

## **ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET**



# **OKRELIZUMAB (OCREVUS®) W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z RZUTOWO REMISYJNĄ 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: 16 grudnia 2020 r.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

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

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

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

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]

# Spis treści

<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>8</b>
<b>1. WPROWADZENIE DO ANALIZY .....</b>	<b>11</b>
1.1. Cel analizy.....	11
1.2. Stan aktualny .....	11
1.2.1. Status refundacyjny.....	11
1.2.2. Liczebność populacji docelowej w 2020 roku.....	12
1.2.3. Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej.....	12
1.3. Kwalifikacja do grupy limitowej .....	13
1.4. Założenia analizy .....	13
<b>2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE .....</b>	<b>16</b>
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy .....	16
2.2. Forma analizy.....	17
2.3. Perspektywa analizy .....	17
2.4. Horyzont czasowy analizy.....	17
2.5. Populacja .....	18
2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów spełniających wskazania do stosowania leku zawarte w charakterystyce produktu leczniczego.....	18
2.5.2. Populacja docelowa .....	22
2.5.3. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana .....	26
2.6. Rozpowszechnienie terapii .....	27
2.6.1. Program lekowy B.29.....	27
2.6.2. Program lekowy B.46.....	30
2.7. Koszty.....	30
2.7.1. Koszy leków .....	30
2.7.2. Pozostałe koszty .....	33
2.8. [REDAKOWANE] .....	35
2.9. Przerywanie terapii.....	35
2.10. Obliczenia .....	36
2.10.1. Scenariusz istniejący.....	36
2.10.2. Scenariusz nowy.....	38
2.11. Analiza wrażliwości .....	40

<b>3. WYNIKI ANALIZY .....</b>	<b>41</b>
3.1. Populacja docelowa .....	41
3.2. Scenariusz istniejący.....	41
3.2.1. Wydatki płatnika publicznego.....	41
3.2.2. Wydatki płatnika publicznego i pacjentów .....	42
3.2.3. Wydatki z perspektywy społecznej.....	43
3.3. Scenariusz nowy .....	43
3.3.1. Wydatki z uwzględnieniem RSS .....	43
3.3.2. Wydatki bez uwzględnienia RSS .....	45
3.4. Wydatki inkrementalne.....	46
3.4.1. Wydatki z uwzględnieniem RSS .....	46
3.4.2. Wydatki bez uwzględnienia RSS .....	48
3.5. Podsumowanie.....	49
<b>4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....</b>	<b>51</b>
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	51
4.2. Aspekty etyczne i społeczne .....	51
<b>5. PODSUMOWANIE I WNIOSKI .....</b>	<b>53</b>
<b>6. OGRANICZENIA.....</b>	<b>55</b>
<b>7. DYSKUSJA .....</b>	<b>57</b>
<b>8. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>59</b>
<b>9. SPIS ELEMENTÓW .....</b>	<b>63</b>
9.1. Spis tabel .....	63
<b>10. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA     MINISTERSTWA ZDROWIA.....</b>	<b>66</b>
<b>ANEKS A.....</b>	<b>68</b>
A.1. Analiza wrażliwości .....	68
A.1.1. Warianty analizy wrażliwości.....	68
A.1.2. Wyniki z uwzględnieniem RSS.....	68
A.1.3. Wyniki bez uwzględnienia RSS.....	70
A.1.4. Podsumowanie .....	71
A.2. Epidemiologia MS .....	71
A.2.1. Chorobowość .....	72
A.2.2. Zapadalność .....	74
A.2.3. Rozpowszechnienie postaci MS .....	75

A.3. Analiza liczebności subpopulacji pacjentów w programie B.46 .....	80
A.4. Analiza Statystyk NFZ dotyczących liczby pacjentów w programach lekowych B.29 i B.46 w latach 2017-2019 .....	81
A.4.1. Pacjenci nowi i wyłączeni z programów lekowych .....	82
A.4.2. Pacjenci zmieniający lek w programie B.29 .....	84
A.5. Analiza odsetka przerywania terapii dla OKR i komparatorów .....	85
A.6. Wyniki ankiet .....	87
A.6.1. Wyniki ankiet z konsultacji eksperckich.....	87
■   ■ .....	88

## Indeks skrótów

<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ATZ</b>	Alemtuzumab
<b>CLD</b>	Kladrybina
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami
<b>DMF</b>	Fumaran dimetylu ( <i>Dimethyl fumarate</i> )
<b>EDSS</b>	Rozszerzona skala niewydolności ruchowej ( <i>Expanded Disability Status Scale</i> )
<b>FIN</b>	Fingolimod
<b>GA</b>	Octan glatirameru ( <i>Glatiramer acetate</i> )
<b>Gd</b>	Gadolin
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>IFN</b>	Interferon
<b>IFNB</b>	Interferon beta
<b>IFNB-1a-IM</b>	Interferon beta 1a podawany domięśniowo ( <i>Intramuscular interferon beta 1a</i> )
<b>IFNB-1a-SC</b>	Interferon beta 1a podawany podskórnio ( <i>Subcutaneous interferon beta 1a</i> )
<b>IFNB-1b-SC</b>	Interferon beta 1b podawany podskórnio ( <i>Subcutaneous interferon beta 1b</i> )
<b>MRI</b>	Rezonans magnetyczny ( <i>Magnetic Resonance Imaging</i> )
<b>MS</b>	Stwardnienie rozsiane ( <i>Multiple Sclerosis</i> )
<b>NAT</b>	Natalizumab
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia

<b>OKR</b>	Okrelizumab
<b>peg-IFNB-1a</b>	Pegylowany interferon beta 1a
<b>PPMS</b>	Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego ( <i>Primary Progressive Multiple Sclerosis</i> )
<b>RejSM</b>	Rejestr Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym
<b>RES</b>	Ciężka, szybko rozwijająca się postać stwardnienia rozsianego ( <i>Rapidly Evolving Severe Multiple Sclerosis</i> )
<b>RRMS</b>	Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego ( <i>Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis</i> )
<b>RSS</b>	Umowa podziału ryzyka ( <i>Risk Sharing Scheme</i> )
<b>SC</b>	Podanie podskórne ( <i>Subcutaneous</i> )
<b>SPMS</b>	Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego ( <i>Secondary Progressive Multiple Sclerosis</i> )
<b>TERI</b>	Teryflunomid

# Streszczenie

## ■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych okrelizumabu (Ocrevus®) stosowanego jako leczenie I rzutu u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS).

## ■ Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów (przy uwzględnieniu współpłacenia za leki). Dodatkowo przeprowadzono obliczenia z perspektywy społecznej. Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 listopada 2021 roku. W analizie założono, że okrelizumab (OKR) będzie finansowany w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” o odpowiednio w tym celu zmienionych zapisach.

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia lub zamiany leczenia w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, tj.:

- chorzy z postacią rzutową stwardnienia rozsianego rozpoznaną w oparciu aktualne kryteria diagnostyczne McDonald, będących w stanie neurologicznym w skali EDSS od 0 do 4,5, u których w okresie ostatnich 12 miesięcy wystąpił minimum 1 rzut kliniczny albo co najmniej 1 nowe ognisko gadolino-zależne Gd+ lub
- chorzy leczeni interferonem beta, peginterferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu lub teryflunomidem w ramach programu lekowego B.29, w przypadku:
  - wystąpienia objawów niepożądanych, albo
  - jeżeli w opinii lekarza prowadzącego terapię zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta, albo
  - w przypadku częściowej nieskuteczności terapii definiowanej jako wystąpienie:
    - 2 lub więcej rzutów umiarkowanych, lub
    - 1 ciężkiego rzutu po pierwszych 6 miesiącach terapii, lub
    - więcej niż jednej nowej zmiany Gd+, lub
    - więcej niż dwóch nowych zmian w sekwencji T2.

Liczebność populacji docelowej wyznaczono w oparciu o dane NFZ za lata 2017-2019 dotyczące liczby pacjentów leczonych w programie B.29 z podziałem według stosowanej substancji. Liczbę pacjentów leczonych w kolejnych latach określono, uwzględniając przerywanie leczenia w programie B.29. Ponadto uwzględniono wpływ pozytywnej decyzji refundacyjnej na liczbę pacjentów włączanych do programu lekowego B.46.

W scenariuszu istniejącym założono, że preparat Ocrevus® nie będzie finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu nowym przyjęto, że preparat Ocrevus® będzie finansowany ze środków



publicznych w ramach programu lekowego B.29, zgodnie z zaproponowanymi zapisami, począwszy od 1 listopada 2021 roku. Rozpowszechnienie terapii określono w oparciu o aktualne udziały poszczególnych leków w programach lekowych B.29 i B.46 oraz na podstawie przeprowadzonych ankiet wśród ekspertów klinicznych.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

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

[Redacted text]

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. Wydatki w scenariuszu nowym oraz wydatki inkrementalne obliczono przy uwzględnieniu proponowanych zasad umowy podziału ryzyka oraz bez ich uwzględnienia.

## ■ Wyniki

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## ■ Wnioski końcowe

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania OKR ze środków publicznych spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego i pacjentów na leczenie pacjentów w populacji docelowej. Jednocześnie finansowanie OKR w populacji docelowej pozwoli w dłuższym horyzoncie na zmniejszenie wydatków w ramach programu B.46 w związku z wyższą skutecznością OKR. [REDACTED]

[REDACTED]

OKR jest lekiem o udowodnionej wyższej skuteczności w porównaniu do wszystkich dostępnych w ramach programu B.29 opcji terapeutycznych. OKR wykazał wyższą skuteczność w zakresie redukcji częstości rzutów (47% redukcji względem IFNB-1a-SC i 27-56% redukcji względem pozostałych komparatorów) oraz ryzyka wystąpienia progresji niesprawności utrwalonej przez 12 tygodni (40% redukcji względem IFNB-1a-SC i 39-51% redukcji względem pozostałych komparatorów).

# 1. Wprowadzenie do analizy

## 1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych okrelizumabu (Ocrevus®) stosowanego jako leczenie I rzutu u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS).

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego, interwencji ocenianej i technologii opcjonalnych przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [1].

## 1.2. Stan aktualny

### 1.2.1. Status refundacyjny

W Polsce pacjenci z RRMS mogą korzystać z leczenia modyfikującego przebieg choroby refundowanego przez Ministerstwo Zdrowia w ramach dwóch programów lekowych:

- programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, który obejmuje finansowanie leczenia z zastosowaniem: interferonu beta (IFNB-1a-IM, IFNB-1a-SC, IFNB-1b-SC), octanu glatirameru (GA), fumaranu dimetylu (DMF), peginterferonu beta-1a (peg-IFNB-1a) albo teryflunomidu (TERI),
- programu lekowego B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, który obejmuje finansowanie leczenia z zastosowaniem: fingolimodu (FIN), natalizumabu (NAT), alemtuzumabu (ATZ), okrelizumabu (OKR) lub kladrybiny (CLD).

Zgodnie z zapisami programów, terapię pierwszego rzutu stanowią terapie z zastosowaniem IFNB-1a-IM, IFNB-1a-SC, IFNB-1b-SC, GA, DMF, peg-IFNB-1a oraz TERI (program B.29). Nieskuteczność terapii lekami pierwszego rzutu jest podstawą do włączenia leczenia drugiego rzutu – NAT, FIN, CLD lub OKR, przy czym konieczna jest kwalifikacja do odrębnego programu lekowego (program B.46). U pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby (RES, *rapidly evolving multiple sclerosis*) możliwe jest zastosowanie ATZ, NAT, FIN i CLD (program B.46). Ponadto, pacjenci z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (PPMS) mogą zastosować OKR, natomiast leczenie postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego (SPMS) nie jest dostępne w ramach programów lekowych.

### 1.2.2. Liczebność populacji docelowej w 2020 roku

Oszacowanie liczebności populacji docelowej w 2020 roku przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie wpływu na budżet do prognozy liczebności populacji docelowej w analizowanym horyzoncie czasowym (rozdz. 2.5.1).

W analizie przyjęto, że populacja docelowa dla OKR jest w pełni zgodna z populacją pacjentów, którzy obecnie leczeni są w ramach programu B.29, a liczba pacjentów kwalifikowanych do leczenia w ramach tego programu nie zmieni się w sytuacji finansowania OKR (zmieniają się natomiast udziały leków stosowanych w programie B.29).

Według przeprowadzonych obliczeń w roku 2020 liczebność populacji pacjentów leczonych w programie B.29 wyniesie 15 585, w tym liczba nowo zakwalifikowanych pacjentów wyniesie 2 060, natomiast liczba pacjentów zmieniających lek w obrębie programu wyniesie 1 592 (Tabela 1).

**Tabela 1.**  
Liczebność populacji docelowej w 2020 roku

Parametr	Wartość w 2020 roku
Liczba pacjentów w programie lekowym B.29, w tym:	15 585
Liczba nowych pacjentów w programie lekowym B.29	2 060
Liczba pacjentów zmieniających lek w programie lekowym B.29	1 592

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

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów z populacji docelowej zostały wyznaczone dla liczebności tej populacji w 2020 roku (Tabela 2). Pozostałe dane populacyjne i kosztowe uwzględnione w obliczeniach oraz metodyka przeprowadzonych oszacowań jest analogiczna, jak w przypadku szacowania wydatków w scenariuszu aktualnym analizy BIA (szczegółowe dane przedstawiono w rozdziale 2).

Oszacowane aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie za pomocą OKR w populacji docelowej analizy wynoszą 0 (OKR nie jest aktualnie finansowany w populacji docelowej).

Wydatki na leki w programie B.29 (z wyłączeniem ATZ) w latach 2017-2019 rosły od 250,2 mln zł do 303,7 mln zł. Oszacowane wydatki w 2020 roku wynoszą 328,3 mln zł (Tabela 2).

**Tabela 2.**  
Wydatki na leki w programie B.29 (z wyłączeniem ATZ)

Parametr	2017	2018	2019	2020 <sup>a</sup>
Wydatki na leki z programu B.29	250 177 377	278 583 156	303 713 704	328 275 684

a) prognoza

Całkowite wydatki w populacji docelowej wyniosą w 2020 roku 501,1 mln zł (Tabela 2).

**Tabela 3.**  
Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2020 roku

Kategoria	Wydatki w 2020 roku
Koszty OKR	0 zł
<b>Pozostałe leki w programie B.29</b>	<b>328,3 mln zł</b>
Monitorowanie terapii	23,6 mln zł
Podanie leków	18,4 mln zł
Stany zdrowia	117,9 mln zł
Leczenie rzutów	12,9 mln zł
<b>Razem</b>	<b>501,1 mln zł</b>

### 1.3. Kwalifikacja do grupy limitowej

Obecnie OKR jest finansowany w Polsce w ramach programu lekowego B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”. Jego refundacja odbywa się w ramach grupy limitowej 1201.0, *Okrelizumab* [2].

Zgodnie z brzmieniem art. 15 ust. 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji [3] dopuszczalne jest utworzenie odrębnej grupy limitowej dla okrelizumabu jedynie w przypadku, gdy nie są spełnione następujące warunki względem leków w już istniejących grupach:

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

Nazwa grupy limitowej 1201.0, *Okrelizumab*, do której należy okrelizumab nie określa szczegółowego wskazania, którego dotyczy. W związku z tym założono, że okrelizumab w populacji docelowej również będzie refundowany w ramach grupy limitowej 1201.0, *Okrelizumab*. Przyjęcie powyższego założenia jest zgodne ze stosowaną praktyką w tym zakresie.

