



IGNORANTIA NOCET

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

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
Wersja 1.2

Wykonawca:

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

Przygotowano dla:

Novartis Poland Sp. z o. o.

Warszawa, 28.06.2019

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

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

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

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

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	6
1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia.....	11
2. Analiza wpływu na budżet	13
2.1. Metodyka analizy	13
2.1.1. Zdefiniowanie populacji docelowej.....	14
2.1.2. Rozpowszechnienie technologii medycznych	16
2.1.3. Oszacowanie wydatków płatnika publicznego	18
2.1.4. Analiza wrażliwości.....	18
2.2. Horyzont czasowy	18
2.3. Perspektywa	19
2.4. Scenariusze porównywane	20
2.5. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana.....	21
2.6. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana	22
2.7. Populacja docelowa, wskazana we wniosku	24
2.7.1. Oszacowanie liczebności chorych w grupie SOT RRSM	25
2.7.2. Oszacowanie liczebności chorych w grupie RES RRSM	32
2.8. Analiza kosztów	37
2.9. Podsumowanie danych wejściowych	38
2.10. Wyniki analizy	39
2.10.1. Oszacowanie populacji w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	39
2.10.2. Aktualne wydatki budżetowe	41
2.10.3. Prognozowane wydatki budżetowe w wersji z uwzględnieniem RSS.....	42
2.10.4. Prognozowane wydatki budżetowe w wersji bez uwzględnienia RSS.....	44

3. Analiza wrażliwości	45
4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń.....	54
5. Aspekty etyczne i społeczne	54
6. Założenia i ograniczenia	55
7. Podsumowanie i wnioski końcowe	57
8. Załączniki.....	58
8.1. Wydatki związane z kwalifikacją do programu lekowego pacjentów leczonych fingolimodem w badaniu klinicznym.....	58
8.2. Dane NFZ dotyczące programu lekowego B.29	59
8.3. Oszacowanie odsetka pacjentów spełniających proponowane kryteria włączenia do programu lekowego z rozpoznaniem RES RRSM.....	60
8.4. Dane udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia	61
8.5. Liczba opakowań technologii wnioskowanej	62
8.6. Uzasadnienie kwalifikacji technologii wnioskowanej do istniejącej grupy limitowej	62
8.7. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	64
9. Ankiety	66
9.1. Ekspert 1	66
9.2. Ekspert 2	67
9.3. Ekspert 3	68
9.4. Ekspert 4	68
10. Spis tabel	70
11. Spis rysunków	72
12. Bibliografia.....	73

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna
DMT	ang. <i>disease modifying therapy</i> – terapia modyfikująca przebieg choroby
EDSS	ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i> – rozszerzona skala niewydolności ruchowej
FIN	fingolimodum – fingolimod
IFN	interferon beta
MSIF	ang. <i>Multiple Sclerosis International Federation</i> – Międzynarodowa Federacja Towarzystw Stwardnienia Rozsianego
MZ	Minister Zdrowia
NAT	natalizumabum - natalizumab
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PTSR	Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego
RES	ang. <i>rapidly evolving severe</i> – szybko rozwijająca się, ciężka postać stwardnienia rozsianego
RES RRMS	ang. <i>rapidly evolving severe relapsing-remitting multiple sclerosis</i> – populacja chorych z szybko rozwijającą się, ciężką, nawracająco-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego
RRSM	ang. <i>relapsing-remitting multiple sclerosis</i> – ustępująco nawracająca postać stwardnienia rozsianego
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
SM	łac. <i>sclerosis multiplex</i> – stwardnienie rozsiane
SOT	ang. <i>sub-optimal therapy</i> – niepowodzenie terapii lekami pierwszego rzutu
SOT RRMS	ang. <i>suboptimal therapy group relapsing-remitting multiple sclerosis</i> – populacja chorych z nawracająco-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego mimo stosowania DMT

Streszczenie

CEL I ZAKRES

Lek Gilenya® jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.46 *Leczenie stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)*, w populacji chorych na stwardnienie rozlane, u których stwierdzono brak odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia fumaranem dimetylu, interferonem beta, pegylowanym interferonem beta-1a, teryflunomidem lub octanem glatirameru (dalej SOT¹ RRSM²) oraz w populacji chorych na szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby (dalej RES³ RRSM). Kryteria kwalifikacji chorych do programu lekowego (odzwierciedlające brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie) odbiegają jednak w sposób znaczący od kryteriów kwalifikacji do terapii zapisanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Gilenya® (ChPL) oraz od kryteriów wskazywanych w wytycznych leczenia chorych na stwardnienie rozlane. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Gilenya® (fingolimod, FIN) w leczeniu chorych na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozlanego o wysokiej aktywności (w tym szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby) przy uwzględnieniu proponowanych przez Wnioskodawcę zmian zapisów w *Programie lekowym*.

¹ ang. *sub-optimal therapy*

² ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*

³ ang. *rapidly evolving severe*

[REDACTED]

⊕ [REDACTED]

⊕ [REDACTED]

[REDACTED]

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

METODYKA

W analizie wpływu na budżet rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której lek Gilenya® jest refundowany z budżetu płatnika publicznego zgodnie z obowiązującym opisem programu lekowego. W scenariuszu prognozowanym (nowym), analizowano sytuację, [REDACTED]

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

Liczebność populacji docelowej oraz wydatki płatnika publicznego oszacowano za pomocą niejednorodnego modelu Markova opisanego w *Analizie ekonomicznej* [2].

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

W analizie, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek, po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej, dostępny będzie w ramach programu lekowego i wydawany będzie

WYNIKI

Łączna liczba pacjentów, którzy będą stosować fingolimod w scenariuszu istniejącym (tj. w przypadku obowiązywania obecnych kryteriów kwalifikacji do Programu lekowego) w wariantcie prawdopodobnym wynosi w kolejnych 2 latach horyzontu czasowego:

- ⊕ [redacted] :
- ⊕ [redacted] ,
- ⊕ [redacted] .

[redacted]
[redacted]
[redacted] :

- ⊕ [redacted] :
- ⊕ [redacted] ,
- ⊕ [redacted] .

Wydatki inkrementalne w wersji z RSS

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[Redacted content]

1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego związanych z [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W celu uproszczenia opisu niniejszej analizie stosowano następujące oznaczenia:

- ⊗ Chorzy z „całkowiłą nieskutecznością”, tj. chorzy, którzy spełniają obecne kryteria kwalifikacyjne do Programu B.46,

- ⊗ [Redacted text]

Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Gilenya® w przedstawionym wskazaniu.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel 2016, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń.

2. Analiza wpływu na budżet

2.1. Metodyka analizy

Analizę wykonano w oparciu o Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Rozporządzenie *MZ w sprawie minimalnych wymagań*), Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*Wytyczne AOTMiT*) oraz *Ustawę z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696, dalej zwaną *Ustawą o refundacji*) [1, 17, 21].

Analizę wpływu na budżet podzielono na następujące etapy:

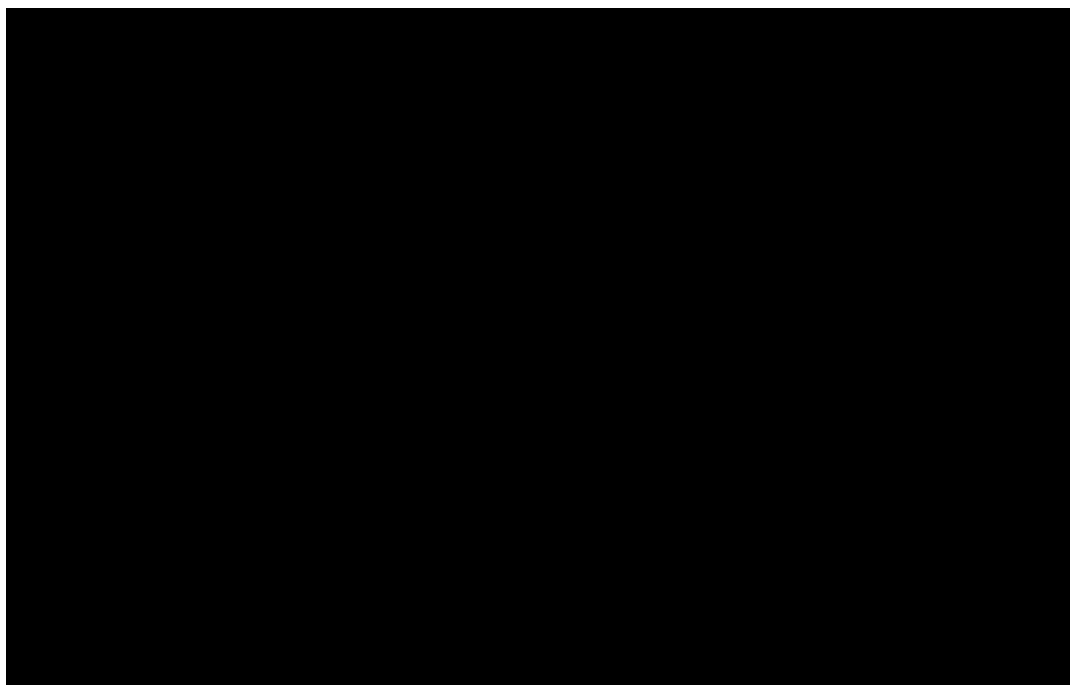
1. Zdefiniowanie populacji docelowej,
2. Rozpowszechnienie technologii medycznych
3. Oszacowanie wydatków płatnika publicznego

