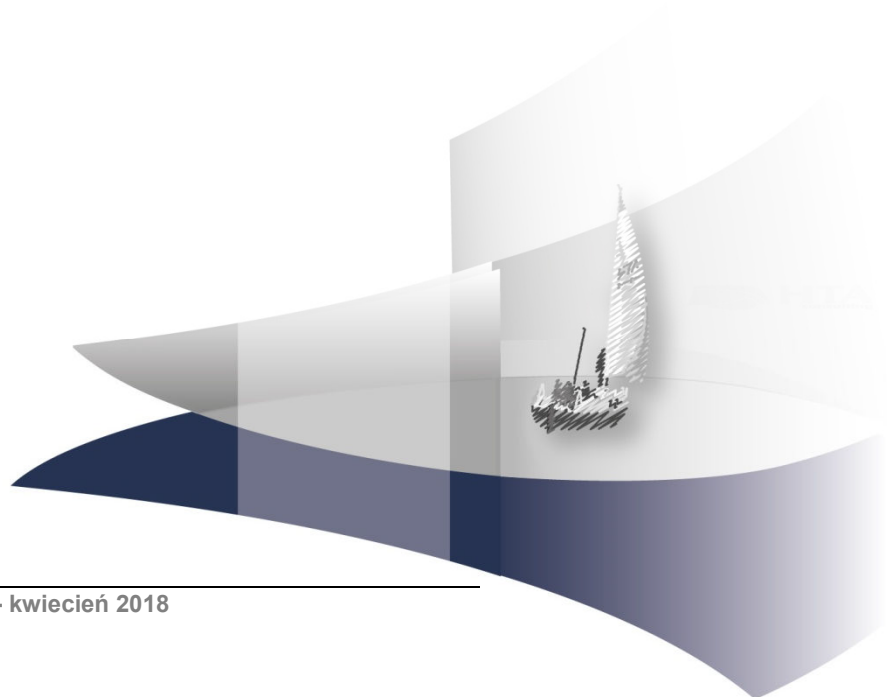


## **ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET**

**ALEMTUZUMAB (LEMTRADA®) W LECZENIU RZUTOWO-  
REMISYJNEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO PO  
NIEPOWODZENIU TERAPII LEKAMI PIERWSZEGO RZUTU**

Wersja 1.00



**HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa**

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

Projekt zakończono: [REDACTED]

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

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

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

**Genzyme Therapeutics Ltd**



ul. Bonifraterska 17  
00-203 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

## SPIS TREŚCI

<b>KLUCZOWE INFORMACJE</b> .....	<b>7</b>
<b>STRESZCZENIE</b> .....	<b>8</b>
<b>1. WPROWADZENIE DO ANALIZY</b> .....	<b>13</b>
1.1. Cel analizy .....	13
1.2. Problem zdrowotny .....	13
1.3. Stan aktualny .....	15
1.4. Interwencja oceniana .....	19
1.5. Kwalifikacja do grupy limitowej .....	20
1.6. Założenia analizy .....	20
<b>2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE</b> .....	<b>25</b>
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy .....	25
2.2. Forma analizy .....	26
2.3. Perspektywa analizy .....	26
2.4. Horyzont czasowy analizy .....	27
2.5. Populacja docelowa .....	27
2.6. Udziały leków w populacji docelowej .....	40
2.7. Przerywanie leczenia .....	48
2.8. Dawkowanie .....	51
2.9. Koszty .....	52
2.10. Ustawienia analizy w pliku obliczeniowym .....	63
2.11. Analiza wrażliwości .....	65
<b>3. WYNIKI PODSTAWOWE ANALIZY</b> .....	<b>67</b>
3.1. Populacja docelowa .....	67
3.2. Scenariusz istniejący .....	69
3.3. Scenariusz nowy .....	72
3.4. Wydatki inkrementalne .....	75
3.5. Podsumowanie .....	78
<b>4. WYNIKI DODATKOWE ANALIZY W 8-LETNIM HORYZONCIE CZASOWYM</b> .....	<b>80</b>
4.1. Scenariusz istniejący .....	81

4.2. Scenariusz nowy .....	82
4.3. Wydatki inkrementalne.....	83
<b>5. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....</b>	<b>85</b>
5.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	85
5.2. Aspekty etyczne i społeczne .....	86
<b>6. PODSUMOWANIE .....</b>	<b>88</b>
6.1. Wyniki podstawowe analizy w 2-letnim horyzoncie czasowym .....	88
	
6.3. Analiza wrażliwości .....	90
<b>7. WNIOSKI .....</b>	<b>91</b>
<b>8. OGRANICZENIA.....</b>	<b>92</b>
<b>9. DYSKUSJA .....</b>	<b>93</b>
<b>10. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>96</b>
<b>11. SPIS ELEMENTÓW .....</b>	<b>100</b>
11.1. Spis tabel .....	100
11.2. Spis rysunków .....	103
<b>12. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....</b>	<b>104</b>
<b>ANEKS A.....</b>	<b>106</b>
A.1. Analiza wrażliwości .....	106
A.2. Dane epidemiologiczne.....	112
	118
A.4. Badania i rejestry .....	122
A.5. Przerywanie leczenia – szczegółowe dane z analizy ekonomicznej.....	122
A.6. Koszty leczenia niepełnosprawności, rzutów MS i AE w 2-letnim horyzoncie czasowym na podstawie wyników analizy ekonomicznej.....	125

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AE</b>	Działania niepożądane ( <i>Adverse events</i> )
<b>ALEM</b>	Alemtuzumab
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BIA</b>	Analiza wpływu na budżet ( <i>Budget Impact Analysis</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CIS</b>	Klinicznie izolowany zespół ( <i>Clinically isolated syndrome</i> )
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami
<b>DMT</b>	Leki modyfikujące przebieg choroby ( <i>Disease modifying therapy</i> )
<b>EDSS</b>	Rozszerzona skala niewydolności ruchowej ( <i>Expanded Disability Status Scale</i> )
<b>FNG</b>	Fingolimod
<b>HAD</b>	Stwardnienie rozlane z wysoką aktywnością pomimo leczenia ( <i>High disease activity despite therapy</i> )
<b>ITP</b>	Pierwotna małopłytkowość immunologiczna ( <i>idiopathic thrombocytopenic purpura</i> )
<b>MS</b>	Stwardnienie rozlane ( <i>Multiple sclerosis</i> )
<b>MTX</b>	Mitoksantron
<b>NAT</b>	Natalizumab
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>PML</b>	Postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa ( <i>Progressive multifocal leukoencephalopathy</i> )
<b>PPMS</b>	Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozlanego ( <i>Primary progressive multiple sclerosis</i> )

- RES** Szybko rozwijająca się postać stwardnienia rozsianego  
(*Rapidly evolving severe multiple sclerosis*)
- RRMS** Remisyjno-rzutowa postać stwardnienia rozsianego  
(*Relapsing-remitting multiple sclerosis*)
- [REDACTED]** [REDACTED]
- SPMS** Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego  
(*Secondary progressive multiple sclerosis*)
- WLR** Wykaz leków refundowanych

## KLUCZOWE INFORMACJE

### ➤ Cel analizy wpływu na budżet

Celem analizy wpływu na budżet była ocena przewidywanych wydatków płatnika publicznego (oraz pacjentów) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Lemtrada® (alemtuzumab) w terapii dorosłych pacjentów z rozpoznaną rzutową (nawracająco-ustępującą) postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu.

### ➤ Wnioski z analizy wpływu na budżet

[Redacted content]

## STRESZCZENIE

### ■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet (*budget impact analysis*, BIA) jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Lemtrada® (alemtuzumab, ALEM) w terapii dorosłych pacjentów z rozpoznaną rzutową (nawracająco-ustępującą) postacią stwardnienia rozsianego (*relapsing-remitting multiple sclerosis*, RRMS) po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu.

### ■ Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego (NFZ) i pacjentów. Uwzględniono 2 letni horyzont czasowy, począwszy od 1 lipca 2018 roku. W analizie założono, że ALEM będzie finansowany w ramach wnioskowanego programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego. Szczegółowe kryteria włączenia do leczenia w ramach wnioskowanego programu lekowego są zbieżne z kryteriami włączenia do obecnie obowiązującego programu lekowego B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G 35)”. Tym samym wnioskowane wskazanie dotyczy rozszerzenia obecnie finansowanego ze środków publicznych programu lekowego o włączenie jako nowej opcji terapeutycznej alemtuzumabu, który ze względu na unikatowy schemat podania może stanowić przełom w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z RRMS po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu kwalifikujący się do leczenia preparatem Lemtrada® w ramach proponowanego programu lekowego (lub obowiązującego B.46 którego kryteria włączenia pacjentów są zbieżne, biorąc pod uwagę pacjentów po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu). W ramach oszacowania liczebności populacji docelowej wyróżniono następujące podgrupy pacjentów:

- nowi - rozpoczynający leczenie w ramach programu lekowego (wnioskowanego lub obowiązującego B.46 którego kryteria włączenia pacjentów są zbieżne, biorąc pod uwagę pacjentów po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu),
- zmieniający leczenie prowadzone w programie lekowym B.46 z przyczyn klinicznych (braku skuteczności lub działania niepożądane),
- zmieniający leczenie prowadzone w programie lekowym B.46 z przyczyn administracyjnych.

Zgodnie z treścią programu lekowego B.46 maksymalny czas trwania leczenia natalizumabem wynosi 60 miesięcy. Biorąc pod uwagę wydane w przeszłości pozytywne rekomendacji Prezesa AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) w zakresie zniesienia ograniczenia administracyjnego dla terapii NAT [1] oraz informacje pojawiające się na stronie internetowej Ministerstwa Zdrowia [2], w wariantcie podstawowym analizy przyjęto brak istnienia administracyjnego ograniczenia dla czasu trwania terapii tym lekiem.



Ponadto, w celu określenia całkowitych wydatków na leczenie pacjentów z RRMS po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu, uwzględniono pacjentów którzy obecnie są leczeni w programie lekowym B.46 oraz którzy będą kontynuować rozpoczętą terapię w analizowanym horyzoncie czasowym.

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] dane ze sprawozdań z działalności NFZ oraz dane z analizy ekonomicznej (przerywanie leczenia). Dla każdej z trzech wyróżnionych podgrup z populacji docelowej (wymienione w drugim akapicie) określono ścieżkę postępowania z pacjentami, wykorzystując m.in. [REDAKTOWANE]

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków modyfikujących przebieg choroby,
- koszty podania leków,
- koszty premedykacji,
- koszty diagnostyki i monitorowania terapii,
- koszty leczenia rzutów, niepełnosprawności i działań niepożądanych.

W analizie uwzględniono dwa scenariusze:

- istniejący, w którym założono, że finansowanie leczenia populacji docelowej pozostanie na obecnych zasadach, tj. brak finansowania ALEM w leczeniu pacjentów z RRMS po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu.
- nowy, w którym przyjęto, że ALEM będzie finansowany ze środków publicznych w ramach wnioskowanego programu lekowego (lub obowiązującego programu B.46, którego kryteria włączenia pacjentów są zbieżne, biorąc pod uwagę pacjentów po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu), dla którego kryteria włączenia pacjentów są zgodne z kryteriami włączenia do obowiązującego programu B.46, biorąc pod uwagę pacjentów po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu.

Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym oraz istniejącym.

Ze względu na specyfikę terapii alemtuzumabem, w ramach której leczenie pacjentów prowadzone jest głównie w okresie dwóch pierwszych lat od zastosowania leku, koszty z nim związane generowane są w pierwszym okresie terapii. W związku z tym, przeprowadzono dodatkowe obliczenia w dłuższym niż 2-letni horyzont czasowy.

[REDAKTOWANE] Wydatki w scenariuszu nowym oraz wydatki inkrementalne [REDAKTOWANE]

## ■ Wyniki podstawowe analizy

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

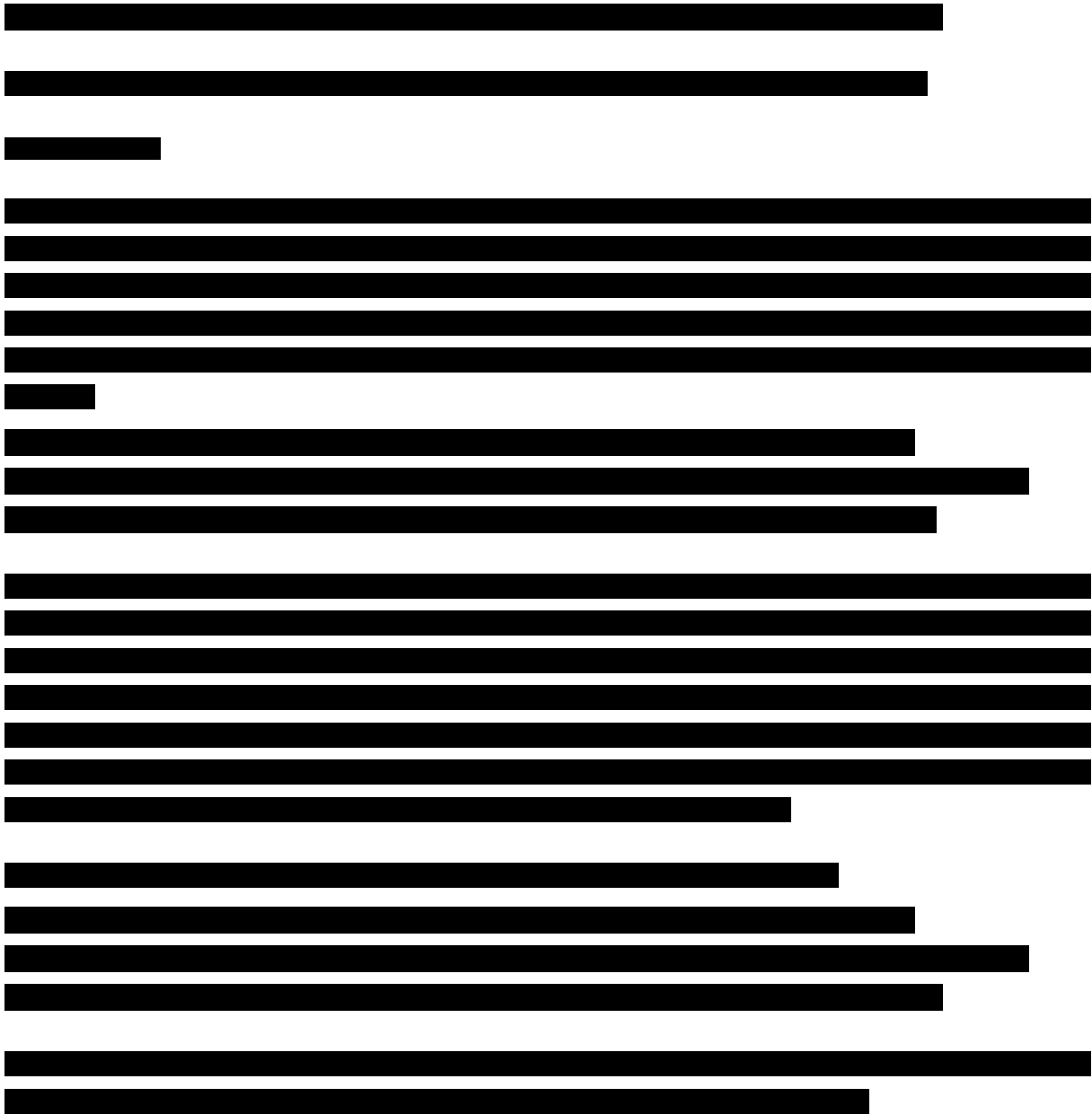
[Redacted]

[Redacted]

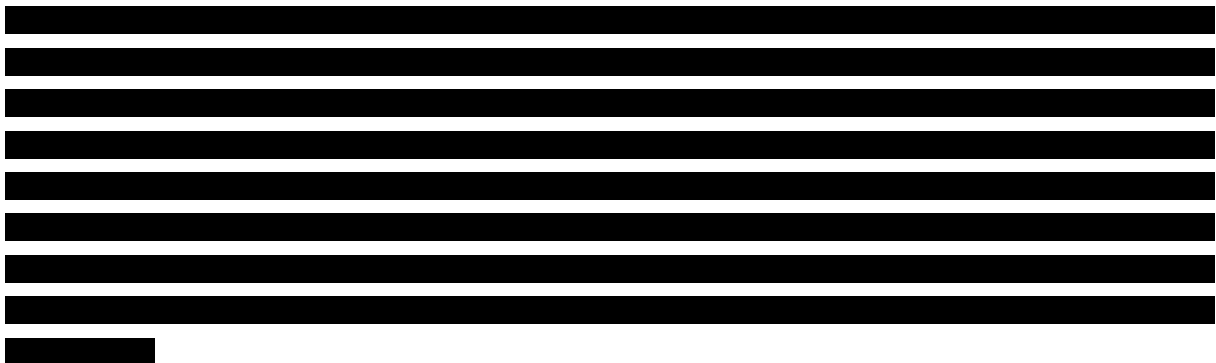
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



■ Wyniki dodatkowe analizy w 8-letnim horyzoncie czasowym



## ■ Wnioski końcowe

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych preparatu Lemtrada® (alemtuzumab) w populacji pacjentów z RRMS po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu spowoduje [REDACTED] wydatków płatnika publicznego i pacjentów na leczenie w populacji docelowej w czasie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej. [REDACTED]

Biorąc pod uwagę przewlekły charakter choroby, która prowadzi do niepełnosprawności i dotyka przede wszystkim ludzi młodych, należy wnioskować, iż obciążenie budżetu płatnika publicznego będzie wzrastać. Dlatego też refundacja alemtuzumabu może przyczynić się do racjonalnego gospodarowania środkami finansowymi w ramach dostępnego budżetu NFZ na program lekowy B.46, wprowadzając dodatkowo konkurencyjność cenową wśród producentów leków.

Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia, w celu zmniejszenia prognozowanych wydatków płatnika w okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej, [REDACTED]

Ponadto zastosowanie innowacyjnego leczenia powoduje, że chory szybciej wraca do zdrowia i pracy, a tym samym nie jest obciążeniem dla systemu ze względu na przebieg choroby oraz postępującą niepełnosprawność. Finansowanie alemtuzumabu można traktować jako inwestycję, dzięki której szybszy powrót do zdrowia pacjentów mógłby stanowić korzyść dla całej gospodarki.

## 1. WPROWADZENIE DO ANALIZY

### 1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet (*budget impact analysis*, BIA) jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Lemtrada® (alemtuzumab, ALEM) w terapii dorosłych pacjentów z rozpoznaną rzutową (nawracająco-ustępującą) postacią stwardnienia rozsianego (*relapsing-remitting multiple sclerosis*, RRMS) po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu. W analizie założono, że preparat Lemtrada® finansowany będzie w ramach wnioskowanego programu lekowego lub obowiązującego programu B.46. Szczegółowe kryteria włączenia do leczenia w ramach wnioskowanego programu lekowego są zbieżne z kryteriami włączenia do obecnie obowiązującego programu lekowego B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G 35)”. Tym samym wnioskowane wskazanie dotyczy rozszerzenia obecnie finansowanego ze środków publicznych programu lekowego o włączenie jako nowej opcji terapeutycznej alemtuzumabu, który ze względu na unikatowy schemat podania może stanowić przełom w leczeniu stwardnienia rozsianego.

### 1.2. Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane (*Multiple sclerosis*, MS) (ICD-10: G35) jest jedną z najczęstszych chorób ośrodkowego układu nerwowego. Jest to nieuleczalna, przewlekła choroba o podłożu demielinizacyjnym. Objawy jak i sam przebieg MS są zmienne, jednak w konsekwencji prowadzą do systematycznej progresji stanu neurologicznego i przeważnie trwałego kalectwa pacjentów. Choroba dotyka przede wszystkim ludzi młodych – diagnozowana jest zazwyczaj pomiędzy 20. a 40. r.ż. i wśród chorych w tej kategorii wiekowej jest najczęstszą przyczyną niepełnosprawności o podłożu neurologicznym. Diagnoza dla tak młodych osób, które są na początku kariery zawodowej i które założyły rodziny jest ogromnym ciosem i bez podjęcia właściwego leczenia u wielu z nich staje się przyczyną wykluczenia z życia zawodowego i społecznego.

Etiologia rozwoju stwardnienia rozsianego nie została do tej pory poznana. Podejrzewa się, że rozwój choroby związany jest z interakcją czynników o charakterze genetycznym, środowiskowym i immunologicznym, co prowadzi do nieprawidłowej odpowiedzi układu odpornościowego prowadzącej do powstania zmian neurodegeneracyjnych w mózgu.

Podstawową cechą kliniczną choroby jest rozsianie objawów w czasie i przestrzeni – różne obszary układu nerwowego atakowane są w różnym czasie, w związku z tym objawy mogą pojawiać się w różnym połączeniu i nasileniu. Do objawów klinicznych, które w początkowym stadium choroby

występują u chorych najczęściej należą: zaburzenia czucia w obrębie kończyn, zaburzenia równowagi i chodu, zaburzenia widzenia, ogólne zmęczenie. W późniejszym czasie dochodzi również spastyczność mięśni, ból, zaburzenia zwieraczy, zaburzenia czynności seksualnych, zaburzenia czynności poznawczych, niedowład kończyn.

Przebieg stwardnienia rozsianego ma najczęściej charakter fazowy z przemiennie występującymi okresami rzutów choroby i jej remisji. Rzutem określa się wystąpienie nowych lub zaostrzenie dotychczasowych objawów, które trwają co najmniej 24 h, bez towarzyszącej gorączki lub infekcji i powodują nasilenie niepełnosprawności o co najmniej 1 punkt w skali EDSS (Rozszerzona Skala Niewydolności Ruchowej - *Expanded Disability Status Scale*). Pierwszy taki epizod określany jest mianem klinicznego izolowanego zespołu (CIS, *clinically isolated syndrome*).

Wyróżnia się 4 podstawowe postacie MS:

- rzutowo-remisyjną (RRMS, *relapsing-remitting multiple sclerosis*) – występuje w początkowym stadium choroby u ok. 85% chorych. Charakteryzuje się występowaniem zaostrzeń oraz okresu poprawy, podczas którego obserwuje się stabilizację stanu neurologicznego.
- wtórnie postępującą (SPMS, *secondary progressive multiple sclerosis*) – jest następstwem RRMS. Początkowo aktywność kliniczna choroby jest zmienna z obserwowanymi rzutami choroby, natomiast pomiędzy rzutami występuje stała progresja objawów neurologicznych i narastania niepełnosprawności.
- pierwotnie postępującą (PPMS, *primary progressive multiple sclerosis*) – systematyczne pogarszanie się stanu neurologicznego obserwowane jest od początku choroby.
- postępująco-rzutową (*progressive-relapsing multiple sclerosis*) – stopniowa progresja objawów choroby następuje od początku choroby, zdarzają się jednak epizody zaostrzeń (rzuty MS).

Poza podstawowymi postaciami MS, wyróżnia się również postać ciężką, szybko rozwijającą się (RES, *rapidly evolving severe multiple sclerosis*) oraz chorobę z wysoką aktywnością pomimo leczenia (HAD, *high disease activity despite therapy*).

Rozpoznanie stwardnienia rozsianego przeprowadza się przede wszystkim na podstawie kryteriów McDonald (zaktualizowanych w 2010 r.) które zawierają zarówno ocenę kliniczną jak i obrazową metodą rezonansu magnetycznego - MRI. Nowa, uproszczona wersja kryteriów pozwala na łatwiejszą i szybszą diagnozę choroby oraz użyteczność wśród różnych populacji pacjentów. RES diagnozuje się u nieleczonych wcześniej pacjentów.

Rokowanie pacjentów ze stwardnieniem rozsiałym jest ciężkie do jednoznacznego określenia, ponieważ przebieg choroby jest bardzo zmienny. Najlepiej prognozują pacjenci, u których obserwowane objawy nie są nasilone i szybko ustępują, natomiast w przypadku postaci postępujących (PPMS, SPMS) rokowanie nie jest korzystne. Uznaje się jednak, że ok. 10–30% pacjentów ma chorobę o łagodnym przebiegu i ok. 60% po 15 latach choroby nadal porusza się samodzielnie.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [4].

### 1.3. Stan aktualny

Stwardnienie rozsiane jest chorobą nieuleczalną, nieznane jest więc leczenie przyczynowe. Jedyna dostępna terapia MS obejmuje 3 obszary:

- leczenie objawowe – łagodzące dolegliwości wpływających niekorzystnie na jakość życia pacjentów,
- leczenie rzutu choroby – przyspieszające ustępowanie i łagodzące objawy kliniczne rzutu,
- leczenie modyfikujące przebieg choroby (*disease modifying therapy*, DMT) – zmniejszające częstość występowania rzutów choroby oraz opóźniające rozwój niepełnosprawności. [4]

Aktualnie w Polsce dostępnych jest szereg leków DMT, które finansowane są w ramach dwóch programów lekowych: B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” oraz B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” (Tabela 1).

Tabela 1.  
Leki modyfikujące przebieg MS [25]

DMT	PL	Linia terapii	Zastosowanie (wg ChPL)
<b>Alemtuzumab (ALEM)</b>	B.29	I	Wysoce aktywne rzutowe postaci MS, szczególnie po niepowodzeniu terapii innymi DMT
<b>Interferony β (IFNβ)</b>	B.29	I	Rzutowe postaci MS, SPMS, CIS
<b>Fumaran dimetylu (DMF)</b>	B.29	I	Rzutowe postaci MS
<b>Octan glatirameru (GA)</b>	B.29	I	Rzutowe postaci MS, CIS
<b>Teryflunomid (TFN)</b>	B.29	I	Rzutowe postaci MS
<b>Fingolimod (FNG)</b>	B.46	I i II	Wysoce aktywne rzutowe postaci MS, szczególnie po niepowodzeniu terapii innymi DMT
<b>Natalizumab (NAT)</b>	B.46	I i II	Wysoce aktywne rzutowe postaci MS (z ograniczeniem do pacjentów z brakiem przeciwciał anti-JCV), szczególnie po niepowodzeniu terapii innymi DMT (z ograniczeniem do pacjentów z brakiem przeciwciał anti-JCV)

ChPL – Charakterystyka produktu leczniczego

W przypadku niepowodzenia leczenia w/w lekami immunomodulującymi u pacjentów można zastosować również terapię immunosupresyjną, cytotoksyczną. Wśród dostępnych preparatów stosuje się mitoksantron (MTX), azatioprynę, cyklofosfamid, metotreksat lub kladrybinę. Ze względu na wysoką toksyczność, leczenie to powinno być stosowane jedynie u pacjentów, którzy wyczerpali inne opcje terapeutyczne. [4] Jednak leki te aktualnie nie znajdują się na wykazie leków refundowanych we wskazaniu stwardnienia rozsianego.