### 1.4. Założenia analizy

- Analiza została przeprowadzona w dwuletnim horyzoncie czasowym (od listopada 2021 roku do października 2023 roku).
- W analizie przyjęto, że podstawową konsekwencją decyzji o objęciu refundacją preparatu Ocrevus® w leczeniu pacjentów z populacji docelowej będzie zastąpienie przez okrelizumab części zużycia leków z programu lekowego B.29 u tych pacjentów po 1 listopada 2021 roku. Ponadto

uwzględniono redukcję liczby pacjentów leczonych w programie lekowym B.46 wynikającą z wyższej skuteczności OKR w porównaniu do aktualnie dostępnych leków w programie B.29.

- Prognoza liczby pacjentów leczonych w ramach programu B.29 określona została w oparciu o Statystyki NFZ za lata 2017-2019. Obliczenia zostały przeprowadzone w kilku głównych krokach:
  - przeprowadzono prognozę liczby pacjentów w programie B.29 w kolejnych latach,
  - na podstawie danych o liczbach pacjentów leczonych w programie B.29 w poszczególnych latach kalendarzowych w okresie 2017-2019 oraz skumulowanych danych dla lat 2017-2018 i 2018-2019 określono liczbę nowych pacjentów w programie w latach 2018 i 2019 oraz średni odsetek pacjentów przerywających terapię,
  - w oparciu o prognozę liczby pacjentów w programie B.29 i odsetek pacjentów przerywających terapię oszacowano prognozowaną liczbę nowych pacjentów w programie B.29 w kolejnych latach,
  - na podstawie liczby nowych pacjentów ogółem w programie oraz liczb pacjentów leczonych poszczególnymi lekami określono liczbę i odsetek pacjentów zmieniających lek w programie w skali roku.
- Populację pacjentów rozpoczynających leczenie lub zmieniających lek w programie B.29 rozdzielono pomiędzy OKR i pozostałe leki zgodnie z danymi o częstości wybierania poszczególnych opcji leczenia uzyskanymi od ekspertów w badaniu ankietowym.
- Na podstawie prognozowanej liczebności pacjentów w populacji docelowej oraz przyjętych założeń odnośnie przerywania leczenia modelowano liczbę pacjentów leczonych w programie B.29 w horyzoncie analizy. Przyjęto przy tym, że pacjenci wchodzący do programu lub zmieniający lek są kwalifikowani do leczenia równomiernie w ciągu roku, podobnie pacjenci przerywający leczenie przerywają je równomiernie w roku.
- W analizie uwzględniono, że część pacjentów przerywających leczenie w programie B.29 kontynuuje leczenie w programie lekowym B.46.
- Rozpowszechnienie terapii wśród pacjentów rozpoczynających leczenie w programie B.46 określono w oparciu o wyniki [REDAKTOWANE]
- Analizę przeprowadzono w wariacie uwzględniającym proponowany RSS dla OKR oraz bez jego uwzględnienia, ceny jednostkowe pozostałych leków określono na podstawie przetargów.
- Uzupełniająco przeprowadzono również analizę danych epidemiologicznych dotyczących stwardnienia rozsianego.

W poniższej tabeli (Tabela 4) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

**Tabela 4.**  
**Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie**

	Parametr	Źródło	Referencje
<b>Dane populacyjne</b>	Liczebność populacji leczonej w programie B.29	Statystyki NFZ	[4]
	Rozpowszechnienie w programie lekowym B.29	Badanie ankietowe, Statystyki NFZ	[4, 5]
<b>Rozpowszechnienie</b>	Rozpowszechnienie w programie lekowym B.46 (RRMS po niepowodzeniu leków pierwszego rzutu)	██████████	██
	Koszty OKR	Dane od Zamawiającego	-
<b>Koszty</b>	Koszty pozostałych leków	Obwieszczenie Ministra Zdrowia, przetargi	[2]
	Koszty świadczeń w programie B.29, koszty stanów zdrowia, koszty leczenia rzutów	Analiza ekonomiczna	[7]
	Chorobowość MS	Brola 2017a	[8]
<b>Dane populacyjne – analiza pogładowa</b>	Zapadalność MS	Brola 2017a	[8]
	Rozpowszechnienie postaci MS	Brola 2017b	[9]

## 2. Metodyka i dane źródłowe

### 2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla preparatu Ocrevus® jako dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia lub zamiany leczenia w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, tj.:
  - chorzy z postacią rzutową stwardnienia rozsianego rozpoznaną w oparciu aktualne kryteria diagnostyczne McDonalda, będący w stanie neurologicznym w skali EDSS od 0 do 4,5, u których w okresie ostatnich 12 miesięcy wystąpił minimum 1 rzut kliniczny albo co najmniej 1 nowe ognisko gadolino-zależne (Gd+) lub
  - chorzy leczeni interferonem beta, peginterferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu lub teryflunomidem w ramach programu lekowego B.29, w przypadku:
    - wystąpienia objawów niepożądanych, albo
    - jeżeli w opinii lekarza prowadzącego terapię zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta, albo
    - w przypadku częściowej nieskuteczności terapii definiowanej jako wystąpienie:
      - 2 lub więcej rzutów umiarkowanych, lub
      - 1 ciężkiego rzutu po pierwszych 6 miesiącach terapii, lub
      - więcej niż jednej nowej zmiany Gd+, lub
      - więcej niż dwóch nowych zmian w sekwencji T2.
2. Na podstawie dostępnych źródeł danych przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej na kolejne 2 lata, począwszy od listopada 2021 roku.
3. Analizując treść zapisów programów lekowych leczenia stwardnienia rozsianego, informacje uzyskane od ekspertów oraz dane z analizy klinicznej dotyczące efektywności leczenia, określono strukturę zużycia poszczególnych preparatów w scenariuszu istniejącym, czyli w sytuacji braku finansowania preparatu Ocrevus® ze środków publicznych w rozważanym wskazaniu oraz w scenariuszu nowym, tj. w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu OKR w populacji docelowej.
4. W oparciu o jednostkowe koszty leków i zdefiniowaną strukturę zużycia poszczególnych preparatów określono koszty związane z zastosowaniem leków immunomodulujących w populacji docelowej w scenariuszu nowym i istniejącym.
5. Wykorzystując jednostkowe koszty leków, monitorowania podania leków, leczenia stanów zdrowia i leczenia rzutów oraz rozkład populacji pomiędzy poszczególne opcje terapeutyczne określono



pozostałe wydatki płatnika publicznego oraz pacjentów a także wydatki z perspektywy społecznej w całym horyzoncie czasowym w obydwu scenariuszach.

6. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem nowym a scenariuszem istniejącym. W przypadku gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika publicznego / płatnika publicznego i pacjentów / społeczeństwa. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe.
7. 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-D). 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 wykonanego w programie MS Excel® 365, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

## 2.3. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, poszerzonej perspektywy płatnika publicznego w przypadku współpłacenia za leki (NFZ + pacjenci), a także z perspektywy społecznej.

Wszystkie wydatki związane bezpośrednio z procesem leczenia choroby (koszty leków i ich podania, koszty monitorowania terapii, koszty ponoszone na świadczenia związane ze stanem niesprawności lub rzutami choroby) w perspektywie społecznej rozumiane są jako koszt alternatywny [10]. W związku z tym w obliczeniach dla perspektywy społecznej prezentowano wyłącznie sumaryczne wydatki (bez podziału na koszty alternatywne szacowane w poszczególnych kategoriach i utraconą produktywność chorego).

## 2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że preparat Ocrevus® będzie finansowany ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych i dostępny w programie lekowym (część B) począwszy od 1 listopada 2021 roku.

OKR jest terapią cechującą się korzystnym profilem bezpieczeństwa i udowodnioną skutecznością. Ocena rozpowszechnienia OKR przeprowadzona została w oparciu o opinie ekspertów – ankietowani specjaliści zajmujący się leczeniem pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w sposób spójny opisywali miejsce OKR w terapii pacjentów z RRMS. Biorąc pod uwagę powyższe, zasadnym wydaje się stwierdzenie, iż stan równowagi po wprowadzeniu preparatu na wykaz leków refundowanych w ramach programu lekowego B.29 ustali się szybko. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku, pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata. Z tych względów dwuletni horyzont czasowy wydaje się być odpowiedni.

## 2.5. Populacja

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

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

- dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, z chorobą aktywną, definiowaną na podstawie cech klinicznych lub radiologicznych,
- dorosłych pacjentów z wczesną pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego ocenianą na podstawie czasu trwania choroby i poziomu niepełnosprawności, a także cech radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej [11].

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

#### 2.5.1.1. Populacja z MS

Oszacowanie populacji chorych na MS oparto na danych epidemiologicznych zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego przeszukania (szczegóły przedstawiono w Aneksie, rozdz. A.2).

Na podstawie wskaźnika chorobowości raportowanego w publikacji Broła 2017a [8] 121,3/100 tys. osób oraz liczebności populacji Polski w roku 2019 [12] liczbę chorych na stwardnienie rozsiane w Polsce określono na 46 558 osób (Tabela 5).

**Tabela 5.**  
Oszacowanie liczebności populacji chorych na MS w Polsce

Parametr	Wartość	Źródło
<b>Chorobowość MS</b>	121,3 / 100 000	Broła 2017a [8]
<b>Liczebność populacji Polski w 2019 roku</b>	38 382 576	Rocznik demograficzny 2020 [12]
<b>Liczba osób z MS</b>	46 558	Obliczenia własne

### 2.5.1.2. Aktywne rzutowe postaci stwardnienia rozsianego

Odsetek pacjentów z RRMS wśród pacjentów z MS określono na podstawie opracowania Broła 2017b [9]. W analizie Broła 2017b scharakteryzowano grupę 3199 pacjentów zarejestrowanych w polskim Rejestrze Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym (stan na dzień 21 grudnia 2016 roku). 66,2% tych pacjentów to osoby z RRMS – w przeliczeniu na populację pacjentów z MS prowadzi to do oszacowania na poziomie 30 821 pacjentów (Tabela 6).

**Tabela 6.**  
Oszacowanie liczebności/ populacji chorych z RRMS

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba osób z MS	46 558	Obliczenia własne
Odsetek pacjentów z RRMS	66,2%	Broła 2017b [9]
Liczba osób z RRMS	30 821	Obliczenia własne

W celu określenia udziału pacjentów dorosłych wśród wszystkich pacjentów z RRMS przeanalizowano statystyki NFZ [4]. W latach 2017-2019 leczonych było odpowiednio 122, 134 i 154 chorych w wieku poniżej 18 r.ż., co stanowi 1% wszystkich pacjentów w programie B.29 (Tabela 7).

**Tabela 7.**  
Prognoza liczby pacjentów leczonych w programie lekowym B.29

Parametr	2017	2018	2019
Liczba pacjentów w programie lekowym B.29	11 195	12 795	14 263
Liczba pacjentów w programie lekowym B.29 w wieku poniżej 18 r.ż.	122	134	154

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. Postać aktywna, oprócz objawów klinicznych, wymaga potwierdzenia za pomocą technik rezonansu – wyznacznikiem jest pojawienie się nowych zmian gadolino-zależnych (Gd+) w sekwencji T1 lub jednoznaczne powiększenie istniejących zmian lub pojawienie się nowych zmian w sekwencji T2.

Nie zidentyfikowano polskich badań epidemiologicznych raportujących dane odnośnie aktywności choroby. Dane takie raportowano natomiast w publikacji Biernacki 2020 [13] dotyczącej epidemiologii MS na Węgrzech. Poniżej zestawiono odsetki pacjentów raportowane w publikacji Biernacki 2020 z uwzględnieniem aktywności choroby (Tabela 8).

**Tabela 8.**  
**Podział pacjentów z RRMS względem aktywności choroby**

Grupa	Liczba	Udział
<b>RRMS</b>	<b>276</b>	<b>100%</b>
<b>Aktywny RRMS, leczony</b>	28	10,1%
<b>Aktywny RRMS, nieleczony</b>	15	5,4%
<b>Nieaktywny RRMS, leczony</b>	202	73,2%
<b>Nieaktywny RRMS, nieleczony</b>	31	11,2%

Odsetek pacjentów z aktywnym RRMS wyniósł 15,5%, niemniej jednak należy mieć na uwadze, że 73,2% pacjentów stanowili chorzy z nieaktywnym RRMS stosujący leki modyfikujące przebieg choroby, a zatem pacjenci, u których wystąpił w przeszłości aktywny RRMS, natomiast dzięki skutecznemu leczeniu choroba pozostawała nieaktywna w okresie badania. W tym kontekście, należy zauważyć, że zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego B.29 lub B.46 leczenie modyfikujące przebieg choroby jest w Polsce finansowane jedynie u pacjentów z aktywnym RRMS. W konsekwencji można przyjąć, że jedynymi pacjentami, którzy nie spełniają kryterium aktywnej postaci RRMS, stanowi grupa określona jako „nieaktywny RRMS, nieleczony”, stanowiąca 11,2% populacji badania Biernacki 2020.

W świetle powyższych uwag, liczebność populacji dorosłych pacjentów z aktywnym RRMS wynosi 27 095.

**Tabela 9.**  
**Oszacowanie liczebności/ populacji dorosłych chorych z aktywnym RRMS**

Parametr	Wartość	Źródło
<b>Liczba osób z RRMS</b>	30 821	Obliczenia własne
<b>Odsetek dorosłych pacjentów</b>	99%	Statystyki NFZ
<b>Liczba dorosłych pacjentów z RRMS</b>	30 513	Obliczenia własne
<b>Odsetek pacjentów z aktywnym RRMS</b>	88,8%	Biernacki 2020 [13]
<b>Liczba dorosłych pacjentów z aktywnym RRMS</b>	27 095	Obliczenia własne

### 2.5.1.3. Wczesna postać PPMS

Zgodnie z wynikami opracowania Broła 2017b [9] odsetek pacjentów z PPMS wśród pacjentów z MS w Polsce wyniósł 9,6% – w przeliczeniu na populację pacjentów z MS prowadzi to do oszacowania na poziomie 4 470 pacjentów (Tabela 10).

**Tabela 10.**  
**Oszacowanie liczebności populacji chorych z PPMS**

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba osób z MS	46 558	Obliczenia własne
Odsetek pacjentów z PPMS	9,6%	Brola 2017b
Liczba osób z PPMS	4 470	Obliczenia własne

Kryteria charakteryzujące pacjentów z PPMS, którzy kwalifikują się do terapii z zastosowaniem OKR obejmują: czas trwania choroby, poziom niepełnosprawności a także cechy radiologiczne charakterystyczne dla aktywności zapalnej. Czynniki te są od siebie zależne (niepełnosprawność wzrasta wraz z czasem trwania choroby, aktywność zapalna maleje [14]) i pełna ocena liczebności populacji z PPMS wymagałaby szczegółowej analizy tych parametrów, co wykracza poza zakres niniejszego opracowania.

W analizie zdecydowano się oprzeć na wynikach badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem MS (wyniki badania zaczerpnięto z analizy wpływu na budżet dla OKR ocenianej przez AOTMiT w 2018 roku [15]). Specjaliści określili odsetek pacjentów z niesprawnością 3–6,5 w skali EDSS (Tabela 11) oraz odsetek pacjentów z aktywną chorobą wśród osób z wyróżnionym poziomem niesprawności (Tabela 12).

