

Analiza Wpływu na Budżet

MAVENCLAD[®] (kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia
rozсіяnego o dużej aktywności choroby

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Merck Sp. z o.o.
[Redacted]

Wersja 1.1 – ostatnia aktualizacja dnia 21 października 2021 r.

Spis treści

Spis treści	3
Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie	8
ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET PŁATNIKA	14
1 Cel analizy.....	15
2 Metodyka	15
3 Założenia dotyczące refundacji ze środków publicznych produktu leczniczego MAVENCLAD®	17
4 Porównywane scenariusze	19
5 Perspektywa analizy	21
6 Horyzont czasowy	22
7 Liczebność populacji.....	24
7.1 Wstęp epidemiologiczny.....	24
7.2 Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku	25
7.3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	34
7.4 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	35
7.5 Zestawienie oszacowań dotyczących liczebności populacji	35
7.6 Prognoza udziałów rynkowych ocenianej technologii i technologii opcjonalnych w porównywanych scenariuszach	36
7.6.1 Scenariusz aktualny.....	37
7.6.2 Scenariusz nowy	38
8 Analiza kosztów	42
8.1 Koszt jednostkowy leku MAVENCLAD® (kładrybina w tabletkach), w przeliczeniu na roczną terapię	42
8.2 Koszt jednostkowy technologii opcjonalnych (leków aktualnie refundowanych w ramach programu B.29), w przeliczeniu na roczną terapię	44
8.3 Koszt jednostkowy diagnostyki w ramach programów lekowych leczenia stwardnienia rozsianego	47
8.4 Koszt świadczeń związanych z realizacją programu	48
8.5 Koszt leczenia rzutów choroby	50
8.6 Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (AW)	50

9	Zestawienie tabelaryczne parametrów modelu	51
10	Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń	53
11	Wyniki analizy wpływu na budżet	55
11.1	Wariant podstawowy	55
11.1.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	55
11.1.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	57
11.2	Warianty skrajne – minimalny i maksymalny	59
11.2.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	59
11.2.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	60
11.3	Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza wrażliwości	61
11.3.1	Analiza wrażliwości z uwzględnieniem RSS dla produktu leczniczego MAVENCLAD®	63
11.3.2	Analiza wrażliwości bez uwzględnienia RSS dla produktu leczniczego MAVENCLAD®	64
11.4	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	65
12	Aspekty etyczne i społeczne	66
13	Ograniczenia i dyskusja	67
14	Wnioski końcowe	71
15	Załączniki	75
15.1	Wkład autorów w opracowanie raportu	75
15.2	Przegląd danych epidemiologicznych	75
15.2.1	Chorobowość na stwardnienie rozsiane w Polsce	75
15.2.2	Zapadalność na stwardnienie rozsiane w Polsce	76
15.2.3	Odsetek pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego (RRSM) w Polsce	77
15.2.4	Odsetek pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego (RRSM) o dużej aktywności w Polsce	77
15.3	Leki dostępne w ramach programów lekowych leczenia stwardnienia rozsianego: informacje z załączników do Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych	79
15.4	Ceny przetargowe technologii opcjonalnych	83
15.5	Koszty jednostkowe i częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia DMD	83
15.6	Struktura leczenia w scenariuszu nowym – warianty skrajne (minimalny i maksymalny)	86
15.7	Populacja docelowa i prognozy rozpowszechnienia kładrybiny w tabletkach: badanie ankietowe i konsensus ekspertów	87

15.7.1	Metodyka przeprowadzenia badania ankietowego	87
15.7.2	Formularz badania ankietowego.....	88
15.7.3	Wyniki badania ankietowego	94
15.7.4	Konsensus ekspertów	95
	Spis tabel.....	97
	Spis wykresów.....	100
	Piśmiennictwo.....	101

Wykaz skrótów

AE	Analiza ekonomiczna
AKL	Analiza kliniczna
ALEM	Alemtuzumab
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AW	Analiza wrażliwości
bd.	Brak danych
BSC	Najlepsze leczenie objawowe (z ang. <i>Best Supportive Care</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CLA	Kladrybina w tabletkach
CPI	Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych (ang. <i>Consumer Price Index</i>)
DMD	Leki modyfikujące przebieg choroby (z ang. <i>Disease-Modifying Drugs</i>)
EDSS	Rozszerzona skala stanu niepełnosprawności (z ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FIN	Fingolimod
FUM	Fumaran dimetylu
GA	Octan glatirameru
HDA	Postać choroby o dużej aktywności (z ang. <i>High Disease Activity</i>)
HTA	Ocena technologii medycznej (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IFN	Interferon
im.	Podanie domięśniowe (z ang. <i>Intramuscular</i>)
m.c.	masa ciała
MR	rezonans magnetyczny
MRI	rezonans magnetyczny
MS	Stwardnienie rozsiane (z ang. <i>Multiple Sclerosis</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NAT	Natalizumab
ND	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PEG	Pegylowany interferon
PML	Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (z ang. <i>Progressive Multifocal Leukoencephalopathy</i>)
po.	Podanie doustne w tabletkach (z ang. <i>Per Orale</i>)
PPP	Perspektywa płatnika publicznego

QALY	Lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality-adjusted life years</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RES	Postać agresywna MS (z ang. <i>Rapidly Evolving Severe Multiple Sclerosis</i>)
RMS	Rzutowa postać stwardnienia rozsianego
RR	Iloraz ryzyka (ang. <i>Risk Ratio</i>)
RRMS	Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego (synonimy: postać rzutowo-ustępująca, ustępująco-nawracająca)
RSS	Instrument podziału ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SM	Stwardnienie rozsiane (z łac. <i>sclerosis multiplex</i>)
SOT	Pacjenci po niepowodzeniu terapii I linii DMT (z ang. <i>SubOptimal Therapy group</i>)
TER	Teryflunomid
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel

Celem niniejszej analizy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji produktu leczniczego MAVENCLAD® (kladrybina w tabletkach) w ramach wnioskowanego programu lekowego (APD MAVENCLAD® 2021; wersja po konsultacjach MZ z ekspertami klinicznymi). Wnioskowany program lekowy dotyczy stosowania kladrybiny w tabletkach w leczeniu dorosłych pacjentów z rozpoznaniem rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (RRMS), [REDACTED]

Zgodnie z art. 25 pkt. 14. lit. c tiret drugie Ustawy o refundacji (*Ustawa 2011*), niniejsza analiza stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego MAVENCLAD® we wskazaniu jak we wnioskowanym programie lekowym. Analizę wykonano na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego, firmy Merck Sp. z o.o.

Metodyka

Wpływ na budżet płatnika oszacowano przez porównanie wydatków w dwóch alternatywnych scenariuszach:

- **Scenariusz aktualny** stanowi przedłużenie na horyzont analizy stanu aktualnego, w którym obecnie refundowane leki z programach leczenia stwardnienia rozsianego utrzymają obecny status refundacyjny; w szczególności, produkt leczniczy MAVENCLAD® będzie podlegać finansowaniu ze środków publicznych zgodnie z aktualnymi kryteriami włączania do programu B.46. Strategiami opcjonalnymi możliwymi do zastosowania w populacji chorych odpowiadającej nowemu wskazaniu refundacyjnemu dla kladrybiny w tabletkach, będą leki obecnie refundowane w ramach programu B.29 (interferon beta, peginterferon beta, octan glatirameru, fumaran dimetylu i teryflunomid)
- **Scenariusz nowy** odpowiada hipotetycznej sytuacji, w której Minister Zdrowia wyda

Wynikiem analizy wpływu na budżet jest różnica pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym i wydatkami w scenariuszu aktualnym dla każdego roku horyzontu czasowego.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy przy założeniu, że wnioskowany program lekowy będzie objęty refundacją począwszy od [REDACTED]

Liczebność populacji docelowej kwalifikującej się do leczenia produktem leczniczym MAVENCLAD® oraz udziały poszczególnych leków zostały wyznaczone w oparciu o dane DGL NFZ, wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród specjalistów w dziedzinie neurologii oraz konsensusu ekspertów wypracowanego podczas spotkania panelu ekspertów w dziedzinie neurologii zorganizowanego przez Wnioskodawcę.

W analizie uwzględniono koszty leków, koszty podania leków (wizyty ambulatoryjne, hospitalizacje), monitorowania (ryczałt roczny) i leczenia rzutów choroby. Cenę kładrybiny w tabletkach otrzymano od Wnioskodawcy. Ceny efektywne innych leków modyfikujących przebieg choroby (DMD) zaczerpnięto z przetargów na dostawę leku z ostatnich 12 miesięcy, załączników do zarządzeń Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w zakresie programów lekowych i ambulatoryjnej opieki specjalistycznej oraz w oparciu o publikowane badanie kosztów stwardnienia rozsianego w Polsce (*Selmaj 2017*). Analizę przeprowadzono równolegle w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) dla produktu MAVENCLAD®.

Na analizę wpływu na budżet składają się: wariant podstawowy (najbardziej prawdopodobny), analiza wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego) oraz analiza wrażliwości. W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy alternatywnych wartościach oraz założeniach dla wybranych parametrów

modelu. Warianty skrajne skonstruowano w oparciu o alternatywne prognozy udziałów rynkowych kładrybiny w tabletkach.

Analizę wpływu na budżet uzupełniono o analizę aspektów etycznych, społecznych, prawnych i organizacyjnych wynikających z decyzji dotyczącej finansowania produktu leczniczego MAVENCLAD® ze środków publicznych.

Analizę wykonano zgodnie z wytycznymi HTA (*AOTMiT 2016*) oraz treścią Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją (*MZ 08/01/2021*). Wszystkie obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel® 2019.

Wyniki

Liczebność populacji docelowej

Prognozowana liczebność populacji pacjentów spoza aktualnych wskazań refundacyjnych dla kładrybiny w tabletkach, spełniających proponowane we wniosku kryteria włączenia do leczenia produktem MAVENCLAD, wynosi [REDACTED]

Na podstawie prognoz ekspertów klinicznych dotyczących przyszłego rozpowszechnienia produktu MAVENCLAD®, liczba pacjentów rozpoczynających leczenie kładrybiną w tabletkach w wariantcie podstawowym AWB wynosi [REDACTED]

Wariant podstawowy AWB

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu *MAVENCLAD*[®] w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do scenariusza aktualnego kolejno o:

- [REDACTED] w wariantcie z uwzględnieniem RSS dla produktu *MAVENCLAD*[®]
- [REDACTED] w wariantcie bez uwzględnienia RSS,

w pierwszych dwóch latach realizacji programu ([REDACTED]).

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego *MAVENCLAD*[®] w scenariuszu nowym (w zakresie nowych wskazań refundacyjnych), wynosi kolejno [REDACTED] w wariantcie z uwzględnieniem RSS dla produktu *MAVENCLAD*[®] oraz [REDACTED] w wariantcie bez RSS.