4. Analiza wrażliwości

2.1.1. Zdefiniowanie populacji docelowej

Zdefiniowano populację docelową dla technologii wnioskowanej na podstawie projektu *Programu lekowego*. Na rysunkach poniżej przedstawiono schematycznie konsekwencje dla populacji docelowej FIN [REDACTED]

Rysunek 1.



[REDACTED]

[REDACTED]

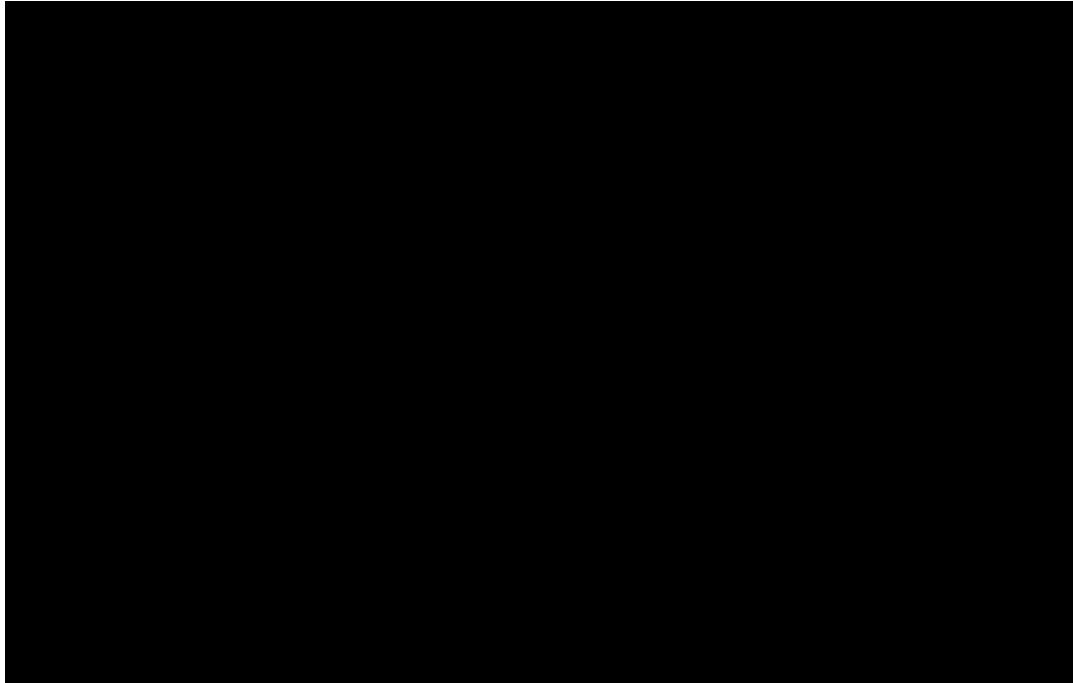
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Rysunek 2.

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

2.1.2. Rozpowszechnienie technologii medycznych

Oszacowano rozpowszechnienie technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej oraz przeprowadzono prognozę rozpowszechnienia interwencji po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tej interwencji. Co więcej w analizie ekonomicznej w celu porównania technologii wnioskowanej z opcjonalną przyjęto prostą ścieżkę leczenia, którą reprezentuje następujący schemat:

$$B.29 \rightarrow B.46 \text{ (tylko FIN)} \rightarrow BSC$$

W analizie wpływu na budżet uwzględniono także, ograniczenia związane z dostępem do programu B.46 przejawiające się tym, że nie wszyscy pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji do tego programu rozpoczynają leczenie oraz alternatywną terapię (dalej NAT) dostępną w ramach programu lekowego B.46.

$$B.29 \rightarrow \begin{cases} B.46 \rightarrow \{ \\ BSC \end{cases} \begin{cases} FIN \rightarrow BSC \\ NAT \rightarrow BSC \end{cases}$$

Na dzień złożenia wniosku w AOTMiT (patrz *Biuletyn Informacji Publicznej AOTMiT* [4]) rozpatrywane są 3 zlecenia na ocenę zasadności finansowania w drugiej linii leczenia SM leków:

- ⊗ Mavenclad, cladribinum, tabletki, 10 mg, 6 tabl., kod EAN: 4054839365355; Mavenclad, cladribinum, tabletki, 10 mg, 4 tabl., kod EAN: 4054839365348; Mavenclad, cladribinum, tabletki, 10 mg, 1 tabl., kod EAN: 4054839365331, we wskazaniu: w ramach programu lekowego: "Leczenie stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10: G35)". Zlecenie z dnia 2 lipca 2018 r.
- ⊗ Lemtrada, alemtuzumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 12 mg/1,2 ml, 1 fiol. 1,2 ml, EAN: 5909991088156 w ramach programu lekowego:

"Leczenie stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10: G35)". Zlecenie z dnia 19 lipca 2018 r.

- ⊗ Ocrevus, ocrelizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, EAN 5902768001174, w ramach programu lekowego: "Leczenie stwardnienia rozlanego okrelizumabem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10: G35)". Zlecenie z dnia 3 sierpnia lipca 2018 r.

W wyniku procesu oceny technologii medycznej Prezes AOTMiT wydał w okresie wrzesień-październik 2018 r. 3 pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania powyższych technologii medycznych ze środków publicznych [16, 14, 15]. W przypadku leków Ocrevus® oraz Lemtrada® prezes AOTMiT rekomendował ich refundację w ramach istniejącego programu lekowego B.46 we wskazaniu SOT RRSM. Należy przy tym zaznaczyć, że alemtuzumab jest obecnie finansowany w leczeniu chorych z RES RRSM ale ze środków w ramach programu lekowego B.29. W przypadku leku Mavenclad® prezes AOTMiT rekomendował jego refundację w ramach programu lekowego B.46 w obu wskazaniach: SOT oraz RES RRSM.

Na podstawie informacji przytoczonych w powyższym akapicie należy wziąć pod uwagę możliwość objęcia refundacją w ramach programu lekowego B.46 trzech nowych produktów leczniczych, co nie pozostałoby bez wpływu na wielkość refundacji fingolimodu. Jeżeli leki te miałyby zostać refundowane na zasadach w ramach obecnego programu lekowego, czyli w populacji, w której fingolimod jest obecnie refundowany, to liczba pacjentów stosujących fingolimod w obu scenariuszach ulegnie równomiernemu zmniejszeniu. [REDACTED]

Ze względu na zacierzenie informacje w opublikowanych dokumentach wnioskowanych cen tych trzech leków można jedynie wnioskować, że są to technologie droższe od obecnie finansowanych leków. Nie jest możliwe uwzględnienie tych leków w prognozie wydatków ze względu na brak cen i danych dotyczących przejęcia w rynku.

W niniejszym raporcie założono, że w horyzoncie analizy wpływu na budżet w programie B.46 refundowane będą dwa leki: fingolimod i natalizumab. W analizie wrażliwości dodano wariant, w którym w rozszerzonym wskazaniu, czyli w grupie pacjentów z częściową nieskutecznością choroby refundowane będzie 5 leków (fingolimod, natalizumab,

alemtuzumab, okrelizumab i kladrybina). W wariancie tym przyjęto konserwatywnie, że leki te (z wyjątkiem fingolimodu) wejdą z cenami równymi cenom natalizumabu.