**Tabela 11.**  
**Odsetek chorych z niesprawnością 3–6,5 pkt w skali EDSS na podst. opinii ekspertów**

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

\*W obliczeniach przyjęto wartość środkową wskazanego przez eksperta zakresu

**Tabela 12.**  
**Odsetek pacjentów z aktywną chorobą wśród pacjentów z PPMS z EDSS w zakresie 3–6,5 na podst. opinii ekspertów**

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

Wyniki przeprowadzonych obliczeń zamieszczone zostały w tabeli poniżej (Tabela 13).

**Tabela 13.**  
Liczba chorych na PPMS z niesprawnością w stopniu 3–6,5 pkt w skali EDSS i z aktywną postacią choroby

Parametr	Wartość
Liczba chorych na PPMS	4 470
Odsetek chorych z niesprawnością w stopniu 3–6,5	■
Liczba chorych z niesprawnością w stopniu 3–6,5	■
Odsetek pacjentów z aktywną chorobą wśród chorych z EDSS 3–6,5	■
Liczba pacjentów z aktywną chorobą	■

#### 2.5.1.4. Podsumowanie

Na podstawie przeprowadzonych obliczeń można oceniać, że podstawowe kryteria do stosowania OKR spełnia łącznie maksymalnie ok. 28,3 tys. pacjentów w Polsce (Tabela 14).

**Tabela 14.**  
Oszacowanie liczebności populacji, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Parametr	Wartość
Liczba osób z aktywną postacią RRMS	27 095
Liczba osób z wczesną postacią PPMS	■
Razem	■

#### 2.5.2. Populacja docelowa

Populacja docelowa obejmuje dorosłych pacjentów z RRMS spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia lub zamiany leczenia w ramach programu lekowego B.29, tj.:

- chorych z postacią rzutową stwardnienia rozsianego rozpoznaną w oparciu aktualne kryteria diagnostyczne McDonald, będący w stanie neurologicznym w skali EDSS od 0 do 4,5, u których w okresie ostatnich 12 miesięcy wystąpił minimum 1 rzut kliniczny albo co najmniej 1 nowe ognisko gadolino-zależne (Gd+) lub
- chorych leczonych IFNB, peg-IFNB-1a, GA, DMF lub TERI w ramach programu lekowego B.29, w przypadku:
  - wystąpienia objawów niepożądanych, albo
  - jeżeli w opinii lekarza prowadzącego terapię zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta, albo
  - w przypadku częściowej nieskuteczności terapii definiowanej jako wystąpienie:
    - 2 lub więcej rzutów umiarkowanych, lub
    - 1 ciężkiego rzutu po pierwszych 6 miesiącach terapii, lub

- więcej niż jednej nowej zmiany Gd+, lub
- więcej niż dwóch nowych zmian w sekwencji T2.

Populacja docelowa jest zgodna z kryteriami włączenia do leczenia dla aktualnie finansowanych leków w ramach programu lekowego B.29, z wyjątkiem kryterium wieku jako, że aktualnie dostępne leki można stosować bez ograniczeń wiekowych (IFNB i GA) lub powyżej 12. roku życia (DMF, peg-IFNB-1a, TERI).

Liczebność populacji docelowej określono na podstawie historycznych danych dotyczących pacjentów leczonych w programie lekowym B.29 zaczerpniętych ze Statystyk NFZ [4] oraz analizy weryfikacyjnej dla kładrybiny [16].

Na podstawie danych historycznych dla programu lekowego B.29 za lata 2015-2019 przeprowadzono prognozę liniową liczby leczonych w nim pacjentów w latach 2020-2023 (Tabela 15).

**Tabela 15.**  
**Prognoza liczby pacjentów leczonych w programie lekowym B.29 na lata 2020-2023**

Parametr	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
<b>Liczba pacjentów w programie lekowym B.29</b>	8 691	9 858	11 195	12 795	14 263	15 585	16 993	18 401	19 809

Analiza statystyk NFZ pod kątem wieku pacjentów leczonych programie B.29 wskazuje, że w latach 2017-2019 leczonych było odpowiednio 122, 134 i 154 chorych w wieku poniżej 18. r.ż., co stanowi 1% wszystkich pacjentów w programie B.29.

W celu określenia liczby pacjentów leczonych w programie B.29 w analizowanym horyzoncie czasowym (tj. od listopada 2021 roku do października 2023 roku) oszacowano średnią liczbę pacjentów w kolejnych latach (1. rok: 11.2021-10.2022 i 2. rok: 11.2022-10.2023) jako średnią ważoną liczbą miesięcy z poszczególnych lat kalendarzowych uwzględnionych w kolejnych latach horyzontu czasowego (Tabela 16).

**Tabela 16.**  
**Liczebność populacji docelowej**

Parametr	1. rok	2. rok
<b>Liczba pacjentów w programie lekowym B.29</b>	18 166	19 574
<b>Liczba dorosłych pacjentów w programie lekowym B.29<sup>a</sup></b>	17 985	19 379

a) 99% ogólnej liczby pacjentów w programie B.29

W dalszej części uwzględniono liczebność populacji bez zawężenia do pacjentów dorosłych. Takie podejście podyktowane jest konstrukcją ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów klinicznych (w szczególności odnośnie prognozowanego rozpowszechnienia terapii w przypadku finansowania OKR w programie B.29), w których pytania odnosiły się do ogólnej populacji pacjentów w programie B.29.

Biorąc pod uwagę znikomy udział pacjentów pediatrycznych w programie, założenie to nie wpływa na wnioskowanie z analizy.

Zgodnie z kryteriami programu lekowego B.29 w obrębie programu w momencie włączenia do programu możliwy jest wybór dowolnego leku, a następnie możliwa jest zmiana stosowanego leku w przypadku:

- wystąpienia objawów niepożądanych, albo
- jeżeli w opinii lekarza prowadzącego terapię zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta, albo
- w przypadku częściowej nieskuteczności terapii definiowanej jako wystąpienie jednego z dwóch wymienionych w programie kryteriów oceny skuteczności leczenia odnoszących się do częstości rzutów lub zmian w badaniu rezonansu magnetycznego [2].

W konsekwencji, OKR będzie mógł zostać zastosowany u pacjentów włączanych do programu lekowego B.29 oraz u pacjentów zmieniających terapię w obrębie tego programu lekowego. W przypadku pozostałych pacjentów, tj. kontynuujących leczenie z zastosowaniem dotychczasowego leku, finansowanie OKR nie spowoduje zmiany stosowanego leczenia i w konsekwencji tacy pacjenci nie będą mieli wpływu na wyniki inkrementalne analizy. W dalszej części przedstawiono oszacowanie liczebności wymienionych podgrup pacjentów.

W celu określenia liczby nowych pacjentów włączanych do programu B.29 oszacowano odsetek pacjentów wyłączanych z programu lekowego B.29 w skali roku. Odsetek ten wyznaczono na podstawie danych zaczerpniętych ze Statystyk NFZ na poziomie 5,18% (por. rozdz. A.4.1)

Prognozowaną liczbę nowych pacjentów włączanych do programu B.29 oszacowano jako różnicę w prognozowanej całkowitej liczbie pacjentów leczonych w programie w sąsiednich latach z uwzględnieniem wyłączenia pacjentów z programu (Tabela 17).

**Tabela 17.**  
**Oszacowanie prognozowanej liczby nowych pacjentów w programie B.29 w latach 2020-2023**

Parametr	2018	2019	2020	2021	2022	2023
<b>Liczba pacjentów w programie B.29</b>	12 795	14 263	15 585	16 993	18 401	19 809
<b>Liczba pacjentów wyłączonych z programu B.29</b>	676	738	807	880	953	1 026
<b>Liczba nowych pacjentów w programie B.29</b>	2 166	2 144	2 060	2 215	2 288	2 361

W kolejnej tabeli zestawiono prognozowaną liczbę nowych pacjentów w analizowanym horyzoncie czasowym (Tabela 18).



**Tabela 18.**  
**Liczebność populacji docelowej – pacjenci nowo włączani do programu B.29**

Parametr	1. rok	2. rok
Liczba nowych pacjentów w programie lekowym B.29	2 276	2 349

W celu oszacowania odsetka pacjentów zmieniających lek w obrębie programu B.29 w ciągu roku przeprowadzono ponownie analizę danych ze Statystyk NFZ. Odsetek ten wyniósł 12,9% w 2018 roku i 10,2% w 2019 roku. W analizie założono, że w kolejnych latach odsetek ten będzie kształtował się na poziomie z 2019 roku (por. rozdz. A.4.2). W poniższej tabeli zestawiono prognozowane liczby pacjentów zmieniających lek w programie B.29 w latach 2020-2023 (Tabela 19).

**Tabela 19.**  
**Prognoza liczby pacjentów zmieniających lek w programie B.29 w latach 2020-2023**

Parametr	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Liczba pacjentów w programie B.29	12 795	14 263	15 585	16 993	18 401	19 809
Odsetek pacjentów zmieniających lek	12,9%	10,2%	10,2%	10,2%	10,2%	10,2%
Liczba pacjentów zmieniających lek	1 649	1 457	1 592	1 736	1 880	2 024

W kolejnej tabeli zestawiono prognozowaną liczbę pacjentów zmieniających lek w programie B.29 w analizowanym horyzoncie czasowym (Tabela 20).

**Tabela 20.**  
**Liczebność populacji docelowej – pacjenci zmieniający lek w programie B.29**

Parametr	1. rok	2. rok
Liczba pacjentów zmieniających lek w programie lekowym B.29	1 856	2 000

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie oszacowania liczebności populacji docelowej (Tabela 21).

**Tabela 21.**  
**Liczebność populacji docelowej – podsumowanie**

Parametr	1. rok	2. rok
Liczba pacjentów w programie lekowym B.29, w tym:	18 166	19 574
Liczba nowych pacjentów w programie lekowym B.29	2 276	2 349
Liczba pacjentów zmieniających lek w programie lekowym B.29	1 856	2 000

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

Okrelizumab jest finansowany od 1 listopada 2019 roku w ramach programu lekowego B.46 u pacjentów spełniających jednocześnie następujące kryteria wymienione w punktach 1, 2, 3, 4 i 6 (RRMS) lub 1, 2, 5 i 6 (PPMS):

1. Wiek powyżej 18 lat;
2. Brak przeciwwskazań do rozpoczęcia leczenia wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;
3. Rozpoznanie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego (RRMS) oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonald'a łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu;
4. Pacjenci, u których stwierdza się brak odpowiedzi na pełny, cykl leczenia interferonem beta lub peginterferonem beta-1a, lub octanem glatirameru, lub fumaranem dimetylu, lub teryflunomidem definiowany jako spełnienie obu poniższych warunków (pkt a oraz pkt b):
  - a. liczba i ciężkość rzutów:
    - i. 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami w czasie minimum rocznego cyklu leczenia, lub
    - ii. 1 ciężki rzut po 6 miesiącach leczenia;
  - b. zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych:
    - i. więcej niż jedna nowa zmiana Gd+, lub
    - ii. więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2;
5. Rozpoznanie postaci pierwotnie postępującej stwardnienia rozsianego oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonald'a oraz spełnienie wszystkich poniższych warunków (pkt a, pkt b oraz pkt c):
  - a. wynik w skali EDSS od 3 do 6,5;
  - b. czas trwania od pierwszych objawów postaci pierwotnie postępującej stwardnienia rozsianego:
    - i. mniej niż 10 lat u pacjentów z wynikiem EDSS w chwili kwalifikacji  $\leq 5,0$  lub
    - ii. mniej niż 15 lat u pacjentów z wynikiem EDSS w chwili kwalifikacji  $>5,0$ ;
  - c. potwierdzona aktywność zapalna w MRI (w stosunku do poprzedniego wykonanego badania MRI.):
    - i. przynajmniej 1 ognisko wzmacniające się po Gd lub
    - ii. przynajmniej 1 nowe lub powiększające ognisko T2;
6. Stosowanie antykoncepcji w przypadku kobiet w wieku rozrodczym.

Zgodnie z danymi raportowanymi w ramach Statystyk NFZ [4], w 2019 roku liczba pacjentów stosujących OKR wyniosła 35, przy czym wartość ta dotyczy jedynie dwóch miesięcy, w których OKR był finansowany. Jednocześnie, zgodnie z danymi ze sprawozdania z działalności Narodowego

Funduszu Zdrowia za II kwartał 2020 r. [17], w okresie od stycznia do czerwca 2020 roku liczba pacjentów stosujących OKR wyniosła 158.

[Redacted content]

## 2.6. Rozpowszechnienie terapii

### 2.6.1. Program lekowy B.29

Aktualne rozpowszechnienie terapii w programie lekowym B.29 określono na podstawie oszacowania przeprowadzonego w oparciu o sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2020 r. [17]. Biorąc pod uwagę, że OKR będzie zastępował dotychczas stosowane leki u pacjentów nowo wchodzących do programu lub zmieniających lek w jego obrębie określono aktualne udziały leków w programie wśród nowych pacjentów rozpoczynających leczenie poszczególnymi lekami (oznacza to uwzględnienie zarówno nowo wchodzących pacjentów do programu, jak i zmieniających lek w jego obrębie). Liczby pacjentów rozpoczynających terapię poszczególnymi lekami oszacowano w Aneksie (rozdz. A.4.2, Tabela 84). W poniższej tabeli zestawiono aktualne udziały leków w programie B.29 (Tabela 23).

**Tabela 23.**  
Rozpowszechnienie terapii wśród pacjentów w programie B.29 – dane NFZ

Substancja	Wszyscy pacjenci		Pacjenci nowo wchodzący lub zmieniający lek	
	Liczba pacjentów <sup>a</sup>	Udział	Liczba pacjentów	Udział
IFNB-1a IM	1 324	9,19%	127	3,55%
IFNB-1a-SC	969	6,73%	151	4,22%
IFNB-1b-SC	2 588	17,97%	239	6,68%
GA	1 953	13,56%	384	10,73%
DMF	6 009	41,71%	1 988	55,53%
TERI	1 208	8,39%	592	16,54%

Substancja	Wszyscy pacjenci		Pacjenci nowo wchodzący lub zmieniający lek	
	Liczba pacjentów <sup>a</sup>	Udział	Liczba pacjentów	Udział
peg-IFNB-1a	354	2,46%	99	2,77%

a) na podstawie sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2020 r.

Założono, że w przypadku braku refundacji OKR (tj. w scenariuszu istniejącym) udziały z 2019 roku będą utrzymywać się również w kolejnych latach. W przypadku pacjentów nowo wchodzących lub zmieniających lek w programie można przyjąć, że minął wystarczająco długi czas od ostatniego poszerzenia programu (w maju 2018 roku), żeby nastąpiła stabilizacja rynku. W przypadku ogólnych udziałów w programie lekowym będą one najprawdopodobniej w kolejnych latach zmieniać się w kierunku coraz bardziej odzwierciedlającym udziały wśród pacjentów nowych i zmieniających lek. Niemniej jednak odstępiono od prognozowania tych udziałów, gdyż nie zostały one uwzględnione w obliczeniach.

Prognozę rozpowszechnienia OKR w populacji docelowej oparto na danych z badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów zajmujących się terapią pacjentów z MS (por. rozdz. A.6).

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

██████████
██████████

Substancja	Wszyscy pacjenci	Pacjenci nowo wchodzący lub zmieniający lek
Liczba pacjentów	Udział	Liczba pacjentów
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████

██████████
██████████

Substancja	Wszyscy pacjenci	Pacjenci nowo wchodzący lub zmieniający lek
Liczba pacjentów	Udział	Liczba pacjentów
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████

[Redacted text block]

Podsumowanie przyjętych założeń odnośnie rozpowszechnienia OKR w programie B.29 przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 26).