Warianty skrajne AWB – minimalny i maksymalny

Prognozowane inkrementalne wydatki płatnika publicznego w wariantach skrajnych, ustalonych przy założeniu minimalnej i maksymalnej prognozy rozpowszechnienia wnioskowanej technologii, wynoszą:

- [REDACTED] w wariantcie z uwzględnieniem RSS dla produktu *MAVENCLAD*[®]
- [REDACTED] w wariantcie bez uwzględnienia RSS,

w pierwszych dwóch latach realizacji programu ([REDACTED]).

Prognozowana w wariantach skrajnych wartość refundacji produktu leczniczego *MAVENCLAD*[®] w scenariuszu nowym (w zakresie nowych wskazań refundacyjnych), wynosi kolejno [REDACTED] w wariantcie z uwzględnieniem RSS dla produktu *MAVENCLAD*[®] oraz [REDACTED] w wariantcie bez RSS.

Analiza wrażliwości

W każdym wariantcie analizy wrażliwości decyzja o refundacji nowego wskazania dla produktu *MAVENCLAD*[®] spowoduje [REDACTED]

Wnioski końcowe

Analiza wpływu na budżet wskazała, że decyzja o objęciu refundacją produktu leczniczego *MAVENCLAD*[®] (kładrybina w tabletkach) wiązałyby się z [REDACTED] przy dodatkowym efekcie zdrowotnym uzyskiwanym w populacji docelowej, wynikającym z wyższej

skuteczności kladrybiny w tabletkach względem dostępnych leków pierwszoliniowych (AKL *MAVENCLAD*[®] 2021).

Wzrost wydatków na refundację leków, wynikający z przejmowania przez *MAVENCLAD*[®] części udziałów tańszych leków pierwszoliniowych, byłby częściowo rekompensowany przez oszczędności kosztów podania lub wydania leku oraz leczenia rzutów choroby. Obecnie w Polsce finansowaniem objęte są preparaty o różnym sposobie podawania, jednak większość z leków wymaga podania we wstrzyknięciach domięśniowych lub dożylnych, co znacznie utrudnia terapię pacjentów i zmniejsza szansę na stosowanie się do zaleceń. Uciążliwość leczenia SM jest również związana z koniecznością przewlekłego przyjmowania leków. Niezaspokojoną potrzebę pacjentów z SM stanowi więc terapia, która zapewni wysoką skuteczność, ale nie sprawi trudności w stosowaniu, nie będzie wymagać częstego dawkowania czy hospitalizacji. Produkt leczniczy *MAVENCLAD*[®] (kladrybina w tabletkach), na tle innych produktów doustnych, ma unikalny schemat dawkowania – stosowany jest w sumie tylko przez maksymalnie 20 dni w ciągu 2 lat terapii (co daje skumulowaną dawkę 3,5 mg/kg m.c. w ciągu dwóch lat). Dzięki takiemu dawkowaniu leku pacjenci nie muszą przyjmować preparatu codziennie, co sprzyja poprawie jakości życia i zwiększa szansę na przestrzeganie zaleceń lekarskich. Jak wykazano efekt leczenia produktem leczniczym *MAVENCLAD*[®] (m.in. redukcja rzutów, wydłużenie czasu do progresji niepełnosprawności) utrzymuje się przez kolejne 2 lata, bez podawania kolejnych dawek leku. Wyniki najnowszego badania CLASSIC-MS wskazują, że efekt terapii lekiem *MAVENCLAD*[®] może utrzymywać się także w kolejnych latach – ponad 60% pacjentów nie wymagało dalszego leczenia przez 8 do 14 lat (*Giovannoni 2020*). Zgodnie z najnowszymi zaleceniami Multiple Sclerosis

International Federation (MSIF) chorzy na SM leczeni DMD powinni stosować się do ogólnych zaleceń WHO ograniczających ryzyko zachorowania na COVID-19, w tym unikać przebywania w zatłoczonych pomieszczeniach i jeśli to możliwe, ograniczyć wizyty szpitalne (*MSIF 2021*). Biorąc pod uwagę zalecenia MSIF w dobie pandemii COVID-19 wydaje się celowe dalsze rozszerzanie dostępu chorych do leczenia wymagającego rzadszych podań. Zastosowanie wspomnianego schematu dawkowania przyczynia się również do zmniejszenia kosztów terapii. W badaniu *Tafazzoli 2020* wykazano, że u chorych na RRMS przechodzących na kladrybinę w tabletkach z DMD podawanych w infuzji dzienne zużycie zasobów zmniejsza się z 13% do odpowiednio 3%. Powoduje to zmniejszenie rocznych kosztów leczenia o 96% (z 39 985 £ do 1 544 £), a rocznego czasu podania o 90% (z 41 do 4 godzin) (*Tafazzoli 2020*).

Co istotne, obecnie zaleca się aby leczenie DMD o wysokiej skuteczności rozpoczynać już na wczesnych etapach choroby, co przyczynia się do zwiększenia kontroli jej rozwoju (*McCool 2019*). Aktualnie w Polsce w leczeniu 1 linii dostępne są tylko leki charakteryzujące się umiarkowaną skutecznością, a możliwość zastosowania terapii wysoce skutecznych obwarowana jest restrykcyjnymi kryteriami kwalifikacji do 2 linii w ramach programu B.46 – znacznie bardziej wyśrubowanymi niż jest to zapisane w ChPL poszczególnych produktów, czy w polskich lub międzynarodowych zaleceniach dotyczących leczenia SM. Restrykcyjne kryteria obowiązującego w Polsce programu lekowego powodują, że polscy pacjenci otrzymują leczenie wysoce skuteczne (w tym *MAVENCLAD*[®]) w momencie, kiedy choroba jest już bardzo zaawansowana, często po intensywnym leczeniu innymi lekami w programie B.29. Opóźnienie wdrożenia leczenia kladrybiną w tabletkach skutkuje znacznym pogorszeniem ogólnego

stanu chorych i często nieodwracalnymi zmianami, które zmniejszają szanse chorego na normalne funkcjonowanie. Zgodnie z coraz większą liczbą dowodów, moment włączenia terapii wysoce skutecznych ma długotrwały wpływ na neurologiczną niepełnosprawność chorego – włączenie terapii lekami z grupy *high-efficacy* powinno być rozpoczęte możliwie szybko, rozważone już nawet w ramach 1 linii leczenia u pacjentów z aktywnym RRMS (He 2020). W tradycyjnym modelu eskalacyjnym, leki z grupy wysoce skutecznych stosowane są dopiero po nieskutecznym leczeniu 1 linii, jednakże istnieje coraz więcej dowodów, opartych o analizach kohort pacjentów z badań klinicznych oraz analizach danych RWE, wskazujących na korzyści wynikające z terapii indukcyjnej z użyciem leków z grupy *high-efficacy*. Wraz z czasem trwania choroby zwiększa się ryzyko progresji choroby do SPMS, które może zostać ograniczone o 34% w czasie leczenia wysokoskutecznymi DMD w porównaniu z innymi terapiami (Brown 2019). Ponadto wykazano, że stosowanie wysokoskutecznych DMD w ciągu dwóch pierwszych lat od postawienia diagnozy przyczynia się do zmniejszenia niepełnosprawności w kolejnych 6-10 latach (He 2020). Jak podkreślają polscy eksperci kliniczni obowiązujące w Polsce „surowe kryteria włączenia do programu B.46 wykraczają nawet poza te, które określają stosowanie leków II linii w dokumentach rejestracyjnych, a te opierają się na dowodach naukowych z badań klinicznych. Przyjęte założenia są zatem całkowicie arbitralne” (prof. dr hab. med. Krzysztof Selmaj, przewodniczący doradczej komisji medycznej Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego), a „dostęp do drugiej linii powinien być podyktowany zaleceniami międzynarodowymi, zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego czyli zapisami medycznymi, a nie administracyjnymi” (prof. dr hab. n. med. Monika Adamczyk-Sowa, prezes-elekt Sekcji Stwardnienia

Rozsianego Polskiego Towarzystwa Neurologicznego) (Dobrołowicz 2021). Restrykcyjne kryteria obowiązującego w Polsce programu lekowego powodują, że polscy pacjenci otrzymują produkt leczniczy MAVENCLAD® w momencie, kiedy choroba jest już bardzo zaawansowana, często po intensywnym leczeniu innymi lekami w programie B.29. Opóźnienie wdrożenia leczenia kladrybiną w tabletkach skutkuje znacznym pogorszeniem ogólnego stanu chorych i często nieodwracalnymi zmianami, które zmniejszają szanse chorego na normalne funkcjonowanie.

Eksperti podkreślają, iż pomimo, że leczenie SM w większości oparte jest o mechanizmy immunosupresyjne i potencjalnie może zaostrzać przebieg infekcji SARS-Cov-2 terapia DMD powinna być kontynuowana (MSIF 2021). Przeciwnie do większości stosowanych w terapii SM leków, produkt leczniczy MAVENCLAD® ma działanie oszczędzające dla podtypów komórek odpowiedzialnych za utrzymanie odporności immunologicznej zapewniającej ochronę przed zakażeniami. Dla innowacyjnego mechanizmu działania produktu leczniczego MAVENCLAD® wprowadzono nowy termin tzw. SIRT, z ang. *Selective Immune Reconstitution Therapy*, tj. terapia selektywnej rekonstytucji immunologicznej. Sелеktywna rekonstytucja oznacza, że po podaniu leku poziom niektórych limfocytów, odpowiedzialnych za atakowanie komórek nerwowych (działanie selektywne) gwałtownie spada, a potem ich populacje stopniowo się odbudowują i następuje regeneracja układu immunologicznego – liczba limfocytów stopniowo rośnie; w tak odtworzonym układzie autoagresja limfocytów jest istotnie mniej nasiloną, a choroba zostaje zatrzymana na długi czas nawet bez podawania leków.

Ponadto, wszystkim chorym na SM zaleca się szczepienie przeciw COVID-19 (MSIF 2021). Dla produktu leczniczego MAVENCLAD® wykazano,

że u chorych stosujących ten lek w czasie szczepienia przeciw COVID-19 wytworzona została odpowiedź humoralna na poziomie porównywalnym do osób zdrowych i osób nieleczonych (*Achiron 2021*). Warto przy tym podkreślić, że w przypadku innych DMDs wyniki badań wskazują na niekorzystny wpływ ich stosowania na immunogenność i uzyskane poszczepienne miano przeciwciał ochronnych przeciw COVID-19 (*Chilimur 2021, Khayat-Khoei 2021*).