2.1.3. Oszacowanie wydatków płatnika publicznego

Za pomocą zintegrowanego modelu Markova wykonano prognozę populacji docelowej w kolejnych latach horyzontu czasowego począwszy od stycznia 2019 roku.

Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w latach ujętych w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku braku finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych.

Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu technologii wnioskowanej ze środków publicznych.

Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym, a wydatkami w scenariuszu istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne przyjmują wartości wyższe od zera oznacza to dodatkowe obciążenia finansowe związane z podjęciem pozytywnej decyzji refundacyjnej.

W niniejszym dokumencie wyniki oraz wartości parametrów podawano najczęściej z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku, natomiast obliczenia wykonano na wartościach bez zaokrągleń (w celu uzyskania bardziej dokładnych wyników).

2.1.4. Analiza wrażliwości

Przeprowadzono analizę wrażliwości dla oszacowania populacji docelowej oraz kluczowych parametrów uwzględnianych w niniejszej analizie. Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale 2.10.4.2.

2.2. Horyzont czasowy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi oraz co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze

środków publicznych [17]. Obecna decyzja refundacyjna fingolimodu została wydana na okres 2 lat od 1 marca 2018 r. [12].

Z informacji uzyskanych od Zamawiającego wynika, że wniosek przeszedł ocenę formalną 3 stycznia 2019 roku. W związku z tym wydanie decyzji Ministra Zdrowia nastąpi nie wcześniej niż we wrześniu 2019 (przewidziano 2 miesiące na konsultacje do programu lekowego oraz 6 miesięcy na ocenę AOTMiT i negocjacje finalnych warunków refundacji), co oznacza że lek mógłby być dostępny w analizowanym wskazaniu dopiero od listopada 2019 roku. Ze względu na fakt, że w modelu uwzględniono cykl roczny, rozpoczęcie refundacji można analizować jedynie w pełnych rocznych cyklach. W związku z tym w analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od stycznia 2020 do grudnia 2021 r. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie wrażliwości testowano wariant, w którym decyzja refundacyjna zostaje wydana w 2019 roku.

2.3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*, dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy wpływu na budżet, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊗ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [22])
- ⊗ oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [17].

Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników z perspektywy płatnika publicznego więc nie przedstawiano ich w dokumencie (szczegółowe uzasadnienie przedstawiono w Analizie ekonomicznej [2]).

2.4. Scenariusze porównywane

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz scenariusz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana jest refundowana dla chorych w ramach *Programu lekowego B.46, Leczenie stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)* zwanego dalej *Programem lekowym B.46*, zgodnym z *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2019 r.*, zwanym dalej *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [12]).

W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w leczeniu ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub o wysokiej aktywności (w tym szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby) w ramach *Programu lekowego*, uwzględniającego zmiany zaproponowane przez wnioskodawcę (patrz Tabela 1).

Koszty całkowite w każdym scenariuszu wyznaczono w trzech wariantach, uzależnionych od szacowanej na kolejne lata, wielkości populacji docelowej. Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

W związku z uwagami AOTMiT z pisma OT.4331.18.2019.KD.14 zaktualizowano dane refundacyjne NFZ (uwzględniając komunikaty z okresu styczeń-luty 2019).

[Redacted content]

W celu spełnienia wymogów formalnych *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* wyniki analizy wpływu na budżet należy przedstawić wyniki w dwóch wersjach: w wersji bez uwzględnienia RSS oraz w wersji z uwzględnieniem RSS. [REDACTED]

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

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

Na podstawie danych MSIF z 2008 roku w Polsce na stwardnienie rozlane choruje 120 osób na 100 000 mieszkańców, uwzględniając aktualną liczbę mieszkańców Polski – około 38,4 mln (Główny Urząd Statystyczny – stan w dniu 30 XII 2017 rok [8]), chorobowość według tego źródła wynosi około 46 120 chorych. Zgodnie z danymi z prezentacji *Brola 2016* w Polsce w 2015 roku było 46 049 chorych na stwardnienie rozlane [5]. Należy przy tym zwrócić uwagę, że w praktyce liczba pacjentów spełniających kryteria określone we wskazaniu rejestracyjnym leku Gilenya® jest znacznie niższa. Produkt Gilenya® jest wskazany do stosowania w monoterapii w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozlanego o dużej aktywności u pacjentów z wysoką aktywnością choroby pomimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym produktem modyfikującym jej przebieg lub u pacjentów z szybko rozwijającą się ciężką postacią SM, definiowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w

obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2-zależnych w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonanym badaniem MRI [6]. W związku z tym populację wszystkich pacjentów, u których technologia może być zastosowana określono jako populację wszystkich chorych na RRSM. Profesor Adam Stępień w swojej prezentacji podaje, że u około 80-85% chorych w momencie diagnozy stwierdza się RRSM jednak po 10 latach choroby u 40%-50% dochodzi do progresji do postaci wtórnie postępującej. Biorąc pod uwagę dane odnoszące się do długiego okresu można założyć, że RRSM występuje u około połowy pacjentów. Tym samym populacja obejmująca wszystkich chorych, u których wnioskowana technologia może zostać zastosowana obejmuje ok. 23 tys. chorych. Wartość ta nie ma wpływu na wynik analizy.

2.6. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana

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

Lek Gilenya® jest finansowany od 1 stycznia 2013 r. W odpowiedzi na pismo o udostępnienie informacji publicznej NFZ przekazał wykonawcy analizy dane dotyczące dokładnej liczby pacjentów leczonych w programie lekowym B.46. fingolimodem w latach 2013-2016. Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ w 2016 roku technologię wnioskowaną stosowało 634 pacjentów (dane przekazane przez NFZ przedstawiono w rozdziale 8.4). Oszacowania te zostały uzupełnione danymi ze sprawozdania NFZ za rok 2017 i 2018 [19]. Dane te zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 2.
Łączna liczba chorych leczonych w Programie lekowym B.46

Rok	B.46			Źródło
	Razem	FIN	NAT	
2013	311*	219	92	Dane udostępnione przez NFZ (patrz rozdział 8.4)
2014	568*	367	201	
2015	797*	521	276	
2016	803**/991*	634	357	
2017	978**/1121*	719	402	Sprawozdanie NFZ za rok 2017 [19]

Rok	B.46			Źródło
	Razem	FIN	NAT	
2018	1 143**/1244*	796	448	Sprawozdanie NFZ za rok 2018 [19]

*Suma liczby pacjentów, którzy otrzymali FIN lub NAT w ciągu danego roku

**Liczba rozliczonych świadczeń za diagnostykę w Programie lekowym

Powyższe oszacowania na podstawie danych NFZ są spójne z danymi pochodzącymi z prezentacji Prof. Ryglewicz[18] i Prof. Stępnia [20]⁴.

Ze względu na konstrukcję modelu i charakterystykę problemu decyzyjnego należy rozdzielić liczbę pacjentów stosujących FIN i NAT na dwie grupy: SOT i RES RRSМ. W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów leczonych natalizumabem w programie lekowym B.46, którzy byli oraz nie byli leczeni wcześniej lekami I rzutu, które to dane otrzymano od NFZ (w odpowiedzi na wniosek o udostępnienie informacji publicznej z dnia 3 marca 2017 roku).

Tabela 3.
Liczba chorych stosujących NAT we wskazaniu RES RRSМ w latach 2013-2016

Rok	Ogółem	RES RRSМ	Zmiana liczby chorych w stosunku do roku poprzedniego	
			Ogółem	RES RRSМ
2013	92	46	+92	+46
2014	201	101	+109	+55
2015	276	121	+75	+20
2016	357	132	+81	+11

Dokładna liczba chorych stosujących NAT w RES RRSМ w latach 2017-2018 nie jest znana, ale założono, że musiała wzrastać, gdyż łączna liczba pacjentów stosujących NAT wzrastała (patrz Tabela 2). Aby wyznaczyć brakujące liczby pacjentów stosujących NAT w RES RRSМ

⁴ Prof. Danuta Ryglewicz podała, że w 2015 roku lekami: pierwszego rzutu leczonych było 8796 chorych, drugiego rzutu leczonych było 834 chorych. Prof. Adam Stępień w swojej prezentacji zawarł dane, z których wynika, że leki: pierwszego rzutu stosowało 6 829 chorych, drugiego rzutu stosowało było 644 chorych. W prezentacji prof. Stępnia nie podano, z którego roku pochodzą te dane, lecz biorąc pod uwagę, że program lekowy B.46 wdrożony został w 2013 roku (faktycznie refundacja leków rozpoczęła się w dopiero kwietniu) to można uznać, że odnoszą się one do roku 2014.

wyznaczono roczny przyrost liczby chorych stosujących NAT w latach 2017 i 2018. Założono, że 14%⁵ dodatkowych chorych będzie trafiać leczonych we wskazaniu RES RRSM.