W scenariuszu nowym uwzględniono powyższe udziały OKR i założono proporcjonalne przejmowanie udziałów poszczególnych leków (Tabela 27). W konsekwencji, udziały leków wśród pacjentów nowo wchodzących lub zmieniających lek i nieleczonych OKR przyjęto na poziomie określonym dla scenariusza istniejącego. Założenie takie jest spójne z opinią ekspertów odnośnie przyszłych udziałów poszczególnych leków w przypadku refundacji OKR w programie B.29 (por. rozdz. A.6).

## 2.6.2. Program lekowy B.46

Rozpowszechnienie terapii wśród pacjentów wchodzących do programu B.46 określono na podstawie danych z [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Brak jest możliwości określenia udziałów wśród nowych pacjentów na podstawie danych NFZ ze względu na krótki okres refundacji OKR i CLD.

Przyjęte udziały przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 28).



## 2.7. Koszty

### 2.7.1. Koszy leków

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Dawkowanie produktu leczniczego Ocrevus® przyjęto zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego:

- 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. [18]

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®. [18]

Przyjęto przy tym, że koszt premedykacji będzie rozliczany w ramach hospitalizacji związanej z podaniem leku i nie będzie generował dodatkowego wydatku płatnika.

W analizie uwzględniono realne koszty jednostkowe komparatorów oraz leków z programu B.46, wyznaczone na podstawie przetargów, danych DGL [19] lub z obwieszczenia MZ z dnia 21 października 2020 roku [2] (wybrano najniższe wartości). Szczegóły oszacowania kosztów komparatorów przedstawiono w analizie ekonomicznej [7].

Koszty leków z programu B.29 uwzględnionych w analizie zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 30).

**Tabela 30.**  
Roczne koszty terapii – leki z programu B.29

Substancja czynna	Preparat	Roczne koszty terapii	
		Wariant bez RSS [zł]	Wariant z RSS [zł]
IFNB-1a IM	Avonex®	24 288,80	24 288,80
IFNB-1a-SC	Rebif®	28 623,50	28 623,50
IFNB-1b-SC	Betaferon®	25 097,49	25 097,49
GA	Copaxone® / Remurel®	7 519,36	7 519,36
DMF	Tecfidera®	25 317,09	25 317,09
peg-IFNB-1a	Plegridy®	25 506,08	25 506,08
TERI	Aubagio®	23 479,26	23 479,26

Koszty jednostkowe leków stosowanych w programie B.46 określono w sposób analogiczny jak koszty leków z programu B.29. W poniższych tabelach zestawiono dane z obwieszczenia MZ (Tabela 31) oraz z odnalezionych przetargów (Tabela 32).

**Tabela 31.**  
Ceny leków stosowanych w programie B.46 po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu – obwieszczenie MZ

Substancja czynna	Preparat	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit finansowania [zł]
Fingolimod	Gilenya, 28 x 0,5 mg	7 128,89	7 128,89
Natalizumab	Tysabri, 300 mg	6 463,80	6 463,80
Kladrybina	Mavenclad, 1 x 10 mg	10 370,43	10 370,43
	Mavenclad, 4 x 10 mg	41 481,72	41 481,72
	Mavenclad, 6 x 10 mg	62 222,58	62 222,58

**Tabela 32.**  
Ceny leków stosowanych w programie B.46 po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu – przetargi

Szpital	Termin składania ofert	Substancja	Jednostka	Wielkość zamówienia	Koszt całkowity [zł]	Koszt za opak. [zł]
Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu [20]	22.09.2020	FIN	opak.	100	461 538,00	4 615,38
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie [21]	18.09.2020	FIN	szt.	21 289	3 512 304,18	4 619,50
		NAT	opak.	634	2 967 720,27	4 680,95



Szpital	Termin składania ofert	Substancja	Jednostka	Wielkość zamówienia	Koszt całkowity [zł]	Koszt za opak. [zł]
<b>Wojewódzki Szpital Podkarpacki im. Jana Pawła II w Krośnie [22]</b>	28.09.2020	FIN	opak.	160	738 460,80	4 615,38
		NAT	opak.	25	117 023,94	4 680,96
		CLD	tabl.	50	384 718,68	7 694,37 <sup>a</sup>

a) cena za 1 tabl.

Na podstawie odnalezionych przetargów oszacowano średnie ceny opakowań dla poszczególnych komparatorów ważone wielkością zamówienia oraz wynikające z nich roczne koszty terapii (Tabela 33).

**Tabela 33.**  
Roczne koszty terapii – leki z programu B.46

Substancja	Wielkość opakowania		Cena za opakowanie	Koszt roczny
	Dawka	Zawartość opakowania		
<b>NAT</b>	300 mg	1 fiol.po 15 ml	4 680,95	61 061,28 <sup>a</sup>
<b>FIN</b>	0,5 mg	28 kaps.	4 618,45	60 246,02 <sup>b</sup>
<b>CLD</b>	10 mg	1 tabl.	7 694,37	93 205,79 <sup>c</sup>
	10 mg	4 tabl.	30 777,49	
	10 mg	6 tabl.	46 166,24	

a) zgodnie z przyjętym dawkowaniem 300 mg raz na 4 tygodnie; b) zgodnie z przyjętym dawkowaniem 1 kapsuła dziennie; c) zgodnie z przyjętym dawkowaniem 1,75 mg/kg na rok oraz masą ciała 69,22 kg przyjętą na podstawie analizy ekonomicznej dla CLD [23]

Pacjenci leczeni innymi lekami niż OKR zostali skumulowani w ramach jednej grupy, a następnie naliczono im wydatki przypisując średni koszt leków stosowanych w danej grupie pacjentów ważony przyjętymi udziałami dla pacjentów rozpoczynających lek nowym lekiem (por. rozdz. 2.6.1 i 2.6.2). Wartości średnich kosztów pozostałych leków przyjęte w analizie zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 34).

**Tabela 34.**  
Ceny leków stosowanych w programie B.46 po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu – obwieszczenie MZ

Parametr	Wartość
<b>Średni koszt komparatorów z programu B.29</b>	23 197,70 zł
<b>Średni koszt NAT / FIN / CLD</b>	73 975,46 zł

## 2.7.2. Pozostałe koszty

W analizie wykorzystane zostały koszty określone w ramach analizy ekonomicznej. Wartości wykorzystane w analizie zestawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 35). W ramach analizy uwzględniono warianty spójne z ekonomiczną, tj.:

- koszty stanów zdrowia w analizie podstawowej oszacowano na podstawie badania Selmaj 2017 [24], natomiast w analizie wrażliwości na podstawie publikacji Szmurło 2014 [25],
- koszty leczenia rzutów analizie podstawowej oszacowano na podstawie badania Selmaj 2017, natomiast w analizie wrażliwości na podstawie statystyk NFZ [26],
- nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych; w ramach analizy ekonomicznej testowano konserwatywny wariant z uwzględnieniem kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych dla OKR; wpływ kosztów leczenia działań niepożądanych na całkowite wyniki jest minimalny, dlatego w analizie wpływu na budżet element ten został pominięty.

Tabela 35.  
Koszty uwzględnione w analizie (poza kosztami leków) [zł]

Wariant	Lek	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent	Perspektywa społeczna
<b>Koszty monitorowania terapii w programie B.29</b>				
Analiza podstawowa	OKR		1 671,00 zł	
	Komparatory		1 671,00 zł	
<b>Koszty podania leków w programie B.29</b>				
Analiza podstawowa	OKR		1460,16 zł / 973,44 zł <sup>a</sup>	
	Komparatory		1297,92 zł	
<b>Koszty stanów zdrowia w programie B.29</b>				
Analiza podstawowa	OKR	██████	██████	██████
	IFNB-1a-IM	██████	██████	██████
	IFNB-1a-SC	██████	██████	██████
	IFNB-1b-SC	██████	██████	██████
	GA	██████	██████	██████
	DMF	██████	██████	██████
	peg-IFNB-1a	██████	██████	██████
	TERI	██████	██████	██████
Analiza wrażliwości (wariant C1)	OKR	██████	██████	██████
	IFNB-1a-IM	██████	██████	██████
	IFNB-1a-SC	██████	██████	██████
	IFNB-1b-SC	██████	██████	██████
	GA	██████	██████	██████
	DMF	██████	██████	██████
	peg-IFNB-1a	██████	██████	██████
	TERI	██████	██████	██████
<b>Koszty leczenia rzutów w programie B.29</b>				
Analiza podstawowa	OKR	██████	██████	██████
	IFNB-1a-IM	██████	██████	██████

Wariant	Lek	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent	Perspektywa społeczna
Analiza wrażliwości (wariant D1)	IFNB-1a-SC	██████	██████	██████
	IFNB-1b-SC	██████	██████	██████
	GA	██████	██████	██████
	DMF	██████	██████	██████
	peg-IFNB-1a	██████	██████	██████
	TERI	██████	██████	██████
	OKR	██████	██████	██████
	IFNB-1a-IM	██████	██████	██████
	IFNB-1a-SC	██████	██████	██████
	IFNB-1b-SC	██████	██████	██████
	GA	██████	██████	██████
	DMF	██████	██████	██████
	peg-IFNB-1a	██████	██████	██████
	TERI	██████	██████	██████

a) odpowiednio pierwszy/drugi rok terapii

W ramach obliczeń analizy dla leczenia w programie B.46 nie uwzględniono innych kategorii kosztowych poza kosztami leków. Koszty stanów zdrowia, leczenia rzutów i zdarzeń niepożądanych dla leków w tym programie nie były przedmiotem oszacowań w analizie ekonomicznej. Koszty te mają znikomy wpływ na wyniki inkrementalne analizy, gdyż jedyną różnicę między scenariuszem istniejącym i nowym wpływającą na wysokość wydatków w ramach tych kategorii kosztowych stanowi nieznaczna redukcja liczby pacjentów wchodzących do programu B.46 w 2. roku analizy związana z wyższą skutecznością OKR w stosunku do pozostałych leków w programie B.29 (por. rozdz. 2.10.2). Pominięcie wymienionych kosztów ma zatem charakter konserwatywny, gdyż nie uwzględnia korzyści uzyskiwanej w scenariuszu nowym.

## 2.9. Przerwanie terapii

W celu przeprowadzenia prognozy liczby pacjentów leczonych w programie B.29 w kolejnych latach konieczne było uwzględnienie odsetków przerywania leczenia.

Oszacowanie odsetków dla leków innych niż OKR przeprowadzono na podstawie Statystyk NFZ. Przerwanie terapii OKR w programie B.29 określono na podstawie wyników modelu ekonomicznego [7], przyjmując wartość ryzyka względnego (RR, *relative risk*) przerwania terapii jako iloraz czasu leczenia OKR w modelu przez uśredniony udziałami czas leczenia komparatorami. W analizie wrażliwości testowano brak różnic w zakresie przerywania terapii między OKR i komparatorami.

Szczegóły przyjętych założeń przedstawiono w rozdz. A.5, w poniższej tabeli zestawiono przyjęte parametry dla programu B.29 (Tabela 36).

**Tabela 36.**  
**Przerwanie leczenia lekami z programu B.29 – dane przyjęte w analizie**

Parametr	Komparator	OKR	
		Analiza podstawowa (RR = 0,71)	Analiza wrażliwości (RR = 1)
Roczny odsetek pacjentów zmieniających lek w B.29	10,22%	7,28%	10,22%
Roczny odsetek pacjentów przechodzących z B.29 do B.46	■	■	■
Roczny odsetek pacjentów wyłączanych z programu B.29 i zaprzestających leczenie w programach lekowych	■	■	■
<b>Suma</b>	15,39%	10,97%	15,39%

## 2.10. Obliczenia

Na podstawie oszacowanych liczb pacjentów (rozd. 2.5), rozpowszechnienia terapii (rozd. 2.6) oraz przyjętych założeń o przerywaniu leczenia OKR oraz innymi lekami (rozd. A.5) przeprowadzono modelowanie liczby pacjentów leczonych w analizowanym horyzoncie czasowym.

### 2.10.1. Scenariusz istniejący

Na podstawie oszacowanej liczebności populacji (rozd. 2.5.1) oraz odsetków przerywania leczenia (rozd. A.5) przeprowadzono prognozę liczby pacjentów leczonych w programie B.29 oraz rozpoczynających leczenie w ramach kolejnej linii w programie B.46 w scenariuszu istniejącym w kolejnych latach analizowanego horyzontu czasowego. Biorąc pod uwagę, że ocena skuteczności leczenia w programie B.29 następuje w odstępach 12-miesięcznych, pacjenci rozpoczynający leczenie OKR lub komparatorami w horyzoncie analizy będą mogli przejść do programu B.46 najwcześniej w 2. roku horyzontu analizy. W konsekwencji w zakresie programu B.46 uwzględniono jedynie pacjentów wchodzących do tego programu w 2. roku analizy.

Pacjentów leczonych innymi lekami niż OKR skumulowano w ramach jednej grupy, a następnie naliczono im wydatki, przypisując średni koszt leków stosowanych w danej grupie pacjentów ważony przyjętymi udziałami.

W poniższych tabelach zestawiono prognozowane w analizie podstawowej liczby pacjentów leczonych w programie B.29 (Tabela 37) i programie B.46 (pacjenci przechodzący do tego programu z programu B.29 – Tabela 38).

**Tabela 37.**  
Prognoza liczby pacjentów leczonych w programie B.29 – scenariusz istniejący

Grupa	1. rok			2. rok		
	Ogółem	OKR	Komparatory	Ogółem	OKR	Komparatory
<b>Nowo wchodzący</b>	2 276	0	2 276	2 349	0	2 349
<b>Zmieniający lek w B.29 po komparatorach</b>	1 856	0	1 856	2 000	0	2 000
<b>Kontynuujący w B.29<sup>a</sup></b>	14 035	0	14 035	15 226	0	15 226
<b>Suma</b>	<b>18 166</b>	<b>0</b>	<b>18 166</b>	<b>19 574</b>	<b>0</b>	<b>19 574</b>

a) uwzględnia pacjentów kontynuujących leczenie rozpoczęte w horyzoncie analizy oraz pacjentów kontynuujących leczenie rozpoczęte wcześniej (tj. przed 11.2021)

Grupa	1. rok			2. rok		
	Ogółem	OKR	Komparatory	Ogółem	OKR	Komparatory
<b>Nowo wchodzący</b>	2 276	0	2 276	2 349	0	2 349
<b>Zmieniający lek w B.29 po komparatorach</b>	1 856	0	1 856	2 000	0	2 000
<b>Kontynuujący w B.29<sup>a</sup></b>	14 035	0	14 035	15 226	0	15 226
<b>Suma</b>	<b>18 166</b>	<b>0</b>	<b>18 166</b>	<b>19 574</b>	<b>0</b>	<b>19 574</b>

Na podstawie oszacowanych liczb pacjentów określono liczbę pełnych rocznych terapii poszczególnymi lekami w programach lekowych. W tym celu przyjęto następujące założenia:

- założono równomierne kwalifikowanie na leczenie pacjentów nowo wchodzących i zmieniających lek w ciągu roku,
- założono równomierne przerywanie leczenia w ciągu roku,
- pacjentom kontynuującym leczenie w programie przypisano pełny roczny cykl leczenia.

W poniższej tabeli zestawiono liczbę pełnych terapii poszczególnymi lekami w programach lekowych w scenariuszu istniejącym (Tabela 39).

