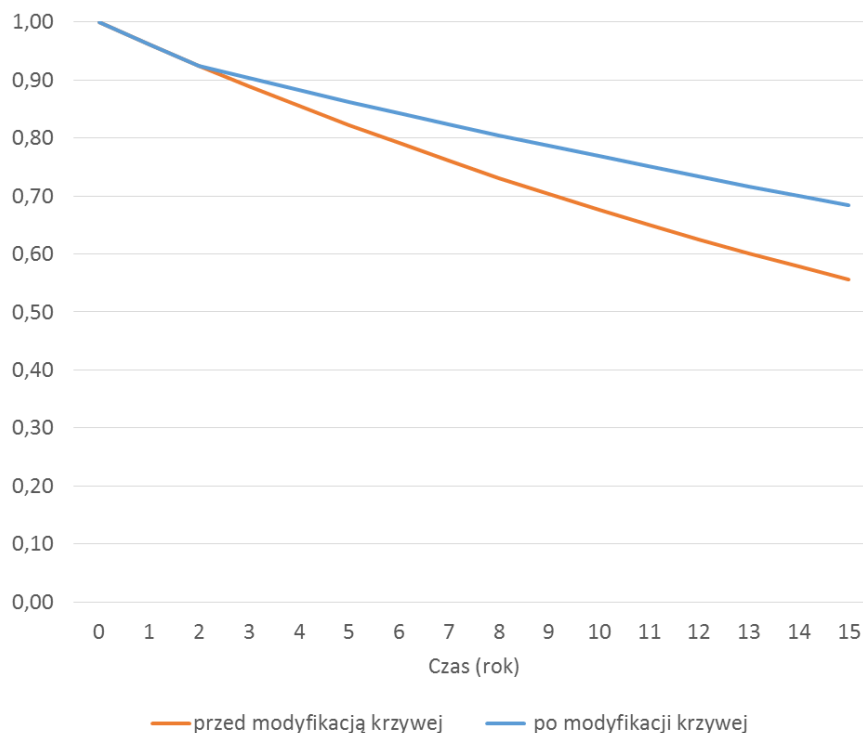
Na podstawie uzyskanej krzywej oszacowano stałe roczne prawdopodobieństwo wystąpienia działania niepożądanego powodującego wyłączenie z leczenia, które wynosi 3,84%.

W publikacji *Kappos 2015* [51] przedstawiono wyniki badania, w którym wydłużono okres obserwacji części spośród chorych na RRMS, którzy ukończyli 2-letni horyzont czasowy badania *FREEDOMS*, o dodatkowe 2 lata. Spośród 331 chorych leczonych FIN w dawce 0,5 mg na dobę przez cały 2-letni horyzont czasowy badania *FREEDOMS*, w przypadku 15 osób (4,53%) wykazano wystąpienie działań niepożądanych powodujących wyłączenie z leczenia w kolejnych 2 latach obserwacji (tj. w okresie 24-48 miesięcy od momentu rozpoczęcia obserwacji w pierwotnym badaniu *FREEDOMS*). Przyjmując, że 4,53% spośród chorych, u których nie odnotowano DN w ciągu 2 pierwszych lat leczenia fingolimodem, (na podstawie *Kappos 2010* [52] 92,47% populacji początkowej), doświadczy takich zdarzeń w kolejnych 2 latach, można oszacować, że po 4 latach ok. 88,28% chorych z populacji początkowej wciąż nie doświadczy DN powodujących wyłączenie z leczenia FIN. Z obliczeń wykonanych na podstawie wyłącznie badania *Kappos 2010* [52] (Rysunek 34.) wynika natomiast, że 85,51% chorych nie doświadczy DN po 4 latach leczenia FIN. Na podstawie uzyskanych rezultatów przyjęto, że po 2. roku leczenia roczne prawdopodobieństwo wystąpienia działań

niepożądanych powodujących wyłączenie z leczenia spada. W związku z wystąpieniem tego niedoszacowania, postanowiono dokonać modyfikacji przebiegu wyżej przedstawionej krzywej (Rysunek 34.) po 2. roku leczenia. Przyjmując, że w ciągu 2 pierwszych lat leczenia fingolimodem w przypadku 92,47% populacji początkowej nie notuje się DN powodujących wyłączenie z leczenia FIN (*Kappos 2010* [52]), dopasowano funkcję wykładniczą tak, by w 4. roku uzyskać wartość funkcji dożycia równą 0,8828. Uzyskaną krzywą oraz jej wersję pierwotną przedstawiono na poniższym wykresie:

Rysunek 35.

Krzywa dożycia dla braku wystąpienia działań niepożądanych powodujących wyłączenie z leczenia fingolimodem – 2 wersje krzywej



Na podstawie uzyskanej krzywej oszacowano stałe roczne prawdopodobieństwo wystąpienia działania niepożądanego powodującego wyłączenie z leczenia FIN po 2. roku leczenia, które wynosi 2,29%, a więc ok. 0,6 wartości analogicznego prawdopodobieństwa do 2. roku leczenia.

Krzywe dożycia dla braku wystąpienia działań niepożądanych (DN) powodujących wyłączenie z leczenia z wykorzystaniem poszczególnych komparatorów rozważanych w niniejszej analizie budowano w sposób analogiczny jak krzywą dla fingolimodu:

- ⊕ poszukiwano badania, na podstawie którego można było oszacować odsetek chorych z działaniami niepożądanymi powodującymi wyłączenie z leczenia danym komparatorem w horyzoncie czasowym badania (większość spośród uwzględnionych badań zostało przeprowadzonych w 2-letnim horyzoncie czasowym, a dawkowanie poszczególnych komparatorów było zgodne z zapisami *Programu lekowego B.46* dla NAT oraz *Programu lekowego B.29* dla IFN, PEG, GA oraz FD);
- ⊕ budowano funkcję dożycia opartą o rozkład wykładniczy tak, by w roku równemu długości horyzontu czasowego danego badania uzyskać wartość równą odsetkowi chorych, w przypadku których nie odnotowano wystąpienia DN powodujących wyłączenie z leczenia danym komparatorem w trakcie horyzontu czasowego, z odpowiedniego badania włączonego do niniejszej analizy;
- ⊕ szacowano stałe roczne prawdopodobieństwo wystąpienia działania niepożądanego powodującego wyłączenie z leczenia na podstawie wyżej opisanej funkcji.

Na podstawie publikacji *Butzkueven 2016* [9] w analizie uwzględniono, że u pacjentów stosujących natalizumab poza ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, wyłączenie z leczenia może nastąpić także w wyniku konwersji do dodatniego miana przeciwciał anti-JCV. W badaniu opisanym w *Butzkueven 2016* [9] o medianie obserwacji na poziomie 26 miesięcy (dla potrzeb analizy zaokrąglono do 2 lat) stopa konwersji do dodatniego miana przeciwciał anti-JCV w przypadku leczonych NAT wyniosła ok. 5,75%. W związku z tym postanowiono, że odpowiednia krzywa dożycia dla NAT zostanie oszacowana z wykorzystaniem nie tylko odsetka chorych z działaniami niepożądanymi powodującymi wyłączenie z leczenia NAT (na podstawie publikacji *Polman 2006* [77] na poziomie 6% w ciągu 2 pierwszych lat), ale także odsetka chorych z konwersją do dodatniego miana przeciwciał anti-JCV (na podstawie publikacji *Butzkueven 2016* [9] średnio na poziomie 5,75% w ciągu 2 lat). W związku z powyższym wykładnicza funkcja dożycia dla braku wystąpienia działań niepożądanych powodujących wyłączenie z leczenia w przypadku NAT została oszacowana tak, by po 2 latach leczenia uzyskać wartość równą 88,25%²².

²² $100\% - 6\% - 5,75\% = 88,25\%$ to odsetek chorych, w przypadku których nie odnotowano wystąpienia DN oraz konwersji do dodatniego miana przeciwciał anti-JCV powodujących wyłączenie z leczenia NAT po 2 latach leczenia.

W przypadku IFN postanowiono zbudować w pierwszej kolejności 4 wykładnicze funkcje dożycia dla braku wystąpienia działań niepożądanych powodujących wyłączenie z leczenia:

- ⊗ pegylovanym interferonem beta-1a (na podstawie publikacji *Kieseier 2015* [54] 5,54% chorych zostaje wyłączonych w ciągu 2 pierwszych lat leczenia z powodu działań niepożądanych),
- ⊗ interferonem beta-1a w dawce 30μg domięśniowo (na podstawie publikacji *Cohen 2010* [34] 3,71% chorych zostaje wyłączonych w ciągu pierwszego roku leczenia z powodu działań niepożądanych),
- ⊗ interferonem beta-1a w dawce 44μg podskórnio (na podstawie publikacji *Ebers 1998* [39] 4,89% chorych zostaje wyłączonych w ciągu 2 pierwszych lat leczenia z powodu działań niepożądanych),
- ⊗ interferonem beta-1b (na podstawie publikacji *Patti 2006* [73] 6,25% chorych zostaje wyłączonych w ciągu 6 pierwszych lat leczenia z powodu działań niepożądanych).

Na podstawie wyżej opisanych funkcji oszacowano stałe roczne prawdopodobieństwa wystąpienia działań niepożądanych powodujących wyłączenie z leczenia poszczególnymi interwencjami. Średnia z tych 4 wartości została przyjęta jako stałe roczne prawdopodobieństwo wystąpienia działania niepożądanego powodującego wyłączenie z leczenia IFN i na tym prawdopodobieństwie zbudowano odpowiednią krzywą dożycia dla IFN.

Wartości prawdopodobieństw uzyskane dla poszczególnych komparatorów oraz ostateczny przebieg wszystkich krzywych uwzględnionych ostatecznie w niniejszej analizie przedstawiono poniżej:

Tabela 87.