Populacja docelowa niniejszej analizy obejmuje pacjentów po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu. Dla takich pacjentów aktualnie dostępne są w ramach programu lekowego B.46 dwa leki: FNG oraz NAT. Zgodnie z wyborem komparatorów w analizie problemu decyzyjnego [4] komparatorami dla ocenianej interwencji będą właśnie te dwa leki, stanowiące aktualną praktykę kliniczną i powszechnie stosowane we wnioskowanej populacji docelowej.

Zasady kwalifikacji do programu lekowego B.46 bazują na diagnozie choroby zgodnie z kryteriami McDonalda z 2010 r (do grudnia 2014 włącznie – na podstawie kryteriów z 2005 roku). Dolna granica wieku wymagana w przypadku terapii wynosi 18 lat dla FNG oraz 12 lat dla NAT. Do programu lekowego B.46 mogą zostać zakwalifikowani pacjenci, u których stwierdza się brak odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia interferonem beta lub PEG-interferonem beta-1a lub octanem glatirameru lub fumaranem dimetylu lub teryflunomidem, definiowany jako spełnienie obu poniższych warunków:

1. liczba i ciężkość rzutów:

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

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

- a. więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+),
- b. więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2. [5]

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

1. liczba i ciężkość rzutów:

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

2. zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego:

- a. więcej niż jedna nowa zmiana GD(+) lub
- b. więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian). [5]

Pacjenci z postacią RES choroby nie stanowią populacji docelowej dla niniejszej analizy.

Ponadto ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML), do leczenia NAT w ramach programu lekowego kwalifikowani są jedynie pacjenci, u których nie stwierdzono obecności przeciwciał anty-JCV [5].



Schemat dawkowania FNG i NAT w programie lekowym jest zgodny z zapisami ChPL [6, 7]. Do końca lutego 2018 r. istniało administracyjne ograniczenie dla maksymalnego czasu trwania terapii, wynoszące 60 miesięcy. Od 1 marca ograniczenie to istnieje tylko dla terapii za pomocą NAT. Biorąc pod uwagę wydane w przeszłości rekomendacje Prezesa AOTMiT [1] oraz informacje dostępne na stronie Ministerstwa Zdrowia [2] można oczekiwać zniesienia tego ograniczenia w najbliższym czasie.

Po każdym roku leczenia dokonuje się oceny skuteczności terapii, a w razie stwierdzenia jej braku następuje zmiana leczenia. Ponadto zmiana terapii na lek o innym mechanizmie działania możliwa jest w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych lub ze względu na bezpieczeństwo chorego. Również przejście do postaci SPMS choroby jest wskazane jako kryterium wyłączenia pacjenta z programu lekowego.

### 1.3.1. Populacja, obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana

Zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego dla produktu Lemtrada® [8], populacja, która może być leczona alemtuzumabem obejmuje dorosłych pacjentów z RRMS potwierdzoną przez objawy kliniczne lub wyniki diagnostyki obrazowej. Zgodnie z wynikami przeprowadzonego przeszkucia epidemiologicznego, aktualnie w Polsce jest około 45 tys. pacjentów z MS, z czego u około 85% występuje postać rzutowo-remisyjną (patrz Aneks A.2.3). Oznacza to, że może być nawet 38 tys. pacjentów z RRMS, przy czym nie wszyscy pacjenci kwalifikować się będą do leczenia DMT. Liczbę pacjentów leczonych z wykorzystaniem DMT w Polsce zaczerpnięto z Uchwał Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 roku oraz II kwartał 2017 roku [9, 10] (dane dostępne w serwisie IKAR pro [11]). Łącznie, w ramach programu lekowego B.29 i B.46, w 2016 roku leczonych było 11 853 pacjentów, zaś w pierwszej połowie 2017 roku 11 891 pacjentów. W związku z powyższym można przyjąć, że potencjalna liczba pacjentów leczona z zastosowaniem ALEM wynosi około 12 tys. pacjentów. Przedstawione oszacowania stanowi maksymalny potencjał rynkowy dla ALEM, w sytuacji gdyby wszyscy chorzy wymagający leczenia immunomodulującego otrzymali taką terapię.

**Tabela 2.**  
Liczebność populacji, u której wnioskowana technologia może być stosowana

Parametr	Wartość
Liczebność populacji, u której wnioskowana technologia może być stosowana	ok. 12 tys.

### 1.3.2. Aktualna liczebność populacji docelowej

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5. W oszacowaniach dla stanu aktualnego przyjęto okres od lipca 2017 do czerwca 2018 roku. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w stanie aktualnym przeprowadzono na podstawie tych samych źródeł danych, które wykorzystano

w analizie BIA do prognozy liczebności populacji docelowej (dane NFZ, [REDAKTOWANE], dane z analizy ekonomicznej).

Szczegółowe obliczenia znajdują się w pliku obliczeniowym analizy na arkuszu 'Stan aktualny'. Zostały one przeprowadzone zgodnie z opisem metodyki w rozdziale 2.5.

**Tabela 3.**  
**Aktualna liczebność populacji docelowej**

Podgrupa	Wartość
Rozpoczynający leczenie w populacji docelowej	[REDAKTOWANE]
Zmieniający leczenie z przyczyn klinicznych	[REDAKTOWANE]
Zmieniający leczenie z przyczyn administracyjnych	[REDAKTOWANE]
Pozostali pacjenci w programie lekowym	[REDAKTOWANE]

a) do końca czerwca 2018 u żadnego z leczonych pacjentów czas trwania terapii nie przekroczy 60 miesięcy

### 1.3.3. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Aktualnie, od maja 2017 roku, ALEM jest refundowany w Polsce w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” w grupie pacjentów z ciężką, szybko rozwijającą się postacią choroby (RES) jako terapia pierwszego rzutu. Jak wynika z danych NFZ, w październiku 2017 zrefundowano 23 opakowania preparatu Lemtrada® [11] i jest to jedyny miesiąc w którym raportowana jest sprzedaż. Biorąc pod uwagę schemat dawkowania w pierwszym kursie leczenia określono, że aktualnie jest 5 pacjentów z podgrupy chorych z RES leczonych ALEM w Polsce.

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

**Tabela 4.**  
**Aktualna liczba pacjentów stosujących interwencję ocenianą**

Parametr	Wartość
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

### 1.3.4. Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

Zgodnie z metodyką analizy, na wydatki aktualnie ponoszone przez płatnika składają się wydatki ponoszone na leczenie:

- nowych pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w programie lekowym,
- pacjentów zmieniających leczenie z przyczyn klinicznych,
- pozostałych pacjentów kontynuujących leczenie w programie lekowym B.46 po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu.

W ramach szacowania kosztów terapii uwzględniono:

- koszty leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania terapii,
- koszty podania
- koszty leczenia niepełnosprawności, rzutów SM i działań niepożądanych (PML dla terapii natalizumabem, nie uwzględniono kosztów leczenia innych działań niepożądanych).

Oszacowane aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów z populacji docelowej oraz pozostałych chorych z RRMS po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu w programie lekowym B.46 wynoszą około [REDACTED] (Tabela 5).

**Tabela 5.**  
Aktualne wydatki płatnika publicznego (NFZ) ponoszone w populacji docelowej

Kategoria	Koszt aktualny NFZ
Łączne wydatki, w tym:	[REDACTED]
Koszty leków	[REDACTED]
Koszty diagnostyki i monitorowania terapii	[REDACTED]
Koszty podania	[REDACTED]
Pozostałe koszty <sup>a</sup>	[REDACTED]

a) Koszty leczenia niepełnosprawności, rzutów SM i działań niepożądanych

## 1.4. Interwencja oceniana

Produkt leczniczy Lemtrada® (substancja czynna alemtuzumab, selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA34) zgodnie z Charakterystyka Produktu Leczniczego wskazany jest do stosowania u dorosłych pacjentów z RRMS potwierdzoną przez objawy kliniczne lub wyniki diagnostyki obrazowej.

Alemtuzumab zaleca się stosować przez 2 początkowe kursy leczenia w dawce 12 mg/dobę w postaci infuzji dożylniej. Pierwszy kurs obejmuje podawanie 12 mg/dobę przez 5 kolejnych dni (dawka całkowita 60 mg). Drugi kurs leczenia: 12 mg na dobę przez 3 kolejne dni (dawka całkowita 36 mg) podawane 12 miesięcy po pierwszym kursie leczenia. W razie potrzeby można rozważyć do dwóch dodatkowych kursów leczenia.

Bezpośrednio przed podaniem leku przez pierwsze 3 dni każdego kursu należy stosować premedykację kortykosteroidami, a przez cały kurs leczenia i co najmniej miesiąc po zakończeniu

leczenia doustną profilaktykę zakażenia wirusem *Herpes*. Rozważyć można również premedykację lekami przeciwhistaminowymi i/lub przeciwgorączkowymi.

Produkt leczniczy Lemtrada® został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Genzyme Therapeutics Ltd 12 września 2013 r. Lek wydawany jest z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania.

Aktualnie produkt leczniczy w Polsce finansowany jest ze środków publicznych wyłącznie u chorych z ciężką, szybko rozwijającą się postacią MS w ramach programu lekowego B.29. „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35).

Szczegółowy opis interwencji ocenianej przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [4].

## 1.5. Kwalifikacja do grupy limitowej

W analizie założono, że preparat Lemtrada® będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z MS po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu, począwszy od połowy 2018 roku.

Zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [12], do grupy limitowej kwalifikuje się leki o podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- te same wskazania lub przeznaczenia, w których są refundowane,
- podobna skuteczność.

W obowiązującym obwieszczeniu Ministra Zdrowia każda substancja czynna dostępna w programach lekowych finansowana jest w ramach odrębnej grupy limitowej dedykowanej tej substancji, przy czym dla danej substancji przypisana jest jedna grupa limitowa niezależnie od tego, w ilu programach lekowych substancja jest finansowana [5]. Preparat Lemtrada® aktualnie finansowany jest ze środków publicznych w obrębie programu lekowego B.29 w ramach grupy limitowej 1160.0, *Alemtuzumab*.

[REDACTED]

## 1.6. Założenia analizy

Analiza wpływu na budżet (BIA) została przeprowadzona w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że refundacja terapii ALEM w ramach programu lekowego B.46 w populacji docelowej będzie mieć miejsce począwszy od 1 lipca 2018 roku.

W ramach analizy BIA wyznaczono wydatki płatnika publicznego (NFZ), jakie będą ponoszone w przypadku utrzymania aktualnego stanu finansowania terapii leczenia stwardnienia rozsianego po

niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (scenariusz istniejący) oraz wydatki, które płatnik publiczny będzie ponosił w przypadku rozpoczęcia finansowania terapii z zastosowaniem ALEM w ramach wnioskowanego programu lekowego (lub obowiązującego programu B.46, dla którego kryteria włączenia pacjentów są zbieżne, biorąc pod uwagę pacjentów po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu) (scenariusz nowy). Przedstawiono także wydatki inkrementalne, tj. różnicę w wydatkach między scenariuszem nowym a istniejącym. Zaprezentowano także wyniki analizy ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. W analizie BIA uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków modyfikujących przebieg choroby,
- koszty podania leków,
- koszty premedykacji,
- koszty diagnostyki i monitorowania terapii,
- koszty leczenia rzutów, niepełnosprawności i działań niepożądanych (zaburzeń tarczycy, ITP, infekcji wirusem Herpes dla terapii alemtuzumabem oraz PML dla terapii natalizumabem. Nie uwzględniono kosztów leczenia innych działań niepożądanych, co jest podejściem konserwatywnym).

Dodatkowo w analizie uwzględniono perspektywę społeczną, ze względu na występowanie w analizowanej jednostce chorobowej kosztów utraconej produktywności oraz kosztów związanych z dodatkową opieką nad chorym.

W przypadku kosztów związanych z premedykacją, leczeniem działań niepożądanych, rzutów MS oraz następstw choroby (niepełnosprawność) dochodzi do współpłacenia pacjentów. Ze względu na zakładany sposób finansowania ocenianych interwencji (program lekowy) wydatki na leki DMT oraz na świadczenia związane z ich zastosowaniem są takie same z obu perspektyw.

W analizie przyjęto, że populacja docelowa obejmuje dorosłych pacjentów z RRMS po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu kwalifikujących się do leczenia preparatem Lemtrada®. Lek finansowany będzie w ramach proponowanego programu lekowego lub obowiązującego programu B.46, dla którego kryteria włączenia pacjentów są zbieżne, biorąc pod uwagę pacjentów po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu. W związku z tym, że kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego są zbieżne z aktualnymi kryteriami kwalifikacji do programu lekowego B.46 (uwzględniając pacjentów po niepowodzeniu terapii lekami pierwszej linii), stąd w dalszej części dokumentu przez pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego rozumie się pacjentów kwalifikujących się do programu B.46 lub wnioskowanego programu lekowego.

Zgodnie z zapisami programu lekowego populację docelową dla produktu Lemtrada® stanowią wszyscy pacjenci, którzy będą kwalifikować się do leczenia w tym programie po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu. Dodatkowo należy wziąć pod uwagę możliwość zmiany leczenia w ramach programu lekowego. Zgodnie z zapisami programu B.46 w przypadku wystąpienia działań niepożądanych lub ze względu na bezpieczeństwo chorego dopuszcza się w ramach programu

zmianę na lek o innym mechanizmie działania. Zmiana leczenia jest również możliwa w przypadku stwierdzenia braku skuteczności. Kolejnym czynnikiem mogącym wpływać na potencjalną liczbę pacjentów kwalifikujących się to leczenia ALEM jest administracyjne ograniczenie czasu trwania leczenia za pomocą NAT (maksymalnie 60 miesięcy).

W związku z powyższym, populację docelową w analizie BIA podzielono na 3 podgrupy:

- nowi pacjenci rozpoczynający leczenie w ramach programu lekowego,
- pacjenci przerywający i zmieniający leczenie z przyczyn klinicznych (brak skuteczności / działania niepożądane (AE)) oraz
- pacjenci przerywający i zmieniający leczenie z przyczyn administracyjnych.

Pierwsza z wymienionych podgrup wynika bezpośrednio z kryteriów włączenia do programu lekowego. Druga oraz trzecia podgrupa to pacjenci obecnie znajdujący się w programie lekowym B.46, u których nastąpi przerwanie leczenia i nastąpi u nich zmiana leczenia na inny lek z przyczyn klinicznych bądź administracyjnych. Po rozpoczęciu finansowania ALEM w ramach wnioskowanego programu lekowego, część z tych pacjentów będzie mogła kontynuować leczenie właśnie za pomocą ALEM.

Administracyjne ograniczenie czasu trwania leczenia do 60 mies. obowiązywało do końca lutego 2018 r. dla obu leków dostępnych w programie B.46. (FNG i NAT). Od 1 marca 2018 r. ograniczenie to obowiązuje wyłącznie dla terapii NAT. Biorąc pod uwagę wydane w przeszłości pozytywne rekomendacje Prezesa AOTMiT w zakresie zniesienia tego ograniczenia również dla NAT [1] oraz informacje pojawiające się na stronie internetowej Ministerstwa Zdrowia [2] należy oczekiwać, że ograniczenie to zostanie również zniesione. W związku z tym, w wariantach podstawowym analizie przyjęto brak istnienia tego ograniczenia.

Oprócz wyżej wymienionych podgrup w obliczeniach uwzględniono również koszty związane z leczeniem pacjentów z wykorzystaniem FNG i NAT, którzy rozpoczęli leczenie przed 1 lipca 2018 roku oraz kontynuują terapię w horyzoncie czasowym analizy BIA. Pacjenci z tej podgrupy nie stanowią populacji docelowej dla ALEM, zaś koszty związane z ich leczeniem nie stanowią kosztu różnicującego scenariusze analizy. Jednakże ich uwzględnienie pozwala na oszacowanie całkowitych wydatków, jakie aktualnie ponosi płatnik publiczny (NFZ) na leczenie pacjentów z RRMS po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu w programie lekowym B.46. Biorąc pod uwagę przewlekły charakter choroby, która prowadzi do niepełnosprawności i dotyka przede wszystkim ludzi młodych, należy wnioskować, iż obciążenie budżetu płatnika publicznego będzie wzrastać.

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano dane [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] dane ze sprawozdań z działalności NFZ oraz dane z analizy ekonomicznej (przerywanie leczenia).

W analizie założono, że pacjenci którzy rozpoczynają (lub zmieniają) leczenie w ramach programu lekowego [REDACTED]

[REDACTED] Długość jednego cyklu w analizie BIA przyjęto jako 4 tygodnie zaś rok składa się z 13 cykli (razem 52 tygodnie). Wartości parametrów dotyczących przebiegu leczenia pacjentów z populacji docelowej (przerywanie leczenia) przyjęto zgodnie z oszacowaniami przeprowadzonymi w analizie ekonomicznej [13] lub na podstawie oszacowań poczynionych na podstawie danych NFZ. Schemat dawkowania leków określono zgodnie z charakterystykami poszczególnych produktów leczniczych uwzględnionych w analizie, co jest spójne również z programami lekowymi w obszarze stwardnienia rozsianego.

Udziały leków w scenariuszu istniejącym wyznaczono w oparciu o:

- dane z Uchwały Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia w 2016 roku [9] w podgrupie pacjentów włączanych do programu lekowego,
- dane z odnalezionych zagranicznych badań i rejestrów w podgrupie pacjentów zmieniających leczenie z powodu braku skuteczności lub działań niepożądanych,

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ze względu na specyfikę terapii alemtuzumabem, w ramach której leczenie pacjentów prowadzone jest głównie w okresie dwóch pierwszych lat od zastosowania leku, a tym samym koszty z nim związane generowane są w pierwszym okresie terapii, przeprowadzono dodatkowe obliczenia w dłuższym niż 2-letni horyzont czasowy. W obliczeniach tych przedstawiono wydatki związane z długoterminowym leczeniem pacjentów z MS należących do populacji docelowej analizy w podstawowym 2-letnim horyzoncie czasowym.

**Tabela 6.**  
Schemat przeprowadzenia dodatkowych obliczeń

Kategoria	I i II rok	kolejne lata
Populacja	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt	[REDACTED]	[REDACTED]

Należy zaznaczyć, że ramach analizy problemu decyzyjnego [4] jako komparatory zdefiniowano terapię za pomocą NAT lub FNG. W przypadku podgrup pacjentów którzy przerwą leczenie za pomocą tych leków dane z praktyki klinicznej oraz opinie ekspertów wskazują, że oprócz zmiany leczenia w obrębie programu B.46 stosowane są również inne terapie (leki z programu lekowego B.29

lub mitoksantron). W związku z tym w analizie BIA w tych dwóch podgrupach pacjentów uwzględniono również możliwość stosowania innych leków niż FNG i NAT.

Cenę preparatu Lemtrada® [REDACTED]

W poniższej tabeli (Tabela 7) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

**Tabela 7.**  
**Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie**

	Parametr	Źródło	Referencje
<b>Dane populacyjne</b>	Podgrupa pacjentów którzy będą włączani do programu lekowego	[REDACTED]	■
	Podgrupa pacjentów zmieniających leczenie z powodu braku skuteczności / AE	Uchwała Rady NFZ (2016), Analiza ekonomiczna	[9, 13]
	Podgrupa pacjentów zmieniających leczenie z przyczyn administracyjnych	Analiza ekonomiczna, założenia	[13]
	Pozostali kontynuujący leczenie FNG i NAT	jak wyżej	-
<b>Rozpowszechnienie</b>	Udział poszczególnych leków w scenariuszu istniejącym	Dane z Uchwały Rady NFZ, dane z badań i rejestrów, [REDACTED]	[9]
	Odsetek pacjentów stosujących ALEM w scenariuszu nowym	[REDACTED]	-
<b>Zużycie zasobów</b>	Dawkowanie leków	ChPL	[6, 7, 14]
	Koszt preparatu Lemtrada®	Wnioskodawca	-
<b>Koszty</b>	Koszty pozostałych DMT	Dane z komunikatów DGL NFZ, wykaz leków refundowanych, analiza BIA dla fingolimodu	[11, 15]
	Koszt premedykacji	Analiza ekonomiczna	[13]
	Koszty diagnostyki i monitorowania terapii	Katalog NFZ	[16]
	Koszt leczenia rzutów, niepełnosprawności i działań niepożądanych	Analiza ekonomiczna	[13]



## 2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

### 2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

6. Zdefiniowano populację docelową dla ALEM zgodnie z treścią programu lekowego, która w obliczeniach została podzielona na 3 podgrupy:
  - a. nowi pacjenci rozpoczynający leczenie w ramach programu lekowego,
  - b. pacjenci przerywający i zmieniający leczenie z powodu braku skuteczności / działań niepożądanych,
  - c. pacjenci przerywający i zmieniający leczenie z przyczyn administracyjnych,
7. Oprócz wyżej wymienionych podgrup uwzględniono również pacjentów, którzy w analizowanym horyzoncie czasowym będą kontynuować leczenie w ramach programu lekowego B.46.
8. Na podstawie dostępnych danych ( [REDACTED] [REDACTED] ), publikowane w Uchwałach Rady NFZ dotyczące liczby pacjentów leczonych FNG i NAT w programie lekowym B.46, opinie ekspertów) oszacowano liczebność populacji docelowej w 3 zdefiniowanych powyżej podgrupach, w kolejnych 2 latach, począwszy od połowy 2018 roku.
9. W oparciu o dane z Uchwały Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia w 2017 roku raportujące liczbę pacjentów stosujących NAT i FNG w programie lekowym B.46 określono rozpowszechnienie dostępnych interwencji w scenariuszu istniejącym w populacji pacjentów nowych, rozpoczynających leczenie w ramach programu lekowego. Rozpowszechnienie dostępnych interwencji w scenariuszu istniejącym w populacji pacjentów przerywający i zmieniający leczenie z powodu braku skuteczności / działań niepożądanych określono na podstawie wyników odnalezionych badań (rozdz. 2.6) zaś rozpowszechnienie w grupie pacjentów przerywających i zmieniających leczenie z przyczyn administracyjnych określono w oparciu o [REDACTED]
10. Wykorzystując [REDACTED] [REDACTED] określono liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie ALEM w scenariuszu nowym.
11. Określono schematy dawkowania, koszty jednostkowe stosowanych terapii, koszty podania, koszty premedykacji, koszty kwalifikacji do leczenia i monitorowania leczenia pacjentów oraz koszty leczenia rzutów, niepełnosprawności i działań niepożądanych. Powyższe koszty zaczerpnięto z analizy ekonomicznej bądź oszacowano na podstawie analizy ekonomicznej.
12. Obliczono przewidywane wydatki płatnika publicznego (NFZ) w populacji docelowej w okresie od lipca 2018 do czerwca 2020 w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego

(scenariusz istniejący), czyli w przypadku braku finansowania ALEM ze środków publicznych w populacji docelowej analizy.

13. Obliczono przewidywane wydatki płatnika publicznego (NFZ) w populacji docelowej w okresie od lipca 2018 do czerwca 2020 dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika publicznego pozytywnej decyzji o finansowaniu ALEM ze środków publicznych w populacji docelowej analizy.

14. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem nowym a scenariuszem istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.

15. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (od A do F). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

## 2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel<sup>®</sup> 2013, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

W rozdziale 2.10 znajduje się charakterystyka arkusza 'Ustawienia' w arkuszu kalkulacyjnym.

## 2.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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 [17], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.

Dodatkowo, biorąc pod uwagę przewlekły charakter choroby, który prowadzi do niepełnosprawności, a dotyczy przede wszystkim ludzi młodych, w celu przedstawienia pełnego obrazu ponoszonych

kosztów zasadnym jest przeprowadzenie obliczeń z perspektywy społecznej, uwzględniającej m.in. koszty utraconej produktywności oraz koszty dodatkowej opieki nad pacjentem.

## 2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że ALEM będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego w populacji docelowej analizy począwszy od 1 lipca 2018 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [18] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [12], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.



## 2.5. Populacja docelowa

Kryteria kwalifikacji i wykluczenia z programu lekowego zostały przedstawione w analizie problemu decyzyjnego. Ponadto, szczegółowe kryteria włączenia do leczenia w ramach wnioskowanego programu lekowego są zbieżne z kryteriami włączenia do obecnie obowiązującego programu lekowego B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G 35)”. Tym samym wnioskowane wskazanie dotyczy rozszerzenia obecnie finansowanego ze środków publicznych programu lekowego o włączenie jako nowej opcji terapeutycznej alemtuzumabu, który ze względu na unikatowy schemat podania może stanowić przełom w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Zgodnie z przyjętą metodyką analizy populację docelową stanowią pacjenci należący do jednej z trzech podgrup:

- nowi pacjenci rozpoczynający leczenie w ramach programu lekowego,
- pacjenci, którzy przerwali leczenie FNG lub NAT z powodu braku skuteczności lub działań niepożądanych,
- pacjenci, którzy przerwali leczenie NAT z przyczyn administracyjnych (aktualnie maksymalny czas terapii natalizumabem w programie wynosi 60 miesięcy).

Kwalifikacja do pierwszej z wymienionych podgrup wynika bezpośrednio z kryteriów włączenia do programu lekowego (B.46, wnioskowany). Druga oraz trzecia podgrupa to pacjenci leczeni w programie lekowym B.46, u których nastąpi przerwanie terapii z w/w przyczyn, jednakże możliwe jest dalsze prowadzenie leczenia po zmianie stosowanego preparatu na inny. Po rozpoczęciu

finansowania ALEM w ramach wnioskowanego programu lekowego, część z tych pacjentów będzie mogła kontynuować leczenie właśnie za pomocą ALEM.

Oprócz wyżej wymienionych podgrup pacjentów z populacji docelowej w analizie BIA uwzględniono także pacjentów, którzy w okresie od lipca 2018 do czerwca 2020 (horyzont czasowy BIA) będą trwale leczeni FNG lub NAT (tj. pacjenci którzy rozpoczęli leczenie w czerwcu 2018 lub wcześniej i nadal je kontynuują, nie przerwą leczenia ponieważ jest ono skuteczne i tolerowane przez pacjentów). Uwzględnienie dodatkowej podgrupy nie wpływa na wyniki ilościowe analizy, pozwala jednak na przedstawienie pełnego obrazu wydatków płatnika publicznego (NFZ) ponoszonych na leczenie wszystkich pacjentów z RRMS po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu. W związku z tym, że stwardnienie rozsiane jest chorobą przewlekłą, prowadzącą do niepełnosprawności, a dotyka przede wszystkim ludzi młodych, zasadnym jest wnioskowanie, że obciążenie budżetu płatnika publicznego będzie miało tendencję wzrostową.

