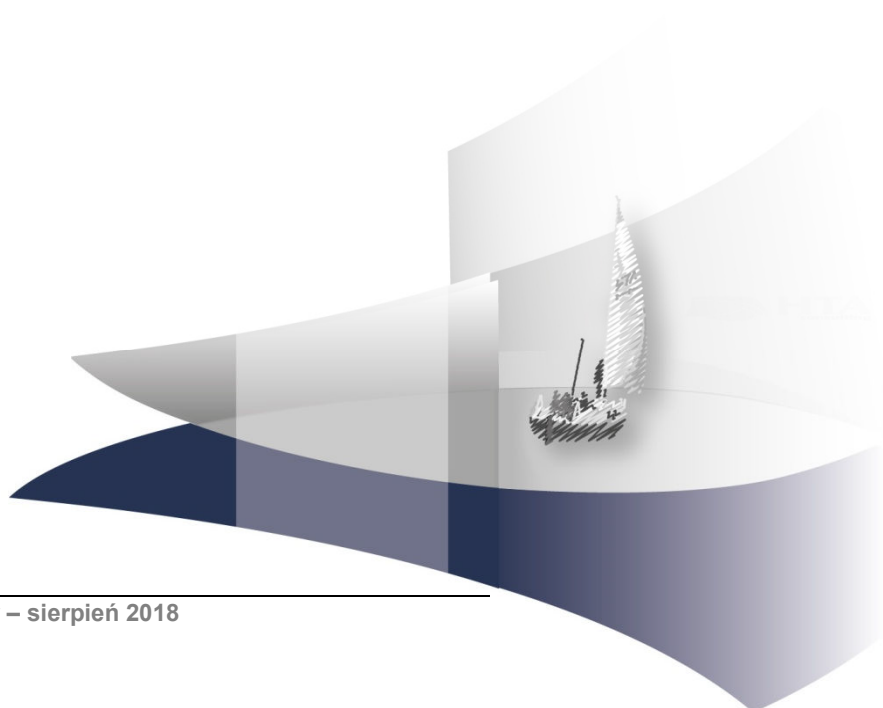


ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

OCREVUS W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO

Wersja 2.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: 3 kwietnia 2018, 24 sierpnia 2018 roku przygotowano wersję 2.0 analizy w ramach uzupełnienia zgodnie z minimalnymi wymaganiami dla analiz HTA

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

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:

Roche sp. z o.o.

ul. Domaniewska 39 B
02-672 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

5. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	47
6. OGRANICZENIA.....	49
7. DYSKUSJA	53
8. BIBLIOGRAFIA	56
9. SPIS TABEL	60
10. ZGODNOŚĆ OPRACOWANIA Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI.....	63
ANEKS A.....	65
A.1. Analiza wrażliwości	65
A.2. Epidemiologia MS	69
A.3. Dane sprzedażowe	77
A.4. Zużycie preparatów w programie B.29	79
A.5. Włączanie pacjentów do programu B.46 – niepowodzenie leczenia w programie B.29	88
A.6. Wyniki ankiet.....	89

INDEKS SKRÓTÓW

ALM	Alemtuzumab
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DMF	Fumaran dimetylu (<i>Dimethyl fumarate</i>)
DMT	Leki modyfikujące przebieg choroby (<i>Disease Modifying Therapy</i>)
EDSS	Rozszerzona skala niewydolności ruchowej (<i>Expanded Disability Status Scale</i>)
FIN	Fingolimod
GA	Octan glatirameru (<i>Glatiramer acetate</i>)
Gd	Gadolin
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAD	Wysoce aktywna postać choroby (<i>Highly Active Disease</i>)
IFNB	Interferon beta
MRI	Rezonans magnetyczny (<i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MS	Stwardnienie rozsiane (<i>Multiple Sclerosis</i>)
NAT	Natalizumab
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OKR	Okrelizumab
OR	Iloraz szans (<i>Odds ratio</i>)
PPMS	Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (<i>Primary Progressive Multiple Sclerosis</i>)

RRMS Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego
(*Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*)



SPMS Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego
(*Secondary Progressive Multiple Sclerosis*)

TERI Teryflunomid

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest prognoza wydatków płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia) związanych z finansowaniem okrelizumabu (preparat Ocrevus®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozсіяnego (RRMS), u których pomimo co najmniej rocznego cyklu leczenia interferonem beta (IFNB), pegylowanym interferonem beta 1a (peg-IFNB-1a), octanem glatirameru (GA), fumaranem dimetylu (DMF) lub teryflunomidem (TERI) choroba pozostaje aktywna, co definiowane jest jako:

- wystąpienie 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 czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub 1 ciężkiego rzutu po 6 miesiącach leczenia wymagającego leczenia sterydami (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego), oraz
- stwierdzenie na obrazie MRI obecności więcej niż 1 nowej zmiany gadolino-zależnej (Gd+) lub więcej niż 2 nowych zmian w sekwencji T2 po 12 miesiącach leczenia.

■ Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów. Dodatkowo przeprowadzono obliczenia z perspektywy społecznej. Uwzględniono 2 letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2019 roku. W analizie założono, że okrelizumab (OKR) będzie finansowany w ramach programu lekowego *Leczenie stwardnienia rozсіяnego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozсіяnego (ICD-10 G 35)*.

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozсіяnego, u których wystąpił brak odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia interferonem beta lub pegylowanym interferonem beta-1a lub octanem glatirameru lub fumaranem dimetylu lub teryflunomidu po minimum dwunastu miesiącach terapii.

Liczebność populacji docelowej wyznaczono w oparciu o dane o stosowaniu preparatów pierwszego rzutu (tj. IFNB, peg-IFNB-1a, GA, DMF lub TERI) oraz odsetki przerywania terapii z zastosowaniem tych leków.

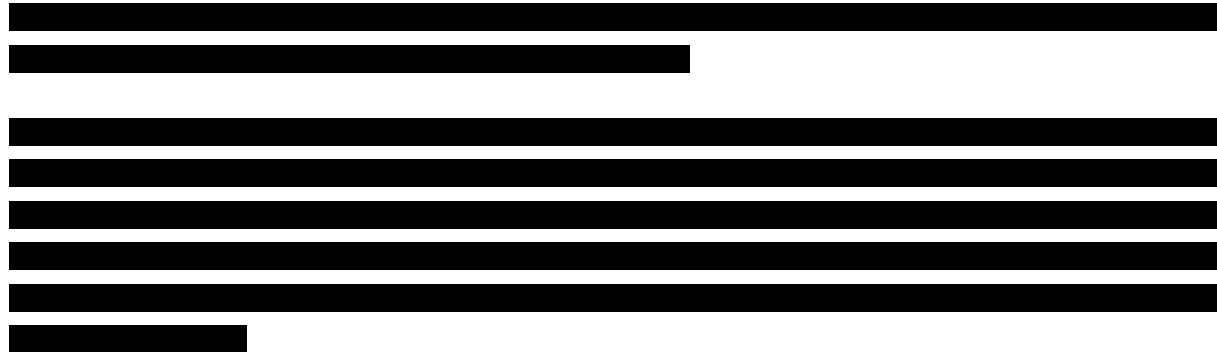
W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- leki,
- podanie leków,
- monitorowanie terapii,
- koszty stanów zdrowia,
- koszty leczenia rzutów.

W scenariuszu istniejącym założono, że preparat Ocrevus® nie będzie finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu nowym przyjęto, że preparat Ocrevus® będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego *Leczenie stwardnienia rozсіяnego po niepowodzeniu terapii lekami*

pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35) począwszy od 1 stycznia 2019 roku.

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 prognozowanym i aktualnym.



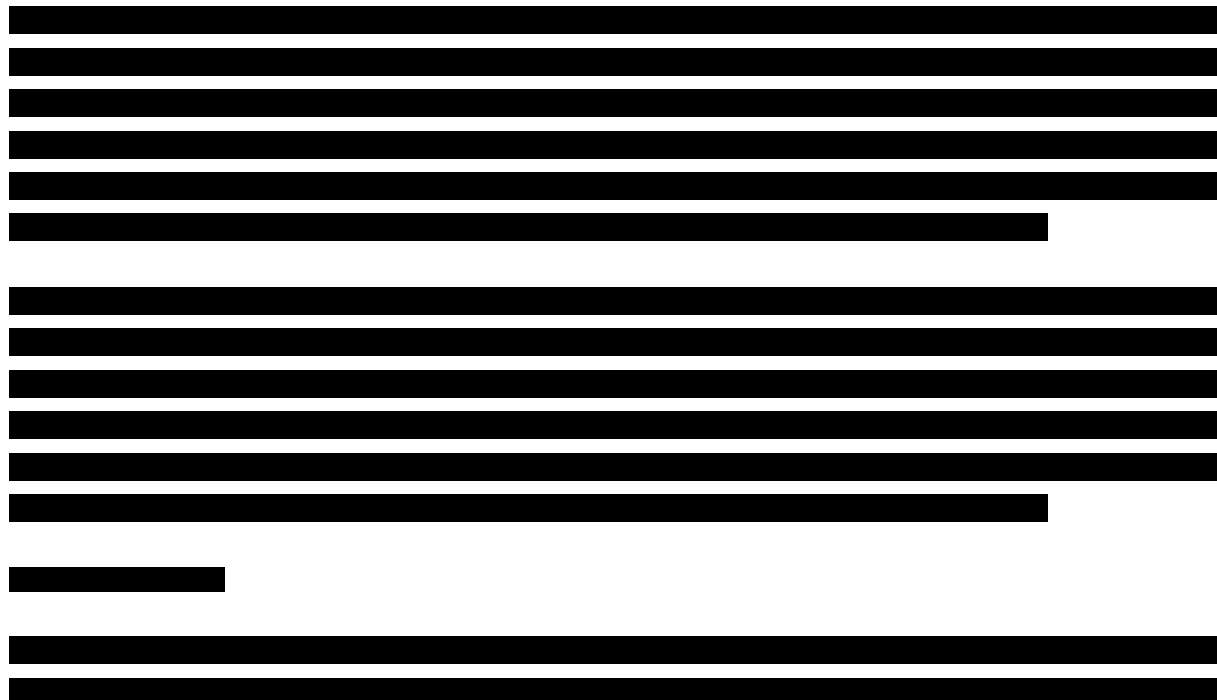
■ Wyniki

Populacja

Prognozowana średnia roczna liczba pacjentów z RRMS po niepowodzeniu terapii IFNB, peg-IFNB-1a, GA, DMF lub TERI, którzy rozpoczną leczenie preparatami drugiego rzutu od 1 stycznia 2019 roku to 270 osób w 2019 roku i 569 pacjentów osób w 2020 roku (łącznie pacjenci, którzy rozpoczęli terapię w okresie 2019–2020).

Prognozowana w analizie liczebność populacji rozpoczynającej leczonej z zastosowaniem OKR to ■■■ osób w 2019 roku i ■■■ osoby w 2020 roku (pacjenci, którzy rozpoczęli terapię w roku 2019–2020).

Wydatki inkrementalne



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

■ Wnioski końcowe

Produkt leczniczy Ocrevus® jest opcją terapeutyczną o udowodnionej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa, wykazującą przewagę nad obecnie refundowanym fingolimodem w doniesieniu do progresji choroby utrwalonej przez 12 tygodni oraz przez 24 tygodnie. Podjęcie decyzji dotyczącej finansowania okrelizumabu ze środków publicznych spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego i pacjentów na leczenie w populacji docelowej, przy czym szacunkowy wzrost nie przekracza 5% prognozowanych wydatków w scenariuszu istniejącym. Jednocześnie finansowanie okrelizumabu w populacji docelowej dostarczy pacjentom, którzy pomimo leczenia doświadczają aktywności choroby, skutecznej opcji terapeutycznej. [REDACTED]

[REDACTED]

1. WPROWADZENIE

1.1. Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest prognoza wydatków płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia) związanych z finansowaniem okrelizumabu (preparat Ocrevus®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS), u których pomimo co najmniej rocznego cyklu leczenia interferonem beta (IFNB), pegylowanym interferonem beta 1a (peg-IFNB-1a), octanem glatirameru (GA), fumaranem dimetylu (DMF) lub teryflunomidem (TERI) choroba pozostaje aktywna, co definiowane jest jako:

- wystąpienie 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 czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub 1 ciężkiego rzutu po 6 miesiącach leczenia wymagającego leczenia sterydami (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego), oraz
- stwierdzenie na obrazie MRI obecności więcej niż 1 nowej zmiany gadolino-zależnej (Gd+) lub więcej niż 2 nowych zmian w sekwencji T2 po 12 miesiącach leczenia.

Populację w analizie ograniczono do pacjentów włączanych do terapii preparatami II rzutu od 1 stycznia 2019 roku. Poza perspektywą płatnika publicznego w analizie uwzględniono również perspektywę wspólną płatnika publicznego i pacjentów oraz perspektywę społeczną.

1.2. Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane (MS, *Multiple Sclerosis*) jest przewlekłym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o charakterze postępującym i/lub nawrotowym. Następstwem zachodzących w ośrodkowym układzie nerwowym zmian chorobowych jest deficyt neurologiczny o różnym stopniu nasilenia i stałej lub skokowej progresji prowadzącej wielu przypadkach do inwalidztwa [1].

W klasyfikacji MS aktualnie wyróżnia się trzy postaci choroby odnoszące się do różnic w jej przebiegu:

- **Postać rzutowo-remisyjna (RRMS)** występuje najczęściej i cechuje się najlepszym rokowaniem. Charakteryzuje się okresowym występowaniem nowych rzutów, bądź też nasileniem objawów rzutów obecnych już wcześniej. Rzuty trwają zazwyczaj kilka tygodni i ustępują na skutek leczenia lub samoistnie, przy czym deficyty neurologiczne mogą się utrzymywać po remisji. U niektórych chorych obserwuje się również postępowanie choroby pomiędzy rzutami.

- **Postać wtórnie postępująca (SPMS, Secondary Progressive Multiple Sclerosis)**, która bardzo często (95%) rozwija się po kilku latach trwania RRMS. Charakteryzuje się coraz mniej wyraźnymi rzutami i okresami remisji oraz stabilnym postępowaniem choroby z niekiedy występującym okresem plateau.
- **Postać pierwotnie postępująca (PPMS, Primary Progressive Multiple Sclerosis)** cechuje się brakiem rzutów i okresów remisji, obserwuje się natomiast powolną akumulację niesprawności. Dotyczy około 10% chorych cierpiących na MS. [1]

W obrębie RRMS wyróżnia się dodatkowo inne subpopulacje chorych ze względu na takie czynniki jak:

- historia wcześniejszego leczenia,
- stopień aktywności choroby,
- tempo rozwoju choroby.

Jedną z subpopulacji obejmuje chorobę o wysokiej aktywności pomimo wcześniejszej terapii (HAD, *highly active disease*). Subpopulacja ta została wyodrębniona w celu umożliwienia lepszego doboru odpowiedniej terapii do konkretnej grupy pacjentów. Najczęściej populację HAD definiuje się jako pacjentów z RRMS, u których pomimo leczenia terapią pierwszego rzutu w ciągu ostatniego roku choroba jest aktywna, tj:

- doszło do ≥ 1 rzutu w ciągu ostatniego roku,
- występuje ≥ 1 zmiana ulegająca wzmocnieniu Gd lub ≥ 9 T2-zależnych zmian w obrazie MRI

Należy jednak podkreślić, iż definicja HAD jest często dostosowywana na potrzeby lokalnych praktyk refundacyjnych, uwzględniających poza aspektami klinicznymi również inne argumenty, dlatego też szczegółowe kryteria opisujące tę szczególną grupę pacjentów wykazują różnice w poszczególnych regionach [1].

1.3. Stan aktualny

1.3.1. Status refundacyjny

W Polsce pacjenci z RRMS mogą korzystać z leczenia lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMT, *Disease Modifying Therapy*) refundowanego przez Ministerstwo Zdrowia w ramach dwóch programów lekowych: *Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10, G35)*, (załącznik B.29) oraz *Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10, G35)*, (załącznik B.46). Obecnie terapie finansowane w ramach powyższych programów lekowych obejmują:

- Leczenie interferonem/peginterferonem beta, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu, teryflunomidem w populacji pacjentów z RRMS oraz alemtuzumabem (ALM) w subpopulacji pacjentów z ciężką, szybko rozwijającą się postacią MS (Program lekowy B.29)

- Leczenie fingolimodem (FIN) i natalizumabem (NAT) w populacji pacjentów z rzutową postacią stwardnienia rozsianego, po niepowodzeniu co najmniej rocznego cyklu leczenia IFNB, peg-IFNB-1a, GA lub DMF oraz w populacji pacjentów z ciężką, szybko rozwijającą się postacią MS (Program lekowy B.46);

Technologie lekowe finansowane w populacji docelowej, tzn. u pacjentów z RRMS u których pomimo co najmniej rocznego cyklu leczenia IFNB, peg-IFNB-1a, GA, DMF lub TERI zostały przedstawione w poniższej tabeli (Tabela 1).

Tabela 1.
Technologie lekowe finansowane u chorych z HAD RRMS

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Producent	Dawka / op. jednostkowe	Kategoria dostępności	Sposób finansowania
Natalizumab	Tysabri®	Biogen Idec	20mg/ml / 15ml	Rpz	Program lekowy B.46
Fingolimod	Gilenya®	Novartis Europharma	0,5mg / 28 kaps.	Rpz	Program lekowy B.46

Rpz – wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania

Zgodnie z zapisami programów, terapię pierwszego rzutu stanowią IFNB oraz GA, DMF, PegIFNB oraz TERI (program B.29). Nieskuteczność terapii lekami pierwszego rzutu jest podstawą do włączenia leczenia drugiego rzutu – NAT lub FIN, przy czym konieczna jest kwalifikacja do odrębnego programu lekowego (program B.46). U pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby (RES, *rapidly evolving multiple sclerosis*) możliwe jest zastosowanie alemtuzumabu (program B.29) oraz NAT i FIN (program B.46). Obecnie leczenie postaci SPMS oraz PPMS nie jest dostępne w ramach programów lekowych.

Zasady kwalifikacji do programu lekowego B.29 (z wyjątkiem leczenia ALM) opierają się na punktowym systemie oceny. Pacjenci mogą zostać zakwalifikowani do leczenia, jeżeli łączna suma punktów w trzech kategoriach (wiek, czas trwania choroby i stan neurologiczny w okresie międzyrzutowym) wynosi co najmniej 10.

Schematy dawkowania IFNB, GA, DMF, PegIFNB, TERI i ALM są zgodne z zapisami charakterystyk produktów leczniczych. Leczenie w ramach tego programu lekowego nie jest ograniczone czasowo (wyjątek stanowi ALM stosowany w terapii RES).

Do programu lekowego B.46 mogą zostać zakwalifikowani pacjenci, u których stwierdza się brak odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia IFNB, PegIFNB, GA, DMF lub TERI 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. [2]

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

1. liczba i ciężkość rzutów:
 - c. co najmniej dwa rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność (w czasie rzutu wzrost EDSS o minimum 2 pkt) lub
2. zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego
 - d. więcej niż jedna nowa zmiana ulegająca wzmocnieniu po podaniu Gd lub
 - e. więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian). [2]

Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii, do leczenia NAT w ramach programu lekowego kwalifikowani są jedynie pacjenci, u których nie stwierdzono obecności przeciwciał anti-JCV. [2]

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.46 zamieszczone zostały w analizie problemu decyzyjnego. [1]

Schemat dawkowania FIN i NAT w programie lekowym jest zgodny z zapisami Charakterystyk Programu Lekowego: zalecana dawka FIN to 0,5 mg przyjmowane doustnie raz na dobę, a NAT to 300 mg dożylnie co 4 tygodnie. Po każdym roku leczenia dokonuje się oceny skuteczności terapii, a w razie stwierdzenia jej braku następuje zmiana leczenia. Leczenie w ramach opisywanego programu w przypadku NAT ograniczone jest maksymalnie 60 miesięcy [2].

1.3.2. Liczebność populacji docelowej w roku 2018

Oszacowanie liczebności populacji docelowej, tj. pacjentów z RRMS, u których pomimo leczenia IFNB, peg-IFNB-1a, GA, DMF lub TERI choroba pozostaje aktywna w 2018 roku przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie wpływu na budżet do prognozy liczebności populacji docelowej na lata 2019–2020 (rozdział 2.5.3).