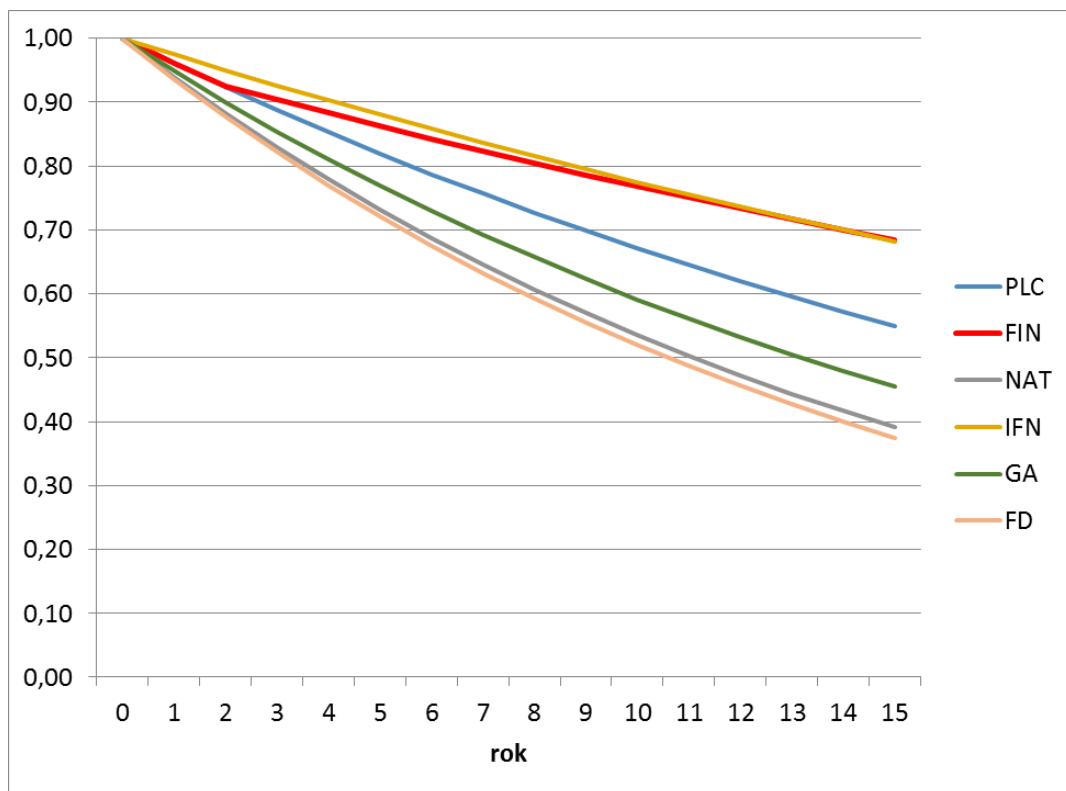
Oszacowania prawdopodobieństw wystąpienia działań niepożądanych powodujących wyłączenie z leczenia dla technologii wnioskowanej oraz komparatorów.

Terapia	Źródła danych do oszacowań	Roczne prawdopodobieństwo DN do 2. roku	Roczne prawdopodobieństwo DN po 2. roku
FIN	<i>Kappos 2010</i> [52], <i>Kappos 2015</i> [51]	3,84%	2,29%
NAT	<i>Polman 2006</i> [77], <i>Butzkueven 2016</i> [9]	6,06%	6,06%
IFN	<i>Cohen 2010</i> [34], <i>Ebers 1998</i> [39], <i>Kieseier 2015</i> [54], <i>Patti 2006</i> [73]	2,52%	2,52%
FD	<i>Fox 2012</i> [41]	6,33%	6,33%
GA	<i>Fox 2012</i> [41]	5,12%	5,12%

Terapia	Źródła danych do oszacowań	Roczne prawdopodobieństwo DN do 2. roku	Roczne prawdopodobieństwo DN po 2. roku
PLC	<i>Kappos 2010</i> [52]	3,91%	3,91%

Rysunek 36.

Krzywe dożycia dla braku wystąpienia działań niepożądanych powodujących wyłączenie z leczenia z wykorzystaniem technologii wnioskowanej oraz komparatorów.



9.1.5. Prawdopodobieństwo wystąpienia SPSM

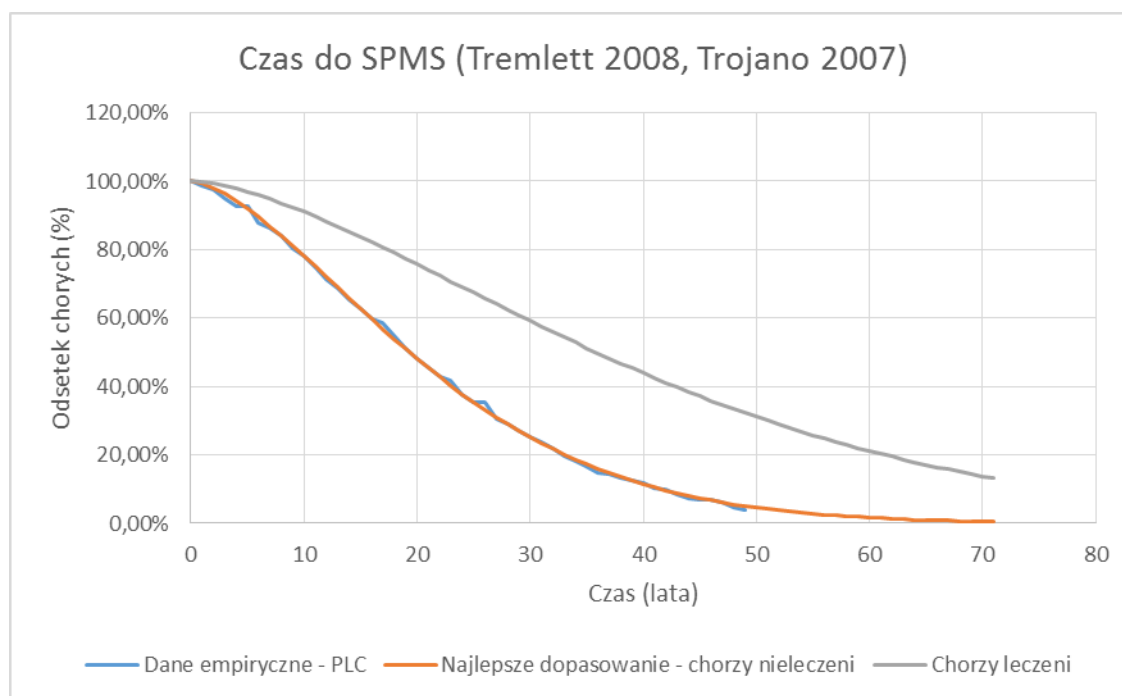
Czas do rozwinięcia się u chorych postaci wtórnie postępującej został określony za pomocą dopasowania rozkładu parametrycznego do czasu do progresji do SPMS na podstawie badania *Tremlett 2008* [97]. W badaniu tym dostępna była krzywa czasu do progresji do SPMS dla chorych z naturalnym przebiegiem choroby. Przyjęto, iż dane te będą opisywały chorych bez aktywnej terapii, natomiast w celu oszacowania czasu do progresji do SMPS dla chorych aktywnie leczonych wykorzystano wyniki porównania chorych leczonych aktywnie względem nieleczonych aktywnie, w postaci HR, na podstawie badania *Trojano 2007* [98].

Dane empiryczne pochodzące z badania *Tremlett 2008* odczytano z wykresu za pomocą programu *Engauge Digitizer 4.1*. Użycie funkcji parametrycznej wymagało oszacowania

nieznanych parametrów tej funkcji. Parametry poszczególnych rozkładów dobierano minimalizując błąd dopasowania odchylenia standardowego składnika resztowego, czyli pierwiastka ze średniej arytmetycznej kwadratów błędów dopasowania krzywej teoretycznej do krzywej empirycznej w każdym dostępnym punkcie. Błędy dopasowania funkcji do danych empirycznych minimalizowano za pomocą programu Solver (dostępnego w MS Excel 2013). Do rozważanych funkcji parametrycznych wykorzystano m. in. rozkłady: Weibulla, Gompertza oraz Wykładniczy. Rozkłady te należą do rozkładów o proporcjonalnym hazardzie w związku z czym dysponując wynikami porównania leczonych aktywnie względem nieleczonych aktywnie (w postaci HR dla czasu do SPMS równego 0,38 na podstawie badania *Trojano 2007*) możliwe jest odtworzenie rozkładu czasu do SPMS dla aktywnego leczenia (bez posiadania danych Kaplana-Meiera dla chorych aktywnie leczonych). Użycie funkcji parametrycznych wymaga oszacowania nieznanych parametrów tych funkcji. Najlepsze dopasowanie do danych empirycznych u chorych nie leczonych aktywnie (na podstawie badania *Tremlett 2008*) uzyskano dla rozkładu Weibulla – wartości błędów dopasowania poszczególnych funkcji parametrycznych wskazano w tabeli poniżej (Tabela 89). Dopasowaną funkcję parametryczną czasu do progresji do SPMS, do danych empirycznych przedstawiono na poniższym wykresie (przedstawiono również odtworzoną funkcję parametryczną dla chorych leczonych aktywnie).

Rysunek 37.

