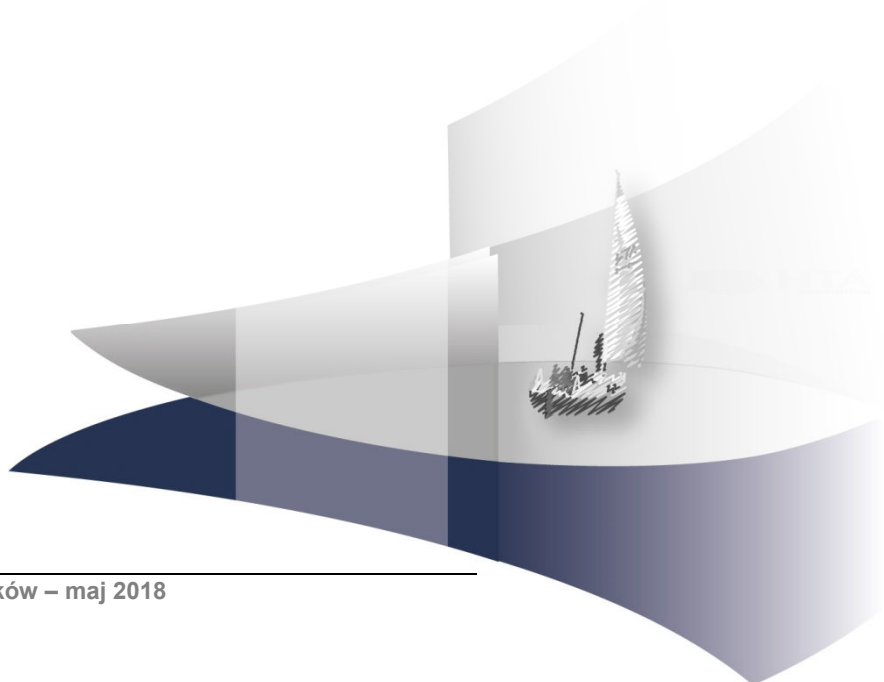


## **ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET**

### **OCREVUS® W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PIERWOTNIE POSTĘPUJĄCĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO**

Wersja 1.0



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

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

Projekt zakończono: 24 maja 2018

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED] analiza danych, opracowanie dokumentu tekstowego, opracowanie arkusza kalkulacyjnego

[REDACTED] analiza danych, opracowanie dokumentu tekstowego

[REDACTED] metodyka, analiza danych

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:

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

### **Roche sp. z o.o.**

ul. Domaniewska 39 B  
02-672 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]



2.9. Analiza wrażliwości .....	40
<b>3. WYNIKI .....</b>	<b>42</b>
3.1. Populacja docelowa .....	42
3.1.1. Scenariusz istniejący.....	42
3.1.2. Scenariusz nowy .....	42
3.2. Scenariusz istniejący.....	43
3.2.1. Wydatki płatnika publicznego.....	43
3.2.2. Wydatki płatnika publicznego i pacjentów .....	43
3.2.3. Perspektywa społeczna .....	44
3.3. Scenariusz nowy .....	44
3.3.1. Wydatki płatnika publicznego.....	44
3.3.2. Wydatki płatnika publicznego i pacjentów .....	46
3.3.3. Perspektywa społeczna .....	47
3.4. Wydatki inkrementalne.....	48
3.4.1. Wydatki płatnika publicznego.....	48
3.4.2. Wydatki płatnika publicznego i pacjentów .....	49
3.4.3. Perspektywa społeczna .....	50
3.5. Wyniki dla subpopulacji pacjentów w wieku ≤ 50 lat.....	51
3.5.1. Populacja docelowa .....	51
3.5.2. Scenariusz istniejący.....	51
3.5.3. Scenariusz nowy .....	52
3.5.4. Wydatki inkrementalne.....	53
3.6. Analiza wrażliwości .....	55
3.6.1. Scenariusze analizy wrażliwości .....	55
3.6.2. Wyniki analizy wrażliwości .....	56
3.6.3. Wnioski .....	58
<b>4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....</b>	<b>60</b>
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	60
4.2. Aspekty etyczne i społeczne .....	60
<b>5. PODSUMOWANIE .....</b>	<b>62</b>
<b>6. OGRANICZENIA.....</b>	<b>64</b>
<b>7. Dyskusja .....</b>	<b>65</b>
<b>8. Bibliografia .....</b>	<b>67</b>
<b>9. Spis tabel .....</b>	<b>72</b>

<b>10. ZGODNOŚĆ OPRACOWANIA Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI .....</b>	<b>75</b>
<b>ANEKS A.....</b>	<b>77</b>
A.1. Epidemiologia MS .....	77
A.1.1. Chorobowość .....	77
A.1.2. Zapadalność .....	80
A.1.3. Rozpowszechnienie postaci MS .....	81
A.1.4. Częstość występowania aktywnej choroby w populacji pacjentów z PMMS .....	86

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AWA</b>	Analiza weryfikacyjna Agencji (Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji)
<b>BIA</b>	Analiza wpływu na budżet ( <i>Budget Impact Analysis</i> )
<b>BSC</b>	Najlepsza dostępna terapia objawowa ( <i>Best Supportive Care</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>DMT</b>	Leki modyfikujące przebieg choroby ( <i>Disease-Modifying Therapies</i> )
<b>EDSS</b>	Rozszerzona skala niewydolności ruchowej ( <i>Expanded Disability Status Scale</i> )
<b>GBL</b>	Główna Biblioteka Lekarska
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>OKR</b>	Okrelizumab
<b>PPMS</b>	Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego ( <i>Primary Progressive Multiple Sclerosis</i> )
<b>PrL</b>	Program lekowy
<b>RejSM</b>	Rejestr Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym
<b>[REDACTED]</b>	[REDACTED]
<b>RRMS</b>	Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego ( <i>Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis</i> )
<b>MS</b>	Stwardnienie rozsiane ( <i>Multiple Sclerosis</i> )
<b>SPMS</b>	Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego ( <i>Secondary Progressive Multiple Sclerosis</i> )

## STRESZCZENIE

### ■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych okrelizumabu (Ocrevus®) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (PPMS, *Primary Progressive Multiple Sclerosis*) z niesprawnością ocenioną na 3 do 6,5 pkt w skali EDSS, czasem trwania od pierwszych objawów choroby nie dłuższym niż 15 lat oraz obecnością cech radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej.

### ■ Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów oraz 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 pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (z rozpoznaniem opartym na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonald), z niesprawnością ocenioną na 3 do 6,5 pkt w skali EDSS, czasem trwania od pierwszych objawów choroby nie dłuższym niż 15 lat oraz obecnością cech radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej.

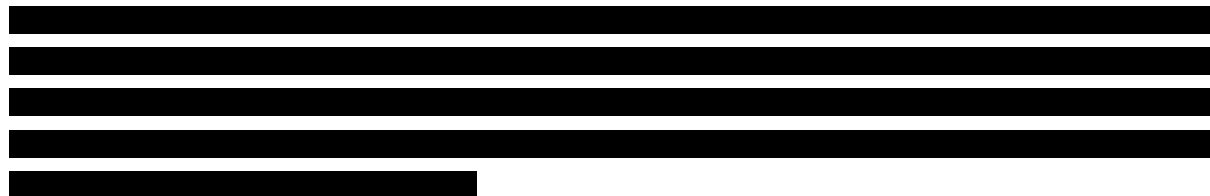
Liczebność populacji docelowej wyznaczono w oparciu o opublikowane dane epidemiologiczne oraz opinie eksperckie przedstawione w ramach przeprowadzonego badania ankietowego. Liczbę chorych oszacowano na podstawie wskaźników chorobowości i zapadalności na MS, częstości występowania PPMS w populacji chorych z MS w Polsce oraz odsetków pacjentów z niesprawnością w stopniu 3–6,5 pkt w skali EDSS i aktywną chorobą określonych przez ekspertów klinicznych.

Nie odnaleziono danych, które pozwoliłyby na ocenę rozpowszechnienia okrelizumabu w populacji PPMS. W związku z tym przeprowadzono prognozę rozpowszechnienia preparatu Ocrevus® w oparciu o dane o wykorzystaniu innych leków stosowanych w MS. W tym celu zestawiono ze sobą liczebność populacji stosującej terapię immunomodulującą (na podst. prognozy danych NFZ) z liczebnością populacji docelowej dla takich terapii. Podejście takie jest konserwatywne z uwagi na fakt, że przyjmuje się w nim, że skala zastosowania OKR już w pierwszym okresie refundacji osiągnie poziom rozpowszechnienia terapii immunomodulujących w RRMS, który uzyskany został po wielu latach ich finansowania ze środków publicznych.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania terapii,
- koszty niesprawności,
- koszty leczenia działań niepożądanych.

W scenariuszu istniejącym założono utrzymanie obecnego statusu refundacyjnego, co oznacza brak finansowania OKR w leczeniu PPMS oraz 100% rozpowszechnienie BSC w populacji docelowej. W scenariuszu nowym założono, że w latach 2019–2020 odpowiednio 20,7% oraz 24,8% pacjentów będzie leczonych z zastosowaniem OKR. Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym.


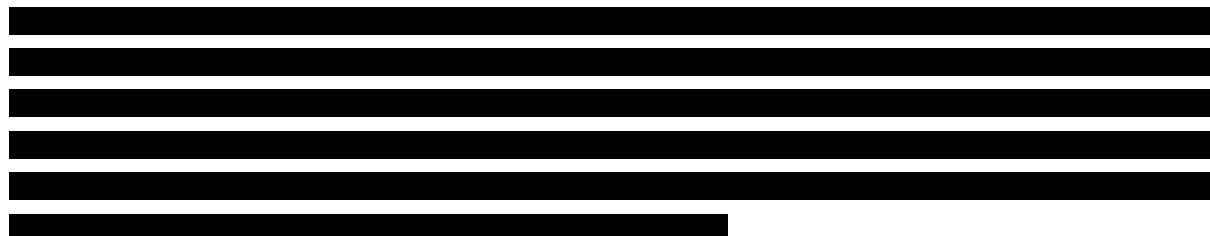


## ■ Wyniki

### *Populacja*

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu istniejącym i nowym wynosi ■■■ osób w pierwszym roku analizy i wzrasta do ■■■ osób w drugim roku. W scenariuszu istniejącym u żadnego z pacjentów nie stosuje się produktu Ocrevus®. W scenariuszu nowym prognozowana średnia liczba pacjentów z populacji docelowej otrzymujących okrelizumab wynosi ■■■ pacjentów w pierwszym roku oraz ■■■ osób w drugim roku analizy.

### *Wydatki inkrementalne*



### *Scenariusz istniejący*

W przypadku utrzymania obecnego statusu refundacyjnego technologii medycznych, prognozowane całkowite wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej wynoszą 12,58 mln zł w 2019 roku i wzrastają do 13,34 mln zł w 2020 roku. Prognozowane całkowite wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej wynoszą 13,59 mln zł w 2019 roku i wzrastają do 14,42 mln zł w 2020 roku, zaś wydatki te oszacowane z perspektywy społecznej wynoszą 53,20 mln zł oraz 56,45 mln zł odpowiednio w 2019 oraz 2020 roku.



### Scenariusz nowy

[REDACTED]

[REDACTED]

### Subpopulacja pacjentów w wieku $\leq 50$ lat

Prognozowana liczba pacjentów z subpopulacji pacjentów w wieku  $\leq 50$  lat w scenariuszu istniejącym i nowym wynosi [REDACTED] osób w pierwszym roku analizy i wzrasta do [REDACTED] osób w średnio w drugim roku. W scenariuszu istniejącym u żadnego z pacjentów nie stosuje się produktu Ocrevus®. W scenariuszu nowym prognozowana średnia liczba pacjentów z subpopulacji pacjentów w wieku  $\leq 50$  lat otrzymujących okrelizumab wynosi [REDACTED] pacjentów w pierwszym roku oraz [REDACTED] osób w drugim roku.

[REDACTED]

[REDACTED]

### Wnioski końcowe

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania okrelizumabu ze środków publicznych spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego na leczenie w populacji docelowej. Obecnie w Polsce w terapii pacjentów z PPMS nie jest refundowany żaden preparat z grupy leków immunomodulujących, zatem uwzględnienie w scenariuszu nowym kosztów związanych z terapią OKR w populacji docelowej w oczywisty sposób implikuje wzrost wydatków płatnika publicznego. Jednocześnie w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej okrelizumab będzie jedyną skuteczną opcją terapeutyczną dla pacjentów z populacji docelowej.

[Redacted content]

# 1. WPROWADZENIE

## 1.1. Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest prognoza wydatków płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) związanych z finansowaniem okrelizumabu (preparat Ocrevus®) w terapii dorosłych pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (z rozpoznaniem opartym na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonald), z niesprawnością ocenioną na 3 do 6,5 pkt w skali EDSS, czasem trwania od pierwszych objawów choroby nie dłuższym niż 15 lat oraz obecnością cech radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej.

Poza perspektywą płatnika publicznego w analizie uwzględniono również perspektywę wspólną płatnika publicznego i pacjentów oraz perspektywę społeczną.

## 1.2. Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane (MS, ang. *multiple sclerosis*) jest przewlekłym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o charakterze postępującym i/lub nawrotowym. Następstwem zachodzących w OUN zmian chorobowych jest deficyt neurologiczny o różnym stopniu nasilenia i stałej lub skokowej progresji prowadzącej w wielu przypadkach do inwalidztwa.

Chorobowość MS w Polsce wyznaczona na podstawie polskich publikacji raportujących dane epidemiologiczne dotyczące MS wynosi ok. 100–120/100 000 osób, przy czym roczna zapadalność może sięgać nawet 9,4/100 000 osób. Odsetek pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego sięga ok. 70%, pacjenci z postacią wtórnie postępującą wywodzącą się z RRMS stanowią ok. 20%, zaś chorzy z pierwotnie postępującym przebiegiem choroby to ok. 10% wszystkich chorych na MS. Szczegóły dotyczące epidemiologii MS przedstawiono w aneksie (rozdz. A.1).

Etiopatogeneza MS nie jest do końca poznana, aczkolwiek wiadomo, iż podstawowym procesem patologicznym jest demielinizacja neuronów. Proces ten zachodzi w obrębie mózgu i rdzenia kręgowego i polega na uszkodzeniu otoczki mielinowej aksonów, co wiąże się z obecnością ogniskowego nacieczenia zapalnego, czyli tak zwanej plaki demielinizacyjnej. Zmiany patologiczne nasilone są głównie w istocie białej okołokomorowej, w pniu mózgu, mózdzku, w rdzeniu oraz w nerwie wzrokowym [1].

W klasyfikacji MS aktualnie wyróżnia się trzy postacie choroby odnoszące się do różnic w jej przebiegu: postać pierwotnie postępującą (PPMS, ang. *primary progressive MS*), rzutowo-remisyjną (RRMS, ang. *relapsing-remitting MS*) oraz wtórnie postępującą (SPMS, ang. *secondary progressive MS*). W starszych klasyfikacjach wymieniano jeszcze postać postępująco-nawrotową (PRMS, ang.

*progressive relapsing MS*), w której narastanie niesprawności obserwowane jest od początku choroby, przebiegającej z nawrotami - zgodnie z najnowszą klasyfikacją ten rodzaj choroby zaliczono do postaci PPMS [1].

Postać pierwotnie postępująca (PPMS) cechuje stopniowe nasilanie objawów, zazwyczaj bez wyraźnych rzutów i okresów remisji. Na skutek powolnego kumulowania się uszkodzeń układu nerwowego następuje narastanie niesprawności. U chorych z PPMS niesprawność narasta szybciej niż u osób z rzutowymi postaciami choroby. Objawy neurologiczne dotyczą głównie rdzenia kręgowego (80%), pnia mózgu oraz mózdzku (15%). Objawy neurologiczne związane z rdzeniem to najczęściej: narastające niedowłady kończyn dolnych (z często towarzyszącą sztywnością, osłabieniem, nieporadnością, męczliwością i powłóceniem nogami), zaburzenia w oddawaniu moczu, zaburzenia erekcji, zaparcia lub nietrzymanie kału. Nieco rzadziej obserwowane są objawy czuciowe (mrowienie, drętwienie, nieprawidłowe odbieranie bodźców). Najczęstszym objawem wskazującym na zajęcie mózdzku jest ataksja, natomiast zajęciu mózdzku lub pnia mózgu towarzyszy często spastyczność kończyn dolnych. Pierwotnie postępujące MS rozpoczyna się w starszym wieku, pierwsze objawy choroby występują średnio 10 lat później niż RRMS. W odróżnieniu od pozostałych typów klinicznych obserwuje się prawie jednakową częstość występowania PPMS u mężczyzn i kobiet [1].

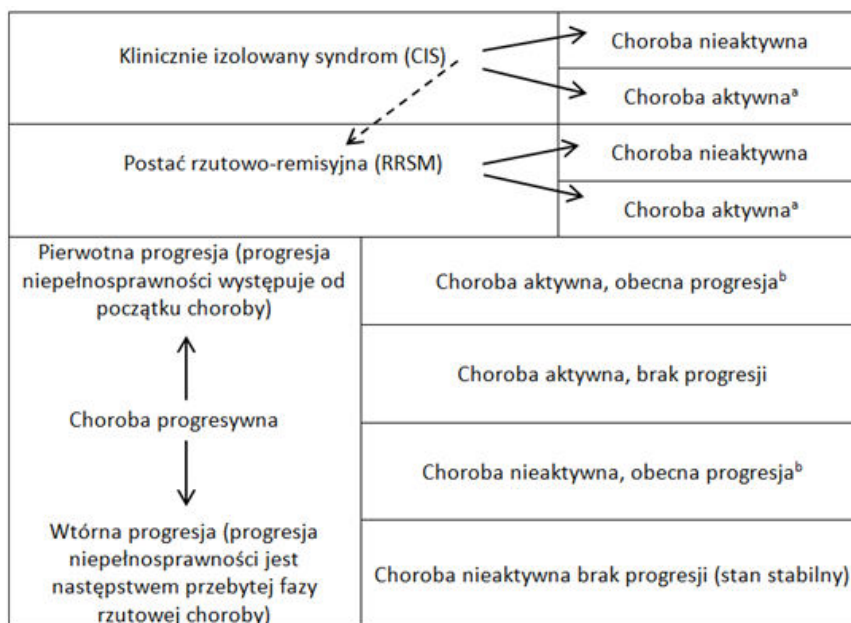
W przebiegu MS można sklasyfikować chorobę w zależności od jej stanu aktywności [1]:

- **postać aktywna MS** charakteryzuje się występowaniem rzutów, ostrych lub podostrych epizodów cechujących się pojawieniem nowych dysfunkcji neurologicznych (lub pogłębieniem się obecnych), rozdzielonych okresami poprawy. Nie występuje gorączka lub infekcja. W przypadku choroby postępującej wyznacznikiem formy aktywnej jest pojawienie się nowych zmian gadolinozależnych (Gd+) w sekwencji T1 lub jednoznaczne powiększenie istniejących zmian lub pojawienie się nowych zmian w sekwencji T2;
- **postać nieaktywna MS** występuje, gdy powyższe kryteria nie są spełnione.