Grupa	1. rok			2. rok		
	Ogółem	OKR	Komparatory	Ogółem	OKR	Komparatory
<b>Nowo wchodzący</b>	2 276	0	2 276	2 349	0	2 349
<b>Zmieniający lek w B.29 po komparatorach</b>	1 856	0	1 856	2 000	0	2 000
<b>Kontynuujący w B.29<sup>a</sup></b>	14 035	0	14 035	15 226	0	15 226
<b>Suma</b>	<b>18 166</b>	<b>0</b>	<b>18 166</b>	<b>19 574</b>	<b>0</b>	<b>19 574</b>


## 2.10.2. Scenariusz nowy

Na podstawie oszacowanej liczebności populacji docelowej (rozdz. 2.5.1) oraz odsetków przerywania leczenia (rozdz. A.5) przeprowadzono prognozę liczby pacjentów leczonych w programie B.29 w scenariuszu nowym w kolejnych latach analizowanego horyzontu czasowego. W analizie podstawowej uwzględniono przy tym redukcję odsetka przerywania terapii w przypadku leczenia OKR względem komparatorów o 29% (RR = 0,71, por. rozdz. 2.9 i A.5). W analizie wrażliwości testowano wariant, w którym nie uwzględniono różnic między OKR i komparatorami w zakresie przerywania leczenia.

W poniższych tabelach zestawiono prognozowane w analizie podstawowej liczby pacjentów leczonych w programie B.29 (Tabela 40) i programie B.46 (pacjenci przechodzący do tego programu z programu B.29 – Tabela 41).

Biorąc pod uwagę, że ocena skuteczności leczenia w programie B.29 następuje w odstępach 12-miesięcznych, pacjenci rozpoczynający leczenie OKR lub komparatorami w horyzoncie analizy będą mogli przejść do programu B.46 najwcześniej w 2. roku horyzontu analizy. W konsekwencji w zakresie programu B.46 uwzględniono jedynie pacjentów wchodzących do tego programu w 2. roku analizy.

Liczba pacjentów z RRMS w programie B.46 będzie różnić się od odpowiedniej liczby pacjentów w scenariuszu istniejącym w związku z redukcją liczby pacjentów przechodzących z programu B.29 do programu B.46 będącą skutkiem wyższej efektywności OKR w porównaniu do aktualnie dostępnych leków w programie B.29.


[REDACTED]

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

[REDACTED]

Na podstawie oszacowanych liczb pacjentów określono liczbę pełnych rocznych terapii poszczególnymi lekami w programach lekowych przyjmując jednakowe założenia jak w scenariuszu istniejącym.

W poniższej tabeli zestawiono liczbę pełnych terapii poszczególnymi lekami w programach lekowych w scenariuszu nowym (Tabela 42).

[REDACTED]

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

[REDACTED]

Na podstawie powyższych obliczeń oszacowano dodatkowo (w celach poglądowych) prognozowane w analizie podstawowej udziały OKR w programie B.29 w odniesieniu do wszystkich pacjentów leczonych w programie (Tabela 43).

[REDACTED]

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

## 2.11. Analiza wrażliwości

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

- rozpowszechnienie OKR w programie B.29:
  - wariant A1: wariant minimalny,
  - wariant A2: wariant maksymalny,
- przerywanie leczenia OKR w programie B.29:
  - wariant B1:  $RR = 1$ ,
- koszty stanów zdrowia w programie B.29:
  - wariant C1: na podstawie Szmurło 2014,
- koszty rzutów w programie B.29:
  - wariant D1: na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ.

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 aneksie (Aneks A.1). Ponadto, w załączonym arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości uwzględnionych parametrów.



### 3. Wyniki analizy

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy w wariacie podstawowym. W scenariuszu istniejącym założono, że preparat Ocrevus® nie będzie finansowany ze środków publicznych w populacji docelowej. W scenariuszu nowym założono, że preparat Ocrevus® będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.29 począwszy od 1 listopada 2021 roku.

#### 3.1. Populacja docelowa

Prognozowana liczebność populacji docelowej wyniesie w scenariuszu istniejącym 18 166 osób w 1. roku i 19 574 osób w 2. roku, natomiast w scenariuszu nowym [REDACTED] [REDACTED]. Wyższa liczba pacjentów w populacji docelowej w 2. roku wynika z wyższej skuteczności terapii OKR i wynikającego z niej mniejszego odsetka przerywania terapii w porównaniu do komparatorów. [REDACTED]

[REDACTED] (Tabela 44).

Tabela 44.  
Liczba pacjentów z populacji docelowej.

Liczba pacjentów	1. rok	2. rok
<b>Scenariusz istniejący</b>		
OKR	0	0
Pozostałe leki w programie B.29	18 166	19 574
<b>Razem</b>	<b>18 166</b>	<b>19 574</b>
<b>Scenariusz nowy</b>		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

#### 3.2. Scenariusz istniejący

##### 3.2.1. Wydatki płatnika publicznego

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[Redacted Header]

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

[Redacted Footer]

### 3.2.2. Wydatki płatnika publicznego i pacjentów

[Redacted Header]

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

[Redacted Footer]

### 3.2.3. Wydatki z perspektywy społecznej



This table is mostly redacted with black bars. It appears to be a summary table with three columns and several rows. There are some blue-shaded header cells and some white cells with black bars. The redaction obscures all numerical and text content.

## 3.3. Scenariusz nowy

### 3.3.1. Wydatki z uwzględnieniem RSS

#### 3.3.1.1. Wydatki płatnika publicznego



This table is almost entirely redacted with black bars. It has a structure similar to the previous table, with a blue-shaded header row and multiple data rows. Only a few small white cells with black bars are visible, obscuring all underlying data.

[REDACTED]

### 3.3.1.2. 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]

### 3.3.1.3. Wydatki z perspektywy społecznej

[REDACTED]

[REDACTED]

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

### 3.3.2. Wydatki bez uwzględnienia RSS

#### 3.3.2.1. Wydatki płatnika publicznego



The table content is completely redacted with black bars, obscuring all data and headers.

#### 3.3.2.2. Wydatki płatnika publicznego i pacjentów



The table content is completely redacted with black bars, obscuring all data and headers.

[REDACTED]

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

3.3.2.3. Wydatki z perspektywy społecznej

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

3.4. Wydatki inkrementalne

3.4.1. Wydatki z uwzględnieniem RSS

3.4.1.1. Wydatki płatnika publicznego

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

3.4.1.2. 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]

### 3.4.1.3. Wydatki z perspektywy społecznej


### 3.4.2. Wydatki bez uwzględnienia RSS

#### 3.4.2.1. Wydatki płatnika publicznego


#### 3.4.2.2. 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]

### 3.4.2.3. Wydatki z perspektywy społecznej

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

### 3.5. Podsumowanie

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono podsumowanie wyników przeprowadzonej analizy wpływu na budżet.

[REDACTED]

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

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

## 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

### 4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Zgodnie z proponowanymi warunkami finansowania preparatu Ocrevus® w populacji docelowej OKR będzie podawany dożylnie co pół roku przez cały okres leczenia tą substancją w trybie hospitalizacji w ramach wykonywania programu lekowego.

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych nie zmienią się w przypadku finansowania OKR ze środków publicznych w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym terapię leczenia stwardnienia rozsianego (ponadto część ośrodków już teraz prowadzi terapię z zastosowaniem OKR w programie B.46). W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie leczenie tej choroby będą w stanie prowadzić również terapię OKR.

Finansowanie OKR może spowodować konsekwencje w zakresie wydatków publiczne w sektorach innych niż ochrona zdrowia, w szczególności wpływa na stan zdrowia pacjentów i sposób ich funkcjonowania w społeczeństwie. W konsekwencji, w analizie przedstawione zostały uzupełniająco wyniki z perspektywy społecznej. Dostępność OKR, terapii o wyższej skuteczności w porównaniu do aktualnie dostępnych leków, może spowodować oszczędności w innych sektorach (ze względu na zahamowanie progresji niesprawności), co potwierdzają wyniki inkrementalne z perspektywy społecznej, które są niższe niż dla pozostałych perspektyw.

### 4.2. Aspekty etyczne i społeczne

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

**Tabela 61.**  
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu OKR 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 kosztów-efektywności nie wyróżniano podgrup.
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie zidentyfikowano takich grup.
<b>Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych</b>	

Aspekt	Ocena
<b>Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii</b>	Aktualny zakres refundacji OKR obejmuje wyłącznie pacjentów z RRMS po niepowodzeniu terapii preparatami stosowanymi w I rzucie leczenia MS. Tym samym dostęp pozostałych pacjentów z MS do badanej technologii nie jest obecnie zapewniony. Objęcie refundacją OKR w ramach terapii I rzutu przełoży się pozytywnie na równość dostępu pacjentów do leczenia.
<b>Zaspakajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych</b>	Rozszerzenie zakresu opcji terapeutycznych dostępnych dla pacjentów w ramach terapii I rzutu jest krokiem w celu zaspokojenia potrzeb pacjentów, z możliwością indywidualnego doboru terapii.
<b>Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia</b>	
<b>Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi</b>	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem, wymagać będzie jednak zmodyfikowania treści istniejącego programu lekowego.
<b>Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka</b>	Nie zidentyfikowano.
<b>Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych</b>	
<b>Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej</b>	Wprowadzenie tej metody terapeutycznej może zwiększyć satysfakcję pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej. Celem programu lekowego jest poprawa sprawności ruchowej, powstrzymanie postępu choroby i zapobieganie wystąpieniu lub pogłębieniu się inwalidztwa uniemożliwiającego czynne życie i pracę zawodową.
<b>Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych</b>	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
<b>Możliwość stygmatyzacji chorych</b>	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
<b>Możliwość wywoływania lęku</b>	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
<b>Możliwość powodowania dylematów moralnych</b>	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
<b>Możliwość stwarzania problemów dotyczących pici lub rodzinnych</b>	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
<b>Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie OKR</b>	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
<b>Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu OKR</b>	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
<b>Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii</b>	Identyczna jak dla ocenie stosowanych metod.
<b>Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii</b>	Identyczna jak dla ocenie stosowanych metod.

## 5. Podsumowanie i wnioski

W analizie wpływu na budżet przedstawiono przewidywane wydatki płatnika w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych, w ramach programu lekowego B.29, preparatu Ocrevus® 300 mg (okrelizumab) stosowanego w ramach I rzutu terapii u dorosłych pacjentów z RRMS.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## **Wnioski**

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania OKR ze środków publicznych spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego na leczenie pacjentów w populacji docelowej. Jednocześnie finansowanie OKR w populacji docelowej pozwoli w dłuższym horyzoncie na zmniejszenie wydatków w ramach programu B.46 w związku z wyższą skutecznością OKR. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

OKR jest lekiem o udowodnionej wyższej skuteczności w porównaniu do wszystkich dostępnych w ramach programu B.29 opcji terapeutycznych. OKR wykazał wyższą skuteczność w zakresie redukcji częstości rzutów (47% redukcji względem IFNB-1a-SC i 27-56% redukcji względem pozostałych komparatorów) oraz ryzyka wystąpienia progresji niesprawności utrwalonej przez 12 tygodni (40% redukcji względem IFNB-1a-SC i 39-51% redukcji względem pozostałych komparatorów).

## 6. Ograniczenia

- W analizie wpływu na budżet uwzględniono dane kliniczne i kosztowe wykorzystane w ramach analizy ekonomicznej, w związku z czym ograniczenia analizy ekonomicznej i klinicznej mają zastosowanie także w niniejszej analizie.
- Oszacowania przedstawione w analizie wpływu na budżet zostały przeprowadzone w obecnej sytuacji rynkowej (listopad 2020 roku). Każda zmiana otoczenia mogąca wpłynąć na rynek leków na MS – w szczególności obejmowanie refundacją kolejnych leków, czy też rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla leków już finansowanych ze środków publicznych – może wpłynąć na przeprowadzone prognozy.
- Analizę w wariantcie podstawowym przeprowadzono przy założeniu, że ceny realne preparatów stosowanych w programach lekowych pozostaną na poziomie aktualnym w listopadzie 2020 roku. W rzeczywistości realne ceny leków mogą się zmieniać w czasie. Niemniej jednak będą się one najprawdopodobniej utrzymywać na stałym poziomie ze względu na niedawne przedłużenia decyzji refundacyjnych dla większości uwzględnionych leków. Analiza została oparta o najbardziej aktualne dostępne w domenie publicznej dane, wartość RSS oszacowano na podstawie aktualnych przetargów. Od września 2020 roku nastąpiła najprawdopodobniej obniżka kosztów komparatorów w związku z wspomnianym przedłużeniem ich decyzji refundacyjnych. Koszty określono na podstawie aktualnych przetargów rozstrzygniętych po 1. września 2020 roku (oprócz GA). Koszty te wydają się spójne w odnalezionych przetargach, niemniej jednak ze względu na krótki okres od potencjalnej zmiany cen liczba odnalezionych przetargów jest niewielka.
- Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych. W ramach analizy ekonomicznej testowano konserwatywny wariant z uwzględnieniem tych kosztów dla OKR. Wpływ kosztów leczenia działań niepożądanych na całkowite wyniki jest minimalny, dlatego w analizie wpływu na budżet element ten został pominięty.
- Nie uwzględniono kosztów stanów zdrowia i rzutów pacjentów leczonych w programie B.46 jako, że nie były one modelowane w analizie ekonomicznej. Koszty te mają znikomy wpływ na wyniki inkrementalnej analizy, gdyż jedyną różnicę między scenariuszem istniejącym i nowym wpływającą na wysokość wydatków w ramach tych kategorii kosztowych stanowi nieznaczna redukcja liczby pacjentów wchodzących do programu B.46 w 2. roku analizy związana z wyższą skutecznością OKR w stosunku do pozostałych leków w programie B.29. Przyjęte podejście ma charakter konserwatywny.
- Prognozę liczby pacjentów włączanych do programów B.29 i B.46 w kolejnych latach przeprowadzono na podstawie historycznych danych, nie uwzględniono przy tym potencjalnego wpływu ograniczeń związanych z pandemią COVID-19 na dynamikę włączania pacjentów do leczenia.

- W analizie pominięto koszty związane ze stanami zdrowia lub leczeniem rzutów u pacjentów, którzy przerywają leczenie w programach lekowych. Grupa ta jest obecnie leczona wyłącznie przy zastosowaniu terapii podtrzymujących, a więc nie generuje kosztów w ramach programu lekowego, wciąż jednak wymaga terapii objawowych. Pominięcie kosztów związanych z terapią tej grupy ma marginalne znaczenie dla analizy, ponieważ w sytuacji, gdy tempo przerywania terapii w programach jest niemal takie samo dla wszystkich rozważanych interwencji, element ten ma charakter kosztów nieróżniących.



## 7. Dyskusja

Celem analizy wpływu na budżet było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych okrelizumabu (Ocrevus®) stosowanego w ramach I rzutu terapii u dorosłych pacjentów z RRMS.

Populacja docelowa została zdefiniowana zgodnie z kryteriami rozpoczęcia leczenia lekami aktualnie dostępnymi w ramach programu lekowego B.29., tj. obejmuje nowo zdiagnozowanych pacjentów z aktywnym RRMS (co najmniej 1 rzut lub co najmniej jedno nowe ognisko Gd+ w okresie ostatnich 12 miesięcy) oraz pacjentów leczonych już w programie B.29, u których zasadna jest zmiana stosowanej substancji w obrębie programu, zgodnie z określonymi kryteriami obejmującymi częściową nieskuteczność dotychczasowego leczenia, wystąpienie zdarzeń niepożądanych lub decyzję lekarza.