Dane empiryczne oraz dopasowana funkcja parametryczna modelująca czas do SPMS



Dopasowana dla czasu do SPMS funkcja parametryczna (Weibulla) wyraża się następującym wzorem:

$$S(t) = e^{-(Parametr\ 1 * t)^{Parametr\ 2}},$$

gdzie *Parametr 1* oznacza parametr skali, a *Parametr 2* – parametr kształtu. Oszacowania parametrów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 88.
Wartości parametrów funkcji Weibulla, modelującej czas do SPMS

	Parametr	PLC
Oszacowania parametrów funkcji czasu do SPMS	Parametr 1	0,0409
	Parametr 2	1,5671

Tabela 89.
Wartości parametrów funkcji dopasowania, modelującej czas do SPMS

Rozkład	Błąd dopasowania	Parametr 1	Parametr 2
Wykładniczy	0,0760	0,0412	n/a
Weibulla	0,0076	0,0409	1,5671
Log-logistyczny	0,0301	0,0010	2,3627
Log-normalny	0,0298	2,9151	0,7058
Gompertza	0,0163	0,0224	0,0416
Gamma	0,0142	2,1458	10,4256

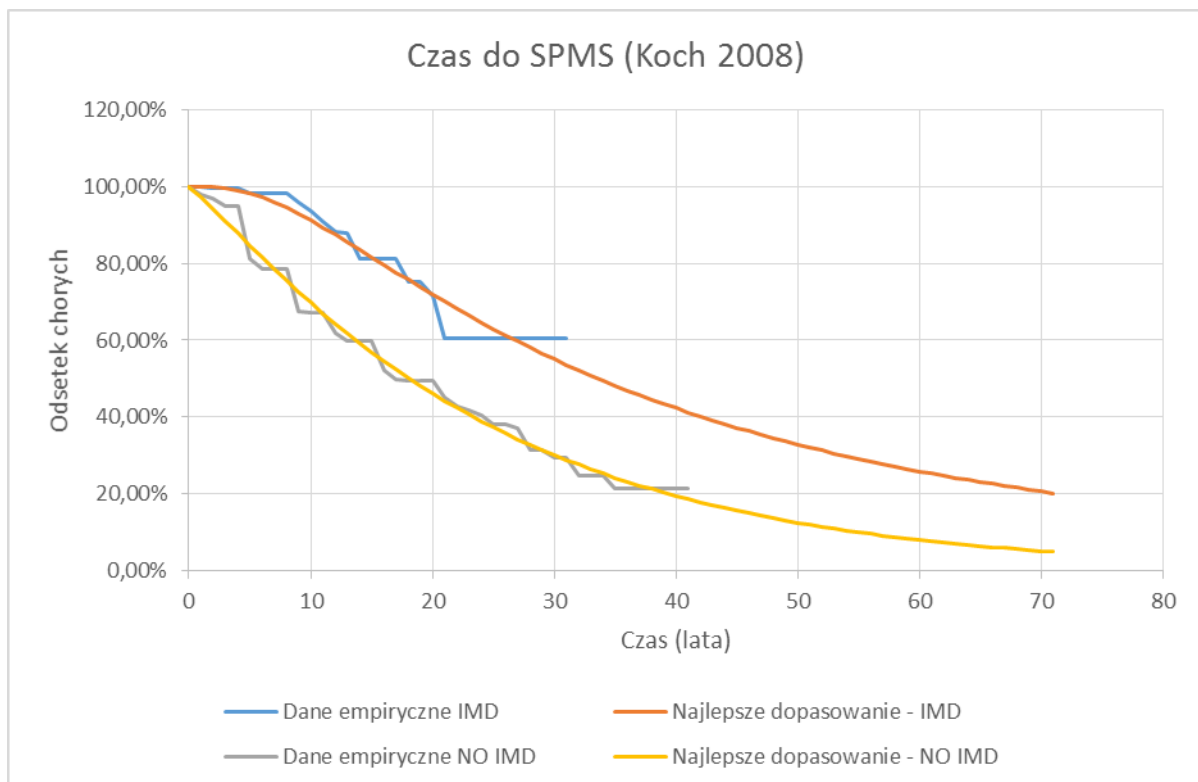
W analizie wrażliwości alternatywnie czas do rozwinięcia się u chorych postaci wtórnie postępującej został określony za pomocą dopasowania rozkładu parametrycznego do czasu do progresji do SPMS na podstawie badania *Koch 2008* [55]. W badaniu tym dostępna była krzywa czasu do progresji do SPMS dla chorych stosujących leki IMD (ang. *immunomodulatory drugs*) oraz chorych niestosujących leków (NO IMD).

Dane empiryczne pochodzące z badania *Koch 2008* odczytano z wykresu za pomocą programu *Engauge Digitizer 4.1*. Użycie funkcji parametrycznej wymagało oszacowania nieznanymi parametrów tej funkcji. Parametry poszczególnych rozkładów dobierano minimalizując błąd dopasowania odchylenia standardowego składnika resztowego, czyli pierwiastka ze średniej arytmetycznej kwadratów błędów dopasowania krzywej teoretycznej do krzywej empirycznej w każdym dostępnym punkcie. Błędy dopasowania funkcji do danych

empirycznych minimalizowano za pomocą programu Solver (dostępnego w MS Excel 2013). Do rozważanych funkcji parametrycznych wykorzystano m. in. rozkłady: Weibulla, Log logistyczny, Log normalny, Gompertza, Gamma oraz Wykładniczy. Użycie funkcji parametrycznych wymaga oszacowania nieznanymi parametrów tych funkcji. Najlepsze dopasowanie do danych empirycznych u chorych nie leczonych aktywnie (NO IMD) uzyskano dla rozkładu Gamma, natomiast dla chorych leczonych dla rozkładu Log normalnego – wartości błędów dopasowania poszczególnych funkcji parametrycznych wskazano poniżej. Dopasowane funkcje parametryczne czasu do progresji do SPMS, do danych empirycznych przedstawiono na poniższym wykresie.

Rysunek 38.

Dane empiryczne oraz dopasowana funkcja parametryczna modelująca czas do SPMS



W tabelach poniżej zestawiono parametry dopasowywanych funkcji modelujących czas do SPMS dla chorych stosujących IMD oraz niestosujących IMD.

Tabela 90.

Wartości parametrów funkcji dopasowania, modelującej czas do SPMS dla chorych aktywnie leczonych

Rozkład	Błąd dopasowania	Parametr 1	Parametr 2
Wykładniczy	0,0605	0,0165	n/a
Weibulla	0,0410	0,0245	1,6097
Log-logistyczny	0,0377	0,0013	1,9023
Log-normalny	0,0353	3,5148	0,8947
Gompertza	0,0475	0,0094	0,0457
Gamma	0,0391	2,0128	19,2994
Najmniejszy błąd	0,0353	n/d	n/d
Wybrana funkcja	Log-normalny		

Tabela 91.

Wartości parametrów funkcji dopasowania, modelującej czas do SPMS dla chorych nie leczonych aktywnie

Rozkład	Błąd dopasowania	alfa	beta
Wykładniczy	0,0285	0,0390	n/a
Weibulla	0,0247	0,0394	1,0946
Log-logistyczny	0,0272	0,0131	1,5204
Log-normalny	0,0271	2,8462	1,0810
Gompertza	0,0255	0,0351	0,0082
Gamma	0,0244	1,1560	21,4034
Najmniejszy błąd	0,0244	n/d	n/d
Wybrana funkcja	Gamma		

9.1.6. Prawdopodobieństwo PML

Na podstawie publikacji *Butzkueven 2016* [9] w analizie uwzględniono, że u pacjentów stosujących natalizumab występuje ryzyko postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML – ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*), na poziomie 0,4% rocznie.

W opracowaniach przedmiotowych uznaje się, że ryzyko występowania PML wzrasta w po dwóch latach leczenia. W badaniu STRATA, w którym mediana czasu stosowania natalizumabu w baseline wynosiła 32 miesiące odsetek chorych z PML wyniósł 1,12% [71]. W publikacji *Plavina 2014* [75] podano, że zapadalność na PML wynosiła od 0,1 do 1 na 1000 pacjentów stosujących natalizumab do 24 miesięcy, natomiast po 24 miesiącach wynosiła od 0,3 do 8,5 na 1000 pacjentów w zależności od wskaźnika przeciwciał JCV. W

analizie w celu uproszczenia modelowania (brano pod uwagę, że odsetek chorych z PML będzie bardzo mały) uwzględniono wartość odzwierciedlającą przeciętne ryzyko PML i nie modelowano jego zmiany w czasie. Jest to podejście konserwatywne.

Przeżywalność w początkowym okresie PML jest niska, w ciągu pierwszych kilku miesięcy po diagnozie umiera ok. 30%-50% chorych [74]. W populacji zakażonych wirusem HIV z PML w ciągu pierwszego roku umiera ok. 53,6% chorych, jednak rokowania w kolejnych latach są lepsze - w badaniu *Shah 2017* wszyscy pacjenci, którzy przeżyli pierwszy rok pozostali przy życiu do końca obserwacji [86]. W analizie uwzględniono, że 40% pacjentów z PML umiera w trakcie pierwszego roku choroby a w kolejnych latach śmiertelność jest zgodna z prawdopodobieństwem zgonu w populacji chorych na SM opisanym w rozdziale 9.1.7.

Do założeń dotyczących PML odniesiono się w walidacji (patrz rozdział 7.3).

9.1.7. Prawdopodobieństwo zgonu

Dalsze trwanie życia oszacowano na podstawie prawdopodobieństwa zgonu w populacji generalnej z *Bazy Demografia* [89] Głównego Urzędu Statystycznego oraz standaryzowanego współczynnika umieralności (SMR²³) z publikacji *Scalfari 2013* [84]. W publikacji *Scalfari 2013* przedstawiono SMR z 7 badań dotyczących stwardnienia rozsianego. SMR znajdował się w przedziale od 1,3 do 2,89 (przeciętnie 2,54). W analizie podstawowej uwzględniono średni SMR natomiast w analizie wrażliwości testowano wartości skrajne.

Na podstawie publikacji *Prosperini 2016* [79] oszacowano przeciętny wiek pacjentów w momencie wystąpienia pierwszych objawów choroby oraz długość trwania choroby w momencie rozpoczęcia leczenia w modelu. Dane wykorzystane do obliczeń przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 92.
Wiek początkowy chorych w analizie

²³ Ang. *standardized mortality ratio*

Populacja	N	Wiek w baseline	Czas od pierwszych objawów	Wiek w czasie wystąpienia pierwszych objawów
SOT	150	37,5	8,6	28,9
SOT	202	38,7	9,3	29,4
SOT	215	34,1	7,5	26,6
RES	93	29	1,8	27,2
RES	63	23	2,6	20,4
RES	60	28	3,2	24,8

W analizie przyjęto, że objawy choroby występują u osób w wieku 27,2 lat natomiast czas do rozpoczęcia leczenia wynosi:

- ⊗ w populacji SOT RRSM: 8,4 lat,
- ⊗ w populacji RES RRSM: 2,4 lat.