Dodatkowo można wyróżnić 2 stany chorobowe zależne od występującej progresji choroby [1]:

- **postać progresywna** charakteryzuje się udokumentowanym stałym wzrostem dysfunkcji neurologicznych i niesprawności, bez występowania widocznych okresów poprawy. (przy czym mogą pojawiać się okresy stabilizacji choroby). Kryteria potwierdzenia formy progresywnej za pomocą MRI nie zostały dotychczas ustalone, ale rozważa się uwzględnienie parametrów takich jak wzrost ilości i objętości zmian T1, utrata objętości mózgu i zmiany w pomiarach z zastosowaniem transferu magnetyzacji.
- Za **postać nieprogresywną** można uznać postać choroby, w przypadku której powyższe kryteria nie są spełnione. (Rysunek 1)

**Rysunek 1.**  
**Klasyfikacja MS wg aktywności i progresji choroby**



a) Aktywność - kliniczna obecność rzutów choroby i/lub potwierdzone zmiany Gd+ lub nowe/powiększone zmiany T2  
 b) Progresja mierzona poprzez kliniczną ocenę niepełnosprawności przynajmniej raz do roku

### 1.3. Stan aktualny

Aktualnie w Polsce refundacja leków stosowanych w terapii MS odbywa się na zasadach określonych w ramach dwóch programów lekowych w brzmieniu określonym w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 [2]. Do leków uwzględnionych w programach należą:

- program B.29 Leczenie stwardnienia rozsianego [3]: interferony beta (IFNB), octan glatirameru (GA), fumaran dimetylu (FD), peginterferon beta (PegIFNB), teryflunomid (TER), alemtuzumab (ALM);
- program B.46 Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego [4]: natalizumab (NAT), fingolimod (FNG).

Obecnie w terapii PPMS nie jest refundowany żaden preparat z grupy leków immunomodulujących.

#### 1.3.1. Liczebność populacji docelowej

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w 2018 roku przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie BIA do prognozy liczebności populacji docelowej na lata 2019–2020. Oszacowana liczebność populacji docelowej wynosi █████ os. Szczegółowe założenia i obliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej zaprezentowano w rozdziale 2.5.

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

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na pacjentów spełniających kryteria włączenia do populacji docelowej dla roku 2018 wyznaczone zostały 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), a same oszacowane wydatki są identyczne z prognozowanymi wydatkami na rok 2019 w scenariuszu istniejącym.

Zgodnie z przeprowadzonymi obliczeniami, roczne koszty związane z terapią pacjentów z populacji docelowej to 12,58 mln zł.

**Tabela 1.**  
**Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2018 roku**

Kategoria wydatków	Wydatki
Okrelizumab	0,00 mln zł
Najlepsza terapia podtrzymująca	0,00 mln zł
Monitorowanie terapii w ramach PrL*	0,00 mln zł
Podanie leków	0,00 mln zł
Koszty stanów zdrowia	12,58 mln zł
Koszty leczenia działań niepożądanych	0,00 mln zł
<b>Razem</b>	<b>12,58 mln zł</b>

\*PrL – Program Lekowy

## 1.4. Interwencja oceniana

**Grupa farmakoterapeutyczna:** grupa selektywnych leków immunosupresyjnych, kod ATC: L04AA36.

**Mechanizm działania:** Okrelizumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, skierowanym przeciwko limfocytom B posiadającym ekspresję antygenu CD20. Dokładny mechanizm działania okrelizumabu w terapii MS jest nieznan, aczkolwiek podejrzewa się, że wiąże się on z antygenem C20, obecnym na powierzchni limfocytów pre-B i dojrzałych limfocytów B. Dochodzi dzięki temu do fagocytozy komórkowej zależnej od przeciwciał, cytotoksyczności zależnej od przeciwciał, cytotoksyczności zależnej od układu dopełniacza i apoptozy [5].

**Wskazania do stosowania:** preparat leczniczy Ocrevus® jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMS z chorobą aktywną, definiowaną na podstawie cech klinicznych lub radiologicznych, a także u pacjentów z wczesną PPMS ocenianą na podstawie czasu trwania choroby i poziomu niesprawności, a także cech radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej [5].

**Przeciwwskazania:** preparat Ocrevus® jest przeciwwskazany u pacjentów z:

- nadwrażliwością na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą,
- trwającym aktualnie czynnym zakażeniem,
- ciężkim osłabieniem odporności,
- aktywnymi, znanymi nowotworami złośliwymi [5].

**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 [5].

**Status rejestracyjny:** Produkt leczniczy Ocrevus® został dopuszczony do stosowania na terytorium Unii Europejskiej w dniu 08.01.2018.

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

**Wytwórca:** Roche Pharma AG

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

## 1.5. Projekt programu lekowego

Zgodnie z uzgodnioną treścią projektu programu lekowego dla wnioskowanej terapii [6], kwalifikowani do niego są pacjenci z rozpoznaniem pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35), którzy spełniają łącznie poniższe kryteria:

- wiek  $\geq 18$  lat,
- diagnoza PPMS oparta na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonald,
- stopień niesprawności: EDSS 3 do 6,5 pkt.,
- czas trwania od pierwszych objawów postaci pierwotnie postępującej stwardnienia rozsianego:
  - mniej niż 10 lat u pacjentów z wynikiem EDSS w chwili kwalifikacji  $\leq 5,0$  lub
  - mniej niż 15 lat u pacjentów z wynikiem EDSS w chwili kwalifikacji  $>5,0$ .
- potwierdzona aktywność zapalna w MRI: przynajmniej 1 ognisko wzmacniające się po Gd lub przynajmniej 1 nowe lub większe ognisko T2 (w stosunku do ostatnio wykonanego badania OUN)
- w przypadku kobiet w wieku rozrodczym stosowanie antykoncepcji.

Ponadto do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, są kwalifikowani również pacjenci, którzy wcześniej rozpoczęli leczenie okrelizumabem zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), co znajduje odzwierciedlenie w dokumentacji medycznej, którzy nie podlegają kryteriom uniemożliwiającym włączenie do PrL.

### Czas trwania terapii

Ocenę skuteczności leczenia przeprowadza się po każdym pełnym 12 mies. terapii. Za brak skuteczności OKR, uzasadniający zmianę lub przerwanie leczenia, przyjmuje się wystąpienie jednego z poniższych:

- wystąpienie nieskuteczności leczenia definiowanej jako pogorszenie w skali EDSS o co najmniej 2 pkt w ciągu 12 miesięcy,
- EDSS  $>8$  pkt.

### Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu

- nadwrażliwość na OKR lub którąkolwiek substancję pomocniczą,
- ciężkie obniżenia odporności,
- trwające czynne zakażenie,
- aktywny nowotwór złośliwy,
- inne przeciwwskazania wymienione w ChPL.

### Kryteria zakończenia udziału w programie

- nietolerancja OKR,
- czynne zakażenie do czasu ustąpienia,



- stan ciężkiego osłabienia odporności,
- nowotwór złośliwy,
- ciąża (z wyjątkiem sytuacji, gdy potencjalne korzyści dla matki przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu),
- brak skuteczności leczenia.

## 1.6. Kwalifikacja do grupy limitowej

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

- 1160.0 – aletuzumab,
- 1145.0 – fumaran dimetylu,
- 1061.0 – octan glatirameru,
- 1024.41, 1024.43 – interferon beta-1a,
- 1024.5 – interferon beta-1b,
- 1074.3 – peginterferon beta-1a,
- 1159.0 – teryflunomid,
- 1116.0 – natalizumab,
- 1105.0 – fingolimod [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 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 klinicznej [7] wykazano, że stosowanie OKR daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu z BSC, w związku z tym spełnione są kryteria wymienione w art. 15 ust. 2 pkt 1 ustawy zezwalające na utworzenie nowej grupy limitowej.

W analizie założono zatem utworzenie nowej odrębnej grupy limitowej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

### 2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla OKR w leczeniu pierwotnie postępującej postaci MS. Na podstawie odnalezionych źródeł danych oszacowano liczebność populacji docelowej.
2. Określono rozpowszechnienie OKR w populacji docelowej na podstawie danych o rozpowszechnieniu terapii immunomodulujących w leczeniu RRMS i wyznaczono liczebność populacji leczonej z zastosowaniem OKR w horyzoncie 2019–2020.
3. W oparciu o jednostkowe koszty OKR i zużycie leku określono koszty związane z prowadzeniem leczenia w scenariuszu nowym i istniejącym.
4. Wykorzystując jednostkowe koszty monitorowania leczenia i podania leku, koszty związane z niesprawnością i koszty leczenia zdarzeń niepożądanych określono pozostałe wydatki płatnika publicznego oraz pacjentów w całym horyzoncie czasowym w obydwóch scenariuszach.
5. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem nowym, a scenariuszem istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności, w przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe.
6. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzuje się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (A, B,...). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, 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 oraz z wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Ze względu na zakładany sposób finansowania OKR nie dochodzi do współpłacenia pacjentów za tę terapię. Jedynie koszty leczenia niesprawności obciążają zarówno płatnika publicznego, jak i pacjentów.

Dodatkowo zgodnie z przeprowadzoną analizą ekonomiczną [8], jako, że MS generuje znaczące koszty pośrednie, w niniejszej analizie zdecydowano się przeprowadzić obliczenia uwzględniające w wynikach analizy BIA perspektywę społeczną.

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 [9]. 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 okrelizumab będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego począwszy od 1 stycznia 2019 roku.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [9] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres co najmniej 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [10], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata. W analizie przyjęto, że poziom rozpowszechnienia leku w populacji docelowej w ciągu pierwszych 2 lat refundacji będzie wynosił odpowiednio 20,7% oraz 24,8%. Biorąc pod uwagę dynamikę zastosowania leków immunomodulujących w populacji pacjentów z RRMS (na podstawie której przeprowadzono obliczenia dotyczące rozpowszechnienia OKR – patrz rozdz. 2.6) można domniemywać, że docelowy poziom rozpowszechnienia OKR w populacji docelowej osiągnięty zostanie po kilkunastu latach refundacji. Dynamicznie zmieniająca się sytuacja rynku świadczeń zdrowotnych powoduje, że oszacowania przeprowadzone w tak długim horyzoncie czasowym cechowałyby się niską wiarygodnością. W związku z powyższym 2-letni horyzont czasowy analizy można uznać za uzasadniony.

## 2.5. Populacja

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

Aktualnie okrelizumab nie jest refundowany i można przyjąć, że liczba osób stosujących go wynosi 0.

### 2.5.2. Populacja docelowa

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią dorośli pacjenci z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (z rozpoznaniem opartym na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonald), z niesprawnością ocenioną na 3 do 6,5 pkt w skali EDSS, czasem trwania od pierwszych objawów choroby nie dłuższym niż 15 lat oraz z obecnością cech radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej.

#### 2.5.2.1. Liczba chorych na MS

Oszacowanie populacji chorych na PPMS oparto o dane epidemiologiczne zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeszkowania (szczegóły przedstawiono w Aneksie, rozdz.A.1.1).

Na podstawie wskaźnika chorobowości raportowanego w publikacji Broła 2017 [11]: 121,3/100 tys. osób oraz liczebności populacji Polski w roku 2016 [12] (założono konserwatywnie, że liczba ludności Polski będzie stała) liczbę chorych na stwardnienie rozsiane w Polsce określono na 46 620 osoby (Tabela 2).

**Tabela 2.**  
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 [12]
Liczba osób z MS	46 620	Obliczenia własne

W alternatywnym wariantcie analizy obliczenia oparto na danych na temat liczby chorych z rozpoznaniem G35 określonej na podstawie danych NFZ z trzech odnalezionych źródeł: raportu AOTMiT dot. zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego B.29 [13], AWA Gilenya® 2017 [14] oraz prezentacji Broła 2016 [15]. Jako, że dane przedstawione w raporcie AOTMiT są aktualne i pełniejsze niż dane z pozostałych opracowań, zostały wykorzystane do oszacowania liczby zdiagnozowanych chorych na MS. Przy założeniu regresji logarytmicznej aktualna liczba chorych na MS, którzy korzystali z jakichkolwiek świadczeń NFZ wynosi 44 747 osób, zaś w latach 2019–2020 wyznaczona liczebność tej populacji wynosi odpowiednio 44 899 oraz 45 039 osób.

Tabela 3.

Liczba pacjentów z rozpoznaniem G35 w latach 2008–2016 na podstawie danych z prezentacji Broła 2016 [15], AWA Gilenya® 2017 [14] i raportu AOTMiT nr OT.434.21.2017 [13] oraz prognoza na lata 2017–2020

Rok	Liczba pacjentów z rozpoznaniem MS		
	Broła 2016 [15]	AWA Gilenya® 2017 [14]	Raport AOTMiT [13]
2008	■	bd	39 303
2009	■	bd	42 676
2010	■	bd	42 942
2011	■	bd	43 699
2012	■	43 538	43 855
2013	■	43 583	43 876
2014	■	43 551	43 878
2015	■	43 405	43 685
2016	■	43 198	43 459
2017	-	-	44 581*
2018	-	-	44 747*
2019	-	-	44 899*
2020	-	-	45 039*

\*Prognoza danych

### 2.5.2.2. Liczba chorych na PPMS

Liczbę pacjentów z pierwotnie postępującym przebiegiem choroby określono w oparciu o procentowy rozkład form klinicznych w populacji chorych na MS wyznaczony na podstawie przeprowadzonego przeglądu badań epidemiologicznych (szczegóły przedstawiono w Aneksie, rozdz.A.1.3).

Częstość występowania PPMS wśród pacjentów z MS przyjęto zgodnie z danymi raportowanymi w publikacji Broła 2017a [16], która stanowi najnowsze i oparte na największej próbie źródło danych. Odsetek chorych na PPMS oraz wyznaczoną liczbę leczonych pacjentów z tą postacią MS przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 4).

Tabela 4.

Liczba chorych na PPMS

Parametr	Wartość
Liczba chorych na MS	46 620
Odsetek chorych na PPMS	9,6%
Liczba chorych na PPMS	4 476

Według danych literaturowych pierwsze objawy choroby u pacjentów z PPMS występują ok. 40. roku życia [22, 23]. Potwierdzeniem powyższego jest wyznaczony na podstawie danych dla 307 chorych z PPMS z rejestru RejSM (publikacja Broła 2017a [16]) średni wiek pacjentów na początku choroby,

który wynosił 39,2 roku (odchylenie standardowe: 11,4 roku). Co więcej, żaden pacjent z PPMS objęty rejestracją RejSM w momencie pojawienia się pierwszych objawów choroby nie miał mniej niż 29 lat (zakres wieku: 29–76 lat). W związku z tym w analizie przyjęto, że wszyscy chorzy z rozpoznaniem PPMS spełniają kryterium wieku z ChPL i PrL, w których określono, że wskazania do stosowania OKR dotyczą dorosłych pacjentów z PPMS.

### 2.5.2.3. Liczba chorych z niesprawnością w stopniu 3–6,5 w skali EDSS

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym OKR stosowany będzie w populacji pacjentów z PPMS z niesprawnością w stopniu 3–6,5 w skali EDSS.

Jedyną odnalezioną publikacją, w której raportowano procentowy podział pacjentów pod względem poziomu niesprawności wśród populacji chorych na PPMS jest publikacja Broła 2017a [16]. Dane prezentowane we wspomnianej publikacji zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 5).

**Tabela 5.**  
Poziomy niesprawności wśród pacjentów z MS na podst. publikacji Broła 2017a [16]

Typ przebiegu choroby	Minimalna niesprawność (0–2,5)	Umiarkowana niesprawność (3–4,5)	Ciężka niesprawność (5,0–10)
RRMS	44%	27%	29%
PPMS	32%	43%	25%
SPMS	8%	39%	53%

W związku z tym, że we wspomnianej publikacji nie podano odsetka pacjentów z niesprawnością w stopniu 3–6,5 pkt, do danych populacji PPMS przedstawionych w powyższej tabeli dopasowano rozkład log-normalny (o parametrach:  $\mu = 1,16$ ,  $\sigma = 0,51$ ) na podstawie, którego odtworzono rozkład pacjentów na poszczególne poziomy niesprawności. Uzyskane wyniki przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 6). Alternatywnie przeprowadzono obliczenia, w których analizę rozkładu log-normalnego oparto na średniej i odchyleniu, jednak uzyskane parametry charakteryzowały się niższym poziomem dopasowania i nie zostały uwzględnione w analizie.

Sumując odpowiednie odsetki pacjentów otrzymano, że 60% pacjentów, których dane raportowano w badaniu Broła 2017a charakteryzowało się niesprawnością z zakresu 3–6,5 pkt w skali EDSS.

**Tabela 6.**  
Poziomy niesprawności (w skali EDSS) wśród pacjentów z PPMS odtworzone na podst. Broła 2017a [16]

Stopień niesprawności	Odsetek pacjentów – rozkład lognormalny	Odsetek pacjentów w podgrupach wyróżnionych w publikacji Broła 2017a	
		Rozkład lognormalny	Dane z badania
Minimalna niesprawność (0–2,5)	0	0%	
	0,5	0%	32%
	1	1%	32%

Stopień niesprawności	Odsetek pacjentów – rozkład lognormalny	Odsetek pacjentów w podgrupach wyróżnionych w publikacji Broła 2017a	
		Rozkład lognormalny	Dane z badania
1,5	6%		
2	11%		
2,5	14%		
3	13%		
3,5	12%	43%	43%
4	10%		
4,5	8%		
5	6%		
5,5	5%		
6	3%		
6,5	3%		
7	2%		
7,5	1%	24%	25%
8	1%		
8,5	1%		
9	1%		
9,5	0%		
10	0%		
Niesprawność 3-6,5 w skali EDSS		60%	bd

O określenie odsetka pacjentów z niesprawnością na poziomie 3–6,5 pkt w skali EDSS spośród chorych na PPMS, poproszono również 6 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem MS. Wyniki przeprowadzonego badania ankietowego dotyczące niesprawności pacjentów z PPMS prezentuje poniższa tabela (Tabela 7).

**Tabela 7.**  
Odsetek chorych z niesprawnością 3–6,5 pkt w skali EDSS na podst. opinii ekspertów

Ekspert	Odsetek
██████████	██
██████████	██
██████████	██
██████████	██
██████████	██████
██████████	██
██████████	██

\*W obliczeniach przyjęto wartość środkową wskazanego przez eksperta zakresu



Wyznaczając średnią z powyższych danych odsetek pacjentów z niesprawnością w stopniu 3–6,5, na podstawie wartości podanych przez ekspertów, określono na [REDACTED]. Jest to wartość zbliżona do oszacowania przeprowadzonego na podstawie rozkładu przypisanego do danych raportowanych w publikacji Broła 2017a [16] (60% chorych na PPMS to pacjenci z rozważanym poziomem niesprawności). Mając na uwadze zbieżność obu przeprowadzonych oszacowań, w obliczeniach zdecydowano się wykorzystać parametr wyznaczony na podstawie opinii ekspertów, co jest rozwiązaniem konserwatywnym.