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano dostępne dane raportowane przez NFZ, na podstawie których możliwe było określenie prognozy łącznej liczby pacjentów leczonych w programie B.29, liczby pacjentów rozpoczynających leczenie, jak również liczby zmieniających lek w programie. Założono przy tym, że aktualna sytuacja w programie jest stabilna, jako że ostatnie jego poszerzenie o nowe substancje miało miejsce w 2018 roku. Prognozę liczby leczonych pacjentów w kolejnych latach przeprowadzono z uwzględnieniem odsetków przerywania terapii. Odsetki te zróżnicowano między OKR i pozostałymi lekami, uwzględniając przerywanie dla aktualnie dostępnych leków w programie B.29 określone na podstawie danych NFZ oraz ryzyko względne przerwania terapii OKR względem komparatorów wyznaczone na podstawie wyników modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej.

Prognozowane udziały OKR w populacji docelowej określono z podziałem na pacjentów nowo włączanych do programu oraz pacjentów zmieniających lek w jego obrębie. Uwzględniono przy tym wyniki ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów klinicznych specjalizujących się w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Okrelizumab jest obecnie finansowany w programie B.46 u pacjentów z RRMS po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz u pacjentów z PPMS. Objęcie refundacją OKR w ramach programu B.29 skutkować będzie niższym zapotrzebowaniem na ten lek w ramach programu B.46 (a także na inne leki dostępne w tym programie), co będzie spowodowane zmniejszeniem tempa przechodzenia pacjentów z programu B.29 do B.46 w związku z wyższą skutecznością OKR w stosunku do komparatorów. Niemniej jednak efekt ten obserwowany będzie w dłuższym horyzoncie, poczynając od drugiego roku refundacji w programie B.29. Refundacja OKR w programie B.29 nie będzie miała wpływu na stosowanie OKR w PPMS, zatem populacja ta nie została uwzględniona w przeprowadzonych prognozach.

Wyniki analizy wskazują na wzrost wydatków w związku z objęciem refundacją OKR w populacji docelowej, co spowodowane jest wyższym kosztem terapii OKR w porównaniu do obecnie dostępnych komparatorów. Należy jednak mieć na uwadze, że efektywność komparatorów z programu B.29 jest na zbliżonym poziomie, co uzasadnia zbliżony poziom cen tych leków (z wyjątkiem GA, w przypadku którego niższa cena wynika z dostępności odpowiednika), natomiast OKR jest lekiem o udowodnionej wyższej skuteczności w porównaniu do wszystkich dostępnych w ramach programu B.29 opcji terapeutycznych. OKR wykazał wyższą skuteczność w zakresie redukcji częstości rzutów (47% redukcji względem IFNB-1a-SC i 27-56% redukcji względem pozostałych komparatorów) oraz ryzyka wystąpienia progresji niesprawności utrwalonej przez 12 tygodni (40% redukcji względem IFNB-1a-SC i 39-51% redukcji względem pozostałych komparatorów). Skuteczność OKR w stosunku do IFNB-1a-SC wykazano w bezpośrednim porównaniu na podstawie badania OPERA I oraz OPERA II [27], a w sposób pośredni względem pozostałych leków dostępnych w programie B.29 [28, 29]. Finansowanie OKR oznaczać będzie dla pacjentów i lekarzy rozszerzenie zakresu dostępnych możliwości wyboru leku w populacji RRMS, co więcej poszerzenie to będzie wiązało się z dostępnością opcji o wyższej skuteczności i większej wygodzie podania (dwukrotne podanie w ciągu roku względem kilku do kilkudziesięciu podań w miesiącu dla komparatorów). Biorąc powyższe pod uwagę, objęcie OKR finansowaniem w rozważanym wskazaniu wydaje się wysoce wskazane.

## 8. Bibliografia

1. [REDACTED] Analiza problemu decyzyjnego. Okrelizumab (Ocrevus®) w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. HTA Consulting 2020.
2. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-pazdziernika-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2020-r>.
3. 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> (8.11.2017).
4. Statystyka NFZ - Statystyka leki - Programy Lekowe. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms> (4.11.2020).
5. (2020) Wyniki ankiet z konsultacji eksperckich.  
[REDACTED]
7. [REDACTED] Analiza ekonomiczna. Okrelizumab (Ocrevus®) w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. HTA Consulting 2020.
8. 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.
9. 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.
10. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/> (26.10.2017).
11. ChPL Ocrevus. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_pl.pdf).
12. GUS. Rocznik Demograficzny 2020. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2020,3,14.html> (10.11.2020).
13. Biernacki T, Sandi D, Fricska-Nagy Z, Kincses ZT, Füvesi J, Laczkó R, Kokas Z, Klivényi P, Vécsei L, Bencsik K. (2020) Epidemiology of multiple sclerosis in Central Europe, update from Hungary. *Brain Behav* 10(5):.
14. 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.
15. Ocrevus w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Analiza wpływu na budżet do zlecenia AOTMiT nr 157/2018. Dostęp: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/157/AW/157\\_AW\\_4\\_OT.4331.22\\_Ocrevus\\_RRMS\\_AWB\\_2018.10.04.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/157/AW/157_AW_4_OT.4331.22_Ocrevus_RRMS_AWB_2018.10.04.pdf).
16. Wniosek o objęcie refundacją leku Mavenclad (kładrybina) we wskazaniu: „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”. Analiza weryfikacyjna. Dostęp: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/121/AWA/121\\_AWA\\_OT.4331.17.2018\\_Mavenclad\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/121/AWA/121_AWA_OT.4331.17.2018_Mavenclad_BIP.pdf).
17. Uchwała Nr 11/2020/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2020 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-112020iv,6543.html> (4.11.2020).
18. 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).
19. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do września 2020 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7861.html> (3.11.2020).
20. Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu. DZP.242.277.2020 - Dostawa leków z programów lekowych . Dostęp: [https://usk-wroc.logintrade.net/zapytania\\_email,26546,327f7a07efe1dae93cc6313e8cdfbbdc.html](https://usk-wroc.logintrade.net/zapytania_email,26546,327f7a07efe1dae93cc6313e8cdfbbdc.html).



43. 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).
44. 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).
45. 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).
46. 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).
47. 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).
48. 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).
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. Broła W, Sobolewski P, Fudala M, Flaga S, Jantarski K, Ryglewicz D, Potemkowski A. (2016) Self-reported quality of life in multiple sclerosis patients: preliminary results based on the Polish MS Registry. *Patient Prefer Adherence* 10:1647–1656.
53. Rzepiński Ł, Wawrzyniak S, Rzepińska M. (2016) Naturalny przebieg stwardnienia rozlanego w ciągu pierwszych pięciu lat choroby w regionie kujawsko-pomorskim. *Aktualności Neurologiczne* 16(1):9–14.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.*
59. 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.
60. 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.
61. Mirowska-Guzel D, Gromadzka G, Mach A, Członkowski A, Członkowska A. (2011) Association of IL1A, IL1B, ILRN, IL6, IL10 and TNF-α polymorphisms with risk and clinical course of multiple sclerosis in a Polish population. *J. Neuroimmunol.* 236(1–2):87–92.

62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. Heise-Rajs R, Czystkowski P, Maciejek Z. (2006) Analiza aktywności choroby w obrazowaniu rezonansem magnetycznym w przebiegu stwardnienia rozsianego. *Valetudinaria - Postępy Medycyny Klinicznej i Wojskowej* 11(1):42–46.
71. Wegrzyn D, Czarnywojtek A, Florek E, Sowiński J. (2005) [Tobacco smoking in patients with multiple sclerosis--preliminary study]. *Prz. Lek.* 62(10):995–997.
72. Wniosek o objęcie refundacją ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Gilenya (fingolimod) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” Analiza weryfikacyjna. Dostęp: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/114/AWA/114\\_AWA\\_OT\\_4351\\_37\\_2017\\_GILENYA\\_2017.11.10.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/114/AWA/114_AWA_OT_4351_37_2017_GILENYA_2017.11.10.pdf).



## 9. Spis elementów

### 9.1. Spis tabel

Tabela 1.	Liczebność populacji docelowej w 2020 roku .....	12
Tabela 2.	Wydatki na leki w programie B.29 (z wyłączeniem ATZ).....	12
Tabela 3.	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2020 roku .....	13
Tabela 4.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie .....	15
Tabela 5.	Oszacowanie liczebności populacji chorych na MS w Polsce .....	18
Tabela 6.	Oszacowanie liczebności/ populacji chorych z RRMS .....	19
Tabela 7.	Prognoza liczby pacjentów leczonych w programie lekowym B.29 .....	19
Tabela 8.	Podział pacjentów z RRMS względem aktywności choroby .....	20
Tabela 9.	Oszacowanie liczebności/ populacji dorosłych chorych z aktywnym RRMS .....	20
Tabela 10.	Oszacowanie liczebności populacji chorych z PPMS.....	21
Tabela 11.	Odsetek chorych z niesprawnością 3–6,5 pkt w skali EDSS na podst. opinii ekspertów.....	21
Tabela 12.	Odsetek pacjentów z aktywną chorobą wśród pacjentów z PPMS z EDSS w zakresie 3–6,5 na podst. opinii ekspertów.....	21
Tabela 13.	Liczba chorych na PPMS z niesprawnością w stopniu 3–6,5 pkt w skali EDSS i z aktywną postacią choroby.....	22
Tabela 14.	Oszacowanie liczebności populacji, u których wnioskowana technologia może być zastosowana .....	22
Tabela 15.	Prognoza liczby pacjentów leczonych w programie lekowym B.29 na lata 2020-2023 .....	23
Tabela 16.	Liczebność populacji docelowej .....	23
Tabela 17.	Oszacowanie prognozowanej liczby nowych pacjentów w programie B.29 w latach 2020-2023 .....	24
Tabela 18.	Liczebność populacji docelowej – pacjenci nowo włączani do programu B.29.....	25
Tabela 19.	Prognoza liczby pacjentów zmieniających lek w programie B.29 w latach 2020-2023.....	25
Tabela 20.	Liczebność populacji docelowej – pacjenci zmieniający lek w programie B.29 .....	25
Tabela 21.	Liczebność populacji docelowej – podsumowanie .....	25
████████████████████	████████████████████ .....	27
Tabela 23.	Rozpowszechnienie terapii wśród pacjentów w programie B.29 – dane NFZ .....	27
████████████████████	████████████████████ .....	28
████████████████████	████████████████████ .....	28
████████████████████	████████████████████ .....	29
████████████████████	████████████████████ .....	29
████████████████████	████████████████████ .....	30
████████████████████	████████████████████ .....	31
Tabela 30.	Roczne koszty terapii – leki z programu B.29.....	32
Tabela 31.	Ceny leków stosowanych w programie B.46 po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu – obwieszczenie MZ.....	32
Tabela 32.	Ceny leków stosowanych w programie B.46 po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu – przetargi .....	32
Tabela 33.	Roczne koszty terapii – leki z programu B.46.....	33
Tabela 34.	Ceny leków stosowanych w programie B.46 po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu – obwieszczenie MZ.....	33
Tabela 35.	Koszty uwzględnione w analizie (poza kosztami leków) [zł] .....	34

Tabela 36.	Przerywanie leczenia lekami z programu B.29 – dane przyjęte w analizie.....	36
Tabela 37.	Prognoza liczby pacjentów leczonych w programie B.29 – scenariusz istniejący .....	37
	.....	37
	.....	37
	.....	38
	.....	39
	.....	39
	.....	39
Tabela 44.	Liczba pacjentów z populacji docelowej.....	41
	.....	42
	.....	42
	.....	43
	.....	43
	.....	44
	.....	44
	.....	45
	.....	46
	.....	46
	.....	47
	.....	47
	.....	48
	.....	48
	.....	49
	.....	49
	.....	49
Tabela 61.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu OKR ze środków publicznych.....	51
Tabela 62.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet.....	66
Tabela 63.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości.....	68
	.....	68
	.....	69
	.....	69
	.....	70
	.....	70
	.....	71
Tabela 70.	Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – Pubmed – aktualizacja przeszukania.....	72
Tabela 71.	Wskaźniki chorobowości stwardnienia rozsianego w Polsce.....	72
Tabela 72.	Historyczne wskaźniki chorobowości na podst. Potemkowski 2009 [40] (z pominięciem publikacji, które zidentyfikowano w ramach przeprowadzonego przeszukania).....	73
Tabela 73.	Oszacowania ekspertów klinicznych dotyczące chorobowości MS w Polsce na podst. analiz weryfikacyjnych AOTMiT .....	74
Tabela 74.	Wskaźniki zapadalności stwardnienia rozsianego w Polsce.....	75



Tabela 75. Oszacowania ekspertów klinicznych dotyczące zapadalności MS w Polsce na podst. analiz weryfikacyjnych AOTMiT .....	75
Tabela 76. Dane dotyczące częstości występowania poszczególnych postaci MS na podst. przeglądu epidemiologicznego .....	77
<b>[REDACTED]</b> .....	80
<b>[REDACTED]</b> .....	81
Tabela 79. Liczba pacjentów w programach lekowych B.29 i B.46 w latach 2017-2019 .....	81
Tabela 80. Oszacowanie liczby pacjentów przerywających leczenie i liczby nowych pacjentów w programie B.29 w latach 2017-2019 .....	82
Tabela 81. Oszacowanie liczby pacjentów przerywających leczenie i liczby nowych pacjentów w programie B.46 w latach 2017-2019 .....	82
Tabela 82. Oszacowanie odsetka pacjentów przechodzących z programu B.29 do B.46 .....	83
Tabela 83. Wyłączenie pacjentów z programu B.29 – podsumowanie .....	84
Tabela 84. Oszacowanie liczby pacjentów rozpoczynających leczenie poszczególnymi lekami w programie B.29 .....	84
Tabela 85. Oszacowanie liczby pacjentów zmieniających lek w programie B.29 w latach 2018-2019 .....	84
Tabela 86. Oszacowanie liczby pacjentów zmieniających lek w programie B.29 w latach 2018-2019 .....	85
Tabela 87. Przerwanie leczenia lekami z programu B.29 .....	85
Tabela 88. Oszacowanie RR dla przerywania leczenia OKR względem aktualnie dostępnych leków w programie B.29 .....	86
Tabela 89. Przerwanie leczenia lekami z programu B.29 – podsumowanie .....	86
<b>[REDACTED]</b> .....	87
<b>[REDACTED]</b> .....	87
<b>[REDACTED]</b> .....	88
<b>[REDACTED]</b> .....	88
<b>[REDACTED]</b> .....	88

## 10. Zestawienie weryfikacyjne analizy ze względu na minimalne wymagania Ministerstwa Zdrowia

**Tabela 62.**  
**Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet**

Wymaganie	Rozdział
<b>§ 2.</b>	
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Dane w zakresie cen leków oraz sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
<b>§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:</b>	
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
a. Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	Rozdz. 2.5.1
b. Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 2.5.2
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz. 2.5.3
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;	Rozdz. 1.2.3
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.2
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. A.1
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 1.4, 2.5, 2.6, 2.7
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Nie dotyczy
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załącznik analizy

Wymaganie	Rozdział
<b>§ 6.2</b>	
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4
<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.	Nie dotyczy
<b>§ 6.4</b>	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.</li> <li>2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.</li> </ol>
	Rozdz. 2.8
<b>§ 6.5</b>	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Nie dotyczy
<b>§ 6.6</b>	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	Rozdz. 1.3
<b>§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</b>	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji.	Rozdz. 8
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 1.4

## Aneks A.

### A.1. Analiza wrażliwości

#### A.1.1. Warianty 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 przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

Tabela 63.  
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametrów	Uzasadnienie
Rozpowszechnienie OKR w programie B.29	A0	Udziały OKR na poziomie średnich z odpowiedzi ekspertów.	Rozdz. 2.6.1
	A1	Udziały OKR na poziomie minimum z odpowiedzi ekspertów.	
	A2	Udziały OKR na poziomie maksimum z odpowiedzi ekspertów.	
Przerywanie leczenia OKR w programie B.29	B0	RR = 0,71	Rozdz. A.5
	B1	RR = 1	
Koszty stanów zdrowia w programie B.29	C0	Na podstawie Selmaj 2017	Rozdz. 2.7.2
	C1	Na podstawie Szmurło 2014	
Koszty leczenia rzutów w programie B.29	D0	Na podstawie Selmaj 2017	Rozdz. 2.7.2
	D1	Na podstawie statystyk NFZ	

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

#### A.1.2. Wyniki z uwzględnieniem RSS

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

Lp.	Imię i nazwisko	Wiek		Płeć		Data	
		Wzrost	Waga	Mężczyzna	Kobieta	Urodzenia	Wizyty
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Lp.	Imię i nazwisko	Wiek		Płeć		Data	
		Wzrost	Waga	Mężczyzna	Kobieta	Urodzenia	Wizyty
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Lp.	Imię i nazwisko	Wiek		Płeć		Data	
		Wzrost	Waga	Mężczyzna	Kobieta	Urodzenia	Wizyty
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

### A.1.3. Wyniki bez uwzględnienia RSS

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

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

#### A.1.4. Podsumowanie

Wyniki analizy wrażliwości potwierdzają wnioskowanie z analizy podstawowej: decyzja o refundacji OKR spowoduje wzrost wydatków w każdej z rozważanych perspektyw, jednak wzrost ten nie przekracza w żadnym z wariantów obliczeń [redacted] wydatków w scenariuszu istniejącym. Wariantem minimalnym BIA jest wariant z najniższym prognozowanym rozpowszechnieniem OKR (wariant A1), natomiast wariantem maksymalnym – wariant z najwyższym prognozowanym rozpowszechnieniem OKR (wariant A2).