Pomimo dostępnych skutecznych metod leczniczych w RRMS, wciąż brakuje terapii, która podniesie i utrzyma na wysokim poziomie jakość życia leczonych pacjentów. Odwołując się do perspektywy chorego, brakuje skutecznego leku, który okazałby się pomocny w redukowaniu objawów i modyfikowaniu przebiegu choroby bez wpływu na profil bezpieczeństwa w związku z pojawiającymi się poważnymi zdarzeniami niepożądanymi. Wnioskowany program lekowy dla produktu leczniczego MAVENCLAD® odpowiada więc na liczne apele ekspertów klinicznych i silne niezaspokojone potrzeby pacjentów, gdyż pozwala pacjentom z dużą aktywnością choroby pomimo stosowanego leczenia na wcześniejszą kwalifikację do terapii preparatami o wyższej skuteczności niż stosowane obecnie w ramach 1 linii, podobnie jak chorym nieleczonym o wysokiej aktywności rzutowej.

ANALIZA

WPŁYWU

NA BUDŻET PŁATNIKA

AE

1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji produktu leczniczego MAVENCLAD® (kladrybina w tabletkach) w ramach wnioskowanego programu lekowego (APD MAVENCLAD® 2021; wersja po konsultacjach MZ z ekspertami klinicznymi). Wnioskowany program lekowy dotyczy stosowania kladrybiny w tabletkach w leczeniu dorosłych pacjentów z rozpoznaniem rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (RRMS, z ang. *Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*), [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analizę wpływu na budżet uzupełniono o analizę aspektów etycznych, społecznych, prawnych i organizacyjnych wynikających z decyzji dotyczącej finansowania produktu leczniczego MAVENCLAD® ze środków publicznych.

Zgodnie z art. 25 pkt. 14. lit. c tiret drugie Ustawy o refundacji (*Ustawa 2011*), niniejsza analiza stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego MAVENCLAD® we wskazaniu jak we wnioskowanym programie lekowym.

2 Metodyka

Analiza wpływu na budżet składa się z następujących etapów:

- oszacowanie liczebności populacji docelowej, tj. liczby pacjentów kwalifikujących się do stosowania kladrybiny w tabletkach zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego; prognozowana liczebność roczna została przedstawiona dla każdego roku horyzontu czasowego;
- określenie pozycji rynkowych technologii medycznych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, tj. udziałów mierzonych odsetkiem pacjentów leczonych daną technologią medyczną, w dwóch alternatywnych scenariuszach: aktualnym (będącym przedłużeniem stanu obecnego, w którym produkt leczniczy MAVENCLAD® jest refundowany ze środków publicznych w ramach

istniejącego programu B.46) [REDAKTOWANE]

- wyznaczenie kosztów jednostkowych technologii medycznych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu;
- wyznaczenie prognozy rocznych kosztów leczenia w populacji docelowej dla scenariuszy istniejącego i nowego; prognozowane roczne koszty zostały przedstawione dla każdego roku horyzontu czasowego;
- wyznaczenie prognozy inkrementalnych wydatków płatnika wynikających z realizacji scenariusza nowego, z wyszczególnieniem składowej kosztu stanowiącej kwotę refundacji produktu leczniczego MAVENCLAD®; dla każdego roku horyzontu czasowego obliczono różnicę pomiędzy kosztem scenariusza nowego i kosztem scenariusza istniejącego.

Analiza została przeprowadzona zgodnie z następującymi wytycznymi przeprowadzania analiz HTA:

- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 08/01/2021);
- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016).

Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel® 2019. Wersja elektroniczna modelu została dołączona do dokumentacji wniosku refundacyjnego. Dla zwiększenia przejrzystości opisu, w niniejszym dokumencie wyniki (wydatki całkowite) zostały przedstawione w postaci wartości zaokrąglonych, podczas gdy w arkuszu kalkulacyjnym wartości nie były zaokrąglane.

Na analizę wpływu na budżet składają się: wariant podstawowy (najbardziej prawdopodobny), analiza wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego) oraz analiza wrażliwości. W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy alternatywnych wartościach oraz założeniach dla wybranych parametrów modelu. Warianty skrajne skonstruowano w oparciu o alternatywne prognozy udziałów rynkowych kładrybiny w tabletkach.

3 Założenia dotyczące refundacji ze środków publicznych produktu leczniczego MAVENCLAD®

Obecnie produkt leczniczy MAVENCLAD® jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” (załącznik B.46 do MZ 20/08/2021).

Wnioskowane jest objęcie finansowaniem produktu leczniczego MAVENCLAD®, dostępnego w następujących prezentacjach:

- MAVENCLAD®; Cladribinum; tabletki; 10 mg; opakowanie: 1 tabletkę; kod EAN: 04054839365331,
- MAVENCLAD®; Cladribinum; tabl.; 10 mg; 4 szt.; kod EAN: 04054839365348,
- MAVENCLAD®; Cladribinum; tabl.; 10 mg; 6 szt.; kod EAN: 04054839365355,

zgodnie z proponowanymi kryteriami włączenia, w ramach istniejącej, odrębnej grupy limitowej „1200.0, Kladrybina”. Szczegółowe omówienie obecnych oraz nowych, wnioskowanych kryteriów włączenia do leczenia kladrybiną przedstawiono w dalszej części raportu (zob. Rozdziały 4 i 7.2).

Poniższa Tabela 1 przedstawia wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego MAVENCLAD® (tabletki) w zakresie warunków finansowych (cena, grupa limitowa, poziom odpłatności)

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego MAVENCLAD® (kladrybina w tabletkach).

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe produktu leczniczego MAVENCLAD®			
	EAN	04054839365331	04054839365348	04054839365355
Substancja czynna		Kladrybina	kladrybina	kladrybina
Dawka		10 mg	10 mg	10 mg
Postać farmaceutyczna		Tabletka	tabletka	tabletka
Zawartość opakowania jednostkowego		Prezentacja: 1 tabletkę, tabletkę zawiera 10 mg kladrybiny	Prezentacja: 4 tabletki, każda tabletkę zawiera 10 mg kladrybiny	Prezentacja: 6 tabletek, każda tabletkę zawiera 10 mg kladrybiny

⁴ W oparciu o charakterystykę produktu leczniczego MAVENCLAD® (ChPL MAVENCLAD®); WHO nie określiło wartości DDD dla kładrybiny (https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01BB04)

⁵ Zgodnie z art. 14. ust. 1. pkt 1. Ustawy o refundacji (Ustawa 2011) dla leków refundowanych w ramach programów lekowych ustalona zostaje kategoria odpłatności „bezpłatnie”.

4 Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na budżet (AWB) porównano prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (aktualnym) i nowym (przyszłym).

Scenariusz aktualny stanowi przedłużenie na horyzont analizy stanu aktualnego, w którym obecnie refundowane leki z programach leczenia stwardnienia rozsianego utrzymają obecny status refundacyjny; w szczególności, produkt leczniczy MAVENCLAD® będzie podlegać finansowaniu ze środków publicznych zgodnie z aktualnymi kryteriami włączania do programu B.46. Strategiami opcjonalnymi możliwymi do zastosowania w populacji chorych odpowiadającej nowemu wskazaniu refundacyjnemu dla kładrybiny w tabletkach, będą leki obecnie refundowane w ramach programu B.29 (interferon beta, peginterferon beta, octan glatirameru, fumaran dimetylu i teryflunomid).

Scenariusz nowy odpowiada hipotetycznej sytuacji, w której Minister Zdrowia wyda pozytywną decyzję o finansowaniu produktu leczniczego MAVENCLAD® [REDACTED]

Aktualnie obowiązujące kryteria włączenia do programu leczenia kładrybiną w tabletkach (produkt leczniczy MAVENCLAD) pacjentów z RRMS (program B.46) obejmują:

1. brak odpowiedzi na pełny cykl leczenia produktami modyfikującymi przebieg choroby w ramach programu B.29, 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 (+),
- ii. więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2;

2. Szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby rozpoznawaną kiedy zostaną spełnione oba poniższe warunki (pkt. a oraz pkt b):

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

b) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego:

- i. więcej niż jedna nowa zmiana GD (+) lub
- ii. więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian);

Z kolei proponowane nowe kryteria włączenia do leczenia produktem *MAVENCLAD*[®] obejmują:

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5 Perspektywa analizy

W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (w skrócie: perspektywa płatnika publicznego; PPP).

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 08/01/2021) oraz wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016), w analizie należy przyjąć perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. W przypadku współpłacenia wytyczne AOTMiT dopuszczają perspektywę wspólną płatników (płatnik publiczny + pacjent). W uzasadnionych przypadkach można uwzględnić perspektywę społeczną lub inną, np. świadczeniodawcy, finansów publicznych (AOTMiT 2016). Obowiązkowe jest zatem uwzględnienie perspektywy płatnika publicznego.

W przypadku leków refundowanych w ramach programów lekowych leczenia stwardnienia rozsianego pacjent nie współpłaci za leki, podanie leków ani świadczenie związane z monitorowaniem przebiegu leczenia. Wnioskowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego MAVENCLAD® w ramach programu

lekowego, wobec czego pacjent (świadczeniobiorca) również nie współpłaciłby za lek, podanie leku ani monitorowanie przebiegu leczenia.

W ocenie skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzonej w analizie klinicznej wykazano wyższą skuteczność kladrybiny w tabletkach względem leków pierwszoliniowych stosowanych w programie B.29 (AKL MAVENCLAD® 2021). W związku z powyższym, w analizie uwzględniono dodatkowo – jako potencjalnie różniące – koszty leczenia rzutów choroby. Leczenie stwardnienia rozlanego może ponadto wymagać zastosowania innych leków (w zależności od symptomów – np. antydepresanty, analgetyki), rehabilitacji, specjalistycznego sprzętu, np. ułatwiającego poruszanie się (Szmurło 2014, Moćko 2014, Moćko 2016, Selmaj 2017). Stwardnienie rozlane generuje również koszty pośrednie (np. w postaci utraconej produktywności) (Malinowski 2016, Moćko 2016). Wymienione powyżej dodatkowe koszty uzależnione są od indywidualnego stanu chorego. W analizie nie uwzględniano ww. kategorii kosztów (tj. kosztów antydepresantów, analgetyków, rehabilitacji, specjalistycznego sprzętu oraz kosztów utraconej produktywności) co jest założeniem konserwatywnym w świetle wyższej skuteczności kladrybiny w tabletkach nad lekami pierwszej linii, jednak biorąc pod uwagę krótki horyzont analizy oraz stosunkowo wczesne – niezwiązane jeszcze z wysokimi kosztami niemiedycznymi i pośrednimi – zaawansowanie choroby pacjentów leczonych w programach leczenia SM, nie wpływa to na wyniki oraz wnioski końcowe z analizy.

Koszty nie zostały poddane dyskontowaniu, gdyż analiza wpływu na budżet przedstawia przepływ środków finansowych w czasie (AOTMiT 2016).