W przypadku FIN to jest on refundowany we wskazaniu RES RRSM dopiero od 2017 roku, dlatego też wszyscy pacjenci stosujący FIN w latach 2013-2016 otrzymywali go we wskazaniu SOT RRSM. Liczbę pacjentów stosujących FIN we wskazaniu RES RRSM wyznaczono analogicznie do NAT: najpierw obliczono przyrost łącznej liczby chorych stosujących FIN a następnie pomnożono przez odsetek chorych w RES RRSM, z tą różnicą, że w nowo przyznanym wskazaniu odsetek ten będzie najprawdopodobniej większy, dlatego uwzględniono wartość 50%⁶.

Liczbę pacjentów w SOT RRSM wyznaczono odejmując od łącznej liczby chorych, liczbę pacjentów we wskazaniu RES RRSM. Podsumowanie obliczeń przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 4.
Liczba chorych stosujących FIN lub NAT w poszczególnych wskazaniach

rok	SOT RRSM			RES RRSM		
	Ogółem	FIN	NAT	Ogółem	FIN	NAT
2013	265	219	46	46	0	46
2014	467	367	100	101	0	101
2015	676	521	155	121	0	121
2016	859	634	225	132	0	132
2017	940	677	264	181	43*	138***
2018	1018	715	304	226	81**	144****

* $0+(719-634)*50\%$

** $43+(796-719)*50\%$

*** $132+(402-357)*14\%$

**** $138+(448-402)*14\%$

W dalszych obliczeniach dla populacji SOT i RES RRSM wykorzystywane będą odpowiednie dane z powyższej tabeli.

⁵ Przyrost RES w 2016 r. / Przyrost NAT ogółem w 2016 r : $11/81=0,14$

⁶ Oszacowano przez analogię do NAT w pierwszym roku refundacji: $46/92=50\%$

2.7. Populacja docelowa, wskazana we wniosku

[Redacted text block]

2.7.1. Oszacowanie liczebności chorych w grupie SOT RRSM

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.7.1.1. Liczba chorych leczonych w programie B.29

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 6.
Odsetek pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji we wskazaniu SOT RRSM

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

2.7.1.2. Odsetek pacjentów przechodzących z programu B.29 do programu B.46 (SOT RRSM)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]⁷.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

⁷ Szerzej bariery w dostępie do leczenia w programie B.46 opisano w raporcie HTA z 2017 roku dotyczącym zniesienia ograniczenia długości leczenia lekiem Gilenya [3]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

**2.7.1.3. Udziały w rynku technologii wnioskowanej w populacji SOT
RRSM**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

2.7.2. Oszacowanie liczebności chorych w grupie RES RRSM

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 11.
Liczebność populacji docelowej (w przeliczeniu na cykl) – RES RRSM

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■

2.7.2.1. Odsetek pacjentów podejmujących leczenie w programie B.46 (RES RRSM)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.8. Analiza kosztów

Koszty uwzględnione w ramach Analizy wpływu na budżet zaczerpnięto z Analizy Ekonomicznej [2].

Uwzględniono następujące kategorie kosztowe (dla obu wskazanych perspektyw, występują koszty we wskazanych kategoriach, choć ich wysokość może się różnić):

- ⊗ koszty leków;
- ⊗ koszt podania i przepisania leku;
- ⊗ monitorowania i diagnostyki;
- ⊗ koszty leczenia rzutu choroby;
- ⊗ koszty BSC.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne. [REDACTED] a koszt wszystkich pozostałych leków oszacowano na podstawie danych refundacyjnych NFZ. Koszt wszystkich leków w tym koszt FIN w wersji bez RSS oszacowano na podstawie danych z *Wykazu leków refundowanych*.

W tabeli poniżej przedstawiono roczne koszty terapii uwzględnione w analizie wpływu na budżet.

Tabela 12.
Koszty uwzględniony w analizie w populacji SOT RRSM w wersji z RSS

Koszt	B.29	B.46 (FIN)	BSC	SPSM
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia rzutów choroby (PLN/rzut)	1 627,01	1 068,57	1 892,57	0,00
Pozostałe koszty (PLN/rok)	27 284,53	1 730,56	11 505,09	6 096,69

Tabela 13.
Koszty uwzględnione w analizie w populacji RES RRSM w wersji z RSS

Koszt	B.29	B.46 (FIN)	BSC	SPSM
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia rzutów choroby (PLN/rzut)	1 493,68	1 017,63	2 890,35	0,00
Pozostałe koszty (PLN/rok)	27 284,53	1 730,56	9 847,19	9 907,12

Tabela 14.
Koszty uwzględniony w analizie w populacji SOT RRSM w wersji bez RSS

Koszt	B.29	B.46 (FIN)	BSC	SPSM
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia rzutów choroby (PLN/rzut)	1 627,01	1 068,57	1 892,57	0,00
Pozostałe koszty (PLN/rok)	43 249,20	1 730,56	17 640,60	6 096,69

Tabela 15.
Koszty uwzględnione w analizie w populacji RES RRSM w wersji bez RSS

Koszt	B.29	B.46 (FIN)	BSC	SPSM
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia rzutów choroby (PLN/rzut)	1 493,68	1 017,63	2 890,35	0,00
Pozostałe koszty (PLN/rok)	43 249,20	1 730,56	9 847,02	9 907,12

2.9. Podsumowanie danych wejściowych

Podsumowanie danych wejściowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16.
Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet

Parametr	Wartość	Źródło
Horyzont czasowy	2 lata	Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań [17]
Długość cyklu w modelowaniu	1 rok	Założenie na podstawie Programu B.29 oraz B.46
Koszty uwzględnione w analizie	Tabela 12, Tabela 13, Tabela 14, Tabela 15	Analiza ekonomiczna [2]
Udziały technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej w scenariuszu istniejącym	Tabela 10	Dane udostępnione przez NFZ
Udziały technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej w scenariuszu nowym	Tabela 10	
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty w populacji SOT RRSM	Tabela 12, Tabela 14	Dane dostarczone przez zamawiającego,
Koszty w populacji RES RRSM	Tabela 13, Tabela 15	Analiza ekonomiczna [2]

2.10. Wyniki analizy

2.10.1. Oszacowanie populacji w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

W tabelach poniżej przedstawiono oszacowanie populacji chorych, w której technologia wnioskowana będzie stosowana:

- ⊗ jeżeli Minister Zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (scenariusz istniejący),
- ⊗ jeżeli Minister zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (Scenariusz nowy).

Należy zwrócić uwagę, że w analizie wpływu na budżet nie brano pod uwagę pacjentów, którzy obecnie stosują fingolimod w ramach Programu lekowego. [REDAKTOWANE]

W związku z powyższym koszt związany z leczeniem tej grupy chorych będzie nieróżniący i nie został on uwzględniony w analizie wpływu na budżet.

2.10.1.1. SOT RRSM

Tabela 17.

Liczba chorych stosujących fingolimod w kolejnych latach analizy – populacja SOT RRSM

Prognozę populacji w wariancie prawdopodobnym w postaci graficznej przedstawiono na wykresie poniżej:

Rysunek 9.



2.10.1.2. RES RRSM

Tabela 18.

Liczba chorych stosujących fingolimod w kolejnych latach analizy – populacja RES

Rysunek 10.



2.10.2. Aktualne wydatki budżetowe

Zgodnie z danymi refundacyjnymi NFZ łączne wydatki na leki stosowane w ramach *Programu lekowego B.46* w tym okresie rządu 66,40 mln PLN w 2017 roku oraz 74,12 mln w 2018 roku. W tym wartość refundacji fingolimodu w 2017 roku wyniosła 45,97 mln PLN, natomiast w roku 2018 roku wyniosła 50,8 mln PLN.