Powyższe wyniki oszacowano jako średnią ważoną liczbą pacjentów w badaniu Prosperini 2016.

9.2. Wybrane dane refundacyjne NFZ

Tabela 93.

Liczba opakowań leku Gilenya® (fingolimod) refundowanych przez NFZ w latach 2013-2016 (spośród dostępnych danych) w ujęciu miesięcznym

Rok	Stycz.	Luty	Marz.	Kwie.	Maj	Czer.	Lip.	Sier.	Wrze.	Paźd.	Lis.t	Grud.
2013	0	0	0	7	24	342	691	1076	1523	1981	2444	2992
2014	163	339	538	807	1012	1090	1218	1801	1882	2279	2831	3397
2015	109	426	831	1286	1713	2167	2608	3004	3411	4005	4409	5265
2016	418	820	1339	1800	2348	3053	3664	4363	4924	5587	6303	7000

Tabela 94.

Liczba opakowań leku Tysabri® (natalizumab) refundowanych przez NFZ w latach 2013-2016 (spośród dostępnych danych) w ujęciu miesięcznym

Rok	Stycz.	Luty	Marz.	Kwie.	Maj	Czer.	Lip.	Sier.	Wrze.	Paźd.	Lis.t	Grud.
2013	0	0	0	0	0	0	1	6	21	73	144	246
2014	88	169	238	381	477	621	782	974	1167	1341	1521	1796
2015	166	338	509	670	918	1126	1290	1505	1746	2047	2308	2689
2016	223	441	712	938	1177	1510	1763	2140	2441	2815	3222	3594

9.3. Informator o umowach NFZ

Tabela 95.

Liczba kontraktu dla świadczenia Program lekowy – leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego

Lp	szpital	Rok				
		2013	2014	2015	2016	2017
1	WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY W LEGNICY	0	0	0	0	6
2	4 WOJSKOWY SZPITAL KLINICZNY Z POLIKLINIKĄ SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ WE WROCŁAWIU	0	0	0	1	6
3	SPECJALISTYCZNY SZPITAL IM. DRA ALFREDA SOKOŁOWSKIEGO	0	0	0	0	6
4	UNIwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu	602	1779	2417	2627	1767
5	DOLNOŚLĄSKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. T. MARCINIAKA - CENTRUM MEDYCZYNY RATUNKOWEJ	311	1006	1309	1014	697
6	REGIONALNY SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. DR WŁADYSŁAWA BIEGAŃSKIEGO W GRUDZIĄDZU	0	0	0	0	42
7	SZPITAL UNIwersytecki nr 1 im. dr. Antoniego Jurasza w Bydgoszczy	0	0	0	0	42
8	SPZOZ 10 WOJSKOWY SZPITAL KLINICZNY Z POLIKLINIKĄ	143	530	719	3116	468
9	SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL KLINICZNY NR 4 W LUBLINIE	261,98	1312,73	2102,97	1365	1626
10	WOJEWÓDZKIE WIELOSPECJALISTYCZNE CENTRUM ONKOLOGII I TRAUMATOLOGII IM. M. KOPERNIKA W ŁODZI	546	1326	2100	1365	650
11	SP ZOZ UNIwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej UM w Łodzi - Centralny Szpital Weteranów	357	2352	3895	2646	1120
12	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ UNIwersytecki Szpital Kliniczny nr 1 im. Norberta Barlickiego Uniwersytetu Medycznego	0	614	926	5685	2785
13	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ SZPITAL UNIwersytecki w Krakowie	0	614	926	1465	737
14	SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. LUDWIKA RYDYGIERA W KRAKOWIE SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	206	1194	2069	2750	1384
15	SZPITAL WOJEWÓDZKI IM. SW. ŁUKASZA SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ W TARNOWIE	8	12	12	33	18
16	SZPITAL BIELAŃSKI IM. KS. JERZEGO POPIEŁUSZKI SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ	0	0	0	11	75

Lp	szpital	Rok				
		2013	2014	2015	2016	2017
17	WOJSKOWY INSTYTUT MEDYCZNY	987	3399	3889,32	5637,46	3522
18	INSTYTUT PSYCHIATRII I NEUROLOGII	236	1015	1334	2241	1071
19	MAZOWIECKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	0	345	864	798	336
20	RADOMSKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM.DR TYTUSA CHAŁUBIŃSKIEGO	0	0	0	44	78
21	MAZOWIECKI SZPITAL WOJEWÓDZKI W SIEDLCACH SP. Z O.O.	0	0	0	9	78
22	CENTRALNY SZPITAL KLINICZNY MSW I A W WARSZAWIE	278,52	1010	1302,16	1449,36	772
23	SAMODZIELNY PUBLICZNY CENTRALNY SZPITAL KLINICZNY	653	2249	3095	3018	1164
24	WOJEWÓDZKI SPECJALISTYCZNY ZESPÓŁ NEUROPSYCHIATRYCZNY IM. ŚW. JADWIGI	188	454	572	1377	626
25	WOJEWÓDZKI SZPITAL PODKARPACKI IM. JANA PAWŁA II W KROŚNIE	2	105	246	640	231
26	KLINICZNY SZPITAL WOJEWÓDZKI NR 2 IM. ŚW. JADWIGI KRÓLOWEJ W RZESZOWIE	54	554	1275	1754	649
27	UNIWERSYTECKI SZPITAL KLINICZNY W BIAŁYMSTOKU	39	263	390	508	255
28	UNIWERSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE	338	598	773	639	395
29	SZPITAL IM. MIKOŁAJA KOPERNIKA	600	572	845	521	449
30	SZPITAL SPECJALISTYCZNY NR 1 W BYTOMIU	106	776	1201	1699	833
31	UNIWERSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE IM. PROF. K. GIBIŃSKIEGO ŚLĄSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO W KATOWICACH	0	0	0	985	426
32	SP SZPITAL KLINICZNY NR 7 ŚLĄSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO W KATOWICACH GÓRNOŚLĄSKIE CENTRUM MEDYCZNE IM. PROF. LESZKA GIECA	91	988	2245	2744	1395
33	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY NR 3 W RYBNIKU	0	143	296	476	220
34	SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL KLINICZNY NR 1 IM PROF. STANISŁAWA SZYSZKO SUM W KATOWICACH	236	1615	2029	2175	1177
35	WOJEWÓDZKI SZPITAL ZESPOLONY W KIELCACH	56	229	665	711	329
36	SZPITAL SPECJALISTYCZNY DUCHA ŚWIĘTEGO W SANDOMIERZU	47	390	620	824	359
37	ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ W KOŃSKICH	0	90	510	1446	630
38	WOJEWÓDZKI SZPITAL ZESPOLONY W ELBLĄGU	0	0	0	0	50
39	WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY W OLSZTYNIE	0	245	936,99	27	822
40	SZPITAL KLINICZNY IM. HELIODORA ŚWIĘCICKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU	78	756	967	2138	995

Lp	szpital	Rok				
		2013	2014	2015	2016	2017
41	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ MINISTERSTWA SPRAW WEWNĘTRZNYCH I ADMINISTRACJI W POZNANIU IM. PROF.LUDWIKA BIERKOWSKIEGO	382	1847	2320	3359	1920
42	WIELOSPECJALISTYCZNY SZPITAL MIEJSKI IM.JÓZEFA STRUSIA Z ZAKŁADEM OPIEKUŃCZO-LECZNICZYM. SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ Z SIEDZIBĄ W POZNANIU PRZY UL. SZWAJCARSKIEJ 3	0	0	0	0	56
43	SZPITAL SPECJALISTYCZNY W PILE IM. STANISŁAWA STASZICA	0	0	0	131	29
44	SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL KLINICZNY NR 1 IM. PROF.TADEUSZA SOKOŁOWSKIEGO PUM	0	90	937	1323	513
45	SAMODZIELNY PUBLICZNY WOJEWÓDZKI SZPITAL ZESPOLONY	230	670	981	1195	555
46	WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY W RADOMIU	176	0	0	0	0
*	SUMA KONTRAKTÓW W ROKU	7213	29143	44769	59947	31364
	Liczba świadczeniodawców w roku z kontraktem w <i>Informatorze o Umowach</i>	31	34	34	44	45
	Liczba świadczeniodawców z kontraktem o sumie kontraktu większej od 0	27	33	33	39	45

9.4. Sprawozdania z działalności NFZ

Tabela 96.

Dane ze sprawozdań z Działalności NFZ na IV kwartał dla świadczenia: 03.0000.346.02 Program lekowy – leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego

Rok	nazwa	liczba wykonanych świadczeń w poszczególnych zakresach	liczba osób	suma
2016	FINGOLIMODUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	n.d.	634	991
	NATALIZUMABUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	n.d.	357	http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-42017iii,6410.html
2015	PORADNIA NEUROLOGICZNA	2 667,36	237,00	884,00
	ODDZIAŁ NEUROLOGICZNY	7 788,63	647,00	http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-72016iii,6383.html
2014	PORADNIA NEUROLOGICZNA	1 833,65	214,00	659,00
	ODDZIAŁ NEUROLOGICZNY	5 141,01	445,00	http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-42015ii,6343.html
2013	PORADNIA NEUROLOGICZNA	599,75	73	316
	ODDZIAŁ NEUROLOGICZNY	1248,19	243	http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-52014ii,6041.html

Tabela 97.