Biorąc pod uwagę wydaną pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT w zakresie zniesienia ograniczenia administracyjnego dla terapii NAT [1] oraz informacje pojawiające się na stronie internetowej Ministerstwa Zdrowia [2] należy oczekiwać, że ograniczenie to zostanie w najbliższym czasie zniesione. W związku z tym, w wariantcie podstawowym analizy przyjęto brak istnienia tego ograniczenia (a zatem brak jest pacjentów, którzy przerwą leczenie NAT po 60 miesiącach z powodów administracyjnych). Obliczenia w wariantcie, w którym ograniczenie administracyjne nie zostanie zniesione zostały przeprowadzone w ramach analizy wrażliwości.

W kolejnych podrozdziałach opisano szczegółowe dane oraz metodę oszacowanie liczebności pacjentów z populacji docelowej.

### 2.5.1. Pacjenci rozpoczynający leczenie w ramach programu lekowego

Prognozowaną liczbę pacjentów, którzy będą rozpoczynać leczenie w ramach programu B.46 w okresie lipiec 2018 – czerwiec 2020 (właściwym dla analizy BIA) oszacowano na podstawie danych

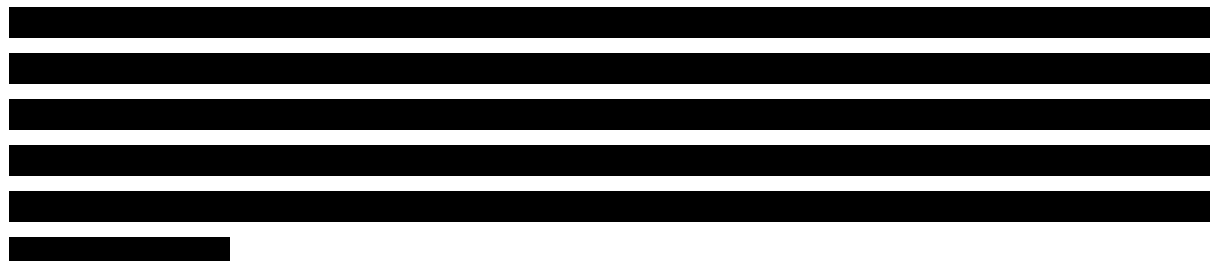


Tabela 8.  
Pacjenci włączani do programu lekowego B.46 w latach 2013-2016 –

Parametr	2013	2014	2015	2016
Nowi pacjenci rozpoczynający leczenie w programie B.46	■	■	■	■

Jak wskazują ■ najwięcej pacjentów zostało włączonych do programu w roku ■, przy czym należy zaznaczyć, że był to pierwszy rok istnienia programu i leczenie mogli rozpocząć pacjenci czekający na nowe terapie już przez kilka lat. W kolejnych latach liczba nowych pacjentów włączanych

do programu lekowego zmniejszała się. Na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe określenie, czy w kolejnych latach liczba włączanych do programu lekowego pacjentów będzie nadal zmniejszać się. Natomiast, w związku z tym, że program lekowy B.46 finansowany jest od 2013 r., można przypuszczać, że po 5 latach jego funkcjonowania mogła ustalić się równowaga w zakresie włączania nowych pacjentów.



W roku 2016 w programie lekowym B.46 oprócz pacjentów z populacji docelowej leczenie NAT mogli stosować także pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby (RES). W związku z tym nie wszyscy z [REDACTED] pacjentów włączanych do programu lekowego to pacjenci po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu. Odsetek pacjentów z ciężką, szybko rozwijającą się postacią RRMS zaczerpnięto z analizy weryfikacyjnej do zlecenia 98/2015 [19]. W dokumencie tym wskazano, iż podgrupa chorych z RES wśród ogółu chorych z RRMS może stanowić w Polsce kilka (do dziesięciu) procent. W obliczeniach analizy przyjęto arbitralnie, że odsetek ten wynosi 10% i w dalszych obliczeniach odniesiono go do pacjentów leczonych NAT (co jest podejściem konserwatywnym, zmniejsza bowiem liczbę pacjentów leczonych tylko jednym z dwóch leków). Od marca 2018 r. pacjenci z RES mogą otrzymać także leczenie za pomocą FNG, jednak ta zmiana nie ma znaczenia dla oszacowań opartych na danych z lat wcześniejszych.

W celu określenia liczby pacjentów leczonych FNG i NAT w programie lekowym B.46 wśród wszystkich leczonych wykorzystano dane z Uchwały Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 roku. Są to najbardziej aktualne dane publikowane przez NFZ odzwierciedlające praktykę kliniczną w Polsce [9].

**Tabela 9.**  
**Dane NFZ dotyczące łącznej liczby pacjentów leczonych w ramach programu B.46**

Parametr	Liczba osób	Odsetek	
Liczba pacjentów w programie lekowym B.46 <sup>a</sup>	FNG	719	36,0%
	NAT	402	64,0%
	Razem	1 121	-

a) dotyczy wszystkich leczonych w 2017, w tym pacjenci z RES niebędący populacją docelową analizy

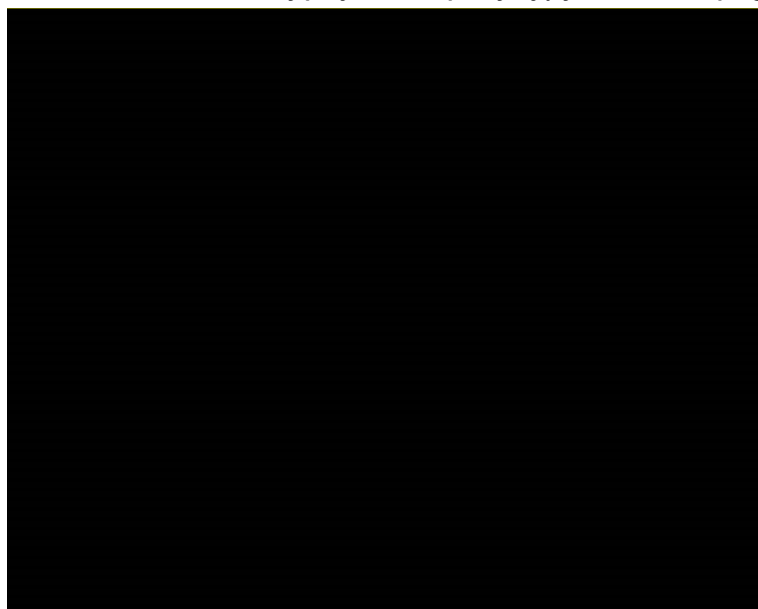
W obliczeniach przyjęto upraszczające założenie, że udział FNG i NAT jest taki sam wśród pacjentów rozpoczynających leczenie.

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie przeprowadzonych obliczeń. Analogiczne podsumowanie przedstawiono w postaci graficznej.

**Tabela 10.**  
**Populacja docelowa – pacjenci rozpoczynający leczenie w programie lekowym - obliczenia**

	Parametr	I rok BIA	II rok BIA
Nowi pacjenci włączani do programu lekowego	Razem, w tym:	■	■
	natalizumab (36%)	■	■
	fingolimod (64%)	■	■
Pacjenci z RRMS po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu	Razem, w tym:	■	■
	natalizumab (90% powyższych)	■	■
	fingolimod (wszyscy z powyższych)	■	■

**Rysunek 1.**  
**Schemat oszacowania liczby pacjentów rozpoczynających leczenie w programie lekowym w kolejnych latach**



Zgodnie z danymi z Uchwały Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 roku [20] na koniec roku 2016 leczonych w programie było 991 pacjentów. Biorąc pod uwagę: odsetek pacjentów wyłączanych z programu lekowego z powodu progresji do SPMS lub zgonu (średnia ważona udziałami dla NAT i FNG wynosi ok. ■) oraz odsetek pacjentów, którzy powrócą do leczenia w programie B.29 lub przejdą na terapię MTX (średnio ok. ■) spośród 991 osób w programie w roku 2016 na koniec roku 2017 zostaje około ■ leczonych. Po uwzględnieniu ■ nowych pacjentów daje to liczbę ■ leczonych, co jest zgodne i spójne z faktycznymi danymi NFZ z Uchwały Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 roku (Tabela 9).

## 2.5.2. Pacjenci zmieniający leczenie z przyczyn klinicznych

W celu oszacowania liczby pacjentów przerywających leczenie NAT i FNG z powodu braku skuteczności lub działań niepożądanych w danym roku, uwzględniono następujące zmienne:

- liczba pacjentów leczona w roku poprzednim,
- odsetek pacjentów przerywających leczenie ogółem,
- odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności / AE.

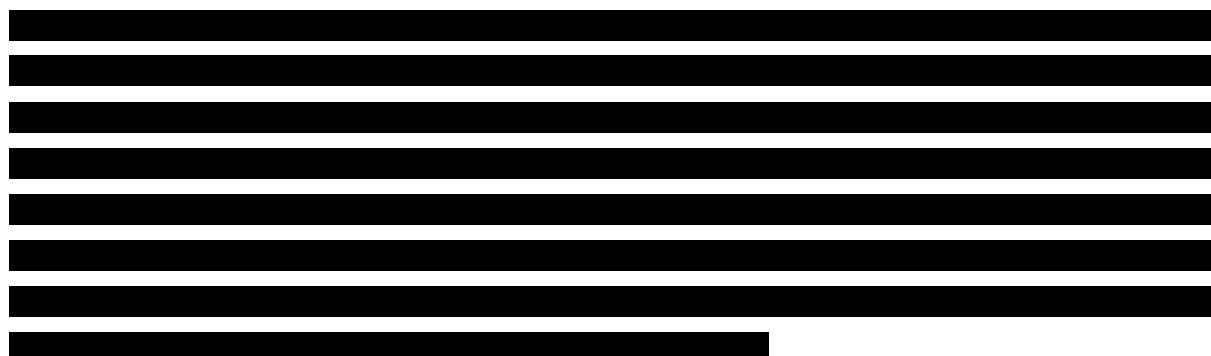
Przyjęto upraszczające założenie, że pacjenci leczeni w roku poprzedzającym oraz przerywający leczenie z powodu braku skuteczności lub AE rozpoczynają nowe leczenie w roku kolejnym. Kluczowym dla oszacowania liczebności analizowanej podgrupy wydaje się być odsetek pacjentów przerywających leczenie (wraz ze wskazaniem przyczyny na podstawie której nastąpiło przerwanie leczenia). Wartości tego parametru uwzględniono z wykorzystaniem dwóch alternatywnych metod.

Szczegółowe dane dotyczące przerywania leczenia znajdują się w rozdziale 2.7 oraz w aneksie (A.5). W dalszej części rozdziału znajduje się opis szczegółowych obliczeń i założeń, na podstawie których oszacowano liczbę pacjentów z analizowanej podgrupy.

### 2.5.2.1. Obliczenia – przerywanie leczenia jak w analizie ekonomicznej

W celu określenia liczebności analizowanej podgrupy z wykorzystaniem pierwszej metody dane dotyczące przerywania leczenia z analizy ekonomicznej skompilowano z danymi NFZ [9] (Tabela 9, po uwzględnieniu odsetka pacjentów z RES (■) wśród leczonych NAT). Określono w ten sposób przepływ pacjentów w programie lekowym w kolejnych latach. W pierwszej części rozdziału opisano dane na podstawie których przeprowadzono obliczenia oraz zestawiono podsumowanie w formie tabelarycznej. Na końcu rozdziału znajduje się szczegółowe wyjaśnienie obliczeń w formie graficznej.

Zgodnie z danymi z Uchwały Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 roku w 2017 roku 362 pacjentów z RRMS oraz po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu otrzymywało leczenie NAT. ■

The table content is completely redacted with black bars.

Obliczenia zgodnie z przedstawioną wyżej metodą przeprowadzono do roku 2020. Podsumowanie obliczeń przedstawia poniższa tabela. Należy zaznaczyć, że liczba pacjentów leczonych od 2018 roku nie zawiera pacjentów, którzy mogli zmienić leczenie z FNG na terapię NAT.

**Tabela 11.**  
Przepływ pacjentów w programie lekowym B.46 – NAT – przerywanie leczenia jak w analizie ekonomicznej

Parametr		2017	2018	2019	2020
Pacjenci leczeni w danym roku		■	■	■	■
Przerywanie leczenia <sup>a</sup>	brak skuteczności / AE <sup>b</sup>	■	■	■	■
	ogółem	■	■	■	■
Nowi pacjenci w programie lekowym		■	■	■	■

a) pacjenci z roku poprzedniego; b) zmiana leczenia

Zgodnie z danymi z Uchwały Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 roku w 2017 roku 719 pacjentów z RRMS oraz po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu otrzymywało leczenie FNG. Po uwzględnieniu danych z analizy ekonomicznej dotyczących przerywania leczenia (Tabela 31 w rozdziale 2.7) w kolejnym roku u 62 pacjentów (■) będzie mieć miejsce zmiana leczenia. Oznacza to, że liczba pacjentów przerywających leczenie FNG i zmieniająca terapię w roku 2018 wynosi ■ osoby ■

Obliczenia zgodnie z przedstawioną wyżej metodą przeprowadzono do roku 2020. Podsumowanie przedstawia poniższa tabela. Należy zaznaczyć, że liczba pacjentów leczonych od 2018 roku nie zawiera pacjentów, którzy mogli zmienić leczenie z NAT na terapię FNG.

**Tabela 12.**  
Przepływ pacjentów w programie lekowym B.46 – FNG – przerywanie leczenia jak w analizie ekonomicznej

Parametr		2017	2018	2019	2020
Pacjenci leczeni w danym roku		■	■	■	■
Przerywanie leczenia <sup>a</sup>	brak skuteczności / AE <sup>b</sup>	■	■	■	■
	ogółem	■	■	■	■
Nowi pacjenci w programie lekowym		■	■	■	■

a) pacjenci z roku poprzedniego; b) zmiana leczenia



**Rysunek 2.**

**Schemat oszacowania liczby pacjentów zmieniających leczenie z przyczyn klinicznych – przerywanie leczenia jak w analizie ekonomicznej**



Nowi NAT, nowi FNG – rozpoczynający leczenie w programie lekowym po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu

Zgodnie z przyjętym horyzontem analizy zakładana refundacja ALEM w scenariuszu nowym będzie mieć miejsce począwszy od 1 lipca 2018 roku. W związku z tym liczbę pacjentów zmieniających leczenie w pierwszym i drugim roku analizy przyjęto jako średnią z lat 2018-2019 oraz 2019-2020 (półroczne przesunięcie).

**Tabela 13.**

**Populacja docelowa – pacjenci zmieniający leczenie z powodu braku skuteczności / AE – obliczenia przy uwzględnieniu przerywania jak w analizie ekonomicznej**

Populacja	I rok BIA	II rok BIA
Razem, w tym:	■	■
Zmieniający leczenie z NAT	■	■
Zmieniający leczenie z FNG	■	■

I rok: średnia z lat 2018-2019; II rok: średnia z lat 2019-2020

### 2.5.2.2. Przerywanie obliczone na podstawie danych NFZ

W celu określenia liczebności analizowanej podgrupy z wykorzystaniem drugiej metody wykorzystano w zakresie przerywania leczenia ogółem dane NFZ uzupełnione o dane z analizy ekonomicznej dotyczące przerywania leczenia z powodu braku skuteczności lub działań niepożądanych.

Na podstawie danych otrzymanych z NFZ (pacjenci włączani do programu lekowego, Tabela 8) oraz danych z uchwały NFZ (Tabela 9) oraz uwzględnieniu ■■■ odsetka pacjentów z RES wśród leczonych natalizumabem określono liczbę nowych pacjentów z populacji docelowej w latach 2013-2016 (osobno dla każdego leku). Począwszy od roku 2017 do programu włączanych jest ■■■

pacjentów leczonych FNG oraz [REDACTED] leczonych NAT (rozdz. 2.5.1). W rozdziale 2.7 przedstawiono metodę, na podstawie której określono roczne prawdopodobieństwo przerywania leczenia [REDACTED] [REDACTED]).

Na tej podstawie skonstruowano tablice pokazujące przepływ pacjentów w programie lekowym. Biorąc pod uwagę roczny odsetek pacjentów przerywających leczenie ogółem [REDACTED]) oraz dodatkowo dane z analizy ekonomicznej w zakresie przerywania leczenia z przyczyn klinicznych (brak skuteczności, AE) możliwe było wyznaczenie liczby pacjentów, którzy przerywają leczenie ogółem wraz z wyróżnieniem liczby pacjentów, dla których możliwa będzie zmiana leczenia (w roku 2013 pacjenci w programie lekowym od kwietnia, więc wartość P odpowiednio zmniejszona).

Populację docelową stanowią pacjenci, którzy przerwą leczenie z powodu braku skuteczności lub działań niepożądanych, natomiast [REDACTED] (patrz rozdział 2.7) pacjentów którzy przerywają leczenie w ciągu roku to osoby przerywające leczenie z każdej przyczyny, w tym z powodu progresji do SPMS lub zgonu. W celu oszacowania pacjentów, u których możliwa będzie zmiana leczenia uwzględniono dodatkowo dane dotyczące przerywania leczenia z powodu nieskuteczności / AE z analizy ekonomicznej ([REDACTED] [REDACTED]).

**Tabela 14.**  
**Przepływ pacjentów leczonych w programie lekowym – natalizumab**

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



Kategoria	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
przerywający w danym roku	-	█	█	█	█	█	█	█



Kategoria	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
przerywający (brak skuteczności / AE)	█	█	█	█	█	█	█	█

**Tabela 15.**  
Przepływ pacjentów leczonych w programie lekowym – fingolimod

Kategoria	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
leczeni, w tym	■	■	■	■	■	■	■	■
nowi	■	■	■	■	■	■	■	■
kontynuujący z lat poprzednich		■	■	■	■	■	■	■
			■	■	■	■	■	■
				■	■	■	■	■
					■	■	■	■
						■	■	■
							■	■



Kategoria	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
przerywający w danym roku	■	■	■	■	■	■	■	■



Kategoria	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
przerywający (brak skuteczności / AE)	■	■	■	■	■	■	■	■

Zgodnie z przyjętym horyzontem analizy zakładana refundacja ALEM w scenariuszu nowym będzie mieć miejsce począwszy od 1 lipca 2018 roku. W związku z tym liczbę pacjentów zmieniających leczenie w pierwszym i drugim roku analizy przyjęto jako średnią z lat 2018-2019 oraz 2019-2020 (półroczne przesunięcie).

**Tabela 16.**  
Populacja docelowa – pacjenci zmieniający leczenie z powodu braku skuteczności / AE – obliczenia przy uwzględnieniu przerywania na podstawie danych NFZ

Populacja	I rok BIA	II rok BIA
Razem, w tym:	■	■
Zmieniający leczenie z NAT	■	■
Zmieniający leczenie z FNG	■	■

### 2.5.3. Pacjenci zmieniający leczenie z przyczyn administracyjnych

Zgodnie z przyjętą metodyką w analizie podstawowej przyjęto, że administracyjne ograniczenie dla czasu trwania terapii zostaje zniesione, w związku z czym liczba pacjentów z tej podgrupy wynosi 0. Obliczenia przy uwzględnieniu administracyjnego ograniczenia dla NAT przeprowadzono w ramach analizy wrażliwości.

Liczbę pacjentów, którzy w okresie od lipca 2018 do czerwca 2020 przerwą leczenie NAT z przyczyn administracyjnych obliczono z wykorzystaniem tej samej metody jak oszacowano liczebność podgrupy pacjentów zmieniających leczenie z powodu nieskuteczności / działań niepożądanych przy uwzględnieniu drugiej z metod kalkulacji. W przypadku istnienia tego ograniczenia, liczba pacjentów przerywających leczenie z przyczyn administracyjnych jest równa liczbie pacjentów, którzy rozpoczęliby leczenie w szóstym roku (przepływ pacjentów leczonych NAT w Tabela 14).

Na podstawie danych refundacyjnych dostępnych w ramach komunikatów DGL można stwierdzić, że pierwsi pacjenci zostali włączani do leczenia NAT w lipcu 2013 roku [11]. Oznacza to, że pierwszy pacjent, który przerwałby leczenie z przyczyn administracyjnych pod warunkiem utrzymania tego ograniczenia będzie wyłączony z programu w lipcu 2018 r., czyli na początku horyzontu czasowego analizy BIA.

Liczbę pacjentów zmieniających leczenie z przyczyn administracyjnych w pierwszym i drugim roku analizy przyjęto jako średnią z lat 2018–2019 oraz 2019–2020 (półroczne przesunięcie) dla pacjentów oznaczonych w Tabela 14 jako pacjentów, którzy w danym roku osiągną 60 miesięczny czas trwania leczenia.

**Tabela 17.**  
**Populacja docelowa – pacjenci zmieniający leczenie z przyczyn administracyjnych**

Populacja	I rok BIA	II rok BIA
Zmieniający leczenie z przyczyn administracyjnych (gdy uwzględnieni)	■	■

W przypadku uwzględnienia administracyjnego czasu trwania leczenia będzie zmniejszać się liczebność podgrupy pacjentów zmieniających leczenie po niepowodzeniu terapii lub z powodu AE.

Tabela 18.

Populacja docelowa – pacjenci zmieniający leczenie z powodu braku skuteczności / AE w przypadku uwzględnienia administracyjnego ograniczenia dla czasu trwania leczenia NAT

Populacja	I rok BIA	II rok BIA
Razem, w tym:	■	■
Zmieniający leczenie z NAT	■	■
Zmieniający leczenie z FNG (bez zmian)	■	■

#### 2.5.4. Populacja docelowa – podsumowanie

W poniższej tabeli zebrano finalne wartości dla oszacowanych liczebności populacji docelowej. Dla podgrupy zmieniających leczenie z przyczyn klinicznych w wariancie podstawowym zdecydowano się na przyjęcie wartości obliczonych przy uwzględnieniu danych dotyczących przerywania leczenia na podstawie analizy ekonomicznej. Ponadto, zgodnie z przyjętą metodyką zakładającą zniesienie w najbliższym czasie administracyjnego ograniczenia dla czasu trwania terapii NAT, liczba pacjentów zmieniająca leczenie z powodów administracyjnych wynosi 0.

Tabela 19.

Populacja docelowa – wartości w analizie BIA – wariant podstawowy

Podgrupa	I rok	II rok
Rozpoczynający leczenie w programie lekowym	■	■
Zmieniający leczenie z przyczyn klinicznych	■	■
Zmieniający leczenie z przyczyn administracyjnych	■	■

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu alternatywnych wartości dla oszacowanej liczebności pacjentów rozpoczynających leczenie w programie lekowym, przy uwzględnieniu ■ i ■ zakresu zmienności odpowiednio w pierwszym i drugim roku względem wariantu podstawowego. Zakres zmienności przyjęto w sposób arbitralny (zakres zmienności standardowy jak przyjmuje się w analizach dla zmiennych). Podejście takie pozwala na zbadanie wpływu na wyniki analizy sytuacji, w której liczba pacjentów włączanych do programu lekowego będzie zmniejszać / zwiększać się względem liczby włączonych do programu w roku 2016.

Tabela 20.

Populacja docelowa – pacjenci rozpoczynający leczenie w programie lekowym – analiza wrażliwości

Wariant	I rok BIA	II rok BIA
Analiza podstawowa	■	■
Analiza wrażliwości (wariant A1)	■	■
Analiza wrażliwości (wariant A2)	■	■

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzono również obliczenia przy uwzględnieniu alternatywnych wartości dla oszacowanej liczebności pacjentów zmieniających leczenie z powodu braku skuteczności lub działań niepożądanych, przy uwzględnieniu zakresu zmienności względem wariantu podstawowego. Zakres zmienności przyjęto w sposób arbitralny. Dodatkowym scenariuszem jest wariant, w którym liczba pacjentów w tej podgrupie została obliczona przy uwzględnieniu przerywania leczenia na podstawie danych NFZ.

**Tabela 21.**  
**Populacja docelowa – pacjenci zmieniający leczenie z powodu braku skuteczności / AE – analiza wrażliwości**

Wariant	Populacja	I rok BIA	II rok BIA
<b>Analiza podstawowa</b>	Razem, w tym:	■	■
	Zmieniający leczenie z NAT	■	■
	Zmieniający leczenie z FNG	■	■
<b>Analiza wrażliwości – przerywanie leczenia na podstawie danych NFZ (wariant B1)</b>	Razem, w tym:	■	■
	Zmieniający leczenie z NAT	■	■
	Zmieniający leczenie z FNG	■	■
<b>Analiza wrażliwości – 20% niższa liczebność (wariant B2)</b>	Razem, w tym:	■	■
	Zmieniający leczenie z NAT	■	■
	Zmieniający leczenie z FNG	■	■
<b>Analiza wrażliwości – 20% wyższa liczebność (wariant B3)</b>	Razem, w tym:	■	■
	Zmieniający leczenie z NAT	■	■
	Zmieniający leczenie z FNG	■	■

Dodatkowo zgodnie z przyjętą metodą w analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy założeniu utrzymania administracyjnego czasu trwania terapii NAT (rozdz. 2.5.3).

### 2.5.5. Pozostali pacjenci leczeni w programie B.46 oraz kontynuujący terapię z lat poprzednich

Zgodnie z przyjętą metodyką analizy w celu wyznaczenia wszystkich kosztów leczenia pacjentów z RRMS po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu w obliczeniach analizy uwzględniono również pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie FNG lub NAT przed 1 lipca 2018 roku oraz kontynuują terapię w horyzoncie czasowym analizy BIA. Pacjenci z tej podgrupy nie stanowią populacji docelowej dla ALEM zaś koszty związane z ich leczeniem nie stanowią kosztu różnicującego scenariusze analizy. Taki podejście pozwala natomiast przedstawić pełny obraz populacji leczonej w ramach programu B.46 po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu.

Liczbę pacjentów z tej podgrupy obliczono w następujący sposób:

- na podstawie danych z Tabela 11 oraz Tabela 12 wyznaczono średnią liczbę pacjentów leczonych w okresie od lipca 2018 do czerwca 2019 (pierwszy rok BIA), osobno dla obu leków. Otrzymano w ten sposób, że:
  - ■■■ pacjentów leczonych NAT od lipca 2018 do czerwca 2019,
  - ■■■ pacjentów leczonych FNG od lipca 2018 do czerwca 2019.
- w ogólnej liczbie pacjentów leczonych znajdują się również pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie w danym roku. A zatem od wyznaczonej średniej liczby leczonych odjęto odpowiednio ■■■ rozpoczynających leczenie FNG i NAT. Otrzymano w ten sposób, że:
  - ■■■ pacjentów leczonych NAT od lipca 2018 do czerwca 2019 oraz kontynuujący leczenie z poprzednich miesięcy / lat,
  - ■■■ pacjentów leczonych FNG od lipca 2018 do czerwca 2019 oraz kontynuujący leczenie z poprzednich miesięcy / lat.
- w okresie od lipca 2019 do czerwca 2020 (drugi rok BIA) liczba pacjentów kontynuujących leczenie z poprzednich lat jest równa liczbie kontynuujących z roku poprzedniego (07.2018-06.2019) pomniejszona o osoby, które przerwały leczenie. Otrzymano w ten sposób, że:
  - ■■■■■■■■■■ leczonych NAT od lipca 2019 do czerwca 2020 oraz kontynuujący leczenie z poprzednich miesięcy / lat,
  - ■■■■■■■■■■ leczonych FNG od lipca 2019 do czerwca 2020 oraz kontynuujący leczenie z poprzednich miesięcy / lat.