Z modelu BIA wynika, że estymowane wydatki związane z terapią FIN w wariancie prawdopodobnym:

- ⊕ w populacji SOT RRSM wyniosły:
 - ⊕ w 2017 roku: 51,8 mln PLN,
 - ⊕ w 2018 roku: 53,5 mln PLN,

- ⊗ w populacji RES RRSM wyniosły:
 - ⊗ w 2017 roku: 2,9 mln PLN,
 - ⊗ w 2018 roku: 5,6 mln PLN,

Poziom wydatków płatnika publicznego związanych z fingolimodem w 2017 roku jest o około 19% wyższy niż w rzeczywistości i w 2018 roku około 16% wyższy niż w rzeczywistości. Rozbieżności te są prawdopodobnie spowodowane przyjęciem cyklu modelowania o długości jednego roku. W modelu każdy pacjent odbywa pełny roczny cykl terapii, podczas gdy w rzeczywistości może przerwać także w trakcie roku. Jest to rozwiązanie konserwatywne, ponieważ w scenariuszu nowym koszty również są rozliczane w pełnych rocznych cyklach terapeutycznych. Oznacza, że wydatki w obu scenariuszach mogą być zawyżone w tym samym stopniu. Niemniej jednak, rząd wielkości wydatków w modelu jest zbliżony do rzeczywistego.

2.10.3. Prognozowane wydatki budżetowe w wersji z uwzględnieniem RSS

2.10.3.1. SOT RRSM

Wyniki analizy w populacji SOT RRSM przedstawiono w uwzględnianym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego (wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame). Dodatkowo wyniki przedstawiono w wariantach (minimalny, prawdopodobny, maksymalny).

Tabela 19.

Wyniki analizy wpływu na budżet w populacji SOT RRSM z perspektywy płatnika publicznego, koszt całkowity w wersji z RSS

2.10.3.2. RES RRSM

Wyniki analizy w populacji RES RRSM przedstawiono w uwzględnianym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego (wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame). Dodatkowo wyniki przedstawiono w wariantach (minimalny, prawdopodobny, maksymalny).

Tabela 20.

Wyniki analizy wpływu na budżet w populacji RES RRSM z perspektywy płatnika publicznego, koszt całkowity w wersji z RSS

[Redacted text]

2.10.4.2. Wyniki w populacji RES RRSM

Tabela 22.

Wyniki analizy wpływu na budżet w populacji RES RRSM z perspektywy płatnika publicznego, koszt całkowity w wersji bez RSS

[Redacted text]

3. Analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla

parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych, a więc zakłada pesymistyczne oraz optymistyczne scenariusze.



Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w poniższej tabeli.

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

Wyniki analizy wrażliwości (dla wariantu prawdopodobnego) przedstawiono w poniższej tabeli.

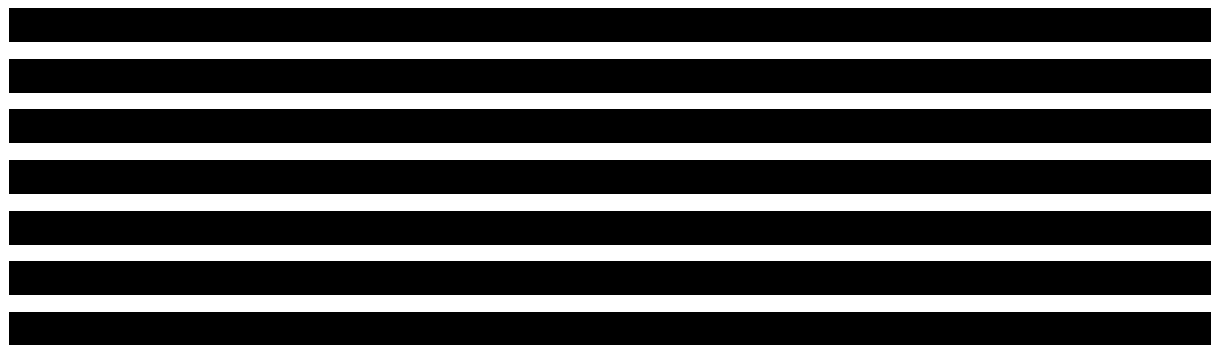
4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń

W związku z faktem, że fingolimod jest technologią aktualnie finansowaną w leczeniu stwardnienia rozsianego w ramach *Programu lekowego B.46*, pozytywna decyzja dotycząca refundacji produktu Gilenya® (fingolimod) w leczeniu chorych na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego o wysokiej aktywności (w tym szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby), nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń zdrowotnych.

W związku z powyższym, w wyniku rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii medycznej, nie wystąpi konieczność dodatkowych szkoleń personelu medycznego, czy też tworzenia nowych wytycznych określających sposób podawania leku.

5. Aspekty etyczne i społeczne

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



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

Poniższa tabela (Tabela 26) przedstawia ocenę aspektów społecznych i etycznych dotyczącej stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu.

Tabela 26.
Aspekty społeczne i etyczne

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

6. Założenia i ograniczenia

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

Prognozy zużycia analizowanych technologii medycznych oszacowano na podstawie danych udostępnionych przez NFZ dotyczących liczby pacjentów leczonych w Programie B.46 w latach 2013-2017. Należy zaznaczyć, że dostępne dane NFZ z I połowy 2018 roku sugerują spowolnienie a nawet zahamowanie przyrostu pacjentów leczonych w programie. Są to jednak dane niedojrzałe (wielu chorych może być zakwalifikowanych w II połowie roku).

W analizie założono arbitralnie, że odsetek pacjentów podejmujących leczenie w programie lekowym nie spadnie poniżej 10%. Należy wyjaśnić, że jest to wyłącznie rozwiązanie techniczne, które nie stanowi ograniczenia analizy, ponieważ parametr ten może przyjmować dowolną wartość z przedziału od 10% do 100%. Przyjęcie tego rozwiązania zapobiega sytuacji, w której liczba nowo zakwalifikowanych pacjentów osiągnęłaby 0.

W przypadku FIN stosowanego w populacji RES RRSM dostępne są dane jedynie za jeden pełny rok 2017, w związku z czym wykonana prognoza zapotrzebowania dla tego leku charakteryzuje się znaczną niepewnością. W oparciu o dane z 2017 roku przewidziano wzrost liczby chorych stosujących FIN we wskazaniu RES RRSM, stanowiący bezpośrednią kontynuację trendu. Jak wskazano wcześniej, dostępne dane za I połowę 2018 roku sugerują spowolnienie przyrostu liczby pacjentów w programie lekowym B.46 w związku z czym opracowana prognoza ma charakter konserwatywny.

Główne założenia prognozy populacji docelowej i zużycia technologii to:

- ⊗ Liczba pacjentów w programie lekowym B.29 będzie wzrastać zgodnie z obserwowanym trendem,
- ⊗ liczba pacjentów diagnozowanych co roku z rozpoznaniem RES RRSM będzie stała,
- ⊗ odsetek pacjentów, którzy spełniają kryteria kwalifikacji wyznaczono na podstawie analizy Monte Carlo,
- ⊗ odsetek pacjentów podejmujących leczenie w ramach programu B.46 maleje (zgodnie z obserwowanym trendem),
- ⊗ FIN posiada przewagę rynkową nad NAT, polegającą na większym udziale w rynku, która stopniowo maleje.

Należy również zwrócić uwagę, że w 2018 roku w AOTMiT zakończono postępowanie dotyczące oceny opłacalności stosowania technologii medycznych: kladrybiny, okrelizumabu oraz alemtuzumabu w leczeniu stwardnienia rozsianego. Wszystkie te leki uzyskały pozytywną rekomendację prezesa AOTMiT w zakresie finansowania w ramach istniejącego programu lekowego B.46 (przy czym okrelizumab i alemtuzumab jedynie w populacji SOT RRSM, natomiast kladrybina zarówno w populacji SOT RRSM jak i RES RRSM). W przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej leki te mogą przejąć część rynku od obecnie refundowanych w programie B.46 leków fingolimodu i natalizumabu. W związku z tym jest bardzo prawdopodobne, że w zużyciu FIN będzie mniejsze niż wynika z opracowanej w niniejszym raporcie prognozy. Wyniki analizy reprezentują zatem konserwatywny wariant, w którym w ramach którego FIN zachowuje silną pozycję rynkową.