Dane ze sprawozdań z Działalności NFZ na II kwartał dla świadczenia: 03.0000.346.02 Program lekowy – leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego

Rok	nazwa	liczba wykonanych świadczeń w poszczególnych zakresach	liczba osób	suma
-----	-------	--	-------------	------

Rok	nazwa	liczba wykonanych świadczeń w poszczególnych zakresach	liczba osób	suma
2015	ODDZIAŁ NEUROLOGICZNY	311,5	54	692
	PORADNIA NEUROLOGICZNA	722 504,52	186	
	ODDZIAŁ NEUROLOGICZNY	260 774,98	391	
	ODDZIAŁ NEUROLOGICZNY	1 283,99	61	http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-132015iii,6359.html
2016	HOSPITALIZACJA ZWIĄZANA Z WYKONANIEM PROGRAMU	162,00	93	n.d.
	HOSPITALIZACJA W TRYBIE JEDNODNIOWYM ZWIĄZANA Z WYKONANIEM PROGRAMU	1 307,00	373	
	PRZYJĘCIE PACJENTA W TRYBIE AMBULATORYJNYM ZWIĄZANE Z WYKONANIEM PROGRAMU	2 370,00	619	
	DIAGNOSTYKA W PROGRAMIE LECZENIA STWARDNIENIA ROZSIANEGO PO NIEPOWODZENIU TERAPII LEKAMI PIERWSZEGO RZUTU LUB SZYBKO ROZWIJAJĄCEJ SIĘ CIĘŻKIEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO	220,46	628	http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-232016iii,6399.html

9.5. Dane udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia

Tabela 98.
Liczba pacjentów leczonych w programach lekowych B.29 i B.46.

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

Tabela 99.
Liczba pacjentów leczonych natalizumabem w zależności od wskazania.

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

9.6. Uzasadnienie kwalifikacji technologii wnioskowanej do istniejącej grupy limitowej

Na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [69] aktualnego na dzień składania wniosku refundacyjnego ustalono, że lek Gilenya® jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej 1105.0 Fingolimod w postaci kapsułek twardych 0,5 mg. W związku z powyższym przyjęto, że w przypadku rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla leku Gilenya® pozostanie on refundowany w ramach istniejącej już grupy limitowej 1105.0.

Lek jest już refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej, w związku z czym nie istnieje potrzeba tworzenia nowej grupy limitowej. Objęcie refundacją FIN w ramach Programu lekowego może nastąpić w drodze refundacji w ramach obecnej grupy limitowej 1105. Fingolimod.

9.7. Kryteria włączenia i wykluczenia chorych w programie lekowym leczenia stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)

Obecnym program lekowy	Projekt programu
	<p>7. następujące kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.1. Wiek od 18 roku życia; 1.2. Rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego (RRMS) - oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda (2010), włącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po kontraście, w którym w okresie kwalifikacji w obrazie T-2 zależnym stwierdzono obecność co najmniej 9 zmian lub obecność co najmniej 1 zmiany po wzmocnieniu gadolinem oraz spełnianie kryteriów określonych w pkt. 1.3 albo pkt. 1.4.; 1.3. Pacjenci, u których stwierdza się brak odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia interferonem beta, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu lub peginterferonem beta 1a w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego, definiowany jako spełnienie obu poniższych warunków: <ol style="list-style-type: none"> 1. liczba i ciężkość rzutów: <ol style="list-style-type: none"> 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: <ol style="list-style-type: none"> a. więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+), b. więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2. 1.4. Szybko rozwijająca się, ciężka postać choroby rozpoznawana kiedy zostaną spełnione oba poniższe parametry: <ol style="list-style-type: none"> a. co najmniej dwa rzuty

Obecnym program lekowy	Projekt programu
	<p>wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność (w czasie rzutu wzrost EDSS o minimum 2 pkt)</p> <p>b. zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • - więcej niż jedna nowa zmiana GD(+) lub • - więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian); <p>1.1. 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.</p> <p>1.2. Do programu włączani są, bez konieczności ponownej kwalifikacji, pacjenci zakwalifikowani do leczenia poza granicami Polski.</p> <p>2. warunki włączenia do programu bez konieczności ponownej kwalifikacji</p> <p>2.1. 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.</p> <p>2.2. Do programu włączani są, bez konieczności ponownej kwalifikacji, pacjenci zakwalifikowani do leczenia poza granicami Polski.</p> <p>3. bezwzględne do stosowania fingolimodu: Przeciwwskazaniem do leczenia fingolimodem jest spełnienie co najmniej jednego z niżej wymienionych kryteriów: Nie zaleca się stosowania fingolimodu:</p>

9.8. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Tabela 100.

Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	n/d
1.1.	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	TAK, rozdział 2.5.
1.2.	docelowej, wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 2.7.
1.3.	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	TAK, rozdział 2.5.
1.4.	w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję	TAK, rozdział 2.10.1.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	o objęciu refundacją lub podwyższeniu ceny	
2.	Oszacowanie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.10
2.1.	aktualnych	TAK, rozdział 2.10.2.
2.2.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje	TAK, rozdział 2.10.2.
3.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją lub podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.10.3
3.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.10.3
4.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.10.3
4.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii,	TAK, rozdział 2.10.3
5.	Oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.10.3
5.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.10.3.
6.	Minimalny i maksymalny wariant oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK, rozdział 2.10.3
8.	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 2.9.
9.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 6.
9.1.	wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu	TAK, rozdział 6.
10.	Do analizy dołączono dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji oraz prognoz	TAK
11.	Oszacowań analizy oraz prognoz dokonano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet	TAK
12.	Oszacowań oraz prognoz w analizie dokonano w szczególności na podstawie rocznej liczebności populacji	TAK
12.1.	w analizie wpływu na budżet przedstawiono dodatkowy wariant, w którym oszacowania i prognozy uzyskano w oparciu o inne dane (w przypadku braku wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji)	n/d, obliczenia w analizie przeprowadzono na podstawie oszacowania liczebności populacji

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
13.	<p>Oszacowania analizy oraz prognozy przedstawiono w następujących wariantach</p> <ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
13.1.	<p>Wskazano dowody spełnienia wymagań, o których mowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej) • w art. 15 ust. 2. 15 ust. 3 pkt 2 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej) 	TAK, rozdział 9.4

10. Spis tabel

Tabela 1. Liczba zrefundowanych opakowań leku Gilenya® narastająco od początku roku w latach 2013-2016.....	18
Tabela 2. Liczba chorych stosujących lek Gilenya® w poszczególnych miesiącach w latach 2013-2016.....	18
Tabela 3. Udziały w równowadze rynkowej	26
Tabela 4. Zestawienie kryteriów wykluczenia z programu lekowego.....	29
Tabela 5. Estymowana roczna częstość rzutów po uwzględnieniu braku różnic w skuteczności w ramionach FIN i NAT	34
Tabela 6. Liczba nowozdiagnozowanych chorych na RES RRSM w Polsce.....	43
Tabela 7. Oszacowanie liczby chorych z RES JCV+ RRSM.....	44
Tabela 8. Oszacowanie liczby chorych z RES JCV- RRSM.....	44
Tabela 9. Podsumowanie danych wejściowych do obliczenia populacji RES JCV- i SOT RRSM	45
Tabela 10. Oszacowania parametrów funkcji trendu oraz współczynników determinacji	46
Tabela 11. Prognoza liczby chorych leczonych w programie lekowym B.46. w latach 2018-2022 w scenariuszu istniejącym	48
Tabela 12. Liczba kontraktu i liczba świadczeniodawców w <i>Programie lekowym B.46.</i>	53
Tabela 13. Przeciętna liczba punktów na pacjenta w programie leczenia stwardnienia rozlanego (B.29.).....	56
Tabela 14. Liczba świadczeniodawców spełniających wymogi formalne do programu B.46.	56
Tabela 15. Wskaźnik przepustowości uwzględniony w analizie	59
Tabela 16. Udziały terapii stosowanych w RES JCV+ w scenariuszu istniejącym	60
Tabela 17. Udział fingolimodu w programie lekowym w latach 2013-2016.....	61
Tabela 18. Udziały fingolimodu w rynku oszacowane na podstawie danych udostępnionych przez NFZ	62
Tabela 19. Udziały w równowadze rynkowej	62
Tabela 20. Udziały technologii medycznych stosowanych po wykluczeniu z Programu lekowego B.46. z powodu przekroczenia ograniczenia czasu terapii do 5 lat	64
Tabela 21. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	65
Tabela 22. Dawkowanie leków dostępnych w programie B.29.....	66
Tabela 23. Charakterystyka wybranych terapii lekowych wchodzących w skład BSC.....	70
Tabela 24. Charakterystyka kosztowa Gilenya®	76
Tabela 25. Charakterystyka kosztowa Tysabri®	76