Wyznaczona liczebność populacji chorych na PPMS z niesprawnością w stopniu 3–6,5 w skali EDSS wynosi 2 835 osób (Tabela 8).

**Tabela 8.**  
Liczba chorych na PPMS z niesprawnością w stopniu 3–6,5 pkt w skali EDSS

Parametr	Wartość
Liczba chorych na PPMS	4 476
Odsetek chorych z niesprawnością w stopniu 3–6,5	[REDACTED]
Liczba chorych z niesprawnością w stopniu 3–6,5	[REDACTED]

#### 2.5.2.4. Liczba pacjentów spełniających kryteria aktywnej choroby w MRI

Obrazowanie za pomocą rezonansu magnetycznego pozwala na uwidocznienie zmian tzw. ognisk demielinizacyjnych, ułatwia diagnostykę oraz monitorowanie przebiegu MS. Opiera się ono na ocenie umiejscowienia i charakteru zmian widocznych w obrazach T1- oraz T2-zależnych. Obraz MRI chorych na MS jest zmienny, a potwierdzenie występowania zmian w czasie wiąże się z koniecznością powtórzenia badania MRI po około 30 dniach, najczęściej w okresie 3–6 miesięcy [17].

W badaniu MRI głowy i rdzenia kręgowego najlepiej widoczne są tzw. „plaki”, czyli zmiany w istocie białej. Sekwencja T2 daje najpełniejszy obraz radiologiczny choroby – umożliwia obserwacje zarówno ostrych i przewlekłych aktywnych ognisk choroby, jak i nieaktywnych ognisk MS, wszystkie wymienione zmiany mają w tym przypadku charakter hiperintensywny. W sekwencji T1 ogniska MS przedstawiają się w okresie zapalnym hipointensywnie, a po upływie ostrej fazy choroby stają się izointensywne (podobne do tkanki, która je otacza) lub pozostają hipointensywne. Zmiany hipointensywne w obrazach T1-zależnych to tzw. czarne dziury (ang. *black holes*), które odzwierciedlają znaczny stopień uszkodzenia tkanek z utratą aksonów i odpowiadają zmianom widocznym na obrazach T2-zależnych.

W celu oceny aktywności procesu demielinizacyjnego wykonuje się MRI z kontrastem (pochodną gadoliny), umożliwiające ocenę na obrazach T1-zależnych miejsc, które uległy wzmocnieniu (ogniska choroby "przyjmujące" środek kontrastujący stają się hiperintensywne). Określane są jako obszary aktywne, których obecność świadczy o uszkodzeniu bariery krew-mózg w obrębie ognisk widocznych w obrazach T2-zależnych, co z kolei wskazuje na czynny proces zapalny. Ponadto zmiany

kontrastujące wykazują wzmocnienie po podaniu środka cieniującego przez krótki czas, zazwyczaj 6-8 tygodni od wystąpienia klinicznych objawów progresji choroby, stanowią zatem dobry miernik aktualnej aktywności choroby [17, 18].

Zgodnie ze wskazaniami do stosowania kwalifikacja pacjentów do leczenia OKR wymaga oceny cech radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej, która powinna zostać potwierdzona na podstawie danych uzyskanych z badania MRI. Zgodnie z zapisami PrL aktywna choroba powinna być potwierdzona na podstawie cech radiologicznych, tj. przynajmniej 1 ognisko wzmacniające się po Gd lub przynajmniej 1 nowe lub powiększające się ognisko T2 (w stosunku do ostatnio wykonanego badania MRI OUN).

W celu oszacowania populacji pacjentów z czynnym procesem zapalnym w MRI w przebiegu PPMS przeprowadzono dodatkowe przeszukanie baz informacji medycznych, którego szczegóły opisano w Aneksie (rozdz. A.1.4). W ramach przeprowadzonego przeszukania nie zidentyfikowano badań, które raportowałyby dane zarówno o występowaniu zmian wzmacniających się po Gd jak i aktywnych zmianach (w rozumieniu nowych lub powiększających się zmian) na obrazach T2-zależnych. W oparciu o odnalezione publikacje nie można zatem wiarygodnie oszacować odsetka chorych, u których występuje aktywna choroba. Ponadto wydaje się, że aktywność choroby jest skorelowana z czasem trwania choroby [19], a więc także ze stopniem niesprawności pacjentów z PPMS. Na podstawie wykonanego przeglądu literaturowego odnaleziono jedynie 2 badania, które dotyczyły pacjentów z niesprawnością w skali EDSS w stopniu 3–6,5. Jedno z nich to badanie rejestracyjne dla OKR (badanie ORATORIO [20]), w którym zmiany wzmacniające się po gadolinie stwierdzono u 27% pacjentów. Druga pozycja to polskie badanie Rzepiński 2016 [21] obejmujące 32 pacjentów z PPMS, spośród których u 25 osób choroba manifestowała się zmianami demielinizacyjnymi widocznymi na obrazach radiologicznych, zaś u 3 osób były to zmiany wzmacniające się po podaniu środka cieniującego.

Z powodu ograniczonych danych literaturowych dotyczących aktywności choroby w MRI wśród pacjentów z PPMS przeprowadzono ankietę uzupełniającą, w której ekspertów klinicznych zapytano o odsetek pacjentów spełniających kryteria aktywnej choroby w MRI. Otrzymane odpowiedzi pozwoliły ustalić, że ok. █████ chorych z PPMS z niesprawnością w stopniu 3–6,5 w skali EDSS wykazuje cechy aktywności zapalnej w MRI (Tabela 9).

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

Ekspert	Odsetek
█████	████
█████	████
█████	████
█████	████
█████	████

Ekspert	Odsetek
████████	██
████████	██

Finalne oszacowanie populacji pacjentów wskazanej w projekcie programu lekowego przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 10).

**Tabela 10.**  
Liczba pacjentów z PPMS z niesprawnością w stopniu 3–6,5 w skali EDSS z aktywną chorobą w MRI

Parametr	Wartość
Liczba chorych z niesprawnością w stopniu 3–6,5	████████
Odsetek pacjentów z aktywną chorobą	██
Liczba pacjentów z aktywną chorobą	████████

#### 2.5.2.5. Podsumowanie

Populację pacjentów z PPMS określono w oparciu o chorobowość MS oraz częstość występowania rozważanej postaci MS wyznaczone na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań epidemiologicznych. W oszacowaniu uwzględniono odsetek pacjentów z niesprawnością w stopniu 3–6,5 w skali EDSS oraz odsetek pacjentów z aktywną chorobą w MRI określone na podstawie odpowiedzi ekspertów. Kolejne etapy przeprowadzonego oszacowania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 11).

Należy zauważyć, że zgodnie definicją populacji docelowej do PrL lekowego kwalifikowani będą pacjenci z czasem trwania od pierwszych objawów choroby nie dłuższym niż 15 lat. Dostępne dane nie pozwalają na oszacowanie, jaki odsetek pacjentów z PPMS spełnia powyższe kryterium, jednakże wydaje się kryterium dotyczące stopnia niesprawności w znacznym stopniu determinuje wczesną postać PPMS. W związku z powyższym przyjęto konserwatywnie, że wszyscy pacjenci z PPMS z niesprawnością ocenioną na 3 do 6,5 pkt w skali EDSS oraz obecnością cech radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej będą leczeni z zastosowaniem OKR.

**Tabela 11.**  
Sposób oszacowania liczebności populacji docelowej

Parametr	Wartość	Źródło
Chorobowość MS	121,3/100 000	Brola 2017 [11]
Populacja Polski w roku 2016	38 432 992	Rocznik demograficzny 2017 [12]
Liczba osób z MS	46 620	Obliczenia własne
Odsetek pacjentów z PPMS	9,6%	Brola 2017a [16]
Liczba pacjentów z PPMS	4 476	Obliczenia własne

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek chorych PPMS z niesprawnością w stopniu 3–6,5 w skali EDSS	■	Opinie ekspertów, Broła 2017a [16]
Liczba chorych z PPMS z niesprawnością w stopniu 3–6,5 w skali EDSS	■	Obliczenia własne
Odsetek pacjentów z aktywną chorobą w MRI	■	Opinie ekspertów
Liczba pacjentów z aktywną chorobą w MRI	■	Obliczenia własne

W celu określenia wpływu oszacowań przyjętych na podstawie badania ankietowego na obliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej przeprowadzono jednokierunkową analizę parametrów określonych na podstawie odsetków wskazywanych przez ankietowanych ekspertów (por. Tabela 7 oraz Tabela 9). Zbadano wpływ odsetka chorych z niesprawnością w stopniu 3–6,5 oraz odsetka chorych z aktywną chorobą przyjmując w kolejnych wariantach obliczeń wartości minimalne i maksymalne spośród wartości podanych przez ekspertów (Tabela 12).

Tabela 12.  
Jednokierunkowa analiza parametrów oszacowanych na podst. odsetków określonych w ramach badania ankietowego

Parametr podlegający analizie	Uzasadnienie	Wartość analizowanego parametru	Wartość parametru niepodlegającego analizie	Odsetek pacjentów z niesprawnością w stopniu 3-6,5 i aktywną chorobą ***	Wykorzystanie
Odsetek chorych z niesprawnością w stopniu 3-6,5	Wartość minimalna	■	■	■	-
Odsetek chorych z niesprawnością w stopniu 3-6,5	Wartość maksymalna	■	■	■	-
Odsetek chorych z aktywną chorobą w MRI	Wartość minimalna	■	■	■	Scenariusz minimalny oszacowania populacji docelowej
Odsetek chorych z aktywną chorobą w MRI	Wartość maksymalna	■	■	■	Scenariusz maksymalny oszacowania populacji docelowej

\*Odsetek pacjentów z aktywną chorobą przyjęty w analizie podstawowej (patrz rozdz. 2.5.2.4); \*\*Odsetek pacjentów z niesprawnością w stopniu 3–6,5 przyjęty w analizie podstawowej (patrz rozdz. 2.5.2.3); \*\*\* iloczyn wartości z dwóch wcześniejszych kolumn

Największą zmianę liczby pacjentów z populacji docelowej zaobserwowano podczas obliczeń opartych na skrajnych wartościach odsetka pacjentów z aktywną chorobą w MRI – wartości te przyjęto do wyznaczenia odpowiednio minimalnego i maksymalnego oszacowania populacji docelowej (Tabela 13).

**Tabela 13.**  
Minimalne i maksymalne oszacowanie populacji docelowej

Parametr	Oszacowanie minimalne	Oszacowanie maksymalne	Źródło
Chorobowość MS	121,3/100 000		Brola 2017 [11]
Populacja Polski w roku 2016	38 432 992		Rocznik demograficzny 2017 [12]
Liczba osób z MS	46 620		Obliczenia własne
Odsetek pacjentów z PPMS	9,6%		Brola 2017a [16]
Liczba pacjentów z PPMS	4 476		Obliczenia własne
Odsetek chorych PPMS z niesprawnością w stopniu 3–6,5 w skali EDSS	■		Opinie ekspertów, Brola 2017a [16]
Liczba chorych z PPMS z niesprawnością w stopniu 3–6,5 w skali EDSS	■		Obliczenia własne
Odsetek pacjentów z aktywną chorobą w MRI	■	■	Opinie ekspertów
Liczba pacjentów z aktywną chorobą w MRI	■	■	Obliczenia własne

### 2.5.3. Subpopulacja pacjentów w wieku do 50 lat

W ramach analizy klinicznej [7] przeprowadzono dodatkową analizę skuteczności OKR w subpopulacji pacjentów w wieku do 50 lat. Mimo, że badanie kliniczne nie było zaprojektowane w celu weryfikacji skuteczności OKR w tej populacji chorych, otrzymane wyniki wskazują, że właśnie ta grupa chorych odnosi największe korzyści kliniczne z terapii OKR wynikające ze skutecznego opóźniania progresji utrwalonej niesprawności u tych pacjentów. Wiąże się to z poprawą funkcjonowania społecznego i zawodowego w analizowanej grupie i przekłada się na sferę ekonomiczną.

W związku z powyższym, zgodnie z analizą kliniczną [7] i analizą ekonomiczną [8], w niniejszej analizie przeprowadzono dodatkowe obliczenia dla subpopulacji pacjentów w wieku poniżej 50 lat.

W celu oszacowania liczebności podgrupy pacjentów w wieku do 50 lat wykorzystano dane z publikacji Brola 2017a [16] dotyczące wieku pacjentów objętych badaniem (średnia: 46,2; odchylenie standardowe: 13,6) oraz wieku, w którym zdiagnozowano u nich PPMS (średnia 44,6; odchylenie standardowe: 12,8). Zakładając, że wiek pacjentów ma rozkład normalny oszacowano, że 61,0% pacjentów z PPMS ma mniej niż 50 lat, zaś w populacji nowo diagnozowanych odsetek ten wynosi 66,3% (Tabela 14).

**Tabela 14.**  
Odsetek pacjentów w wieku <50 lat na podst. wieku pacjentów z PPMS w publikacji Brola 2017a [16]

Parametr	Średnia	SD	Odsetek pacjentów w wieku < 50 lat
Wiek pacjentów w badaniu	46,2	13,6	61,0%
Wiek pacjentów w momencie diagnozy	44,6	12,8	66,3%

Odnosząc powyższe odsetki do wcześniejszych oszacowań populacji docelowej określono, że subpopulacja pacjentów w wieku do 50 lat liczy ■■■ chorych.

**Tabela 15.**  
**Oszacowanie subpopulacji pacjentów w wieku do 50 lat**

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba pacjentów z populacji docelowej	■■■	Obliczenia własne (por. rozdz. 2.5.2.5)
Odsetek pacjentów w wieku < 50 lat	61,0%	Brola 2017a [16]
Liczba pacjentów w wieku < 50 lat	■■■	Obliczenia własne

Istotnym ograniczeniem przeprowadzonego oszacowania jest fakt, że wykorzystane w obliczeniach dane dotyczyły pacjentów z PPMS ogółem bez wyszczególnienia pacjentów z niesprawnością w stopniu od 3–6,5 z aktywną chorobą. Nie odnaleziono jednak dokładniejszych danych umożliwiających wyznaczenie liczby pacjentów w wieku < 50 lat spośród populacji docelowej.

#### **2.5.4. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów spełniających wskazania do stosowania leku zawarte w charakterystyce produktu leczniczego**

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Ocrevus® [5] wskazania do stosowania OKR obejmują dorosłych pacjentów chorujących na:

- rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozsianego (RRMS) z chorobą aktywną, definiowaną na podstawie cech klinicznych i radiologicznych oraz
- wczesną pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (PPMS) ocenianą na podstawie czasu trwania choroby i poziomu niesprawności, a także cech radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej.

Wskazanie rejestracyjne jest istotnie szersze niż zakres populacji docelowej w przeprowadzonej analizie, dlatego odrębnie przeprowadzono uproszczone oszacowanie liczby pacjentów spełniających wskazania do stosowania okrelizumabu zawarte w charakterystyce produktu leczniczego.

##### **2.5.4.1. Aktywna postać RRMS**

Wydaje się, że populację z aktywną postacią RRMS można utożsamiać z populacją określoną w dokumentach AOTMiT jako wymagającą leczenia immunomodulującego (rozdz. 2.6.1). Dokumenty te powstały w okresie, w którym okrelizumab, który jest jedynym lekiem immunomodulującym dla postaci MS innej niż RRMS, nie był zarejestrowany. Można zatem przyjąć, że grupa osób wymagających leczenia immunomodulującego wskazywana przez ekspertów obejmuje wyłącznie chorych z RRMS. W obliczeniach przyjęto, że 35% pacjentów z MS to osoby, które powinny otrzymać leczenie immunomodulujące w zakresie aktualnie finansowanych opcji terapeutycznych, co oznacza, że są to osoby z aktywną postacią RRMS (por. rozdz. 2.6.1). Łącząc powyższy odsetek z liczebnością

populacji chorych na MS w Polsce wynoszącą 46 620 osób (rozdz. 2.5.2.1), określono populację chorych na RRMS z aktywną chorobą.

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

**Tabela 16.**  
**Oszacowanie liczebności populacji chorych z aktywną postacią RRMS**

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba osób z MS	46 620	Obliczenia własne
Odsetek pacjentów z aktywną postacią RRMS	35%	Opinie ekspertów w dokumentach AOTMiT [22–24]
Liczba osób z aktywną postacią RRMS	16 317	Obliczenia własne

#### 2.5.4.2. Wczesna postać PPMS

Drugą grupę spełniającą wskazania produktu leczniczego Ocrevus® stanowią dorośli pacjenci z wczesną postacią PPMS. Przyjęto, że kryterium dotyczące stopnia niesprawności determinuje wczesną postać PPMS. Oszacowanie populacji chorych na PPMS z niesprawnością w stopniu 3–6,5 pkt. w skali EDSS, czasem trwania choroby od pierwszych objawów nie dłuższym niż 15 lat oraz aktywną chorobą przedstawiono w rozdziałach 2.5.2.2, 2.5.2.3 oraz 2.5.2.4. Aktualna liczba chorych z PPMS w Polsce wynosi 4 476 osoby (Tabela 4), wśród których [REDACTED] pacjentów występuje wczesna postać choroby (Tabela 8).

#### 2.5.4.3. Podsumowanie

Populacja wszystkich pacjentów, u których wnioskowany produkt może być stosowany została określona na 17 545 chorych na MS (Tabela 17).

**Tabela 17.**  
**Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana**

Wskazania z ChPL	Liczebność w 2018 roku
Pacjenci z RRMS z chorobą aktywną, definiowaną na podstawie cech klinicznych i radiologicznych	16 317
Pacjenci z wczesną PPMS ocenianą na podstawie czasu trwania choroby i poziomu niesprawności, a także cech radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej	[REDACTED]
<b>Liczebność populacji pacjentów, u których okrelizumab może być zastosowany</b>	<b>[REDACTED]</b>

## 2.6. Rozpowszechnienie okrelizumabu w populacji docelowej

Okrelizumab został dopuszczony do obrotu w Stanach Zjednoczonych w marcu 2017 roku [25, 26], w kolejnych miesiącach 2017 roku uzyskał również pozwolenie na stosowanie w wybranych innych

państwach (np. Australia i Szwajcaria [27, 28]), zaś w styczniu 2018 zakończyła się procedura centralna rejestracji OKR w krajach EU – EMA podjęła pozytywną decyzję rejestracyjną [29].