Tabela 22.

Dodatkowa grupa pacjentów – leczeni w programie B.46 oraz kontynuujący terapię z lat poprzednich

Katogoria	I rok BIA	II rok BIA
Razem, w tym:	■■■	■■■
Kontynuujący NAT	■■■	■■■
Kontynuujący FNG	■■■	■■■

## 2.6. Udziały leków w populacji docelowej

Udziałów leków w populacji docelowej w scenariuszu istniejącym oraz w scenariuszu nowym określono osobno dla każdej z podgrup populacji docelowej, tj. dla:

- nowych pacjentów rozpoczynających leczenie w ramach programu lekowego,
- pacjentów, którzy przerwą leczenie FNG lub NAT z powodu braku skuteczności lub działań niepożądanych,
- pacjentów, którzy przerwą leczenie NAT z przyczyn administracyjnych.



### 2.6.1. Udziały opcji terapeutycznych w scenariuszu istniejącym

Określenie udziałów dostępnych leków w leczeniu chorych z RRMS z populacji docelowej analizy było możliwe na podstawie następujących źródeł danych:

- zagranicznych badań i rejestrów odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania (rozdz. A.4),

#### Pacjenci rozpoczynający leczenie w ramach programu lekowego

Zgodnie z zasadami leczenia SM w Polsce w scenariuszu istniejącym dla pacjentów z tej podgrupy finansowane ze środków publicznych są 2 leki: FNG oraz NAT. Do określenia ich udziałów w scenariuszu istniejącym posłużono się danymi zaczerpniętymi z Uchwały Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia w 2017 roku, gdzie możliwe było wyodrębnienie pacjentów stosujących odpowiednio FNG oraz NAT [9]. Dane te zostały przedstawione poprzednio (rozdz. 2.5.1) oraz wykorzystane do oszacowania liczebności populacji docelowej.

#### Pacjenci zmieniający leczenie z przyczyn klinicznych

Spośród odnalezionych w ramach przeszukania (rozdz. A.4) badań zdecydowano się na uwzględnienie w niniejszej analizie danych dotyczących zmiany leczenia z przyczyn klinicznych z 5 badań i są to najnowsze informacje spośród odnalezionych. Nie uwzględniono danych z badań wcześniejszych ze względu na fakt, że w ostatnich latach poszerzyły się możliwości terapeutyczne dla chorych z SM, np. zarejestrowanie FNG w roku 2011 (Europa). Przykładowo, w jednym z odnalezionych badań (Sangali 2014 [21]), analizowano m.in. postępowanie z pacjentami po przerwaniu leczenia natalizumabem. Dalsze leczenie fingolimodem w tym badaniu było prowadzone u niewielkiej liczby chorych, na co wpływ miał fakt, że lek ten nie był dostępny od początku trwania badania.

Dane z badań uwzględnionych w obliczeniach analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 23.**  
**Dalsze leczenie pacjentów przerywających leczenie NAT / FNG z powodu działań niepożądanych / braku skuteczności – dane z odnalezionych badań**

Publikacja	Liczba osób	Zmiana na terapię					Brak leczenia
		FNG	NAT	leki I rzutu	MTX	inne <sup>a</sup>	
<b>Przerywający terapię NAT</b>							
Lo Re 2015 [22]	123 <sup>b</sup>	57	x	16	4 <sup>c</sup>	9	37
Trojano 2017 [23]	n/a	58,60%	x	30,30%		11,10% <sup>e</sup>	
Correia 2017 [24]	40	28	x	2	1	3	6
Guger 2018 [25]	108	97	x	8	0	3 <sup>d</sup>	-
<b>Przerywający terapię FNG</b>							
Hersh 2015 [26]	76	x	12	13	0	9	42
Guger 2018 [25]	41	x	17	16	0	8 <sup>d</sup>	-

a) rytuksymab, przeszczep komórek macierzystych, mykofenolan mofetylu (o ile nie wskazano inaczej);

b) razem w badaniu przerwało leczenie 132 pacjentów, ale 9 z nich powróciło do leczenia natalizumabem i nie zostali uwzględnieni w analizie danych;

c) mitoksantron (2) lub cyklofosfamid (2);

d) alemtuzumab;

e) w dalszych obliczeniach przyjęto że wszyscy kontynuowali leczenie MTX

Jak wynika z powyższych danych w przypadku przerywania leczenia NAT najczęściej wybieranym lekiem w dalszej terapii jest FNG. Ponadto w praktyce klinicznej powraca się do terapii lekami pierwszego rzutu, stosuje leczenie mitoksantronem lub alternatywne terapie takie jak np. rytuksymab lub przeszczep komórek macierzystych. Ponadto u części chorych nie rozpoczęto dalszej terapii lub stosowano alemtuzumab. W przypadku przerywania leczenia FNG większość chorych kontynuuje leczenie za pomocą NAT lub powraca do terapii lekami pierwszego rzutu.

W dalszych obliczeniach nie uwzględniono danych od chorych, którzy w zagranicznych badaniach i rejestrach zostali zakwalifikowani do terapii innych niż leki pierwszego rzutu, NAT, FNG lub MTX. Biorąc pod uwagę wytyczne leczenia [27] oraz odnalezione informacje [28] inne niż wymienione terapie są stosowane w Polsce u pacjentów z bardzo zaawansowaną postacią choroby lub u chorych z SPMS i leczenie ALEM nie będzie obecnie dla nich terapią opcjonalną. Ponadto w dalszych obliczeniach przyjęto założenie, że każdy pacjent otrzyma leczenie. W odnalezionych badaniach brak jest informacji wyjaśniających dlaczego część pacjentów nie otrzymała leczenia. Wydaje się, że może to wynikać po pierwsze z faktu, że dalsze leczenie nie zostało wdrożone przed zakończeniem badania lub pacjent nie był w stanie zdrowia pozwalającym na dalsze prowadzenie leczenia. Ponadto w scenariuszu istniejącym nie uwzględniono pacjentów zmieniających leczenie na ALEM.

W poniższej tabeli zestawiono dane z odnalezionych badań, które zostały wykorzystane w finalnych obliczeniach oraz wyznaczone na ich podstawie wartości średnie.

**Tabela 24.**  
**Dalsze leczenie pacjentów przerywających leczenie NAT / FNG z powodu działań niepożądanych / braku skuteczności – dane w analizie BIA**

Publikacja	Zmiana na terapię (liczba osób)				Zmiana na terapię (odsetek)			
	FNG	NAT	leki I rzutu	MTX	FNG	NAT	leki I rzutu	MTX
<b>Przerywający terapię NAT</b>								
Lo Re 2015 [22]	57	-	16	4	74%	x	21%	5%
Trojano 2017 [23]	-	-	-	-	59%	x	30%	11%
Correia 2017 [24]	28	-	2	1	90%	x	6%	3%
Guger 2018 [25]	97	-	8	0	92%	x	8%	0%
<b>Średnia</b>	-	-	-	-	<b>79%</b>	<b>x</b>	<b>16%</b>	<b>5%</b>
<b>Przerywający terapię FNG</b>								
Hersh 2015 [26]	-	12	13	0	x	48%	52%	0%
Guger 2018 [25]	-	17	16	0	x	52%	48%	0%
<b>Średnia</b>	-	-	-	-	<b>x</b>	<b>50%</b>	<b>50%</b>	<b>0%</b>

### Pacjenci zmieniający leczenie z przyczyn administracyjnych

W ramach prac nad analizą nie odnaleziono wiarygodnych danych z badań / rejestrów / innych analiz pozwalających na określenie postępowania terapeutycznego z pacjentami, u których nastąpi przerwanie leczenia NAT z przyczyn administracyjnych. Wydaje się, że takie warunki refundacyjne mają wymiar lokalny i nie odzwierciedlają istoty prowadzenia leczenia w grupie chorych na stwardnienie rozsiane. W raporcie HTA dla fingolimodu [15] wykorzystano dane uzyskane na podstawie opinii jednego eksperta, jednakże dane te zostały uznane za mało wiarygodne podczas oceny weryfikacyjnej analizy przez AOTMiT. Ponadto od tamtego czasu do programów lekowych zostały dołączone kolejne leki.

[Redacted text block]

**Tabela 25.**  
**Dalsze leczenie pacjentów przerywających leczenie z przyczyn administracyjnych – scenariusz istniejący**

Dalsze leczenie	DMF	IFN beta 1a	GA	TNF
Odsetek pacjentów	■	■	■	■

## 2.6.2. Udziały opcji terapeutycznych w scenariuszu nowym

Określenie przewidywanego rozpowszechnienia preparatu Lemtrada® w leczeniu chorych z RRMS w populacji docelowej analizy było możliwe na podstawie dwóch źródeł danych:

- [REDACTED]

[REDACTED]

### Pacjenci rozpoczynający leczenie w ramach programu lekowego

[REDACTED]

Tabela 26. Udział leków w podgrupie pacjentów rozpoczynających leczenie w programie lekowym – dane w analizie BIA – scenariusz nowy (wariant podstawowy)

Lek	I rok BIA	II rok BIA
ALEM	[REDACTED]	[REDACTED]
NAT	[REDACTED]	[REDACTED]
FNG	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

### **Dane od Zamawiającego**

Podjęto próbę oszacowania rozpowszechnienia ALEM w podgrupie pacjentów kwalifikujący się do terapii lekami II-rzutu na podstawie [REDACTED]

W celu oszacowania odsetka pacjentów leczonych ALEM wśród rozpoczynających leczenie w innych państwach przyjęto następującą metodykę:

- przyjęto, że w [REDACTED] terapiami opcjonalnymi dla ALEM są Gilenya® oraz Tysabri®,
- na podstawie danych dotyczących liczby pacjentów leczonych za pomocą preparatów Gilenya® lub Tysabri® oraz danych dotyczących przerywania leczenia obliczono liczbę nowych pacjentów włączanych do terapii tymi lekami w każdym miesiącu.
- na podstawie danych dotyczących liczby pacjentów leczonych za pomocą Lemtrada® obliczono liczbę nowych pacjentów włączanych do terapii w kolejnych miesiącach począwszy od pierwszego dla którego są dostępne dane,
- na podstawie powyższych obliczono udziały leków wśród pacjentów rozpoczynających leczenie.

Odsetek pacjentów przerywających leczenie NAT i FNG [REDACTED] przyjęto na podstawie danych z analizy ekonomicznej przy uwzględnieniu przerywania leczenia z powodu działań niepożądanych lub braku skuteczności ([REDACTED])

Finalnie liczba pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie NAT lub FNG w danym miesiącu została obliczona wg wzoru:

[REDACTED]

Po przeanalizowaniu danych [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wartości uzyskane na podstawie danych z [REDACTED] oraz obliczoną na tej podstawie wartość średnią przedstawia poniższa tabela.

Tabela 27.  
Udział ALEM w podgrupie pacjentów rozpoczynających leczenie na podstawie danych [REDACTED]

Państwo	Odsetek leczonych ALEM wśród rozpoczynających leczenie		
	I rok refundacji	II rok refundacji	średnia
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### Pacjenci zmieniający leczenie z przyczyn klinicznych

Rozpowszechnienie ALEM w analizowanej podgrupie pacjentów określono na podstawie opinii ekspertów uzyskanych [REDACTED] (rozdz. A.3, [REDACTED]). Na tej podstawie uzyskano, że [REDACTED] pacjentów, którzy przerwali terapię NAT z powodu braku skuteczności lub działań niepożądanych będzie kontynuować leczenie z wykorzystaniem preparatu Lemtrada®. Analogiczny odsetek w przypadku pacjentów przerywających terapię FNG wynosi [REDACTED].

W obliczeniach analizy przyjęto, że wskazane przez ekspertów udziały ALEM zostaną osiągnięte w drugim roku jego refundacji w populacji docelowej. Dla pierwszego roku założono arbitralnie, że odsetek ten wynosi [REDACTED]



przerywanie na podstawie danych uzyskanych w ramach [REDAKTOWANE]. Biorąc pod uwagę wskazane odsetki jest to podejście konserwatywne. [REDAKTOWANE]

Tabela 30.  
Udziały ALEM w populacji docelowej w danym roku – dane w BIA – wariant podstawowy

Podgrupa	I rok BIA	II rok BIA
Rozpoczynający leczenie w programie lekowym	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Zmieniający leczenie z NAT z przyczyn klinicznych	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Zmieniający leczenie z FNG z przyczyn klinicznych	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Zmieniający leczenie z przyczyn administracyjnych	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

W ramach jednokierunkowej analiz wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu alternatywnych wartości dla powyższych parametrów.

W wariacie minimalnym przyjęto, że:

- w podgrupie pacjentów rozpoczynających leczenie odsetek leczonych ALEM wśród rozpoczynających leczenie w danym roku będzie kształtować się [REDAKTOWANE]
- w podgrupie pacjentów zmieniających leczenie z przyczyn klinicznych ALEM wśród zmieniających leczenie w danym roku będzie kształtować się na poziomie z I roku w obu latach analizy.

W wariacie maksymalnym przyjęto, że:

- w podgrupie pacjentów rozpoczynających leczenie odsetek leczonych ALEM wśród rozpoczynających leczenie w danym roku będzie kształtować się [REDAKTOWANE], gdzie leczeniem za pomocą Lemtrada® otrzymało odsetkowo najwięcej osób spośród wszystkich [REDAKTOWANE],
- w podgrupie pacjentów zmieniających leczenie z przyczyn klinicznych ALEM wśród zmieniających leczenie w danym roku będzie kształtować się na poziomie z II roku w obu latach analizy.

W analizie wrażliwości, analogicznie jak w wariacie podstawowym, ALEM zastępuje pozostałe leki w sposób proporcjonalny.

## 2.7. Przerywanie leczenia

Na potrzeby analizy BIA konieczne było określenie odsetka pacjentów przerywających leczenie:



- z powodu braku skuteczności lub działań niepożądanych,
- ogółem z dowolnej przyczyny, tj. brak skuteczności, działania niepożądane, progresja do postaci SPMS lub zgon.

Pierwszy z wyżej wymienionych parametrów jest konieczny do oszacowania podgrupy pacjentów z populacji docelowej, którzy będą zmieniać leczenie z powodów klinicznych. Drugi z kolei jest niezbędny do wyznaczenia pacjentów, którzy przerywają leczenie ogółem. Należy pamiętać, że zgodnie z przyjętym w analizie założeniem wystąpienie progresji do postaci SPMS stwardnienia rozсіяnego powoduje przerwanie leczenia i nie ma możliwości kontynuacji terapii za pomocą innego leku.

W przypadku gdy pacjent otrzymuje leczenie z uwzględnieniem innych terapii (leki z programu B.29 lub MTX) obliczono tylko odsetek pacjentów przerywających leczenie ogółem. W analizie BIA w populacji docelowej po przerwaniu terapii lekami z programu B.29 lub MTX pacjenci nie otrzymują dalszego leczenia.

Przerywanie leczenia dla terapii NAT i FNG obliczono z wykorzystaniem dwóch alternatywnych metod. W przypadku innych terapii przyjęto wartości uzyskane na podstawie analizy ekonomicznej.



### **Dane z analizy ekonomicznej**

W analizie ekonomicznej przerywanie leczenia z powodu braku skuteczności lub działań niepożądanych przyjęto na podstawie danych z badań klinicznych. Dodatkowo przyjęto założenie, że przerwanie leczenia ma miejsce w przypadku zgonu pacjenta lub progresji do postaci SPMS choroby (zgodnie z programem lekowym B.46 pacjenci z SPMS nie otrzymują dalszego leczenia).

W poniższej tabeli zestawiono dane uzyskane na podstawie analizy ekonomicznej. Szczegółowe dane dotyczące przerywania leczenia z badań klinicznych zostały przedstawione w analizie ekonomicznej. W celu oszacowania prawdopodobieństwa przerwania leczenia z powodu progresji do SPMS lub zgonu w kolejnych latach terapii wykorzystano dane z tablic rozkładu pacjentów dostępnych na arkuszach obliczeniowych modelu ekonomicznego (arkusze 'Transition (TRT)' i 'Transition (COMP)'). Szczegółowe wartości znajdują się w aneksie (rozdz. A.5). W poniższych tabelach zebrano podsumowanie danych dotyczących przerywania leczenia na podstawie analizy ekonomicznej.

**Tabela 31.**  
Roczne prawdopodobieństwo przerywania leczenia NAT i FNG na podstawie danych z analizy ekonomicznej

Przyczyna	Leczenie	Czas trwania leczenia		Uwagi
		0-2 lata	> 2 lata	
Brak skuteczności, AE	ALEM	■	■	zgodnie z założeniem analizy ekonomicznej
	NAT	■	■	zgodnie z danymi z badań klinicznych
	FNG <sup>a</sup>	■	■	
SPMS, zgon	ALEM	■	■	obliczenia własne
	NAT	■	■	
	FNG	■	■	
Razem <sup>b</sup>	ALEM	■	■	0-2 lata – średnia z dwóch cykli (lat) modelu > 2 lata – średnia z cykli 3-8 modelu
	NAT	■	■	
	FNG	■	■	

a) w sytuacji gdy w grupie pacjenci leczeni jednocześnie < i > 2 lat przyjęto przerywanie jako wartość średnią, tj. 8,66%;

b) w sytuacji gdy w grupie pacjenci leczeni jednocześnie < i > 2 lat przyjęto przerywanie dla grupy leczonych > 2 lat (konserwatywnie)

**Tabela 32.**  
Roczne prawdopodobieństwo przerywania innymi terapiami (B.29 lub MTX) na podstawie danych z analizy ekonomicznej

Podgrupa / leczenie	Wartość		Uwagi
	0-2 lata	> 2 lata	
Inne terapie po przerwaniu NAT z powodów klinicznych	■	■	przerywanie leczenia z dowolnej przyczyny
Inne terapie po przerwaniu FNG z powodów klinicznych	■	■	
Inne terapie po przerwaniu NAT z powodów administracyjnych	■	■	

### Obliczenia na podstawie danych NFZ

Zgodnie z danymi NFZ [9] w roku 2017 liczba leczonych w programie lekowym wyniosła 1 121 pacjentów. Na podstawie danych refundacyjnych dostępnych w ramach komunikatów DGL można stwierdzić, że pierwsi pacjenci zostali włączani do programu lekowego od kwietnia 2013 roku (pierwsze zrefundowane opakowania leku Gilenya®) [11].

Na podstawie tych danych oszacowano wartość rocznego prawdopodobieństwa przerywania leczenia w programie lekowym z uwzględnieniem następującej metodyki:

- przyjęto, że pacjenci włączani do programu lekowego w danym roku przerywają leczenie na koniec roku zgodnie z zadaniem prawdopodobieństwem,
- liczba pacjentów leczona w danym roku jest równa liczbie nowych pacjentów włączonych do programu oraz pacjentów, którzy zostali włączeni do programu w latach poprzednich oraz nie przegrali leczenia,
- na koniec roku 2017, zgodnie z danymi NFZ (Tabela 9) jest równa 1 121 pacjentów.

**Tabela 33.**  
**Przepływ pacjentów w programie lekowym w latach 2013-2016 na podstawie dostępnych danych**

	2013 <sup>a</sup>	2014	2015	2016	2017
<b>Leczeni w danym roku, w tym:</b>	?	?	?	991	1 121
<b>Nowi w programie</b>	■	■	■	■	■
<b>Kontynuujący z lat poprzednich</b>	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■

a) w okresie od kwietnia do grudnia; b) roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia przeliczone dla 3/4 roku

Za pomocą dodatku Solver dokonano kalibracji wartości parametru określającego odsetek przerywających leczenie (P) w taki sposób, aby suma pacjentów leczonych w roku 2017 wyniosła 1 121 pacjentów. Otrzymano w ten sposób, że roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia jest równe ■

Powyższa metoda związana jest ograniczeniami. Przyjmuje ona, że ryzyko przerwania leczenia jest takie same zarówno dla FNG oraz NAT oraz że nie zmienia się ono w czasie. Ponadto część pacjentów mogła zmienić leczenie w obrębie programu i tacy pacjenci nie są uwzględnieni w obliczeniach. Ostatnie z ograniczeń w znacznym stopniu wyjaśnia różnice pomiędzy obliczonym prawdopodobieństwem na podstawie danych z analizy ekonomicznej a obliczonym na podstawie danych NFZ.

## 2.8. Dawkowanie

Dane dotyczące dawkowania oraz czasu trwania terapii uwzględnionymi interwencjami przyjęto zgodnie z zapisami programu lekowego (B.46, B.29 oraz wnioskowanego) i charakterystykami poszczególnych produktów leczniczych [6, 7, 14, 29].

Pacjenci rozpoczynający leczenie ALEM otrzymują 2 początkowe kursy leczenia, przy czym:

- pierwszy kurs obejmuje 12 mg na dobę przez 5 kolejnych dni (całkowita dawka 60 mg, co jest równoznaczne z 5 fiolkami na pierwszy kurs leczenia) oraz
- drugi kurs leczenia: 12 mg na dobę przez 3 kolejne dni (dawka całkowita 36 mg, co jest równoznaczne z 3 fiolkami na drugi kurs leczenia) podawane 12 miesięcy po pierwszym kursie leczenia.

Zatem pierwszy kurs leczenia ma miejsce w momencie włączenia pacjenta do programu lekowego lub w momencie zmiany leczenia w programie na ALEM (w zależności od podgrupy pacjentów). Drugi kurs leczenia ma miejsce po roku od zakończenia pierwszego.

Biorąc pod uwagę schematy dawkowania FNG, NAT przyjęto, że w ciągu pełnego roku pacjent zużywa 13 opakowań leku Gilenya® lub otrzymuje 13 podań leku Tysabri®. W przypadku leków z programu B.29 przyjęto że pełny rok terapii wymaga zużycia 13 opakowań stosowanego preparatu. Dla uproszczenia obliczeń, w przypadku terapii fumaranem dimetylu, przyjęto że wszyscy pacjenci stosują od początku docelową dawkę 240 mg (pominięto okres 2-tygodniowej wstępnej terapii tym lekiem w dawce 120 mg).

W przypadku MTX przyjęto, analogicznie jak w analizie BIA dla fingolimodu, że wymagane są 4 cykle leczenia [15].

Zgodnie z danymi z badań klinicznych CARE-MS I i II część pacjentów leczona alemtuzumabem wymaga dodatkowych cykli leczenia od trzeciego roku (zgodnie z ChPL w razie potrzeby można rozważyć do dwóch dodatkowych kursów leczenia u pacjentów, u których stwierdzono aktywność stwardnienia rozsianego na podstawie objawów klinicznych lub badań obrazowych). Ponadto część pacjentów otrzymuje dodatkowe leczenie za pomocą innych DMT (FNG, NAT, leki z programu B.29). Szczegółowe dane z badań CARE-MS I i II, na podstawie których określono te odsetki przedstawiono w analizie ekonomicznej [13]. W poniższej tabeli znajduje się podsumowanie tych danych. Wskazane odsetki dotyczą pacjentów, którzy mogą stosować leczenie, tj. u których nie nastąpiła progresja do postaci SPMS choroby lub zgon.

Tabela 34.  
Dodatkowe leczenie pacjentów w terapii alemtuzumabem > 2 lat – dane w analizie BIA

Kategoria	w 3. roku	w 4. roku	w 5. roku	w 6. roku	w 7. roku	w 8. roku
Dodatkowe cykle ALEM	■	■	■	■	■	■
Dodatkowe DMT	■	■	■	■	■	■

## 2.9. Koszty

W horyzoncie czasowym właściwym dla analizy BIA pacjentom naliczane są następujące koszty:

- leków DMT (Lemtrada®, Gilenya®, Tysabri®, leku z programu B.29, mitoksantron),
- premedykacji (dotyczy tylko leczenia alemtuzumabem),
- związane z podaniem leków,
- związane z diagnostyką i monitorowaniem,
- leczenia niepełnosprawności, rzutów SM oraz ewentualnych działań niepożądanych.

Powyższe koszty oszacowane zostały w taki sam sposób jak w przeprowadzonej analizie ekonomicznej (leki, podanie leków, diagnostyka i monitorowanie) lub oszacowanie na podstawie analizy ekonomicznej [13] (premedykacja, leczenie niepełnosprawności, rzutów SM i działań niepożądanych). Na koszt działań niepożądanych składają się koszty leczenia zaburzeń tarczycy, ITP,

infekcji wirusem Herpes (alemtuzumab) oraz PML (natalizumab). Nie uwzględniono kosztów leczenia innych działań niepożądanych, w tym dla związanych z terapią fingolimodem – jest to podejście konserwatywne.

### 2.9.1. Koszty leków (DMT)

#### Alemtuzumab

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

## Fingolimod, natalizumab

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS. Dlatego ceny preparatów Gilenya® oraz Tysabri® przyjęto odpowiednio na podstawie wykazu leków refundowanych w programach lekowych lub wyznaczono na podstawie przeanalizowanych danych refundacyjnych dostępnych w ramach komunikatów DGL NFZ [11] za ostatnie 12 miesięcy (cały rok 2017).

Jak wskazują dane refundacyjne (biorąc pod uwagę kwotę refundacji oraz liczbę zrefundowanych opakowań) cena preparatu Gilenya® w roku 2017 utrzymywała się na stałym poziomie, natomiast w przypadku preparatu Tysabri® mogła mieć miejsce obniżka ceny leku. W związku z tym zdecydowano się na obliczenie ceny na podstawie danych refundacyjnych za ostatni miesiąc (tj. grudzień 2017), z wykorzystaniem najnowszych dostępnych danych.

**Tabela 36.**  
Cena preparatów Gilenya oraz Tysabri w analizie BIA na podstawie wykazu leków refundowanych na marzec 2018 [11]

Substancja czynna	Preparat	Dawka	Opakowanie	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania
Fingolimod	Gilenya	0,5 mg	28 kaps.	6 286,50	6 789,42 zł	7 128,89 zł	7 128,89 zł
Natalizumab	Tysabri	300 mg	1 fiolka	5 896,00	6 367,68 zł	6 686,06 zł	6 686,06 zł

**Tabela 37.**  
Cena preparatów Gilenya oraz Tysabri w analizie BIA na podstawie DGL NFZ za grudzień 2017 [11]

Substancja czynna	Preparat	Dawka	Opakowanie	Sprzedaż opakowań	Kwota refundacji	Cena opakowania
Fingolimod	Gilenya	0,5 mg	28 kaps.	519	3 211 808 zł	6 185,83 zł
Natalizumab	Tysabri	300 mg	1 fiolka	266	1 367 078 zł	5 139,39 zł

W wariantcie analizy uwzględniającym RSS koszty leków przyjęto na podstawie danych refundacyjnych z komunikatów DGL natomiast w wariantcie bez uwzględnienia RSS koszty leków przyjęto na podstawie wykazu leków refundowanych w programach lekowych. Poniżej przedstawiono koszty uwzględnione w analizie.