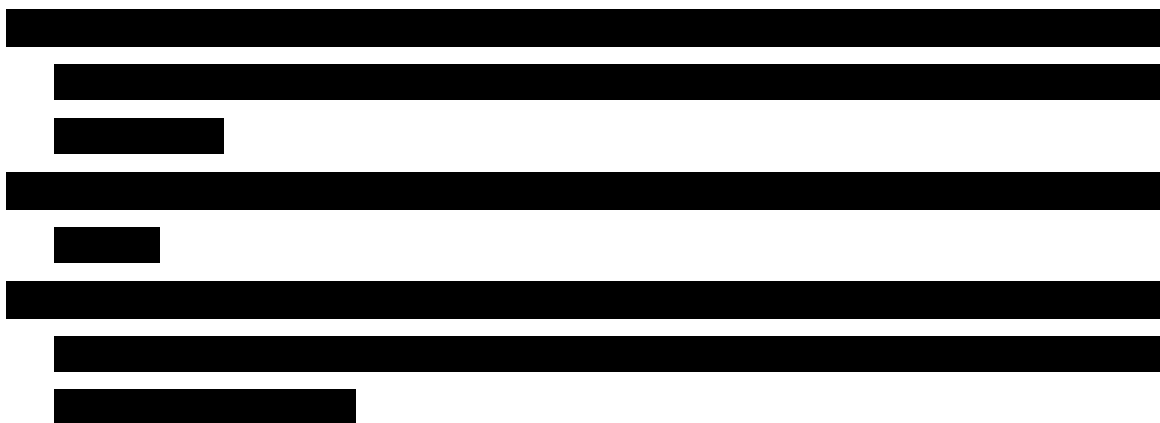
6 Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy przy założeniu, że wnioskowany program lekowy będzie objęty refundacją począwszy od [REDAKTOWANE]; horyzont analizy obejmuje zatem przedział czasowy [REDAKTOWANE]

W zapisach wymagań minimalnych, horyzont czasowy właściwy dla analizy wpływu na budżet zdefiniowany został jako perspektywa czasowa, w której szacowane są wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii (MZ 08/01/2021). Horyzont czasowy powinien objąć przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku, przy czym horyzont nie powinien być krótszy niż 2 lata od zajścia zmiany wynikającej z wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu wnioskowanej interwencji.

Podobnie, wytyczne oceny technologii medycznych zalecają w analizie wpływu na budżet przyjęcie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku, tj. do osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży, bądź liczby leczonych pacjentów lub przedział czasu obejmujący co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty wprowadzenia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych (AOTMiT 2016).

Zgodnie z Ustawą o refundacji z dnia 12 maja 2021 r. pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na okres dwóch lat (Ustawa 2011), co uzasadnia przyjęcie horyzontu dwuletniego (uwzględnienie dłuższego horyzontu wiązałoby się po pierwsze z założeniem, że po upływie obowiązywania decyzji refundacyjnej nastąpi jej automatyczne przedłużenie na kolejny okres, a po drugie z założeniem, że nastąpi to na niezmiennych warunkach cenowych). Ponadto, ze względu na obserwowane w ostatnim czasie i oczekiwane także w następnych latach dynamiczne zmiany w zakresie refundacji DMDs stosowanych w leczeniu SM w Polsce, m.in.



prognoza struktury rynku leczenia RRMS w dłuższym horyzoncie czasowym byłaby obciążona znacznym stopniem niepewności obniżając wiarygodność uzyskanych wyników. W związku z powyższym odstąpiono od prognozy wydatków płatnika publicznego w horyzoncie przekraczającym okres obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej.

Horyzont dwuletni przyjęto również w innych najnowszych analizach dotyczących zastosowania innych DMD (okrelizumabu i ozanimodu) w programie leczenia stwardnienia rozsianego; w obu przypadkach podejście to zostało zaakceptowane przez AOTMiT (AWA Ocrevus 2021; AWA Zeposia 2021).

7 Liczebność populacji

7.1 Wstęp epidemiologiczny

Najbardziej wiarygodne i aktualne informacje dotyczące rozpowszechnienia stwardnienia rozsianego w Polsce pochodzą z dwóch niezależnych źródeł:

- polskiego Rejestru Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym – RejSM, funkcjonującego od 2012 r. (*Brola 2015*),
- danych sprawozdawczo-rozliczeniowych Narodowego Funduszu Zdrowia.

Zgodnie z najnowszą publikacją z polskiego rejestru, w dniu 31 grudnia 2017 roku Rejestr Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym obejmował 8 045 pacjentów (*Brola 2019*). Dla porównania, 31 grudnia 2016 roku w Rejestrze zarejestrowanych było 3 199 osób z 7 województw (świętokrzyskie, podlaskie, podkarpackie, lubelskie, łódzkie, małopolskie i mazowieckie; *Brola 2017a*). Ze względu na fakt, że Rejestr nie obejmuje obecnie wszystkich ośrodków w Polsce, chorobowość MS w badaniach rejestrowych jest szacowana na podstawie wskaźnika chorobowości na 100 tys. osób; wskaźnik ten można następnie – przy założeniu reprezentatywności rejestru – ekstrapolować na populację ogólną. Dla odróżnienia, dane Narodowego Funduszu Zdrowia (publikowane m.in. w analizach weryfikacyjnych dotyczących leków wskazanych w leczeniu stwardnienia rozsianego; *AWA-OT-4351-37/2017, AWA-OT-4331-17/2018*) przedstawiają bezpośrednio liczbę pacjentów w wieku ≥ 18 lat (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których postawiono rozpoznanie wg ICD – 10: G35 "Stwardnienie rozsiane" (sprawozdane jako rozpoznanie główne).

Na podstawie opublikowanych badań opartych na rejestrze RejSM można szacować, że chorobowość SM wynosi od ok. 110 na 100 000 (*Kapica-Topczewska 2018* do ok. 120 na 100 000 (*Brola 2017*), a w liczbach bezwzględnych – od 43 do 45 tys. osób w Polsce (*Brola 2019*). Biorąc pod uwagę liczebność populacji Polski wg najnowszych danych GUS (38 265 013 osób wg stanu na 1 stycznia 2021 r.; *GUS 2021*) oraz wskaźnik chorobowości raportowany w badaniu *Brola 2016*, wynoszący 115,7 na 100 000, szacunkowa liczba chorych na stwardnienie rozsiane w Polsce wynosi 44,3 tys. osób. Wartość ta jest spójna z szacunkami opartymi zarówno na rejestrze (43-45 tys. wg *Brola 2019*), jak i z rozpowszechnieniem SM raportowanym przez NFZ (43-45 tys. osób rocznie; *AWA-OT-4351-37/2017, AWA-OT-4331-17/2018*).

Częstość występowania rzutowo-remisyjnej postaci SM wśród pacjentów objętych rejestrem RejSM wynosiła od ok. 65 do 75%, zależnie od publikacji (zob. załącznik 15.2.3). Wg najbardziej aktualnych (stan na 31.12.2017 r.) i obejmujących największą próbę pacjentów (dane dla 4 398 spośród 8 045

zarejestrowanych pacjentów) danych z rejestru, postać RRMS stwierdzono u 66,5% (2 925 z 4 398) chorych ze stwardnieniem rozsianym (*Brola 2019*). Na tej podstawie szacunkowa chorobowość rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego wynosi aktualnie 29,4 tys. osób (66,5% z 44,3 tys. osób), z czego około 16 tys. osób (ok. 55%; dane za 2020 r.) jest objętych programami leczenia stwardnienia rozsianego B.29 i B.46. Ze względu na brak wiarygodnych danych epidemiologicznych dotyczących populacji pacjentów o dużej aktywności choroby, oszacowanie liczebności populacji docelowej zgodnie ze szczegółowymi kryteriami kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego przeprowadzono w oparciu o dane uzyskane od polskich ekspertów w dziedzinie neurologii; szczegółowe omówienie przedstawiono w kolejnych rozdziałach analizy.

Dane dotyczące rozpowszechnienia stwardnienia rozsianego w Polsce oraz odsetka chorych z RRMS, odnalezione w ramach wykonanego przeglądu literatury, zamieszczono w załączniku (zob. Rozdział 15.2).

7.2 Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

Obecnie w polskich warunkach dostępne są dwa programy lekowe dla pacjentów z rozpoznaniem stwardnienia rozsianego, z zastosowaniem leków modyfikujących przebieg choroby (DMD):

- B.29. „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, obejmujący leki stosowane w pierwszej linii leczenia SM (interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid)
- 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 G 35)”, obejmujący natalizumab, fingolimod, alemtuzumab, kladrybinę w tabletkach i okrelizumab - leki stosowane w drugiej linii leczenia (po niepowodzeniu leków pierwszej linii z programu B.29) oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby (RES) (poza okrelizumabem). Dodatkowo program B.46 obejmuje leczenie PPMS okrelizumabem.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego *MAVENCLAD*[®] oparto na kryteriach kwalifikacji do wnioskowanego programu leczenia stwardnienia rozsianego, zawartych w projekcie programu lekowego (*PL MAVENCLAD 2021*). Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją produktu

lecniczego MAVENCLAD®, [redacted]
[redacted].

[redacted]
[redacted]
[redacted]

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

[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]

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

[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]

[Redacted text block]

Podsumowując omówione kryteria kwalifikacji do istniejącego oraz wnioskowanego programu lekowego, proponowane zapisy programu dla leku MAVENCLAD:

MAVENCLAD®
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego o dużej aktywności choroby

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Na tej podstawie, w celu oszacowania liczebności populacji docelowej, odpowiadającej nowemu wskazaniu refundacyjnemu dla kładrybiny w tabletkach, populację tę podzielono na następujące grupy pacjentów:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 2 przedstawia historyczną liczbę pacjentów leczonych w programie B.29 w latach 2016-2020 (z pominięciem alemtuzumabu, który do 2019 roku był objęty programem B.29, jednak z uwagi na odmienne wskazania kliniczne (populacja RES) nie jest zasadne łączenie go z lekami pierwszoliniowymi).

Dane pochodzą z załączników do publikowanych kwartalnie Uchwał Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia oraz z portalu Statystyki NFZ.

Tabela 2. Liczba pacjentów leczonych w programie lekowym B.29 (bez alemtuzumabu): dane historyczne za lata 2016-2020.

Lek	2016	2017	2018	2019	2020
Fumaran dimetylu	785	2 720	4 429	5 939	6 889
Octan glatirameru	2 113	2 347	2 346	2 237	2 138
Interferon beta-1a (Avonex)	2 356	2 098	1 766	1 551	1 377
Interferon beta-1a (Rebif)	1 230	1 216	1 196	1 114	1 059
Interferon beta-1b	4 277	3 932	3 380	3 013	2 689
Peginterferon beta-1a	101	319	416	417	385
Teryflunomid	-	75	613	1 138	1 456
SUMA *	10 862	12 707	14 146	15 409	15 993
SUMA – skorygowana o możliwość stosowania >1 leku w ciągu roku **	9 581	11 209	12 746	14 214	14 753

* suma liczby pacjentów otrzymujących poszczególne substancje czynne; ze względu na możliwość zmiany leku w programie B.29 (i w konsekwencji możliwość rozliczenia więcej niż jednej substancji czynnej w okresie roku), suma ta przeszacowuje liczbę unikalnych pacjentów otrzymujących leczenie w programie B.29 (tj. co najmniej 1 substancję czynną)

** liczba pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 lek z programu B.29; dla 2017-2019 roku obliczona w oparciu o iloraz liczby pacjentów w programie B.29 i sumy liczebności pacjentów otrzymujących poszczególne substancje czynne, zaczerpnięte ze statystyk NFZ; ze względu na brak statystyk NFZ dla lat 2016 i 2020 proporcję tę przyjęto jak dla sąsiednich lat (dla 2016 – jak w 2017 r. i dla 2020 r. – jak w 2019 r.)