W analizie przyjęto, że populacja docelowa dla OKR jest populacją w pełni zgodną z populacją pacjentów, którzy obecnie po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu leczeni są w ramach programu B.46 z zastosowaniem NAT lub FIN, a liczba pacjentów kwalifikowanych do leczenia w ramach tego programu nie zmieni się w sytuacji finansowania OKR (zmieniają się natomiast udziały leków stosowanych w programie B.46).

Wg przeprowadzonych obliczeń, średnio w roku 2018 populacja pacjentów nowo zakwalifikowanych po niepowodzeniu leczenia w programie B.29. do programu B.46 wyniesie 218 pacjentów.

Szczegółowe obliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej zaprezentowano w aneksie (rozdz.A.5.)

1.3.3. Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na pacjentów zakwalifikowanych w ciągu ostatniego roku do programu B.46 wyznaczone zostały dla liczebności tej populacji w 2018 roku przy założeniu, że dane kosztowe uwzględnione w obliczeniach oraz metodyka przeprowadzonych obliczeń jest analogiczna jak w przypadku szacowania wydatków w scenariuszu istniejącym analizy wpływu na budżet (szczegółowe dane przedstawione w rozdziale 2).

Oszacowane aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów nowo zakwalifikowanych do programu B.46 wynoszą 19,27 mln zł w przypadku uwzględnienia opcji RSS (ceny leków na podstawie komunikatów DGL) oraz 22,74 mln zł w przypadku pominięcia RSS (ceny oficjalne z Obwieszczenia Ministra Zdrowia [2]).

Tabela 2.
Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2018 roku (pacjenci nowo zakwalifikowani)

Kategoria wydatków	Wydatki z uwzględnieniem RSS	Wydatki bez uwzględnienia RSS
Natalizumab	6,79 mln zł	8,82 mln zł
Fingolimod	9,44 mln zł	10,88 mln zł
Okrelizumab	0,00 mln zł	0,00 mln zł
Razem leki	16,23 mln zł	19,70 mln zł
Monitorowanie	0,28 mln zł	0,28 mln zł
Podanie leków	0,85 mln zł	0,85 mln zł
Leczenie zdarzeń niepożądanych	0,00 mln zł	0,00 mln zł
Koszty stanów zdrowia	1,77 mln zł	1,77 mln zł
Leczenie rzutów	0,13 mln zł	0,13 mln zł
Razem	19,27 mln zł	22,74 mln zł

1.4. Interwencja oceniana

Wskazania do stosowania: preparat leczniczy Ocrevus® jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, z aktywną chorobą, definiowaną na podstawie cech klinicznych lub radiologicznych oraz ze wczesną pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego ocenianą na podstawie czasu trwania choroby i poziomu niesprawności, a także cech radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej.

Dawkowanie: Produkt leczniczy Ocrevus® podawany jest w postaci wlewu dożylnego w następujących dawkach:

- dawka inicjująca: 2 infuzje po 300 mg podane w odstępie 2 tygodni
- kolejne dawki: pojedyncze infuzje 600 mg podawane w odstępach 6-miesięcznych

Przed każdą infuzją produktu leczniczego Ocrevus® należy zastosować następujące schematy premedykacji:

- 100 mg metyloprednizolonu (lub jego odpowiednika) dożylnie, ok. 30 minut przed każdą infuzją produktu Ocrevus®;
- lek antyhistaminowy ok. 30-60 minut przed każdą infuzją produktu Ocrevus®;

Dodatkowo można rozważyć premedykację lekiem przeciwgorączkowym (np. paracetamolem) ok. 30-60 minut przed każdą infuzją produktu Ocrevus®.

Status rejestracyjny: Produkt leczniczy Ocrevus® został dopuszczony do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym na terytorium Unii Europejskiej w dniu 08.01.2018. [3]

Status refundacyjny w Polsce: Preparat Ocrevus® nie jest obecnie finansowany w Polsce ze środków publicznych. [2]

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

1.5. Komparatory

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim terapie, które w praktyce klinicznej będą stanowić opcje konkurencyjne dla ocenianej interwencji i będą przez nią zastępowane w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej. Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji selekcja komparatorów, z jakimi należy porównać ocenianą interwencję, powinna odbywać się w oparciu o standardy i wytyczne postępowania klinicznego, a wybrane komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim. [1]

Aktualne wytyczne praktyki klinicznej w populacji zbliżonej do docelowej, tj. u pacjentów z wysoką aktywnością RRMS pomimo leczenia I rzutu (IFNB, peg-IFNB-1a, GA, DMF lub TERI), najczęściej zalecają terapie FIN lub NAT. Pojedyncze opracowania wskazują również na możliwość stosowania alemtuzumabu lub mitoksantronu. [1]

Polska praktyka kliniczna uwarunkowana jest poprzez aktualny status refundacyjny i w znacznej mierze odpowiada rekomendacjom określonym w wytycznych praktyki klinicznej. W ramach programu lekowego PL. B.46 pacjenci po niepowodzeniu z aktywną postacią RRMS pomimo terapii I linii mogą otrzymywać leczenie z wykorzystaniem FIN lub NAT.

Jednak tak jak opisano w analizie problemu decyzyjnego jako technologię referencyjną dla OKR wybrano FIN jako lek zarówno rekomendowany do stosowania jak i finansowany ze środków publicznych w populacji najbardziej zbliżonej do populacji wnioskowanej dla OKR tj. u pacjentów z wysoką aktywnością RRMS pomimo leczenia I rzutu (IFNB, peg-IFNB-1a, GA, DMF lub TERI). W przypadku NAT, leczenie ograniczone jest do populacji pacjentów, u których nie stwierdzono obecności przeciwciał anti-JCV oraz do chorych nieleczonych wcześniej lekami immunosupresyjnymi. Ponadto po 2 latach terapii NAT indywidualnie rozważa się stosunek korzyści do ryzyka związanego z dalszym leczeniem. Nie u wszystkich pacjentów zatem możliwy jest wybór pomiędzy zastosowaniem NAT i OKR.

W analizie wpływu na budżet poza FIN zdecydowano się jednak uwzględnić również NAT. Lek ten również jest obecnie refundowany w populacji RRMS po niepowodzeniu leczenia w programie B.29 (u pacjentów bez obecności przeciwciał przeciw wirusowi JCV) i wg opinii ekspertów wyrażonej w badaniu ankietowym, również NAT, u pewnej grupy pacjentów będzie częściowo zastępowany przez OKR w przypadku jego refundacji. Dlatego dla przedstawienie pełnego kontekstu wydatków związanych z refundacją OKR zdecydowano się na uwzględnienie w analizie zarówno FIN jak i NAT.

1.5.1. Fingolimod

Wskazania do stosowania: Fingolimod (preparat Gilenya®) jest wskazany do stosowania w terapii pacjentów z RRMS o dużej aktywności w następujących podgrupach pacjentów:

- Pacjenci z wysoką aktywnością choroby, pomimo przebytego pełnego i właściwego cyklu terapii co najmniej jednym lekiem modyfikującym przebieg choroby
- Pacjenci z ciężką, szybko rozwijającą się postacią choroby, charakteryzującą się przynajmniej dwoma rzutami powodującymi niesprawność w okresie jednego roku oraz co najmniej jedną zmianą ulegającą wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub pojawieniem się znacznej liczby nowych zmian T2 w porównaniu z poprzednim badaniem MRI. [4]

Dawkowanie: Zalecana dawka produktu leczniczego Gilenya® to jedna kapsułka 0,5 mg przyjmowana doustnie raz na dobę. Lek należy przyjmować z posiłkiem lub między posiłkami. [4]

Status rejestracyjny: Produkt leczniczy Gilenya® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w procedurze centralnej. Pierwsze dopuszczenie do obrotu miało miejsce 17 marca 2011 r. [4]

Status refundacyjny w Polsce: Produkt leczniczy Gilenya® jest w Polsce finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.46 *Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD10: G35)*. Lek wydawany jest bez odpłatności pacjenta. [2]

1.5.2. Natalizumab

Wskazania do stosowania: Natalizumab (preparat Tysabri®) jest wskazany do stosowania w terapii dorosłych pacjentów z RRMS o dużej aktywności w następujących podgrupach pacjentów:

- Pacjenci z wysoką aktywnością choroby, pomimo przebytego pełnego i właściwego cyklu terapii co najmniej jednym lekiem modyfikującym przebieg choroby
- Pacjenci z ciężką, szybko rozwijającą się postacią choroby, charakteryzującą się przynajmniej dwoma rzutami powodującymi niesprawność w okresie jednego roku oraz co najmniej jedną zmianą ulegającą wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub pojawieniem się znacznej liczby nowych zmian T2 w porównaniu z poprzednim badaniem MRI. [5]

Dawkowanie: Zalecana dawka produktu leczniczego Tysabri® wynosi 300 mg i podawana jest we wlewie dożylnym raz na 4 tygodnie. Kontynuację terapii przez okres dłuższy niż 2 lata można rozważyć wyłącznie w oparciu o ponowną ocenę korzyści i ryzyka. [5]

Status rejestracyjny: Produkt leczniczy Tysabri® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w procedurze centralnej. Pierwsze dopuszczenie do obrotu miało miejsce 27. 06. 2006 r. [5]

Status refundacyjny w Polsce: Produkt leczniczy Tysabri® jest finansowany w Polsce ze środków publicznych w ramach programu lekowego B. 46. *Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD10: G35)*. Lek wydawany jest bez odpłatności pacjenta. [2]

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

1.6. Założenia analizy

- Analiza została przeprowadzona w dwuletnim horyzoncie czasowym (lata 2019–2020).

- W analizie przyjęto, że podstawową konsekwencją decyzji o objęciu refundacją preparatu Ocrevus® w leczeniu pacjentów z populacji RRMS, u których pomimo leczenia IFNB, peg-IFNB-1a, GA, DMF lub TERI choroba pozostaje aktywna, będzie zastąpienie części zużycia NAT i FIN u pacjentów kwalifikowanych do programu B.46 od 1 stycznia 2019 roku.
- Prognoza średniej liczby pacjentów, którzy po niepowodzeniu terapii pierwszego rzutu obejmowani są leczeniem w ramach programu B.46 określona została w oparciu o dane o zużyciu preparatów pierwszego rzutu (sprzedaż objęta refundacją na podstawie komunikatów Departamentu Gospodarki Lekami (DGL) NFZ za pośrednictwem serwisu Ikar Pro [6]). Obliczenia przeprowadzone zostały w kilku głównych krokach:
 - Dane o zużyciu leków przeliczono na pacjentolata (tj. pełne lata terapii i jednocześnie średnia liczba pacjentów leczonych w ciągu roku),
 - Na podstawie historycznych wyników sprzedażowych przeprowadzono prognozę zużycia leków w programie B.29 na lata 2018–2020,
 - W oparciu o dane o liczbie pacjentów leczonych średnio w ciągu roku w programie B.29 z zastosowaniem poszczególnych substancji określono liczbę pacjentów przerywających leczenie – w oparciu o odsetki przerywania terapii określone w ramach analizy klinicznej [7],
 - Przyjęto, że wszyscy pacjenci przerywający leczenie dowolnym z preparatów dostępnych w programie B.29 rozpoczynają nową terapię – są leczeni z zastosowaniem jednego z preparatów z programu B.29 lub są przenoszeni do programu B.46,
 - Populację pacjentów rozpoczynających leczenie po niepowodzeniu dotychczasowej terapii rozdzielono pomiędzy poszczególne interwencje dostępne w programie B.29 oraz kwalifikację do programu B.46 zgodnie z danymi o częstości wybierania poszczególnych opcji leczenia uzyskanymi od ekspertów w badaniach ankietowych (badanie z roku 2016 i jego uzupełnienie z roku 2017 związane z rozszerzeniem zakresu interwencji dostępnych w programie B.29 o TERI),
- Populację pacjentów kwalifikowanych do programu B.46 rozdzielono pomiędzy NAT i FIN w scenariuszu istniejącym oraz NAT, FIN i OKR w scenariuszu nowym zgodnie z rozkładem określonym w oparciu o dane zebrane od ekspertów w badaniu ankietowym (badanie z roku 2016),
- W obliczeniach dla roku 2020 roku poza pacjentami nowo zakwalifikowanymi do programu B.46 uwzględniono również pacjentów kontynuujących leczenie rozpoczęte w roku 2019 – odsetki pacjentów kontynuujących terapię określono w oparciu o dane z analizy klinicznej i założenia własne.

- Uzupełniająco przeprowadzono również analizę danych epidemiologicznych dotyczących stwardnienia rozsianego.

W poniższej tabeli zestawiono źródła danych użyte w analizie.

Tabela 3.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

	Parametr	Źródło	Referencje
Zużycie leków	Zużycie leków w programie B.29	Dane NFZ – komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami	[6, 8, 9]
Dane populacyjne	Liczebność populacji leczonej z zastosowaniem terapii I rzutu	Dane NFZ o zużyciu leków w zestawieniu z informacjami o dawkowaniu	[2, 6, 8, 9]
	Przerywanie leczenia z zastosowaniem terapii I i II rzutu	Analiza kliniczna	[7]
Rozpowszechnienie terapii, udziały leków	Rozkład interwencji stosowanych po niepowodzeniu terapii I rzutu	Opinie ekspertów – badania ankietowe	Rozdz. A.4.3
	Udział OKR w leczeniu w ramach programu B.46		Rozdz. A.5
Koszty	Koszty OKR	Założenia Podmiotu Odpowiedzialnego	-
	Koszty NAT, FIN	Obwieszczenie Ministra Zdrowia, Komunikaty DGL za pośrednictwem serwisu Ikar Pro	[6, 2]
	Koszty świadczeń w programie B.46, koszty stanów zdrowia, koszty leczenia rzutów	Analiza ekonomiczna	[10]
Dane populacyjne – analiza pogładowa	Chorobowość	Broła 2017, Broła 2016, Analiza weryfikacyjna AOTMiT - Gilenya	[11–13]
	Zapadalność	Broła 2017	[11]

2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

2. Zdefiniowano populację docelową dla preparatu Ocrevus®.
3. W oparciu o dane o dotychczasowym zużyciu leków immunomodulujących pierwszego rzutu przeprowadzono prognozę ich zużycia na lata 2018–2020.
4. Analizując treść zapisów programów lekowych leczenia stwardnienia rozsianego, informacje uzyskane od ekspertów oraz dane z analizy klinicznej dotyczące efektywności leczenia określono strukturę zużycia poszczególnych preparatów w scenariuszu istniejącym, czyli w sytuacji braku finansowania preparatu Ocrevus® ze środków publicznych oraz w scenariuszu nowym, tj. w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu OKR w populacji docelowej.
5. W oparciu o jednostkowe koszty leków i ich zużycie zdefiniowane wyznaczoną strukturą zużycia poszczególnych preparatów określono koszty związane z zastosowaniem leków immunomodulujących w populacji docelowej w scenariuszu nowym i istniejącym.
6. Wykorzystując jednostkowe koszty monitorowania leczenia, podania leków i rozkład populacji pomiędzy poszczególne opcje terapeutyczne określono pozostałe wydatki płatnika publicznego oraz pacjentów a także wydatki z perspektywy społecznej w całym horyzoncie czasowym w obydwóch scenariuszach.
7. 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 publicznego / płatnika publicznego i pacjentów/ społeczeństwa. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe.
8. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzuje się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (A, B, ...). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmieniać, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone kolejnymi cyframi (np. wariant A1 i A2).

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od

przyjętych założeń, a także przeprowadzenie analiz wrażliwości. Obliczenia przeprowadzono w programie MS Excel 2013.

2.3. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (NFZ + pacjenci) a także z perspektywy społecznej.

Wszystkie wydatki związane bezpośrednio z procesem leczenia choroby (koszty leków i ich podania, koszty monitorowania terapii, koszty ponoszone na świadczenia w związku ze stanem niesprawności lub rzutami choroby) w perspektywie społecznej rozumiane są jako koszt alternatywny [14]. W związku z tym, w obliczeniach dla perspektywy społecznej prezentowano wyłącznie sumaryczne wydatki (bez podziału na koszty alternatywne szacowane w poszczególnych kategoriach i utraconą produktywność chorego).

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że preparat Ocrevus® będzie finansowany ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych i dostępny w programie lekowym (część B) począwszy od 1 stycznia 2019 roku.

OKR jest terapią cechującą się korzystnym profilem bezpieczeństwa i udowodnioną skutecznością. Ocena rozpowszechnienia OKR przeprowadzona została w oparciu o ocenę ekspertów – ankietowani specjaliści zajmujący się leczeniem pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w sposób spójny opisywali miejsce OKR w terapii pacjentów z RRMS. Biorąc pod uwagę powyższe, zasadnym wydaje się stwierdzenie, iż stan równowagi wprowadzeniu preparatu na wykaz leków refundowanych w ramach programu lekowego ustali się szybko. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku, pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata. Z tego i powyższych względów dwuletni horyzont czasowy wydaje się być odpowiedni.

2.5. Populacja

2.5.1. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

W chwili obecnej preparat Ocrevus® nie jest refundowany i można przyjąć, że liczba pacjentów stosujących go wynosi 0.

2.5.2. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego OKR jest wskazany do stosowania w leczeniu:

- dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, z chorobą aktywną, definiowaną na podstawie cech klinicznych lub radiologicznych,
- dorosłych pacjentów z wczesną pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego ocenianą na podstawie czasu trwania choroby i poziomu niepełnosprawności, a także cech radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej.

Liczebność tej populacji wyznaczono w kilku krokach, szacując kolejno liczebność populacji z MS, liczebność populacji z aktywną formą RRMS oraz z wczesną postacią PPMS.

2.5.2.1. Populacja z MS

Oszacowanie populacji chorych na MS oparto o dane epidemiologiczne zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeszukania (szczegóły przedstawiono w Aneksie, rozdz.A.2.1).

Na podstawie wskaźnika chorobowości raportowanego w publikacji Broła 2017 [11]: 121,3/100 tys. osób oraz liczebności populacji Polski w roku 2016 [15]) liczbę chorych na stwardnienie rozsiane w Polsce określono na 46 620 osoby (Tabela 4).

Tabela 4.
Oszacowanie liczebności populacji chorych na MS w Polsce

Parametr	Wartość	Źródło
Chorobowość MS	121,3 / 100 000	Broła 2017 [11]
Liczebność populacji Polski w 2016 roku	38 432 992	Rocznik demograficzny 2017 [15]
Liczba osób z MS	46 620	Obliczenia własne

2.5.2.2. Aktywne rzutowe postaci stwardnienia rozsianego

W przypadku rzutowych postaci stwardnienia rozsianego wykorzystano informacje ekspertów przedstawione w dokumentach AOTMiT (raport AOTMiT 2011 [16], AWA Plegridy 2015 [17], AWA Tysabri 2016 [18]) określające odsetek pacjentów z MS, którzy wymagają leczenia immunomodulującego (Tabela 5).

Tabela 5.
Odsetek pacjentów wymagających leczenia z zastosowaniem preparatów immunomodulujących

Źródło	Odsetek
AWA Tysabri 2016 [18]	35%
Raport AOTMIT 2011 [16], AWA Plegridy 2015 [17]	30%-40%

Wydaje się, że można przyjąć, że populacja z aktywnymi postaciami rzutowymi MS to właśnie populacja wymagające leczenia immunomodulującego tak, jak określono ją w dokumentach AOTMiT. W okresie powstawania tych dokumentów OKR, który jest jedynym lekiem immunomodulującym dla postaci MS innej niż rzutowa, nie był jeszcze zarejestrowany, więc grupa osób wymagających leczenia immunomodulującego obejmuje wyłącznie chorych z rzutowymi postaciami MS.

Odnalezione informacje dotyczące oceny odsetka pacjentów z MS, którzy potencjalnie mogą się kwalifikować do leczenia immunomodulującego wskazanych w terapii rzutowych postaci stwardnienia rozsianego, są ze sobą spójne. W obliczeniach przyjęto, że 35% pacjentów z MS to osoby, które są kandydatami do leczenia immunomodulującego (w zakresie opcji dostępnych aktualnie) – tj. że są to osoby z aktywną postacią RRMS.