7. Podsumowanie i wnioski końcowe

[Redacted text block containing the main body of the summary and conclusions, consisting of multiple paragraphs of blacked-out text.]

8. Załączniki

8.1. Wydatki związane z kwalifikacją do programu lekowego pacjentów leczonych fingolimodem w badaniu klinicznym

[Redacted text block]

Tabela 27.

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

8.2. Dane NFZ dotyczące programu lekowego B.29

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.29, na podstawie sprawozdań z działalności NFZ na IV kwartał z lat 2013-2018.

Tabela 28.
Liczba pacjentów leczonych w programach lekowych B.29.

Rok	Suma liczby pacjentów, u których podano leki w programie B.29	Liczba pacjentów u których rozliczono ryczałt za diagnostykę w programie B.29
2013	6892	b.d.
2014	7893	b.d.
2015	9029	b.d.
2016	10741	8854
2017	12707	10321
2018	14 190	11 993

Ze względu na zmiany w sposobie raportowania danych przez NFZ liczba ryczałtów za diagnostykę została podana tylko w latach 2016-2018.

Należy zwrócić uwagę, że suma liczby pacjentów u których podano leki jest większa od liczby pacjentów, u których rozliczono ryczałt za diagnostykę. Na podstawie danych z 2016 roku oszacowano, że liczba rozliczonych ryczałtów stanowi ok. 82% sumy pacjentów, którzy otrzymali leki w ramach programu B.29 co jest najprawdopodobniej spowodowane tym, że niektórzy pacjenci mogli zmienić terapię i otrzymać dwa leki w ciągu roku. Jest to tym bardziej prawdopodobne, że w odpowiedzi na wniosek o udostępnienie informacji publicznej NFZ przekazał informacje, że liczba pacjentów stosujących dowolny interferon beta w ramach programu B.29 wynosiła w 2016 roku 7 742. Zsumowanie liczby pacjentów, którzy otrzymali poszczególne rodzaje interferonów beta w 2016 roku daje natomiast wynik 7 863.

W związku z powyższym prognozę populacji wyznaczono w oparciu o liczbę ryczałtów za diagnostykę rozliczonych w programie lekowym. Dla lat, w których dane te były niedostępne liczbę ryczałtów imputowano, mnożąc sumę pacjentów u których podano leki przez 82%.

8.3. Oszacowanie odsetka pacjentów spełniających proponowane kryteria włączenia do programu lekowego z rozpoznaniem RES RRSM

[Redacted text]

Tabela 29.

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

8.4. Dane udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia

Tabela 30.
Liczba pacjentów leczonych w programach lekowych B.29 i B.46.

Rok	B.29				B.46	
	Octan glatirameru	Interferon beta	Fumaran dimetylu	Peginterferon beta-1a	Figolimod	Natalizumab
2013	994	5895	n.d.	n.d.	219	92
2014	1308	6585	n.d.	n.d.	367	201
2015	1705	7324	n.d.	n.d.	521	276
2016	2113	7742	785	101	634	357

8.5. Liczba opakowań technologii wnioskowanej

W tabelach poniżej przedstawiono prognozę zapotrzebowania na fingolimod w scenariuszu nowym i scenariuszu istniejącym. W obu scenariuszach przedstawiono łączne wyniki dla populacji SOT i RES RRSM, przy czym:

Tabela 31.

Określenie rocznej wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku (SOT+RES RRSM)

Tabela 32.

Określenie miesięcznej wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku (SOT+RES RRSM)

8.6. Uzasadnienie kwalifikacji technologii wnioskowanej do istniejącej grupy limitowej

Na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [12] aktualnego na dzień składania wniosku refundacyjnego ustalono, że lek Gilenya® jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej 1105.0 Fingolimod w postaci kapsułek twardych 0,5 mg. W związku z powyższym przyjęto, [REDACTED]

[REDACTED] pozostanie on refundowany w ramach istniejącej już grupy limitowej 1105.0.

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

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

Tabela 33.

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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	n/d
1.1.	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	TAK, rozdział 2.5.
1.2.	docelowej, wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 2.7.
1.3.	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	TAK, rozdział 2.6.
1.4.	w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.10.1.
2.	Oszacowanie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.10.
2.1.	aktualnych	TAK, rozdział 2.10.2.
2.2.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje	TAK, rozdział 2.10.2.
3.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją lub podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.10.3
3.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.10.3
4.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.10.3
4.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii,	TAK, rozdział 2.10.3
5.	Oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.10.3
5.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.10.3.

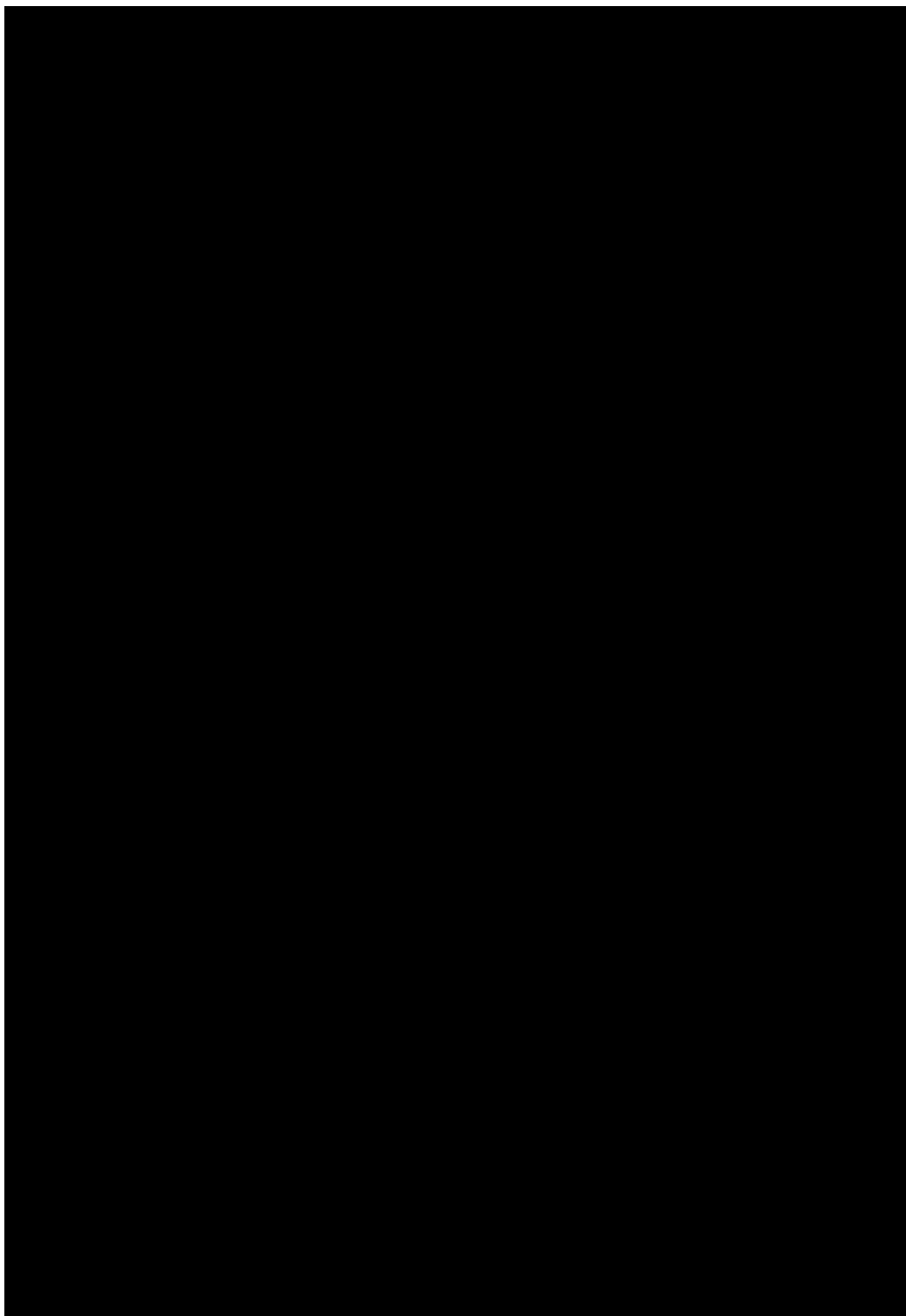
Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
6.	Minimalny i maksymalny wariant oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK, rozdział 2.10.3
8.	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 2.9.
9.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 6.
9.1.	wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu	TAK, rozdział 8.6.
10.	Do analizy dołączono dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji oraz prognoz	TAK
11.	Oszacowań analizy oraz prognoz dokonano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet	TAK
12.	Oszacowań oraz prognoz w analizie dokonano w szczególności na podstawie rocznej liczebności populacji	TAK
12.1.	w analizie wpływu na budżet przedstawiono dodatkowy wariant, w którym oszacowania i prognozy uzyskano w oparciu o inne dane (w przypadku braku wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji)	n/d, obliczenia w analizie przeprowadzono na podstawie oszacowania liczebności populacji
13.	Oszacowania analizy oraz prognozy przedstawiono w następujących wariantach <ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
13.1.	Wskazano dowody spełnienia wymagań, o których mowa: <ul style="list-style-type: none"> • w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej) • w art. 15 ust. 2. 15 ust. 3 pkt 2 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej) 	TAK, rozdział 8.6.