Ze względu na obserwowany od początku realizacji programu lekowego, systematyczny wzrost ogólnej liczby leczonych w programie B.29, historyczne liczby leczonych ekstrapolowano na horyzont analizy ([REDACTED]). Prognozę liczby leczonych w pierwszej linii (program B.29 bez ALEM) wykonano przy założeniu logarytmicznego tempa wzrostu. Wybór logarytmicznej linii trendu dla programu B.29 jest uzasadniony bardzo dobrym dopasowaniem modelu regresji do danych historycznych ($R^2=98\%$) oraz faktem, że rynek leków pierwszej linii jest już refundowany od wielu lat i względnie ustabilizowany, w związku z czym racjonalne jest założenie coraz wolniejszego przyrostu liczby leczonych (któremu odpowiada krzywa logarytmiczna). Założenie to potwierdzają dane NFZ, według których liczba pacjentów z SM w Polsce utrzymuje się na stałym poziomie w ostatnich kilku latach (Jacyna 2018).

Prognozowane liczby dorosłych pacjentów leczonych rocznie w programie B.29 (w scenariuszu aktualnym) w dwuletnim horyzoncie analizy przedstawia Tabela 3.

Tabela 3. Prognozowana liczba dorosłych pacjentów leczonych w programie B.29 w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego (██████████).

Populacja	Rok 1 (██████████)	Rok 2 (██████████)
Liczba leczonych w programie B.29	15 769	16 181

Ponadto, na potrzeby oszacowania ██████████

██████████ (zob. Tabela 4, Tabela 5).

Tabela 4. Skumulowana (licząc od 2017 r.) liczba pacjentów leczonych w programie B.29; dane historyczne za lata 2017-2019.

Lek	2017	2017-2018	2017-2019
B.29 (z ALEM)	11 195	13 361	15 449
Alemtuzumab	10	45	66

Tabela 5. Liczba pacjentów nowo włączanych do programu lekowego B.29 (bez alemtuzumabu): oszacowanie na lata 2018-2019.

Lek	2018	2019	średnia	sposób kalkulacji
B.29 (z ALEM)	2 166	2 088	2 127	w 2018 r.: różnica skumulowanej liczby leczonych w 2017-2018 i liczby leczonych w 2017 r.
Alemtuzumab	35	21	28	w 2019 r.: różnica skumulowanej liczby leczonych w 2017-2019, liczby leczonych w 2017 r. i liczby nowo włączanych w 2018 r.
B.29 (bez ALEM)	2 131	2 067	2 099	(zob. Tabela 4) Różnica wartości w powyższych wierszach

Ze względu na brak danych umożliwiających kalkulację liczby nowych pacjentów w pozostałych latach oraz względnie zbliżone liczebności dla lat 2018 i 2019 (2,1 tys. pacjentów rocznie), w oszacowaniu liczebności populacji przyjęto liczbę nowo włączanych dorosłych pacjentów w wysokości 2 067 (średnia z lat 2018 i 2019, tj. 2 099, pomniejszona o udział pacjentów pediatrycznych – 1,5%) w każdym roku horyzontu analizy (zob. Tabela 6).

Tabela 6. Prognozowana liczba dorosłych pacjentów nowo włączanych do programu B.29 w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego ([REDACTED]).

Populacja	Rok 1 ([REDACTED])	Rok 2 ([REDACTED])
Liczba pacjentów nowo włączanych do programu B.29	2 067	2 067

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Powyższe odsetki oszacowano na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród specjalistów w dziedzinie neurologii (zob. Rozdział 15.7) oraz konsensusu ekspertów wypracowanego podczas *Advisory Board* – wirtualnego spotkania panelu ekspertów w dziedzinie neurologii zorganizowanego przez Wnioskodawcę m.in. w celu przedyskutowania wyników ankiety, rozstrzygnięcia ew. wątpliwości związanych z wypełnieniem i zrozumieniem ankiety oraz ustalenia wspólnego stanowiska ekspertów. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]).

Odsetki pacjentów odpowiadające poszczególnym subpopulacjom chorych uzgodnione w ramach konsensusu przedstawia Tabela 7.

Tabela 7. Odsetki pacjentów spełniających kryteria poszerzonego programu lekowego dla kładrybiny w tabletkach (konsensus ekspertów).

Parametr epidemiologiczny	Odsetek
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	

Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla kładrybiny w tabletkach w poszerzonych wskazaniach, wykonane na podstawie prognozowanej liczby pacjentów leczonych w programie B.29 (wszystkich - Tabela 3 i nowych - Tabela 5) oraz powyższych odsetków (zob. Tabela 7), zamieszczono w poniższej tabeli (zob. Tabela 8). Szczegółowe oszacowanie jest dostępne w załączonym arkuszu kalkulacyjnym BIA.

Tabela 8. Prognozowana liczebność populacji docelowej dla kładrybiny w tabletkach.

Populacja	Rok 1 (██████████)	Rok 2 (██████████)
NOWA POPULACJA (1)	████	████
NOWA POPULACJA (2a)	████	████
NOWA POPULACJA (2b)	████	████
Populacja docelowa- łącznie	████	████

Prognozowana liczebność populacji docelowej, ██████████

7.3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Populację obejmującą wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana zdefiniowano zgodnie ze wskazaniami do stosowania zapisanymi w charakterystyce produktu leczniczego MAVENCLAD®:

MAVENCLAD® jest wskazany do stosowania u dorosłych chorych, w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności, potwierdzonej objawami klinicznymi lub wynikami diagnostyki obrazowej (MRI) (ChPL MAVENCLAD®).

[Redacted text block containing multiple paragraphs and a bulleted list, all obscured by black bars.]

liczba dorosłych pacjentów leczonych rocznie w B.46 wyniesie 1 773 osób w pierwszym roku i 1 828 osób w drugim roku po wprowadzeniu wnioskowanego programu.

Tabela 9 przedstawia oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego MAVENCLAD® (kladrybina w tabletkach) zgodnie z zapisami ChPL MAVENCLAD® i zgodne z całkowitą populacją wnioskowanego programu lekowego.

Tabela 9. Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których produkt leczniczy MAVENCLAD® (kladrybina w tabletkach) może być zastosowany.

Populacja	Rok 1 ()	Rok 2 ()	Komentarz / źródło danych
Liczba chorych na RRMS o dużej aktywności, aktualnie nie leczona w programie B.46 (wnioskowane nowe wskazania refundacyjne)			Zob. oszacowanie populacji docelowej (Rozdział 7.1, Tabela 8)
Liczba chorych aktualnie objętych programem B.46 (aktualne wskazania refundacyjne)	1 773	1 828	Prognoza na podstawie danych NFZ
Liczba chorych na RRMS o dużej aktywności-łącznie			Suma powyższych

*

W oparciu o przedstawione założenia szacuje się, że zgodnie z przyjętą definicją HDA, produkt leczniczy MAVENCLAD® może zostać zastosowany u .

7.4 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Zgodnie z najbardziej aktualnymi danymi NFZ przedstawionymi w załączniku do Uchwały Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 r. (UR 5/2021/IV), liczba pacjentów otrzymujących kladrybinę w tabletkach w ramach programu lekowego w 2020 r. (tj. liczba świadczeniobiorców, u których rozliczono produkt CLADRIBINUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG (kod produktu 5.08.09.0000171) w zakresie „Leki w programie lekowym - leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego”) wyniosła 92.

7.5 Zestawienie oszacowań dotyczących liczebności populacji

Poniżej przedstawiono zestawienie oszacowań dotyczących liczebności populacji.

Tabela 10. Zestawienie oszacowań dotyczących populacji docelowej.

Definicja populacji	Liczebność populacji
Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	92 pacjentów (stan na 2020 r.)
Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	████████████████████
Liczebność populacji docelowej (nowe wnioskowane wskazania)	████████████████████

7.6 Prognoza udziałów rynkowych ocenianej technologii i technologii opcjonalnych w porównywanych scenariuszach

Liczby pacjentów leczonych w programie lekowym uwzględnione w oszacowaniu liczebności populacji docelowej (zob. Rozdział 7.1) obejmują wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę substancji czynnych stosowanych w programie lekowym w okresie danego roku rozliczeniowego, tj. zarówno nowych pacjentów, jak i kontynuujących leczenie z roku poprzedniego. Należy ponadto zauważyć, że z uwagi na możliwość zmiany terapii na inny lek w programie, ten sam pacjent mógł otrzymywać niepełnoroczne terapie kilkoma substancjami czynnymi w ciągu roku. W konsekwencji, liczby leczonych raportowane przez NFZ nie odzwierciedlają liczby pełnych rocznych pacjentoterapii, przez co użycie ich w modelu w powiązaniu z rocznymi kosztami prowadziłyby do istotnego przeszacowania wydatków płatnika na program lekowy. W związku z powyższym w analizie podstawowej do oszacowania wydatków płatnika publicznego w porównywanych scenariuszach wykorzystano dane o zużyciu substancji czynnych stosowanych w programach leczenia stwardnienia rozsianego, raportowane w załącznikach do Uchwał Rady NFZ równoległe z liczbami pacjentów. Na podstawie liczby zrefundowanych jednostek (mg lub – w przypadku interferonów – mcg) substancji czynnych stosowanych w ramach programu B.29 oraz przyjętego w analizie średniego zużycia leków podczas rocznej terapii jednego pacjenta (szczegóły w Rozdziale 8.2), oszacowano liczbę rocznych pacjentoterapii każdym z leków oraz względne udziały poszczególnych substancji czynnych w programie B.29.

Analogicznie jak w Rozdziale 7.1, prognozę liczby rocznych terapii w programie B.29 wykonano w oparciu o historyczne dane z 2016-2020 roku, przy założeniu logarytmicznego tempa wzrostu. Oszacowane w ten sposób liczby pełnorocznych terapii są niższe średnio o ok. 15% od odpowiadających im liczb unikalnych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku w programie.

Tabela 11. Liczba pacjentów leczonych w programie lekowym B.29 (bez alemtuzumabu): dane historyczne za lata 2016-2020.