Nie odnaleziono danych o stosowaniu okrelizumabu, ewentualne informacje z tego zakresu musiałyby być ponadto w sposób oczywisty bardzo ograniczone z powodu krótkiej dostępności leku na rynku.

Z tego powodu zdecydowano się przeprowadzić prognozę rozpowszechnienia OKR w oparciu o dane o wykorzystaniu innych leków stosowanych w MS. W tym celu zestawiono ze sobą liczebność populacji stosującej terapie immunomodulujące z liczebnością populacji docelowej dla takich terapii.

Należy zwrócić uwagę, że w analizie tej oceniano aktualnie refundowane terapie immunomodulujące, tj. terapie przeznaczone do leczenia pacjentów z RRMS. Odniesieniem dla tak zdefiniowanego zakresu interwencji jest zatem również populacja z RRMS – z uwzględnieniem ograniczeń wynikających np. ze stopnia niesprawności.

### **2.6.1. Odsetek chorych wymagających leczenia z zastosowaniem aktualnie dostępnych terapii immunomodulujących**

Na podstawie opinii ekspertów przedstawionych w dokumentach AOTMiT (raport AOTMiT 2011 [22], AWA Plegridy® 2015 [23], AWA Tysabri® 2016 [24]) określono odsetek chorych z MS wymagających leczenia z zastosowaniem aktualnie dostępnych terapii immunomodulujących. Raportowane wartości zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 18).

W raporcie AOTMiT w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie stwardnienia rozsianego” przedstawiono dwa stanowiska eksperckie, w których oszacowano, że 30–40% chorych z MS wymaga leczenia immunomodulującego. Na analogiczne dane powołano się w analizie weryfikacyjnej AWA Plegridy® 2015, gdzie również określono, że leczenia z zastosowaniem DMT potrzebuje 30–40% populacji MS. Z kolei w analizie weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Tysabri® liczebność populacji chorych, którzy mogliby stosować leczenie immunomodulujące w Polsce oceniono na ok. 16 000 osób, co w zestawieniu z pozostałymi danymi z tej analizy przekłada się na wskazanie, że analizowany odsetek wynosi 35%.

We wszystkich zestawionych opracowaniach wskazywano jaki odsetek pacjentów z MS to potencjalni kandydaci do leczenia immunomodulującego w sytuacji, w której dostępne były wyłącznie preparaty dla pacjentów z RRMS.

Odnalezione informacje dotyczące oceny odsetka pacjentów z MS, którzy potencjalnie mogą się kwalifikować do leczenia immunomodulującego wskazanych w terapii RRMS, są ze sobą spójne. W obliczeniach przyjęto, że 35% pacjentów z MS to osoby, które są kandydatami do leczenia w ramach dostępnego aktualnie zakresu interwencji.



**Tabela 18.**  
**Odsetek pacjentów wymagających leczenia z zastosowaniem preparatów immunomodulujących**

Źródło	Odsetek
AWA Tysabri® 2016 [24]	35%
Raport AOTMIT 2011 [22], AWA Plegridy® 2015 [23]	30–40%*

\*Do dalszych obliczeń przyjęto odsetki 30% oraz 40% pozwalające uzyskać odpowiednio maksymalne i minimalne oszacowanie liczby pacjentów potencjalnie leczonych OKR

## 2.6.2. Liczba leczonych pacjentów z MS

W kolejnym kroku wyznaczono odsetek pacjentów z MS leczonych z zastosowaniem preparatów immunomodulujących spośród pacjentów wymagających tego leczenia (przy założeniu aktualnego zakresu dostępnych preparatów).

W prezentacji Broła 2016 [15] raportowano liczbę pacjentów leczonych z zastosowaniem preparatów immunomodulujących w latach 2009–2015 według danych NFZ. Ponadto dane dotyczące liczby leczonych pacjentów z MS za okres 2008–2011 odnaleziono w odpowiedzi na interpelację nr 12803 w sprawie pomocy chorym na stwardnienie rozsiane [30] oraz prezentacji Ryglewicz 2017 [31] (dane z lat 2014–2016). Na podstawie informacji prezentowanych w ww. źródłach określono liczbę pacjentów z MS leczonych terapiami immunomodulującymi w Polsce w latach 2008–2016. Jako że dane z poszczególnych publikacji są ze sobą spójne, dokonano ich syntezy, zaś w obszarach, dla których dostępne były wyniki z różnych opracowań przyjęto najwyższą z raportowanych wartości. Przy założeniu regresji liniowej aktualna liczba chorych z MS leczonych z zastosowaniem preparatów immunomodulujących wynosi 11 196 osób, zaś w latach 2019–2020 wyznaczona liczebność tej populacji wynosi odpowiednio 13 187 oraz 14 183 osób (Tabela 19).

**Tabela 19.**  
**Liczba leczonych pacjentów z MS w Polsce w latach 2008–2016 oraz prognoza na lata 2017–2020**

Rok	Źródło danych			Dane przyjęte w analizie
	Odpowiedź na interpelację [30]	Broła 2016 [15]	Ryglewicz 2017 [31]	
2008	2 845	■	bd	2 845
2009	3 704	■	bd	3 704
2010	4 169	■	bd	4 169
2011	4 655	■	bd	4 655
2012	bd	■	bd	■
2013	bd	■	bd	■
2014	bd	■	8 081	8 081
2015	bd	■	9 369	9 369
2016	bd	■	11 030	11 030
2017	-	-	-	11 196*
2018	-	-	-	12 192*

Rok	Źródło danych			Dane przyjęte w analizie
	Odpowiedź na interpelację [30]	Broła 2016 [15]	Ryglewicz 2017 [31]	
2019	-	-	-	13 187*
2020	-	-	-	14 183*

\*Prognoza danych

Zwraca uwagę wyraźny wzrost liczby pacjentów leczonych z zastosowaniem preparatów immunomodulujących. Coraz więcej pacjentów korzysta z terapii MS i zgodnie z przeprowadzonymi prognozami w horyzoncie analizy liczebność populacji leczonej z zastosowaniem dostępnych leków immunomodulujących zbliżyć się będzie do szacowanej liczebności populacji faktycznie wymagającej takiego leczenia (w ramach terapii RRMS). Zwrócić należy jednak uwagę, że nadal na terapię w programach lekowych oczekuje blisko 800 osób (dane z 2.03.2018) [32].

W oparciu o powyższe dane (Tabela 19) oraz opinie ekspertów przedstawione w poprzednim rozdziale (Tabela 18) i dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem G35 (Tabela 3) obliczono odsetek pacjentów z MS wymagających DMT leczonych z zastosowaniem dostępnych terapii immunomodulujących w kolejnych latach refundacji preparatów stosowanych w leczeniu RRMS (Tabela 20). Z przeprowadzonych obliczeń wynika, że w pierwszych latach refundacji preparatów immunomodulujących osiągnęły one rozpowszechnienie rzędu 20%. Jak wcześniej wspomniano, w kolejnych latach refundacji obserwuje się stały wzrost liczby pacjentów leczonych z zastosowaniem DMT – po 10 latach w roku 2018 preparaty modyfikujące przebieg RRMS są stosowane u ok. 80% pacjentów.

W ramach analizy wrażliwości w obliczeniach dotyczących rozpowszechnienia preparatów immunomodulujących wśród pacjentów z MS uwzględniono skrajne wartości odsetków pacjentów wymagających leczenia wskazywanych przez ekspertów w Raport AOTMIT 2011 [22] oraz AWA Plegridy® 2015 [23] (por. rozdz. 2.6.1). W ramach poszczególnych wariantów oszacowań rozpowszechnienia DMT przyjęto, że 40% oraz 30% pacjentów z MS wymaga leczenia. Odsetki te pozwoliły na określenie potencjalnego rozpowszechnienia OKR w populacji docelowej: w oszacowaniu minimalnym OKR stosowany będzie u 18,1% i 21,7% pacjentów w kolejnych latach analizy, natomiast w oszacowaniu maksymalnym będzie to odpowiednio 24,1% oraz 28,9% pacjentów (Tabela 20).

**Tabela 20.**  
Rozpowszechnienie preparatów immunomodulujących w populacji pacjentów z RRMS w kolejnych latach refundacji

Rok	Liczba chorych na SM (ICD-10: G35)	Liczba chorych wymagających leczenia immunomodulującego			Liczba chorych leczonych z zastosowaniem DMT	Rozpowszechnienie DMT		
		Oszacowanie podstawowe <sup>b</sup>	Min <sup>c</sup>	Max <sup>d</sup>		Oszacowanie podstawowe <sup>b</sup>	Min <sup>c</sup>	Max <sup>d</sup>
2008	39 303	13 756	15 721	11 791	2 845	20,7%	18,1%	24,1%
2009	42 676	14 937	17 070	12 803	3 704	24,8%	21,7%	28,9%
2010	42 942	15 030	17 177	12 883	4 169	27,7%	24,3%	32,4%

Rok	Liczba chorych na SM (ICD-10: G35)	Liczba chorych wymagających leczenia immunomodulującego			Liczba chorych leczonych z zastosowaniem DMT	Rozpowszechnienie DMT		
		Oszacowanie podstawowe <sup>b</sup>	Min <sup>c</sup>	Max <sup>d</sup>		Oszacowanie podstawowe <sup>b</sup>	Min <sup>c</sup>	Max <sup>d</sup>
2011	43 699	15 295	17 480	13 110	4 655	30,4%	26,6%	35,5%
2012	43 855	15 349	17 542	13 157	5 285	34,4%	30,1%	40,2%
2013	43 876	15 357	17 550	13 163	6 829	44,5%	38,9%	51,9%
2014	43 878	15 357	17 551	13 163	8 081	52,6%	46,0%	61,4%
2015	43 685	15 290	17 474	13 106	9 369	61,3%	53,6%	71,5%
2016	43 459	15 211	17 384	13 038	11 030	72,5%	63,5%	84,6%
2017	44 581 <sup>a</sup>	15 603	17 832	13 374	11 196 <sup>a</sup>	71,8%	62,8%	83,7%
2018	44 747 <sup>a</sup>	15 662	17 899	13 424	12 192 <sup>a</sup>	77,8%	68,1%	90,8%
2019	44 899 <sup>a</sup>	15 715	17 960	13 470	13 187 <sup>a</sup>	83,9%	73,4%	97,9%
2020	45 039 <sup>a</sup>	15 764	18 016	13 512	14 183 <sup>a</sup>	90,0%	78,7%	100,0%

a) Prognoza danych; Wartości wyznaczone przy założeniu, że b) 35%, c) 40% (odsetek umożliwiający oszacowanie minimalnego rozpowszechnienia DMT), d) 30% (odsetek umożliwiający oszacowanie maksymalnego rozpowszechnienia DMT) chorych z rozpoznaniem SM wymaga leczenia immunomodulującego (por. rozdz. 2.6.1);

### 2.6.3. Synteza danych

W ostatnim kroku obliczeń określono rozpowszechnienie OKR w populacji docelowej odnosząc wyznaczone wcześniej odsetki do populacji pacjentów z PPMS. Wydaje się, że w związku z ograniczeniami wynikającymi z opóźnień w zawieraniu umów przez szpitale, włączania skumulowanej liczby pacjentów, czy też ograniczeń związanych z dostępnością badań z zakresu diagnostyki obrazowej, w pierwszych latach ewentualnej refundacji OKR w PrL niemożliwe jest uzyskanie docelowego rozpowszechnienia, które w populacji pacjentów z RRMS osiągnięto po wielu latach refundacji preparatów modyfikujących przebieg choroby. W związku z powyższym w ramach analizy podstawowej odsetek chorych potencjalnie leczonych OKR w latach horyzontu czasowego analizy określono na 20,7% w roku 2019 oraz 24,8% w roku 2020 (Tabela 20), tj. na poziomie jaki wynosi rozpowszechnienie terapii DMT stosowanych w RRMS w pierwszych latach ich refundacji. W zaleceniach leczenia stwardnienia rozsianego Polskiego Towarzystwa Neurologicznego [23] podkreślono, że pierwotnie postępująca postać MS „występuje zwykle u chorych z wieloma schorzeniami towarzyszącymi, które mogą wpływać na przebieg choroby i stosowane leczenie”, wydaje się zatem, że stan pacjentów z PPMS jest cięższy niż populacji chorych na RRMS, co dodatkowo może oznaczać, że docelowe rozpowszechnienie OKR wśród chorych na PPMS będzie niższe niż rozpowszechnienie preparatów immunomodulujących w populacji pacjentów z RRMS (w obliczeniach uwzględniono wyłącznie stopień niesprawności pacjentów, nie uwzględniono natomiast występowania ewentualnych schorzeń towarzyszących – por. 2.5.2.5).

## 2.6.4. Liczba pacjentów leczonych okrelizumabem w kolejnych latach analizy

Analiza w swej głównej części oparta została na chorobowości, jednak w finalnych obliczeniach dotyczących populacji leczonej OKR zdecydowano się również konserwatywnie uwzględnić szacowany współczynnik zapadalności na MS w roku 2020. Równocześnie, ze względu na konieczność złożonej analizy dotyczącej śmiertelności i rozkładu populacji ze względu na postać MS zrezygnowano z analizy zapadalności dla pozostałych lat. Dla analizy w latach 2019–2020 przyjęto natomiast upraszczające założenie o zerowej śmiertelności, przyjmując konserwatywnie, że liczba pacjentów z PPMS w roku 2020 jest sumą liczby pacjentów z PPMS z roku 2019 (chorobowość) i liczby nowo zdiagnozowanych pacjentów z MS w roku 2020.

Współczynnik zapadalności wyznaczono w oparciu o publikację Broła 2017 [11], w której prezentowano dane z lat 2010–2015. W okresie, którego dotyczą raportowane we wspomnianej publikacji współczynniki zapadalności zaobserwowano ponad 2-krotny wzrost analizowanego wskaźnika. W związku z tym przeprowadzono prognozę danych z publikacji Broła 2017 (z wykorzystaniem regresji liniowej) – wyznaczona w ten sposób zapadalność MS w roku 2020 wynosi 9,38/100 tys. osób (Tabela 21).

**Tabela 21.**  
Zapadalność MS w latach 2010–2015 na podstawie publikacji Broła 2017 [11] oraz prognoza na rok 2020

Rok	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2020 (prognoza)
Współczynnik zapadalności [N/100 000]	2,92	3,83	4,00	4,57	5,70	6,20	9,38

W oparciu o wyznaczony współczynnik zapadalności w drugim roku analizy zdiagnozowanych zostanie 346 nowych pacjentów z PPMS. Ze względu na brak danych na temat niesprawności w momencie diagnozy PPMS w obliczeniach konserwatywnie przyjęto, że 100% nowo zdiagnozowanych pacjentów spełnia kryterium włączenia do programu lekowego dotyczące stopnia niesprawności. Wydaje się natomiast, że wskazany przez ekspertów odsetek pacjentów z aktywną chorobą znajduje zastosowanie również w populacji nowo diagnozowanych chorych, w związku z czym obliczono, że ■■■ nowych pacjentów w 2020 roku będzie spełniało przyjęte kryteria aktywnej choroby (Tabela 22).

**Tabela 22.**  
Oszacowanie liczebności populacji nowych chorych z PPMS w roku 2020

Parametr	Wartość	Źródło
Zapadalność MS	9,38/100 000	Prognoza danych z Broła 2017 [11]
Liczebność populacji Polski w 2016 roku	38 432 992	Rocznik demograficzny 2017 [12]
Liczba nowych chorych z MS	3 603	Obliczenia własne
Odsetek chorych na PPMS	9,6%	Broła 2017a [16]
Liczba nowo zdiagnozowanych chorych z PPMS	346	Obliczenia własne
Stopień niesprawności 3,5–6 EDSS	100%	Założenie własne

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek chorych z aktywną chorobą w MRI	■	Opinie ekspertów
Liczba nowo zdiagnozowanych chorych z aktywnym PPMS	■	Obliczenia własne

Finalne oszacowanie rozpowszechnienia OKR w populacji docelowej w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy prezentuje poniższa tabela (Tabela 23).

Tabela 23.  
Populacja pacjentów potencjalnie leczonych OKR na koniec roku 2019 oraz 2020

Parametr	2019	2020
Populacja docelowa	■	■
Odsetek leczonych pacjentów w danym roku analizy	20,7%	24,8%
Liczba pacjentów leczonych OKR na koniec roku	■	■

### Subpopulacja pacjentów w wieku do 50 lat

Analogicznie do powyższych obliczeń przeprowadzono oszacowanie populacji pacjentów w wieku poniżej 50 lat (Tabela 24).

Tabela 24.  
Subpopulacja pacjentów w wieku do 50 lat potencjalnie leczonych OKR na koniec roku 2019 oraz 2020

Parametr	2019	2020
Populacja docelowa	■	■
Odsetek pacjentów w wieku < 50 lat	Pacjenci ogółem: 61,0% Nowo diagnozowani: 66,3%	
Subpopulacja pacjentów w wieku < 50 lat	■	■
Odsetek leczonych pacjentów w danym roku analizy	20,7%	24,8%
Liczba pacjentów w wieku < 50 lat leczonych OKR na koniec roku	■	■

## 2.7. Dynamika włączania pacjentów do programu lekowego

W obliczeniach przyjęto, że w roku 2019 pacjenci będą włączani do terapii w ramach programu lekowego równomiernie w ciągu roku, tj. że zakładany poziom rozpowszechnienia osiągnięty zostanie na koniec grudnia. Analogicznie włączani będą nowo diagnozowani pacjenci w roku 2020 – kolejne terapie rozpoczynane będą w ten sposób, aby w grudniu osiągnąć prognozowaną liczbę pacjentów z PPMS zdiagnozowanych w tym roku.

W ramach analizy wrażliwości rozważono alternatywne sposoby włączania pacjentów do programu lekowego w roku 2019, zakładające równomierne włączanie pacjentów przez 6 miesięcy oraz objęcie

leczeniem wszystkich pacjentów z populacji docelowej w pierwszym dniu refundacji okrelizumabu. W tabeli poniżej zestawiono oszacowania średniej liczby pacjentów leczonych w danym roku OKR przy różnych założeniach dotyczących dynamiki włączania pacjentów do programu lekowego.

**Tabela 25.**  
Średnia liczba pacjentów leczonych OKR w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy

Dynamika włączania pacjentów do PrL w 2019 roku	2019	2020
Równomiernie w ciągu roku	■	■
Równomiernie w ciągu 6 m-cy	■	■
Na początku roku	■	■

Ponieważ obliczenia oparte są o przyjęty odsetek pacjentów leczonych OKR spośród wszystkich potencjalnych kandydatów do takiej terapii, w analizie nie uwzględniano przerywania leczenia OKR. Wewnętrzna dynamika przerywania terapii i rozpoczynania terapii jest nieistotna w sytuacji, gdy ustalony zostaje łączny odsetek osób leczonych (niezależny od czasu pozostawania w programie).