Podsumowując powyższe, populację pacjentów z aktywną rzutową postacią MS oszacowano na 16 317 osób (Tabela 6).

Tabela 6.
Oszacowanie liczebności populacji chorych z aktywną rzutową postacią MS

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba osób z MS	46 620	Obliczenia własne
Odsetek pacjentów z aktywną postacią rzutową MS	35%	Opinie ekspertów w dokumentach AOTMiT [16–18]
Liczba osób z aktywną rzutową postacią MS	16 317	Obliczenia własne

2.5.2.3. Wczesna postać PPMS

Odsetek pacjentów z PPMS wśród pacjentów z MS określono na podstawie opracowania Broła 2017b [19]. W analizie Broła 2017b [19] scharakteryzowano grupę 3199 pacjentów zarejestrowanych z Rejestru Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym (stan na dzień 21 grudnia 2016 roku). 9,6% tych pacjentów to osoby z PPMS – w przeliczeniu na populację pacjentów z MS prowadzi to do oszacowania na poziomie 4,5 tys. pacjentów.

Tabela 7.
Oszacowanie liczebności populacji chorych z PPMS

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba osób z MS	46 620	Obliczenia własne
Odsetek pacjentów z PPMS	9,6%	Broła 2017b [19]
Liczba osób z PPMS	4 476	Obliczenia własne

Kryteria charakteryzujące pacjentów z PPMS, którzy kwalifikując się do terapii z zastosowaniem OKR obejmują: czas trwania choroby, poziom niepełnosprawności a także cechy radiologiczne charakterystyczne dla aktywności zapalnej. Czynniki te są od siebie zależne (niepełnosprawność wzrasta wraz z czasem trwania choroby, aktywność zapalna maleje [20]) i pełna ocena liczebności

populacji z PPMS wymagałaby szczegółowej analizy tych parametrów, co wykracza poza zakres niniejszego opracowania.

W analizie zdecydowano się oprzeć na wynikach badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem MS. Specjaliści określili odsetek pacjentów z niesprawnością 3–6,5 w skali EDSS (Tabela 8) oraz odsetek pacjentów z aktywną chorobą wśród osób z wyróżnionym poziomem niesprawności (Tabela 9).

Tabela 8.
Odsetek chorych z niesprawnością 3–6,5 pkt w skali EDSS na podst. opinii ekspertów

Ekspert	Odsetek
Ekspert 1	■
Ekspert 2	■
Ekspert 3	■
Ekspert 4	■
Ekspert 5	■
Ekspert 6	■
Średnia	■

*W obliczeniach przyjęto wartość środkową wskazanego przez eksperta zakresu

Tabela 9.
Odsetek pacjentów z aktywną chorobą wśród pacjentów z PPMS z EDSS w zakresie 3–6,5 na podst. opinii ekspertów

Ekspert	Odsetek
Ekspert 1	■
Ekspert 2	■
Ekspert 3	■
Ekspert 4	■
Ekspert 5	■
Ekspert 6	■
Średnia	■

Wyniki przeprowadzonych obliczeń zamieszczone zostały w tabeli poniżej (Tabela 10).

Tabela 10.
Liczba chorych na PPMS z niesprawnością w stopniu 3–6,5 pkt w skali EDSS i z aktywną postacią choroby

Parametr	Wartość
Liczba chorych na PPMS	4 476
Odsetek chorych z niesprawnością w stopniu 3–6,5	■
Liczba chorych z niesprawnością w stopniu 3–6,5	■
Odsetek pacjentów z aktywną chorobą wśród chorych z EDSS 3–6,5	■
Liczba pacjentów z aktywną chorobą	■

2.5.2.4. Podsumowanie

Na podstawie przeprowadzonych obliczeń można ocenić, że podstawowe kryteria do stosowania OKR spełnia łącznie maksymalnie ok. [REDACTED] pacjentów w Polsce (Tabela 11).

Tabela 11.
Oszacowanie liczebności populacji, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Parametr	Wartość
Liczba osób z aktywną postacią RRMS	16 317
Liczba osób z wczesną postacią PPMS	[REDACTED]
Razem	[REDACTED]

2.5.3. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS), u których pomimo leczenia interferonem beta, pegylowanym interferonem beta 1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu lub teryflunomidem choroba pozostaje aktywna, co definiowane jest jako:

- wystąpienie 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 czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub 1 ciężkiego rzutu po 6 miesiącach leczenia wymagającego leczenia sterydami (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego), oraz
- stwierdzenie na obrazie MRI obecności więcej niż 1 nowej zmiany gadolino-zależnej (Gd+) lub więcej niż 2 nowych zmian w sekwencji T2 po 12 miesiącach leczenia.

Liczebność populacji leczonej nieskutecznie preparatami stosowanymi w programie B.29 (leki I rzutu) w roku poprzedzającym inicjację terapii OKR jest ściśle zależna od dostępności terapii lekami w tymże programie.

W obliczeniach wykorzystano następujące parametry:

- dane o liczbie pacjentów leczonych preparatami I rzutu (program B.29) – oszacowania w oparciu o dane sprzedażowe (średnia liczba pacjentów leczonych w ciągu roku, pacjentolata),
- odsetki pacjentów przerywających terapię (na podstawie wyników z analizy klinicznej [7])
- oraz rozkłady charakteryzujące wybór terapii po niepowodzeniu leczenia I rzutu (na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów).

Przeprowadzona analiza danych dotyczących korzystania z terapii w programie B.29 pozwala stwierdzić, że w horyzoncie analizy grupa pacjentów rozpoczynających terapię po niepowodzeniu interwencji dostępnych w programie B.29 liczyć będzie średnio 270–316 osób rocznie. W obliczeniach przyjęto, że terapia w ramach programu B.29. może być realizowana z zastosowaniem maksymalnie 2

leków (I linia leczenia = pierwszy zastosowany u pacjenta lek z grupy DMT, II linia leczenia – lek zastosowany po niepowodzeniu lub częściowym niepowodzeniu I linii). Szczegóły przeprowadzonych obliczeń zamieszczone zostały w aneksie (rozdział A.5).

Tabela 12.
Liczebność populacji docelowej – podsumowanie głównych kroków obliczeń

Podgrupa pacjentów z programu B.29	Pacjenci 2018 (A1)	Pacjenci 2019 (A2)	Przerwanie terapii (dane z analizy klinicznej [7]) (B)	Odsetek kwalifikowanych do programu B.46 po przerwaniu terapii ^a (C)	Kwalifikacja do programu B.46 ^b – pacjenci 2019 (=A1 x B x C)	Kwalifikacja do programu B.46 ^b – pacjenci 2020 (=A2 x B x C)
IFNB I linia	6430	6349	7,09%	■	■	■
IFNB II linia	25	40		■	■	■
Razem po IFNB	-	-	-	■	■	■
GA I linia	1422	1654	6,38%	■	■	■
GA II linia	786	826		■	■	■
Razem po GA	-	-	-	■	■	■
DMF I linia	1075	1532	6,78%	■	■	■
DMF II linia	425	661		■	■	■
Razem po DMF	-	-	-	■	■	■
PegIFNB I linia	344	470	7,09% ^c	■	■	■
PegIFNB II linia	27	41		■	■	■
Razem PegIFNB	-	-	-	■	■	■
TERI I linia	188	356	7,65%	■	■	■
TERI II linia	4	11		■	■	■
Razem po TERI	-	-	-	■	■	■
Razem	-	-	-	-	270	316

a) na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów

b) dotyczy populacji po niepowodzeniu terapii dostępnych w programie B 29, nie dotyczy populacji RES

c) przyjęto, że odsetek przerywania terapii PegIFNB jest taki, jak odsetek przerywania terapii IFNB – niepewność parametru testowana w analizie wrażliwości

Kluczowym parametrem ocenianym w obliczeniach jest odsetek pacjentów, którzy po niepowodzeniu pierwszego leczenia przechodzą będą do programu B.46. Czynnikiem ten został określony na podstawie badania ankietowego. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia, w których odsetek pacjentów po niepowodzeniu pierwszego zastosowanego leczenia, którzy objęci zostaną świadczeniami w programie B.46 odpowiada najniższemu i najwyższemu spośród odpowiedzi ekspertów. Parametry szczegółowe i wyniki tych obliczeń zestawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 13).

W analizie przyjęto, że po 2 niepowodzeniach terapii w programie B.29 wszyscy pacjenci przechodzą bezpośrednio do programu B.46. Rozwiązanie to ma charakter konserwatywny.

Tabela 13.
Oszacowanie liczebności populacji – warianty analizy wrażliwości

Wariant oszacowania liczebności populacji docelowej	Odsetek pacjentów kwalifikowanych do programu B.46 po przerwaniu danej terapii				Populacja kwalifikowana do programu B.46 – średnia liczba pacjentów w roku	
	IFNB/PegIFNB	GA	DMF	TERI	2019	2020
Podstawowy	■	■	■	■	270	316
Minimalny (wariant A1)	■	■	■	■	173	211
Maksymalny (wariant A2)	■	■	■	■	381	442

2.6. Rozpowszechnienie terapii

Prognozę rozpowszechnienia OKR w populacji docelowej oparto na danych z badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów zajmujących się terapią pacjentów z MS (badanie z 2016 roku). Zgodnie z uzyskanymi wynikami, u ■■■■■ pacjentów rozpoczynających leczenie w programie B.46 (w ramach terapii HAD RRMS) zastosowane będzie leczenie OKR (Tabela 14).

Tabela 14.
Prognozowane rozpowszechnienie terapii u pacjentów z populacji docelowej rozpoczynających leczenie - wyniki badania ankietowego

Opinie	NAT	FIN	OKR
Ekspert 1	■	■	■
Ekspert 2	■	■	■
Ekspert 3	■	■	■
Ekspert 4	■	■	■
Ekspert 5	■	■	■
Ekspert 6	■	■	■
Średnia	■■■■■	■■■■■	■■■■■

4 spośród 6 ankietowanych ekspertów stosunkowo spójnie wskazało, że udział OKR w populacji docelowej mieścić się będzie w zakresie ■■■■■ (wartość docelowa). Wartości graniczne tego zakresu uwzględniono w obliczeniach w analizie wrażliwości. W kontekście wyników całego badania ankietowego osiągnięcie przez OKR rozpowszechnienia na poziomie skrajnych wartości wskazywanych przez 2 ekspertów – odpowiednio ■■■■■ wydaje się bardzo mało prawdopodobne.

Tabela 15.
Rozpowszechnienie OKR – warianty analizy wrażliwości

Parametr	Wariant podstawowy	Wariant minimalny (B1)	Wariant maksymalny (B2)
Rozpowszechnienie OKR	■	■	■

Tabela 19.
Roczne koszty terapii

Substancja czynna	Preparat	Roczne koszty terapii	
		Wariant bez RSS [zł]	Wariant z RSS [zł]
Okrelizumab	Ocrevus®	████████	████████
Fingolimod	Gilenya, 28 x 0,5 mg	92 993,82	80 693,59
Natalizumab	Tysabri, 1 x 300 mg	87 217,26	67 165,92

2.7.2. Pozostałe koszty

W analizie wykorzystane zostały koszty określone w ramach analizy ekonomicznej. Wartości wykorzystane w analizie zestawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 20).

Tabela 20.
Koszty uwzględnione w analizie (poza kosztami leków) [zł]

Lek	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent	Perspektywa społeczna
Koszty monitorowania terapii			
OKR	1 297,92	1 297,92	1 297,92
FIN	1 297,92	1 297,92	1 297,92
Koszty podania leków			
OKR	1460,16/973,44 ^a	1460,16/973,44 ^a	1460,16/973,44 ^a
FIN	1789,47/1410,91 ^a	1789,47/1410,91 ^a	1789,47/1410,91 ^a
Koszty stanów zdrowia			
OKR	8 034,95	8 547,52	22 982,42
FIN	8 177,90	8 721,87	24 849,56
Koszty rzutów			
OKR	556,19	602,28	1 194,48
FIN	671,01	726,61	1 441,07
Koszty zdarzeń niepożądanych			
OKR	0	0	0
FIN	0	0	0

a) Odpowiednio pierwszy/drugi rok terapii

W analizie ekonomicznej nie uwzględniano NAT, dlatego na potrzeby analizy wpływu na budżet konieczne było określenie kosztów również dla tej interwencji.

Koszty monitorowania przyjęto analogicznie jak koszty monitorowania FIN i OKR, na podstawie Zarządzenia Nr 98/2017/DGL Prezesa NFZ [21]– są one identyczne z kosztami monitorowania FIN i prawdopodobnymi kosztami monitorowania OKR.

NAT podawany jest co 4 tygodnie, przyjęto, że jego podanie realizowane jest w warunkach hospitalizacji jednodniowej (wlew dożylny). Wycenę jednostkową właściwego świadczenia przyjęto zgodnie z wyceną z analizy ekonomicznej (Tabela 21).

Tabela 21.
Koszty podania leków uwzględnione w analizie – NAT

Terapia	Liczba świadczeń na rok	Koszt jednorazowy [zł]	Roczny koszt podania leków [zł]
NAT	13,04 hospitalizacja jednodniowa	486,72	6 349,09

W przypadku kosztów związanych ze stanem zdrowia pacjentów i leczenia rzutów przyjęto konserwatywnie, że wartości charakteryzujące terapię NAT odpowiadają wartościom dla OKR (niższe koszty stanów zdrowia i leczenia rzutów, co w sytuacji analizy zastępowania NAT jest rozwiązaniem konserwatywnym). Różnice w kosztach stanów zdrowia pomiędzy OKR i FIN są relatywnie niewielkie, więc przyjęte uproszczenie dotyczące NAT wydaje się mieć znikomy wpływ na wyniki analizy.

2.9. Kwalifikacja do grupy limitowej

Aktualnie w programach lekowych leczenia stwardnienia rozsianego refundacja ograniczona jest do następujących grup:

- 1160.0 – alemtuzumab,
- 1145.0 – fumaran dimetylu,
- 1061.0 – octan glatiramery,
- 1024.41, 1024.43 – interferon beta-1a,
- 1024.5 – interferon beta-1b,
- 1074.3 – peginterferon beta-1a,
- 1116.0 – natalizumab,
- 1105.0 – fingolimod,
- 1159.0 – teryflunomid. [2]

Zgodnie z brzmieniem art. 15 ust. 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji dopuszcza się utworzenie odrębnej grupy limitowej dla leku, w sytuacji, gdy nie zostają spełnione następujące warunki:

1. posiadanie tej samej nazwy międzynarodowej albo innej nazwy międzynarodowej, przy spełnieniu warunku podobnego działania terapeutycznego i zbliżonego mechanizmu działania,
2. podobna skuteczność.

Obecnie OKR nie jest refundowany w żadnym wskazaniu. Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do OKR. Nie zidentyfikowano również grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do OKR, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków. Nie spełnione są zatem kryteria wymienione w art. 15 ust. 2 oraz w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy zezwalające na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.

W analizie założono zatem utworzenie nowej odrębnej grupy limitowej.

2.10. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie wpływu na budżet 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: liczebność populacji docelowej,
- rozpowszechnienie terapii:
 - wariant B: odsetek pacjentów stosujących OKR,
- przerywanie terapii: alternatywne założenia dla interwencji nieuwzględnionych w metaanalizie w analizie klinicznej [7]

W jednokierunkowej analizie wrażliwości, we wszystkich wariantach analizy obliczono prognozowane wydatki płatnika w sytuacji, gdy jeden parametr lub wybrana grupa parametrów ulegały zmianie, przyjmując wartości 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 (Rozdz. A.1). Ponadto, w załączonym arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości uwzględnionych parametrów.

W analizie wrażliwości nie oceniano niepewności oszacowań parametrów kosztowych. Ceny jednostkowe leków i świadczeń w programie lekowym określone są jednoznacznie w oparciu o dane Podmiotu Odpowiedzialnego, Obwieszczenie Ministra Zdrowia lub na podstawie komunikatów DGL. Istotną niepewnością charakteryzuje się ocena efektywnej ceny NAT i FIN z uwzględnieniem RSS, jednakże poza danymi z komunikatów NFZ brak jest możliwości wiarygodnego oszacowania tych

wartości. Realna niepewność dotycząca kosztów związanych ze stopniem niesprawności chorych lub występowaniem rzutów ma natomiast marginalne znaczenie dla wyników (wydatki w tych kategoriach nie przekraczają łącznie 0,5% wydatków inkrementalnych).

3. WYNIKI

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy w wariacie podstawowym analizy. W scenariuszu istniejącym założono, że preparat Ocrevus® nie będzie finansowany ze środków publicznych w populacji docelowej. W scenariuszu nowym założono, że preparat Ocrevus® będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego: *Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego* począwszy od 1 stycznia 2019 roku.

3.1. Populacja docelowa

Prognozowana średnia liczebność populacji pacjentów z populacji docelowej (wyłącznie osoby kwalifikowane do programu B.46 od 1 stycznia 2019 roku) wyniesie 270 osób w 2019 roku i 569 osób w 2020 roku. Wyznaczona w analizie średnia liczba pacjentów korzystających w danym roku w scenariuszu nowym z terapii OKR to ■■■■ pacjentów w 2019 roku i ■■■■ pacjentów w 2020 roku (Tabela 22).

Tabela 22.
Liczba pacjentów z populacji docelowej w okresie 2019–2020

Liczba pacjentów	2019	2020
Scenariusz nowy		
NAT	■■■	■■■
FIN	■■■	■■■
OKR	■■■	■■■
Razem	270	569
Scenariusz istniejący		
NAT	■■■	■■■
FIN	■■■	■■■
OKR	■	■
Razem	270	569
Wyniki inkrementalne		
NAT	■■■	■■■
FIN	■■■	■■■
OKR	■■■	■■■
Razem	0	0

[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 text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

3.4. Scenariusz nowy

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[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]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[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]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

3.5. Wydatki inkrementalne

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Ocrevus® ze środków publicznych nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego i pacjentów.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Tabela 41.
Podsumowanie wyników analizy

Kategoria	2019	2020
Wydatki płatnika publicznego		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki płatnika publicznego i pacjentów		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki z perspektywy społecznej		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

OKR będzie podawany dożylnie co pół roku przez cały okres leczenia tą substancją w trybie hospitalizacji w ramach wykonywania programu lekowego.

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 OKR ze środków publicznych w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym terapię leczenia stwardnienia rozsianego. W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie leczenie tej choroby będą w stanie prowadzić również terapię OKR.

Podjęcie decyzji o finansowaniu OKR ze środków publicznych w horyzoncie analizy nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, pomimo to w analizie przedstawione zostały uzupełniająco wyniki z perspektywy społecznej.

4.2. Aspekty etyczne i społeczne

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

Tabela 42.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji polegającej na finansowaniu OKR ze środków publicznych

Aspekt	Ocena
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	W analizie kosztów-efektywności nie wyróżniano podgrup.
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie zidentyfikowano takich grup.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Analizowany zakres refundacji obejmuje wyłącznie pacjentów z RRMS po niepowodzeniu terapii preparatami stosowanymi w I rzucie leczenia MS (leki dostępne w programie B.29). Tym samym dostęp pozostałych pacjentów z MS do badanej technologii nie jest zapewniony. Ponadto dostęp do terapii z zastosowaniem OKR może być ograniczony w sytuacji niedostatecznego zakontraktowania świadczeń w programie.
Zaspakajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Rozszerzenie zakresu opcji terapeutycznych dostępnych dla pacjentów po niepowodzeniu terapii I rzutu jest krokiem w celu zaspokojenia potrzeb pacjentów, z możliwością indywidualnego doboru terapii.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	

Aspekt	Ocena
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem, wymagać będzie jednak zmodyfikowania treści istniejącego programu lekowego.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Nie zidentyfikowano.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Wprowadzenie tej metody terapeutycznej może zwiększyć satysfakcję pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej. Celem programu lekowego jest poprawa sprawności ruchowej, powstrzymanie postępu choroby i zapobieganie wystąpieniu lub pogłębieniu się inwalidztwa uniemożliwiającego czynne życie i pracę zawodową.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
Możliwość wywołania lęku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii lub niższa – w porównaniu z NAT – brak ryzyka postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie OKR	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu OKR	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Identyczna jak dla ocenie stosowanych metod.
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Identyczna jak dla ocenie stosowanych metod.

5. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W analizie wpływu na budżet przedstawiono przewidywane wydatki płatnika w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych, w ramach wykazu leków refundowanych preparatu Ocrevus® 100 mg (okrelizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, u których pomimo leczenia choroba charakteryzuje się wysoką aktywnością.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioski

Produkt leczniczy Ocrevus® jest opcją terapeutyczną o udowodnionej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa, wykazującą przewagę nad obecnie refundowanym fingolimodem w doniesieniu do progresji choroby utrwalonej przez 12 tygodni oraz przez 24 tygodnie. Podjęcie decyzji dotyczącej finansowania okrelizumabu ze środków publicznych spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego i pacjentów na leczenie w populacji docelowej, przy czym szacunkowy wzrost nie przekracza 5% prognozowanych wydatków w scenariuszu istniejącym. Jednocześnie finansowanie okrelizumabu w populacji docelowej dostarczy pacjentom, którzy pomimo leczenia doświadczają aktywności choroby, skutecznej opcji terapeutycznej. [REDACTED]

[REDACTED]

6. OGRANICZENIA

Ogólne ograniczenia

- W analizie wpływu na budżet wykorzystano dane kliniczne i kosztowe wykorzystane w ramach analizy ekonomicznej, w związku z czym ograniczenia analizy ekonomicznej i klinicznej mają zastosowanie także w niniejszej analizie.
- Oszacowania przedstawione w analizie wpływu na budżet zostały przeprowadzone w obecnej sytuacji rynkowej (marzec 2018). Każda zmiana otoczenia mogąca wpłynąć na rynek leków na MS – w szczególności obejmowanie refundacją kolejnych leków, czy też rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla leków już finansowanych ze środków publicznych – może wpłynąć na przeprowadzone prognoz.
- Analizę w wariacie podstawowym przeprowadzono przy założeniu, że ceny urzędowe preparatów stosowanych w programach lekowych pozostaną na poziomie aktualnym w kwietniu 2018 roku. W rzeczywistości realne ceny leków mogą się zmieniać w czasie. Analiza została oparta o najbardziej aktualne dostępne w domenie publicznej dane, wartość RSS oszacowano na podstawie aktualnych danych DGL NFZ.
- Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych. W ramach analizy ekonomicznej testowano konserwatywny wariant z uwzględnieniem kosztów zdarzeń niepożądanych dla OKR. Wpływ kosztów leczenia działań niepożądanych na całkowite wyniki jest minimalny, dlatego w analizie wpływu na budżet element ten został pominięty.

Analiza zużycia leków

- Analiza przeprowadzona została w głównej mierze w oparciu o dane o zużyciu i wartości refundacji preparatów immunomodulujących stosowanych w terapii stwardnienia rozsianego w ramach terapeutycznych programów zdrowotnych i programów lekowych w latach 2009–2017. Oznacza to, że w ocenie zużycia nie uwzględniono ewentualnych pacjentów, którzy obecnie leczeni są poza systemem refundacji. Może prowadzić to do pewnego niedoszacowania wyników inkrementalnych, przy czym wydaje się, że liczebność populacji pacjentów z MS, którzy samodzielnie finansują terapię jest niewielka, a związane z tym uproszczenie ma marginalny wpływ na wyniki.
- Prognoza liczby pacjentów rozpoczynających leczenie z zastosowaniem DMT przeprowadzona została przy założeniu, że dynamika liczby osób leczonych w programie B.29, w hipotetycznej sytuacji zachowania zakresu opcji terapeutycznych dostępnych w okresie 2013–2016 (tj., wyłącznie IFNB i GA), zachowa zgodność z trendem historycznym. Analizując tę teoretyczną sytuację wyznaczono liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie immunomodulujące w latach 2017–2020. Następnie na uzyskane wartości nałożono rozkład zużycia poszczególnych preparatów właściwy dla obecnej i prognozowanej sytuacji rynkowej (tj. z uwzględnieniem nie tylko

IFNB i GA, ale również pegIFNB, FD i TERI i w scenariuszu nowym – OKR). W rzeczywistości dynamika włączania pacjentów do leczenia immunomodulującego regulowana jest przez wiele czynników – w tym w sposób bezpośredni przez dostępność świadczeń wynikającą z wysokości kontraktów. W analizie założono, że dłuższy czas leczenia w programie lekowym B.29 związany z udostępnieniem pacjentom nowych opcji terapeutycznych nie przełoży się na zahamowanie dynamiki kwalifikacji pacjentów do leczenia. Możliwa jest jednak również sytuacja, w której dostęp do świadczeń w ramach tego rozszerzonego programu będzie ograniczony – i wówczas w pierwszej kolejności terapię będą otrzymywać najprawdopodobniej pacjenci kontynuujący uprzednio rozpoczęte leczenie, natomiast liczba osób nowo kwalifikowanych spadnie. Przyjęte założenie potencjalnie zawyża liczbę pacjentów leczonych w programie B.29, co przekłada się na ewentualne zawyżenie liczby pacjentów po niepowodzeniu terapii w tym programie, a zatem na przeszacowanie populacji docelowej.

- Analizę oparto na interpretacji liczby *pacjentolat* jako liczby *pacjentów*. Jest to istotne uproszczenie. W rzeczywistości liczba pacjentów leczonych *średnio* w dowolnym momencie w roku faktycznie odpowiada liczbie pacjentolat, jednak liczba *indywidualnych pacjentów*, u których w danym roku kalendarzowym zastosowana zostanie dana terapia jest wyższa niż liczba pacjentolat. W kontekście obliczeń przyjęte rozwiązanie wiąże się z aplikowaniem odsetka pacjentów przerywających leczenie do jednostki „pacjentoroku” oraz przypisywania tejże jednostce rocznych kosztów stanów zdrowia. Choć formalnie rozwiązanie to jest poważnym uproszczeniem, jego wpływ na wyniki finansowe wydaje się być niewielki. Oczywistą konsekwencją opisywanego ograniczenia jest natomiast niedoszacowanie liczby indywidualnych pacjentów faktycznie poddanych leczeniu – z uwzględnieniem osób leczonych tylko przez część roku.

Badanie ankietowe

- W analizie wykorzystano dane z badań ankietowych przeprowadzonych wśród ekspertów zajmujących się terapią MS w 2016 i 2017 roku. Badania te dotyczyły między innymi przewidywanego rozkładu populacji pacjentów w przypadku dostępności nowych preparatów w terapii MS i miało z konieczności charakter badania opinii.
- W obliczeniach w miejscach, w których posłużyło się wynikami badań ankietowych, wykorzystywano średnią arytmetyczną wartości przedstawianych przez ekspertów, podczas gdy faktycznie decyzje terapeutyczne dokonywane przez poszczególnych specjalistów mogą dotyczyć różnej liczby pacjentów.
- W scenariuszu istniejącym założono, że udziały poszczególnych terapii będą stałe i będą utrzymywać się na poziomie określonym w badaniach ankietowych przeprowadzonym wśród ekspertów. Niepewność rozkładu wybieranych opcji leczenia testowana była w analizie wrażliwości.

Przerywanie terapii i włączanie kolejnej linii leczenia

- W analizie przyjęto, że wszyscy pacjenci, którzy przerywają terapię z zastosowaniem któregośkolwiek z preparatów dostępnych w programie B.29 automatycznie rozpoczynają leczenie z wykorzystaniem innego leku (z programu B.29 lub B.46). Podstawowym ograniczeniem związanym z tym rozwiązaniem jest przeszacowanie liczebności populacji leczonej w kolejnych liniach – w rzeczywistości u części pacjentów, u których przerwano terapię jednym preparatem, wdrożenie kolejnej linii leczenia nie jest możliwe. Wśród powodów przerywania terapii w badaniach klinicznych wymienia się np. zgon, ciężę, wystąpienie działań niepożądanych (które nie musi wiązać się ze spełnieniem kryteriów nieskuteczności leku pozwalających na wdrożenie kolejnego leczenia) – we wskazanych sytuacjach nie ma możliwości włączenia pacjenta do programu B.46, zastosowane rozwiązanie prowadzi zatem do przeszacowania liczebności populacji docelowej.
- Powody przerywania terapii w badaniach klinicznych (w oparciu o które wyznaczono odsetek pacjentów przerywających leczenie w analizie klinicznej) nie muszą odpowiadać kryteriom wykluczenia z programów lekowych B.29 i B.46, dostępne dane kliniczne nie umożliwiają jednak oceny odsetka populacji spełniającej szczegółowe kryteria braku odpowiedzi na terapię zapisane w treści programów lekowych.
- W analizie nie uwzględniono rozróżnienia „częściowego braku odpowiedzi” i „braku odpowiedzi” zgodnie z definicją z programu lekowego B.29, które to rozróżnienie zgodnie z treścią programu warunkuje możliwość kontynuacji leczenia w ramach programu B.29 z wykorzystaniem kolejnego preparatu lub przejście do programu B.46. Wydaje się jednak, że w praktyce kryteria te są traktowane stosunkowo elastycznie. W odpowiedziach udzielanych przez ekspertów wskazujących jaką terapię stosują w sytuacji decyzji o zmianie leczenia wskazywane odsetki pacjentów kwalifikowanych do programu B.46 mieszczą się w zakresie [REDACTED] i zależą od dostępności DMF i TERI. Tymczasem obiektywny odsetek pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do populacji HAD RRMS nie powinien istotnie różnić pomiędzy grupami leczonymi przez poszczególnych ekspertów i w szczególności – nie jest on zależny od zakresu opcji dostępnych po niepowodzeniu danego leczenia. Tym samym teoretyczne ograniczenie związane z pominięciem szczegółowych wyników klinicznych w kontekście decyzji o kwalifikacji do programu B.46 w rzeczywistości pozwala uwzględnić parametry rzeczywistej praktyki postępowania u pacjentów leczonych w warunkach polskich.
- W analizie przyjęto upraszczająco, że w ramach programu B.29 możliwa jest tylko jedna zmiana terapii, natomiast drugie niepowodzenie leczenia implikuje automatycznie kwalifikację do programu B.46. Rozwiązanie to wydaje się mieć ograniczony wpływ na wyniki, ponieważ liczebność po dwóch niepowodzeniach w programie B.29 jest stosunkowo niewielka (co roku kryteria te spełnia ok. 80–100 osób). Ponadto zgodnie z opiniami ekspertów obecnie u pacjentów po niepowodzeniu pierwszego leczenia, w większości przypadku stosuje się DMF, natomiast już po niepowodzeniu DMF większość pacjentów jest już kierowana do programu B.46. Choć w badaniu ankietowym wskazywano, że możliwe jest dokonywanie więcej niż 1 zmiany terapii w ramach programu B.29, to wydaje się, że w praktyce taka sytuacja dotyczy bardzo małej grupy pacjentów.

- Zakres interwencji uwzględnionych w metaanalizie w analizie klinicznej [7] nie obejmował PegIFNB oraz NAT. Dla określenia odsetka pacjentów przerywających terapię z zastosowaniem tych preparatów konieczne było przyjęcie dodatkowych założeń. Niepewność dotycząca wskazanych parametrów oceniona została w ramach analizy wrażliwości.
- W analizie pominięto koszty związane ze stanami zdrowia lub leczeniem rzutów u pacjentów, którzy przerywają leczenie w programie B.46. Grupa ta jest obecnie leczona wyłącznie przy zastosowaniu terapii podtrzymujących, a więc nie generuje kosztów w ramach programu lekowego, wciąż jednak wymaga terapii objawowych. Pominięcie kosztów związanych z terapią tej grupy ma marginalne znaczenie dla analizy, ponieważ w sytuacji, gdy tempo przerywania terapii w programie lekowym B.46 jest niemal takie samo dla wszystkich rozważanych interwencji, element ten ma charakter kosztów nieróżniących.

7. DYSKUSJA

Przyjęta w analizie definicja populacji HAD RRMS oparta jest na obiektywnych kryteriach związanych z wynikami klinicznymi charakteryzującymi przebieg uprzednio stosowanej terapii. Z jednej strony do określenia liczebności populacji docelowej konieczna jest zatem ocena liczebności populacji leczonej preparatami z grupy terapii „pierwszego rzutu”, z drugiej – analiza skuteczności tychże terapii. Analiza obu tych elementów obarczona jest realnymi trudnościami.

Dane dotyczące liczby pacjentów leczonych w programie B.29 są publikowane przez NFZ w ramach sprawozdań, jednak zakres historycznych danych, w których można jednoznacznie zidentyfikować liczbę pacjentów jest bardzo ograniczony – do roku 2015 sposób raportowania danych nie pozwalał na jednoznaczne określenie ani liczby pacjentów ogółem leczonych w programie, ani liczby pacjentów leczonych z zastosowaniem poszczególnych interwencji. Z tego powodu w obliczeniach oparto się na historycznych danych sprzedażowych. Warto jednocześnie zauważyć, że dla roku 2016, dla którego dostępne są zarówno dane dotyczące pacjentów, jak i dane sprzedażowe NFZ średnia liczba pacjentów leczonych w programie B.29 jest bardzo podobna. W ramach przeprowadzonej analizy liczebność tej populacji oszacowano na 8451 osób (średnio w roku) natomiast w sprawozdaniu finansowym NFZ za rok 2016 wskazuje się, że liczba chorych objętych diagnostyką w programie (jedyne świadczenie wspólne dla wszystkich grup pacjentów w programie lekowym) to 8854 osób.

Wykorzystanie danych sprzedażowych w ocenie liczebności pacjentów pozwala w pełni wykorzystać dostępne dane o refundacji i jednocześnie pozwala oczekiwać, że prognozy przyszłego zużycia leków przeprowadzone w ramach analizy będą spójne z dotychczasowymi parametrami zużycia leków. Jednocześnie operowanie na średniej liczbie pacjentów zamiast na łącznej liczbie pacjentów leczonych w danym roku pozwala ograniczyć stopień niepewności związany sezonową dynamiką zużycia leków w programie (pacjenci nie są kwalifikowani równomiernie w ciągu roku, ale zgodnie z „kalendarzem” podpisywanych przez świadczeniodawców umów na realizację programu). Oparcie się na rzeczywistych danych sprzedażowych (przeliczanych na pacjentolata) pozwala ponadto uniknąć ograniczeń, jakie charakteryzują wykorzystanie bezpośrednio danych epidemiologicznych w sytuacji ograniczonego dostępu do świadczeń – w przypadku pacjentów, którzy kwalifikowani są do leczenia po niepowodzeniu konkretnych terapii, to rzeczywiste wykorzystanie tychże jest faktycznym wskaźnikiem zapotrzebowania na oceniane leczenie.

Kluczowym ograniczeniem takiego podejścia jest operowanie wyłącznie na średniej liczbie pacjentów leczonych z zastosowaniem danej interwencji w ciągu roku (liczba pełnych rocznych terapii, pacjentolata), podczas gdy bardziej naturalną jednostką wydaje się być liczba pacjentów ogółem leczonych w programie (indywidualni pacjenci leczeni w danym roku, dowolnie długo w dowolnym momencie roku). Należy mieć na uwadze, że możliwość ewentualnej walidacji średniej liczby pacjentów leczonych z roku z danymi, jakimi dysponuje NFZ dotyczącymi poszczególnych pacjentów

są w takiej sytuacji ograniczone. W kontekście przeprowadzonych obliczeń operowanie na średniej liczbie pacjentów oznacza jednak przede wszystkim konieczność przyjmowania upraszczającego założenia dotyczącego przerywania terapii: odsetek pacjentów przerywających terapię (parametr z badań klinicznych) wykorzystywany jest jako odsetek przerwanych „pacjentoterapii”.

Sama analiza odsetków pacjentów przerywających terapię również obarczona jest istotną niepewnością i wymaga osobnego komentarza. W obliczeniach wykorzystane zostały dane z metaanalizy przeprowadzonej w ramach analizy klinicznej [7]. Wynikiem tej metaanalizy są odsetki pacjentów, którzy przerywają terapię z zastosowaniem poszczególnych preparatów – niezależnie od przyczyny. Parametr ten stanowi zatem tylko pewne przybliżenie odsetka pacjentów, u których terapia konkretnymi lekami zakończyła się niepowodzeniem rozumianym tak, jak zdefiniowane to zostało w programach lekowych B.29 i B.46. O ile założenie, że wszyscy pacjenci, którzy przerywają terapię przechodzą do kolejnej linii leczenia (a więc spełniają kryterium braku odpowiedzi lub częściowego braku odpowiedzi z programu lekowego B.29) ma charakter konserwatywny, o tyle trudno ocenić, czy praktyka postępowania w badaniach klinicznych jest bliska polskiej praktyce klinicznej, w ramach której możliwość kontynuacji terapii warunkowana jest spełnieniem szczegółowych kryteriów klinicznych. W analizie klinicznej nie uwzględniono ponadto możliwości zmiany odsetka pacjentów przerywających terapię w czasie, natomiast w sytuacji choroby postępującej, jaką jest stwardnienie rozsiane można oczekiwać, że z czasem odsetek pacjentów przerywających leczenie – np. z powodu znacznego stopnia niesprawności lub przejścia z postaci rzutowo-remisyjnej do postaci wtórnie postępującej najprawdopodobniej wzrasta. Zauważyć ponadto należy, że nie dla wszystkich interwencji uwzględnionych w analizie dostępne były dane kliniczne dotyczące przerywania terapii i w przypadku części leków (NAT i PegIFNB) konieczne było przyjmowanie dodatkowych założeń.

Szczególnym elementem związanym z kwestią przerywania terapii i brakiem odpowiedzi na dotychczasowe leczenie jest klasyfikacja skali niepowodzenia terapii zgodnie z definicjami przyjętymi w programie lekowym B.29. W programie tym nieskuteczność terapii zdefiniowano jako wystąpienie jednocześnie 2 kryteriów: (1) warunku związanego z wystąpieniem rzutu/rzutów i (2) obserwacji zmian w badaniu rezonansu magnetycznego, natomiast częściową nieskuteczność – jako spełnienie tylko jednego z tych kryteriów. W przypadku częściowej nieskuteczności pacjent może kontynuować leczenie w programie B.29, przy czym dopuszcza się u niego zmianę stosowanego preparatu, natomiast „pełna” nieskuteczność stanowi warunek kwalifikacji do programu B.46 (populacja HAD RRMS). Teoretycznie kryteria przyjęte w programie powinny jednoznacznie dzielić populację z niepowodzeniem leczenia na pacjentów z *nieskutecznością terapii* = pacjentów kwalifikujących się bezpośrednio do programu B.46, bez możliwości kontynuacji terapii w ramach programu B.29 i pacjentów z *częściową nieskutecznością* = kandydatów do kolejnej linii leczenia w programie B.29 (w ramach terapii I rzutu), bez możliwości kwalifikacji do programu B.46. Jednocześnie wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród specjalistów zajmujących się terapią MS wskazują, że decyzje terapeutyczne po niepowodzeniu konkretnego leczenia w programie B.29 podejmowane są z zachowaniem pewnej elastyczności. Świadczą o tym odpowiedzi na pytania o odsetek pacjentów, którzy w sytuacji zmiany leczenia kierowani są do programu B.46. Gdyby kryteria kwalifikacji do

populacji HAD RRMS rzeczywiście interpretowane były ściśle i jednoznacznie, należałoby oczekiwać, że odsetki pacjentów kierowanych przez ekspertów do programu B.46 będą zbliżone i niezależne od tego, jakie są możliwości alternatywnego leczenia w ramach programu B.29 (ponieważ pacjenci z „pełną” nieskutecznością terapii i tak już nie kwalifikują się do pozostania w programie terapii pierwszego rzutu). Tymczasem odsetek kwalifikacji do programu B.46 wskazywany przez ekspertów przyjmuje wartości w szerokim zakresie [redacted] i różni się w zależności od tego, jaki jest zakres interwencji dostępny w programie B.29. Zgodnie z wynikami ankiety refundacja DMF spowodowała wzrost odsetka pacjentów kontynuujących leczenie w programie B.29 pomimo konieczności zmiany leku – choć zdefiniowane w treści programu kryteria kontynuacji leczenia w programie pozostały niezmiennie. W takiej sytuacji – oparcie się na opinii ekspertów w miejsce próby „obiektywnego” podziału grupy pacjentów przerywających terapię na tych z nieskutecznością i z częściową nieskutecznością terapii wydaje się być jedynym rozwiązaniem umożliwiającym odwzorowanie rzeczywistej praktyki postępowania w terapii MS.