Lek	2016	2017	2018	2019	2020
Liczba pełnorocznych pacjentoterapii w B.29	8 386	9 095	10 417	11 980	12 208
Liczba unikalnych pacjentów z ≥1 dawką leczenia w B.29	9 581	11 209	12 746	14 214	14 753

Zbliżoną różnicą pomiędzy liczbą pełnorocznych terapii a liczbą unikalnych leczonych pacjentów (ok. 18%) uzyskano dla prognoz w horyzoncie analizy.

Prognozy wydatków płatnika w porównywanych scenariuszach przedstawiono dla łącznej populacji programu B.29.

7.6.1 Scenariusz aktualny

Tabela 12 przedstawia udział poszczególnych substancji w liczbie rocznych pacjentoterapii I linii leczenia w programie lekowym B.29, oszacowany na podstawie danych z DGL NFZ za 2020 rok.

Tabela 12. Udział w liczbie pacjentów leczonych w ramach programu B.29 (IFNB, GA, FUM, PEG, TER) według danych NFZ w 2020 r.

Substancja czynna	Liczba pacjentów (roczne terapie) w 2020 r.	Udział w liczbie leczonych pacjentów w 2020 r.
Fumaran dimetylu	5 244	43,0%
Octan glatirameru	1 644	13,5%
Interferon beta-1a	1 844	15,1%
Interferon beta-1b	2 120	17,4%
Peginterferon beta-1a	280	2,3%
Teryflunomid	1 075	8,8%
Łącznie (B.29)	12 208	100%

Ze względu na fakt, że wszystkie obecnie refundowane substancje czynne w programie B.29 są dostępne od wielu lat (jedynie teryflunomid został objęty refundacją stosunkowo niedawno, w 2017 roku), a w 2020 roku nie zaobserwowano znaczących zmian w strukturze udziałów poszczególnych leków względem poprzedniego roku, w analizie podstawowej przyjęto, że udziały każdej z substancji czynnych (interferonów, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu i teryflunomidu) nie zmienią się (względem stanu z 2020 roku) w horyzoncie analizy.

Prognozę udziałów poszczególnych terapii I linii, w odsetkach oraz liczbie leczonych, przedstawia Tabela 13.

Tabela 13. Udział w odsetku i liczbie pacjentów leczonych w ramach I linii leczenia (IFNB, GA, FUM, PEG, TER); scenariusz aktualny.

Substancja czynna	Udziały w liczbie leczonych		Liczba rocznych terapii	
	Rok 1 ()	Rok 2 ()	Rok 1 ()	Rok 2 ()
Fumaran dimetylu	43,0%	43,0%	5 549	5 685
Octan glatirameru	13,5%	13,5%	1 740	1 782
Interferon beta-1a	15,1%	15,1%	1 952	2 000
Interferon beta-1b	17,4%	17,4%	2 243	2 298
Peginterferon beta-1a	2,3%	2,3%	296	304
Teryflunomid	8,8%	8,8%	1 137	1 165
Razem	100%	100%	12 918	13 234

Prognozę całkowitych wydatków na refundację leków w programie B.29 wyznaczono jako sumę iloczynów liczby rocznych terapii oraz kosztów rocznych (zob. Rozdział 8.2) poszczególnych substancji czynnych.

7.6.2 Scenariusz nowy

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego *MAVENCLAD*[®] w dodatkowych wskazaniach spowoduje zmiany udziałów leków stosowanych w pierwszej linii leczenia (fumaran dimetylu, octan glatirameru, interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a oraz teryflunomid), wskutek przejęcia części udziałów przez kładrybinę w tabletkach.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] ustalono na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród specjalistów w dziedzinie neurologii (zob. Rozdział oraz konsensusu ekspertów wypracowanego podczas *Advisory Board*, wirtualnego spotkania panelu ekspertów w dziedzinie neurologii zorganizowanego przez Wnioskodawcę. [REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 14. Prognozowana liczba pacjentów włączanych na leczenie kladrybiną w tabletkach – nowa populacja (konsensus ekspertów).

Parametr epidemiologiczny	Rok 1	Rok 2
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 15. Prognozowana liczba pacjentów włączanych na leczenie kładrybiną w tabletkach w wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym.

Wariant analizy	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie kładrybiną		Udział w populacji docelowej	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
Podstawowy	■	■	■	■
Minimalny	■	■	■	■
Maksymalny	■	■	■	■

Przedstawione powyżej liczby leczonych kładrybiną w tabletkach uwzględniają pacjentów rozpoczynających leczenie produktem MAVENCLAD® w danym roku. W obliczeniach wpływu na budżet założono, że pacjenci rozpoczynający leczenie kładrybiną otrzymają pełny dwuletni cykl leczenia (o ile drugi cykl mieści się w horyzoncie analizy), tj. konserwatywnie nie uwzględniano prawdopodobieństwa zakończenia leczenia po pierwszym roku (w badaniu CLARITY odsetek ten wynosił <5%; AE MAVENCLAD 2021); w konsekwencji, łączna liczba pacjentów aktywnie leczonych w drugim roku analizy stanowi sumę liczby pacjentów nowo włączanych w pierwszym i drugim roku. Ze względu na krótki horyzont analizy (2 lata), prognozowany przepływ liczby leczonych kładrybiną w tabletkach nie obejmuje pacjentów wyłącznie obserwowanych po zakończeniu terapii (3-4 rok po rozpoczęciu leczenia). W modelu nie było konieczne uwzględnianie śmiertelności, gdyż jednostkę obliczeniową populacji analizy stanowiły pełne roczne terapie.

Strukturę leczonych kładrybiną w tabletkach z rozróżnieniem na pacjentów, którym podawany jest lek (rok 1. i 2. od rozpoczęcia terapii) w horyzoncie dwuletnim, przedstawia Tabela 16.

Tabela 16. Liczba pacjentów poddana terapii kładrybiną w tabletkach z rozróżnieniem na pacjentów, którym podawany jest lek (rok 1. i 2. od rozpoczęcia terapii) i pacjentów obserwowanych, bez aktywnego leczenia (rok 3. i 4. od rozpoczęcia terapii); scenariusz nowy.

	1. rok horyzontu	2. rok horyzontu
Pacjenci rozpoczynający leczenie CLA w 1. roku	■	■
Pacjenci rozpoczynający leczenie CLA w 2. roku	■	■
Łącznie: leczeni 1. lub 2. rok terapii	■	■

Zgodnie z założeniami wariantu podstawowego prognozuje się, że w ramach programu lekowego leczenia kladrybiną w tabletkach:

[Redacted text block]

Tabela 17. Udział w odsetku i liczbie pacjentów [Redacted]; scenariusz nowy (wariant podstawowy).

Substancja czynna	Udziały w liczbie leczonych		Liczba rocznych terapii	
	Rok 1 ([Redacted])	Rok 2 ([Redacted])	Rok 1 ([Redacted])	Rok 2 ([Redacted])
Fumaran dimetylu	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Octan glatirameru	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Interferon beta-1a	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Interferon beta-1b	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Peginterferon beta-1a	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Teryflunomid	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Kladrybina w tabletkach	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Razem	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Prognozę całkowitych wydatków na refundację leków w scenariuszu nowym wyznaczono jako sumę iloczynów liczby rocznych terapii oraz kosztów rocznych (zob. Rozdział 8.2) poszczególnych substancji czynnych.

Strukturę leczenia w scenariuszu nowym dla wariantów skrajnych – minimalnego i maksymalnego – przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 15.6; Tabela 48 i Tabela 49).

8 Analiza kosztów

W analizie uwzględniono następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych:

- koszty leków;
- koszty podania lub wydania leków;
- koszty premedykacji towarzyszącej podaniu leków;
- koszty monitorowania leczenia w ramach programów lekowych;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych
- koszty rzutów choroby.

Uwzględnienie kosztów związanych ze skutecznością leczenia (koszty leczenia rzutów choroby) jest uzasadnione wyższą skutecznością kładrybiny w tabletkach względem leków pierwszej linii, m.in. w ocenie rocznego wskaźnika rzutów, wykazaną w analizie klinicznej kładrybiny w tabletkach (AKL MAVENCLAD® 2021).

W zakresie oceny bezpieczeństwa, analiza kliniczna objęła przede wszystkim zagregowane punkty końcowe (np. ciężkie działania niepożądane ogółem, zakażenia ogółem, zdarzenia sercowo-naczyniowe) (AKL MAVENCLAD® 2021). Jednocześnie badania kliniczne dla poszczególnych leków mogą wskazywać na nieznaczne różnice w prawdopodobieństwie wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych (NICE 2017). Wobec powyższego w niniejszej analizie koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględniono w ramach analizy wrażliwości.

8.1 Koszt jednostkowy leku MAVENCLAD® (kładrybina w tabletkach), w przeliczeniu na roczną terapię

Zgodnie z wnioskowanymi warunkami refundacji produktu leczniczego MAVENCLAD® kwota refundacji za 1 tabletkę o dawce 10 mg wyniosłaby:

- w wariantcie bez RSS – ██████████;
- w wariantcie z RSS – ██████████.

Produkt leczniczy MAVENCLAD® należy podać w ramach 2 cykli leczenia. Każdy cykl składa się z 2 tygodni leczenia, jednego na początku pierwszego miesiąca i jednego na początku drugiego miesiąca danego roku leczenia. Każdy tydzień leczenia trwa 4 lub 5 dni, podczas których pacjent otrzymuje 10 mg lub 20 mg (jedną lub dwie tabletki) w pojedynczej dawce dobowej, w zależności od masy ciała. Szczegółowe

obejmują liczby zrefundowanych opakowań, co uniemożliwia kalkulację średnich cen jednostkowych; DGL 28/06/2019), jak również dane z najnowszych przetargów na dostawy leków do programów lekowych wskazują, że efektywne ceny technologii opcjonalnych (interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, fumaran dimetylu, octan glatirameru, teryflunomid.) są niższe o 26-57% od maksymalnych cen urzędowych. W analizie podstawowej, ceny jednostkowe komparatorów obliczono na podstawie przetargów na dostawy leków z ostatnich 12 miesięcy (07.2020-06.2021), pochodzących z bazy cen leków MEDI.price dostępnej w serwisie GET MEDI (dane otrzymane od Wnioskodawcy). Szczegółowe statystyki zbiorcze z przetargów dla poszczególnych substancji przedstawiono w Załączniku 15.4 (Tabela 46). W analizie wrażliwości, koszty jednostkowe komparatorów przyjęto na poziomie aktualnych cen urzędowych, zgodnie z limitami finansowania poszczególnych produktów leczniczych w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia (MZ 20/08/2021). W poniższej tabeli przedstawiono koszty jednostkowe obliczone w obu wariantach.

Tabela 19. Koszty jednostkowe komparatorów.