### Subpopulacja pacjentów w wieku do 50 lat

W podgrupie pacjentów poniżej 50 r.ż. średnia liczba pacjentów leczonych w ciągu roku 2019 przy założeniu równomiernego włączania pacjentów do PrL to ■ osób. Zakładając równomierne włączanie pacjentów w ciągu 6 m-cy liczba ta wynosi ■, natomiast przyjmując, że wszyscy chorzy będą leczeni w ramach wnioskowanego PrL od początku pierwszego roku analizy średnia liczba pacjentów z wyszczególnionej podgrupy leczonych OKR w 2019 roku wynosi ■ osób.

W roku 2020, niezależnie od przyjętej dynamiki włączania pacjentów do PrL w roku 2019, ■ osób będzie leczonych z zastosowaniem OKR (przy założeniu równomiernego włączania nowo diagnozowanych chorych).

**Tabela 26.**  
Średnia liczba pacjentów w wieku do 50 lat leczonych OKR w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy

Dynamika włączania pacjentów do PrL w 2019 roku	2019	2020
Równomiernie w ciągu roku	■	■
Równomiernie w ciągu 6 m-cy	■	■
Na początku roku	■	■

## 2.8. Koszty

W analizie uwzględniono koszty ponoszone przez płatnika publicznego oraz pacjentów związane z farmakoterapią MS (leki immunomodulujące), monitorowaniem skuteczności terapii, podaniem leków, koszty związane z niesprawnością oraz koszty leczenia działań niepożądanych.

W analizie wyróżniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania terapii,
- koszty niesprawności,
- koszty leczenia działań niepożądanych.

Uwzględniono zarówno bezpośrednie koszty medyczne, jak i koszty bezpośrednie niemedyczne oraz koszty pośrednie (w perspektywie społecznej).

### 2.8.1. Koszty leków



W poniższej tabeli (Tabela 27) przedstawiono wnioskowaną cenę produktu leczniczego Ocrevus® oraz cenę uwzględnioną w analizie. Przy wyznaczaniu urzędowej ceny zbytu oraz ceny hurtowej za opakowanie OKR, zgodnie z obowiązującymi regulacjami prawnymi, przyjęto wartości podatku VAT i marży hurtowej na poziomie odpowiednio 8% i 5%.

Tabela 27.  
Cena produktu leczniczego Ocrevus®

Substancja czynna	Opakowanie	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Dawkowanie produktu leczniczego Ocrevus® przyjęto zgodnie z zapisami ChPL:

- dawka początkowa: 600 mg w dwóch oddzielnych infuzjach dożylnych po 300 mg w odstępie dwóch tygodni,
- kolejne dawki: pojedyncza infuzja 600 mg co 6 miesięcy [5].

Dodatkowo w celu zmniejszenia częstotliwości i nasilenia reakcji związanych z wlewem, przed każdą dawką konieczne jest zastosowanie dwóch następujących schematów premedykacji:

- 100 mg metyloprednizolonu (lub jego odpowiednika) dożylnie, około 30 minut przed każdą infuzją produktu leczniczego Ocrevus®,
- lek antyhistaminowy na około 30–60 minut przed każdą infuzją produktu leczniczego Ocrevus® [5].

Założono, że podanie OKR będzie odbywać się w ramach hospitalizacji jednodniowej. Przyjęto przy tym, że koszt premedykacji związanej z podaniem OKR będzie rozliczany w ramach hospitalizacji.

## 2.8.2. Pozostałe koszty uwzględnione w analizie

W analizie wykorzystane zostały koszty określone w ramach analizy ekonomicznej. Wartości wykorzystane w analizie zestawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 29).

Tabela 29.  
Koszty uwzględnione w analizie (poza kosztami leków) [zł]

Interwencja	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent	Perspektywa społeczna <sup>b</sup>
<b>Koszty podania leków</b>			
OKR	1 460,16 / 973,44 <sup>a</sup>	1 460,16 / 973,44 <sup>a</sup>	1 460,16 / 973,44 <sup>a</sup>
BSC	0,00	0,00	0,00
<b>Koszty monitorowania terapii</b>			
OKR	1 297,92	1 297,92	1 297,92
BSC	0,00	0,00	0,00
<b>Koszty niesprawności</b>			
OKR	10 214,19	11 050,27	42 521,73
BSC	10 238,60	11 063,39	43 314,42
<b>Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych</b>			
OKR	180,14	180,14	180,14
BSC	0,00	0,00	0,00

a) odpowiednio pierwszy/drugi rok terapii, b) koszty w perspektywie społecznej w poszczególnych kategoriach rozumiane są jako koszty alternatywne

## 2.9. Analiza wrażliwości

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

- wariant A: liczebności populacji pacjentów z MS,
- wariant B: liczby pacjentów z aktywną chorobą,



- wariant C: liczby pacjentów z aktywną chorobą w populacji nowo diagnozowanych chorych w roku 2020,
- wariant D: rozpowszechnienia OKR,
- wariant E: dynamiki liczby pacjentów rozpoczynających leczenie OKR w kolejnych latach.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości, we wszystkich wariantach analizy obliczono prognozowane wydatki płatnika w sytuacji, gdy jeden parametr podlegał zmianie, przyjmując wartość uwzględnioną w analizie wrażliwości, natomiast pozostałe zmienne przyjmowały wartości uwzględnione w analizie podstawowej. W ten sposób oszacowano, jaki wpływ na zmianę wydatków płatnika może mieć niepewność w oszacowaniu poszczególnych zmiennych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w rozdz. 3.6. Ponadto, w załączonym arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości uwzględnionych parametrów.

### 3. WYNIKI

#### 3.1. Populacja docelowa

##### 3.1.1. Scenariusz istniejący

Prognozowana, średnia liczba pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu istniejącym wynosi █████ osób w roku 2019 i wzrasta do █████ osób w roku 2020. W scenariuszu istniejącym żaden z pacjentów z populacji docelowej nie jest leczony preparatem Ocrevus®. Szczegółowe dane dotyczące liczebności populacji docelowej w danym roku w przypadku utrzymania obecnie obowiązujących zasad finansowania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 30).

Tabela 30.  
Liczba pacjentów leczonych w latach 2019–2020 – scenariusz istniejący

Liczba pacjentów	2019	2020
OKR	█	█
BSC	███	███
Populacja docelowa	███	███

##### 3.1.2. Scenariusz nowy

Prognozowana, średnia liczba pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu nowym wynosi █████ osób w roku 2019 i wzrasta do █████ osoby w roku 2020, w tym liczba pacjentów otrzymujących okrelizumab wynosi średnio ███ pacjentów w 2019 roku oraz ███ pacjentów w 2020 roku. Szczegółowe dane dotyczące liczby pacjentów leczonych OKR w danym roku w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Ocrevus® przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 31).

Tabela 31.  
Liczba pacjentów leczonych w latach 2019–2020 – scenariusz nowy

Liczba pacjentów	2019	2020
OKR	███	███
BSC	███	███
Populacja docelowa	███	███




### 3.2.3. Perspektywa społeczna

[Redacted text]

[Redacted text]


## 3.3. Scenariusz nowy

### 3.3.1. Wydatki płatnika publicznego

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]


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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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



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

### 3.3.3. Perspektywa społeczna

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

### 3.4. Wydatki inkrementalne

#### 3.4.1. Wydatki płatnika publicznego

[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 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]

### 3.4.2. Wydatki 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]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

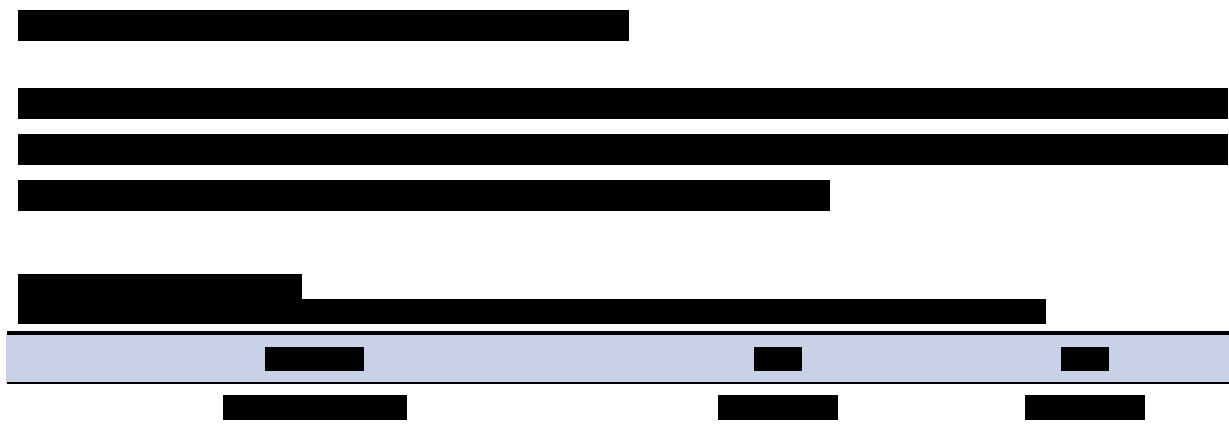
3.4.3. Perspektywa społeczna

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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



### 3.5. Wyniki dla subpopulacji pacjentów w wieku ≤ 50 lat

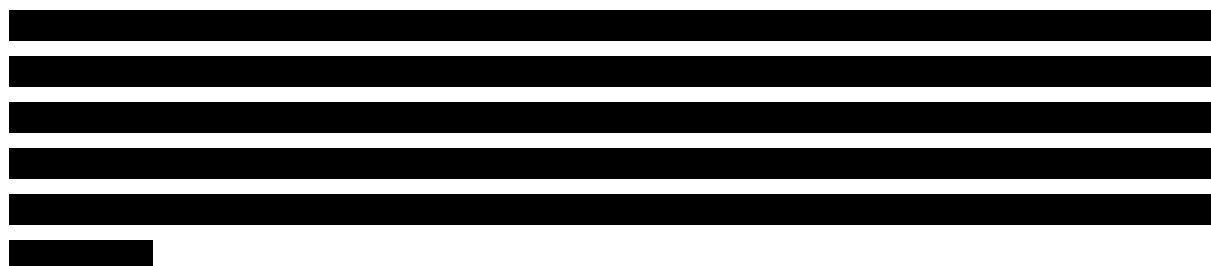
#### 3.5.1. Populacja docelowa

Prognozowana, średnia liczba pacjentów w wieku poniżej 50 lat w scenariuszu istniejącym i nowym wynosi █ osób w roku 2019 i wzrasta do █ osób w roku 2020. W scenariuszu istniejącym żaden z tych pacjentów nie jest leczony preparatem Ocrevus®. W scenariuszu nowym w kolejnych latach analizy średnio █ oraz █ osób w podgrupie pacjentów poniżej 50 r.ż. otrzymuje okrelizumab. Szczegółowe dane dotyczące liczebności wyszczególnionej subpopulacji pacjentów w przypadku utrzymania obecnie obowiązujących zasad finansowania oraz liczby pacjentów leczonych OKR spośród pacjentów z analizowanej podgrupy w danym roku w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Ocrevus® przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 47).

Tabela 47.  
Liczba pacjentów w wieku do 50 lat leczonych w latach 2019-2020

	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	2019	2020	2019	2020
OKR	█	█	█	█
BSC	█	█	█	█
Populacja docelowa	█	█	█	█

#### 3.5.2. Scenariusz istniejący









## 3.6. Analiza wrażliwości

### 3.6.1. Scenariusze analizy 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 (Tabela 51) przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

**Tabela 51.**  
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Opis parametru	Wartość parametru
Populacja chorych z MS	Wariant A0	Dane epidemiologiczne	46 620
	Wariant A1	Dane NFZ	44 899
Odsetek pacjentów z aktywną chorobą	Wariant B0	Scenariusz podstawowy	██████
	Wariant B1	Scenariusz minimalny (minimalny wariant liczebności populacji docelowej)	██████
	Wariant B2	Scenariusz maksymalny (maksymalny wariant liczebności populacji docelowej)	██████
Odsetek pacjentów z aktywną chorobą w populacji nowo diagnozowanych pacjentów w roku 2020	Wariant C0	Jak w całej populacji z EDSS 3,0-6,5	██████
	Wariant C1	Wszyscy nowo diagnozowani pacjenci to chorzy z aktywną chorobą	100,0%
Rozpowszechnienie OKR	Wariant D0	Oszacowanie podstawowe (35% chorych na SM wymaga leczenia z zastosowaniem DMT)	20,7% / 24,8%*
	Wariant D1	Oszacowanie minimalne (40% chorych na SM wymaga leczenia z zastosowaniem DMT)	18,1% / 21,7%*
	Wariant D2	Oszacowanie maksymalne (30% chorych na SM wymaga leczenia z zastosowaniem DMT)	24,1% / 28,9%*
Dynamika włączania pacjentów do programu lekowego w 2019 roku	Wariant E0	Pacjenci włączani równomiernie w ciągu roku	-
	Wariant E1	Pacjenci włączani równomiernie w ciągu 6 m-cy	-
	Wariant E2	Wszyscy pacjenci włączeni na początku roku	-

\*Odsetek pacjentów leczonych OKR w pierwszym/drugim roku horyzontu czasowego





Kod	Opis	Kwartał		Półrocze		Rok	
		1	2	1	2	1	2
A	...	...	...	...	...	...	...
	...	...	...	...	...	...	...
B	...	...	...	...	...	...	...
	...	...	...	...	...	...	...
C	...	...	...	...	...	...	...
	...	...	...	...	...	...	...
D	...	...	...	...	...	...	...
	...	...	...	...	...	...	...
E	...	...	...	...	...	...	...
	...	...	...	...	...	...	...
F	...	...	...	...	...	...	...
	...	...	...	...	...	...	...

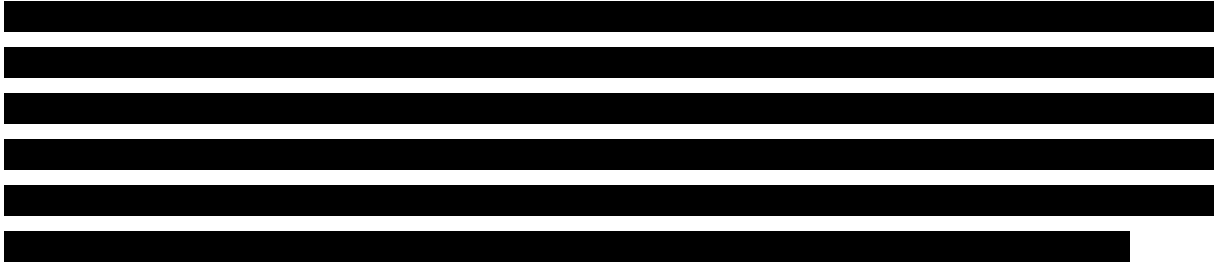
[Redacted Section Header]

[Redacted Section Header]

Kod	Opis	Kwartał		Półrocze		Rok	
		1	2	1	2	1	2
A	...	...	...	...	...	...	...
	...	...	...	...	...	...	...
B	...	...	...	...	...	...	...
	...	...	...	...	...	...	...
C	...	...	...	...	...	...	...
	...	...	...	...	...	...	...
D	...	...	...	...	...	...	...
	...	...	...	...	...	...	...
E	...	...	...	...	...	...	...
	...	...	...	...	...	...	...
F	...	...	...	...	...	...	...
	...	...	...	...	...	...	...
G	...	...	...	...	...	...	...
	...	...	...	...	...	...	...
H	...	...	...	...	...	...	...
	...	...	...	...	...	...	...
I	...	...	...	...	...	...	...
	...	...	...	...	...	...	...
J	...	...	...	...	...	...	...
	...	...	...	...	...	...	...

### 3.6.3. Wnioski

[Redacted content]



## 4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

### 4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Okrelizumab będzie podawany dożylnie co pół roku przez cały okres leczenia tą substancją w ramach hospitalizacji jednodniowej związanej z wykonaniem programu lekowego.

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych nie zmienią się w przypadku finansowania okrelizumabu 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 okrelizumabem.

Wpływ podjęcia decyzji o finansowaniu okrelizumabu ze środków publicznych na inne sektory niż ochrona zdrowia, przybliżony został w ramach analizy z perspektywy społecznej.

### 4.2. Aspekty etyczne i społeczne

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

**Tabela 56.**  
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji polegającej na finansowaniu okrelizumabu ze środków publicznych

Aspekt	Ocena
<b>Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności</b>	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	W analizie ekonomicznej nie wyróżniano podgrup pacjentów.
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Brak zidentyfikowanych grup.
<b>Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych</b>	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finansowanie technologii w ramach programu lekowego pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń zgodnie z kryteriami włączenia do terapii.
Zaspakajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Obecnie w Polsce chorzy z PPMS nie mają dostępu do skutecznych terapii. Jest to populacja o niezaspokojonych potrzebach medycznych ( <i>unmet clinical need</i> ), która potrzebuje skutecznej terapii MS. Okrelizumab, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej, będzie jedyną skuteczną opcją terapeutyczną dla pacjentów z populacji docelowej.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest obecnie obowiązującym prawem.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zapewnienie dostępu do terapii w ramach koszyka świadczeń gwarantowanych.

Aspekt	Ocena
<b>Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych</b>	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Refundacja okrelizumabu zwiększy satysfakcję pacjentów z PPMS z otrzymywanej opieki medycznej i poprawi ich stan zdrowia – otrzymają oni dostęp do skutecznego leczenia.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ryzyko braku akceptacji terapii przez pacjentów jest niewielkie.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia
Możliwość wywołania lęku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych.	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia

## 5. PODSUMOWANIE

### *Populacja*

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu istniejącym i nowym wynosi [REDACTED] osób w pierwszym roku analizy i wzrasta do [REDACTED] osób w średnio w drugim roku. W scenariuszu istniejącym u żadnego z pacjentów nie stosuje się produktu Ocrevus®. W scenariuszu nowym prognozowana średnia liczba pacjentów z populacji docelowej otrzymujących okrelizumab wynosi [REDACTED] pacjentów w pierwszym roku oraz [REDACTED] osoby w drugim roku.

### *Wydatki inkrementalne*

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### *Scenariusz istniejący*

W przypadku utrzymania obecnego statusu refundacyjnego technologii medycznych, prognozowane całkowite wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej wynoszą 12,58 mln zł w 2019 roku i wzrastają do 13,34 mln zł w 2020 roku. Prognozowane całkowite wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej wynoszą 13,59 mln zł w 2019 roku i wzrastają do 14,42 mln zł w 2020 roku, zaś wydatki te oszacowane z perspektywy społecznej wynoszą 53,20 mln zł oraz 56,45 mln zł odpowiednio w 2019 oraz 2020 roku.