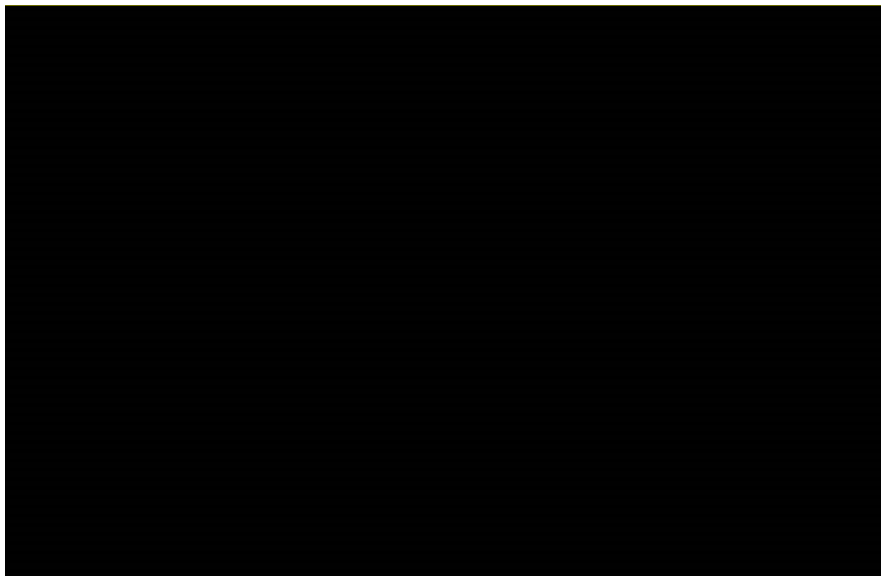
**Tabela 38.**  
Roczne koszty terapii FNG i NAT

Substancja	Koszt z RSS	Koszt bez RSS
FNG	80 416 zł	92 676 zł
NAT	66 812 zł	86 919 zł

## Koszty stosowania leku ALEM, FNG i NAT w perspektywie 5 lat dla 1 pacjenta

**Rysunek 3.**

**Skumulowany koszt terapii ALEM, FNG i NAT (5 lat)**



Jak wynika z powyższego wykresu, w okresie 5-letnim

W przypadku natalizumabu, okres 5-letni jest tożsamy z obecnie maksymalnym czasem trwania terapii (ograniczenie administracyjne). W przypadku braku administracyjnego ograniczenia dla czasu trwania terapii (fingolimod, możliwe zniesienie dla natalizumabu) oraz wraz z wydłużaniem się horyzontu różnica w skumulowanym koszcie terapii będzie się zwiększać.

**Leki z programu B.29**

Ceny leków z programu lekowego B.29 przyjęto na podstawie wykazu leków refundowanych w programach lekowych lub wyznaczono na podstawie przeanalizowanych danych refundacyjnych dostępnych w ramach komunikatów DGL NFZ [11] za ostatnie 12 miesięcy (cały rok 2017). Zgodnie z przyjętą metodyką w obliczeniach nie uwzględniono preparatu Tecfidera (DMF) w dawce 120 mg.

Jak wskazują dane refundacyjne (biorąc pod uwagę kwotę refundacji oraz liczbę zrefundowanych opakowań) ceny dostępnych dla pacjentów leków utrzymywały się na stałym poziomie lub dla kilku z nich mogła mieć miejsce obniżka ich cen. W związku z tym zdecydowano się na obliczenie ceny na podstawie danych refundacyjnych za ostatni miesiąc (tj. grudzień 2017), z wykorzystaniem najnowszych dostępnych danych.

**Tabela 39.**  
**Cena preparatów dostępnych w programie B.29 w analizie BIA na podstawie wykazu leków refundowanych na marzec 2018 [11]**

Substancja czynna	Preparat	Dawka	Opakowanie	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Limit finansowania [zł]
Dimethyl fumarate	Tecfidera	240 mg	56 kaps.	4 507,00	4 867,56	5 110,94	5 110,94
Glatiramer acetate	Copaxone	20 mg/ml	28 amp.-strz.	3 500,00	3 780,00	3 969,00	2 976,75
	Copaxone	40 mg/ml	12 amp.-strz.	3 250,00	3 510,00	3 685,50	2 551,50
	Remurel	20 mg/ml	28 amp.-strz.	2 625,00	2 835,00	2 976,75	2 976,75
Interferon beta-1a	Avonex	30 mcg	4 amp.-strz.	3 150,00	3 402,00	3 572,10	3 572,10
	Rebif 44	44 mcg/0,5 ml	4 wkł. a 1,5 ml	3 708,32	4 004,99	4 205,24	4 205,24
	Rebif 44	44 mcg/0,5 ml	12 amp.-strz.	3 781,82	4 084,37	4 288,59	4 288,59
	Avonex	30 mcg/0,5 ml	4 wstrz.	3 150,00	3 402,00	3 572,10	3 572,10
Interferon beta-1b	Betaferon	300 mcg	15 zest.	2 760,00	2 980,80	3 129,84	3 129,84
	Extavia	250 mcg/ml	15 fiol.	2 650,00	2 862,00	3 005,10	3 005,10
Peginterferon beta-1a	Plegridy	125 µg	2 amp.-strz.	3 307,50	3 572,10	3 750,71	3 750,71
	Plegridy	125 µg	2 wstrz.	3 307,50	3 572,10	3 750,71	3 750,71
	Plegridy	63 µg; 94 µg	2 amp.-strz.	3 307,50	3 572,10	3 750,71	2 355,45
	Plegridy	63 µg; 94 µg	2 wstrz.	3 307,50	3 572,10	3 750,71	2 355,45
Teriflunomide	Aubagio	14 mg	28 tabl.	2 926,22	3 160,32	3 318,34	3 318,34



**Tabela 40.**  
Cena preparatów dostępnych w programie B.29 w analizie BIA na podstawie komunikatów DGL NFZ za grudzień 2017 [11]

Substancja czynna	Preparat	Dawka	Opakowanie	Sprzedaż opakowań	Kwota refundacji	Cena opakowania
Dimethyl fumarate	Tecfidera	240 mg	56 kaps.	1 929	3 856 157 zł	1 999,14 zł
Glatiramer acetate	Copaxone	20 mg/ml	28 amp.-strz.	42	97 514 zł	2 329,52 zł
	Copaxone	40 mg/ml	12 amp.-strz.	1 567	2 780 453 zł	1 774,95 zł
	Remurel	20 mg/ml	28 amp.-strz.	14	24 281 zł	1 734,34 zł
Interferon beta-1a	Avonex	30 mcg	4 amp.-strz.	152	303 978 zł	1 999,72 zł
	Rebif 44	44 mcg/0,5 ml	4 wkł. a 1,5 ml	485	1 217 729 zł	2 513,37 zł
	Rebif 44	44 mcg/0,5 ml	12 amp.-strz.	339	855 643 zł	2 522,83 zł
	Avonex	30 mcg/0,5 ml	4 wstrz.	1 223	2 445 943 zł	1 999,95 zł
Interferon beta-1b	Betaferon	300 mcg	15 zest.	2 348	4 612 103 zł	1 963,86 zł
	Extavia	250 mcg/ml	15 fiol.	110	214 600 zł	1 949,67 zł
Peginterferon beta-1a	Plegridy	125 µg	2 amp.-strz.	6	12 000 zł	2 000,00 zł
	Plegridy	125 µg	2 wstrz.	211	421 000 zł	2 000,00 zł
	Plegridy	63 µg; 94 µg	2 amp.-strz.	2	4 000 zł	1 999,99 zł
	Plegridy	63 µg; 94 µg	2 wstrz.	13	26 000 zł	1 999,99 zł
Teriflunomide	Aubagio	14 mg	28 tabl.	52	99 543 zł	1 905,12 zł

## Mitoksantron

Koszt leczenia mitoksantronem określono na podstawie takich samych założeń jak w ocenionej przez AOTMiT analizie wpływu na budżet dla preparatu Gilenya® [15]. W analizie tej, zgodnie z opisem danych, na podstawie informacji przekazanych przez eksperta klinicznego mitoksantron podawany jest w ramach hospitalizacji (grupa JGP A36) i rozliczany z NFZ jako leczenie MS bez wykazania leku do dodatkowej refundacji. Zgodnie z obowiązującym katalogiem NFZ [30] koszt takiej hospitalizacji jest równy 3 786 zł.

W niniejszej analizie, podobnie jak w analizie Gilenya®, przyjęto że częstość podawania leku wynosi raz na 3 miesiące, co przekłada się na roczny koszt terapii równy 15 144 zł.

**Tabela 41.**  
Cena mitoksantronu w analizie BIA

Nazwa i kod grupy	Wartość punktowa	Cena punktu	Koszt jednostkowy [zł]	Częstość podania	Koszt roczny [zł]
A36, Choroby demielinizacyjne	3 786	1,00 zł	3 786	raz na 3 miesiące	15 144

## Średni koszt dla „innych” terapii

Ceny leków z programu lekowego B.29 oraz koszt terapii za pomocą MTX, po uwzględnieniu ich udziałów (rozdz. 2.6) składają się na koszt leczenia za pomocą „innych” terapii. Leczenie za pomocą „innych” leków dotyczy podgrup pacjentów zmieniających leczenie. W przypadku stosowania przez pacjentów leków z programu B.29 średni koszt za cykl leczenia obliczono jako średni ważony koszt wszystkich preparatów, gdzie jako wagi przyjęto liczbę zrefundowanych opakowań w grudniu 2017 r. (Tabela 40). Zgodnie z obowiązującymi schematami dawkowania (rozdz. 2.8) zawartość każdego z opakowań jest wystarczająca do leczenia pacjenta przez 4 tygodnie (co jest równoważne z jednym cyklem w obliczeniach BIA).

Tabela 42.  
Koszt za cykl leczenia (4 tygodnie)

Podgrupa	Rozkład stosowanych terapii – grupa „inne”		Koszt / cykl [zł]	
	leki I rzutu (B.29)	MTX	Ceny leków z B.29 na podstawie WLR	Ceny leków z B.29 na podstawie komunikatów DGL (za grudzień 2017)
Inne leczenie po przerwaniu NAT (nieskuteczność / AE)	■	■	1 537,68	2 820,33
Inne leczenie po przerwaniu FNG (nieskuteczność / AE)	■	■	1 998,40	3 665,38
Inne leczenie po przerwaniu NAT (administracyjne)	■	■	1 994,57 zł	4 876,52 zł

## Dodatkowe leczenie DMT

Dodatkowe leczenie DMT dotyczy pacjentów leczonych alemtuzumabem, którzy od trzeciego roku leczenia będą stosować inne niż ALEM leki modyfikujące przebieg choroby (■). Roczny koszt dodatkowych DMT został przyjęty na podstawie oszacowań analizy ekonomicznej i jest niezależny od przyjętej perspektywy.

Tabela 43.  
Roczny koszt dodatkowej terapii DMT w analizie BIA

Ceny dodatkowych DMT	Całkowity koszt [zł]	Odsetek pacjentów z dodatkową terapią DMT	Średni koszt [zł]
Na podstawie DGL NFZ	38 112,86	■	822,33
na podstawie WLR	55 897,09		1 206,04

### 2.9.2. Koszty premedykacji

Zgodnie z ChPL dla ALEM dla każdego kursu leczenia wymagane jest stosowanie premedykacji wg następujących zasad:

- u wszystkich pacjentów, od pierwszego dnia każdego kursu leczenia, należy wprowadzić doustną profilaktykę zakażenia wirusem Herpes,
- przez wszystkie 3 pierwsze dni każdego kursu leczenia za pomocą kortykosteroidów,
- dodatkowo można rozważyć użycie leków przeciwhistaminowych i(lub) przeciwgorączkowych.

Szczegółową wycenę premedykacji dla ALEM przedstawiono w przeprowadzonej analizie ekonomicznej [13]. Poniżej przedstawiono koszty uwzględnione w analizie (Tabela 44).

**Tabela 44.**  
**Koszt premedykacji**

Parametr	NFZ	NFZ + pacjent
Koszt premedykacji	554,63 zł	1 176,94 zł

Na koszt premedykacji składa się podawanie przez 30 dni acyklowiru w dawce dobowej 2 x 200 mg (profilaktyka zakażeń wirusem Herpes) oraz przez 3 dni metyloprednizolonu w dawce dobowej 1 000 mg

W obliczeniach analizy koszt premedykacji ALEM naliczany jest pacjentom w momencie rozpoczęcia pierwszego lub drugiego kursu terapii. W analizie BIA, analogicznie jak w analizie ekonomicznej, nie uwzględniono kosztów premedykacji dla pozostałych leków.

### 2.9.3. Koszty diagnostyki i monitorowania

W analizie przyjęto, że koszt związany z diagnostyką i monitorowaniem stanu zdrowia pacjenta będzie rozliczony w ramach ryczałtu za diagnostykę w programie lekowym. Zgodnie z obowiązującym katalogiem NFZ [16] koszt ten jest taki sam dla obu obowiązujących programów lekowym dla pacjentów z MS oraz niezależny od stosowanego leczenia. W związku z tym, w obliczeniach analizy przyjęto, że roczny koszt związany z diagnostyką i monitorowaniem stanu zdrowia pacjenta jest taki sam bez względu na zastosowane leczenie i wynosi 1 297,92 zł.

**Tabela 45.**  
**Koszt diagnostyki i monitorowania terapii**

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny (punkty)
5.08.08.0000036	Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego	1 297,92
5.08.08.0000053	Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego	1 297,92

W przypadku leczenia mitoksantronem (stosowany przez część pacjentów zmieniających leczenie z przyczyn klinicznych) przyjęto upraszczające założenie, w ramach którego przyjęto że koszt monitorowania leczenia jest taki sam jak koszt monitorowania w programach lekowych.

## 2.9.4. Koszty podania leków

W analizie uwzględniono koszty związane z podaniem leku. Przyjęto, analogicznie jak w analizie ekonomicznej, następujące założenia:

- podanie ALEM związane jest z hospitalizacją pacjenta na czas podawania leku (5 dni w pierwszym oraz 3 dni w kolejnych cyklach), przy czym dzień przyjęcia i wypisu rozliczany jest jako jeden dzień, czyli 4 dni hospitalizacji w pierwszym roku i 2 dni w kolejnych 12 mies.
- podanie pierwszej dawki FNG związane jest z przyjęciem pacjenta w trybie hospitalizacji, ze względu na konieczność ciągłego monitorowania zapisu EKG (nie ma konieczności szczegółowego monitorowania stanu pacjenta podczas kolejnych podań leku, zaś sam lek pacjent przyjmuje samodzielnie),
- podanie kolejnej dawki FNG następuje samodzielnie przez pacjenta, jednakże konieczne będą wizyty związane z wydaniem kolejnych dawek leków. W analizie BIA przyjęto, że wizyty te mają miejsce co 4 tygodnie (opakowanie leku wystarcza na 4 tyg. terapii) i są rozliczone w ramach procedury *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (kod: 5.08.07.0000004)*.
- podanie NAT związane jest każdorazowo z przyjęciem pacjenta w trybie hospitalizacji (NAT podawany jest pacjentom we wlewie dożylnym przez około godzinę).

Szczegółową wycenę kosztów podania przedstawiono w przeprowadzonej analizie ekonomicznej [13]. Finalne wartości przedstawia poniższa tabela.

Tabela 46.  
Koszty związane z podaniem leków – dane w obliczeniach analizy ekonomicznej

Terapia	Koszt	Uwagi
Alemtuzumab		Pierwszy cykl terapii Kolejne cykle terapii
Fingolimod	486,72 zł 108,16 zł	Pierwszy cykl terapii Kolejne cykle terapii
Natalizumab	6 327,36 zł	Koszt roczny

W przypadku stosowania przez pacjenta leków z programu lekowego B.29 przyjęto, że ich podanie następuje samodzielnie przez pacjenta. Jednocześnie konieczne będą wizyty związane z wydaniem leków (analogicznie jak dla terapii fingolimodem). W przypadku leczenia mitoksantronem, ze względu na przyjęty sposób rozliczania świadczenia przyjęto, że koszt związany z podaniem leków zawiera się w koszcie hospitalizacji w ramach której rozliczane jest leczenie.

## 2.9.5. Pozostałe koszty (leczenia niepełnosprawności, rzutów MS i AE)

W analizie uwzględniono także następujące koszty:

- koszty niepełnosprawności,

- koszty rzutów,
- koszty leczenia działań niepożądanych.

Powyższe koszty określone zostały skumulowane do jednej kategorii kosztowej (pozostałe koszty) oraz wyznaczone na podstawie modelu ekonomicznego [13]. Koszty leczenia niepełnosprawności i rzutów SM zależą m.in. od efektywności danego leku, w związku z czym będą one różne dla poszczególnych terapii. Różne są także profile bezpieczeństwa analizowanych leków.

W celu wyznaczenia odpowiednich kosztów wygenerowano wyniki analizy ekonomicznej w 2-letnim horyzoncie czasowym (właściwym dla analizy BIA) oraz bez uwzględnienia dyskontowania kosztów (w analizie BIA koszty nie są dyskontowane). Wyniki wygenerowano w dwóch wariantach. W pierwszym koszty stanów zdrowia przyjęto na podstawie publikacji Selmaj 2017 [31], w drugim na podstawie pracy Szmurło 2014 [32].

Szczegółowe wyniki analizy ekonomicznej zamieszczono w aneksie (rozdz. A.5). W niniejszym rozdziale przedstawiono finalne wartości wykorzystane w obliczeniach analizy. Zostały one uzyskane w następujący sposób:

- dla pierwszych dwóch lat poprzez zsumowanie kosztów dla uwzględnionych kategorii kosztowych w 2-letnim horyzoncie oraz podzielonych przez 2 (wyniki analizy ekonomicznej w 2-letnim horyzoncie, na potrzeby analizy BIA obliczono koszt średnioroczny).
- dla kolejnych lat poprzez podzielenie przez 6 różnicy dla zsumowanych kosztów w horyzoncie [redacted] i 2-letnim dla uwzględnionych kategorii kosztowych.

### Pacjenci rozpoczynający leczenie w programie lekowym

Tabela 47.  
Pozostałe roczne koszty w analizie BIA (pacjenci rozpoczynający leczenie w programie lekowym) – pierwsze 2 lata

Perspektywa / leczenie	ALEM	FNG	NAT
<b>Wariant 1 (Selmaj 2017)</b>			
NFZ	[redacted]	[redacted]	[redacted]
NFZ + pacjent	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Spółeczna	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Wariant 2 (Szmurło 2014)</b>			
NFZ	[redacted]	[redacted]	[redacted]
NFZ + pacjent	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Spółeczna	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 48.  
Pozostałe roczne koszty w analizie BIA (pacjenci rozpoczynający leczenie w programie lekowym) – ██████████

Perspektywa / leczenie	ALEM	FNG	NAT
<b>Wariant 1 (Selmaj 2017)</b>			
NFZ	████████	████████	████████
NFZ + pacjent	████████	████████	████████
Spoleczna	████████	████████	████████
<b>Wariant 2 (Szmurło 2014)</b>			
NFZ	████████	████████	████████
NFZ + pacjent	████████	████████	████████
Spoleczna	████████	████████	████████

### Pacjenci zmieniający leczenie z przyczyn klinicznych

Tabela 49.  
Pozostałe roczne koszty w analizie BIA (pacjenci zmieniający leczenie z powodu braku skuteczności / AE) – pierwsze 2 lata

Perspektywa / leczenie	Zmiana na ALEM	Zmiana na FNG	Zmiana na NAT	Zmiana na inne terapie po FNG	Zmiana na inne terapie po NAT
<b>Wariant 1 (Selmaj 2017)</b>					
NFZ	████████	████████	████████	████████	████████
NFZ + pacjent	████████	████████	████████	████████	████████
Spoleczna	████████	████████	████████	████████	████████
<b>Wariant 2 (Szmurło 2014)</b>					
NFZ	████████	████████	████████	████████	████████
NFZ + pacjent	████████	████████	████████	████████	████████
Spoleczna	████████	████████	████████	████████	████████

Tabela 50.  
Pozostałe roczne koszty w analizie BIA (pacjenci zmieniający leczenie z powodu braku skuteczności / AE) – ██████████

Perspektywa / leczenie	Zmiana na ALEM	Zmiana na FNG	Zmiana na NAT	Zmiana na inne terapie po FNG	Zmiana na inne terapie po NAT
<b>Wariant 1 (Selmaj 2017)</b>					
NFZ	████████	████████	████████	████████	████████
NFZ + pacjent	████████	████████	████████	████████	████████
Spoleczna	████████	████████	████████	████████	████████
<b>Wariant 2 (Szmurło 2014)</b>					
NFZ	████████	████████	████████	████████	████████
NFZ + pacjent	████████	████████	████████	████████	████████
Spoleczna	████████	████████	████████	████████	████████

## Pacjenci zmieniający leczenie z przyczyn administracyjnych

Tabela 51.  
Pozostałe roczne koszty w analizie BIA (pacjenci zmieniający leczenie z przyczyn administracyjnych) – pierwsze 2 lata

Perspektywa / leczenie	Zmiana na ALEM	Zmiana na FNG	Zmiana na inne terapie
<b>Wariant 1 (Selmaj 2017)</b>			
NFZ	■	■	■
NFZ + pacjent	■	■	■
Spoleczna	■	■	■
<b>Wariant 2 (Szmurło 2014)</b>			
NFZ	■	■	■
NFZ + pacjent	■	■	■
Spoleczna	■	■	■

Tabela 52.  
Pozostałe roczne koszty w analizie BIA (pacjenci zmieniający leczenie z przyczyn administracyjnych) – ■

Perspektywa / leczenie	Zmiana na ALEM	Zmiana na FNG	Zmiana na inne terapie
<b>Wariant 1 (Selmaj 2017)</b>			
NFZ	■	■	■
NFZ + pacjent	■	■	■
Spoleczna	■	■	■
<b>Wariant 2 (Szmurło 2014)</b>			
NFZ	■	■	■
NFZ + pacjent	■	■	■
Spoleczna	■	■	■

## 2.10. Ustawienia analizy w pliku obliczeniowym

W poniższej tabeli znajduje się charakterystyka arkusza 'Ustawienia'. Na arkuszu tym istnieje możliwość wyboru ustawień analizy (perspektywa, RSS) oraz danych wejściowych uwzględnionych w obliczeniach analizy (zarówno w wariantie podstawowym jak i analizach wrażliwości). Ponadto dla kluczowych parametrów analizy istnieje możliwość wprowadzenia dowolnych wartości, poprzez wybranie opcji 'Wartość Użytkownika'.

**Tabela 53.**  
**Charakterystyka arkusza 'Ustawienia' znajdującego się w arkuszu kalkulacyjnym analizy BIA**

Nazwa parametru	Powiązana komórka	Opis parametru	Wartości w obliczeniach
<b>Liczebność populacji docelowej</b>			
<b>Rozpoczynający leczenie w programie B.46</b>	H11	Liczebność podgrupy pacjentów rozpoczynających leczenie w programie lekowym.	H18:I18
<b>Zmieniający leczenie z powodu nieskuteczności / AE</b>	H12	Liczebność podgrupy pacjentów, którzy zmieniają leczenie z powodu wystąpienia działań niepożądanych lub braku skuteczności, z wyróżnieniem terapii z której następuje zmiana leczenia (dotychczas leczenia NAT lub FNG)	H19:I21
<b>Zmiana leczenia z przyczyn administracyjnych</b>	H14	Parametr określający czy w obliczeniach uwzględniony jest maksymalny 60 miesięczny czas trwania leczenia dla terapii NAT. W przypadku braku jego uwzględnienia liczebność podgrupy pacjentów zmieniających leczenie z przyczyn administracyjnych jest równa 0.	H22:I23 H20:I20 <sup>a</sup>
<b>Przerywanie terapii / wypadanie z programu lekowego</b>			
<b>Przerywanie terapii / wypadanie z programu lekowego</b>	H26	Określa roczne prawdopodobieństwo przerywania leczenia w programie lekowym (z każdej przyczyny, w tym progresja do SPMS i zgon) dla terapii NAT i FNG.  Dla pozostałych leków wartości przedstawione w celach poglądowych, możliwa zmiana wartości wyłącznie w przypadku wyboru „Wartość Użytkownika”.	H30:I32
<b>Udziały leków</b>			
<b>Scenariusz istniejący</b>	O17	Określa odsetek pacjentów w danej podgrupie populacji docelowej, którzy w danym roku będą leczeni jedną z dostępnych opcji terapeutycznych w scenariuszu istniejącym (nierefundowany ALEM, stąd jego udziały wynoszą 0%).  <ul style="list-style-type: none"> <li>• włączani do programu lekowego</li> <li>• zmieniający leczenie z powodu nieskuteczności AE <ul style="list-style-type: none"> <li>• przerywający NAT</li> <li>• przerywający FNG</li> </ul> </li> <li>• zmieniający leczenie z przyczyn administracyjnych</li> </ul>	O22:P24  O31:O34 O39:O42  O50:O53
<b>Scenariusz nowy</b>	T17	Określa odsetek pacjentów w danej podgrupie populacji docelowej, którzy w danym roku będą leczeni jedną z dostępnych opcji terapeutycznych w scenariuszu nowym.  <ul style="list-style-type: none"> <li>• włączani do programu lekowego</li> <li>• zmieniający leczenie z powodu nieskuteczności AE <ul style="list-style-type: none"> <li>• przerywający NAT</li> <li>• przerywający FNG</li> </ul> </li> <li>• zmieniający leczenie z przyczyn administracyjnych</li> </ul>	T22:U24  T31:U34, T39:U42  T50:U53
<b>Pozostałe parametry i ustawienia analizy</b>			
<b>Perspektywa analizy</b>	H43	Wybór perspektywy dla obliczeń analizy. Od perspektywy analizy zależą koszty premedykacji oraz „pozostałe koszty” uwzględnione w analizie BIA (tj. leczenia niepełnosprawności, rzutów SM i działań niepożądanych) dla każdej podgrupy pacjentów z populacji docelowej. Pozostałe koszty (leki, podanie leków, diagnostyka i monitorowanie) ponoszone są wyłącznie przez płatnika publicznego i są takie same dla każdej perspektywy.	H63:H79 (pozostałe koszty) <sup>b</sup>



Nazwa parametru	Powiązana komórka	Opis parametru	Wartości w obliczeniach
<b>Ceny leków z B.46 i B.29</b>	H44	Określa źródło danych dla cen leków z programów lekowych (obecnie refundowanych). • leki z programu B.46 • leki z programu B.29 (średni koszt razem z MTX, ważony udziałami).	H49:H50 H53:H55
<b>Cena Lemtrada (alemtuzumab)</b>	H45	Parametr dotyczący ceny leku Lemtrada. [Redacted]	H48
<b>Pozostałe koszty (niepełnosprawności, rzuty, AE)</b>	H59	Określa wartości pozostałych kosztów (niepełnosprawności, leczenia działań niepożądanych) dla każdej z podgrup populacji docelowej. Należy pamiętać, że koszty te są również zależne od wybranej perspektywy analizy. • włączani do programu lekowego • zmieniający leczenie z powodu nieskuteczności AE • przerywający NAT • przerywający FNG • zmieniający leczenie z przyczyn administracyjnych	H63:H65 H69:H73 H77:H80

a) zmiana tego parametru ma też pośredni wpływ na liczbę pacjentów przerywających leczenie natalizumabem z powodu działań niepożądanych lub nieskuteczności leczenia; b) koszt premedykacji nie jest wyświetlany na arkuszu 'Ustawienia';

## 2.11. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie BIA mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym, przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów:

- parametry populacyjne:
  - wariant A: liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w programie lekowym,
  - wariant B: liczba pacjentów zmieniająca leczenie z powodu działań niepożądanych / AE,
  - wariant C: uwzględnienie administracyjnego ograniczenia dla terapii NAT,
- udziały leków:
  - wariant D: odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie ALEM w grupie pacjentów rozpoczynających leczenie w programie lekowym
  - wariant E: odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie ALEM w grupie pacjentów zmieniająca leczenie z powodu działań niepożądanych / AE,
- pozostałe parametry:
  - wariant F: przerywanie leczenia NAT i FNG,
  - wariant G: koszt leczenia rzutów, niepełnosprawności i leczenia działań niepożądanych.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości, we wszystkich wariantach analizy obliczano prognozowane wydatki płatnika w sytuacji, gdy jeden parametr podlegał zmianie, przyjmując wartość uwzględnioną w analizie wrażliwości, natomiast pozostałe zmienne przyjmowały wartości uwzględnione w analizie

podstawowej. W ten sposób oszacowano, jaki wpływ na zmianę wydatków płatnika może mieć niepewność w oszacowaniu poszczególnych zmiennych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie (Aneks A.1). Ponadto, w załączonym arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości uwzględnionych parametrów.