Substancja czynna	Jednostka substancji czynnej	Cena za jednostkę analiza podstawowa (z przetargów)	Cena za jednostkę AW (wg MZ 20/08/2021; urzędowa)
fumaran dimetylu	1 mg	██████	0,32 zł
octan glatirameru	1 mg	██████	4,37 zł
interferon beta-1a (produkt leczniczy Avonex)	1 mcg	██████	25,63 zł
interferon beta-1a (produkt leczniczy Rebif) ¹	1 mcg	██████	7,67 zł
interferon beta-1b	1 zestaw (a 250 mcg)	██████	187,19 zł
peginterferon beta-1a	1 mcg	██████	12,92 zł
teryflunomid	1 mg	██████	8,01 zł

Poniżej (

Tabela 20) przedstawiono podstawowe oszacowanie rocznej kwoty refundacji za technologie opcjonalne refundowane w ramach programu lekowego B.29, w przeliczeniu na jednego pacjenta. Dawkowanie przyjęto w oparciu o charakterystyki produktów leczniczych oraz opisy programów lekowych w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Tabela 20. Oszacowanie rocznej kwoty refundacji za leki refundowane [REDAKTOWANE], w przeliczeniu na jednego pacjenta (analiza podstawowa).

Substancja	Jednostka	Kwota refundacji za jednostkę	Dawkowanie	Roczna kwota refundacji
fumaran dimetylu	mg	[REDAKTOWANE]	Pierwsze 7 dni terapii: 120 mg (1 kaps.) /dzień Po 7. dniu: 240 mg (2 kaps.) /dzień (ChPL Tecfidera)	[REDAKTOWANE]
octan glatirameru	mg	[REDAKTOWANE]	Dawka: 20 mg/dobę (ChPL Copaxone 20 mg) Dawka 40 mg: 3 × 40 mg / tydzień (ChPL Copaxone 40 mg) *	[REDAKTOWANE]
interferon beta-1a (produkt leczniczy Avonex) ¹	mcg	[REDAKTOWANE]	30 mcg / tydzień (ChPL Avonex)	[REDAKTOWANE]
interferon beta-1a (produkt leczniczy Rebif) ¹	mcg	[REDAKTOWANE]	3 × 44 mcg /tydzień (ChPL Rebif)	[REDAKTOWANE]
interferon beta-1b	zestaw a 250 mcg	[REDAKTOWANE]	1 zest. 250 mcg / 2 dni (ChPL Betaferon)	[REDAKTOWANE]
peginterferon beta-1a	mcg	[REDAKTOWANE]	125 mcg / 2 tygodnie (ChPL Plegridy)	[REDAKTOWANE]
teryflunomid	mg	[REDAKTOWANE]	14 mg / dobę (ChPL Aubagio)	[REDAKTOWANE]

* udział schematu 20 mg/dobę (2%) i 3 × 40 mg/tydzień (98%) ustalono w oparciu o liczbę sprzedanych opakowań poszczególnych produktów leczniczych zawierających octan glatirameru

Roczne kwoty refundacji leków stosowanych w programie lekowym B.29, stanowiących technologie opcjonalne względem kladrybiny w tabletkach w rozważanym wskazaniu, w przeliczeniu na jednego pacjenta, wynoszą:

- fumaran dimetylu: [REDAKTOWANE];
- interferon beta-1a (Rebif 44 / Avonex): [REDAKTOWANE] (średnia ważona udziałami poszczególnych leków);
- interferon beta-1b: [REDAKTOWANE];
- octan glatirameru: [REDAKTOWANE];
- peginterferon beta-1a: [REDAKTOWANE];
- teryflunomid: [REDAKTOWANE].

8.3 Koszt jednostkowy diagnostyki w ramach programów lekowych leczenia stwardnienia rozsianego

Koszt jednostkowy badań diagnostycznych w ramach programów lekowych B.29 i B.46 przyjęto w oparciu o Katalog ryczaftów za diagnostykę w programach lekowych (NFZ 136/2021).

Tabela 21. Koszt roczny badań diagnostycznych w ramach programów lekowych B.29 i B.46, w przeliczeniu na jednego pacjenta.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny	Uwagi
5.08.08.0000036	Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego	1 671,00 zł	Rozliczane proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia pacjenta w programie:
5.08.08.0000053	Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego	1 671,00 zł	- rozliczane jednorazowo raz w roku proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia pacjenta w programie lub - rozliczane w częściach wykonanych nie więcej niż do kwoty określonej (suma części ryczałtu wykazywanych w ciągu roku daje nie więcej niż 1).

Tabela sporządzona w oparciu o Katalog ryczaftów za diagnostykę w programach lekowych (NFZ 136/2021).

Pomimo różnic w częstotliwości oraz liczbie poszczególnych świadczeń związanych z kwalifikacją do leczenia oraz monitorowaniem terapii poszczególnymi lekami, ryczałty roczne w ramach programów lekowych B.29 i B. 46 są sobie równe (NFZ 136/2021).

Roczny koszt ryczałtu za diagnostykę przedstawia Tabela 22.

Tabela 22. Koszt roczny diagnostyki w programie, w przeliczeniu na jednego pacjenta.

leczenie	Składowa kosztów	Koszt roczny	Źródło
Kładrybina w tabletkach	Diagnostyka i monitorowanie leczenia w programie	1 671,00 zł	Świadczenie „5.08.08.0000036. Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego”; zał. 2 do NFZ 136/2021
Technologie opcjonalne		1 671,00 zł	Świadczenie „5.08.08.0000036. Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego”; zał. 2 do NFZ 136/2021

Różnice w częstotliwości oraz liczbie świadczeń związanych z kwalifikacją do leczenia oraz monitorowaniem terapii poszczególnymi lekami nie przekładają się na koszt z perspektywy płatnika publicznego.

Jednak należy zauważyć, że mniejsza liczba świadczeń stanowić może wymierną korzyść polegającą na zmniejszeniu wymaganego czasu pracy personelu medycznego w przeliczeniu na jednego pacjenta, co może przyczynić się znacząco do poprawy jakości opieki nad chorymi na stwardnienie rozsiane.

8.4 Koszt świadczeń związanych z realizacją programu

Produkt leczniczy *MAVENCLAD*[®] w tabletkach przyjmowany jest doustnie. Pacjenci stosują lek przez dwa cykle – w pierwszym roku i drugi w drugim roku terapii; każdy cykl składa się z około dwóch tygodni terapii, jednego na początku pierwszego miesiąca leczenia i jednego na początku drugiego miesiąca. Każdy tydzień leczenia trwa 4 lub 5 dni. Zgodnie z programem lekowym, monitorowanie leczenia kładrybiną odbywa się co 3 miesiące, kiedy następuje ocena neurologiczna pacjenta w skali EDSS (przez pierwsze 2 lata).

[REDACTED]

[REDACTED] Roczny koszt wizyt związanych z wydaniem produktu *MAVENCLAD*[®] oraz monitorowaniem leczenia wynosi zatem [REDACTED] 1 081,60 zł.

Pozostałe DMD [REDACTED] są stosowane doustnie (fumaran dimetylu, teryflunomid) lub w formie podskórnej (octan glatirameru, interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a). Tryb podania lub wydania leku (wizyta ambulatoryjna) przyjęto w oparciu o wcześniejsze analizy ekonomiczne oraz analizy wpływu na budżet dotyczące leków finansowanych aktualnie w programie lekowym B.29. Wycenę jednostkową wizyty zaczerpnięto z Katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe (zał. 1k do *NFZ 136/2021*). Jednocześnie, monitorowanie leczenia – wykonanie opisanych w programie badań laboratoryjnych następuje co 6 miesięcy (w początkowych miesiącach leczenia co 3 miesiące), a ocena EDSS następuje co 3 miesiące. Wszystkie wymienione

świadczenia: wydawanie leku, wykonywanie badań diagnostycznych, ocena stanu neurologicznego odbywają się podczas tej samej co trzymiesięcznej wizyty.

W związku z tym dla terapii aktualnie refundowanych w programie B.29 jako zasadne przyjęto rozliczenie świadczenia „5.08.07.0000026 przyjęcie pacjenta raz na 3 miesiące w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (o wycenie 324,48 zł) co 3 miesiące.

Poniżej (

Tabela 23) przedstawiono oszacowanie rocznego kosztu świadczeń związanych realizacją programu lekowego B.29.

Tabela 23. Oszacowanie rocznego kosztu świadczeń związanych z realizacją programu, w przeliczeniu na jednego pacjenta.

Substancja	Założenie dotyczące trybu podania lub wydania leku	Nazwa i kod świadczenia	Koszt jednostkowy świadczenia	Liczba świadczeń / rok	Roczny koszt podania
fumaran dimetylu	Lek w postaci kapsułek, przyjmowany doustnie. Przyjęto, że pacjent przyjmuje lek samodzielnie (<i>Tecfidera AWA 2014, Tysabri BIA 2016</i>)	przyjęcie pacjenta raz na 3 miesiące w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000026)	324,48 zł	4 wizyty	1 297,92 zł
octan glatirameru				4 wizyty	1 297,92 zł
interferon beta-1a	Leki stosowane we wstrzyknięciach podskórnych; przyjęto, że pacjent przyjmuje leki samodzielnie (<i>Tecfidera AWA 2014, Tysabri BIA 2016</i>)	przyjęcie pacjenta raz na 3 miesiące w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000026)	324,48 zł	4 wizyty	1 297,92 zł
interferon beta-1b				4 wizyty	1 297,92 zł
peginterferon beta-1a				4 wizyty	1 297,92 zł
teryflunomid	Lek w tabletkach, przyjmowany doustnie. Przyjęto, że pacjent przyjmuje lek samodzielnie (analogicznie jak fumaran dimetylu)	przyjęcie pacjenta raz na 3 miesiące w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000026)	324,48 zł	4 wizyty	1 297,92 zł
kladrybina w tabletkach	Lek w tabletkach, przyjmowany doustnie. Przyjęto, że pacjentowi jednorazowo wydawana jest liczba tabletek na najbliższy miesiąc terapii	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	1 081,60 zł

W analizie nie uwzględniano kosztów premedykacji wymaganej w przypadku stosowania terapii interferonem beta-1a (zalecane podanie przeciwgorączkowego leku przeciwbólowego przed wykonaniem wstrzyknięcia produktu Rebif i dodatkowo 24 godziny po każdym wstrzyknięciu w celu zmniejszenia objawów grypopodobnych związanych z podaniem leku; *ChPL Rebif*). Generalnie, przeciwgorączkowy lek przeciwbólowy nie jest znaczącym wydatkiem i jest dostępny bez recepty (tj. nie generuje kosztów dla płatnika publicznego), w związku z czym kosztu tego nie uwzględniono w niniejszej analizie.

8.5 Koszt leczenia rzutów choroby

Jednostkowy koszt leczenia rzutu choroby oszacowano na podstawie badania *Selmaj 2017* (2 060,84 zł z perspektywy płatnika publicznego; szczegóły w *AE MAVENCLAD 2021*).