### *Scenariusz nowy*

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### **Subpopulacja pacjentów w wieku $\leq 50$ lat**

Prognozowana liczba pacjentów z subpopulacji pacjentów w wieku  $\leq 50$  lat w scenariuszu istniejącym i nowym wynosi [REDACTED] osób w pierwszym roku analizy i wzrasta do [REDACTED] osób w średnio w drugim roku. W scenariuszu istniejącym u żadnego z pacjentów nie stosuje się produktu Ocrevus®. W scenariuszu nowym prognozowana średnia liczba pacjentów z subpopulacji pacjentów w wieku  $\leq 50$  lat otrzymujących okrelizumab wynosi [REDACTED] pacjentów w pierwszym roku oraz [REDACTED] osób w drugim roku.

[REDACTED]

### **Wnioski**

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania okrelizumabu ze środków publicznych spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego na leczenie w populacji docelowej. Obecnie w Polsce nie jest refundowany żaden preparat z grupy leków immunomodulujących, zatem uwzględnienie kosztów związanych z terapią OKR w populacji docelowej w oczywisty sposób implikuje wzrost wydatków płatnika publicznego. Jednocześnie w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej okrelizumab będzie jedyną skuteczną opcją terapeutyczną dla pacjentów z populacji docelowej.

## 6. OGRANICZENIA

- W analizie wpływu na budżet wykorzystano dane kosztowe wykorzystane w ramach analizy ekonomicznej, w związku z czym ograniczenia analizy ekonomicznej mają zastosowanie także w niniejszej analizie.
- Liczebność populacji MS określono na podstawie danych epidemiologicznych dotyczących chorobowości MS w województwie świętokrzyskim. Wszystkie odnalezione w ramach przeprowadzonego przeszukania baz informacji medycznych publikacje raportowały wskaźniki epidemiologiczne wyznaczone w oparciu o fragmentaryczne dane z niektórych regionów Polski – nie odnaleziono badań o zasięgu ogólnokrajowym. W analizie wrażliwości uwzględniono alternatywne oszacowanie na podstawie prognozy danych NFZ określających liczbę pacjentów z rozpoznaniem G35, którzy korzystali z jakichkolwiek świadczeń refundowanych przez NFZ w latach 2008–2016.
- W ocenie liczebności populacji docelowej wykorzystane dane uzyskane od ekspertów w badaniu ankietowym – dane te miały charakter subiektywnej oceny.
- Nie odnaleziono danych na temat faktycznego lub potencjalnego rozpowszechnienia okrelizumabu w populacji pacjentów z PPMS. W związku z tym zużycie OKR w populacji docelowej określono na podstawie danych o rozpowszechnieniu terapii immunomodulujących w leczeniu RRMS w pierwszych latach refundacji w Polsce.
- Przyjęty w analizie 2-letni horyzont czasowy nie obejmuje przedziału czasu koniecznego do osiągnięcia docelowego rozpowszechnienia OKR w populacji docelowej. Ustalenie równowagi rynkowej w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji OKR, przewidywane na podstawie dynamiki zastosowania leków immunomodulujących w populacji pacjentów z RRMS, trwać może nawet kilkanaście lat. Przeprowadzenie analizy w tak długim horyzoncie czasowym wiązałoby się z uzyskaniem niewiarygodnych wyników ze względu na dynamicznie zmieniającą się sytuację na rynku świadczeń zdrowotnych.



## 7. DYSKUSJA

Celem analizy wpływu na budżet było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Ocrevus® stosowanego w leczeniu chorych z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego.

Podstawową determinantą wielkości prognozowanych wydatków jest liczba pacjentów kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego. Liczebność populacji oszacowano zgodnie z kryteriami włączenia i wyłączenia z programu, na podstawie opublikowanych danych epidemiologicznych oraz opinii eksperckich przedstawionych w ramach przeprowadzonego badania ankietowego. W obliczeniach wykorzystano przede wszystkim dane z jedyne polskiego rejestru o zasięgu ogólnopolskim – Rejestru Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym RejSM. Do współtworzenia wspomnianego rejestru poproszono wszystkie ośrodki zajmujące się leczeniem MS, jednak współpracy podjęły się tylko niektóre z nich. Pomimo tego ograniczenia rejestr RejSM stanowi najlepsze i najbardziej aktualne źródło danych na temat MS w Polsce. Na podstawie wskaźników epidemiologicznych wyznaczonych w oparciu o dane ze wspomnianego rejestru liczbę chorych na MS w Polsce określono na 46 620, zaś liczbę nowych przypadków diagnozowanych w ciągu roku na 3 603 osób. Otrzymane oszacowanie chorobowości jest spójne z oszacowaniami ekspertów klinicznych przedstawionymi w odnalezionych analizach weryfikacyjnych (Tabela 62, Tabela 64). Na podstawie procentowego rozkładu form klinicznych wśród pacjentów objętych rejestrem RejSM określono, że u 9,6% chorych na MS występuje postać przewlekle postępująca, co z kolei pozwala oszacować, że w Polsce wskazanie to dotyczy obecnie 4 476 pacjentów. Łącząc powyższe dane dotyczące chorobowości na PPMS z podziałem pacjentów względem stopnia niesprawności w skali EDSS (wyznaczonym na podstawie opinii eksperckich i zgodnym z danymi z rejestru RejSM) oraz odsetkiem pacjentów z aktywnością zapalną w MRI (określonym w oparciu o opinie ekspertów) wyznaczono, że ok. [REDACTED] chorych z PPMS będzie kwalifikowało się do leczenia OKR zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, w którym określono, że OKR może być stosowany w populacji pacjentów z PPMS z niesprawnością w stopniu 3–6,5 w skali EDSS, z obecnością cech radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej. Wspomniane odsetki pozwoliły na finalne oszacowanie populacji docelowej liczącej [REDACTED] osób.

Osobnego komentarza wymaga kwestia rozpowszechnienia wnioskowanego leku. Okrelizumab jest nowym i jedynym lekiem, który został dopuszczony do stosowania w leczeniu PPMS. Pierwsza rejestracja OKR miała miejsce w marcu 2017 roku w Stanach Zjednoczonych [26], druga w lipcu 2017 w Australii [27], a kolejne w krajach Ameryki Południowej, na Bliskim Wschodzie, Ukrainie i w Szwajcarii we wrześniu 2017 [28]. W ramach niesystematycznego przeszukania zasobów sieci Internet nie udało się odnaleźć stosownych danych, jakie pozwoliłyby na ocenę rozpowszechnienia OKR w leczeniu PPMS. Poziom rozpowszechnienia, jaki przyjęto w obliczeniach, określono w

odniesieniu do dostępnych danych o skali zastosowania DMT w terapii pacjentów z RRMS w pierwszych latach refundacji w Polsce. Według stanowisk eksperckich zgodnie ze wskazaniami medycznymi ok. 30–40% chorych na MS powinno być leczonych preparatami immunomodulującymi w ramach terapii RRMS (rozdz. 2.6.1), z tej wyselekcjonowanej grupy aktualnie w Polsce leczonych jest ok. 60–80% pacjentów (rozdz. 2.6.2), tj. ok. 25% pacjentów z MS. Obserwowany jest stały wzrost liczby leczonych pacjentów i skrócenie kolejek oczekujących na leczenie w ramach programów lekowych, jednakże dostępność terapii MS w Polsce jest nadal niewystarczająca. W badaniu Barometr MS, oceniającym dostęp do leczenia MS w poszczególnych krajach, w roku 2013 Polska była na przedostatnim 18 miejscu [33], zaś w tym samym badaniu z roku 2015 na 20 spośród 23 miejsc [34]. Jak wynika ze wspomnianego badania, niezwykle ważna jest poprawa dostępu do wczesnej diagnostyki, możliwość personalizacji leczenia oraz multidyscyplinarnej opieki. Osoby chore powinny być jak najwcześniej diagnozowane i wprowadzane do programów lekowych, tymczasem zgodnie z danymi Fundacji WHC średni czas oczekiwania na wizytę u neurologa wynosi 1,3 miesiąca, na wykonanie rezonansu magnetycznego głowy pacjent chory na MS oczekuje średnio 7 miesięcy, z kolei średni czas oczekiwania na rehabilitację medyczną wynosi 5,9 miesiąca [35]. Wydaje się zatem, że osiągnięcie docelowego rozpowszechnienia okrelizumabu już w pierwszych latach refundacji – pomimo tego, że terapia stanowi przełom w możliwościach leczenia PPMS – w obecnej sytuacji jest mało prawdopodobne. W analizie zdecydowano się przyjąć założenie, iż rozpowszechnienie OKR będzie takie samo jak rozpowszechnienie terapii immunomodulujących w pierwszych latach ich refundacji, tj. na poziomie ok. 21–25%. Z uwagi na fakt, że początkowa dynamika zużycia nowo objętego refundacją leku zaburzana jest przez dodatkowe czynniki, takie jak opóźnienia związane z zawieraniem umów przez szpitale czy włączanie do terapii skumulowanej grupy pacjentów oczekujących na nową terapię, wydaje się, że jest to założenie najbardziej realistyczne. Pomimo tego, ze względu na niepewność powyższych oszacowań w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono szereg analiz wrażliwości uwzględniających możliwe scenariusze rozpowszechnienia okrelizumabu oraz dynamiki włączania pacjentów do nowego programu lekowego.

Należy podkreślić, że obecnie w Polsce, pacjenci z PPMS nie mają dostępu do skutecznych terapii dających szansę na opóźnienie progresji utrwalonej niesprawności. Jest to populacja o niezaspokojonych potrzebach medycznych (*unmet clinical need*), która potrzebuje skutecznej terapii MS. Okrelizumab, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, będzie jedyną skuteczną opcją terapeutyczną dla pacjentów z populacji docelowej.

## 8. BIBLIOGRAFIA

1. ██████████ (2017) Ocrevus® w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozсіяnego. Analiza problemu decyzyjnego.
2. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://dziennikmz.mz.gov.pl/#/legalact/2018/32/> (9.5.2018).
3. Program lekowy B.29. Leczenie stwardnienia rozсіяnego (ICD-10 G35). Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/programy-lekowe/> (22.9.2017).
4. Program lekowy B.46. Leczenie stwardnienia rozсіяnego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozсіяnego (ICD-10 G35). Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/programy-lekowe/> (22.9.2017).
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Ocrevus, INN-ocrelizumab. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004043/WC500241124.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004043/WC500241124.pdf).
6. Projekt programu lekowego. Leczenie pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozсіяnego (ICD-10 G35).
7. ██████████ (2017) Ocrevus® w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozсіяnego. Analiza kliniczna.
8. ██████████ (2017) Okrelizumab (Ocrevus®) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozсіяnego. Analiza ekonomiczna.
9. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/> (26.10.2017).
10. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20111220696> (26.10.2017).
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. Rocznik Demograficzny 2017. GUS Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2017,3,11.html> (25.10.2017).
13. Teryflunomid, fumaran dimetylu, interferon beta, peginterferon beta-1a, octan glatirameru w stwardnieniu rozсіяnym. Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozсіяnego (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\\_SM\\_08.06.2-017\\_BIP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/075/RPT/RAPORT_OT.434.21.2017_zmiany_PL_SM_08.06.2-017_BIP.pdf) (20.9.2017).
14. (2017) Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Gilenya (fingolimod). Analiza weryfikacyjna nr: OT.4351.37.2017. AOTMiT Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/114/AWA/114\\_AWA\\_OT\\_4351\\_37\\_2017\\_GILENYA\\_2017.11.10.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/114/AWA/114_AWA_OT_4351_37_2017_GILENYA_2017.11.10.pdf) (13.11.2017).
15. Waldemar Broła. (2016) Epidemiologia stwardnienia rozсіяnego. Warszawa.
16. Broła W, Sobolewski P, Flaga S, Fudala M, Potemkowski A. (2017) Primary progressive multiple sclerosis in the Polish population. *Aktualności Neurologiczne* 17(1):5–14.
17. Kamińska J, Koper OM, Piechal K, Kemona H. (2017) Multiple sclerosis - etiology and diagnostic potential. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 71(0):551–563.
18. Nancy L. Sicotte. (2012) Obrazowanie rezonansu magnetycznego w stwardnieniu rozсіяnym: rola badań konwencjonalnych. *Neurologia po Dyplomie* 7(5):35–43.
19. Khaleeli Z, Ciccarelli O, Mizskiel K, Altmann D, Miller D, Thompson A. (2010) Lesion enhancement diminishes with time in primary progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 16(3):317–324.
20. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, Seze J de, Giovannoni G, Hartung H-P, Hemmer B, Lublin F, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Sauter A, i in. (2017) Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine* 376(3):209–220.
21. Rzepiński Ł, Wawrzyniak S, Rzepińska M. (2016) Naturalny przebieg stwardnienia rozсіяnego w ciągu pierwszych pięciu lat choroby w regionie kujawsko-pomorskim. *Aktualności Neurologiczne* 16(1):9–14.
22. Terapeutyczny Program Zdrowotny „Leczenie stwardnienia rozсіяnego”. 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](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).

23. Wniosek o objęcie refundacją leku Plegridy (peginterferon beta-1a) w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozlanego 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\\_Plegridy\\_2015.05.22.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/049/AWA/49_AWA_OT_4351_12_Plegridy_2015.05.22.pdf) (20.9.2017).
24. Wniosek o objęcie refundacją leku Tysabri (natalizumab) we wskazaniu: lek stosowany w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10 G35)”. Analiza weryfikacyjna nr: OT.4351.10.2016. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/087/AWA/087\\_AWA\\_OT.4351.10.2016\\_Tysabri\\_RRMS\\_BIP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/087/AWA/087_AWA_OT.4351.10.2016_Tysabri_RRMS_BIP.pdf) (31.10.2017).
25. FDA Press Announcements: FDA approves new drug to treat multiple sclerosis. Dostęp: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm549325.htm> (31.10.2017).
26. Roche Media Release: FDA approves Roche’s OCREVUS™ (ocrelizumab) for relapsing and primary progressive forms of multiple sclerosis. Dostęp: <https://www.roche.com/media/store/releases/med-cor-2017-03-29.htm> (8.11.2017).
27. Roche Media Release: Roche’s OCREVUS (ocrelizumab) approved for relapsing and primary progressive multiple sclerosis in Australia. Dostęp: <https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2017-07-17.htm> (8.11.2017).
28. Roche Media Release: Roche’s OCREVUS (ocrelizumab) approved in Switzerland for primary progressive and relapsing forms of multiple sclerosis. Dostęp: <https://www.roche.com/media/store/releases/med-cor-2017-09-28.htm> (31.10.2017).
29. EPAR summary for the public: Ocrevus (ocrelizumab). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/004043/WC500241127.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/004043/WC500241127.pdf) (2.3.2018).
30. Odpowiedź podsekretarza stanu w Ministerstwie Zdrowia - z upoważnienia ministra - na interpelację nr 12803 w sprawie pomocy chorym na stwardnienie rozlane. Dostęp: <http://www.sejm.gov.pl/sejm7.nsf/InterpelacjaTresc.xsp?key=4D614DCE> (25.10.2017).
31. Danuta Ryglewicz. (2017) Optymalny model leczenia chorych z SM-em. Warszawa Dostęp: <http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/danuta-ryglewicz.pdf> (25.10.2017).
32. Ogólnopolski Informator o Czasie Oczekiwania na Świadczenia Medyczne. Dostęp: <http://kolejki.nfz.gov.pl/Informator/Index/>.
33. MS Barometer 2013. European Multiple Sclerosis Platform EMSP Dostęp: <http://www.emsp.org/wp-content/uploads/2015/06/130530-MS-Barometer-2013.pdf> (8.11.2017).
34. MS Barometer 2015. European Multiple Sclerosis Platform EMSP Dostęp: <http://www.emsp.org/wp-content/uploads/2017/02/BAROMETER-2015-28.02.2017.pdf> (8.11.2017).
35. Podsumowanie seminarium „Leczenie stwardnienia rozlanego (SM) w Polsce - nowe perspektywy, Warszawa 23 maja 2017 r.” Dostęp: [http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/leczenie-sm-w-polsce-nowe-perspektywy\\_podsumowanie-seminarium.pdf](http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/leczenie-sm-w-polsce-nowe-perspektywy_podsumowanie-seminarium.pdf) (8.11.2017).
36. PubMed - NCBI. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/advanced> (20.9.2017).
37. GBL - Polska Bibliografia Lekarska od 1991. Dostęp: <http://gbl.home.pl/cgi-bin/gblbase.pl/pblb09> (20.9.2017).
38. Broła W, Sobolewski P, Flaga S, Fudala M, Szczuchniak W, Stoiński J, Rosołowska A, Wójcik J, Kapica-Topczewska K, Ryglewicz D. (2016) Prevalence and incidence of multiple sclerosis in central Poland, 2010-2014. *BMC Neurol* 16(1):134.
39. Broła W, Fudala M, Flaga S, Ryglewicz D, Potemkowski A. (2015) Polish registry of multiple sclerosis patients – current status, perspectives and problems. *Aktualności Neurologiczne* 15(2):68–73.
40. Pierzchała K, Adamczyk-Sowa M, Dobrakowski P, Kubicka-Baczyk K, Niedziela N, Sowa P. (2015) Demographic characteristics of MS patients in Poland’s upper Silesia region. *Int. J. Neurosci.* 125(5):344–351.
41. Potemkowski A, Stankiewicz J, Brzozowski S, Nocoń D, Aleksandrak-Łukomska E. (2005) Analiza epidemiologiczna stwardnienia rozlanego w regionie Szczecina w latach 1960-2004. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 39(4 (supl. 2)):301–302.
42. Łobińska A, Stelmasiak Z. (2004) Wybrane epidemiologiczne aspekty stwardnienia rozlanego w populacji miasta Lublina. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 38(5):361–366.
43. Kaźmierski R, Wender M, Guzik P, Zielonka D. (2004) Association of influenza incidence with multiple sclerosis onset. *Folia Neuropathol* 42(1):19–23.
44. Łobińska A, Mitosek-Szewczyk K, Stelmasiak Z, Bartosik-Psujek H, Belniak E. (2001) Epidemiological investigation of multiple sclerosis in endemic focus in Poland (Lublin voivodship). *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 35(supl. 3):125–130.
45. Potemkowski A. (2001) Analiza epidemiologiczna ogniska stwardnienia rozlanego na terenie byłego województwa szczecińskiego. *Przegląd Epidemiologiczny* 55(3):331–341.