### 3. WYNIKI PODSTAWOWE ANALIZY

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy w wariantcie podstawowym analizy z uwzględnieniem 2-letniego horyzontu czasowego. W scenariuszu istniejącym założono utrzymanie obecnego statusu refundacyjnego, tj. brak finansowania alemtuzumabu w leczeniu pacjentów z RRMS po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu. W scenariuszu nowym przyjęto, że alemtuzumab będzie refundowany w tej grupie pacjentów począwszy od 1 lipca 2018 roku.

[Redacted text block]

Wydatki przedstawiono przy uwzględnieniu pacjentów z populacji docelowej oraz pozostałych pacjentów pozostających w programie lekowym B.46.

#### 3.1. Populacja docelowa

[Redacted text block]

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

[Redacted text]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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


[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

--	--	--	--

--	--	--	--

--	--	--	--

--	--	--	--

--	--	--	--

--	--	--	--

--	--	--	--

--	--	--	--

--	--	--	--

--	--	--	--

--	--	--	--

--	--	--	--

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

--	--	--	--

--	--	--	--

--	--	--	--

--	--	--	--

--	--	--	--

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

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

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

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

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

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

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


[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

--	--	--	--

--	--	--	--

--	--	--	--

--	--	--	--

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

--	--	--	--

--	--	--	--

--	--	--	--

--	--	--	--

--	--	--	--



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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]


[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

--	--	--	--

--	--	--	--

--	--	--	--

--	--	--	--

--	--	--	--

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

--	--	--	--

--	--	--	--

--	--	--	--

--	--	--	--

--	--	--	--

--	--	--	--

--	--	--	--

--	--	--	--

--	--	--	--

--	--	--	--

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

#### 4. WYNIKI DODATKOWE ANALIZY

Ze względu na specyfikę terapii alemtuzumabem, w ramach której leczenie pacjentów prowadzone jest głównie w okresie dwóch pierwszych lat od zastosowania leku, koszty z nim związane generowane są w pierwszym okresie terapii. W związku z tym, przeprowadzono dodatkowe obliczenia w dłuższym niż 2-letni horyzont czasowy w celu porównania rzeczywistych kosztów terapii alemtuzumabem i obecnie stosowanych leków w przewlekłej chorobie jaką jest stwardnienie rozsiane.

analizy w podstawowym 2-letnim horyzoncie czasowym. Jest to uzasadnione podejście ponieważ biorąc pod uwagę przewlekły charakter choroby, która prowadzi do niepełnosprawności i dotyka przede wszystkim ludzi młodych, należy wnioskować, iż

Z uwagi na mechanizm i sposób podania alemtuzumabu (odmienny od dotychczas stosowanych leków w stwardnieniu rozsianym), w perspektywie wieloletniej płatnik publiczny może spodziewać się realnych oszczędności związanych z brakiem konieczności finansowania dalszej terapii immunomodulującej w porównaniu do konieczności długoletniego stosowania fingolimodu i natalizumabu.

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki obliczeń w dodatkowym wariantcie analizy, . Wyniki uzyskane w pierwszych 2 latach są zgodne z wynikami podstawowymi analizy (rozdz. 3, z tym że nie uwzględniono wydatków związanych z leczeniem pacjentów, którzy w okresie od lipca 2018 do czerwca 2020 (horyzont czasowy BIA) będą trwale leczeni FNG lub NAT (tj. pacjenci którzy rozpoczęli leczenie w czerwcu 2018 lub wcześniej i nadal je kontynuują, nie przerwą leczenia ponieważ jest ono skuteczne i tolerowane przez pacjentów). W kolejnych latach, zgodnie z przyjętą metodyką, obliczono wydatki płatnika publicznego związane z leczeniem pacjentów z populacji docelowej analizy, którzy rozpoczną leczenia w trakcie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej dla alemtuzumabu w populacji pacjentów z RRMS po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu.



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]									
------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]									
------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

## 5. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

### 5.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Produkt leczniczy Lemtrada® podawany jest pacjentom w formie infuzji dożylniej w ramach hospitalizacji związanej z wykonaniem programu. W większości przypadków alemtuzumab podaje się w dwóch początkowych kursach leczenia, odpowiednio przez 5 i 3 dni w odstępie 12 miesięcy. Podanie leku generuje koszty związane z hospitalizacją pacjenta i zostały one uwzględnione w niniejszej analizie. Jednocześnie z uwagi na unikatowy schemat podania alemtuzumabu, są to koszty dużo niższe niż innych leków stosowanych przewlekłe w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Spośród obecnie dostępnych leków w programie B.46 podobny sposób podania leku (infuzja dożylna) występuje w przypadku stosowania natalizumabu. W związku z tym wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania alemtuzumabu będą spełnione i nie wiążą się z dodatkowymi kosztami. W przypadku występowania działań niepożądanych związanych z terapią alemtuzumabem (choroby tarczycy, pierwotna małopłytkowość immunologiczna) wyposażenie placówek medycznych prowadzących monitorowanie stanu zdrowia jest wystarczające do leczenia potencjalnych negatywnych następstw terapii.

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych nie zmieniają się w przypadku finansowania alemtuzumabu ze środków publicznych w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym leczenie w ramach programu lekowego B.46. Kryteria włączenia do leczenia alemtuzumabem są zbieżne z kryteriami włączenia do programu lekowego B.46 (biorąc pod uwagę pacjentów po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu). W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu będą w stanie prowadzić również terapię alemtuzumabem.

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Lemtrada® nie tylko zwiększy dostępne spektrum terapeutyczne pacjentom po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu, umożliwi lekarzom personalizację leczenia przyczyniając się do lepszej kontroli tej nieuleczalnej choroby, ale może być także odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby leczenia pacjentów zmuszonych zrezygnować z leczenia natalizumabem lub fingolimodem z powodów klinicznych czy towarzyszących leczeniu działań niepożądanych. Ponadto, w przypadku, gdy chory prowadzi aktywny tryb życia zawodowego lub z różnych przyczyn nie przestrzega zaleceń medycznych (np. pomija dawki leków przez co leczenie staje się nieskuteczne) będzie on miał możliwość wyboru terapii, która w schemacie podstawowym trwa 2 lata i wymaga stosowania leku jedynie przez kilka dni w danym roku (5 dni w pierwszym i roku 3 dni w drugim).

Podjęcie decyzji o finansowaniu alemtuzumabu ze środków publicznych może również spowodować oszczędności w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia. Wynika to z faktu, że lek ten jest skuteczniejszy niż dostępne opcje terapeutyczne oraz charakteryzuje się unikatowym schematem podania (2 kursy początkowe odpowiednio przez 5 i 3 dni w odstępie 12 miesięcy), co przełoży się m.in. na niższą absencję chorych w pracy, co z kolei ma przełożenie na wielkość produktu krajowego brutto, jak również zmniejszone wydatki związane np. z wypłacaniem zasiłków z ubezpieczenia chorobowego. Ponadto, ze względu na spowolnienie progresji choroby, możliwe jest skrócenie się czasu pracy opiekunów osób chorych.

## 5.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Lemtrada® zwiększyłoby dostępne spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć jego finansowanie ze środków publicznych w populacji pacjentów z RRMS po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu.

**Tabela 84.**  
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu ALEM ze środków publicznych

<b>Analiza aspektów etycznych i społecznych</b>	
<b>Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności</b>	
<b>Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?</b>	Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że terapia za pomocą alemtuzumabu przyczynia do istotnej poprawy jakości życia oraz jest terapią kosztowo-efektywną / dominującą względem terapii opcjonalnych.
<b>Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej</b>	-
<b>Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych</b>	
<b>Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii</b>	Finasowanie technologii w ramach programu lekowego pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń zgodnie z kryteriami włączenia do terapii.
<b>Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych</b>	Finasowanie preparatu Lemtrada może być odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby leczenia pacjentów przerywających leczenie NAT lub FNG z przyczyn klinicznych czy niestosujących się do zaleceń z uwagi na przewlekłość prowadzonej terapii.
<b>Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia</b>	
<b>Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi</b>	Finasowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem.
<b>Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka</b>	Zbliżona do alternatywnych technologii.

<b>Analiza aspektów etycznych i społecznych</b>	
<b>Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych</b>	
<b>Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej</b>	Finansowanie technologii może zwiększyć satysfakcję pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej gdyż alemtuzumab jest terapią skuteczniejszą niż terapie opcjonalne. Nie bez znaczenia jest fakt, że długoterminową skuteczność u większości chorych zapewniają 2 cykle leczenia, wymagających podania tylko 8 dawek leku.
<b>Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych</b>	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów może wynikać z ryzyka występowania działań niepożądanych (choroby tarczycy, ITP).
<b>Możliwość stygmatyzacji chorych</b>	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
<b>Możliwość wywoływania lęku</b>	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
<b>Możliwość powodowania dylematów moralnych</b>	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
<b>Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych</b>	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
<b>Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku</b>	Możliwy korzystniejszy profil alemtuzumabu w porównaniu z natalizumabem, ze względu na brak ryzyka wystąpienia PML.
<b>Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku</b>	Zbliżona jak dla obecnie stosowanych metod.
<b>Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii</b>	Zbliżona jak dla obecnie stosowanych metod.
<b>Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii</b>	Zbliżona jak dla obecnie stosowanych metod.

## 6. PODSUMOWANIE

### 6.1. Wyniki podstawowe analizy w 2-letnim horyzoncie czasowym

[Redacted text block containing the main findings of the analysis over a 2-year horizon. The content is obscured by black bars.]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

**Obliczenia dodatkowe analizy**

[Redacted text block]

**6.3. Analiza wrażliwości**

[Redacted text block]

## 7. WNIOSKI

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych preparatu Lemtrada® (alemtuzumab) w populacji pacjentów z RRMS po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu spowoduje [REDACTED]

[REDACTED]

Biorąc pod uwagę przewlekły charakter choroby, który prowadzi do niepełnosprawności, a dotyka przede wszystkim ludzi młodych należy wnioskować, że obciążenie budżetu płatnika publicznego będzie wzrastać. Dlatego też refundacja alemtuzumabu może przyczynić się do racjonalnego gospodarowania środkami finansowymi w ramach dostępnego budżetu NFZ na program lekowy B.46.

Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia, w celu zmniejszenia prognozowanych wydatków płatnika w okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej, [REDACTED]

[REDACTED]

Ponadto zastosowanie innowacyjnego leczenia może również spowodować oszczędności w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia. Wynika to z faktu, że lek ten jest skuteczniejszy niż dostępne opcje terapeutyczne oraz charakteryzuje się unikatowym schematem podania (2 kursy początkowe odpowiednio przez 5 i 3 dni w odstępie 12 miesięcy), co przełoży się m.in. na niższą absencję chorych w pracy, co z kolei ma przełożenie na wielkość produktu krajowego brutto, jak również zmniejszone wydatki związane np. z wypłacaniem zasiłków z ubezpieczenia chorobowego. Finansowanie alemtuzumabu można traktować jako inwestycję, dzięki której szybszy powrót do zdrowia pacjentów mógłby stanowić korzyść dla całej gospodarki.

## 8. OGRANICZENIA

- Oszacowania liczebności populacji docelowej (uwzględniające 3 podgrupy) przeprowadzono kompilując dane z kilku źródeł (dane NFZ, [REDAKTOWANE], dane z analizy ekonomicznej), ponadto na potrzeby obliczeń konieczne było przyjęcie kilku upraszczających założeń. Mogło to doprowadzić do przeszacowania lub niedoszacowania finalnej wielkości populacji docelowej analizy. Niepewność związana z oszacowaniami poszczególnych parametrów testowana była w ramach analizy wrażliwości (wariant A, B i C analizy).
- W wariantcie podstawowym przyjęto, biorąc pod uwagę m.in. komunikaty ze strony Ministerstwa Zdrowia [2], że w najbliższym czasie zostanie zniesione ograniczenie administracyjne dla maksymalnego czasu trwania leczenia (60 miesięcy w terapii NAT). Nie ma jednak pewności, że zniesienie tego ograniczenia będzie mieć miejsce. W takiej sytuacji w wariantcie podstawowym analizy potencjalna liczba osób, które mogłyby zostać objęte leczeniem za pomocą ALEM będzie niedoszacowana.
- W podgrupie pacjentów przerywających leczenie FNG i NAT (brak skuteczności, działania niepożądane lub przyczyny administracyjne) dalsze leczenie określono na podstawie danych z odnalezionych zagranicznych badań i rejestrów lub na podstawie opinii ekspertów. Sposób postępowania z pacjentem w danym państwie determinowany jest m.in. przez dostępność do poszczególnych terapii, różne mogą być ponadto kryteria dla kontynuacji / zmiany leczenia. Z kolei opinie pojedynczych ekspertów mogą nie odpowiadać pełnej praktyce klinicznej.
- Prognozowane rozpowszechnienie alemtuzumabu w scenariuszu nowym określono:
  - w podgrupie pacjentów rozpoczynających leczenie na podstawie [REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]
  - w podgrupie pacjentów przerywających leczenie FNG i NAT [REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]
- Wartości dla pozostałych kategorii kosztowych (premedykacja, podanie leków, leczenie rzutów, niepełnosprawności i działań niepożądanych) przyjęto na podstawie danych i założeń uwzględnionych w analizie ekonomicznej [13]. W związku z tym wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej w zakresie ich oceny są także ograniczeniami analizy wpływu na budżet.

## 9. DYSKUSJA

Celem niniejszej analizy było oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Lemtrada® (alemtuzumab) w terapii dorosłych pacjentów z RRMS po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu. W analizie założono, że preparat Lemtrada® finansowany będzie w ramach programu lekowego, którego kryteria włączenia do leczenia są zbieżne z kryteriami włączenia do leczenia w programie lekowym B.46 (biorąc pod uwagę pacjentów po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu). Tym samym wnioskowane wskazanie należy traktować jak rozszerzenie obecnie finansowanego ze środków publicznych programu lekowego o włączenie jako nowej opcji terapeutycznej alemtuzumabu, który ze względu na unikatowy schemat podania może stanowić przełom w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Określenie liczebności populacji docelowej przeprowadzono w oparciu o dane NFZ ( [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] ) oraz dane dotyczące przerywania leczenia uzyskane na podstawie obliczeń w modelu analizy ekonomicznej dla niniejszego raportu HTA. Ogół pacjentów z populacji docelowej został podzielony na 3 podgrupy, zgodnie z przyjętą metodyką.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej wydaje się być mocną stroną niniejszej analizy. Niepewność co do oszacowanej liczby pacjentów należących do pierwszej z wymienionych podgrup, tj. rozpoczynających leczenie w programie lekowym wydaje się być znikoma. [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED] W przypadku dwóch pozostałych podgrup pacjentów konieczne było przyjęcie kilku dodatkowych założeń. Warto zwrócić uwagę, że oszacowanie podgrupy pacjentów zmieniających leczenie z powodu braku skuteczności lub działań niepożądanych zostało przeprowadzone z wykorzystaniem dwóch różnych podejść, które doprowadziły do uzyskania niemal takich samych wartości końcowych. W związku z tym można stwierdzić, że najbardziej niepewnym w założeniach analizy jest przyjęcie w wariancie podstawowym założenia o zniesieniu administracyjnego ograniczenia dla maksymalnego czasu trwania leczenia natalizumabem.

W przypadku oszacowania przewidywanego odsetka pacjentów, którzy rozpoczną leczenie za pomocą alemtuzumabu w scenariuszu nowym alternatywne dane [REDACTED] [REDACTED] ) były dostępne wyłącznie dla podgrupy pacjentów włączanych do programu lekowego. Dla pozostałych podgrup oparto się wyłącznie na jednym źródle danych ( [REDACTED] ). Jednocześnie należy podkreślić że w przypadku pacjentów zmieniających leczenie z powodu braku skuteczności lub działań niepożądanych ankietowani eksperci wskazali, szczególnie u chorych przerywających leczenie fingolimodem, że znaczna część pacjentów byłaby leczona alemtuzumabem

gdyby był on dostępny. W konsekwencji możliwe jest, że ryzyko związane z niepewnością w zakresie niedoszacowania wydatków w scenariuszu nowym nie jest duże.

[REDAKTURA] Zgodnie z przeprowadzoną analizą ekonomiczną, koszty wynikające z leczenia następstw SM (niepełnosprawność, rzuty) w przypadku interwencji o różnych profilach skuteczności i bezpieczeństwa różnicują się dopiero w długim okresie, co przy uwzględnieniu 2-letniego horyzontu jak w analizie BIA jest niemożliwe do przedstawienia. Mając na uwadze specyfikę analizowanej interwencji, w ramach której leczenie pacjentów jest prowadzone głównie w okresie pierwszych 2 lat od zastosowania leku, koszty z nim związane generowane są w pierwszym okresie terapii. Natomiast w perspektywie wieloletniej płatnik publiczny może spodziewać się realnych oszczędności związanych z brakiem konieczności finansowania dalszej terapii immunomodulującej w porównaniu do konieczności długoletniego stosowania fingolimodu i natalizumabu. Wyniki wspomnianej analizy ekonomicznej w długiej perspektywie również wskazują na oszczędności dla płatnika publicznego związane z wprowadzeniem dla pacjentów nowej terapii. Celem analizy BIA jest określenie wydatków płatnika publicznego w czasie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej.

Biorąc pod uwagę powyższy aspekt, zdecydowano się na przeprowadzenie dodatkowych obliczeń w dłuższym horyzoncie czasu niż 2 lata. W ramach obliczeń wyznaczono przewidywane wydatki płatnika na leczenie pacjentów, którzy zostaliby objęci leczeniem w trakcie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej dla alemtuzumabu w analizowanej populacji docelowej. Wyniki te potwierdzają wnioski analizy ekonomicznej, [REDAKTURA]

Wprowadzenie alemtuzumabu do refundacji niewątpliwie poszerzy spektrum terapeutyczne dla pacjentów z MS, u których terapie pierwszego rzutu są nieskuteczne. Należy podkreślić, że schemat dawkowania preparatu Lemtrada® może być preferowany przez pacjentów (w schemacie podstawowym trwa 2 lata i wymaga stosowania leku jedynie przez kilka dni w danym roku, odpowiednio 5 dni w pierwszym i roku 3 dni w drugim). Obecnie dostępne stosowane terapie stanowią duże obciążenie dla pacjentów. Około 25% pacjentów zdarza się pominąć dawkę leku zaś niektórzy pacjenci nie są w ogóle leczeni gdyż najbliższa placówka znajduje się zbyt daleko miejsca zamieszkania i comiesięczne wizyty są zbyt uciążliwe [33]. Jak wskazują wyniki raportu „*Badanie opinii i potrzeb osób chorych na SM w zakresie programów leczenia*” pacjenci wyczekują na pojawienia się w Polsce nowoczesnych leków, których przyjmowanie oceniają jako zdecydowanie mniej uciążliwe dla pacjenta [33]. W przypadku, gdy chory prowadzi aktywny tryb życia lub z różnych przyczyn nie przestrzega zaleceń medycznych (np. pomija dawki leków przez co leczenie staje się nieskuteczne) będzie on miał możliwość wyboru alemtuzumabu, którego unikatowy schemat leczenia stanowi naturalne ograniczenie czasowe i może bardziej wpisywać się w oczekiwania pacjentów.

Istotny z punktu widzenia systemu ochrony zdrowia jest fakt, że finansowanie alemtuzumabu wpłynie korzystnie na koszty społeczne poprzez niższą absencję chorych w pracy, co z kolei ma przełożenie na wielkość produktu krajowego brutto, jak również zmniejszone wydatki związane z wypłacaniem zasiłków z ubezpieczenia chorobowego.

## 10. BIBLIOGRAFIA

1. Rekomendacja nr 31/2016 z dnia 2 czerwca 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Tysabri (natalizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol. po 15 ml, stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/087/REK/RP\\_31\\_2016\\_Tysabri\\_zolta.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/087/REK/RP_31_2016_Tysabri_zolta.pdf).
2. Ministerstwo Zdrowia. Pracujemy nad wydłużeniem terapii dla pacjentów z SM w II linii leczenia. Dostęp: <https://www.gov.pl/zdrowie/pracujemy-nad-wydłużeniem-terapii-dla-pacjentow-z-sm-w-ii-linii-leczenia>.
3. ██████████ dotyczące liczby unikalnych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (ICD-10 G35) jako rozpoznaniem głównym oraz takich, którzy rozpoczęli terapię w ramach programu lekowego B.46 w latach 2013-2016.
4. ██████████ (2018) Alemtuzumab (Lemtrada) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu. Analiza problemu decyzyjnego. HTA Consulting.
5. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2018 r. Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/>.
6. Gilenya (fingolimod) - Charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002202/WC500104528.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf).
7. Tysabri (natalizumab) - Charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000603/WC500044686.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf).
8. Alemtuzumab. Charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003718/WC500150521.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003718/WC500150521.pdf).
9. Uchwała Nr 2/2018/III Rady NFZ z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-22018iii,6438.html>.
10. Uchwała Nr 18/2017/III Rady NFZ z dnia 14 września 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2017 r. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-182017iii,6424.html>.
11. IKAR pro. Dostęp: <http://www.ikarpro.pl/>.
12. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: [isap.sejm.gov.pl/Download?id=WDU20111220696&type=3](http://isap.sejm.gov.pl/Download?id=WDU20111220696&type=3).
13. ██████████ (2018) Alemtuzumab (Lemtrada) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu. Analiza ekonomiczna. HTA Consulting.
14. Lemtrada (alemtuzumab) - Charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003718/WC500150521.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003718/WC500150521.pdf).
15. Zlecenie 114/2017 AOTMiT - Gilenya®(fingolimod) w leczeniu chorych na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego o wysokiej aktywności (w tym szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby). Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5111-114-2017-zlc>.
16. Zarządzenie NR 25/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 marca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-252018dgl,6743.html>.
17. 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. Dostęp: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU2012000388>.
18. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych. Wersja 3.0. AOTMiT Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf).