Odnosząc się do wykorzystanego w analizie badania ankietowego należy wskazać również na związaną z nim niepewność. Pierwszy kwestionariusz został przekazany ekspertom w grudniu 2016 roku i w zakresie rozważanych interwencji umieszczony został DMF, dla którego eksperci mogli wskazywać jedynie przewidywaną częstość zastosowania (lek był finansowany dopiero od kilku miesięcy), w zakresie analizowanych interwencji nie uwzględniono TERI (lek został objęty refundacją w maju 2017 roku). W celu aktualizacji wyników tego badania w grudniu 2017 roku przekazano ekspertom kolejny kwestionariusz, w którym uwzględniono TERI i w którym w ocenie oczekiwanego DMF mogli oni już wykorzystać swoje doświadczenie ze stosowania tego leku. Pomimo tego, należy mieć na uwadze, że prognoza „docelowego wykorzystania” poszczególnych substancji w opinii ekspertów jest obarczona niepewnością.

Produkt leczniczy Ocrevus® jest opcją terapeutyczną o udowodnionej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa. W analizie klinicznej wykazano jego przewagę nad fingolimodem w doniesieniu do progresji choroby utrwalonej przez 12 tygodni oraz progresji choroby utrwalonej przez 24 tygodnie. W analizie ekonomicznej [10] wykazano, że jest to opcja opłacalna w porównaniu z FIN, który jest już obecnie refundowany w analizowanym wskazaniu. Finansowanie OKR oznacza dla pacjentów i lekarzy rozszerzenie zakresu możliwości wyboru leku w populacji RRMS. W szczególności u pacjentów z populacji docelowej z obecnością przeciwciał JCV aktualnie dostępny jest jedynie FIN. Z deklaracji ekspertów wynika, że w terapii RRMS zdecydowanie jest potrzebna skuteczna terapia o dobrym profilu bezpieczeństwa – zgodnie z wynikami badania ankietowego, przewidują oni, że udział OKR w leczeniu populacji docelowej sięgnie ok. [redacted].

8. BIBLIOGRAFIA

1. ██████████ (2018) Ocrevus® w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Analiza problemu decyzyjnego.
2. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://dziennikmz.mz.gov.pl/#/legalact/2018/13/>.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Ocrevus, INN-ocrelizumab. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004043/WC500241124.pdf.
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Gilenya. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf.
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Natalizumab. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf.
6. Ikar Pro. Dostęp: <http://ikarpro.pl/pl>.
7. ██████████ (2018) Ocrevus® w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Analiza kliniczna.
8. Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do grudnia 2011 r. Komunikat Departamentu Gospodarki Lekami NFZ. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,4835.html>.
9. Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń-grudzień 2012). Komunikat Departamentu Gospodarki Lekami NFZ. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,5514.html>.
10. ██████████ (2017) Ocrelizumab (Ocrevus®) w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Analiza ekonomiczna.
11. 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.
12. 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.
13. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Gilenya (fingolimod). Analiza weryfikacyjna nr: AOTMiT-OT-4351-31/2015. AOTMiT Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/098/AWA/098_AWA_15_OT_4351_31_GILENYA_fin_golimod_SM_2015.09.18.pdf (21.9.2017).
14. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/> (26.10.2017).
15. Rocznik Demograficzny 2017. GUS Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2017,3,11.html> (25.10.2017).
16. Terapeutyczny Program Zdrowotny „Leczenie stwardnienia rozsianego”. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej nr: AOTM-OT-431-9/2011 oraz AOTM-OT-430-7/2011. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-85-2011-stwardnienie_rozsiane/OT-431_TPZ_leczenie_SM.pdf (31.10.2017).
17. Wniosek o objęcie refundacją leku Pegridy (peginterferon beta-1a) w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego peginterferonem beta-1a (ICD-10: G35)”. Analiza weryfikacyjna nr: AOTMiT-OT-4351-12/2015. AOTMiT Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/049/AWA/49_AWA_OT_4351_12_Pegridy_2015.05.22.pdf (20.9.2017).
18. Wniosek o objęcie refundacją leku Tysabri (natalizumab) we wskazaniu: lek stosowany w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”. Analiza weryfikacyjna nr: OT.4351.10.2016. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/087/AWA/087_AWA_OT.4351.10.2016_Tysabri_RR_MS_BIP.pdf (31.10.2017).

19. Broła W, Sobolewski P, Flaga S, Fudala M, Potemkowski A. (2017) Primary progressive multiple sclerosis in the Polish population. *Aktual. Neurol.* 17(1):5–14.
20. Khaleeli Z, Ciccarelli O, Mizskiel K, Altmann D, Miller D, Thompson A. (2010) Lesion enhancement diminishes with time in primary progressive multiple sclerosis. *Mult. Scler. J.* 16(3):317–324.
21. Zarządzenie Nr 98/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 września 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-982017dgl,6661.html>.
22. PubMed - NCBI. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/advanced> (20.9.2017).
23. GBL - Polska Bibliografia Lekarska od 1991. Dostęp: <http://gbl.home.pl/cgi-bin/gblbase.pl/pblb09> (20.9.2017).
24. Broła W, Fudala M, Flaga S, Ryglewicz D, Potemkowski A. (2015) Polish registry of multiple sclerosis patients – current status, perspectives and problems. *Aktual. Neurol.* 15(2):68–73.
25. 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.
26. Potemkowski A, Stankiewicz J, Brzozowski S, Nocoń D, Aleksandrak-Łukomska E. (2005) Analiza epidemiologiczna stwardnienia rozsianego w regionie Szczecina w latach 1960-2004. *Neurol. Neurochir. Pol.* 39(4 (supl. 2)):301–302.
27. Łobińska A, Stelmasiak Z. (2004) Wybrane epidemiologiczne aspekty stwardnienia rozsianego w populacji miasta Lublina. *Neurol. Neurochir. Pol.* 38(5):361–366.
28. Kaźmierski R, Wender M, Guzik P, Zielonka D. (2004) Association of influenza incidence with multiple sclerosis onset. *Folia Neuropathol.* 42(1):19–23.
29. Łobińska A, Mitosek-Szewczyk K, Stelmasiak Z, Bartosik-Psujek H, Belniak E. (2001) Epidemiological investigation of multiple sclerosis in endemic focus in Poland (Lublin voivodship). *Neurol. Neurochir. Pol.* 35(supl. 3):125–130.
30. Potemkowski A. (2001) Analiza epidemiologiczna ogniska stwardnienia rozsianego na terenie byłego województwa szczecińskiego. *Przegl. Epidemiol.* 55(3):331–341.
31. Potemkowski A. (2009) Stwardnienie rozsiane w świecie i w Polsce – ocena epidemiologiczna. *Aktual. Neurol.* 9(2):91–97.
32. 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 (20.9.2017).
33. Teryflunomid, fumaran dimetylu, interferon beta, peginterferon beta-1a, octan glatirameru w stwardnieniu rozsianym. Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”. Raport nr: OT.434.21.2017. AOTMiT Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/075/RPT/RAPORT_OT.434.21.2017_zmiany_PL_S_M_08.06.2-017_BIP.pdf (20.9.2017).
34. Wniosek o objęcie refundacją leku Aubagio (teryflunomid) w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego teryflunomidem (ICD-10: G35)”. Analiza weryfikacyjna nr: AOTMiT-OT-4351-6/2015. AOTMiT Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/014/AWA/014_AWA_OT_4351_6_Aubagio_\[teriflunomide\]_2014.04.03.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/014/AWA/014_AWA_OT_4351_6_Aubagio_[teriflunomide]_2014.04.03.pdf) (21.9.2017).
35. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Sativex (delta-9-tetrahydrokannabinol + kannabidiol) w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)”. Analiza weryfikacyjna nr: AOTM-OT-4351-39/2014. AOTMiT Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/278/AWA/278_AWA_OT_4351_39_Sativex_stwardnienie_rozsiane_2015.02.10.pdf (21.9.2017).
36. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Extavia (interferon beta-1b). Analiza weryfikacyjna nr: AOTM-OT-4351-18/2014. AOTMiT Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/122/AWA/122_AWA_OT_4351_18_EXTAVIA_interferon_beta_1b_2014.07.12.pdf (20.9.2017).
37. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Avonex (interferon beta-1a). Analiza weryfikacyjna nr: AOTM-OT-4351-4/2014. AOTMiT Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/045/AWA/45_AWA_OT_4351_4_AVONEX_SM_powyzej_60_mies_%202014.04.24.pdf (20.9.2017).
38. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Betaferon (interferon beta-1b). Analiza weryfikacyjna nr: AOTM-OT-4351-15/2014. AOTMiT Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/082/AWA/82_AWA_OT_4351_15_BETAFERON_interferonum_beta_1b_2014.06.01.pdf (20.9.2017).

39. Broła W, Flaga S, Fudala M. (2017) Pierwotnie postępujące stwardnienie rozsiane - dane demograficzne i kliniczne z wybranych województw. *MS Rep.* 6(2 (21)):5–8.
40. Chacińska W, Brzostowska M, Nojszewska M, Podlecka-Piętowska A, Jędrzejczak WW, Snarski E. (2017) "Cure" for multiple sclerosis (MS)-Evolving views of therapy goals in patients on different stages of the disease: A pilot study in a cohort of Polish MS patients. *Brain Behav.* 7(6):e00701.
41. Selmaj K, Kobelt G, Berg J, Orlewska E, Capsa D, Dalén J, European Multiple Sclerosis Platform. (2017) New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Poland. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* 23(2_suppl):130–142.
42. 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 Prefer. Adherence* 10:1647–1656.
43. Rzepiński Ł, Wawrzyniak S, Rzepińska M. (2016) Naturalny przebieg stwardnienia rozsianego w ciągu pierwszych pięciu lat choroby w regionie kujawsko-pomorskim. *Aktual. Neurol.* 16(1):9–14.
44. Wilski M, Tasiemski T. (2016) Health-related quality of life in multiple sclerosis: role of cognitive appraisals of self, illness and treatment. *Qual. Life Res.* 25(7):1761–1770.
45. Garczyński W, Lubkowska A. (2015) Ocena poziomu zmęczenia u chorych na stwardnienie rozsiane w zależności od formy klinicznej choroby. *Fam. Med. Prim. Care Rev.* 17(1):11–14.
46. Mitosek-Szewczyk K, Kułakowska A, Bartosik-Psujek H, Hożejowski R, Drozdowski W, Stelmasiak Z. (2014) Quality of life in Polish patients with multiple sclerosis. *Adv. Med. Sci.* 59(1):34–38.
47. Pokryszko-Dragan A, Bilińska M, Gruszka E, Biel Ł, Kamińska K, Konieczna K. (2013) Sleep disturbances in patients with multiple sclerosis. *Neurol. Sci. Off. J. Ital. Neurol. Soc. Ital. Soc. Clin. Neurophysiol.* 34(8):1291–1296.
48. Łabuz-Roszak B, Kubicka-Bączek K, Pierzchała K, Horyniecki M, Machowska-Majchrzak A, Augustyńska-Mutryn D, Kosalka K, Michalski K, Pyszak D, Wach J. (2013) Jakość życia chorych na stwardnienie rozsiane – związek z cechami klinicznymi choroby, zespołem zmęczenia i objawami depresyjnymi. *Psychiatr. Pol.* XLVII(3):433–442.
49. 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.
50. Łabuz-Roszak B, Kubicka-Bączek K, Pierzchała K, Machowska-Majchrzak A, Skrzypek M. (2012) Fatigue and its association with sleep disorders, depressive symptoms and anxiety in patients with multiple sclerosis. *Neurol. Neurochir. Pol.* 46(4):309–317.
51. Mirowska-Guzel D, Gromadzka G, Mach A, Członkowski A, Członkowska A. (2011) Association of IL1A, IL1B, ILRN, IL6, IL10 and TNF- α polymorphisms with risk and clinical course of multiple sclerosis in a Polish population. *J. Neuroimmunol.* 236(1-2):87–92.
52. 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.
53. 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]. *Wiadomosci Lek. Wars. Pol.* 1960 63(3):161–170.
54. Flachenecker P, Khil L, Bergmann S, Kowalewski M, Pascu I, Pérez-Miralles F, Sastre-Garriga J, Zwingers T. (2010) Development and pilot phase of a European MS register. *J. Neurol.* 257(10):1620–1627.
55. 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.
56. 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.
57. Owecki MK, Kowal P, Kaczmarek-Ryś M, Hoppe-Gołebiewska J, Nikisch E, Tokarz-Kupczyk E, Słomski R, Kozubski W. (2010) Association study between exon 4 NFKBIL1 polymorphism and multiple sclerosis. *Pol. Merkur. Lek. Organ Pol. Tow. Lek.* 28(167):366–370.
58. 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]. *Wiadomosci Lek. Wars. Pol.* 1960 62(2):99–103.
59. 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.
60. Heise-Rajs R, Czystkowski P, Maciejek Z. (2006) Analiza aktywności choroby w obrazowaniu rezonansem magnetycznym w przebiegu stwardnienia rozsianego. *Val. - Postępy Med. Klin. Wojsk.* 11(1):42–46.
61. Wegrzyn D, Czarnywojtek A, Florek E, Sowiński J. (2005) [Tobacco smoking in patients with multiple sclerosis--preliminary study]. *Przegl. Lek.* 62(10):995–997.

62. Zarządzenie 102/2007/DŚOZ/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23 listopada 2007 r. zmieniające zarządzenie w sprawie przyjęcia „Szczegółowych materiałów informacyjnych o przedmiocie postępowania w sprawie zawarcia umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej oraz o realizacji i finansowaniu umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: leczenie szpitalne”. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-1022007-dsozdgl,2982.html>.
63. Zarządzenie Nr 36/2008/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 czerwca 2008 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-362008dgl,3286.html>.
64. Zarządzenie Nr 16/2009/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 marca 2009 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-162009dgl,3665.html>.
65. Broła W. Epidemiologia stwardnienia rozsianego. 28 październik 2016; Warszawa. .

9. SPIS TABEL

Tabela 1.	Technologie lekowe finansowane u chorych z HAD RRMS	12
Tabela 2.	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2018 roku (pacjenci nowo zakwalifikowani)	14
Tabela 3.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie	19
Tabela 4.	Oszacowanie liczebności populacji chorych na MS w Polsce	22
Tabela 5.	Odsetek pacjentów wymagających leczenia z zastosowaniem preparatów immunomodulujących	22
Tabela 6.	Oszacowanie liczebności populacji chorych z aktywną rzutową postacią MS	23
Tabela 7.	Oszacowanie liczebności populacji chorych z PPMS	23
Tabela 8.	Odsetek chorych z niesprawnością 3–6,5 pkt w skali EDSS na podst. opinii ekspertów	24
Tabela 9.	Odsetek pacjentów z aktywną chorobą wśród pacjentów z PPMS z EDSS w zakresie 3–6,5 na podst. opinii ekspertów	24
Tabela 10.	Liczba chorych na PPMS z niesprawnością w stopniu 3–6,5 pkt w skali EDSS i z aktywną postacią choroby	24
Tabela 11.	Oszacowanie liczebności populacji, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	25
Tabela 12.	Liczebność populacji docelowej – podsumowanie głównych kroków obliczeń	26
Tabela 13.	Oszacowanie liczebności populacji – warianty analizy wrażliwości	27
Tabela 14.	Prognozowane rozpowszechnienie terapii u pacjentów z populacji docelowej rozpoczynających leczenie - wyniki badania ankietowego	27
Tabela 15.	Rozpowszechnienie OKR – warianty analizy wrażliwości	27
██████████	██████████	28
██████████	██████████	29
Tabela 18.	Ceny leków uwzględnionych w analizie – NAT i FIN	29
Tabela 19.	Roczne koszty terapii	30
Tabela 20.	Koszty uwzględnione w analizie (poza kosztami leków) [zł]	30
Tabela 21.	Koszty podania leków uwzględnione w analizie – NAT	31
Tabela 22.	Liczba pacjentów z populacji docelowej w okresie 2019–2020	34
██████████	██████████	35
██████████	██████████	35
██████████	██████████	36
██████████	██████████	36
██████████	██████████	37
██████████	██████████	37
██████████	██████████	38
██████████	██████████	38
██████████	██████████	39
██████████	██████████	39
██████████	██████████	40
██████████	██████████	40
██████████	██████████	41
██████████	██████████	41
██████████	██████████	42
██████████	██████████	42
██████████	██████████	43

Tabela 75.	Liczba pacjentoterapii – pacjenci po niepowodzeniu leczenia w programie B.29 włączani do programu B.46	89
Tabela 76.	Wyniki ankiet – rozpowszechnienie postaci MS (2016).....	89
Tabela 77.	Wyniki ankiet – odsetek chorych z niesprawnością 3–6,5 pkt w skali EDSS wśród pacjentów z PPMS	89
Tabela 78.	Wyniki ankiet – odsetek pacjentów z aktywną chorobą wśród pacjentów z PPMS z EDSS w zakresie 3–6,5	90
Tabela 79.	Wyniki ankiet – częstość i przewidywana częstość stosowania poniższych leków u pacjentów wcześniej nieleczonych w ramach B.29 (badanie ankietowe 2016).....	90
Tabela 80.	Wyniki ankiet – przewidywana częstość stosowania poniższych leków u pacjentów wcześniej nieleczonych w ramach B.29 (badanie ankietowe 2017).....	90
Tabela 81.	Wyniki ankiet – częstość stosowania poniższych leków (jako 1. zmiana po IFN/GA) u pacjentów z RRMS – w sytuacji dostępności w ramach B.29 tylko IFNB i GA.....	90
Tabela 82.	Wyniki ankiet – przewidywana częstość stosowania poniższych leków (jako 1. zmiana po IFN/GA/DMF) u pacjentów z RRMS – w sytuacji dostępności w B.29 IFNB/pegIFNB, GA i DMF (badanie ankietowe 2016)	91
Tabela 83.	Wyniki ankiet – przewidywana częstość stosowania poniższych leków (jako 1. zmiana po IFN/GA/DMF/TERI) u pacjentów z RRMS – w sytuacji dostępności w B.29 IFNB/pegIFNB, GA i DMF i TERI (badanie ankietowe 2017) [%].....	91
Tabela 84.	Wyniki ankiet – prognozowane rozpowszechnienie terapii u pacjentów z populacji docelowej rozpoczynających leczenie.....	92

10. ZGODNOŚĆ OPRACOWANIA Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 43.

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

Wymaganie	Rozdział
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Ceny, poziom i sposób finansowania zgodne z obwieszczeniem Ministra Zdrowia obowiązującym we styczniu 2018 roku
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
a. Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	Rozdz. 2.5.2
b. Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 2.5.3
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz. 2.5.1
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.1
3. oszacowanie istniejących 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. 1.3.3
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. 3.3
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.4
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 0
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. A.1
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 1.6
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Nie dotyczy
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załączono
§ 6.2	
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4

Wymaganie	Rozdział
§ 6.3	
<p>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.</p>	Nie dotyczy
§ 6.4	
<p>Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka
§ 6.5	
<p>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.</p>	Rozdz. 2.9
§ 6.6	
<p>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</p>	Nie dotyczy
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
<ol style="list-style-type: none"> 1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji; 	Rozdz. 8
<ol style="list-style-type: none"> 2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii. 	Rozdz. 1.6

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 44.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametrów	Uzasadnienie
Liczebność populacji docelowej	A0	Odsetki kwalifikacji do programu B.46 na poziomie średnich z odpowiedzi ekspertów.	Rozdz. 2.5.3
	A1	Odsetki kwalifikacji do programu B.46 na poziomie minimum z odpowiedzi ekspertów.	
	A2	Odsetki kwalifikacji do programu B.46 na poziomie maksimum z odpowiedzi ekspertów.	
Rozpowszechnienie OKR	B0	Średnie oszacowanie na podstawie odpowiedzi ekspertów.	Rozdz. 2.6
	B1	Minimalne oszacowanie na podstawie odpowiedzi ekspertów.	
	B2	Maksymalne oszacowanie na podstawie odpowiedzi ekspertów.	
Przerywanie terapii – interwencje nieuwzględnione w analizie klinicznej	C0	Przerywanie terapii PegIFNB na poziomie przerywania terapii IFNB, Przerywanie terapii NAT na poziomie przerywania terapii FIN	Rozdz. A.4.3
	C1	Przerywanie terapii PegIFNB na poziomie przerywania terapii GA, Przerywanie terapii NAT na poziomie przerywania terapii FIN	
	C2	Przerywanie terapii PegIFNB na poziomie przerywania terapii IFNB, Przerywanie terapii NAT na poziomie przerywania terapii OKR	