Tabela 26. Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN).....	78
Tabela 27. Udział poszczególnych prezentacji leków, brany pod uwagę w analizie (PLN)....	80
Tabela 28. Ceny leków uwzględnione w analizie na podstawie danych refundacyjnych NFZ (PLN).....	80
Tabela 29. Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)	82
Tabela 30. Ceny uwzględnionych prezentacji leków stosowanych w ramach BSC i ich udział w całości wartości refundacji danej substancji.....	84
Tabela 31. Koszt BSC	88
Tabela 32. Koszt leczenia MIT	88
Tabela 33. Koszty podania i przepisania leków uwzględnione w analizie podstawowej	89
Tabela 34. Koszty podania i przepisania leków uwzględnione w analizie wrażliwości	90
Tabela 35. Wartość ryczałtu za diagnostykę i monitorowania w programach lekowych, oraz koszt odpowiadający wartości ryczałtu	92
Tabela 36. Koszty monitorowania terapii uwzględnionych w analizie.....	92
Tabela 37. Leczenie rzutu choroby.....	93
Tabela 38. Roczny koszt leczenia rzutów choroby (PLN)	93
Tabela 39. Koszt jednostek rozliczeniowych (punktów i osobodni) na podstawie Informatora o umowach.....	94
Tabela 40. Stopień wykorzystania poszczególnych świadczeń i zasobów medycznych przez pacjentów w uwzględnionych w modelu wskazaniach – uśrednione wartości na podstawie odpowiedzi podanych przez ekspertów	95
Tabela 41. Roczny koszt wykorzystania sprzętu medycznego.....	96
Tabela 42. Koszt sprzętu medycznego.....	97
Tabela 43. Koszt uwzględnionych świadczeń fizjoterapii.....	98
Tabela 44. Koszt fizjoterapii	99
Tabela 45. Średnie wartości długości i intensywności cykli terapeutycznych oraz udział pacjentów korzystających z danej formy psychoterapii w uwzględnionych źródłach; oszacowana na ich podstawie liczba sesji terapeutycznych w skali roku.....	100
Tabela 46. Koszty sesji psychoterapii indywidualnej i grupowej.....	100
Tabela 47. Koszt opieki psychologa	101
Tabela 48. Koszt leczenia uzdrowiskowego stosowanego w uwzględnionych wskazaniach w przeliczeniu na jeden turnus leczniczy	101
Tabela 49. Koszt leczenia uzdrowiskowego	102
Tabela 50. Koszt sprzętu medycznego i rehabilitacji uwzględniony w analizie.....	102

Tabela 51. Koszt PML uwzględniony w analizie	103
Tabela 52. Koszt roczny terapii przed progresją choroby	103
Tabela 53. Przyjęte założenia dotyczące leczenia po progresji choroby	104
Tabela 54. Koszt roczny leczenia po progresji choroby	105
Tabela 55. Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet.....	106
Tabela 56. Wielkość populacji wyznaczona na podstawie modelu Markova	109
Tabela 57. Oszacowanie wydatków budżetowych na bieżący rok	111
Tabela 58. [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	112
Tabela 59. [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	114
Tabela 60. [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	116
Tabela 61. [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	118
Tabela 62. Udziały technologii po progresji	122
Tabela 63. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych	126
Tabela 64. [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	129
Tabela 65. [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	133
Tabela 66. [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	137
Tabela 67. [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	142
Tabela 68. Zestawienie uwzględnionych scenariuszy.....	147
Tabela 69. [REDACTED]	149
Tabela 70. Aspekty społeczne i etyczne	157
Tabela 71. Wyniki walidacji wewnętrznej w wariancie minimalnym.....	163
Tabela 72. Wyniki walidacji wewnętrznej w wariancie prawdopodobnym	163
Tabela 73. Wyniki walidacji wewnętrznej w wariancie maksymalnym	164
Tabela 74. Założenia do walidacji PML	168
Tabela 75. Odsetek pacjentów bez PML	168

Tabela 76. Prognozowana liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w <i>Programie lekowym B.46</i> w poszczególnych latach od 2013 do 2022 roku.	169
Tabela 77. Charakterystyka źródeł wykorzystanych do modelowania progresji niesprawności	174
Tabela 78. Parametryczne rozkłady prawdopodobieństwa	175
Tabela 79. Oszacowania parametrów funkcji czasu wolnego od progresji niesprawności w populacji RES RRSM	179
Tabela 80. Oszacowania parametrów funkcji czasu wolnego od progresji niesprawności w populacji SOT RRSM	182
Tabela 81. Oszacowania parametrów funkcji czasu wolnego od progresji niesprawności w populacji SOT RRSM i RES RRSM.....	184
Tabela 82. Roczna częstość rzutów technologii medycznych uwzględnionych w analizie ..	185
Tabela 83. Oszacowania parametrów modelu rocznej częstości rzutów.....	188
Tabela 84. Różnica częstości rzutów w RES RRSM i RRSM ogółem.....	189
Tabela 85. Roczna częstość rzutów w populacji RES i SOT RRSM	189
Tabela 86. Oszacowania parametrów funkcji czasu do zmian w obrazach MRI	191
Tabela 87. Oszacowania prawdopodobieństw wystąpienia działań niepożądanych powodujących wyłączenie z leczenia dla technologii wnioskowanej oraz komparatorów.	198
Tabela 88. Wartości parametrów funkcji Weibulla, modelującej czas do SPMS	201
Tabela 89. Wartości parametrów funkcji dopasowania, modelującej czas do SPMS	201
Tabela 90. Wartości parametrów funkcji dopasowania, modelującej czas do SPMS dla chorych aktywnie leczonych	202
Tabela 91. Wartości parametrów funkcji dopasowania, modelującej czas do SPMS dla chorych nie leczonych aktywnie	203
Tabela 92. Wiek początkowy chorych w analizie	204
Tabela 93. Liczba opakowań leku Gilenya [®] (fingolimod) refundowanych przez NFZ w latach 2013-2016 (spośród dostępnych danych) w ujęciu miesięcznym	205
Tabela 94. Liczba opakowań leku Tysabri [®] (natalizumab) refundowanych przez NFZ w latach 2013-2016 (spośród dostępnych danych) w ujęciu miesięcznym	205
Tabela 95. Liczba kontraktu dla świadczenia Program lekowy – leczenie stwardnienia rozсіяnego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozсіяnego	206
Tabela 96. Dane ze sprawozdań z Działalności NFZ na IV kwartał dla świadczenia: 03.0000.346.02 Program lekowy – leczenie stwardnienia rozсіяnego po	

niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozсіяnego	209
Tabela 97. Dane ze sprawozdań z Działalności NFZ na II kwartał dla świadczenia: 03.0000.346.02 Program lekowy – leczenie stwardnienia rozсіяnego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozсіяnego	209
Tabela 98. Liczba pacjentów leczonych w programach lekowych B.29 i B.46.	211
Tabela 99. Liczba pacjentów leczonych natalizumabem w zależności od wskazania.	211
Tabela 100. Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	213

11. Spis rysunków

	15
Rysunek 2. Struktura populacji docelowej	21
Rysunek 3. Struktura modelu Markova	27
Rysunek 4. Czas przeżycia całkowitego	29
Rysunek 5. Czas do progresji do SPSM w populacji RES RRSM	32
Rysunek 6. Czas do progresji do SPSM w populacji SOT RRSM	32
Rysunek 7. Czas do dwóch lub więcej rzutów w populacji RES RRSM (brak różnic w skuteczności FIN i NAT)	34
Rysunek 8. Czas do dwóch lub więcej rzutów w populacji SOT RRSM (brak różnic w skuteczności FIN i NAT)	35
Rysunek 9. Czas do progresji niesprawności w populacji RES RRSM (brak różnic w skuteczności FIN i NAT)	36
Rysunek 10. Czas do progresji niesprawności w populacji SOT RRSM (brak różnic w skuteczności FIN i NAT)	36
Rysunek 11. Czas do zmian w obrazach MRI w populacji RES RRSM (brak różnic w skuteczności FIN i NAT)	39
Rysunek 12. Czas do zmian w obrazach MRI w populacji SOT RRSM (brak różnic w skuteczności FIN i NAT)	39
Rysunek 13. Czas do stwierdzenia nieskuteczności leczenia w populacji RES RRSM	40
Rysunek 14. Czas do stwierdzenia nieskuteczności leczenia w populacji SOT RRSM	40

Rysunek 15. Krzywe dożycia dla braku wystąpienia działań niepożądanych powodujących wyłączenie z leczenia z wykorzystaniem technologii wnioskowanej oraz komparatorów.	41
Rysunek 16. Czas do przerwania leczenia w populacji RES RRSM	42
Rysunek 17. Czas do przerwania leczenia w populacji SOT RRSM	42
Rysunek 18. Dane refundacyjne NFZ oraz trend liniowy	46
Rysunek 19. Konsekwencje ograniczenia czasu terapii do 5 lat.	47
Rysunek 20. Łączna liczba pacjentów w programie lekowym w scenariuszu istniejącym	49
Rysunek 21. Przeciętna liczba kontraktu na świadczeniodawcę	54
Rysunek 22. [REDACTED]	152
Rysunek 23. [REDACTED]	153
Rysunek 24. [REDACTED]	153
Rysunek 25. [REDACTED]	154
Rysunek 26. Teoretyczna liczba świadczeniodawców z kontraktem na <i>Program lekowy B.46.</i> w scenariuszu nowym	171
Rysunek 27. Odsetek chorych wolnych od progresji niesprawności w populacji RES RRSM	178
Rysunek 28. Odsetek chorych wolnych od progresji niesprawności w populacji SOT RRSM	181
Rysunek 29. Odsetek chorych wolnych od progresji niesprawności w populacjach RES i SOT RRSM	183
Rysunek 30. Porównanie dopasowanej i empirycznej liczby rzutów	187
Rysunek 31. Czas do wystąpienia dwóch lub więcej rzutów w populacji SOT RRSM	190
Rysunek 32. Czas do wystąpienia dwóch lub więcej rzutów w populacji RES RRSM	190
Rysunek 33. Odsetek chorych wolnych zmian w obrazach MRI w populacji RES i SOT	192
Rysunek 34. Funkcja dożycia dla braku wystąpienia działań niepożądanych powodujących wyłączenie z leczenia fingolimodem	195
Rysunek 35. Krzywa dożycia dla braku wystąpienia działań niepożądanych powodujących wyłączenie z leczenia fingolimodem – 2 wersje krzywej	196

Rysunek 36. Krzywe dożycia dla braku wystąpienia działań niepożądanych powodujących wyłączenie z leczenia z wykorzystaniem technologii wnioskowanej oraz komparatorów.	199
Rysunek 37. Dane empiryczne oraz dopasowana funkcja parametryczna modelująca czas do SPMS.....	200
Rysunek 38. Dane empiryczne oraz dopasowana funkcja parametryczna modelująca czas do SPMS.....	202