19. Analiza weryfikacyjna do zlecenia 98/2015. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4105-098-2015-zlc>.
20. Uchwała Nr 4/2017/III Rady NFZ z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-42017iii,6410.html>.
21. Sangalli F, Moiola L, Ferrè L, Radaelli M, Barcella V, Rodegher M, Colombo B, Martinelli Boneschi F, Martinelli V, Comi G. (2014) Long-term management of natalizumab discontinuation in a large monocentric cohort of multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 3(4):520–526.
22. Lo Re M, Capobianco M, Ragonese P, Realmuto S, Malucchi S, Berchiolla P, Salemi G, Bertolotto A. (2015) Natalizumab Discontinuation and Treatment Strategies in Patients with Multiple Sclerosis (MS): A Retrospective Study from Two Italian MS Centers. *Neurology and Therapy* 4(2):147–157.
23. Maria Trojano, Helmut Butzkueven, Ludwig Kappos, Tim Spelman, Heinz Wiendl, Yi Chen, Pei-Ran Ho, Nolan Campbell. (2017) Real-World Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Patients in the Tysabri® Observational Program (TOP) Who Discontinued Natalizumab: Why They Stopped, Which Therapies They Switched To, and How Their Disease Activity Changed (P2.399). *Neurology*.
24. Correia I, Batista S, Galego O, Marques I, Jesus-Ribeiro J, Martins A, Nunes C, Macário M, Cunha L, Sousa L. (2017) Long-term effectiveness and safety of natalizumab in a Portuguese population. *International Immunopharmacology* 46:105–111.
25. Guger M, Enzinger C, Leutmezer F, Kraus J, Kalcher S, Kvas E, Berger T. (2018) Real-life clinical use of natalizumab and fingolimod in Austria. *Acta Neurologica Scandinavica* 137(2):181–187.
26. Hersh CM, Hara-Cleaver C, Rudick RA, Cohen JA, Bermel RA, Ontaneda D. (2015) Experience with fingolimod in clinical practice. *International Journal of Neuroscience* 125(9):678–685.
27. Losy J, Bartosik-Psujek H, Członkowska A, Kurowska K, Maciejek Z, Mirowska-Guzel D, Potemkowski A, Ryglewicz D, Stępień A. Leczenie stwardnienia rozsianego Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. Polski Przegląd Neurologiczny Dostęp: [https://journals.viamedica.pl/polski\\_przeglad\\_neurologiczny/article/view/48570](https://journals.viamedica.pl/polski_przeglad_neurologiczny/article/view/48570).
28. Kyrzcz-Krzemień S, Helbig G, Torba K, Kocłęga A, Krawczyk-Kuliś M. (2016) Safety and efficacy of hematopoietic stem cells mobilization in patients with multiple sclerosis. *Hematology* 21(1):42–45.
29. Program lekowy B.46. Dostęp: <https://www.gov.pl/zdrowie/choroby-nieonkologiczne>.
30. Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 119/2017/DSOZ z dnia 30 listopada 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne. Dostęp: <http://nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1192017dsoz,6695.html>.
31. Selmaj K, Kobelt G, Berg J, Orlewska E, Capsa D, Dalén J, The European Multiple Sclerosis Platform. (2017) New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Poland. *Multiple Sclerosis Journal* 23(2\_suppl):130–142.
32. Daria Szmurło, Tomasz Fundament, Maciej Ziobro, Kla´ra Kruntorova, Toma´s Doležal, Cezary Głogowski. (2014) Costs of multiple sclerosis – extrapolation of Czech data to Polish patients. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research* 14(4):577–578.
33. (2015) Badanie opinii i potrzeb osób chorych na SM w zakresie programów leczenia. Raport badania ilościowego. SM. Walcz o siebie Dostęp: [http://www.sm-walczosiebie.pl/wp-content/uploads/2017/07/badanie\\_opinii\\_05\\_01\\_2015.pdf](http://www.sm-walczosiebie.pl/wp-content/uploads/2017/07/badanie_opinii_05_01_2015.pdf).
34. Baza danych Medline (via PubMed). Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.
35. Baza GBL (Główna Biblioteka Lekarska). Dostęp: <https://www.gbl.waw.pl/p/bazy>.
36. (2017) Teryflunomid, fumaran dimetylu, interferon beta, peginterferon beta-1a, octan glatilameru w stwardnieniu rozsianym. Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian dotyczących opisu programu lekowego: "Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)". AOTMiT Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/075/RPT/RAPORT\\_OT.434.21.2017\\_zmiany\\_PL\\_SM\\_08.06.2-017\\_BIP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/075/RPT/RAPORT_OT.434.21.2017_zmiany_PL_SM_08.06.2-017_BIP.pdf).
37. Broła W, Sobolewski P, Flaga S, Fudala M, Jantarski K. (2017) Increasing prevalence and incidence of multiple sclerosis in Poland. *Neurol. Neurochir. Pol.* 51(1):82–85.
38. Broła W, Sobolewski P, Flaga S, Fudala M, Szczuchniak W, Stoiński J, Rosołowska A, Wójcik J, Kapica-Topczewska K, Ryglewicz D. (2016) Prevalence and incidence of multiple sclerosis in central Poland, 2010–2014. *BMC Neurol* 16(1):134.
39. Broła W, Fudala M, Oddział Neurologii z Oddziałem Udarowym, Szpital Specjalistyczny w Końskich, Flaga S, Akademia Górniczo-Hutnicza w Krakowie, Ryglewicz D, I Klinika Neurologiczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, Potemkowski A, Zakład Psychologii Klinicznej i Psychoprophylaktyki, Instytut Psychologii Uniwersytetu Szczecińskiego. (2015) Polish registry of multiple sclerosis patients – current status, perspectives and problems. *Aktualności Neurologiczne* 15(2):68–73.
40. Pierzchała K, Adamczyk-Sowa M, Dobrakowski P, Kubicka-Baczyk K, Niedziela N, Sowa P. (2015) Demographic characteristics of MS patients in Poland's upper Silesia region. *Int. J. Neurosci.* 125(5):344–351.

41. Potemkowski A, Stankiewicz, Brzozowski, Nocoń, Aleksandrak-Lukomska. (2005) Analiza epidemiologiczna stwardnienia rozsianego w regionie Szczecina w latach 1960-2004. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 39(4 (sup. 2)):301-302.
42. Łobińska A, Stelmasik Z. (2004) Wybrane epidemiologiczne aspekty stwardnienia rozsianego w populacji miasta Lublina. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 38(5):361-366.
43. Kaźmierski R, Wender M, Guzik P, Zielonka D. (2004) Association of influenza incidence with multiple sclerosis onset. *Folia Neuropathol* 42(1):19-23.
44. Łobińska A, Mitosek-Szewczyk K, Stelasiak Z, Bartosik-Psujek H, Belniak E. (2001) Epidemiological investigation of multiple sclerosis in endemic focus in Poland (Lublin voivodship). *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 35(sup. 3):125-130.
45. Potemkowski A. (2001) Analiza epidemiologiczna ogniska stwardnienia rozsianego na terenie byłego województwa szczecińskiego. *Przegląd Epidemiologiczny* 55(3):331-341.
46. Potemkowski A. (2009) Stwardnienie rozsiane w świecie i w Polsce – ocena epidemiologiczna. *Aktualności Neurologiczne* 9(2):91-97.
47. World Health Organization WHO, Multiple Sclerosis International Federation MSIF. Atlas Multiple Sclerosis Resources In The World 2008. Dostęp: [http://www.who.int/mental\\_health/neurology/Atlas\\_MS\\_WEB.pdf](http://www.who.int/mental_health/neurology/Atlas_MS_WEB.pdf).
48. Zlecenie 87/2016 AOTMiT - Tysabri w leczeniu stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35). Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4519-087-2016-zlc>.
49. Broła W, Sobolewski P, Department of Neurology, Holy Spirit Specialist Hospital in Sandomierz, Sandomierz, Poland, Flaga S, AGH University of Science and Technology, Kraków, Poland, Fudala M, Department of Neurology, St. Lukas Specialist Hospital in Końskie, Końskie, Poland, Potemkowski A, Department of Clinical Psychology and Psychoprophylaxis, Institute of Psychology, University of Szczecin, Poland. (2017) Primary progressive multiple sclerosis in the Polish population. *Aktualności Neurologiczne* 17(1):5-14.
50. Broła W, Sobolewski P, Fudala M, Flaga S, Jantarski K, Ryglewicz D, Potemkowski A. (2016) Self-reported quality of life in multiple sclerosis patients: preliminary results based on the Polish MS Registry. *Patient Preference and Adherence* Volume 10:1647-1656.
51. Rzepiński Ł, Wawrzyniak S, Department of Neurology, 10th Military Research Hospital and Polyclinic, Bydgoszcz, Poland, Rzepińska M, "Nad Wisłą" Outpatient Clinic, Bydgoszcz, Poland. (2016) Naturalny przebieg stwardnienia rozsianego w ciągu pierwszych pięciu lat choroby w regionie kujawsko-pomorskim. *Aktualności Neurologiczne* 16(1):9-14.
52. Garczyński W, Lubkowska A. (2015) Ocena poziomu zmęczenia u chorych na stwardnienie rozsiane w zależności od formy klinicznej choroby. *Family Medicine & Primary Care Review* 17(1):11-14.
53. Mitosek-Szewczyk K, Kułakowska A, Bartosik-Psujek H, Hożejowski R, Drozdowski W, Stelmasiak Z. (2014) Quality of life in Polish patients with multiple sclerosis. *Advances in Medical Sciences* 59(1):34-38.
54. Pokryszko-Dragan A, Bilińska M, Gruszka E, Biel Ł, Kamińska K, Konieczna K. (2013) Sleep disturbances in patients with multiple sclerosis. *Neurological Sciences* 34(8):1291-1296.
55. Łabuz-Roszak B, Kubicka-Bączek K, Pierzchała K, Horyniecki M, Machowska-Majchrzyk A, Augustyńska-Mutryn D, Kosałak K, Michalski K, Pyszak D, Wach J. (2013) Jakość życia chorych na stwardnienie rozsiane – związek z cechami klinicznymi choroby, zespołem zmęczenia i objawami depresyjnymi. *Psychiatria Polska* XLVII(3):433-442.
56. Zakrzewska-Pniewska B, Nojszewska M, Róg T, Pniewski J, Dorobek M, Styczyńska M, Szczudlik A. (2013) Polymorphisms of paraoxonase 1 and 2 genes and the risk of multiple sclerosis in the Polish population. *Neurol. Neurochir. Pol.* 47(1):49-52.
57. Mirowska-Guzel D, Gromadzka G, Członkowski A, Członkowska A. (2009) Association of MMP1, MMP3, MMP9, and MMP12 polymorphisms with risk and clinical course of multiple sclerosis in a Polish population. *J. Neuroimmunol.* 214(1-2):113-117.
58. Simka M, Latacz P, Ludyga T, Kazibudzki M, Swierad M, Janas P, Piegza J. (2011) Prevalence of extracranial venous abnormalities: results from a sample of 586 multiple sclerosis patients. *Funct. Neurol.* 26(4):197-203.
59. Broła W, Opara J, Fudala M, Czernicki J, Szwejkowski W. (2010) [Polish adaptation and validation of the Visual Function Questionnaire (VFQ-25) in multiple sclerosis patients]. *Wiad. Lek.* 63(3):161-170.
60. Flachenecker P, Khil L, Bergmann S, Kowalewski M, Pascu I, Pérez-Mirallas F, Sastre-Garriga J, Zwingers T. (2010) Development and pilot phase of a European MS register. *J. Neurol.* 257(10):1620-1627.
61. Jaracz K, Pawlak M, Górna K, Kołcz B, Wołoszyn D, Kozubski W. (2010) Quality of life and social support in patients with multiple sclerosis. *Neurol. Neurochir. Pol.* 44(4):358-365.
62. Kułakowska A, Bartosik-Psujek H, Hożejowski R, Mitosek-Szewczyk K, Drozdowski W, Stelmasiak Z. (2010) Selected aspects of the epidemiology of multiple sclerosis in Poland - a multicentre pilot study. *Neurol. Neurochir. Pol.* 44(5):443-452.
63. Owecki MK, Kowal P, Kaczmarek-Ryś M, Hoppe-Gotebiewska J, Nikisch E, Tokarz-Kupczyk E, Słomski R, Kozubski W. (2010) [Association study between exon 4 NFKBIL1 polymorphism and multiple sclerosis]. *Pol. Merkur. Lekarski* 28(167):366-370.

64. Łabuz-Roszak B, Pierzchała K, Kumor K, Wyrozumska K, Baran A, Werner A, Bak E, Jaźwiecka M. (2009) [Evaluation of frequency of fatigue syndrome in patients with multiple sclerosis]. *Wiad. Lek.* 62(2):99–103.
65. Wegrzyn D, Czarnywojtek A, Florek E, Sowiński J. (2005) [Tobacco smoking in patients with multiple sclerosis--preliminary study]. *Prz. Lek.* 62(10):995–997.
66. Baza Danych ISPOR (International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research). Dostęp: [https://www.ispor.org/research\\_study\\_digest/research\\_index.asp](https://www.ispor.org/research_study_digest/research_index.asp).

## 11. SPIS ELEMENTÓW

### 11.1. Spis tabel

Tabela 1.	Leki modyfikujące przebieg MS [25].....	15
Tabela 2.	Liczebność populacji, u której wnioskowana technologia może być stosowana.....	17
Tabela 3.	Aktualna liczebność populacji docelowej.....	18
Tabela 4.	Aktualna liczba pacjentów stosujących interwencję ocenianą.....	18
Tabela 5.	Aktualne wydatki płatnika publicznego (NFZ) ponoszone w populacji docelowej.....	19
Tabela 6.	Schemat przeprowadzenia dodatkowych obliczeń.....	23
Tabela 7.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie.....	24
Tabela 8.	.....	28
Tabela 9.	Dane NFZ dotyczące łącznej liczby pacjentów leczonych w ramach programu B.46.....	29
Tabela 10.	Populacja docelowa – pacjenci rozpoczynający leczenie w programie lekowym - obliczenia.....	30
Tabela 11.	Przepływ pacjentów w programie lekowym B.46 – NAT – przerywanie leczenia jak w analizie ekonomicznej.....	32
Tabela 12.	Przepływ pacjentów w programie lekowym B.46 – FNG – przerywanie leczenia jak w analizie ekonomicznej.....	32
Tabela 13.	Populacja docelowa – pacjenci zmieniający leczenie z powodu braku skuteczności / AE – obliczenia przy uwzględnieniu przerywania jak w analizie ekonomicznej.....	33
Tabela 14.	Przepływ pacjentów leczonych w programie lekowym – natalizumab.....	35
Tabela 15.	Przepływ pacjentów leczonych w programie lekowym – fingolimod.....	36
Tabela 16.	Populacja docelowa – pacjenci zmieniający leczenie z powodu braku skuteczności / AE – obliczenia przy uwzględnieniu przerywania na podstawie danych NFZ.....	36
Tabela 17.	Populacja docelowa – pacjenci zmieniający leczenie z przyczyn administracyjnych.....	37
Tabela 18.	Populacja docelowa – pacjenci zmieniający leczenie z powodu braku skuteczności / AE w przypadku uwzględnienia administracyjnego ograniczenia dla czasu trwania leczenia NAT.....	38
Tabela 19.	Populacja docelowa – wartości w analizie BIA – wariant podstawowy.....	38
Tabela 20.	Populacja docelowa – pacjenci rozpoczynający leczenie w programie lekowym – analiza wrażliwości.....	38
Tabela 21.	Populacja docelowa – pacjenci zmieniający leczenie z powodu braku skuteczności / AE – analiza wrażliwości.....	39
Tabela 22.	Dodatkowa grupa pacjentów – leczeni w programie B.46 oraz kontynuujący terapię z lat poprzednich.....	40
Tabela 23.	Dalsze leczenie pacjentów przerywających leczenie NAT / FNG z powodu działań niepożądanych / braku skuteczności – dane z odnalezionych badań.....	42
Tabela 24.	Dalsze leczenie pacjentów przerywających leczenie NAT / FNG z powodu działań niepożądanych / braku skuteczności – dane w analizie BIA.....	43
Tabela 25.	Dalsze leczenie pacjentów przerywających leczenie z przyczyn administracyjnych – scenariusz istniejący.....	43
Tabela 26.	Udział leków w podgrupie pacjentów rozpoczynających leczenie w programie lekowym – dane w analizie BIA – scenariusz nowy (wariant podstawowy).....	44
Tabela 27.	Udział ALEM w podgrupie pacjentów rozpoczynających leczenie na podstawie danych z innych państw.....	46
Tabela 28.	Udział leków w podgrupie pacjentów zmieniających leczenie z powodu braku skuteczności / AE – dane w analizie BIA – scenariusz nowy (wariant podstawowy).....	47
Tabela 29.	Udział leków w podgrupie pacjentów zmieniających leczenie z przyczyn administracyjnych – dane w analizie BIA – scenariusz nowy (wariant podstawowy).....	47

Tabela 30.	Udziały ALEM w populacji docelowej w danym roku – dane w BIA – wariant podstawowy.....	48
Tabela 31.	Roczne prawdopodobieństwo przerywania leczenia NAT i FNG na podstawie danych z analizy ekonomicznej.....	50
Tabela 32.	Roczne prawdopodobieństwo przerywania innymi terapiami (B.29 lub MTX) na podstawie danych z analizy ekonomicznej.....	50
Tabela 33.	Przepływ pacjentów w programie lekowym w latach 2013-2016 na podstawie dostępnych danych.....	51
Tabela 34.	Dodatkowe leczenie pacjentów w terapii alemtuzumabem > 2 lat – dane w analizie BIA.....	52
Tabela 35.	Cena preparatu Lemtrada w analizie BIA.....	53
Tabela 36.	Cena preparatów Gilenya oraz Tysabri w analizie BIA na podstawie wykazu leków refundowanych na marzec 2018 [11].....	54
Tabela 37.	Cena preparatów Gilenya oraz Tysabri w analizie BIA na podstawie DGL NFZ za grudzień 2017 [11].....	54
Tabela 38.	Roczne koszty terapii FNG i NAT.....	54
Tabela 39.	Cena preparatów dostępnych w programie B.29 w analizie BIA na podstawie wykazu leków refundowanych na marzec 2018 [11].....	56
Tabela 40.	Cena preparatów dostępnych w programie B.29 w analizie BIA na podstawie komunikatów DGL NFZ za grudzień 2017 [11].....	57
Tabela 41.	Cena mitoksantronu w analizie BIA.....	57
Tabela 42.	Koszt za cykl leczenia (4 tygodnie).....	58
Tabela 43.	Roczny koszt dodatkowej terapii DMT w analizie BIA.....	58
Tabela 44.	Koszt premedykacji.....	59
Tabela 45.	Koszt diagnostyki i monitorowania terapii.....	59
Tabela 46.	Koszty związane z podaniem leków – dane w obliczeniach analizy ekonomicznej.....	60
Tabela 47.	Pozostałe roczne koszty w analizie BIA (pacjenci rozpoczynający leczenie w programie lekowym) – pierwsze 2 lata.....	61
Tabela 48.	Pozostałe roczne koszty w analizie BIA (pacjenci rozpoczynający leczenie w programie lekowym) – kolejne lata.....	62
Tabela 49.	Pozostałe roczne koszty w analizie BIA (pacjenci zmieniający leczenie z powodu braku skuteczności / AE) – pierwsze 2 lata.....	62
Tabela 50.	Pozostałe roczne koszty w analizie BIA (pacjenci zmieniający leczenie z powodu braku skuteczności / AE) – kolejne lata.....	62
Tabela 51.	Pozostałe roczne koszty w analizie BIA (pacjenci zmieniający leczenie z przyczyn administracyjnych) – pierwsze 2 lata.....	63
Tabela 52.	Pozostałe roczne koszty w analizie BIA (pacjenci zmieniający leczenie z przyczyn administracyjnych) – kolejne lata.....	63
Tabela 53.	Charakterystyka arkusza 'Ustawienia' znajdującego się w arkuszu kalkulacyjnym analizy BIA.....	64
Tabela 54.	Liczebność populacji docelowej – scenariusz istniejący.....	67
Tabela 55.	Liczba pacjentów leczonych – scenariusz istniejący.....	68
Tabela 56.	Liczebność populacji docelowej – scenariusz nowy.....	68
Tabela 57.	Liczba pacjentów leczonych – scenariusz nowy.....	69



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 76. Podsumowanie wyników analizy – populacja docelowa .....78

Tabela 77. Podsumowanie wyników analizy – wydatki płatnika .....79

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 84. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu ALEM ze środków publicznych..... 86

Tabela 85. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet..... 104

Tabela 86. Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości ..... 106

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 93. Strategia wyszukania danych epidemiologicznych dotyczących MS w bazie PubMed ..... 113

Tabela 94. Strategia wyszukania danych epidemiologicznych dotyczących MS w bazie PubMed ..... 113

Tabela 95. Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – Główna Biblioteka Lekarska ..... 113

Tabela 96. Liczebność populacji chorych na stwardnienie rozsiane (G35 wg ICD-10) na podstawie danych NFZ [36]..... 114

Tabela 97. Wskaźniki chorobowości stwardnienia rozsianego w Polsce..... 114

Tabela 98. Współczynniki chorobowości na stwardnienie rozsiane w Polsce [46] ..... 115

Tabela 99. Oszacowanie liczebności populacji chorych na MS w Polsce .....	116
Tabela 100. Wskaźniki zapadalności stwardnienia rozsianego w Polsce.....	116
Tabela 101. Odsetki pacjentów z rzutowo–remisyjną postacią MS .....	117
.....	
.....	
.....	
.....	
.....	
.....	
Tabela 107. Strategia wyszukania danych epidemiologicznych dotyczących MS w bazie PubMed .....	122
Tabela 108. Przerwanie leczenia ogółem – ALEM – na podstawie danych z analizy ekonomicznej.....	122
Tabela 109. Przerwanie leczenia ogółem – NAT – na podstawie danych z analizy ekonomicznej .....	123
Tabela 110. Przerwanie leczenia ogółem – FNG – na podstawie danych z analizy ekonomicznej.....	123
Tabela 111. Przerwanie leczenia ogółem – Inne terapie po zmianie z NAT (brak skuteczności, AE) – na podstawie danych z analizy ekonomicznej.....	124
Tabela 112. Przerwanie leczenia ogółem – Inne terapie po zmianie z FNG (brak skuteczności, AE) – na podstawie danych z analizy ekonomicznej.....	124
Tabela 113. Przerwanie leczenia ogółem – Inne terapie po zmianie z NAT (przyczyny administracyjne) – na podstawie danych z analizy ekonomicznej.....	124
Tabela 114. Koszty leczenia niepełnosprawności, rzutów MS i AE – wyniki CUA (2 lata) – pacjenci rozpoczynający leczenie w programie lekowym.....	125
Tabela 115. Koszty leczenia niepełnosprawności, rzutów MS i AE – wyniki CUA (8 lat) – pacjenci rozpoczynający leczenie w programie lekowym.....	126
Tabela 116. Koszty leczenia niepełnosprawności, rzutów MS i AE – wyniki CUA (2 lata) – pacjenci zmieniający leczenie z powodu braku skuteczności / AE – koszt EDSS na podstawie Selmaj 2017 .....	127
Tabela 117. Koszty leczenia niepełnosprawności, rzutów MS i AE – wyniki CUA (8 lat) – pacjenci zmieniający leczenie z powodu braku skuteczności / AE – koszt EDSS na podstawie Selmaj 2017 .....	127
Tabela 118. Koszty leczenia niepełnosprawności, rzutów MS i AE – wyniki CUA (2 lata) – pacjenci zmieniający leczenie z powodu braku skuteczności / AE – koszt EDSS na podstawie Szmurło 2014 .....	128
Tabela 119. Koszty leczenia niepełnosprawności, rzutów MS i AE – wyniki CUA (8 lat) – pacjenci zmieniający leczenie z powodu braku skuteczności / AE – koszt EDSS na podstawie Szmurło 2014 .....	128
Tabela 120. Koszty leczenia niepełnosprawności, rzutów MS i AE – wyniki CUA (2 lata) – pacjenci zmieniający leczenie z przyczyn administracyjnych .....	129
Tabela 121. Koszty leczenia niepełnosprawności, rzutów MS i AE – wyniki CUA (8 lat) – pacjenci zmieniający leczenie z przyczyn administracyjnych.....	129

## 11.2. Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat oszacowania liczby pacjentów rozpoczynających leczenie w programie lekowym w kolejnych latach .....	30
Rysunek 2. Schemat oszacowania liczby pacjentów zmieniających leczenie z przyczyn klinicznych – przerwanie leczenia jak w analizie ekonomicznej.....	33
Rysunek 3. ....	55

## 12. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA

Tabela 85.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymaganie	Rozdział
<b>§ 2.</b>	
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Dane w zakresie cen leków oraz sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
<b>§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:</b>	
• Oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	Rozdz. 1.3.1
Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 1.3.2
W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz. 1.3.3
• oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 2.5, 3.1
• oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz. 1.3.4
• ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.2
• ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.3
• oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3.4
• minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. A.1
• zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 2
• wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 2
• dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załącznik do analizy
<b>§ 6.2</b>	
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4, 3



Wymaganie	Rozdział
<b>§ 6.3</b>	
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...) Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Rozdz. 2.5
<b>§ 6.4</b>	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	Rozdz. 3
<b>§ 6.5</b>	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Rozdz. 1.5
<b>§ 6.6</b>	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy	Nie dotyczy
<b>§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;</li> </ul>	Rozdz. 10
<ul style="list-style-type: none"> <li>• wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.</li> </ul>	

## ANEKS A.

### A.1. Analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika i pacjentów, jeśli zmianie będą podlegały parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością.

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

Tabela 86.  
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		Uzasadnienie
		I rok BIA	II rok BIA	
<b>Parametry populacyjne</b>				
Liczebność podgrupy pacjentów rozpoczynających leczenie w programie lekowym	Wariant A0	■	■	Rozdz. 2.5.1
	Wariant A1	■	■	
	Wariant A2	■	■	
Liczebność podgrupy pacjentów zmieniających leczenie z powodu braku skuteczności / działań niepożądanych	Wariant B0	■	■	Rozdz. 2.5.1
	Wariant B1	■	■	
	Wariant B2	■	■	
	Wariant B3	■	■	
Przerywanie leczenia z powodu przyczyn administracyjnych	Wariant C0	■	■	Rozdz. 1.6 i 2.5.3
	Wariant C1 <sup>a</sup>	■	■	
<b>Udziały ALEM w scenariuszu nowym</b>				
W podgrupie pacjentów rozpoczynających leczenie w programie lekowym	Wariant D0	■	■	Rozdz. 2.6.2
	Wariant D1	■	■	
	Wariant D2	■	■	
W podgrupie pacjentów zmieniających leczenie z powodu braku skuteczności / działań niepożądanych	Wariant D0	■	■	Rozdz. 2.6.2
	Wariant D1	■	■	
	Wariant D2	■	■	

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		Uzasadnienie
		I rok BIA	II rok BIA	
<b>Pozostałe parametry</b>				
<b>Przerywanie leczenia w programie lekowym (NAT, FNG)</b>	Wariant E0	[REDACTED]		Rozdz. 2.7
	Wariant E1	[REDACTED]		
<b>Koszty niepełnosprawności, rzutów SM, AE</b>	Wariant F0	[REDACTED]		Rozdz. 2.9.5
	Wariant F1	[REDACTED]		

a) zmienia się również liczba pacjentów z podgrupy zmieniających leczenie z powodu braku skuteczności / działań niepożądanych

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

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



Lp	Nazwa	2018		2019	
		Plan	Wzrost	Plan	Wzrost
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
11	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
12	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
13	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
14	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
15	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
16	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
17	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
18	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
19	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
20	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Lp	Nazwa	2018		2019	
		Plan	Wzrost	Plan	Wzrost
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
11	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
12	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
13	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
14	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
15	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
16	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
17	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
18	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
19	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
20	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## A.2. Dane epidemiologiczne

W celu oszacowania liczebności populacji pacjentów z MS w przeszukano bazę PubMed (w tym MEDLINE) [34]. Zaimplementowaną strategię oraz otrzymane wyniki zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 93). Przeszukanie przeprowadzono 25 września 2017 roku.



**Tabela 93.**  
**Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych dotyczących MS w bazie PubMed**

Lp.	Zapytanie	Liczba wyników
#1	multiple sclerosis OR sclerosis multiplex	75 581
#2	epidemiol* OR epidemiology OR epidemiologic OR epidemiological OR cross-section OR cross-sectional OR "cross sectional" OR register OR longitudinal OR population-based OR prospective OR retrospective OR registry OR registries OR observational OR longitudinal OR database	3 782 721
#3	systematic AND review	248 987
#4	#1 AND #2 AND #3	497

Dodatkowo zaimplementowano strategię wyszukiwania danych epidemiologicznych dotyczących MS zawężoną do Polski. Otrzymane wyniki zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 94). Przeszukanie przeprowadzono 31 października 2017 roku.