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

		Wariant A0		Wariant A1		Wariant A2	
Parametr	Wariant	Wartość parametrów	Wartość parametrów	Wartość parametrów	Wartość parametrów	Wartość parametrów	Wartość parametrów
Liczebność populacji docelowej	A0	Odsetki kwalifikacji do programu B.46 na poziomie średnich z odpowiedzi ekspertów.					
	A1	Odsetki kwalifikacji do programu B.46 na poziomie minimum z odpowiedzi ekspertów.					
	A2	Odsetki kwalifikacji do programu B.46 na poziomie maksimum z odpowiedzi ekspertów.					
Rozpowszechnienie OKR	B0	Średnie oszacowanie na podstawie odpowiedzi ekspertów.					
	B1	Minimalne oszacowanie na podstawie odpowiedzi ekspertów.					
	B2	Maksymalne oszacowanie na podstawie odpowiedzi ekspertów.					
Przerywanie terapii – interwencje nieuwzględnione w analizie klinicznej	C0	Przerywanie terapii PegIFNB na poziomie przerywania terapii IFNB, Przerywanie terapii NAT na poziomie przerywania terapii FIN					
	C1	Przerywanie terapii PegIFNB na poziomie przerywania terapii GA, Przerywanie terapii NAT na poziomie przerywania terapii FIN					
	C2	Przerywanie terapii PegIFNB na poziomie przerywania terapii IFNB, Przerywanie terapii NAT na poziomie przerywania terapii OKR					

Lp.	Nazwa	Kategoria		Wzrost		Ciężar	
		1	2	1	2	1	2
■							
■							
■							
■							

[Redacted Section Header]

Lp.	Nazwa	Kategoria		Wzrost		Ciężar	
		1	2	1	2	1	2
■							
■							
■							
■							
■							
■							

[Redacted Section Header]

Lp.	Nazwa	Kategoria		Wzrost		Ciężar	
		1	2	1	2	1	2
■							
■							

Lp.	Nazwa	Kategoria		Kategoria		Kategoria	
		1	2	3	4	5	6
1							
2							
3							
4							

[Redacted Section Header]

Lp.	Nazwa	Kategoria		Kategoria		Kategoria	
		1	2	3	4	5	6
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							

[Redacted Section Header]

Lp.	Nazwa	Kategoria		Kategoria		Kategoria	
		1	2	3	4	5	6
1							
2							
3							
4							
5							
6							

Lp.	Nazwa	Kategoria		Wzrost		Ciężar ciała	
		1	2	1	2	1	2
1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
2	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
3	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted Section Header]

Lp.	Nazwa	Kategoria		Wzrost		Ciężar ciała	
		1	2	1	2	1	2
1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
2	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
3	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
4	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
5	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
6	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Podsumowanie

Wyniki analizy wrażliwości potwierdzają wnioskowanie z analizy podstawowej: decyzja o refundacji okrelizumabu spowoduje wzrost wydatków w każdej z rozważanych perspektyw, jednak wzrost ten nie przekracza w żadnym z wariantów obliczeń 8% wydatków w scenariuszu istniejącym. Wariantem minimalnym BIA jest wariant z najniższym prognozowanym rozpowszechnieniem okrelizumabu (20% pacjentów z populacji docelowej, wariant B1), natomiast wariantem maksymalnym – wariant z najwyższym prognozowanym rozpowszechnieniem okrelizumabu (70%, wariant B2).

A.2. Epidemiologia MS

Ocena skali chorobowości i zapadalności na stwardnienie rozsiane w Polsce przeprowadzona została w oparciu o systematyczne przeszukanie baz informacji medycznej. Przeszukane zostały bazy MEDLINE (przez PubMed [22]) oraz baza Głównej Biblioteki Lekarskiej GBL [23]. Wykorzystane strategie wyszukiwania przedstawiono poniżej (Tabela 51, Tabela 52). Dodatkowo wykonano niesystematyczne przeszukanie sieci Internet.

Tabela 51.
Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych - Pubmed

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	ADEM OR "Multiple Sclerosis"[Mesh] OR MS OR demyelinating disease* OR myelo optic neuropathy OR neuromyelitis optica OR optic neuritis OR Acute Disseminated OR Encephalomyelitis OR "Acute Disseminated Encephalomyelitis" OR transverse myelitis OR SPMS OR RRMS OR PPMS OR multiple sclerosis OR disseminated sclerosis OR sclerosis multiplex	391 779
#2	prevalence or morbidity or abundance or incidence or registry or epidemiology or epidemiol* or burden	3 242 698
#3	Poland OR Polish	311 331
#4	#1 AND #2 AND #3	525
Data ostatniego przeszukania: 12.09.2017		

Tabela 52.
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
#3	Zapytanie: STWARDNIENIE AND ROZSIANE AND PIERWOTNIE AND POSTĘPUJĄCE	15
Data ostatniego przeszukania: 12.09.2017		

A.2.1. Chorobowość

Na podstawie przeprowadzonego przeszukania zidentyfikowano kilka pozycji literaturowych, w których raportowano dane dotyczące chorobowości MS w Polsce. Z analizy wyłączono badania opublikowane przed rokiem 2000. Wskaźniki chorobowości prezentowane w włączonych do analizy publikacjach przedstawia tabela poniżej (Tabela 53).

Tabela 53.
Wskaźniki chorobowości stwardnienia rozsianego w Polsce

Publikacja	Region	Dzień prewalencyjny	Chorobowość [N/100 000]
Brola 2017 [11]	woj. świętokrzyskie	31.12.2015	121,3 (114,6–128,4) ^a 114,2 (106,2–121,5) ^b
Brola 2016b [12]	woj. świętokrzyskie	31.12.2014	115,7 (111,2–121,4) ^a 109,8 (105,4–114,8) ^c 106,6 (101,1–111,2) ^b
Brola 2015 [24]	woj. świętokrzyskie	31.12.2013	109,1
Pierzchała 2014 [25]	region Górnego Śląska	31.12.2012	13,8
Szpernalowska 2008^d	pow. szczecinecki	2005	91,8
Potemkowski 2005 [26]	region Szczecina (byłe woj. szczecińskie)	31.12.2004	59,16
Łobińska 2004 [27]	Lublin	31.12.1997	57,3
Każmierski 2004 [28]	Gniezno	31.12.1999	97,82
Łobińska 2001 [29]	Świdnik	31.12.1997	88,6
Potemkowski 2001 [30]	woj. szczecińskie	31.12.1995	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 [31]

Jednym z odnalezionych badań była publikacja Potemkowski 2009 [12], w ramach której dokonano przeglądu doniesień naukowych dotyczących epidemiologii MS. Opracowanie obejmowało 9 publikacji, w których analizowano wskaźniki epidemiologiczne stwardnienia rozsianego w Polsce. Zidentyfikowane przez autora publikacji badania zostały opublikowane w latach 1954–2008 roku. Zestawienie współczynników chorobowości raportowanych w omawianych badaniach przedstawiono poniżej (bez uwzględnienia pozycji opublikowanych po 2000 roku i włączonych do analizy na podstawie własnego przeszukania, Tabela 54).

Tabela 54.
Historyczne wskaźniki chorobowości na podst. Potemkowski 2009 [31] (z pominięciem publikacji, które zidentyfikowano w ramach przeprowadzonego przeszukania)

Autor	Rok	Region	Chorobowość [N/100 000]
Fryze	1995	Tczew	75
Potemkowski	1993	Szczecińskie	55
Wender	1981	Wie kopolska	45

Autor	Rok	Region	Chorobowość [N/100 000]
Wender	1965	Wie kopolska	65
Cendrowski	1954	Krosno	37
Cendrowski	1954	Bydgoszcz	43

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 [24], Broła 2016b [12], Broła 2017 [11] 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 [32]. 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 [25]. 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.

Dodatkowo w przeszukaniu uwzględniono dokumenty opublikowane na stronie internetowej AOTMiT, które przeanalizowano pod kątem danych epidemiologicznych dotyczących MS w Polsce. W raporcie Agencji dotyczącym oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego *Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)* z 8 czerwca 2017 (Raport nr: OT.434.21.2017 [33]) populację chorych na MS określono na 40–60 000 osób. Zakres ten znajduje odzwierciedlenie w oszacowaniach ekspertów klinicznych, jakie przedstawiano w ramach analiz weryfikacyjnych dla produktów leczniczych stosowanych w MS (Tabela 55).

Tabela 55.
Oszacowania ekspertów klinicznych dotyczące chorobowości MS w Polsce na podst. analiz weryfikacyjnych AOTMiT

Źródło	Chorobowość	Liczba chorych	Ekspert kliniczny
AWA Plegridy® 2015 [17]	-	30 000*	prof. dr hab. n. med. Halina Bartosik-Psujek
	100/100 000	-	prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz (Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii)
AWA Aubagio® [34]	-	45 000–60 000 (w tym ok. 7000 z RRMS)	bd
	-	45 000–60 000	bd
AWA Sativex® [35]	-	szacunkowo: 40 000	prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz (Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii)
	45–95/100 000	-	bd
AWA Extavia® [36]/ AWA Avonex® [37]/ AWA Betaferon® [38]	szacunkowo 60–70/100 000	30 000–40 000	prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz (Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii)
	60/100 000	-	bd
	-	ponad 45 000 (na podst. danych NFZ)	bd

*Dotyczy chorych na RRMS

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 opublikowanych po 2000 roku, w których oszacowano współczynniki zapadalności na MS przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 56).

Tabela 56.
Wskaźniki zapadalności stwardnienia rozsianego w Polsce

Publikacja	Region	Dzień prewalencyjny	Zapadalność [N/100 000]
Brola 2017 [11]	woj. świętokrzyskie	31.12.2015 (dane z lat 2010–2015)	4,5 (3,8–5,2) ^a 4,2 (3,5–4,9) ^b
Brola 2016b [12]	woj. świętokrzyskie	31.12.2014 (dane z lat 2010–2014)	4,2 (3,7–4,4) ^a 4,12 (3,32–5,14) ^b
Brola 2015 [24]	woj. świętokrzyskie	31.12.2013 (dane z lat 2011–2013)	4,1
Potemkowski 2005 [26]	region Szczecina	31.12.2004 (dane z lat 1990–2000)	2,46
Łobińska 2004 [27]	Lublin	31.12.1997 (dane z lat 1990–1995)	1,7
Każmierski 2004 [28]	Gniezno	31.12.1997 (dane z lat 1970–1999)	3,7

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

W przytoczonym w poprzednim rozdziale raporcie Agencji [33] oszacowano, że roczna zapadalność na stwardnienie rozsiane w Polsce oscyluje w granicach 1,5 do 3,7 przypadków na 100 000 osób. Według danych prezentowanych w analizach weryfikacyjnych podobne szacunki dotyczące zapadalności na MS w Polsce wskazywali eksperci kliniczni (Tabela 57).

Tabela 57.
Oszacowania ekspertów klinicznych dotyczące zapadalności MS w Polsce na podst. analiz weryfikacyjnych AOTMiT

Źródło	Zapadalność	Liczba nowych chorych	Ekspert kliniczny
AWA Aubagio® [34]	3–3,5/100 000	ok. 900 z RRMS	prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz (Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii)
	-	w zależności od źródła: 1100–1700 lub 2000	bd
AWA Sativex® [35]	1,5–3/100 000	ok. 1200–2000 nowych przypadków rocznie	bd
AWA Extavia® [36] / AWA Avonex® [37] / AWA Betaferon® [38]	2–3/100 000	-	bd
	-	1100–1700 osób rocznie zapada na RRMS (Potemkowski 2009)	bd

A.2.3. Rozpowszechnienie postaci MS

W celu oceny liczby chorych na MS, u których występuje remitująco-nawracająca postać stwardnienia rozsianego przeanalizowano badania odnalezione w uprzednio przeprowadzonym przeszukaniu epidemiologicznym poprzez Pubmed oraz w zasobach GBL, przeanalizowano pod kątem informacji dotyczących częstości występowania postaci MS. Rezultaty przeszukania przedstawia poniższa tabela (Tabela 58). W zestawieniu nie uwzględniono publikacji sprzed 2000 roku.

W kilku pracach poza postaciami RRMS, SPMS, PPMS i PRMS wskazywano na liczby lub odsetki pacjentów z „łagodnym stwardnieniem rozsianym” lub postacią „remisyjną”. Pacjentów zakwalifikowanych do tych dwóch kategorii w ramach analizy rozpowszechnienia postaci MS zdecydowano się włączyć do grupy RRMS, w każdym przypadku zaznaczono jednak jakiej części populacji dotyczy to przypisanie.

Tabela 58.
Dane dotyczące częstości występowania poszczególnych postaci MS na podst. przeglądu epidemiologicznego

Publikacja	Populacja objęta badaniem (rejestr, ośrodek, grupa chorych)	Okres zbierania danych	Liczba pacjentów					Odsetek				
			Ogółem	RRMS	SPMS	PPMS	PRMS	RRMS	SPMS	PPMS	PRMS	RRMS + SPMS
Brola 2017a [19], Brola 2017b [39]	Rejestr Chorych na MS RejSM, 7 województw środkowej i wschodniej Polski	Stan z dnia 31.12.2016	3199	2118	775	307	-	66,2%	24,2%	9,60%	-	90,4%
Chacińska 2017 [40]	Osoby wypełniające kwestionariusz opublikowany na forach internetowych 'Walcz o siebie' i NeuroPozytywni ^a	11.2014– 01.2015	180 ^b	117	26	18	8 ^c	69,2%	15,4%	10,7%	4,7%	84,6%
Selmaj 2017 [41]	Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego i Fundacja NeuroPozytywni ^a	2015–2016 (6 miesięcy)	411	262	-	-	-	63,7%	15%	18%	-	78,7%
Brola 2017 [11]	Rejestr Chorych na MS RejSM, dane dla województwa świętokrzyskiego	Stan z dnia 31.12.2015	1525	-	-	-	-	67,4%	23,6%	6,6%	2,7%	91,0%
Brola 2016b [12]	Rejestr Chorych na MS RejSM, dane dla województwa świętokrzyskiego	Stan z dnia 31.12.2014	1462	997	317	148	-	68,2%	21,7%	10,1%	-	89,9%
Brola 2016a [42]	Rejestr Chorych na MS RejSM	01.01.2011– 31.12.2015	2385	1642	518	225	-	68,8%	21,7%	9,4%	-	90,6%
Rzepiński 2016 [43]	Klinika Neurologii 10 Wojskowego Szpitala Klinicznego z Pol kliniką w Bydgoszczy	07.2014– 09.2015	129	97	-	32	-	75,2%	-	24,8%	-	75,2%
Wiłski 2016 [44]	Centrum Rehabilitacji dla Osób Chorych na Stwardnienie Rozsiane im. Jana Pawła II w Bornem Sulinowie	-	257 ^d	95	60	76	20	37,8%	23,9%	30,3%	8,0%	61,8%
Brola 2015 [24]	Rejestr Chorych na MS RejSM, dane dla województwa świętokrzyskiego	Stan z dnia 31.12.2013	1384	-	-	-	-	68,5%	22,5%	6,4%	2,9%	91,0%
Garczyński 2015 [45]	Centrum Rehabilitacji dla Osób Chorych na Stwardnienie Rozsiane w Bornem Sulinowie i Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego	-	159	51	45	63	-	32,1%	28,3%	39,6%	-	60,4%
Mitosek-Szewczyk 2014 [46]	21 ośrodków w Polsce, dane dla 14 województw	05.2008– 01.2009	3521	-	-	-	-	74,2%	17,2%	8,6%	-	91,4%
Pierzchała 2014 [25]	Klin ka Neurologii Śląskiego UM w Zabrze oraz 11 głównych klinik neurologicznych regionu Górnego Śląska	02.2011– 12.2012	640	468	147	25	-	73,1%	23,0%	3,9%	-	96,1%

Publikacja	Populacja objęta badaniem (rejestr, ośrodek, grupa chorych)	Okres zbierania danych	Liczba pacjentów					Odsetek				
			Ogółem	RRMS	SPMS	PPMS	PRMS	RRMS	SPMS	PPMS	PRMS	RRMS + SPMS
Pokryszko-Dragan 2013 [47]	Klin ka Neurologii UM we Wrocławiu	-	100	79	16	5	-	79,0%	16,0%	5,0%	-	95,0%
Łabuz-Roszak 2013 [48]	Przykliniczna Poradnia Neurologiczna w Zabrze	01.04.2011– 30.06.2011	61	42	19	-	-	68,9%	31,1%	-	-	100,0%
Zakrzewska-Pniewska 2013 [49]	Kliniki neurologiczne w Krakowie i Warszawie	-	221	155	42	2	22	70,1%	19,0%	0,9%	10,0%	89,1%
Łabuz-Roszak 2012 [50]	Klinika Neurologii w Zabrze	01.01.2010- 30.05.2010	122	92	30	-	-	75,4%	24,6%	-	-	100%
Mirowska-Guzel 2011 [51]	Środkowo-Wschodni region Polski	-	230	187	30	13	-	81,3%	13,0%	5,7%	-	94,3%
Simka 2011 [52]	-	-	441	156	168	117	-	35,4%	38,1%	26,5%	-	73,5%
Brola 2010 [53]	Oddział Neurologiczny Szpitala Specjalistycznego w Końskich	-	108	68	18	15	7	63,0%	16,7%	13,9%	6,5%	79,6%
Flachenecker 2010 [54]	Centrum Rehabilitacji dla Osób Chorych na Stwardnienie Rozsiane w Bornem Sulnowie	-	28	-	-	-	-	37%	22%	37%	-	59,0%
Jaracz 2010 [55]	Klin ka Neurologii UM w Poznaniu	01.10.2007– 01.02.2008, 01.10.2008– 01.03.2009	210	119	77	14	-	56,7%	36,7%	6,7%	-	93,3%
Kułakowska 2010 [56]	21 ośrodków w Polsce, z wyjątkiem województw: pomorskiego, kujawsko-pomorskiego, łódzkiego i podkarpackiego	05.2008– 01.2009	3581 ^e	-	-	-	-	73,0% (w tym: 2,5% – postać łagodna)	16,8%	8,4%	-	89,8%
Owecki 2010 [57]	Klin ka Neurologii UM w Poznaniu	-	107 ^f	75 (w tym: 1 – postać łagodna)	21	3	8	70,1%	19,6%	2,8%	7,5%	89,7%
Łabuz-Roszak 2009 [58]	Klin ka Neurologii Śląskiego UM w Zabrze	-	44	41	-	3	-	93,2%	-	6,8%	-	93,2%

Publikacja	Populacja objęta badaniem (rejestr, ośrodek, grupa chorych)	Okres zbierania danych	Liczba pacjentów					Odsetek				
			Ogółem	RRMS	SPMS	PPMS	PRMS	RRMS	SPMS	PPMS	PRMS	RRMS + SPMS
Mirowska-Guzel 2009 [59]	Środkowo-Wschodni region Polski	-	234	192	29	13	-	82,1%	12,4%	5,6%	-	94,4%
Heise-Rajs 2006 [60]	10 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką w Bydgoszczy	-	95 ^a	60 (w tym: 10 – postać łagodna)	20	15	-	63,2%	21,1%	15,8%	-	84,2%
Potemkowski 2005 [26]	Region Szczecina	01.01.1960– 31.12.2004	1118	428	389	301	-	38,3%	34,8%	26,9%	-	73,1%
Węgrzyn 2005 [61]	Klinika Neurologii Akademii Medycznej w Poznaniu	05.2004– 04.2005	58	49	8	-	1	84,5%	13,8%	-	1,7%	98,3%
Łobińska 2004 [27]	Lubelskie oddziały neurologiczne, poradnie neurologiczne, Lubelskie Stowarzyszenie Stwardnienia Rozsianego, Centrum Chorób Demielinizacyjnych w Lublinie	Stan z dnia 31.12.1997	204 ^h	81 (w tym: 19 – postać łagodna)	83	40	-	39,7%	40,7%	19,6%	-	80,4%
Łobińska 2001 [29]	Poliklinika w Świdniku, poradnie neurologiczne w Świdniku i Lublinie, lubelskie oddziały neurologiczne, Stowarzyszenie Stwardnienia Rozsianego w Lublinie	Stan z dnia 31.12.1997	36 ⁱ	29 (w tym: 13 – postać „remisyjna”)	-	2	-	80,6%	-	5,6%	-	80,6%
Potemkowski 2001 [30]	Przykliniczna Poradnia MS, oddziały i przychodnie neurologiczne Szczecina i województwa szczecińskiego	1960–1995, stan z dnia 31.12.1995	940	340	344	256	-	36,2%	36,6%	27,2%	-	72,8%

a) ankieta przeprowadzona wśród chorych, b) u 11 chorych nie określono postaci MS, c) 8 pacjentów miało inny przebieg MS („another type of MS”), d) u 6 pacjentów nie określono postaci MS, e) dla 1,8% pacjentów nie określono postaci MS, a w 2,5% sklasyfikowano ją jako „łagodną MS”, f) w jednym przypadku stwierdzono łagodną postać MS, g) u 10 pacjentów rozpoznano łagodną postać MS (BMS), h) 19 pacjentów miało łagodny przebieg MS, i) u 13 pacjentów zdiagnozowano postać określoną jako ‘remisyjna’

Nie odnaleziono badań traktujących o rozpowszechnieniu poszczególnych postaci MS w momencie diagnozy. Uwzględniając fakt, że u większości chorych na RRMS w późniejszym czasie następuje przejście w postać wtórnie postępującą, odsetek nowo diagnozowanych pacjentów z MS, u których występuje RRMS określono jako sumę odsetków dla RRMS oraz SPMS. Tak określona częstość występowania RRMS w momencie diagnozy mieści się w zakresie od 59,0% do 100,0%.