12. Bibliografia

1. "Stwardnienie rozsiane - zarządzanie chorobą. Propozycje rozwiązań problemów", praca zbiorowa pod red. dr Małgorzaty Gałązki-Sobotki, Warszawa 2016, Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelni Łazarskiego
 2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Lemtrada (alemtuzumab) we wskazaniu: 1-sza linia leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym*, Analiza weryfikacyjna nr. AOTM-OT-4351-9/2015
 3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Tecfidera (fumaran dimetylu) we wskazaniu: Leczenie stwardnienia rozlanego u dorosłych pacjentów w ramach programu lekowego*, Analiza weryfikacyjna nr. AOTM-OT-4351-30/2014
 4. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją leku Tysabri® (natalizumab) we wskazaniu: Lek stosowany w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10 G35)”*, Analiza weryfikacyjna nr. OT.4351.10.2016
 5. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment)*, Warszawa 2016
 6. Allen F., Montgomery S., Maruszczak M., i in., *Convergence yet continued complexity: a systematic review and critique of health economic models of relapsing-remitting multiple sclerosis in the United Kingdom*, Value in Health 2015, 18(6), 925-938
 7. Barron A., *Policy proposals to improve access to multiple sclerosis treatments in Europe, key findings and conclusions*, Charles River Associate, Warszawa 26 kwietnia 2016, <http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/8.-anthony-barron.pdf> (dostęp online 23.02.2017)
 8. Brola W., *Rejestr chorych ze stwardnieniem rozlanym*, Warszawa 26 kwietnia 2016 <http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/4.-waldemar-brola.pdf> (dostęp online 09.02.2017)
-

9. Butzkueven H., Kappos L., Pellegrini F., *Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: interim observational programme results*, *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:1190–1197
10. Bornstein M., Miller A., Slagle S. i in., A pilot trial of Cop 1 in exacerbating-relmitting multiple sclerosis, *The New England Journal of Medicine*. 1987 Aug ; 317(7):408-14.
11. Calabrese M., Bernardi V., Atzori M. i in., Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing–remitting multiple sclerosis, *Multiple Sclerosis Journal*. 2012 Apr; 18(4):418-24.
12. Calabresi P., Kieseier B., Arnold D. i in, *Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study*, *Lancet Neurol* 2014, 13 (7): 657-65
13. Charakterystyka produktu leczniczego amantadyna (Viregyt® K); http://leki.urpl.gov.pl/files/Viregyt_K_kaps_100mg.pdf (data dostępu 2016.12.13)
14. Charakterystyka produktu leczniczego amitryptylina (Amitriptylinum VP®); http://leki.urpl.gov.pl/files/AmitriptylinumVP_tablpowl_25mg.pdf (data dostępu 2016.12.13)
15. Charakterystyka produktu leczniczego baklofen (Baclofen Polpharma®); <http://www.polpharma.pl/products/2016/06/spc-baclofen-polpharma-10-mg-25-mg-pl-24052016.pdf> (data dostępu 2016.12.13)
16. Charakterystyka produktu leczniczego desmopresyna (Minirin Melt®); http://leki.urpl.gov.pl/files/29_Minirin_melt_liof_x3.pdf (data dostępu 2016.12.13)
17. Charakterystyka produktu leczniczego fingolimod (Gilenya®); http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf (data dostępu 2016.12.13)
18. Charakterystyka produktu leczniczego fumaran dimetylu (Tecfidera®); http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002601/WC500162069.pdf (data dostępu 2016.12.13)
19. Charakterystyka produktu leczniczego gabapentyna (Gabapentin Teva®); http://leki.urpl.gov.pl/files/GabapentinTeva_kaps_300mg.pdf (data dostępu 2016.12.13)

-
20. Charakterystyka produktu leczniczego interferon beta-1a (Avonex[®]);
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000102/WC500029425.pdf (data dostępu 2016.12.13)
 21. Charakterystyka produktu leczniczego interferon beta-1a (Rebif[®]);
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160722135499/anx_135499_pl.pdf
 22. Charakterystyka produktu leczniczego interferon beta-1b (Betaferon[®]);
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160908135903/anx_135903_pl.pdf
 23. Charakterystyka produktu leczniczego interferon beta-1b (Extavia[®]);
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000933/WC500034701.pdf (data dostępu 2016.12.13)
 24. Charakterystyka produktu leczniczego karbamazepina (Finlepsin[®]);
<http://leki.urpl.gov.pl/files/Finlepsin200retardPRT.pdf> (data dostępu 2016.12.13)
 25. Charakterystyka produktu leczniczego metyloprednizolon (Meprelon[®]);
http://leki.urpl.gov.pl/files/12_Meprelon_250_1000.pdf (data dostępu 2016.12.13)
 26. Charakterystyka produktu leczniczego natalizumab (Tysabri[®]);
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf (data dostępu 2016.12.13)
 27. Charakterystyka produktu leczniczego octan glatirameru (Copaxone[®]); http://www.sanofi-aventis.com.pl/produkty/Nasze%20produkty/Copaxone_20mg_-_charakterystyka_produkту.pdf (data dostępu 2016.12.13)
 28. Charakterystyka produktu leczniczego oksybutynina (Ditropan[®]);
http://leki.urpl.gov.pl/files/18_Ditropan_tabl_5.pdf (data dostępu 2016.12.13)
 29. Charakterystyka produktu leczniczego peginterferon beta-1a (Plegridy[®]);
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002827/WC500170302.pdf (data dostępu 2016.12.13)
-

-
30. Charakterystyka produktu leczniczego pregabalina (Lyrica[®]); http://leki.urpl.gov.pl/files/Lyrica_kaps_wszystkie_cen.pdf (data dostępu 2016.12.13)
 31. Charakterystyka produktu leczniczego sildenafil (Sildenafil Apotex[®]); http://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/sildenafil_apotex_50mg_spc_0.pdf (data dostępu 2016.12.13)
 32. Charakterystyka produktu leczniczego toksyna botulinowa (Dysport[®]); <https://lekomanprod.blob.core.windows.net/product-documents/doc27423/dysport-dokument.pdf> (data dostępu 2016.12.13)
 33. Charakterystyka produktu leczniczego tyzanidyna (Tizanor[®]); <http://leki.urpl.gov.pl/files/Tizanor4mg.pdf> (data dostępu 2016.12.13)
 34. Cohen J., Barkhof F., Comi G. i in., *Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis*, N Engl J Med 2010, 362: 402-415
 35. Confavreaux C., Vukusic S., *The clinical course of multiple sclerosis*, Handbook of Clinical Neurology 2014, 122, 343-369
 36. Crawford J.D., McIvor G.P. (1987) Stress management for multiple sclerosis patients. PsycholReports 61(2):423–429
 37. Dane dostarczone przez Zamawiającego
 38. Dane refundacyjne NFZ
 39. Ebers G.C. i in., *Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group*, Lancet. 1998 Nov 7;352(9139):1498-504.
 40. Foley F.W., Bedell J.R., LaRocca N.G., Scheinberg L.C. (1987) Efficacy of stress inoculation training in coping with multiple sclerosis. J Counsel Clin Psychol 55(6):919–922
 41. Fox R.J., Miller D.H., Phillips J.T. i in., *CONFIRM Study Investigators.. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis*, N Engl J Med. 2012 Sep 20;367(12):1087-97.
 42. Główny Urząd Statystyczny, <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx> (data dostępu: 15.02.2017 r.)
-

-
43. Gold R., Giovannoni G., Phillips J. i in., Efficacy and safety of delayed-release dimethyl fumarate in patients newly diagnosed with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS), *Multiple Sclerosis Journal*. 2015 Jan; 21(1):57-66.
44. Havrdova E., Kappos L., Cohen J. i in., *Clinical and magnetic resonance imaging outcomes in subgroups of patients with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis treated with fingolimod (FTY720): Results from the FREEDOMS and TRANSFORMS phase 3 studies*, Conference: 5th Joint Triennial Congress of the European and Americas Committees for Treatment and Research in Multiple Sclerosis Amsterdam Netherlands 2011, 17 (10 SUPPL. 1): S200 (abstrakt konferencyjny i poster)
45. HTA Consulting, *Natalizumab (Tysabri®) w długoterminowej terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozсіяnego oraz u pacjentów z obecnością przeciwciał anti-JCV*. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/087/AW/087_AW_4_OT_4351_1_0_AE_%20Tysabri_SM_20160520.pdf
46. Hutchinson M., Kappos L., Calabresi P.A. i in., *The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: Subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL*, *Journal of Neurology* 2009, 256 (3):405-415
47. Informator o umowach NFZ <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/>
48. ISPOR Task Force Report: *Budget Impact Analysis – Principles of good practice: report of the ISPOR 2012 budget impact analysis good practice II Task Force*, DRAFT , 29 kwietnia 2013
49. Jacobs L., Cookfair D., Rudick R. i in., Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG), *Annals of Neurology*. 1996 Mar; 39(3):285-94.
50. Johnson K., Brooks B., Cohen J. i in., Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: Results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial, *Neurology*. 1995 Jul; 45(7):1268-76.
51. Kappos L., O'Connor P., Radue E., i in., *Long-term effect of fingolimod in multiple sclerosis, the randomized FREEDOMS extension trial*, *American Academy of Neurology* 2015, 84(15), 1582–1591.
52. Kappos L., Radue E.W., O'Connor P. i in., *A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis*, *N Engl J Med*. 2010 Feb 4;362(5):387-401.
-