#### A.2. Epidemiologia MS

Ocena skali chorobowości i zapadalności na stwardnienie rozsiane w Polsce przeprowadzona została w oparciu o systematyczne przeszukanie baz informacji medycznej. Wykorzystano wyniki przeszukania przeprowadzonego w ramach analizy wpływu na budżet dla OKR stosowanego w programie B.46 ocenianej przez AOTMiT w 2018 roku [15] i przeprowadzono jego aktualizację. Przeszukana została baza MEDLINE (przez PubMed [30]). Wykorzystaną strategię wyszukiwania przedstawiono poniżej (Tabela 70). Dodatkowo wykonano niesystematyczne przeszukanie sieci Internet.

**Tabela 70.**  
**Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – Pubmed – aktualizacja przeszukania**

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	554 492
#2	prevalence or morbidity or abundance or incidence or registry or epidemiology or epidemiol* or burden	4 315 540
#3	Poland OR Polish	370 775
#4	#1 AND #2 AND #3	1 148
#5	#1 AND #2 AND #3 Filters: from 2018	384
<b>Data ostatniego przeszukania: 26.10.2020</b>		

### A.2.1. Chorobowość

Na podstawie przeprowadzonego przeszukania zidentyfikowano kilka pozycji literaturowych, w których raportowano dane dotyczące chorobowości MS w Polsce. Z analizy wyłączono badania opublikowane przed rokiem 2000. Wskaźniki chorobowości prezentowane we włączonych do analizy publikacjach przedstawia tabela poniżej (Tabela 71).

**Tabela 71.**  
**Wskaźniki chorobowości stwardnienia rozsianego w Polsce**

Publikacja	Region	Dzień prewalencyjny	Chorobowość [N/100 000]
<b>Brola 2017a [8]</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 [31]</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 [32]</b>	woj. świętokrzyskie	31.12.2013	109,1
<b>Kapica-Topczewska 2018 [33]</b>	woj. podlaskie	31.12.2013	108,7
<b>Pierzchała 2014 [34]</b>	region Górnego Śląska	31.12.2012	13,8
<b>Szpernalowska 2008<sup>d</sup></b>	pow. szczecinecki	2005	91,8
<b>Potemkowski 2005 [35]</b>	region Szczecina (byłe woj. szczecińskie)	31.12.2004	59,16
<b>Łobińska 2004 [36]</b>	Lublin	31.12.1997	57,3
<b>Każmierski 2004 [37]</b>	Gniezno	31.12.1999	97,82
<b>Łobińska 2001 [38]</b>	Świdnik	31.12.1997	88,6
<b>Potemkowski 2001 [39]</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 [40]



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 72).

**Tabela 72.**  
**Historyczne wskaźniki chorobowości na podst. Potemkowski 2009 [40] (z pominięciem publikacji, które zidentyfikowano w ramach przeprowadzonego przeszukania)**

Autor	Rok	Region	Chorobowość [N/100 000]
Fryze	1995	Tczew	75
Potemkowski	1993	Szczecińskie	55
Wender	1981	Wie kopolska	45
Wender	1965	Wie kopolska	65
Cendrowski	1954	Krosno	37
Cendrowski	1954	Bydgoszcz	43

Opublikowane badania epidemiologiczne są źródłem jedynie fragmentarycznych danych z niektórych regionów Polski. W żadnym z nich nie analizowano chorobowości MS w skali całego kraju. Najnowsze doniesienia raportowane w publikacjach Broła 2015 [32], Broła 2016b [31], Broła 2017a [8] pochodzą z polskiego Rejestru Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym RejSM. Rejestr ten został utworzony w 2010 roku 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 2017a 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 [41]. 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 [34]. Celem tego badania było określenie charakterystyki demograficznej i klinicznej pacjentów z MS z obszaru Górnego Śląska. Liczbę pacjentów objętych badaniem (640 chorych) zestawiono z populacją Górnego Śląska (4 615 870 osób, dane z 31 grudnia 2012), otrzymując współczynnik chorobowości równy 13,8/100 000 osób. Według autorów publikacji otrzymana wartość nie przedstawia rzeczywistej wartości tego wskaźnika. Wynika to z faktu, że w badaniu uwzględniono jedynie pacjentów leczonych

w wybranych, największych ośrodkach zajmujących się leczeniem MS – stanowią oni zaledwie ułamek populacji chorych na MS zamieszkujących region Górnego Śląska.

Dodatkowo w przeszukaniu uwzględniono dokumenty opublikowane na stronie internetowej AOTMiT, które przeanalizowano pod kątem danych epidemiologicznych dotyczących MS w Polsce. W raporcie Agencji dotyczącym oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” z 8 czerwca 2017 (Raport nr: OT.434.21.2017 [42]) populację chorych na MS określono na 40–60 000 osób. Zakres ten znajduje odzwierciedlenie w oszacowaniach ekspertów klinicznych, jakie przedstawiano w ramach analiz weryfikacyjnych dla produktów leczniczych stosowanych w MS (Tabela 73).

**Tabela 73.**  
**Oszacowania ekspertów klinicznych dotyczące chorobowości MS w Polsce na podst. analiz weryfikacyjnych AOTMiT**

Źródło	Chorobowość	Liczba chorych	Ekspert kliniczny
<b>AWA Plegridy® [43]</b>	-	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)
<b>AWA Aubagio® [44]</b>	-	45 000–60 000 (w tym ok. 7000 z RRMS)	bd
	-	45 000–60 000	bd
<b>AWA Sativex® [45]</b>	-	szacunkowo: 40 000	prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz (Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii)
	45–95/100 000	-	bd
<b>AWA Extavia® [46]/ AWA Avonex® [47]/ AWA Betaferon® [48]</b>	szacunkowo 60–70/100 000	30 000–40 000	prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz (Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii)
	60/100 000	-	bd
	-	ponad 45 000 (na podst. danych NFZ)	bd

\*Dotyczy chorych na RRMS

## A.2.2. Zapadalność

Wskaźnik zapadalności dostarcza informacji na temat tego, ilu nowych zachorowań można spodziewać się na danym terytorium w wyznaczonym okresie. Odnalezione dane dotyczące zapadalności na MS w Polsce pozwalają na szacowanie rocznej liczby nowych przypadków w zakresie od 1,7 do 4,5/100 tys. ludności, co w przybliżeniu przekłada się na 650–1730 nowych zachorowań rocznie. Zestawienie polskich badań opublikowanych po 2000 roku, w których oszacowano współczynniki zapadalności na MS, przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 74).

**Tabela 74.**  
**Wskaźniki zapadalności stwardnienia rozlanego w Polsce**

Publikacja	Region	Dzień prewalencyjny	Zapadalność [N/100 000]
<b>Brola 2017a [8]</b>	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>
<b>Brola 2016b [31]</b>	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>
<b>Brola 2015 [32]</b>	woj. świętokrzyskie	31.12.2013 (dane z lat 2011–2013)	4,1
<b>Potemkowski 2005 [35]</b>	region Szczecina	31.12.2004 (dane z lat 1990–2000)	2,46
<b>Łobińska 2004 [36]</b>	Lublin	31.12.1997 (dane z lat 1990–1995)	1,7
<b>Każmierski 2004 [37]</b>	Gniezno	31.12.1997 (dane z lat 1970–1999)	3,7

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

W przytoczonym w poprzednim rozdziale raporcie Agencji [42] oszacowano, że roczna zapadalność na stwardnienie rozlane 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 75).

**Tabela 75.**  
**Oszacowania ekspertów klinicznych dotyczące zapadalności MS w Polsce na podst. analiz weryfikacyjnych AOTMiT**

Źródło	Zapadalność	Liczba nowych chorych	Ekspert kliniczny
<b>AWA Aubagio® [44]</b>	3–3,5/100 000	ok. 900 z RRMS	prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz (Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii)
	-	w zależności od źródła: 1100–1700 lub 2000	bd
<b>AWA Sativex® [45]</b>	1,5–3/100 000	ok. 1200–2000 nowych przypadków rocznie	bd
<b>AWA Extavia® [46] / AWA Avonex® [47] / AWA Betaferon® [48]</b>	2–3/100 000	-	bd
	-	1100–1700 osób rocznie zapada na RRMS (Potemkowski 2009)	bd

### A.2.3. Rozpowszechnienie postaci MS

W celu oceny liczby chorych na MS, u których występuje remitująco-nawracająca postać stwardnienia rozlanego, przeanalizowano badania odnalezione w uprzednio przeprowadzonym przeszukaniu epidemiologicznym bazy Medline oraz zasobów GBL pod kątem informacji dotyczących częstości występowania postaci MS. Rezultaty przeszukania przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 76). 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 rozlanym” lub postacią „remisyjną”. Pacjentów

zakwalifikowanych do tych dwóch kategorii w ramach analizy rozpowszechnienia postaci MS zdecydowano się włączyć do grupy RRMS, w każdym przypadku zaznaczono jednak, jakiej części populacji dotyczy to przypisanie.

**Tabela 76.**  
**Dane dotyczące częstości występowania poszczególnych postaci MS na podst. przeglądu epidemiologicznego**

Publikacja	Populacja objęta badaniem (rejestr, ośrodek, grupa chorych)	Okres zbierania danych	Liczba pacjentów					Odsetek				
			Ogółem	RRMS	SPMS	PPMS	PRMS	RRMS	SPMS	PPMS	PRMS	RRMS + SPMS
<b>Brola 2017b [9], Brola 2017c [49]</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 [50]</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 [51]</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 2017a [8]</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 [31]</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 [52]</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 [53]</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 [54]</b>	Centrum Rehabilitacji dla Osób Chorych na Stwardnienie Rozsiane im. Jana Pawła II w Bornem Sulinowie	-	257 <sup>d</sup>	95	60	76	20	37,8%	23,9%	30,3%	8,0%	61,8%
<b>Brola 2015 [32]</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 [55]</b>	Centrum Rehabilitacji dla Osób Chorych na Stwardnienie Rozsiane w Bornem Sulinowie i Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego	-	159	51	45	63	-	32,1%	28,3%	39,6%	-	60,4%
<b>Mitosek-Szewczyk 2014 [56]</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 [34]</b>	Klin ka Neurologii Śląskiego UM w Zabrze oraz 11 głównych klinik neurologicznych regionu Górnego Śląska	02.2011– 12.2012	640	468	147	25	-	73,1%	23,0%	3,9%	-	96,1%

Publikacja	Populacja objęta badaniem (rejestr, ośrodek, grupa chorych)	Okres zbierania danych	Liczba pacjentów					Odsetek				
			Ogółem	RRMS	SPMS	PPMS	PRMS	RRMS	SPMS	PPMS	PRMS	RRMS + SPMS
<b>Pokryszko-Dragan 2013 [57]</b>	Klinika Neurologii UM we Wrocławiu	-	100	79	16	5	-	79,0%	16,0%	5,0%	-	95,0%
<b>Łabuz-Roszak 2013 [58]</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 [59]</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 [60]</b>	Klinika Neurologii w Zabrze	01.01.2010– 30.05.2010	122	92	30	-	-	75,4%	24,6%	-	-	100%
<b>Mirowska-Guzel 2011 [61]</b>	Środkowo-Wschodni region Polski	-	230	187	30	13	-	81,3%	13,0%	5,7%	-	94,3%
<b>Simka 2011 [62]</b>	-	-	441	156	168	117	-	35,4%	38,1%	26,5%	-	73,5%
<b>Brola 2010 [63]</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 [64]</b>	Centrum Rehabilitacji dla Osób Chorych na Stwardnienie Rozsiane w Bornem Sulnowie	-	28	-	-	-	-	37%	22%	37%	-	59,0%
<b>Jaracz 2010 [65]</b>	Klinika 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 [66]</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 [67]</b>	Klinika 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 [68]</b>	Klinika Neurologii Śląskiego UM w Zabrze	-	44	41	-	3	-	93,2%	-	6,8%	-	93,2%

Publikacja	Populacja objęta badaniem (rejestr, ośrodek, grupa chorych)	Okres zbierania danych	Liczba pacjentów					Odsetek				
			Ogółem	RRMS	SPMS	PPMS	PRMS	RRMS	SPMS	PPMS	PRMS	RRMS + SPMS
<b>Mirowska-Guzel 2009 [69]</b>	Środkowo-Wschodni region Polski	-	234	192	29	13	-	82,1%	12,4%	5,6%	-	94,4%
<b>Heise-Rajs 2006 [70]</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 [35]</b>	Region Szczecina	01.01.1960– 31.12.2004	1118	428	389	301	-	38,3%	34,8%	26,9%	-	73,1%
<b>Węgrzyn 2005 [71]</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 [36]</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 [38]</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 [39]</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’

Ostatecznie w celu ustalenia, u jakich odsetków 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 2017b (Broła 2017c) [9, 49] oraz Kułakowska 2010 [66]. Z racji tego, że pierwszy z nich stanowi najnowszą bazę danych wydaje się, że odsetki osób z RRMS i PPMS w populacji ogólnej pacjentów z MS najlepiej przybliżają wyniki z tej właśnie publikacji – tj. 66,2% populacji z MS to pacjenci z RRMS a 9,6% - pacjenci PPMS.

### A.3. Analiza liczebności subpopulacji pacjentów w programie B.46

W ramach oszacowań konieczne jest uwzględnienie subpopulacji pacjentów leczonych w ramach programu B.46, tj.