Ostatecznie w celu ustalenia, u jakich części pacjentów z MS występuje postać RRMS i PPMS, odniesiono się do największych rejestrów chorych, co dałoby możliwość uogólniania wyników z próby na całą populację. Spośród odnalezionych publikacji takie kryterium ilościowe próby spełniały rejestry: Broła 2017a (Broła 2017b) [19, 39] oraz Kułakowska 2010 [56]. Z racji tego, że pierwszy z nich stanowi najnowszą bazę danych wydaje się, że odsetki osób z RRMS i PPMS najlepiej przybliżają wyniki z tej właśnie publikacji – tj. 66,2% populacji z MS to pacjenci z RRMS a 9,6% - pacjenci PPMS.

Częstości występowania poszczególnych postaci MS raportowane w publikacji Broła 2017a [19], które przyjęto w analizie są zgodne z odsetkami pacjentów z RRMS, SPMS oraz PPMS określonymi na podstawie wartości wskazanych przez ekspertów klinicznych w ramach przeprowadzonego badania ankietowego (Tabela 59).

Tabela 59.
Rozpowszechnienie postaci MS na podst. przeprowadzonego badania ankietowego (2016)

Ekspert	Liczba pacjentów z MS leczonych w poszczególnych ośrodkach	W tym pacjenci z			Częstość występowania		
		RRMS	SPMS	PPMS	RRMS	SPMS	PPMS
Ekspert 1	■	■	■	■	■	■	■
Ekspert 2	■	■	■	■	■	■	■
Ekspert 3	■	■	■	■	■	■	■
Ekspert 4	■	■	■	■	■	■	■
Ekspert 5	■	■	■	■	■	■	■
Ekspert 6	■	■	■	■	■	■	■
Średnia ważona					63,4%^c	27,2%^c	9,4%^c

b) do obliczeń przyjęto wartość środkową z podanego zakresu, c) wartości znormalizowane do 100%

A.3. Dane sprzedażowe

W tabeli poniżej zestawione zostały dane sprzedażowe dla preparatów immunomodulujących za okres 07.2012–12.2017. Informacje uzyskano z komunikatów DGL za pośrednictwem serwisu Ikar Pro [6].

Tabela 60.
Zużycie substancji czynnych w programach leczenia MS – liczba sprzedanych opakowań

Substancja	Nazwa handlowa	Liczba sprzedanych opakowań					
		7–12.2012	2013	2014	2015	2016	2017
Interferon beta 1a	Avonex	4 470	11 945	15 809	21 606	25 580	21 235

Substancja	Nazwa handlowa	Liczba sprzedanych opakowań					
		7-12.2012	2013	2014	2015	2016	2017
Interferon beta 1b	Rebif 44	4 920	8 714	10 128	11 265	12 584	11 937
	Betaferon	13 914	32 203	35 207	36 323	38 960	34 821
	Extavia	2 101	5 088	7 938	6 040	5 209	3 000
Octan glatirameru	Copaxone	3 428	9 079	12 478	16 402	22 122	21 737
	Remurel	-	-	-	-	-	127
Peginterferon beta 1a	Plegridy	-	-	-	-	287	2 429
Fumaran dimetylu	Tecfidera	-	-	-	-	3 314	22 639
Teryflunomid	Aubagio	-	-	-	-	-	164
Alemtuzumab	Lemtrada	-	-	-	-	-	23
Fingolimod	Gilenya	-	1 143	3 394	5 341	7 038	7 431
Natalizumab	Tysabri	-	252	1 784	2 722	3 621	3 969

W analizie wykorzystano również dane historyczne NFZ z okresu 1.2011–06.2012 dotyczące wartości refundacji, które w zestawieniu z wyceną za jednostkę substancji czynnej przeskaldowano na liczbę pełnych rocznych terapii z zastosowaniem poszczególnych leków (Tabela 61, Tabela 62).

Tabela 61.
Wartość refundacji i zużycie leków immunomodulujących w roku 2011 – dane NFZ

Preparat i jednostka wyceny leku	Wycena pkt	Cena punktu [zł]	Koszt za jednostkę [zł]	Wartość refundacji [zł]	Liczba jednostek leku
Interferon beta-1a	amp 22 mcg	12,5	10	125	1 153
	amp 44 mcg	25	10	250	19 423 458
	30 mcg	75	10	750	22 361 200
Interferon beta-1b (betaferon)	300 mcg	20,794	10	207,94	74 913 241
Glatirameri acetat	1 mg	0,5096	10	5,096	10 109 930

Tabela 62.
Wartość refundacji i zużycie leków immunomodulujących w okresie 01–06.2012 – dane NFZ

Preparat	Kod	Jednostka wyceny	Koszt za jednostkę [zł]	Wartość refundacji [zł]	Liczba jednostek leku
Octan glatirameru	5.08.04.0000161	1 mg	5,096	7 321 869	1 436 787
Rebif 22	5.08.04.0000187	amp. a 22 mcg	125	0	
Rebif 44	5.08.04.0000188	amp a 44 mcg	250	21 250	170
Avonex	5.08.04.0000189	30 mcg	750	51 000	68
Interferon beta 1b	5.08.04.0000195	300 mcg	207,94	1 012 668	4 870

Preparat	Kod	Jednostka wyceny	Koszt za jednostkę [zł]	Wartość refundacji [zł]	Liczba jednostek leku
Interferon beta 1b	5.08.04.0000190	300 mcg	207,94	43 111 428	207 326
Rebif	5.08.04.0000337	amp a 44 mcg	250	10 827 346	43 309
Avonex	5.08.04.0000339	30 mcg	750	11 298 875	15 065

A.4. Zużycie preparatów w programie B.29

A.4.1. Główne założenia

Ocena zużycia preparatów w programie B.29 określona została w oparciu o dane NFZ oraz informacje uzyskane od ekspertów. W obliczeniach wykorzystano ponadto parametry przerywania terapii z zastosowaniem poszczególnych leków na podstawie analizy klinicznej [7].

Główną jednostką, której używano w ocenie zużycia preparatów w programie B.29 są pacjentolata, tj. pełne roczne terapie. Liczba pacjentolat może być interpretowana jako średnia liczba pacjentów leczonych w danym roku. Liczba pacjentów ogółem leczonych w danym roku jest zwykle większa niż liczba pacjentolat, ponieważ pacjenci mogą rozpoczynać lub kończyć leczenie w trakcie roku kalendarzowego, jednak to właśnie liczba pacjentolat wskazuje na to, ilu przeciętnie pacjentów leczonych było w dowolnym momencie roku. Z tego powodu, w analizie danych sprzedażowych przeprowadzanej w jednostkach *pacjentolat* wykorzystywane są parametry odnoszące się do *pacjentów* takie jak odsetek osób przerywających leczenie lub rozkład pacjentów pomiędzy poszczególne opcje leczenia.

W pierwszej kolejności określono liczbę pełnych rocznych terapii z zastosowaniem IFNB i GA w latach 2011–2017. Dane z lat poprzednich nie były raportowane przez NFZ w sposób kompletny. W analizie zdecydowano się rozpocząć modelowanie historycznego zużycia leków z podziałem na czas leczenia, w tym w szczególności liczbę pacjentolat dla pacjentów rozpoczynających leczenie w programie B.29 (1. rok terapii), począwszy od roku 2009. Terapie, które rozpoczęte zostały przed rokiem 2009 przypisano upraszczająco do roku 2009. Przed rokiem 2009 do terapii MS kwalifikowały poszczególne oddziały wojewódzkie NFZ, jednak leczenie nie było prowadzone w sposób ciągły – w styczniu 2008 roku zaprzestano kwalifikacji do terapii – ponowne kwalifikacje do leczenia IFNB możliwe były od lipca 2008, ponowne kwalifikacje do GA – od marca 2009 roku [62–64]). Zastosowane rozwiązanie nie ma istotnego znaczenia dla wyników analizy, ponieważ w obliczeniach przyjęto, że dynamika przerywania terapii (która jest kluczowym elementem wyznaczenia liczby pacjentów po niepowodzeniu leczenia w programie B.29) nie jest zależna od czasu leczenia w tym programie.

W 2016 roku zakres dostępnych interwencji został poszerzony o DMF i pegIFNB, natomiast w 2017 roku – o TERI. W 2016 roku refundacją w ramach programu B.29 objęty został również alemtuzumab,

jego wskazanie dotyczy innej niż rozważana populacji (szybko rozwijająca się postać RRMS). W analizie przyjęto upraszczająco, że choć teoretycznie DMF, pegIFNB refundowane były od 07.2016, natomiast TERI – od 05.2017, to faktycznie stosowane są odpowiednio od początku 2017 roku (DMF i pegIFNB) oraz od początku 2018 roku (TERI). Rozwiązanie to zostało uwarunkowane relatywnie niewielką sprzedażą analizowanych substancji w pierwszych miesiącach refundacji (łącznie udział DMF i pegIFNB w zużyciu DMT w ramach B.29 (bez alemtuzumabu) w roku 2016 wyniósł <3%, w oparciu o dane za rok 2017 – udział TERI w DMT stosowanych w ramach B.29 (bez alemtuzumabu) to <0,2%. Jednocześnie wyniki badań ankietowych, w których eksperci wskazywali oczekiwaną pozycję tych leków (a także dane sprzedażowe z 2017 roku dla DMF i pegIFNB) wskazują, że ich rozpowszechnienie powinno osiągnąć relatywnie wysoki poziom. Uproszczenie to ma niewielkie znaczenie dla analizy.

Dodatkowym uzupełniającym założeniem o znikomym znaczeniu dla wyników było przyjęcie, że terapia GA w inicjacji leczenia immunomodulującego dostępna była od 2013 roku. W rzeczywistości od marca 2009 GA dostępny był w inicjacji leczenia immunomodulującego u pacjentów z przeciwwskazaniami do IFNB.

A.4.2. Łączna liczba pacjentoterapii – dane historyczne

Ocena zużycia leków przeprowadzona została w oparciu o kwotę refundacji i ceny jednostkowe dla okresu 01.2011–06.2012 (brak danych o liczbie opakowań dla tego okresu) oraz w oparciu o liczbę opakowań objętych refundacją dla okresu 07.2012–12.2017 (rozdział A.1). Zużycie w latach 2009–2010 oszacowane zostało „wstecz” w ten sposób, by liczba pacjentolat terapii IFNB w roku 2011 była taka, jak faktycznie wynika to z danych o zużyciu leków. Dodatkowe kryteria narzucone na to wsteczne modelowanie polegały na zachowaniu przyjętego odsetka pacjentów przerywających leczenie IFNB lub GA oraz zachowaniu wzrostu zużycia leków immunomodulujących określonego w oparciu o liczby pacjentów leczonych wg opracowania Broła 2016 [65]. Wyznaczoną w ramach tego oszacowania liczbę pacjentolat terapii GA (w tym okresie terapia GA dostępna była wyłącznie po niepowodzeniu terapii IFNB) przeskaldowano proporcjonalnie tak, by wynik dla roku 2011 odpowiadał wartości wynikającej z danych sprzedażowych (Tabela 63).

Tabela 63.
Modelowanie liczby pacjentolat terapii w latach 2009–2011

Czas terapii w programie lekowym	INFB			GA					
				Oszacowanie na podst. dynamiki terapii INFB			Przeskaldowanie do danych sprzedażowych		
	2009	2010	2011	2009	2010	2011	2009	2010	2011
Dostępne dane sprzedażowe									
Łącznie wszyscy pacjenci	-	-	3050	-	-	-	-	-	272
Dopasowana dynamika zużycia									

Czas terapii w programie lekowym	INFB			GA					
				Oszacowanie na podst. dynamiki terapii INFB			Przeskalowanie do danych sprzedażowych		
	2009	2010	2011	2009	2010	2011	2009	2010	2011
1. rok terapii ^a	2668	421	355	0	0	0	0	0	0
2. rok terapii ^b	0	2479	391	0	189	30	0	134	21
3. rok terapii ^b	0	0	2303	0	0	352	0	0	251
Suma	2668	2900	3050			382			272

a) pacjenci rozpoczynający leczenie pierwszym lekiem immunomodulującym (INFB), b) kontynuacja INFB lub GA po niepowodzeniu INFB

W oparciu o dane z lat 2013–2016 (sprzed refundacji DMF, peg-IFNB-1a i TERI) przeprowadzona została prognoza całkowitego zużycia leków immunomodulujących na lata 2017–2020 – przy hipotetycznym założeniu zachowania zakresu interwencji dostępnych przed 07.2016, tj. IFNB, GA oraz NAT i FIN w programie B.46. W prognozie wykorzystano regresję liniową.

Tabela 64.
Pacjentolata terapii – opracowanie w oparciu o dane NFZ

Terapia	Dopasowanie		Dane NFZ							Prognoza		
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
IFNB	2668 ^a	2900 ^a	3 050	3 757	4 650	5 536	6 004	6 540	5 653	-	-	-
GA	0	134 ^a	272	470 ^b	696	957	1 258	1 692	1 677	-	-	-
DMF	0	0	0	0	0	0	0	196	1 590	-	-	-
PegIFNB	0	0	0	0	0	0	0	22	185	-	-	-
TERI									13			
Razem B.29^b	2668	3034	3322	4226	5346	6493	7262	8451	9 118	10 417	11 425	12 433

a) dane dopasowane do wartości 3050 pacjentolat IFNB w 2011 roku oraz dynamiki liczby pacjentów leczonych lekami immunomodulującymi i odsetka pacjentów przerywających terapię IFNB; b) wynik warunkowany dynamiką przerywania terapii IFNB, bezpośrednio w oparciu o dane sprzedażowe GA uzyskano wartość 459, w dalszych obliczeniach przyjęto konserwatywnie wyższą wartość

b) Bez alemtuzumabu (różnica wskazań)

A.4.3. Struktura zużycia leków

W kolejnych krokach obliczeń wskazana liczba pacjentolat terapii podzielona została ze względu na czas terapii – w szczególności określono w ten sposób liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie każdego roku. Wyróżnienie tej właśnie grupy związane jest z próbą uwzględnienia w analizie wpływu włączenia nowych interwencji do programu B.29 w roku 2016 na dynamikę zużycia leków. W obliczeniach przyjęto, że choć dostęp do nowych leków w tym programie spowoduje wydłużenie czasu leczenia w ramach tzw. I rzutu (zgodnie z informacjami uzyskanymi od ekspertów, por. Tabela 70), to nie będzie to wiązało się ze zmniejszeniem dynamiki kwalifikacji do leczenia – co wymagało wyróżnienia w zużyciu frakcji przypadającej na nowo rozpoczęte terapie.

Przerywanie terapii

W celu określenia odsetka pacjentów przerywających leczenie z wykorzystaniem terapii stosowanych w terapii MS przeprowadzono analizę danych dotyczących utraty z badania z dowolnej przyczyny w oparciu o dane z analizy klinicznej [7].

Obliczenia przeprowadzono analogicznie jak w analizie ekonomicznej [10] z tą różnicą, że wykorzystano wyniki metaanalizy sieciowej z wariantu analizy wrażliwości. Rozwiązanie to uwarunkowane było tym, że w obliczeniach przeprowadzonych w ramach analizy wrażliwości uwzględniono wyniki dla większej liczby interwencji. Spośród interwencji, które uwzględnia się w obliczeniach w ramach analizy wpływu na budżet, w wariantcie podstawowym metaanalizy sieciowej dostępne są dane jedynie dla OKR, FIN, IFNB-1a podawanego domięśniowo i IFNB-1a podawanego podskórnym, podczas gdy w wariantcie analizy wrażliwości – również dla IFNB-1b, GA, DMF i TERI.

Identycznie jak w analizie klinicznej roczne prawdopodobieństwo przerywania terapii określono w następujących krokach:

1. Na podstawie badań OPERA I i OPERA II określono prawdopodobieństwo przerywania terapii dla OKR – 88% pacjentów ukończyło 96-tygodniową terapię w badaniu.
2. Skompilowano uzyskane w wyniku analizy metaanalizy sieciowej ilorazy szans (OR, *odds ratio*) z prawdopodobieństwem przerywania terapii dla OKR.
3. Obliczono roczne prawdopodobieństwa przerywania terapii.

Tabela 65.
Prawdopodobieństwo przerywania terapii dla poszczególnych leków – w oparciu o dane z analizy klinicznej [7]

Terapia	OR [CI _{95%}] vs OKR	Odsetek	Udział w IFNB
OKR	-	6,19%	nd
GA	1,033 [0,611; 1,746]	6,38%	nd
FIN	0,987 [0,546; 1,782]	6,12%	nd
DMF	1,129 [0,713; 1,786]	6,78%	nd
TERI	1,266 [0,718; 2,233]	7,65%	nd
i.m. IFNB-1a	1,549 [0,873; 2,750]	9,14%	26%
s.c. IFNB-1a	1,846 [1,304; 2,614]	10,62%	15%
IFNB-1b	0,846 [0,459; 1,560]	5,31%	59%
IFNB-ważone	-	7,09%	-

a) udziały ważne wielkością sprzedaży na podstawie komunikatów DGL – dane dla okresu 01.2013–12.2017

Zwraca uwagę, że przedziały ufności dla współczynnika OR są relatywnie szerokie dla porównywanych interwencji i że wyniki metaanalizy wskazują na to, że odsetki utraty z badania dla poszczególnych terapii i dla OKR nie różnią się istotnie statystycznie (poza s.c. IFNB-1a).

W obliczeniach odstąpiono od prezentowania wyników dla obliczeń przeprowadzonych dla dolnych/górných krawędzi przedziału ufności dla poszczególnych parametrów OR. W przypadku uwzględniania odpowiednio dolnych/górných krawędzi dla pojedynczych interwencji uzyskana liczebność populacji docelowej nie przekracza liczebności wyznaczonej w wariancie minimalnym i maksymalnym obliczeń (por. rozdz. 2.5.3), natomiast skumulowanie wszystkich minimalnych/maksymalnych krańców przedziałów ufności wydaje się skrajnie mało prawdopodobne. Pomimo braku istotności statystycznej dla porównania OKR i pozostałych interwencji (poza s.c. IFNB-1a) w obliczeniach uwzględniono średnie oszacowania współczynników OR. Rozwiązanie to ma charakter konserwatywny, ponieważ uzyskiwane odsetki przerywania terapii pierwszego rzutu są w takiej wersji obliczeń wyższe, a tym samym – większa liczba pacjentów kwalifikuje się do populacji docelowej.