9. Ankiety

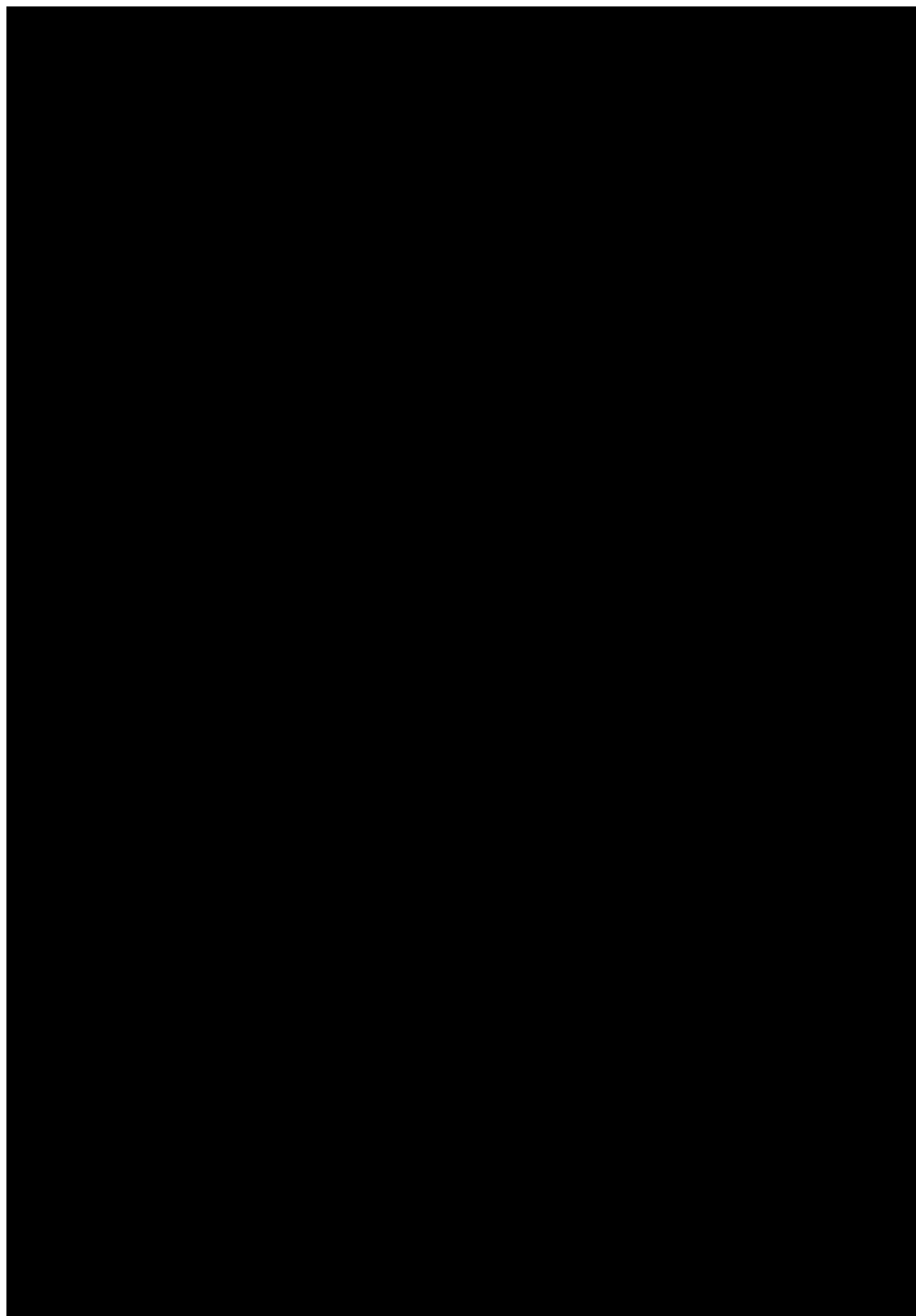
9.1. Ekspert 1



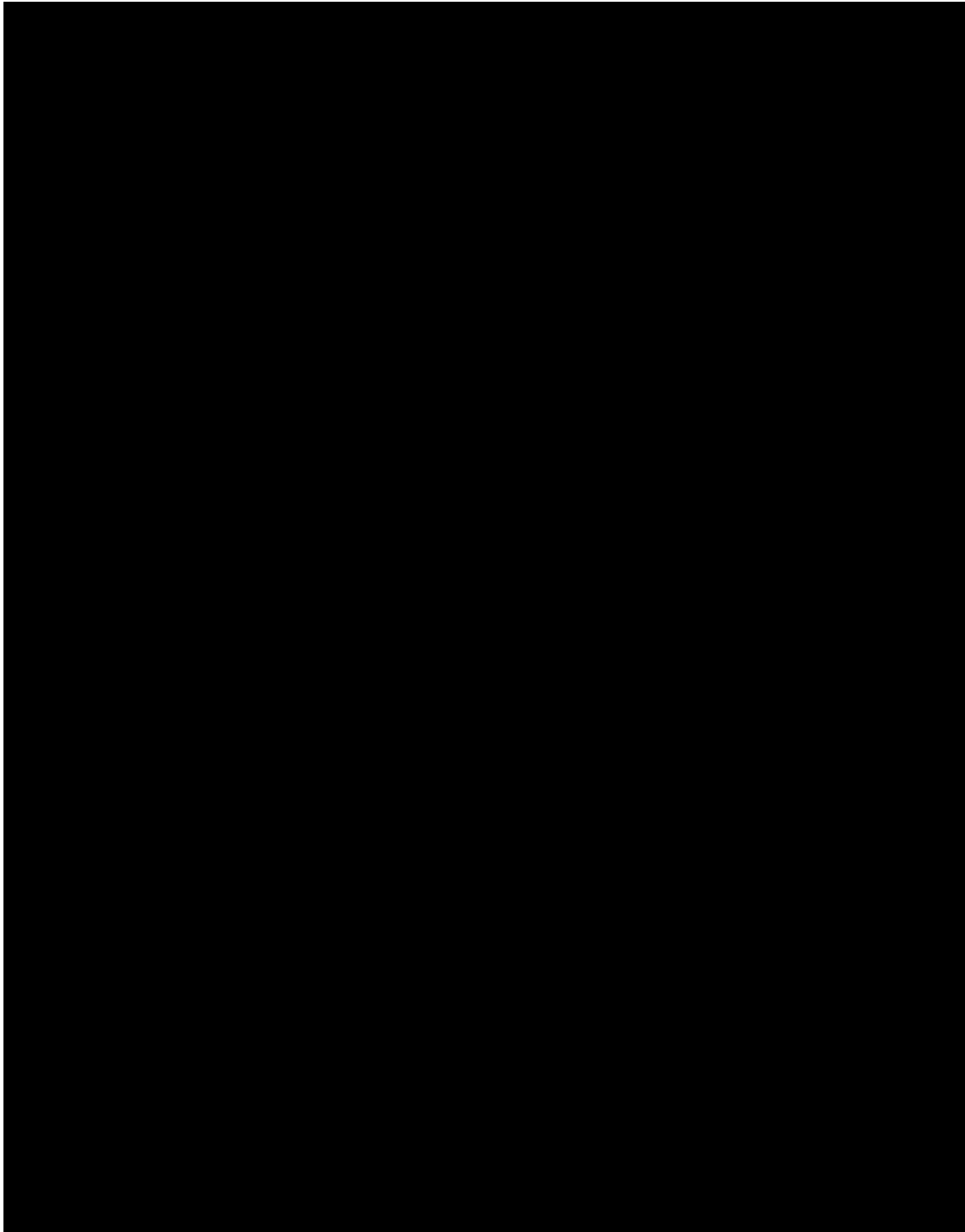
9.2. Ekspert 2

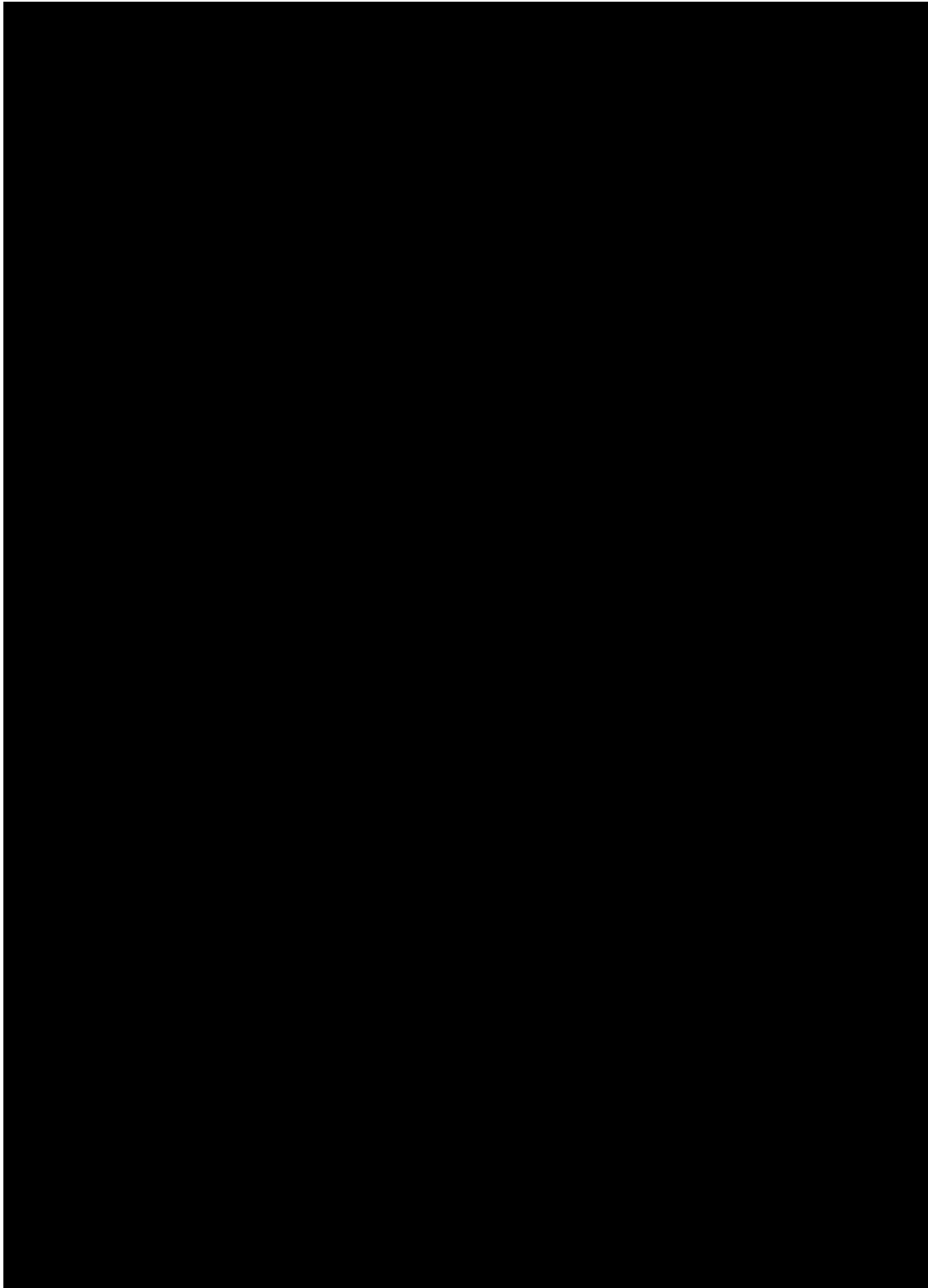


9.3. Ekspert 3



9.4. Ekspert 4





10. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria kwalifikacji do leczenia fingolimodem w ramach programu lekowego

B.46.	12
------------	----

12. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment)*, Warszawa 2016
 2. ██████████ Gilenya® (fingolimod) w leczeniu chorych na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego o wysokiej aktywności (w tym szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby) – analiza ekonomiczna.
 3. ██████████ i in., *Gilenya® (fingolimod) w leczeniu chorych na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego o wysokiej aktywności (w tym szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby) – analiza wpływu na system ochrony zdrowia*, MAHTA 2017
 4. Biuletyn Informacji Publicznej AOTMiT: <http://bipold.aotm.gov.pl/>
 5. Broła W., *Rejestr chorych ze stwardnieniem rozsianym*, Warszawa 26 kwietnia 2016 <http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/4.-waldemar-brola.pdf> (dostęp online 20.07.2018)
 6. Charakterystyka produktu leczniczego *Gilenya®*
http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180423140861/anx_140861_pl.pdf
 7. Dane refundacyjne za okres styczeń-wrzesień 2018
<http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/> (Data dostępu: 10.01.2019)
 8. Główny Urząd Statystyczny, <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx> (data dostępu: 20.07.2018 r.)
 9. Kappos L., Radue E.W., O'Connor P. i in., *A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis*, *N Engl J Med.* 2010 Feb 4;362(5):387-401.
 10. Katalog JGP za rok 2016, grupa A36 - Choroby demielinizacyjne
<https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=jEB9ot9FWHw%3d> (Data dostępu: 20.07.2018)
 11. ██████████ *Gilenya® (fingolimod) w leczeniu chorych na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego o wysokiej aktywności (w tym szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby) – analiza problemu decyzyjnego*, MAHTA 2017
-

-
12. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2019 r.