46. Potemkowski A. (2009) Stwardnienie rozlane w świecie i w Polsce – ocena epidemiologiczna. *Aktualności Neurologiczne* 9(2):91–97.
47. World Health Organization WHO, Multiple Sclerosis International Federation MSIF. Atlas Multiple Sclerosis Resources In The World 2008. Dostęp: [http://www.who.int/mental\\_health/neurology/Atlas\\_MS\\_WEB.pdf](http://www.who.int/mental_health/neurology/Atlas_MS_WEB.pdf) (20.9.2017).
48. Wniosek o objęcie refundacją leku Aubagio (teryflunomid) w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozlanego 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).
49. 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 rozlanego (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](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).
50. 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](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).
51. 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](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).
52. 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\\_interferon\\_beta\\_1b\\_2014.06.01.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/082/AWA/82_AWA_OT_4351_15_BETAFERON_interferon_beta_1b_2014.06.01.pdf) (20.9.2017).
53. Broła W, Flaga S, Fudala M. (2017) Pierwotnie postępujące stwardnienie rozlane - dane demograficzne i kliniczne z wybranych województw. *MS Report* 6(2 (21)):5–8.
54. 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 and Behavior* 7(6):e00701.
55. 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.* 23(2\_suppl):130–142.
56. Broła W, Sobolewski P, Fudala M, Flaga S, Jantarski K, Ryglewicz D, Potemkowski A. (2016) Self-reported quality of life in multiple sclerosis patients: preliminary results based on the Polish MS Registry. *Patient Preference Adherence* 10:1647–1656.
57. Wilski M, Tasiemski T. (2016) Health-related quality of life in multiple sclerosis: role of cognitive appraisals of self, illness and treatment. *Quality of Life Research* 25(7):1761–1770.
58. Garczyński W, Lubkowska A. (2015) Ocena poziomu zmęczenia u chorych na stwardnienie rozlane w zależności od formy klinicznej choroby. *Family Medicine & Primary Care Review* 17(1):11–14.
59. 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.
60. Pokryszko-Dragan A, Bilińska M, Gruszka E, Biel Ł, Kamińska K, Konieczna K. (2013) Sleep disturbances in patients with multiple sclerosis. *Neurol. Sci.* 34(8):1291–1296.
61. Łabuz-Roszak B, Kubicka-Bączek K, Pierzchała K, Horyniecki M, Machowska-Majchrzak A, Augustyńska-Mutryn D, Kosałka K, Michalski K, Pyszak D, Wach J. (2013) Jakość życia chorych na stwardnienie rozlane – związek z cechami klinicznymi choroby, zespołem zmęczenia i objawami depresyjnymi. *Psychiatria Polska* XLVII(3):433–442.
62. 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.
63. 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. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 46(4):309–317.
64. Mirowska-Guzel D, Gromadzka G, Mach A, Członkowski A, Członkowska A. (2011) Association of IL1A, IL1B, ILRN, IL6, IL10 and TNF- $\alpha$  polymorphisms with risk and clinical course of multiple sclerosis in a Polish population. *J. Neuroimmunol.* 236(1–2):87–92.
65. 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.

66. Broła W, Opara J, Fudala M, Czernicki J, Szwejkowski W. (2010) [Polish adaptation and validation of the Visual Function Questionnaire (VFQ-25) in multiple sclerosis patients]. *Wiad. Lek.* 63(3):161–170.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. Owecki MK, Kowal P, Kaczmarek-Ryś M, Hoppe-Golebiewska J, Nikisch E, Tokarz-Kupczyk E, Słomski R, Kozubski W. (2010) Association study between exon 4 NFKBIL1 polymorphism and multiple sclerosis. *Pol. Merkur. Lekarski* 28(167):366–370.
71. Łabuz-Roszak B, Pierzchała K, Kumor K, Wyrozumska K, Baran A, Werner A, Bak E, Jaźwiecka M. (2009) [Evaluation of frequency of fatigue syndrome in patients with multiple sclerosis]. *Wiad. Lek.* 62(2):99–103.
72. 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.
73. Heise-Rajs R, Czyszkowski P, Maciejek Z. (2006) Analiza aktywności choroby w obrazowaniu rezonensem magnetycznym w przebiegu stwardnienia rozsianego. *Valetudinaria - Postępy Medycyny Klinicznej i Wojskowej* 11(1):42–46.
74. Wegrzyn D, Czarnywojtek A, Florek E, Sowiński J. (2005) [Tobacco smoking in patients with multiple sclerosis--preliminary study]. *Prz. Lek.* 62(10):995–997.
75. Antonelou RC, Emmanouilidou E, Gasparinatos G, Velona T, Voumvourakis KI, Stefanis L. (2015) Decreased levels of alpha-synuclein in cerebrospinal fluid of patients with clinically isolated syndrome and multiple sclerosis. *J. Neurochem.* 134(4):748–755.
76. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, Hauser S, Waubant E, Vollmer T, Panitch H, Zhang J, Chin P, Smith CH, OLYMPUS trial group. (2009) Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann. Neurol.* 66(4):460–471.
77. Lublin F, Miller DH, Freedman MS, Cree BAC, Wolinsky JS, Weiner H, Lubetzki C, Hartung H-P, Montalban X, Uitdehaag BMJ, Merschhemke M, Li B, Putzki N, Liu FC, Häring DA, i in. (2016) Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 387(10023):1075–1084.
78. Pelfrey CM, Cotleur AC, Zamor N, Lee J-C, Fox RJ. (2006) Immunological studies of mitoxantrone in primary progressive MS. *J. Neuroimmunol.* 175(1–2):192–199.
79. Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P, Coyle PK, Ford C, Johnson K, Miller A, Pardo L, Kadosh S, Ladkani D, PROMiSe Trial Study Group. (2007) Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Neurol.* 61(1):14–24.
80. Ingle GT, Sastre-Garriga J, Miller DH, Thompson AJ. (2005) Is inflammation important in early PPMS? a longitudinal MRI study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 76(9):1255–1258.
81. Kimiskidis VK, Papaliagkas V, Sotirakoglou K, Kouvatso ZK, Kapina VK, Papadaki E, Tsimourtou V, Masoura E, Kazis DA, Papayiannopoulos S, Geroukis T, Bostanjopoulou S. (2016) Cognitive event-related potentials in multiple sclerosis: Correlation with MRI and neuropsychological findings. *Mult Scler Relat Disord* 10:192–197.
82. Llufriu S, Pujol T, Blanco Y, Hankiewicz K, Squarcia M, Berenguer J, Villoslada P, Graus F, Saiz A. (2010) T2 hypointense rims and ring-enhancing lesions in MS. *Mult. Scler.* 16(11):1317–1325.
83. Nilsson P, Sandberg-Wollheim M, Norrving B, Larsson E-M. (2007) The role of MRI of the brain and spinal cord, and CSF examination for the diagnosis of primary progressive multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.* 14(11):1292–1295.
84. Teunissen CE, Sombekke M, Winsen L van, Killestein J, Barkhof F, Polman CH, Dijkstra CD, Blankenstein MA, Pratico D. (2012) Increased plasma 8,12-iso-iPF2alpha- VI levels in relapsing multiple sclerosis patients are not predictive of disease progression. *Mult. Scler.* 18(8):1092–1098.
85. Shinohara RT, Crainiceanu CM, Caffo BS, Gaitán MI, Reich DS. (2011) Population-wide principal component-based quantification of blood-brain-barrier dynamics in multiple sclerosis. *Neuroimage* 57(4):1430–1446.
86. Silver NC, Tofts PS, Symms MR, Barker GJ, Thompson AJ, Miller DH. (2001) Quantitative contrast-enhanced magnetic resonance imaging to evaluate blood-brain barrier integrity in multiple sclerosis: a preliminary study. *Mult. Scler.* 7(2):75–82.
87. Stevenson VL, Ingle GT, Miller DH, Thompson AJ. (2004) Magnetic resonance imaging predictors of disability in primary progressive multiple sclerosis: a 5-year study. *Mult. Scler.* 10(4):398–401.
88. Montalban X, Sastre-Garriga J, Tintoré M, Brieva L, Aymerich FX, Río J, Porcel J, Borràs C, Nos C, Rovira A. (2009) A single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon beta-1b on primary progressive and transitional multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 15(10):1195–1205.

89. Ball S, Vickery J, Hobart J, Wright D, Green C, Shearer J, Nunn A, Cano MG, MacManus D, Miller D, Mallik S, Zajicek J. (2015) The Cannabinoid Use in Progressive Inflammatory brain Disease (CUPID) trial: a randomised double-blind placebo-controlled parallel-group multicentre trial and economic evaluation of cannabinoids to slow progression in multiple sclerosis. *Health Technol Assess* 19(12):vii–viii, xxv–xxxi, 1-187.

## 9. SPIS TABEL

Tabela 1.	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2018 roku .....	14
Tabela 2.	Oszacowanie liczebności populacji chorych na MS w Polsce .....	21
Tabela 3.	Liczba pacjentów z rozpoznaniem G35 w latach 2008–2016 na podstawie danych z prezentacji Broła 2016 [15], AWA Gilenya® 2017 [14] i raportu AOTMiT nr OT.434.21.2017 [13] oraz prognoza na lata 2017–2020 .....	22
Tabela 4.	Liczba chorych na PPMS .....	22
Tabela 5.	Poziomy niesprawności wśród pacjentów z MS na podst. publikacji Broła 2017a [16].....	23
Tabela 6.	Poziomy niesprawności (w skali EDSS) wśród pacjentów z PPMS odtworzone na podst. Broła 2017a [16].....	23
Tabela 7.	Odsetek chorych z niesprawnością 3–6,5 pkt w skali EDSS na podst. opinii ekspertów.....	24
Tabela 8.	Liczba chorych na PPMS z niesprawnością w stopniu 3–6,5 pkt w skali EDSS.....	25
Tabela 9.	Odsetek pacjentów z aktywną chorobą w MRI wśród pacjentów z PPMS z EDSS w zakresie 3–6,5 na podst. opinii ekspertów .....	26
Tabela 10.	Liczba pacjentów z PPMS z niesprawnością w stopniu 3–6,5 w skali EDSS z aktywną chorobą w MRI .....	27
Tabela 11.	Sposób oszacowania liczebności populacji docelowej .....	27
Tabela 12.	Jednokierunkowa analiza parametrów oszacowanych na podst. odsetków określonych w ramach badania ankietowego .....	28
Tabela 13.	Minimalne i maksymalne oszacowanie populacji docelowej.....	29
Tabela 14.	Odsetek pacjentów w wieku <50 lat na podst. wieku pacjentów z PPMS w publikacji Broła 2017a [16] .....	29
Tabela 15.	Oszacowanie subpopulacji pacjentów w wieku do 50 lat.....	30
Tabela 16.	Oszacowanie liczebności populacji chorych z aktywną postacią RRMS .....	31
Tabela 17.	Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	31
Tabela 18.	Odsetek pacjentów wymagających leczenia z zastosowaniem preparatów immunomodulujących .....	33
Tabela 19.	Liczba leczonych pacjentów z MS w Polsce w latach 2008–2016 oraz prognoza na lata 2017–2020 .....	33
Tabela 20.	Rozpowszechnienie preparatów immunomodulujących w populacji pacjentów z RRMS w kolejnych latach refundacji .....	34
Tabela 21.	Zapadalność MS w latach 2010–2015 na podstawie publikacji Broła 2017 [11] oraz prognoza na rok 2020 .....	36
Tabela 22.	Oszacowanie liczebności populacji nowych chorych z PPMS w roku 2020 .....	36
Tabela 23.	Populacja pacjentów potencjalnie leczonych OKR na koniec roku 2019 oraz 2020.....	37
Tabela 24.	Subpopulacja pacjentów w wieku do 50 lat potencjalnie leczonych OKR na koniec roku 2019 oraz 2020 .....	37
Tabela 25.	Średnia liczba pacjentów leczonych OKR w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy .....	38
Tabela 26.	Średnia liczba pacjentów w wieku do 50 lat leczonych OKR w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy .....	38
Tabela 27.	Cena produktu leczniczego Ocrevus® .....	39
	.....	39
Tabela 29.	Koszty uwzględnione w analizie (poza kosztami leków) [zł] .....	40
Tabela 30.	Liczba pacjentów leczonych w latach 2019–2020 – scenariusz istniejący .....	42
Tabela 31.	Liczba pacjentów leczonych w latach 2019–2020 – scenariusz nowy.....	42
	.....	43
	.....	43
	.....	44



		44
		45
		46
		46
		47
		47
		48
		48
		49
		50
		50
		51
Tabela 47.	Liczba pacjentów w wieku do 50 lat leczonych w latach 2019-2020	51
		52
		52
		54
Tabela 51.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	55
		56
		56
		57
		58
Tabela 56.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji polegającej na finansowaniu okrelizumabu ze środków publicznych	60
Tabela 57.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy wpływu na budżet określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	75
Tabela 58.	Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych - Pubmed	77
Tabela 59.	Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – Główna Biblioteka Lekarska	77
Tabela 60.	Wskaźniki chorobowości stwardnienia rozsianego w Polsce	78
Tabela 61.	Historyczne wskaźniki chorobowości na podst. Potemkowski 2009 [46] (z pominięciem publikacji, które zidentyfikowano w ramach przeprowadzonego przeszukania)	78
Tabela 62.	Oszacowania ekspertów klinicznych dotyczące chorobowości MS w Polsce na podst. analiz weryfikacyjnych AOTMiT	79
Tabela 63.	Wskaźniki zapadalności stwardnienia rozsianego w Polsce	80
Tabela 64.	Oszacowania ekspertów klinicznych dotyczące zapadalności MS w Polsce na podst. analiz weryfikacyjnych AOTMiT	81
Tabela 65.	Dane dotyczące częstości występowania poszczególnych postaci MS na podst. przeglądu epidemiologicznego	82
Tabela 66.	Rozpowszechnienie postaci MS na podst. przeprowadzonego badania ankietowego	86
Tabela 67.	Strategia wyszukiwania danych dotyczących aktywności choroby w populacji PPMS - PubMed	86
Tabela 68.	Zestawienie danych literaturowych dotyczących częstości występowania zmian wzmacniających się po gadolinie	87

Tabela 69. Zestawienie danych literaturowych dotyczących odsetka pacjentów, u których zaobserwowano nowe lub powiększające się zmiany na obrazach T2-zależnych w ciągu podanego okresu obserwacji.....87

## 10. ZGODNOŚĆ OPRACOWANIA Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 57.

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

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 2.</b>	
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 w maju 2018 roku [2]
<b>§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:</b>	
1. oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
a) obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	Rozdz. 2.5.3
b) docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 2.5.2
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 aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje	Nie dotyczy
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.2
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. 3.3
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3.4
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. 3.6
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 2
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 2
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załącznik do analizy
<b>§ 6.2</b>	
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4, Rozdz. 3
<b>§ 6.3</b>	

Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Analiza została przeprowadzona na podst. oszacowań liczby pacjentów (Rozdz. 2.5)
--	--

#### § 6.4

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

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

██████████

#### § 6.5

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

Rozdz. 1.6

#### § 6.6

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

Nie dotyczy

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

dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;

Rozdz. 8

wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.

## ANEKS A.

### A.1. 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 PubMed [36] (w tym MEDLINE) oraz baza Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL) [37]. Wykorzystane strategie wyszukiwania przedstawiono poniżej (Tabela 58, Tabela 59). Dodatkowo wykonano niesystematyczne przeszukanie sieci Internet.

**Tabela 58.**  
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
<b>Data ostatniego przeszukania: 12.09.2017</b>		

**Tabela 59.**  
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
<b>Data ostatniego przeszukania: 12.09.2017</b>		

#### A.1.1. 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 60).

**Tabela 60.**  
**Wskaźniki chorobowości stwardnienia rozsianego w Polsce**

Publikacja	Region	Dzień prewalencyjny	Chorobowość [N/100 000]
<b>Brola 2017 [11]</b>	woj. świętokrzyskie	31.12.2015	121,3 (114,6–128,4) <sup>a</sup> 114,2 (106,2–121,5) <sup>b</sup>
<b>Brola 2016b [38]</b>	woj. świętokrzyskie	31.12.2014	115,7 (111,2–121,4) <sup>a</sup> 109,8 (105,4–114,8) <sup>c</sup> 106,6 (101,1–111,2) <sup>b</sup>
<b>Brola 2015 [39]</b>	woj. świętokrzyskie	31.12.2013	109,1
<b>Pierzchała 2014 [40]</b>	region Górnego Śląska	31.12.2012	13,8
<b>Szpernalowska 2008<sup>d</sup></b>	pow. szczecinecki	2005	91,8
<b>Potemkowski 2005 [41]</b>	region Szczecina (byłe woj. szczecińskie)	31.12.2004	59,16
<b>Łobińska 2004 [42]</b>	Lublin	31.12.1997	57,3
<b>Każmierski 2004 [43]</b>	Gniezno	31.12.1999	97,82
<b>Łobińska 2001 [44]</b>	Świdnik	31.12.1997	88,6
<b>Potemkowski 2001 [45]</b>	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 [46]

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 61).

**Tabela 61.**  
**Historyczne wskaźniki chorobowości na podst. Potemkowski 2009 [46] (z pominięciem publikacji, które zidentyfikowano w ramach przeprowadzonego przeszukania)**

Autor	Rok	Region	Chorobowość [N/100 000]
<b>Fryze</b>	1995	Tczew	75
<b>Potemkowski</b>	1993	Szczecińskie	55
<b>Wender</b>	1981	Wie kopolska	45
<b>Wender</b>	1965	Wie kopolska	65
<b>Cendrowski</b>	1954	Krosno	37
<b>Cendrowski</b>	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 [39], Broła 2016b [38], 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 [47]. W badaniu tym Polskę zaliczono do państw, dla których raportowane przez ekspertów wskaźniki chorobowości były najwyższe, a współczynnik chorobowości MS dla Polski określono na poziomie 120/100 tys. ludności.

Najniższy wskaźnik chorobowości prezentowano w publikacji Pierzchała 2014 [40]. 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 PrL: „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” z 8 czerwca 2017 (Raport nr: OT.434.21.2017 [13]) populację chorych na MS określono na 40 000–60 000 osób. Zakres ten znajduje odzwierciedlenie w oszacowaniach ekspertów klinicznych, jakie przedstawiano w ramach analiz weryfikacyjnych dla produktów leczniczych stosowanych w MS (Tabela 62).

**Tabela 62.**  
**Oszacowania ekspertów klinicznych dotyczące chorobowości MS w Polsce na podst. analiz weryfikacyjnych AOTMiT**

Źródło	Chorobowość	Liczba chorych	Ekspert kliniczny
AWA Plegridy® 2015 [23]	-	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® [48]	-	45 000–60 000	bd
	-	45 000–60 000	bd
AWA Sativex® [49]	-	szacunkowo: 40 000	prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz (Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii)
	45–95/100 000	-	bd
AWA Extavia® [50]/ AWA Avonex® [51]	szacunkowo 60–70/100 000	30 000–40 000	prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz (Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii)

Źródło	Chorobowość	Liczba chorych	Ekspert kliniczny
AWA Betaferon® [52]	60/100 000	-	bd
	-	ponad 45 000 (na podst. danych NFZ)	bd

\*Dotyczy chorych na RRMS

### A.1.2. 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 63).

**Tabela 63.**  
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) <sup>a</sup> 4,2 (3,5–4,9) <sup>b</sup>
Brola 2016b [38]	woj. świętokrzyskie	31.12.2014 (dane z lat 2010–2014)	4,2 (3,7–4,4) <sup>a</sup> 4,12 (3,32–5,14) <sup>b</sup>
Brola 2015 [39]	woj. świętokrzyskie	31.12.2013 (dane z lat 2011–2013)	4,1
Potemkowski 2005 [41]	region Szczecina	31.12.2004 (dane z lat 1990–2000)	2,46
Łobińska 2004 [42]	Lublin	31.12.1997 (dane z lat 1990–1995)	1,7
Każmierski 2004 [43]	Gniezno	31.12.1997 (dane z lat 1970–1999)	3,7

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

W obliczeniach zdecydowano się wykorzystać najnowsze dane pochodzące równocześnie z analizy opartej o najliczniejszą grupę pacjentów tj. dane z opracowania Brola 2017 i dodatkowo przeprowadzono prognozę zapadalności na kolejne lata (por. Tabela 21). Szacowana zapadalność na rok 2020 sięga poziomu 9,38/100 000, co w zestawieniu z danymi z opublikowanych badań jest rozwiązaniem bardzo konserwatywnym.