W metaanalizie sieciowej z analizy klinicznej nie uwzględniono badań z NAT i pegIFNB. Dla interwencji tych założono, że prawdopodobieństwo przerywania terapii równe jest odpowiednio – w przypadku NAT: prawdopodobieństwu przerywania terapii dla FIN (w analizie wrażliwości – dla OKR) oraz w przypadku pegIFNB: prawdopodobieństwu przerywania terapii dla IFNB (w analizie wrażliwości: GA).

Pacjenci rozpoczynający leczenie

Dla lat 2009–2016 liczba pacjentolat dla danej interwencji realizowanych w pierwszym roku terapii określana była jako różnica całkowitej liczby pacjentolat terapii z zastosowaniem danego preparatu i liczby pacjentolat wynikających z kontynuacji terapii rozpoczętych w latach ubiegłych (zgodnie z danymi o przerywaniu leczenia zestawionymi powyżej - Tabela 65). Dla lat 2017–2020 wyznaczona najpierw została natomiast łączna liczba pacjentolat przypadających na pierwszy rok terapii, następnie została ona podzielona pomiędzy poszczególne interwencje zgodnie z danymi uzyskanymi od ekspertów (Tabela 67). Modyfikacja sposobu obliczeń związana jest ze zmianą struktury leków wybieranych na początku leczenia w związku z dostępnością nowych interwencji, dla których brak jest historycznych danych sprzedażowych.

Łączna liczba pacjentolat przypadających na pierwszy rok terapii w programie B.29 w okresie 2018–2020 określona została w oparciu o hipotetyczne założenie, że zakres preparatów immunomodulujących będzie taki jak przed 07.2016, tj. że będzie ograniczony do IFNB, GA oraz NAT i FIN, a dynamika zużycia leków będzie odpowiadać prognozie przeprowadzonej w oparciu o dane z okresu 2013–2017 (Tabela 64). Rozwiązanie to uwarunkowane jest oczekiwaniem, że zużycie leków w programie B.29 w latach 2017–2020 będzie wyższe niż wynikałoby to z dynamiki opisującej zużycie historyczne. Eksperti wskazują bowiem, że w sytuacji dostępności DMF i pegIFNB większa niż dotychczas część pacjentów będzie kontynuować leczenie w programie B.29 – po niepowodzeniu terapii 1. lekiem immunomodulującym. Tym samym, prognozowanie całkowitego zużycia w programie B.29 w oparciu o dane z lat poprzednich nie byłoby prawidłowe. Wydaje się, że można jednak oczekiwać, że choć zmieni się dynamika łącznego zużycia leków programie B.29, to dynamika kwalifikacji do tego programu zostanie zachowana. Obliczenia dla teoretycznego scenariusza braku

dostępności DMF i pegIFNB nie służą zatem ocenie zużycia całkowitego (choć ze względów technicznych wyznacza się jego teoretyczny poziom w ramach tych obliczeń – Tabela 64), ale wyróżnieniu frakcji zużycia przypadającej na zużycie w pierwszym roku terapii, na które to zużycie dostępność nowych opcji terapeutycznych nie powinna mieć wpływu.

Analogicznie jak dla horyzontu 2013–2016, liczba pacjentolat przypadających na 1. rok leczenia w latach 2017–2020 wyznaczana była jako różnica całego zużycia i zużycia wynikającego z kontynuacji uprzednio rozpoczętych terapii (w wariancie teoretycznym). Wyniki obliczeń zestawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 66).

Tabela 66.
Prognozowana liczba pacjentolat przypadających na 1. rok leczenia w programie B.29

Parametr	2017	2018	2019	2020
Pacjentolata – 1. rok terapii w programie B.29	1313	1774	1550	1603

Uzyskane wartości rozdzielono następnie pomiędzy poszczególne interwencje – zgodnie z rozkładem określonym w oparciu o dane ekspertów (rok 2016: Tabela 67, lata 2017–2020: Tabela 68). Wyniki przeprowadzonych obliczeń zestawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 69).

Tabela 67.
Częstość i przewidywana częstość stosowania poniższych leków u pacjentów wcześniej nieleczonych w ramach B.29 (analiza badania ankietowego 2016)

Ankieta	Dostępne tylko IFNB i GA		Dostępne IFNB, pegIFNB, GA, DMF			
	IFNB	GA	IFNB	Peg-IFNB-1a	GA	DMF
Ekspert 1	■	■	■	■	■	■
Ekspert 2	■	■	■	■	■	■
Ekspert 3	■	■	■	■	■	■
Ekspert 4	■	■	■	■	■	■
Ekspert 5	■	■	■	■	■	■
Ekspert 6	■	■	■	■	■	■
Średnia	■	■	■	■	■	■

Tabela 68.
Przewidywana częstość stosowania poniższych leków u pacjentów wcześniej nieleczonych w ramach B.29 (analiza badania ankietowego 2017)

Ankieta	Dostępne IFNB, peg-IFNB-1a, GA, DMF, TERI				
	IFNB	Peg-IFNB-1a	GA	DMF	TERI
Ekspert 1	■	■	■	■	■
Ekspert 2	■	■	■	■	■
Ekspert 3	■	■	■	■	■
Ekspert 4	■	■	■	■	■

Ankieta	Dostępne IFNB, peg-IFNB-1a, GA, DMF, TERI				
	IFNB	Peg-IFNB-1a	GA	DMF	TERI
Ekspert 5	■	■	■	■	■
Ekspert 6	■	■	■	■	■
Średnia	■	■	■	■	■

Tabela 69.
Prognoza liczby pacjentolat – 1. rok terapii w programie B.29 z podziałem na dostępne interwencje

Interwencja	2017	2018	2019	2020
IFNB	217	116	116	115
GA	230	369	323	334
DMF	503	606	530	548
peg-IFNB-1a	186	171	150	155
TERI	0	198	173	179

Pacjenci przerywający leczenie

W obliczeniach dotyczących przerywania terapii wykorzystane zostały odsetki pacjentów przerywających leczenie z dowolnego powodu z analizy klinicznej i analizy ekonomicznej. W analizie założono, że odsetki te są stałe w czasie i nie zależą od tego, ile interwencji było uprzednio stosowanych u pacjenta (por. Tabela 65).

Liczbę pacjentolat terapii immunomodulujących przypadających na osoby, które przerwały dotychczasowe leczenie rozdzielano zgodnie z rozkładem wskazanym przez ekspertów:

- wybór terapii stosowanych po niepowodzeniu leczenia inicjującego w latach 2013–2016 określony został przy założeniu, że dostępne opcje obejmują IFNB, GA, NAT i FIN (wartości średnie odpowiedzi ekspertów, Tabela 70) – ze względu na fakt niskiego zużycia DMF i pegIFNB w roku 2016 pominięto je w analizie dla tego roku,
- wybór terapii stosowanych po pierwszym niepowodzeniu leczenia w roku 2017 określony został na podstawie odpowiedzi ekspertów przy założeniu, że dostępne opcje obejmują IFNB, pegIFNB, DMF, NAT i FIN (wartości średnie odpowiedzi ekspertów, Tabela 71), pominięto możliwość stosowania TERI (bardzo niskie zużycie w roku 2017),
- wybór terapii stosowanych po pierwszym niepowodzeniu leczenia w latach 2018–2020 określony został na podstawie odpowiedzi ekspertów przy założeniu, że dostępne opcje obejmują IFNB, pegIFNB, DMF, TERI, NAT i FIN (wartości średnie odpowiedzi ekspertów, Tabela 72).

W analizie uwzględniono ponadto, że terapia II linii do roku 2012 obejmowała wyłącznie GA (GA po niepowodzeniu IFNB).

W przypadku, gdy terapią stosowaną po pierwszym niepowodzeniu była interwencja z puli dostępnej w programie B.29, modelowano dalej przebieg leczenia z uwzględnieniem przerywania terapii, przy czym w przypadku ponownego niepowodzenia wszystkich pacjentów włączano już do programu B.46.

W rzeczywistości, wg informacji uzyskanych od ekspertów pacjenci mogą być leczeni w ramach programu B.29 z zastosowaniem więcej niż 2 kolejnych interwencji, jednak takie rozwiązanie dotyczy relatywnie niewielkiej grupy pacjentów i w analizie zdecydowano się przyjąć upraszczająco, że w ramach leczenia interwencji z grupy „terapii pierwszego rzutu” (tj. preparaty z programu B.29) możliwa jest maksymalnie jedna zmiana leczenia.

Odsetki pacjentów, u których włączane są poszczególne interwencje po niepowodzeniu terapii dostępnych w programie B.29 zestawione zostały w tabelach poniżej (Tabela 70, Tabela 71).

Tabela 70.
Częstość stosowania poniższych leków (jako 1. zmiana po IFN/GA) u pacjentów RRMS – w sytuacji dostępności w ramach B.29 tylko IFNB i GA

Ankieta	Terapia po IFNB			Terapia po GA		
	IFNB	GA	Program B.46	IFNB	GA	Program B.46
Ekspert 1	■	■	■	■	■	■
Ekspert 2	■	■	■	■	■	■
Ekspert 3	■	■	■	■	■	■
Ekspert 4	■	■	■	■	■	■
Ekspert 5	■	■	■	■	■	■
Ekspert 6	■	■	■	■	■	■
Średnia	■	■	■	■	■	■

Tabela 71.
Przewidywana częstość stosowania poniższych leków (jako 1. zmiana po IFN/GA/DMF) u pacjentów z RRMS – w sytuacji dostępności w B.29 IFNB/pegIFNB, GA i DMF – wyniki badania ankietowego 2016

Ankieta	Terapia po IFNB/peg-IFNB-1a				Terapia po GA				Terapia po DMF			
	IFNB/ peg-IFNB-1a	GA	DMF	B.46	IFNB/ peg-IFNB-1a	GA	DMF	B.46	IFNB/ peg-IFNB-1a	GA	DMF	B.46
Ekspert 1	■	■	■	■	■		■	■	■	■		■
Ekspert 2	■	■	■	■	■		■	■	■	■		■
Ekspert 3	■	■	■	■	■		■	■	■	■		■
Ekspert 4	■	■	■	■	■		■	■	■	■		■
Ekspert 5	■	■	■	■	■		■	■	■	■		■
Ekspert 6	■	■	■	■	■		■	■	■	■		■
Średnia	■	■	■	■	■		■	■	■	■		■

Tabela 72.

Przewidywana częstość stosowania poniższych leków (jako 1. zmiana po IFN/GA/DMF/TERI) u pacjentów z RRMS – w sytuacji dostępności w B.29 IFNB/pegIFNB, GA i DMF i TERI – wyniki badania ankietowego 2017 [%]

Ankieta	Terapia po IFNB/pegIFNB					Terapia po GA				
	IFNB/ peg-IFNB- 1a	GA	DMF	TERI	B.46	IFNB	peg- IFNB-1a	DMF	TERI	B.46
Ekspert 1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ekspert 2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ekspert 3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ekspert 4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ekspert 5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ekspert 6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Średnia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Ankieta	Terapia po DMF					Terapia po TERI				
	IFNB	peg- IFNB-1a	GA	TERI	B.46	IFNB	peg- IFNB-1a	GA	DMF	pegIFNB
Ekspert 1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ekspert 2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ekspert 3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ekspert 4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ekspert 5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ekspert 6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Średnia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Łączna liczba pacjentów rozpoczynających leczenie po niepowodzeniu pierwszej zastosowanej interwencji z podziałem na poszczególne terapie zestawiona została w tabeli poniżej (Tabela 73).

Tabela 73.

Pacjentolata terapii – rozpoczęcie leczenia po niepowodzeniu terapii inicjującej – prognoza zużycia na lata 2017–2019

Preparat	2017	2018	2019	2020
IFNB	5	10	17	23
GA	62	83	90	95
DMF	192	249	264	277
PegIFNB	19	10	15	19
TERI	0	76	86	94
Razem program B.29	278	427	472	508
Program B.46	294	220	270	316

Podsumowanie

Zestawienie danych o liczbie pacjentów ogółem leczonych w ramach programu B.29 z zastosowaniem poszczególnych preparatów zamieszczone zostało w tabeli poniżej (Tabela 74). W analizie pominięto alemtuzumab, który stosowany jest w populacji RES.

Tabela 74.
Pacjentolata terapii w programie B.29 – dane i prognoza zużycia na lata 2017–2020

Preparat	2017	2018	2019	2020
IFNB	6476	6455	6389	6346
GA	1876	2208	2480	2752
DMF	695	1500	2193	2869
PegIFNB	205	372	510	650
TERI	0	205	372	510
Razem B.29	9252	10 534	11 571	12 617

A.5. Włączanie pacjentów do programu B.46 – niepowodzenie leczenia w programie B.29

Analiza liczebności populacji pacjentów włączanych do programu B.46 przeprowadzona została w oparciu o dane dotyczące przebiegu terapii w programie B.29, w szczególności:

- liczebność populacji/ wielkość zużycia przypadającego na leczenie ogółem oraz przypadającego na rozpoczęcie terapii z zastosowaniem danej interwencji w programie B.29 – w ramach pierwszej linii leczenia lub po niepowodzeniu początkowo zastosowanej terapii – parametry określone z wykorzystaniem historycznych danych sprzedażowe za lata 2011–2016 i opartej na ich prognozie zużycia na lata 2017–2020,
- odsetki pacjentów przerywających leczenie z zastosowaniem poszczególnych leków – parametry określone w oparciu o dane z analizy klinicznej [7],
- odsetki pacjentów kierowanych do programu B.46 po niepowodzeniu terapii dostępnych w programie B.29 – wartości określone w oparciu o informacje uzyskane od ekspertów.

Wszystkie powyższe elementy opisane zostały szczegółowo w rozdziale A.4. Wynikiem przeprowadzonej analizy zużycia leków w programie B.29 jest prognoza średniej liczby pacjentów w pierwszym roku leczenia w programie B.46 (dotyczy wyłącznie pacjentów po niepowodzeniu terapii w programie B.29). Uzyskane wartości zestawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 75).

Należy zwrócić uwagę, że wyznaczone wartości dotyczą wyłącznie pacjentów po niepowodzeniu terapii w programie B.29 W programie B.46 poza populacją po niepowodzeniu leczenia preparatami I

rzutu (aktywność choroby pomimo stosowania leków z programu B.29) leczeni są również pacjenci z populacji z szybko rozwijającą się postacią MS, jednak grupa ta nie jest elementem niniejszej analizy.

Tabela 75.
Liczba pacjentoterapii – pacjenci po niepowodzeniu leczenia w programie B.29 włączani do programu B.46

Poprzednia terapia	2017	2018	2019	2020
IFNB	217	116	116	115
GA	77	67	74	81
PegIFNB	0	5	8	11
DMF	0	32	67	99
TERI	0	0	5	10
Razem	294	220	270	316

A.6. Wyniki ankiet

Tabela 76.
Wyniki ankiet – rozpowszechnienie postaci MS (2016)

Ekspert	Liczba pacjentów z MS leczonych w poszczególnych ośrodkach	W tym pacjenci z		
		RRMS	SPMS	PPMS
Ekspert 1	■	■	■	■
Ekspert 2	■	■	■	■
Ekspert 3	■	■	■	■
Ekspert 4	■	■	■	■
Ekspert 5	■	■	■	■
Ekspert 6	■	■	■	■

Tabela 77.
Wyniki ankiet – odsetek chorych z niesprawnością 3–6,5 pkt w skali EDSS wśród pacjentów z PPMS

Ekspert	Odsetek
Ekspert 1	■
Ekspert 2	■
Ekspert 3	■
Ekspert 4	■
Ekspert 5	■
Ekspert 6	■

Tabela 78.
Wyniki ankiet – odsetek pacjentów z aktywną chorobą wśród pacjentów z PPMS z EDSS w zakresie 3–6,5

Ekspert	Odsetek
Ekspert 1	■
Ekspert 2	■
Ekspert 3	■
Ekspert 4	■
Ekspert 5	■
Ekspert 6	■

Tabela 79.
Wyniki ankiet – częstość i przewidywana częstość stosowania poniższych leków u pacjentów wcześniej nieleczonych w ramach B.29 (badanie ankietowe 2016)

Ankieta	Dostępne tylko IFNB i GA		Dostępne IFNB, pegIFNB, GA, DMF			
	IFNB	GA	IFNB	Peg-IFNB-1a	GA	DMF
Ekspert 1	■	■	■	■	■	■
Ekspert 2	■	■	■	■	■	■
Ekspert 3	■	■	■	■	■	■
Ekspert 4	■	■	■	■	■	■
Ekspert 5	■	■	■	■	■	■
Ekspert 6	■	■	■	■	■	■

Tabela 80.
Wyniki ankiet – przewidywana częstość stosowania poniższych leków u pacjentów wcześniej nieleczonych w ramach B.29 (badanie ankietowe 2017)

Ankieta	Dostępne IFNB, peg-IFNB-1a, GA, DMF, TERI				
	IFNB	Peg-IFNB-1a	GA	DMF	TERI
Ekspert 1	■	■	■	■	■
Ekspert 2	■	■	■	■	■
Ekspert 3	■	■	■	■	■
Ekspert 4	■	■	■	■	■
Ekspert 5	■	■	■	■	■
Ekspert 6	■	■	■	■	■

Tabela 81.
Wyniki ankiet – częstość stosowania poniższych leków (jako 1. zmiana po IFN/GA) u pacjentów z RRMS – w sytuacji dostępności w ramach B.29 tylko IFNB i GA

Ankieta	Terapia po IFNB			Terapia po GA		
	IFNB	GA	Program B.46	IFNB	GA	Program B.46
Ekspert 1	■	■	■	■	■	■

Ankieta	Terapia po IFNB			Terapia po GA		
	IFNB	GA	Program B.46	IFNB	GA	Program B.46
Ekspert 2	■	■	■	■	■	■
Ekspert 3	■	■	■	■	■	■
Ekspert 4	■	■	■	■	■	■
Ekspert 5	■	■	■	■	■	■
Ekspert 6	■	■	■	■	■	■

Tabela 82.

Wyniki ankiet – przewidywana częstość stosowania poniższych leków (jako 1. zmiana po IFN/GA/DMF) u pacjentów z RRMS – w sytuacji dostępności w B.29 IFNB/pegIFNB, GA i DMF (badanie ankietowe 2016)

Ankieta	Terapia po IFNB/peg-IFNB-1a				Terapia po GA				Terapia po DMF			
	IFNB/ peg-IFNB-1a	GA	DMF	B.46	IFNB/ peg-IFNB-1a	GA	DMF	B.46	IFNB/ peg-IFNB-1a	GA	DMF	B.46
Ekspert 1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ekspert 2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ekspert 3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ekspert 4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ekspert 5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ekspert 6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 83.

Wyniki ankiet – przewidywana częstość stosowania poniższych leków (jako 1. zmiana po IFN/GA/DMF/TERI) u pacjentów z RRMS – w sytuacji dostępności w B.29 IFNB/pegIFNB, GA i DMF i TERI (badanie ankietowe 2017) [%]

Ankieta	Terapia po IFNB/pegIFNB					Terapia po GA				
	IFNB/ peg-IFNB-1a	GA	DMF	TERI	B.46	IFNB	peg-IFNB-1a	DMF	TERI	B.46
Ekspert 1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ekspert 2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ekspert 3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ekspert 4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ekspert 5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ekspert 6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Ankieta	Terapia po DMF					Terapia po TERI				
	IFNB	peg-IFNB-1a	GA	TERI	B.46	IFNB	peg-IFNB-1a	GA	DMF	pegIFNB
Ekspert 1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ekspert 2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ekspert 3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ekspert 4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ekspert 5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ekspert 6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 84.

Wyniki ankiet – prognozowane rozpowszechnienie terapii u pacjentów z populacji docelowej rozpoczynających leczenie

Opinie	NAT	FIN	OKR
Ekspert 1	■	■	■
Ekspert 2	■	■	■
Ekspert 3	■	■	■
Ekspert 4	■	■	■
Ekspert 5	■	■	■
Ekspert 6	■	■	■