 13. Prosperini L., Sacca F., Cordioli C. i in., *Real-world effectiveness of natalizumab and fingolimod compared with self-injectable drugs in non-responders and in treatment-naïve patients with multiple sclerosis*, Journal of Neurology 2017, 264(2): 284-294
 14. Rekomendacja nr 85/2018 z dnia 26 września 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Mavenclad (cladribinum), tabletki, 10 mg, 4 tabl. Mavenclad, cladribinum, tabletki, 10 mg 1 tabl., w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”
 15. Rekomendacja nr 87/2018 z dnia 5 października 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Lemtrada (alemtuzumabum) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 12 mg/1,2 ml, 1 fiol. 1,2 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego okrelizumabem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G35)”
 16. Rekomendacja nr 96/2018 z dnia 17 października 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Ocrevus (ocrelizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego okrelizumabem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G35)”
 17. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf
 18. Ryglewicz D., *Stwardnienie rozsiane. Diagnostyka i leczenie w Polsce*. Warszawa 26.04.2016, <http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/3.-danuta-ryglewicz.pdf> (dostęp online 20.07.2018)
 19. Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia na z lat 2013-2018 <http://www.nfz.gov.pl/bip/dzialalnosc-nfz/> (dostęp online 20.07.2018)
-

-
20. Stępień A., *Strategia postępowania terapeutycznego. Rola czasu włączenia do terapii i jego wpływ na wyniki leczenia*. Warszawa 26.06.2016, <http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/5.-adam-stepien.pdf> (dostęp online 20.07.2018)
 21. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696, z poz. zm.)
 22. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. Nr. 210, poz. 2135, z poz. zm.)
 23. Wieczorek M., *Badanie opinii i potrzeb osób chorych na SM w zakresie programów leczenia, raport z badania ilościowego*, Warszawa 15.01.2015 <http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/2.-malina-wieczorek.pdf> (dostęp online 20.07.2018)
 24. Zarządzenie Nr 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1192017dsoz,6695.html> (Data dostępu: 20.07.2018)
-