- pacjentów, po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu z programu B.29, dla których dostępne leki to OKR, NAT, FIN i CLD;
- pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby (RES), dla których dostępne leki to NAT, FIN, CLD i ATZ (dostępny w programie B.46 od września 2020 roku, wcześniej finansowany w ramach programu B.29);
- pacjentów z PPMS, dla których jedynym dostępnym lekiem jest OKR.

Populacja pacjentów z PPMS została uwzględniona w programie B.46 od listopada 2019 roku.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]




Dostępność terapii dla pacjentów RES zmieniała się w ostatnich latach, w szczególności do maja 2017 roku jedyną opcją terapeutyczną dedykowaną tym pacjentom był NAT, przy czym jego refundacja była ograniczona do pacjentów bez przeciwciał anty-JCV, a zatem ograniczenie obejmowało ok. 50-60% populacji [72]. Pacjenci nie kwalifikujący się do leczenia NAT stosowali wówczas standardowe leki dostępne dla pacjentów z RRMS w programie B.29. Od maja 2017 roku refundacją w populacji RES objęto ATZ, następnie od stycznia 2018 roku – FIN, a od lipca 2018 roku zniesiono ograniczenie w refundacji NAT. Oszacowane powyżej udziały populacji RES mogą zatem nie odzwierciedlać sytuacji sprzed 2019 roku. W konsekwencji, na podstawie powyższych udziałów określono liczby pacjentów w poszczególnych subpopulacjach jedynie dla 2019 roku.

#### A.4. Analiza Statystyk NFZ dotyczących liczby pacjentów w programach lekowych B.29 i B.46 w latach 2017-2019

W poniższej tabeli zestawiono dane zaczerpnięte ze Statystyk NFZ dotyczące liczby pacjentów w programach lekowych B.29 i B.46 z podziałem na stosowany lek w poszczególnych latach kalendarzowych w okresie od 2017 do 2019 roku oraz skumulowane dane w okresach 2017-2018 i 2018-2019 (Tabela 79).

**Tabela 79.**  
Liczba pacjentów w programach lekowych B.29 i B.46 w latach 2017-2019

Substancja	Liczba leczonych pacjentów				
	2017	2018	2019	2017-18	2018-19
<b>B.29</b>					
<b>Łącznie w programie B.29</b>	11 195	12 795	14 263	13 361	14 939
<b>IFNB-1b-SC</b>	3 916	3 379	3 009	4 190	3 618
<b>DMF</b>	2 727	4 439	5 941	4 675	6 427
<b>GA</b>	2 334	2 346	2 237	2 785	2 730
<b>IFNB-1a IM</b>	2 091	1 765	1 548	2 253	1 892
<b>IFNB-1a-SC</b>	1 212	1 195	1 114	1 441	1 346
<b>peg-IFNB-1a</b>	321	415	418	499	514
<b>TERI</b>	79	612	1 140	617	1 204
<b>ATZ</b>	10	44	51	45	65
<b>B.46</b>					

Substancja	Liczba leczonych pacjentów				
	2017	2018	2019	2017-18	2018-19
<b>Łącznie w programie B.46</b>	1 107	1 236	1 445	1 309	1 502
<b>FIN</b>	720	796	868	858	922
<b>NAT</b>	398	448	553	472	571
<b>OKR</b>	0	0	35	0	35
<b>CLD</b>	0	0	10	0	10

Na podstawie powyższych danych na potrzeby określenia liczebności populacji docelowej oraz populacji, w której OKR jest obecnie stosowany, oszacowano:

- roczne liczby nowych pacjentów leczonych w programie B.29 z podziałem na substancje czynne,
- roczne liczby pacjentów przerywających leczenie w programie B.29 (wyłączanych z programu),
- roczne liczby pacjentów zmieniających lek w obrębie programu B.29.

#### A.4.1. Pacjenci nowi i wyłączani z programów lekowych

Liczbę nowych pacjentów w programach B.29 i B.46 w roku 2018 (2019) określono jako różnicę między sumaryczną liczbą pacjentów w latach 2017-18 (2018-19) i liczbą pacjentów w 2017 (2018) roku. Liczbę pacjentów wyłączanych z programu B.29 w roku 2017 (2018) określono jako różnicę między sumaryczną liczbą pacjentów w latach 2017-18 (2018-19) i liczbą pacjentów w 2018 (2019) roku. Wyniki obliczeń przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 80, Tabela 81).

**Tabela 80.**  
Oszacowanie liczby pacjentów przerywających leczenie i liczby nowych pacjentów w programie B.29 w latach 2017-2019

Parametr	2017	2018	2019	2017-18	2018-19
<b>Liczba pacjentów w programie B.29</b>	11 195	12 795	14 263	13 361	14 939
<b>Liczba pacjentów wyłączanych z programu B.29</b>	566 <sup>a</sup>	676 <sup>a</sup>	–	–	–
<b>Odsetek pacjentów przerywających leczenie w programie B.29</b>	5,06%	5,28%	–	–	–
<b>Liczba nowych pacjentów w programie B.29</b>	–	2 166 <sup>b</sup>	2 144 <sup>b</sup>	–	–

a) Dla 2017 roku: różnica między skumulowaną liczbą pacjentów w latach 2017-18 i liczbą pacjentów w 2018 roku, tj. 13361-12795. Dla 2018 roku: analogicznie jak dla 2017 roku.

b) Dla 2018 roku: różnica między skumulowaną liczbą pacjentów w latach 2017-18 i liczbą pacjentów w 2017 roku, tj. 13361-11195. Dla 2019 roku: analogicznie jak dla 2018 roku.

**Tabela 81.**  
Oszacowanie liczby pacjentów przerywających leczenie i liczby nowych pacjentów w programie B.46 w latach 2017-2019

Parametr	2017	2018	2019	2017-18	2018-19
<b>Liczba pacjentów w programie B.46</b>	1 107	1 236	1 445	1 309	1 502

Parametr	2017	2018	2019	2017-18	2018-19
<b>Liczba nowych pacjentów w programie B.46</b>	–	202 <sup>a</sup>	266 <sup>a</sup>	–	–

a) Dla 2018 roku: różnica między skumulowaną liczbą pacjentów w latach 2017-18 i liczbą pacjentów w 2017 roku, tj. 13361-11195. Dla 2019 roku: analogicznie jak dla 2018 roku.

Na podstawie danych za lata 2017-2018 oszacowano średni roczny odsetek wyłączenia pacjentów z programu B.29 na poziomie 5,18%. Założono przy tym, że odsetek ten nie zależy od udziałów poszczególnych leków w programie ze względu na brak różnic między lekami w zakresie efektywności (co potwierdzają wyniki MTC przedstawione w ramach analizy klinicznej [28]). W konsekwencji, przyjęto, że dynamiczne zmiany udziałów w latach 2017-2018 spowodowane wejściem do programu DMF i TERI nie wpłynęły na prawdopodobieństwo wyłączenia z programu B.29.

Następnie podzielono pacjentów wyłączanych z programu B.29 w odniesieniu do dalszego postępowania, tj. na pacjentów przechodzących do programu B.46 oraz pacjentów całkowicie zaprzestających leczenia w programach lekowych. Odsetek pacjentów przechodzących do programu B.46 określono na podstawie liczby pacjentów w programie B.29 i liczby nowych pacjentów w programie B.46 (z wyłączeniem pacjentów z RES). Ze względu na brak możliwości szczegółowego śledzenia przepływu pacjentów między programami, przyjęto upraszczające założenie, że pacjenci przerywający leczenie w programie B.29 w danym roku rozpoczynają leczenie w programie B.46 w kolejnym roku. Założenie to nie stanowi istotnego ograniczenia, gdyż najpewniej przepływ pacjentów między programami odbywa się w sposób ciągły ze stałą dynamiką. Ze względu na zmiany w dostępności terapii dla pacjentów z RES uwzględniono jedynie przepływ pacjentów w latach 2018-2019 (przepływ w latach 2017-2018 nie był możliwy do uwzględnienia z powodu braku danych pozwalających na wydzielenie pacjentów z RES spośród pacjentów wchodzących do programu B.46, por. rozdz. A.3). Oszacowany odsetek pacjentów przechodzących z programu B.29 do B.46 w latach 2018-2019 wyniósł [REDACTED] chorych w programie B.29 (Tabela 82). W konsekwencji, odsetek pacjentów wyłączanych z programu B.29 i całkowicie zaprzestających leczenie w programach lekowych wyniósł w 2018 roku [REDACTED] (Tabela 83). W analizie założono, że w przypadku utrzymania aktualnie obowiązujących kryteriów w programie B.29, analizowane odsetki będą utrzymywały się na stałym poziomie w kolejnych latach.

**Tabela 82.**

**Oszacowanie odsetka pacjentów przechodzących z programu B.29 do B.46**

Parametr	Wartość	Źródło
<b>Liczba pacjentów w programie B.29 w 2018 roku</b>	12 795	Statystyki NFZ
<b>Liczba pacjentów wchodzących do programu B.46 w 2019 roku</b>	246	Statystyki NFZ – liczba nowych pacjentów w programie B.46 (266, por. Tabela 81) pomniejszona o 20 pacjentów z PPMS
<b>Liczba pacjentów wchodzących do programu B.46 w 2019 roku ( z wyłączeniem RES)</b>	[REDACTED]	[REDACTED] spośród powyższej wartości (por. rozdz. A.2)
<b>Odsetek pacjentów przechodzących z programu B.29 do B.46 w skali roku</b>	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 83.  
Wyłączanie pacjentów z programu B.29 – podsumowanie

Parametr	Wartość
Roczny odsetek pacjentów wyłączanych z programu B.29	5,18%
Roczny odsetek pacjentów przechodzących z B.29 do B.46	■
Roczny odsetek pacjentów wyłączanych z programu B.29 i zaprzestających leczenie w programach lekowych	■

#### A.4.2. Pacjenci zmieniający lek w programie B.29

Liczbę pacjentów zmieniających lek w obrębie programu B.29 w ciągu roku określono jako różnicę między sumą pacjentów rozpoczynających leczenie poszczególnymi lekami w danym roku i liczbą nowo włączanych pacjentów do programu lekowego w tym samym roku. Wyniki obliczeń przedstawiono w Tabeli 84 i Tabeli 85.

Tabela 84.  
Oszacowanie liczby pacjentów rozpoczynających leczenie poszczególnymi lekami w programie B.29

Substancja	Liczba pacjentów	
	2018	2019
Łącznie nowi pacjenci w programie B.29	2 166	2 144
IFNB-1b-SC	274	239
DMF	1 948	1 988
GA	451	384
IFNB-1a IM	162	127
IFNB-1a-SC	229	151
peg-IFNB-1a	178	99
TERI	538	592
ATZ	35	21
Łącznie pacjenci rozpoczynający leczenie nowym lekiem (pacjenci nowi i zmieniający lek)	3 815	3 601

Tabela 85.  
Oszacowanie liczby pacjentów zmieniających lek w programie B.29 w latach 2018-2019

Parametr	2018	2019
Liczba nowych pacjentów w programie B.29	2 166	2 144
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie nowym lekiem	3 815	3 601
Liczba pacjentów zmieniających lek	1 649	1 457

Następnie oszacowano odsetek pacjentów zmieniających leczenie spośród wszystkich pacjentów w programie B.29 w skali roku. Odsetek ten wyniósł 12,9% w 2018 roku i 10,2% w 2019 roku (Tabela 86). Wyższa wartość odsetka w 2018 roku wynika najprawdopodobniej ze zwiększonej intensywności zmieniania leku związanej ze stosunkowo niedługim okresem od wprowadzenia do programu leków doustnych, takich jak DMF i TERI, preferowanych przez pacjentów ze względu na wygodniejszą formę podania. Wydaje się, że w 2019 roku nastąpiła stabilizacja w tym zakresie.

**Tabela 86.**  
Oszacowanie liczby pacjentów zmieniających lek w programie B.29 w latach 2018-2019

Parametr	2018	2019
Liczba pacjentów w programie B.29	12 795	14 263
Liczba pacjentów zmieniających lek	1 649	1 457
Odsetek pacjentów zmieniających lek	12,9%	10,2%

## A.5. Analiza odsetka przerywania terapii dla OKR i komparatorów

W celu przeprowadzenia prognozy liczby pacjentów leczonych w programie B.29 konieczne było określenie odsetków pacjentów przerywających terapię poszczególnymi lekami. W dalszej części przedstawiono odsetki przerywania leczenia dla pacjentów w programie B.29 (dla komparatorów i OKR).

Na podstawie obliczeń przeprowadzonych w rozdz. A.4 określono odsetek przerywania leczenia dla aktualnie dostępnych leków w programie B.29 (Tabela 87).

**Tabela 87.**  
Przerywanie leczenia lekami z programu B.29

Parametr	Odsetek	Źródło
Roczny odsetek pacjentów zmieniających lek w B.29	10,22%	Tabela 86
Roczny odsetek pacjentów przechodzących z B.29 do B.46	■	Tabela 83
Roczny odsetek pacjentów wyłączanych z programu B.29 i zaprzestających leczenia w programach lekowych	■	Tabela 83
<b>Suma</b>	<b>15,39%</b>	

Biorąc pod uwagę wyższą skuteczność OKR w porównaniu z komparatorami, przyjęto, że prawdopodobieństwo przerwania leczenia tym lekiem w programie B.29 będzie niższe niż dla leków aktualnie dostępnych w tym programie. W celu określenia ryzyka przerwania leczenia OKR wykorzystano wyniki modelu ekonomicznego w zakresie średniego czasu leczenia poszczególnymi komparatorami i wyznaczono wartość ryzyka względnego (RR) dla porównania OKR względem aktualnie dostępnych leków w programie B.29 jako iloraz czasu leczenia OKR przez średni czas leczenia tymi lekami ważony ich udziałami w rynku. Wyznaczona wartość RR wyniosła 0,71 – wartość

tę przyjęto w analizie podstawowej (Tabela 88). W analizie wrażliwości testowano wariant, w którym nie uwzględniono różnicy w przerywaniu leczenia między OKR i komparatorami (RR = 1).

**Tabela 88.**  
Oszacowanie RR dla przerywania leczenia OKR względem aktualnie dostępnych leków w programie B.29

Substancja	Średni czas leczenia [lata]	Udział
<b>OKR</b>		
OKR	■	–
<b>Aktualnie dostępne leki w programie B.29</b>		
IFNB-1a IM	■	3,5%
IFNB-1a-S.C.	■	4,2%
IFNB-1b-S.C.	■	6,7%
GA	■	10,7%
DMF	■	55,5%
peg-IFNB-1a	■	2,8%
TERI	■	16,5%
Średnia	■	–
<b>Ryzyko względne przerywania leczenia dla porównania OKR względem aktualnie dostępnych leków w programie B.29</b>		
RR	0,71	–

W poniższej tabeli zestawiono przyjęte w analizie ryzyko przerywania terapii dla OKR w programie B.29 (Tabela 89).

**Tabela 89.**  
Przerywanie leczenia lekami z programu B.29 – podsumowanie

Parametr	Komparator	OKR	
		Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
Roczny odsetek pacjentów zmieniających lek w B.29	10,22%	7,28%	10,22%
Roczny odsetek pacjentów przechodzących z B.29 do B.46	■	■	■
Roczny odsetek pacjentów wyłączanych z programu B.29 i zaprzestających leczenie w programach lekowych	■	■	■
<b>Suma</b>	15,39%	10,97%	15,39%

## A.6. Wyniki ankiet

### A.6.1. Wyniki ankiet z konsultacji eksperckich

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych na potrzeby niniejszej analizy (Tabela 90, Tabela 91).

[Redacted Table 90]

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

[Redacted Table 91]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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