W przytoczonym w poprzednim rozdziale raporcie Agencji [13] 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 64).



**Tabela 64.**  
**Oszacowania ekspertów klinicznych dotyczące zapadalności MS w Polsce na podst. analiz weryfikacyjnych AOTMiT**

Źródło	Zapadalność	Liczba nowych chorych	Ekspert kliniczny
AWA Aubagio® [48]	3–3,5/100 000 (w tym 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® [49]	1,5–3/100 000	ok. 1200–2000 nowych przypadków rocznie	bd
AWA Extavia® [50] / AWA Avonex® [51] / AWA Betaferon® [52]	2–3/100 000	-	bd
	-	1100–1700 osób rocznie zapada na RRMS (Potemkowski 2009)	bd

### A.1.3. Rozpowszechnienie postaci MS

W celu wyznaczenia liczby chorych na MS, u których występuje remitująco-nawracająca oraz pierwotnie postępująca postać choroby, 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 65). 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 przypisanie.

**Tabela 65.**  
Dane dotyczące częstości występowania poszczególnych postaci MS na podst. przeglądu epidemiologicznego

Publikacja	Ośrodek	Okres zbierania danych	Liczba pacjentów					Odsetek				
			Ogółem	RRMS	SPMS	PPMS	PRMS	RRMS	SPMS	PPMS	PRMS	RRMS + SPMS
<b>Brola 2017a [16], Brola 2017b [53]</b>	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%
<b>Chacińska 2017 [54]</b>	Osoby wypełniające kwestionariusz opublikowany na forach internetowych 'Walcz o siebie' i NeuroPozytywni <sup>a</sup>	11.2014–01.2015	180 <sup>b</sup>	117	26	18	8 <sup>c</sup>	69,2%	15,4%	10,7%	4,7%	84,6%
<b>Selmaj 2017 [55]</b>	Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego i Fundacja NeuroPozytywni <sup>a</sup>	2015–2016 (6 miesięcy)	411	262	-	-	-	63,7%	15%	18%	-	78,7%
<b>Brola 2017 [11]</b>	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%
<b>Brola 2016b [38]</b>	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%
<b>Brola 2016a [56]</b>	Rejestr Chorych na MS RejSM	01.01.2011–31.12.2015	2385	1642	518	225	-	68,8%	21,7%	9,4%	-	90,6%
<b>Rzepiński 2016 [21]</b>	Klinika Neurologii 10 Wojskowego Szpitala Klinicznego z Pol kliniką w Bydgoszczy	07.2014–09.2015	129	97	-	32	-	75,2%	-	24,8%	-	75,2%
<b>Wiłski 2016 [57]</b>	Centrum Rehabilitacji dla Osób Chorych na Stwardnienie Rozsiane im. Jana Pawła II w Bornem Suliniowie	-	257 <sup>d</sup>	95	60	76	20	37,8%	23,9%	30,3%	8,0%	61,8%
<b>Brola 2015 [39]</b>	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%
<b>Garczyński 2015 [58]</b>	Centrum Rehabilitacji dla Osób Chorych na Stwardnienie Rozsiane w Bornem Suliniowie i Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego	-	159	51	45	63	-	32,1%	28,3%	39,6%	-	60,4%
<b>Mitosek-Szewczyk 2014 [59]</b>	21 ośrodków w Polsce, dane dla 14 województw	05.2008–01.2009	3521	-	-	-	-	74,2%	17,2%	8,6%	-	91,4%
<b>Pierzchała 2014 [40]</b>	Klinika 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	Ośrodek	Okres zbierania danych	Liczba pacjentów					Odsetek				
			Ogółem	RRMS	SPMS	PPMS	PRMS	RRMS	SPMS	PPMS	PRMS	RRMS + SPMS
<b>Pokryszko-Dragan 2013 [60]</b>	Klin ka Neurologii UM we Wrocławiu	-	100	79	16	5	-	79,0%	16,0%	5,0%	-	95,0%
<b>Łabuz-Roszak 2013 [61]</b>	Przykliniczna Poradnia Neurologiczna w Zabrze	01.04.2011–30.06.2011	61	42	19	-	-	68,9%	31,1%	-	-	100,0%
<b>Zakrzewska-Pniewska 2013 [62]</b>	Kliniki neurologiczne w Krakowie i Warszawie	-	221	155	42	2	22	70,1%	19,0%	0,9%	10,0%	89,1%
<b>Łabuz-Roszak 2012 [63]</b>	Klinika Neurologii w Zabrze	01.01.2010–30.05.2010	122	92	30	-	-	75,4%	24,6%	-	-	100%
<b>Mirowska-Guzel 2011 [64]</b>	Środkowo-Wschodni region Polski	-	230	187	30	13	-	81,3%	13,0%	5,7%	-	94,3%
<b>Simka 2011 [65]</b>	-	-	441	156	168	117	-	35,4%	38,1%	26,5%	-	73,5%
<b>Brola 2010 [66]</b>	Oddział Neurologiczny Szpitala Specjalistycznego w Końskich	-	108	68	18	15	7	63,0%	16,7%	13,9%	6,5%	79,6%
<b>Flachenecker 2010 [67]</b>	Centrum Rehabilitacji dla Osób Chorych na Stwardnienie Rozsiane w Bornem Sulimowie	-	28	-	-	-	-	37%	22%	37%	-	59,0%
<b>Jaracz 2010 [68]</b>	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%
<b>Kułakowska 2010 [69]</b>	21 ośrodków w Polsce, z wyjątkiem województw: pomorskiego, kujawsko-pomorskiego, łódzkiego i podkarpackiego	05.2008–01.2009	3581 <sup>e</sup>	-	-	-	-	73,0% (w tym: 2,5% – postać łagodna)	16,8%	8,4%	-	89,8%
<b>Owecki 2010 [70]</b>	Klin ka Neurologii UM w Poznaniu	-	107 <sup>f</sup>	75 (w tym: 1 – postać łagodna)	21	3	8	70,1%	19,6%	2,8%	7,5%	89,7%
<b>Łabuz-Roszak 2009 [71]</b>	Klinika Neurologii Śląskiego UM w Zabrze	-	44	41	-	3	-	93,2%	-	6,8%	-	93,2%

Publikacja	Ośrodek	Okres zbierania danych	Liczba pacjentów					Odsetek				
			Ogółem	RRMS	SPMS	PPMS	PRMS	RRMS	SPMS	PPMS	PRMS	RRMS + SPMS
<b>Mirowska-Guzel 2009 [72]</b>	Środkowo-Wschodni region Polski	-	234	192	29	13	-	82,1%	12,4%	5,6%	-	94,4%
<b>Heise-Rajs 2006 [73]</b>	10 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką w Bydgoszczy	-	95 <sup>a</sup>	60 (w tym: 10 – postać łagodna)	20	15	-	63,2%	21,1%	15,8%	-	84,2%
<b>Potemkowski 2005 [41]</b>	Region Szczecina	01.01.1960– 31.12.2004	1118	428	389	301	-	38,3%	34,8%	26,9%	-	73,1%
<b>Węgrzyn 2005 [74]</b>	Klinika Neurologii Akademii Medycznej w Poznaniu	05.2004– 04.2005	58	49	8	-	1	84,5%	13,8%	-	1,7%	98,3%
<b>Łobińska 2004 [42]</b>	Lubelskie oddziały neurologiczne, poradnie neurologiczne, Lubelskie Stowarzyszenie Stwardnienia Rozsianego, Centrum Chorób Demielinizacyjnych w Lublinie	Stan z dnia 31.12.1997	204 <sup>h</sup>	81 (w tym: 19 – postać łagodna)	83	40	-	39,7%	40,7%	19,6%	-	80,4%
<b>Łobińska 2001 [44]</b>	Poliklinika w Świdniku, poradnie neurologiczne w Świdniku i Lublinie, lubelskie oddziały neurologiczne, Stowarzyszenie Stwardnienia Rozsianego w Lublinie	Stan z dnia 31.12.1997	36 <sup>i</sup>	29 (w tym: 13 – postać „remisyjna” )	-	2	-	80,6%	-	5,6%	-	80,6%
<b>Potemkowski 2001 [45]</b>	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. W związku z tym jako, 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 na jako sumę odsetków dla RRMS oraz SPMS. Tak określona częstość występowania RRMS mieści się w zakresie od 59,0% do 100,0%. Odsetek osób z PPMS waha się od 0% do 39,6%. W trzech publikacjach, w których odsetek pacjentów z PPMS jest najwyższy, a odsetek RRMS najniższy (Garczyński 2015 [58], Flachenecker 2010 [67] oraz Potemkowski 2001 [45]) autorzy zwracają uwagę na prawdopodobne przeszacowanie raportowanej częstości PPMS oraz niedoszacowanie rozpowszechnienia RRMS i wskazują możliwe powody takiego stanu rzeczy.

W badaniu Garczyński 2015 czynnikiem, który mógł mieć istotny wpływ na uzyskane odsetki chorych z poszczególnymi postaciami MS, było wyrażenie zgody na udział w badaniu, którą udzieliło ok. 50% pacjentów uczestniczących w turnusie rehabilitacyjnym, podczas którego przeprowadzono badanie. Według autorów mogło to być przyczyną „braku reprezentatywności grupy badanej w stosunku do procentowego rozkładu form klinicznych w populacji chorych na MS”. Celem publikacji Flachnecker 2010 było zebranie danych dotyczących MS spośród europejskich towarzystw stwardnienia rozsianego. Badanie objęło Niemcy, Islandię, Polskę, Rumunię oraz Hiszpanię, a raportowane odsetki pacjentów z PPMS to odpowiednio: 10%, 7%, 37%, 0% oraz 2%. Wyraźne zawyżenie wartości dla polskiej populacji (37%) wskazuje na fakt, że Centrum Rehabilitacji Chorych na Stwardnienie Rozsiane (polski ośrodek biorący udział w badaniu) sprawuje opiekę przede wszystkim nad pacjentami z pierwotnie postępującą postacią MS, zaś wyniki prezentowane w badaniu Flachnecker 2010 mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego rozpowszechnienia postaci MS w Polsce. Ponadto dane dla Polski dotyczyły tylko 28 pacjentów i nie były wewnętrznie spójne. W publikacji Potemkowski 2001 256 z 940 pacjentów należało do grupy z PPMS, co daje odsetek na poziomie 27,23%. Wartość ta została opatrzona komentarzem autora, że jest to „wysoki odsetek chorych z pierwotnie przewlekłym typem przebiegu choroby”. Wydaje się, że możliwą przyczyną takiej sytuacji jest fakt, że w badaniu tym oceniano dane epidemiologiczne z istniejącego na terenie województwa szczecińskiego ogniska stwardnienia rozsianego, zatem otrzymane wyniki mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego rozkładu postaci MS w polskiej populacji chorych. Powyższa argumentacja dotyczy również publikacji Potemkowski 2005. Publikacja ta prezentuje aktualizację wyników badania Potemkowski 2001 dla tego samego ogniska epidemicznego, zatem raportowane częstości występowania poszczególnych postaci MS mogą być zaburzone. W związku z powyższym ww. badania nie zostały uwzględnione w analizie. Z analizy wykluczono również publikacje (Broła 2016a [56], Broła 2016b [38], Broła 2017 [11], Broła 2015 [39], Mitosek-Szewczyk 2014 [59], Mirowska-Guzel 2011 [64]) obejmujące populacje pacjentów, które najprawdopodobniej zawierały się w populacjach z doniesień nowszych lub opierających się na liczniejszej próbie, przedstawiających dane z tych samych ośrodków / rejestrów.

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 [16] oraz Kułakowska 2010 [69]. Z racji tego, że pierwszy z nich stanowi najnowszą bazę

danych zdecydowano, że odsetek osób z PPMS będzie najlepiej przybliżony na podstawie wyników z tej właśnie publikacji. Przyjęta w obliczeniach wartość to 9,6%.

Częstości występowania poszczególnych postaci MS raportowane w publikacji Broła 2017a [16], 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 66).

**Tabela 66.**  
Rozpowszechnienie postaci MS na podst. przeprowadzonego badania ankietowego

Ekspert	Liczba pacjentów z MS	W tym pacjenci z			Częstość występowania		
		RRMS	SPMS	PPMS	RRMS	SPMS	PPMS
Ekspert 1	■	■	■	■	■	■	■
Ekspert 2	■	■	■	■	■	■	■
Ekspert 3	■	■	■	■	■	■	■
Ekspert 4	■	■	■	■	■	■	■
Ekspert 5	■	■	■	■	■	■	■
Ekspert 6	■	■	■	■	■	■	■
<b>Średnia ważona</b>					■	■	■

a) przyjęto wartość 273 (237+20+16), b) do obliczeń przyjęto wartość środkową z podanego zakresu, c) wartości znormalizowane do 100%

#### A.1.4. Częstość występowania aktywnej choroby w populacji pacjentów z PMMS

Zgodnie z zapisami PrL wskazanie refundacyjne obejmuje pacjentów, w którzy wykazują aktywność zapalną z MRI (rozumianą jako przynajmniej 1 ognisko wzmacniające się po Gd lub przynajmniej 1 nowe lub większe ognisko T2). Aby określić odsetek pacjentów z aktywną chorobą wśród chorych na PPMS przeprowadzono dodatkowe systematyczne przeszukanie bazy informacji medycznej PubMed zgodnie ze strategią przedstawioną poniżej (Tabela 67).

**Tabela 67.**  
Strategia wyszukiwania danych dotyczących aktywności choroby w populacji PPMS - PubMed

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	PPMS OR ("primary progressive" AND ("multiple sclerosis" OR MS))	1 691
#2	Gd+ OR gadolinium-enhancing OR ((gadolinium OR Gd) AND (enhancing OR enhancement OR enhanced)) OR "T2 lesion" OR "T2 lesions" OR (T2 AND (lesion OR lesions))	779 010
#3	#1 AND #2	187
<b>Data ostatniego przeszukania: 25.01.2018</b>		

Ponadto ponownie przeanalizowano pod kątem danych dotyczących występowania cech radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej publikacje zidentyfikowane na podstawie

strategii przedstawionych w prezentowanych wcześniej tabelach (Tabela 58, Tabela 59). Dane raportowane w odnalezionych publikacjach zestawiono poniżej (Tabela 68, Tabela 69).

**Tabela 68.**  
Zestawienie danych literaturowych dotyczących częstości występowania zmian wzmacniających się po gadolinie

Badanie	Państwo	Liczba pacjentów w badaniu	Poziom niesprawności w skali EDSS			Zmiany wzmacniające się po gadolinie	
			Średnia	Zakres	SE	Liczba pacjentów	Odsetek
Montalban 2017 [20]	badanie ORATORIO (wielonarodowe, wieloośrodkowe)	727	bd	(3,0-6,5)	bd	193	27%
Antonelou 2015 [75]	Grecja	15	1,6	bd	bd	4	27%
Hawker 2009 [76]	USA, Kanada (60 ośrodków)	437	4,8	(2,0-6,5)	1,4	107	24%
Khaleeli 2010 [19]	UK	45	4,5	(1,5-7,0)	bd	15	33%
Lublin 2016 [77]	badanie INFORMS (wielonarodowe, wieloośrodkowe)	820	4,67	(2,0-6,5)	1,03	107	13%
Pelfrey 2006 [78]	USA	20	5,2	bd	1,4	7	35%
Wolinsky 2007 [79]	badanie PROMiSe (wielonarodowe, wieloośrodkowe)	943	4,9	bd	1,2	133	14%
Ingle 2005 [80]	UK	45	4,5	(1,5-7,0)	bd	19	42%
Kimiskidis 2016 [81]	Grecja	10	bd	bd	bd	0	0%
Llufriu 2010 [82]	Hiszpania	16	bd	bd	bd	0	0%
Nilsson 2007 [83]	Szwecja	17	6,5	(4,0-8,0)	bd	0	0%
Teuissen 2012 [84]	Holandia	10	4,4	bd	1,4	0	0%
Shinohara 2011 [85]	USA	4	5,4	bd	2,0	0	0%
Silver 2001 [86]	UK	7	6	(4,0-8,5)	bd	0	0%
Heise-Rajs 2006 [73]	Polska (Bydgoszcz)	15	5,7	(4,0-8,0)	1,2	1	7%
Rzepiński 2016 [21]	Polska (Bydgoszcz)	28	bd	(3,0-6,5)	bd	3	11%
						<b>Średnia</b>	<b>18,6%</b>

**Tabela 69.**  
Zestawienie danych literaturowych dotyczących odsetka pacjentów, u których zaobserwowano nowe lub powiększające się zmiany na obrazach T2-zależnych w ciągu podanego okresu obserwacji

Badanie	Państwo	Populacja	Okres obserwacji	Odsetek pacjentów
Stevenson 2004 [87]	UK (dane grupy MAGNIMS*)	PPMS: 42 osób; nie raportowano danych nt. leczenia	2 lata	52%
Lublin 2016 [77]	badanie INFORMS (wielonarodowe, wieloośrodkowe)	PPMS: 431 osób; pacjenci z ramienia placebo	3 lata	40%
Montalban 2009 [88]	Hiszpania	PPMS: 25 osób, TMS**: 12 osób; pacjenci z ramienia placebo	2 lata	53%

Badanie	Państwo	Populacja	Okres obserwacji	Odsetek pacjentów
<b>Ball 2015 [89]</b>	badanie CUPID (UK, wieloośrodkowe)	PPMS: 38 osób, SPMS: 53 osoby; pacjenci z ramienia placebo	1 rok	33%
			2 lata	10%
			3 lata	18%

\*Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis \*\*Transitional Multiple Sclerosis – PPMS z pojedynczym rzutem przed progresją lub w jej trakcie

Zebrane dane nie umożliwiają określenia odsetka pacjentów z aktywną postacią choroby zgodnie z definicją przyjętą w PrL w populacji pacjentów z niesprawnością 3–6,5 w skali EDSS. W analizie w ocenie tego parametru zdecydowano się wykorzystać wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów (rozd. 2.5.2.4, Tabela 9).