**Tabela 94.**  
**Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych dotyczących MS w bazie PubMed**

Lp.	Zapytanie	Liczba wyników
#1	multiple sclerosis OR sclerosis multiplex	76 094
#2	epidemiol* OR epidemiology OR epidemiologic OR epidemiological OR cross-section OR cross-sectional OR "cross sectional" OR register OR longitudinal OR population-based OR prospective OR retrospective OR registry OR registries OR observational OR longitudinal OR database	3 810 400
#3	polish OR Poland	313 213
#4	#1 AND #2 AND #3	197

Przeszukano także bazę Głównej Biblioteki Lekarskiej [35]. Kluczowe hasła wykorzystane w przeszukaniu oraz otrzymane wyniki zestawiono w tabeli (Tabela 95). Przeszukanie przeprowadzono 20 września 2017 roku.

**Tabela 95.**  
**Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – Główna Biblioteka Lekarska**

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	Zapytanie: STWARDNIENIE ROZSIANE - EPIDEMIOLOGIA	51
#2	Zapytanie: STWARDNIENIE ROZSIANE PRZEWLEKŁE POSTĘPUJĄCE	29

Danych dotyczących epidemiologii MS oraz charakterystyki pacjentów z MS poszukiwano także w artykułach z dwóch czasopism: Polski Przegląd Neurologiczny oraz Neurologia i Neurochirurgia Polska (Polish Journal of Neurology and Neurosurgery). Polski Przegląd Neurologiczny jest czasopismem poświęconym istotnym tematom z zakresu neurologii, w którym publikowane są prace przeglądowe, opisy przypadków, sprawozdania ze zjazdów oraz recenzje książek z zakresu neurologii. Neurologia i Neurochirurgia Polska ma charakter naukowy, w czasopiśmie publikowane są

prace oryginalne oraz poglądowe z zakresu neurologii i neurochirurgii. Dodatkowo niesystematycznie przeszukano zasoby sieci Internet.

### A.2.1. Chorobowość

Dane dotyczące liczby pacjentów z MS w Polsce odnaleziono w Raporcie AOTMiT [36] (Tabela 96) natomiast dane dotyczące chorobowości MS odnaleziono w publikacjach zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego przeszukania (Tabela 97).

**Tabela 96.**  
Liczebność populacji chorych na stwardnienie rozsiane (G35 wg ICD-10) na podstawie danych NFZ [36]

Rok	Ogółem	12–18 lat
2008	39 303	439
2009	42 676	469
2010	42 942	465
2011	43 699	427
2012	43 855	425
2013	43 876	430
2014	43 878	454
2015	43 685	428
2016	43 459	409

**Tabela 97.**  
Wskaźniki chorobowości stwardnienia rozsianego w Polsce

Publikacja	Region	Chorobowość [N/100 000]
Broła 2016 [37]	woj. świętokrzyskie	121,3 (114,6–128,4) <sup>a</sup>
		114,2 (106,2–121,5) <sup>b</sup>
Broła 2016b [38]	woj. świętokrzyskie	115,7 (111,2–121,4) <sup>a</sup>
		109,8 (105,4–114,8) <sup>c</sup>
		106,6 (101,1–111,2) <sup>b</sup>
Broła 2015 [39]	woj. świętokrzyskie	109,1
Pierzchała 2014 [40]	region Górnego Śląska	13,8
Szpernalowska 2008 <sup>d</sup>	pow. szczecinecki	91,8
Potemkowski 2005 [41]	region Szczecina (byłe woj. szczecińskie)	59,16
Łobińska 2004 [42]	Lublin	57,3
Każmierski 2004 [43]	Gniezno	97,82
Łobińska 2001 [44]	Świdnik	88,6
Potemkowski 2001 [45]	woj. szczecińskie	110,54 (obszar ogniska MS) 52,89 (obszar kontrolny)

a – współczynnik surowy, b – współczynnik standaryzowany względem populacji europejskiej (wg. wieku), c – współczynnik standaryzowany względem populacji polskiej (wg. wieku), d – praca doktorska, brak dostępu do pełnego tekstu publikacji, dane na podst. publikacji Potemkowski 2009 [14]

Jedną z odnalezionych publikacji jest badanie Potemkowski 2009 [46]. W opracowaniu dokonano przeglądu doniesień naukowych dotyczących epidemiologii MS w Polsce oraz porównano je z wartościami z innych regionów świata. Dane dotyczące polskich wskaźników epidemiologicznych MS pochodzą z 9 publikacji. Lata, jakie przypadły na opublikowanie omawianych doniesień zawierają się w przedziale od 1954 do 2008 roku. W żadnym z nich nie analizowano chorobowości na stwardnienie rozsiane w skali całego kraju, dostępne były wyłącznie dane dla niektórych terenów i miast. Zestawienie raportowanych w omawianych badaniach współczynników chorobowości przedstawiono poniżej (Tabela 98).

**Tabela 98.**  
**Współczynniki chorobowości na stwardnienie rozsiane w Polsce [46]**

Publikacja	Region	Chorobowość [N/100 000]
Cendrowski 1954a	Bydgoszcz	43
Cendrowski 1954b	Krosno	37
Fryze 1995	Tczew	75
Łobińska 2001	Lublin	57
Potemkowski 1993	Szczecińskie	55
Potemkowski 2005	Szczecińskie	59
Szpernałowska 2008	Szczecińskie	91
Wender 1965	Wielkopolska	65
Wender 1981	Wielkopolska	45

Opublikowane badania epidemiologiczne są źródłem jedynie fragmentarycznych danych z niektórych regionów Polski, w żadnym z nich nie analizowano chorobowości MS w skali całego kraju. Najnowsze doniesienia raportowane w publikacjach Broła 2015, Broła 2016b, Broła 2016 pochodzą z Polskiego Rejestru Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym (RejSM). Rejestr ten został utworzony w 2010 i obejmuje pacjentów z kilkudziesięciu ośrodków neurologicznych w 7 województwach środkowej i wschodniej Polski. Jednak ze względu na to, że najpełniejsze dane w rejestrze RejSM pochodzą z województwa świętokrzyskiego, wyznaczone w ww. badaniach wskaźniki epidemiologiczne dotyczą tego właśnie regionu. Na podstawie danych z 2015 roku w publikacji Broła 2016 chorobowość MS określono na 121,3/100 tys. ludności. Wartość ta jest zgodna z oszacowaniem przeprowadzonym w ramach projektu Światowej Organizacji Zdrowia WHO we współpracy z Międzynarodową Federacją Chorych na Stwardnienie Rozsiane MSIF prezentowanym w publikacji Atlas MS [47]. W badaniu tym Polskę zaliczono do państw, dla których raportowane przez ekspertów wskaźniki chorobowości były najwyższe, a współczynnik chorobowości MS dla Polski określono na poziomie 120/100 tys. ludności.

Najniższy wskaźnik chorobowości prezentowano w publikacji Pierzchała 2014. Celem tego badania było określenie charakterystyki demograficznej i klinicznej pacjentów z MS z obszaru Górnego Śląska. Liczbę pacjentów objętych badaniem (640 chorych) zestawiono z populacją Górnego Śląska (4 615 870 osób, dane z 31 grudnia 2012), otrzymując współczynnik chorobowości równy

13,8/100 000 osób. Według autorów publikacji otrzymana wartość nie przedstawia rzeczywistej wartości tego wskaźnika. Wynika to z faktu, że w badaniu uwzględniono jedynie pacjentów leczonych w wybranych, największych ośrodkach zajmujących się leczeniem MS – stanowią oni zaledwie ułamek populacji chorych na MS zamieszkujących region Górnego Śląska.

Poniżej przedstawiono oszacowanie liczby pacjentów z MS w Polsce bazujące na danych o chorobowości (w obliczeniach wykorzystano najnowsze polskie dane – Broła 2016) oraz liczebności populacji Polski w 2015 roku. Uzyskane wartości zestawiono z liczbą pacjentów z MS z rozpoznaniem G35 wg ICD-10 w 2015 roku.

**Tabela 99.**  
**Oszacowanie liczebności populacji chorych na MS w Polsce**

Parametr	Wartość	Źródło
Chorobowość MS	121,3	Broła 2016
Liczebność populacji Polski w 2015 roku	38 437 239	Rocznik demograficzny 2016
Liczba osób z MS	46 624	Obliczenia własne
	43 685	Rozpoznanie G35 wg ICD-10 (Raport AOTMiT [36])

### A.2.2. Zapadalność

Wskaźnik zapadalności dostarcza informacji na temat tego, ilu nowych zachorowań można spodziewać się na danym terytorium w wyznaczonym okresie. Odnalezione dane dotyczące zapadalności na MS w Polsce pozwalają na szacowanie rocznej liczby nowych przypadków w zakresie od 1,7 do 4,5/100 tys. ludności, co w przybliżeniu przekłada się na 650–1730 nowych zachorowań rocznie. Zestawienie polskich badań, w których oszacowano współczynniki zapadalności na MS przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 100).

**Tabela 100.**  
**Wskaźniki zapadalności stwardnienia rozsianego w Polsce**

Publikacja	Region	Zapadalność [N/100 000]
Broła 2016 [37]	woj. świętokrzyskie	4,5 (3,8–5,2) <sup>a</sup> 4,2 (3,5–4,9) <sup>b</sup>
Broła 2016b [38]	woj. świętokrzyskie	4,2 (3,7–4,4) <sup>a</sup> 4,12 (3,32–5,14) <sup>b</sup>
Broła 2015 [39]	woj. świętokrzyskie	4,1
Potemkowski 2005 [41]	region Szczecina	2,46
Łobińska 2004 [42]	Lublin	1,7
Kaźmierski 2004 [43]	Gniezno	3,7
Fryze 1996 [46]	Tczew	2,70
Wender 1985 [46]	Wie kopolska	3,70

Publikacja	Region	Zapadalność [N/100 000]
Wender 1987	Dawne województwa: poznańskie, konińskie, leszczyńskie, kaliskie, piłskie	2,68

a – współczynnik surowy, b – współczynnik standaryzowany względem populacji europejskiej (wg. wieku)

### A.2.3. Postaci MS (odsetek pacjentów z RRMS i ciężką RRMS)

Informacji dotyczących odsetka pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią MS (RRMS) poszukiwano w publikacjach odnalezionych w przeprowadzonym przeszukaniu epidemiologicznym MS. Rezultaty przeszukania zestawiono poniżej (Tabela 101).

**Tabela 101.**  
Odsetki pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią MS

Źródło	Odsetek pacjentów z RRMS
Kułakowska 2010	70,5%
Leary 2005	85%
Maciejek 2005	70%–80%
Zaborski 2000	85%
Ryglewska 2014	75%
Brola 2014 (RejSM)	68,5%
<b>Brola 2017 [49]</b>	66,2%
<b>Selmaj 2017[31]</b>	63,7%
<b>Brola 2017 [37]</b>	67,4%
<b>Brola 2016b [38]</b>	68,2%
<b>Brola 2016a [50]</b>	68,8%
<b>Rzepiński 2016 [51]</b>	75,2%
<b>Brola 2015 [39]</b>	68,5%
<b>Garczyński 2015 [52]</b>	32,1%
<b>Mitosek-Szewczyk 2014 [53]</b>	74,2%
<b>Pierzchała 2014 [40]</b>	73,1%
<b>Pokryszko-Dragan 2013 [54]</b>	79,0%
<b>Łabuz-Rozsak 2013 [55]</b>	68,9%
<b>Zakrzewska-Pniewska 2013 [56]</b>	70,1%
<b>Mirowska-Guzel 2011 [57]</b>	81,3%
<b>Simka 2011 [58]</b>	35,4%
<b>Brola 2010 [59]</b>	63,0%
<b>Flachenecker 2010 [60]</b>	37,0%
<b>Jaracz 2010 [61]</b>	56,7%
<b>Kułakowska 2010 [62]</b>	73,0% (w tym: 2,5% - postać łagodna)

<b>Źródło</b>	<b>Odsetek pacjentów z RRMS</b>
Owecki 2010 [63]	70,1%
Łabuz-Roszak 2009 [64]	93,2%
Mirowska-Guzel 2009 [57]	82,1%
Potemkowski 2005 [41]	38,3%
Węgrzyn 2005 [65]	84,5%
Łobińska 2004 [42]	39,7%
Łobińska 2001 [44]	80,6%
Potemkowski 2001[45]	36,2%

Przedstawione powyżej odsetki wahają się od 35% do 93,2%, przy czym należy zaznaczyć, że nie wszystkie badania dają wyniki reprezentatywne dla populacji Polski. W szczególności wyniki badań Garczyński 2015, Simka 2011, Flachenecker 2010 odnoszą się jedynie do osób leczonych w centrum rehabilitacji zaś wyniki badań Łobińska 2004, Łobińska 2001, Potemkowski 2001, Potemkowski 2005 pochodzą z lat 1960–2004 i mogły ulec dezaktualizacji. Badanie Łabuz-Roszak 2009 przeprowadzono na niewielkiej grupie pacjentów (44 osoby) i jego wynik również może nie odzwierciedlać rzeczywistej wartości omawianego parametru. Pomijając wymienione powyżej badania odnalezione dane są spójne – w większości opracowań szacuje się, że w Polsce 56–85% zachorowań na stwardnienie rozsiane objawia się w formie RRMS.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

## A.4. Badania i rejestry

W celu określenia dalszego postępowania z pacjentami po przerwaniu leczenia natalizumabem lub fingolimodem dokonano dodatkowego przeszukania bazy Medline (przez PubMed [34]). Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 107.**  
Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych dotyczących MS w bazie PubMed

Lp.	Zapytanie	Liczba wyników
#8	#6 AND #7	150
#7	discontinuation OR withdraw OR withdrawal OR cessation OR switch OR switching	306 367
#6	#4 OR #5	711
#5	#1 AND #4	100
#4	#1 AND #2	680
#3	real-world OR "real world" OR post-marketing or "post marketing"	28 407
#2	epidemiol* OR cross-section OR cross-sectional OR "cross sectional" OR register OR longitudinal OR population-based OR prospective OR retrospective OR registry OR registries OR observational OR longitudinal OR database	358 0471
#1	natalizumab OR fingolimod OR gilenya OR tysabri	4 156
<b>Data przeszukania: 23 luty 2018 r.</b>		

Oprócz wyszukiwania za pomocą w/w strategii przeszukano dodatkowo w sposób niesystematyczny bazę danych ISPOR [66] oraz zasoby Internetu za pomocą wyszukiwarki Google.

## A.5. Przerwanie leczenia – szczegółowe dane z analizy ekonomicznej

W poniższych tabelach przedstawiono dane z modelu obliczeniowego analizy ekonomicznej, przedstawiających rozkład pacjentów na początku każdego cyklu (rocznego) do poszczególnych stanów zdrowia. Wartości w poniższych tabelach wskazują, jaki odsetek pacjentów będących w postaci RRMS choroby z wejściowej kohorty znajduje się w danym stanie zdrowia w skali EDSS. Porównując wyznaczone na podstawie rozkładu pacjentów w stanach zdrowia łączne odsetki chorych będących w postaci RRMS choroby możliwe jest określenie prawdopodobieństwo przerwania leczenia w rocznym cyklu.

**Tabela 108.**  
Przerwanie leczenia ogółem – ALEM – na podstawie danych z analizy ekonomicznej

Rok	EDSS										SUMA	Przerwanie	
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9			
1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Rok	EDSS										SUMA	Przerywanie
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9		
3												
4												
5												
6												
7												
8												
9												

Tabela 109.  
Przerywanie leczenia ogółem – NAT – na podstawie danych z analizy ekonomicznej

Rok	EDSS										SUMA	Przerywanie
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9		
1												I
2												
3												
4												
5												
6												
7												
8												
9												

Tabela 110.  
Przerywanie leczenia ogółem – FNG – na podstawie danych z analizy ekonomicznej

Rok	EDSS										SUMA	Przerywanie
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9		
1												I
2												
3												
4												
5												
6												
7												
8												
9												

Tabela 111.

Przerywanie leczenia ogółem – Inne terapie po zmianie z NAT (brak skuteczności, AE) – na podstawie danych z analizy ekonomicznej

Rok	EDSS										SUMA	Przerywanie	
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9			
1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	I
2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
8	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Inne terapie: leki z B.29 lub MTX, wyzerowano udział FNG i NAT w obliczeniach analizy ekonomicznej dla 'pooled comparator'

Tabela 112.

Przerywanie leczenia ogółem – Inne terapie po zmianie z FNG (brak skuteczności, AE) – na podstawie danych z analizy ekonomicznej

Rok	EDSS										SUMA	Przerywanie	
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9			
1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	I
2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
8	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Inne terapie: leki z B.29 lub MTX, wyzerowano udział FNG i NAT w obliczeniach analizy ekonomicznej dla 'pooled comparator'

Tabela 113.

Przerywanie leczenia ogółem – Inne terapie po zmianie z NAT (przyczyny administracyjne) – na podstawie danych z analizy ekonomicznej

Rok	EDSS										SUMA	Przerywanie	
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9			
1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	I
2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Rok	EDSS										SUMA	Przerywanie
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9		
6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
8	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

## A.6. Koszty leczenia niepełnosprawności, rzutów MS i AE w 2-letnim horyzoncie czasowym na podstawie wyników analizy ekonomicznej

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej [13] wygenerowane na potrzeby analizy BIA. Obliczenia przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym oraz przy 0% stopie dyskontowej dla kosztów (w analizie BIA koszty nie są dyskontowane). W przypadku oszacowań kosztów dla innych terapii, do których w analizie BIA zaliczają się leki z programu B.29 lub MTX wykorzystano wyniki analizy ekonomicznej dla porównania z uśrednionym komparatorem (*pooled comparator*), jednakże “wyzerowano” udział leków FNG i NAT. Z kolei koszty dla pacjentów zmieniających leczenie na NAT lub FNG obliczono przy “wyzerowaniu” udziałów leków z programu B.29 oraz MTX. W analizie ekonomicznej na ‘*pooled comparator*’ w każdej z podgrup pacjentów składają się pacjenci, którzy po przerwaniu leczenia pozostają nadal w programie B.46 lub przechodzą do B.29 lub na terapię MTX. W obliczeniach analizy BIA koszty FNG i NAT są naliczane niezależnie w każdej z podgrup pacjentów.

W ramach obliczeń określono koszty leczenia niepełnosprawności, rzutów MS oraz działań niepożądanych w 2-letnim horyzoncie. W celu przeprowadzenia dodatkowych obliczeń analizy BIA w dłuższym horyzoncie czasu (rozd. 4) wyznaczono również średnie koszty w 8-letnim horyzoncie (zgodnym z horyzontem dodatkowych obliczeń).

### A.6.1. Pacjenci rozpoczynający leczenie w programie lekowym

Tabela 114.

Koszty leczenia niepełnosprawności, rzutów MS i AE – wyniki CUA (2 lata) – pacjenci rozpoczynający leczenie w programie lekowym

Kategoria kosztowa	Wariant 1 (Selmaj 2017)			Wariant 2 (Szmurło 2014)		
	ALEM	FNG	NAT	ALEM	FNG	NAT
Perspektywa NFZ						
Niepełnosprawność	■	■	■	■	■	■
Rzuty	■	■	■	■	■	■
AE	■	■	■	■	■	■

Kategoria kosztowa	Wariant 1 (Selmaj 2017)			Wariant 2 (Szmurło 2014)		
	ALEM	FNG	NAT	ALEM	FNG	NAT
<b>Perspektywa NFZ + pacjent</b>						
Niepełnosprawność	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Rzuty	██████	██████	██████	██████	██████	██████
AE	██████	██████	██████	██████	██████	██████
<b>Perspektywa społeczna</b>						
Niepełnosprawność	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Rzuty	██████	██████	██████	██████	██████	██████
AE	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Tabela 115.

Koszty leczenia niepełnosprawności, rzutów MS i AE – wyniki CUA (8 lat) – pacjenci rozpoczynający leczenie w programie lekowym

Kategoria kosztowa	Wariant 1 (Selmaj 2017)			Wariant 2 (Szmurło 2014)		
	ALEM	FNG	NAT	ALEM	FNG	NAT
<b>Perspektywa NFZ</b>						
Niepełnosprawność	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Rzuty	██████	██████	██████	██████	██████	██████
AE	██████	██████	██████	██████	██████	██████
<b>Perspektywa NFZ + pacjent</b>						
Niepełnosprawność	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Rzuty	██████	██████	██████	██████	██████	██████
AE	██████	██████	██████	██████	██████	██████
<b>Perspektywa społeczna</b>						
Niepełnosprawność	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Rzuty	██████	██████	██████	██████	██████	██████
AE	██████	██████	██████	██████	██████	██████

**A.6.2. Pacjenci zmieniający leczenie z powodu braku skuteczności / AE****Wariant 1 (Selmaj 2017)**

Tabela 116.

Koszty leczenia niepełnosprawności, rzutów MS i AE – wyniki CUA (2 lata) – pacjenci zmieniający leczenie z powodu braku skuteczności / AE – koszt EDSS na podstawie Selmaj 2017

Kategoria kosztowa	Zmiana na ALEM	Zmiana na FNG	Zmiana na NAT	Zmiana na inne terapie po FNG	Zmiana na inne terapie po NAT
<b>Perspektywa NFZ</b>					
Niepełnosprawność	████████	████████	████████	████████	████████
Rzuty	████████	████████	████████	████████	████████
AE	████████	████	████	████	████
<b>Perspektywa NFZ + pacjent</b>					
Niepełnosprawność	████████	████████	████████	████████	████████
Rzuty	████████	████████	████████	████████	████████
AE	████████	████	████	████	████
<b>Perspektywa społeczna</b>					
Niepełnosprawność	████████	████████	████████	████████	████████
Rzuty	████████	████████	████████	████████	████████
AE	████████	████	████	████	████

Tabela 117.

Koszty leczenia niepełnosprawności, rzutów MS i AE – wyniki CUA (8 lat) – pacjenci zmieniający leczenie z powodu braku skuteczności / AE – koszt EDSS na podstawie Selmaj 2017

Kategoria kosztowa	Zmiana na ALEM	Zmiana na FNG	Zmiana na NAT	Zmiana na inne terapie po FNG	Zmiana na inne terapie po NAT
<b>Perspektywa NFZ</b>					
Niepełnosprawność	████████	████████	████████	████████	████████
Rzuty	████████	████████	████████	████████	████████
AE	████████	████	████	████	████
<b>Perspektywa NFZ + pacjent</b>					
Niepełnosprawność	████████	████████	████████	████████	████████
Rzuty	████████	████████	████████	████████	████████
AE	████████	████	████	████	████
<b>Perspektywa społeczna</b>					
Niepełnosprawność	████████	████████	████████	████████	████████
Rzuty	████████	████████	████████	████████	████████
AE	████████	████	████	████	████

**Wariant 2 (Szmurło 2014)**

Tabela 118.

Koszty leczenia niepełnosprawności, rzutów MS i AE – wyniki CUA (2 lata) – pacjenci zmieniający leczenie z powodu braku skuteczności / AE – koszt EDSS na podstawie Szmurło 2014

Kategoria kosztowa	Zmiana na ALEM	Zmiana na FNG	Zmiana na NAT	Zmiana na inne terapie po FNG	Zmiana na inne terapie po NAT
<b>Perspektywa NFZ</b>					
Niepełnosprawność	████████	████████	████████	████████	████████
Rzuty	████████	████████	████████	████████	████████
AE	████████	████	████	████	████
<b>Perspektywa NFZ + pacjent</b>					
Niepełnosprawność	████████	████████	████████	████████	████████
Rzuty	████████	████████	████████	████████	████████
AE	████████	████	████	████	████
<b>Perspektywa społeczna</b>					
Niepełnosprawność	████████	████████	████████	████████	████████
Rzuty	████████	████████	████████	████████	████████
AE	████████	████	████	████	████

Tabela 119.

Koszty leczenia niepełnosprawności, rzutów MS i AE – wyniki CUA (8 lat) – pacjenci zmieniający leczenie z powodu braku skuteczności / AE – koszt EDSS na podstawie Szmurło 2014

Kategoria kosztowa	Zmiana na ALEM	Zmiana na FNG	Zmiana na NAT	Zmiana na inne terapie po FNG	Zmiana na inne terapie po NAT
<b>Perspektywa NFZ</b>					
Niepełnosprawność	████████	████████	████████	████████	████████
Rzuty	████████	████████	████████	████████	████████
AE	████████	████	████	████	████
<b>Perspektywa NFZ + pacjent</b>					
Niepełnosprawność	████████	████████	████████	████████	████████
Rzuty	████████	████████	████████	████████	████████
AE	████████	████	████	████	████
<b>Perspektywa społeczna</b>					
Niepełnosprawność	████████	████████	████████	████████	████████
Rzuty	████████	████████	████████	████████	████████
AE	████████	████	████	████	████



### A.6.3. Pacjenci zmieniający leczenie z przyczyn administracyjnych

Tabela 120.  
Koszty leczenia niepełnosprawności, rzutów MS i AE – wyniki CUA (2 lata) – pacjenci zmieniający leczenie z przyczyn administracyjnych

Kategoria kosztowa	Wariant 1 (Selmaj 2017)			Wariant 2 (Szmurło 2014)		
	Zmiana na ALEM	Zmiana na FNG	Zmiana na inne terapie	ALEM	Zmiana na FNG	Zmiana na inne terapie
<b>Perspektywa NFZ</b>						
Niepełnosprawność	████████	██	████████	████████	██	████████
Rzuty	████████	██	████████	████████	██	████████
AE	████████	██	████	████████	██	████
<b>Perspektywa NFZ + pacjent</b>						
Niepełnosprawność	████████	██	████████	████████	██	████████
Rzuty	████████	██	████████	████████	██	████████
AE	████████	██	████	████████	██	████
<b>Perspektywa społeczna</b>						
Niepełnosprawność	████████	██	████████	████████	██	████████
Rzuty	████████	██	████████	████████	██	████████
AE	████████	██	████	████████	██	████

Tabela 121.  
Koszty leczenia niepełnosprawności, rzutów MS i AE – wyniki CUA (8 lat) – pacjenci zmieniający leczenie z przyczyn administracyjnych

Kategoria kosztowa	Wariant 1 (Selmaj 2017)			Wariant 2 (Szmurło 2014)		
	Zmiana na ALEM	Zmiana na FNG	Zmiana na inne terapie	ALEM	Zmiana na FNG	Zmiana na inne terapie
<b>Perspektywa NFZ</b>						
Niepełnosprawność	████████	██	████████	████████	██	████████
Rzuty	████████	██	████████	████████	██	████████
AE	████████	██	████	████████	██	████
<b>Perspektywa NFZ + pacjent</b>						
Niepełnosprawność	████████	██	████████	████████	██	████████
Rzuty	████████	██	████████	████████	██	████████
AE	████████	██	████	████████	██	████
<b>Perspektywa społeczna</b>						
Niepełnosprawność	████████	██	████████	████████	██	████████
Rzuty	████████	██	████████	████████	██	████████
AE	████████	██	████	████████	██	████