-
53. Khan F., Pallant J.F., Brand C., Kilpatrick T.J., Effectiveness of rehabilitation intervention in persons with multiple sclerosis: a randomised controlled trial, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1230–1235. doi:10.1136/jnnp.2007.133777
 54. Kieseier B.C., Arnold D.L., Balcer L.J. i in., *Peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE*, *Mult Scler.* 2015 Jul;21(8):1025-35.
 55. Koch M., Uyttenboogaart M., A van Harten and J De Keyser, *Factor associated with the risk of secondary progression in multiple sclerosis*, *Multiple Sclerosis* 2008; 14: 799-803
 56. Kolejki NFZ <http://kolejki.nfz.gov.pl>
 57. ██████████ *Gilenya[®] (fingolimod) w leczeniu chorych na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego o wysokiej aktywności (w tym szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby) – analiza problemu decyzyjnego*
 58. ██████████ i in., *Gilenya[®] (fingolimod) w leczeniu chorych na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego o wysokiej aktywności (w tym szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby) – analiza kliniczna*
 59. Leray E., Yoannq, J., Le Page E., i in., *Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis*, *Brain* 2010: 133(7); 1900–1913.
 60. Malcomson K.S., Dunwoody L., Lowe-Strong A.S., “Psychosocial interventions in people with multiple sclerosis. A review.”, *J Neurol*, 2007, nr 254, str. 1–13.
 61. Mikol D., Barkhof F., Chang P. i in., Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial, *Lancet Neurology*. 2008 Oct; 7(10):903-14.
 62. Miller D., Fox R., Phillips J. i in., Effects of delayed-release dimethyl fumarate on MRI measures in the phase 3 CONFIRM study, *Neurology*. 2015 Mar; 84(11):1145-52.
 63. Ministerstwo Zdrowia, Narodowy program leczenia chorych ze stwardnieniem rozsianym na lata 2006 – 2008, dostępny http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zalacznik_r_22.pdf
 64. Mohr D.C., Boudewyn A.C., Goodkin D.E., Bostrom A., Epstein L. (2001) Comparative outcomes for individual cognitive behaviour, supportive expressive group psychotherapy and sertraline for the treatment of depression in multiple sclerosis. *JConsult Clin Psychol* 39(6):942–949
 65. Mohr D.C., Goodkin D.E., “Treatment of Depression in Multiple Sclerosis: Review and Meta-analysis. 1999. *Clinical Psychology, Science and Practice* 6(1), pp.
-

-
66. Mohr D.C., Hart S.L., Julian L., Honos-Webb L., Vella L., Tasch E.T. (2005) Telephone administered psychotherapy for depression. *Arch Gen Psychiatry* 62:1007–1014
 67. Mohr D.C., Likosky W., Bertagnolli A., Goodkin D.E., van der Wende J., Dwyer P., Dick L.P. (2000) Telephone administered cognitive behavioural therapy for the treatment of depressive symptoms in multiple sclerosis. *J Counsel Clin Psychol* 68(2):356–361
 68. Narodowy Fundusz Zdrowia, Statystyka JGP, <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Start.aspx>
 69. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2017 r., <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/>
 70. O'Connor P., Filippi M., Arnason B. i in., 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study, *Lancet Neurology*. 2009 Oct; 8(10):889-97.
 71. O'Connor P., Goodman A., Kappos L., *Long-term safety and effectiveness of natalizumab redosin and treatment in the strata MS Study*. *American Academy of Neurology* 2014 83(1):78-86.
 72. Pasek J., Opara J., Pasek T., Manierak-Pasek A., Sieroń A., „Rehabilitacja w stwardnieniu rozсіяnym – wyzwanie współczesnej medycyny”, *Aktualna Neurologia*, 2009, 9 (4), str. 272
 73. Patti F., Pappalardo A., Florio C. i in., *Effects of interferon beta-1a and -1b over time: 6-year results of an observational head-to-head study*, *Acta Neurologica Scandinavica* 2006, 113 (4): 241-7
 74. Pavlovic D., Patera A., Nyberg F., I in., *Progressive multifocal leukoencephalopathy: current treatment options and future perspectives*, *Ther Adv Neurol Disord* 2015, Vol. 8(6) 255 –273
 75. Plavina T., Subramanyam M, Bloomgren G., *Anti-JCV Antibody Levels in Serum or Plasma Further Define Risk of Natalizumab Associated PML*. *Ann Neurol*. 2014 Dec;76(6):802-12
-

-
76. Polman C.H., O'Connor P.W., Havrdova E. i in., *A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis*, New England Journal of Medicine 2006, 354 (9):899-910
77. Polman C.H., O'Connor P.W., Havrdova E. i in., *A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis*, N Engl J Med. 2006 Mar 2;354(9):899-910.
78. Potemkowski A., *Stwardnienie rozsiane w świecie i w Polsce – ocena epidemiologiczna*, Aktualn Neurol 2009, 9 (2), p. 91-97
79. Prosperini L., Sacca F., Cordioli C. i in., *Real-world effectiveness of natalizumab and fingolimod compared with self-injectable drugs in non-responders and in treatment-naïve patients with multiple sclerosis*, Journal of Neurology 2017, 264(2): 284-294
80. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf
81. Ryglewicz D., *Neurologia*, Strona internetowa Ministerstwa Zdrowia, Specjalizacje lekarskie w Polsce, Stan obecny, perspektywy rozwoju w latach 2010-2015, Warszawa 21 czerwca 2011 roku, <http://www.mz.gov.pl/rozwoj-i-inwestycje/nauka/rada-naukowa-przy-ministrze-zdrowia/specjalizacje-lekarskie-w-polsce-stan-obecny-perspektywy-rozwoju-w-latach-2010-2015/> (dostęp online 21.02.2017)
82. Ryglewicz D., *Stwardnienie rozsiane. Diagnostyka i leczenie w Polsce*. Warszawa 26.04.2016, <http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/3.-danuta-ryglewicz.pdf> (dostęp online 31.01.2017)
83. Rzepiński Ł. Wawrzyniak S., Niezgodzińska-Maciejek A., i in., *Macierzyństwo w stwardnieniu rozlanym – fakty i mity*. Aktualn Neurol 2013, 13(1), p. 31-34.
84. Scalfari A., Volker K., Cutter G., *Mortality n patierns with Multiple Sclerosis*, American Academy of Neurology 2013, 81(2), 184-192
85. Schwab N., Schneider-Hohendorf T., Pignolet B., *Therapy with natalizumab is associated with high JCV seroconversion and rising JCV index values*, American Academy of Neurology 2016, 3(1): e195, 1-9.
-

-
86. Shah V, Toshniwal H., Shevkani M., *Clinical profile and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV Infected Indian Patients*, Journal of the Association of Physicians of India 2017, 65: 40-45.
87. Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia na z lat 2013-2016 <http://www.nfz.gov.pl/bip/dzialalnosc-nfz/> (dostęp online 23.03.2017)
88. Stępień A., *Strategia postępowania terapeutycznego. Rola czasu włączenia do terapii i jego wpływ na wyniki leczenia*. Warszawa 26.06.2016, <http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/5.-adam-stepien.pdf> (dostęp online 31.01.2017)
89. Strona internetowa *Baza Demografia*: <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/> (dostęp online 13.02.2017)
90. Strona internetowa *Engauge Digitizer*: <http://markummitchell.github.io/engauge-digitizer/> (dostęp online 13.02.2017)
91. Strona internetowa Medexpress: <http://www.medexpress.pl/co-trzeba-zmienic-w-leczeniu-sm/66375> (dostęp online: 16.03.2017)
92. Strona internetowa *Stwardnienie Rozsiane*: <http://www.stwardnienierozsiane.net/2016/11/16/osrodki-leczenia-sm-polsce/> (dostęp online 14.02.2017)
93. Świadczenia medyczne finansowane przez NFZ dostępne dla chorych na stwardnienie rozsiane (SM) (dokument ze strony Małopolskiego Oddziału Wojewódzkiego NFZ, dawniej dostępny pod adresem <http://beta.nfz-krakow.pl/stronadlapacjenta/txt/index.php?site=art&idd=&ida=73>, obecnie dostępny jedynie na stronach niepowiązanych z NFZ)
94. Tappenden P., Chilcot J., O'Hagan T., *Cost effectiveness of beta interferons and glatiramer acetate in the management of multiple sclerosis. Final report to the National Institute for Clinical Excellence*. University of Sheffield 2001
95. Tesar N., Baumhackl U., Kopp M., Gunther V. (2003) Effects of psychological group therapy in patients with multiple sclerosis. *Acta Scand* 107(6):394–399
96. Paty D., Li D., The IFNB Multiple Sclerosis Study Group, Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis: I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Neurology*. 1993 Apr; 43(4):655-61.
97. Tremlett H., Zhao Y., Devonshire V., *Natural history of secondary-progressive multiple sclerosis*, *Multiple Sclerosis* 2008; 14: 314-324
98. Trojano M, Pellegrini F., Fuiani A., *New Natural History of Interferon-β – Treated Relapsing Multiple Sclerosis*, *Ann Neurol* 2007; 61:300-306
-

-
99. Uchwała nr 23/2016/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 września 2016 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2016 r. <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-232016iii,6399.html>
 100. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696, z poz. zm.)
 101. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. Nr. 210, poz. 2135, z poz. zm.)
 102. Visschedijk M.A., Pfenning L.E., Polman C.H., Ploeg H.K. (2004) Development of a cognitive behavioural group intervention programme for patients with multiple sclerosis: an exploratory study. *Psychol Rep* 95:735–746
 103. Wieczorek M., *Badanie opinii i potrzeb osób chorych na SM w zakresie programów leczenia, raport z badania ilościowego*, Warszawa 15.01.2015 <http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/2.-malina-wieczorek.pdf> (dostęp online 31.01.2016)
 104. Wykaz wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie. Załącznik do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 grudnia 2013 r.
 105. Załącznik nr 1m do zarządzenia Nr 80/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2013 r.
 106. Zarządzenie nr 100/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 21 września 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)
 107. Zarządzenie nr 117/2016/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 1 grudnia 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne
 108. Zarządzenie nr 56/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień
 109. Zarządzenie nr 63/2016/DSM Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju lecznictwo uzdrowiskowe
-

-
110. Zarządzenie nr 71/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)
111. Zarządzenie nr 80/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju rehabilitacja lecznicza oraz Zarządzenia zmieniające z lat późniejszych
-