Roczną liczbę rzutów choroby dla poszczególnych DMD wyznaczono w oparciu o założenia modelu kosztów-użyteczności, przyjmując roczną częstość rzutów bez leczenia (placebo/BSC) na poziomie 0,46 (częstość dla placebo w populacji HDA w modelu dla placebo/BSC; *AE MAVENCLAD® 2021*) oraz wykorzystując wartości ryzyka względnego (RR) wystąpienia rzutu dla poszczególnych DMD vs placebo/BSC, oszacowane w metaanalizie sieciowej. Roczną liczbę rzutów dla DMD obliczano następnie jako iloczyn liczby rzutów dla placebo/BSC i RR vs placebo. Przyjęte ryzyka względne i obliczone roczne liczby i koszty leczenia rzutów przedstawia Tabela 24.

Tabela 24. Liczba rzutów choroby dla poszczególnych DMD.

Lek (vs. placebo)	RR (DMD vs placebo)	Roczna liczba rzutów	Roczny koszt leczenia rzutów
Kładrybina w tabletkach	0,331	0,15	313,78 zł
Fumaran dimetylu	0,532	0,24	504,33 zł
IFNβ-1a	Rebif 44mcg: 0,720 Avonex: 0,712	0,33 **	678,76 zł
IFNβ-1b	0,712 ***	0,33	674,97 zł
Octan glatirameru	0,724	0,33	686,34 zł
Peginterferonβ-1a	0,712 ***	0,33	674,97 zł
Teryflunomid	0,550	0,25	521,39 zł

* przyjęto jak dla kładrybiny

** obliczono jako średnią z RR dla produktów Rebif 44 mcg i Avonex

*** przyjęto jak dla IFNβ-1a (Avonex)

8.6 Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (AW)

Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz koszty jednostkowe zaczerpnięto z modelu kosztów-użyteczności kładrybiny w tabletkach (*AE MAVENCLAD® 2021*). Tabela 25 przedstawia

oszacowanie kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych (uwzględnionych w analizie wrażliwości). Szczegółowe oszacowanie zamieszczono w załączniku 8.6.

Tabela 25. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.

Składowa kosztu	CLA	Fumaran dimetylu	GA	IFNβ-1a (Rebif 44)	IFNβ-1a (Avonex)	IFNβ-1b	Peginterferon β-1a	Teryflunomid
Koszty leczenia AE	754,06 zł	464,85 zł	526,90 zł	643,90 zł	664,49 zł	515,10 zł	826,21 zł	754,06 zł

9 Zestawienie tabelaryczne parametrów modelu

Poniżej przedstawiono zestawienie parametrów modelu, na podstawie, których dokonano oszacowań wpływu na budżet płatnika refundacji produktu *MAVENCLAD*[®]. Szczegółowe oszacowania zamieszczono we wcześniejszych rozdziałach analizy.

Tabela 26. Zestawienie parametrów analizy wpływu na budżet.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku (nowe wnioskowane wskazania refundacyjne)	[REDAKTED]	Kryteria włączenia do terapii na podst. <i>PL MAVENCLAD 2021</i> Odsetki pacjentów w rozważanym stanie klinicznym na podst. badania ankietowego (zob. Rozdział 15.7) Prognoza rynku DMD w programie B.29 na podst. danych z komunikatów DGL NFZ Szczegóły w Rozdziale 7.1
Liczba pacjentów leczonych kładrybiną w programie lekowym (pacjenci rozpoczynający leczenie w danym roku)	[REDAKTED]	Prognozy przyszłych udziałów rynkowych kładrybiny w tabletkach oparto na danych od ekspertów klinicznych (Rozdział 15.7.4) Szczegóły w Rozdziale 7.6
Liczba pacjentów leczonych kładrybiną w programie lekowym (pacjenci aktywnie leczeni w danym roku – 1+2 rok leczenia)	[REDAKTED]	Szczegóły w Rozdziale 7.6
Struktura rynku w scenariuszu aktualnym	Tabela 13	Prognoza rynku DMD w programie B.29 na podst. danych z komunikatów DGL NFZ Szczegóły w Rozdziale 7.6
Struktura rynku w scenariuszu nowym	Tabela 17	Prognoza rynku DMD w programie B.29 na podst. danych z komunikatów DGL NFZ Prognozy przyszłych udziałów rynkowych kładrybiny w tabletkach oparto na danych od ekspertów klinicznych (Rozdział 15.7.4) Szczegóły w Rozdziale 7.6
Roczne koszty leków	Kładrybina w tabletkach (z RSS)	[REDAKTED]

10 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń

Tabela 27 przedstawia wyniki oszacowania aktualnych rocznych wydatków płatnika ponoszonych na leczenie chorych na stwardnienie rozsiane w ramach programów lekowych, w oparciu o dane NFZ za ostatni pełny rok kalendarzowy (2020 r.). Dane dotyczące wartości refundacji leków zaczerpnięto z komunikatu DGL dotyczącej wielkości kwoty refundacji leków za okres styczeń-grudzień 2020 r. (DGL 14/06/2021). Wydatki na świadczenia nielekowe realizowane w programach (wizyty ambulatoryjne, hospitalizacje, ryczałt za diagnostykę) obliczono na podstawie liczb zrealizowanych świadczeń przedstawionych w załączniku do sprawozdania z działalności NFZ za 2020 r. (UR 5/2021/IV) oraz wycen jednostkowych świadczeń (zał. 1k do NFZ 136/2021).

Tabela 27. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ponoszonych na leczenie chorych na stwardnienie rozsiane.

Kategorie kosztów	Aktualny roczny koszt płatnika publicznego	Komentarz /źródło danych
Program lekowy B.29		
Leki	304 240 128 zł	Koszt zaczerpnięty z danych NFZ (komunikat DGL za 01-12.2020)
Świadczenia związane z podaniem lub wydaniem oraz diagnostyką w programie lekowym leczenia stwardnienia rozsianego	30 580 904 zł	Oszacowanie własne w oparciu o dane NFZ o liczbie świadczeń rozliczonych w 2020 r., i kosztach jednostkowych w 2020 r. (szczegółowe oszacowanie dostępne w arkuszu kalkulacyjnym)
Łącznie	334 821 031 zł	Suma kosztów leków oraz świadczeń
Program lekowy B.46		
Leki	93 511 774 zł	Koszt zaczerpnięty z danych NFZ (komunikat DGL za 01-12.2020)
W tym MAVENCLAD	8 034 270 zł	Koszt zaczerpnięty z danych NFZ (komunikat DGL za 01-12.2020)
Świadczenia związane z podaniem lub wydaniem oraz diagnostyką w programie lekowym leczenia stwardnienia rozsianego	4 725 012 zł	Oszacowanie własne w oparciu o dane NFZ o liczbie świadczeń rozliczonych w 2020 r., i kosztach jednostkowych w 2020 r.
Łącznie	98 236 785 zł	Suma kosztów leków oraz świadczeń
[Redacted Section]		
Leki	[Redacted]	[Redacted]
Świadczenia związane z podaniem lub wydaniem oraz diagnostyką w programie lekowym leczenia stwardnienia rozsianego	[Redacted]	[Redacted]
Łącznie	[Redacted]	[Redacted]

Szacuje się, że aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń wynoszą 335 mln zł w całkowitej populacji chorych z RRMS objętych programem B.29 [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]. Aktualne wydatki na *MAVENCLAD*[®] w ramach programu B.46 wynoszą 8,0 mln rocznie (dane za 2020 r.).

11 Wyniki analizy wpływu na budżet

11.1 Wariant podstawowy

11.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Wydatki płatnika publicznego dla scenariuszy: aktualnego i nowego przedstawiono w łącznej populacji pacjentów leczonych [REDACTED]

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

Tabela 28 przedstawia wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie z RSS dla produktu leczniczego *MAVENCLAD*[®].

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy z RSS dla produktu leczniczego *MAVENCLAD*[®].

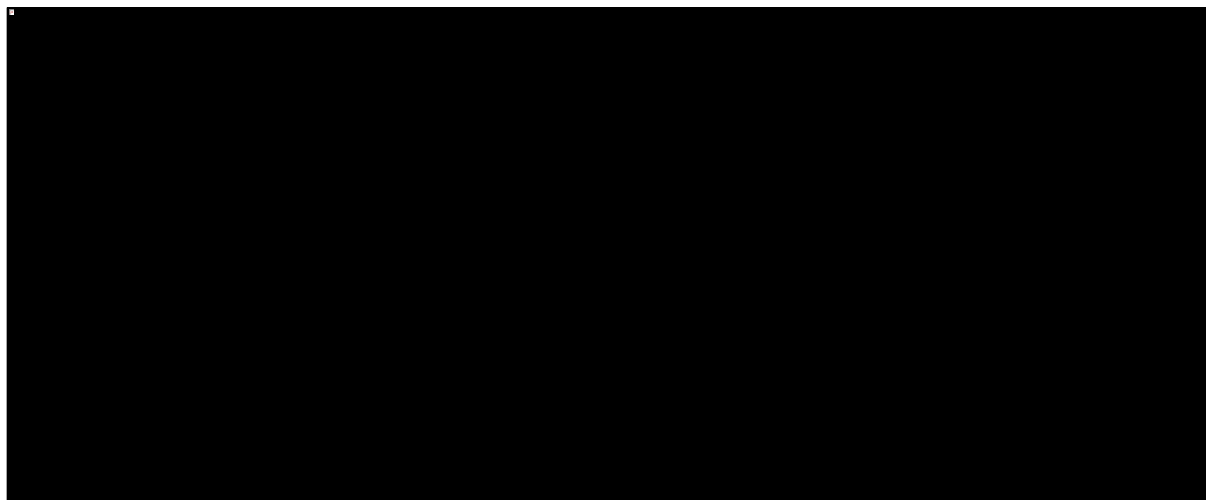
Rok	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Różnica (scenariusz nowy - scenariusz aktualny)
Całkowite wydatki w [REDACTED]			
1. rok	[REDACTED]	350 480 900	[REDACTED]
2. rok	[REDACTED]	359 068 800	[REDACTED]
Wartość refundacji produktu <i>MAVENCLAD</i>[®]			
1. rok	[REDACTED]	0	[REDACTED]
2. rok	[REDACTED]	0	[REDACTED]

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu *MAVENCLAD*[®] w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do scenariusza aktualnego o kolejno [REDACTED] w pierwszych dwóch latach realizacji programu ([REDACTED]).

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego *MAVENCLAD*[®] w rozszerzonych wskazaniach, wynosi kolejno [REDACTED] w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu aktualnym.

Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.

Wykres 1. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy z RSS.



Szczegółową strukturę wydatków płatnika w wariantcie z RSS, z wyszczególnieniem kosztów poszczególnych substancji czynnych, przedstawia Tabela 29. Kategoria „Pozostałe koszty” zawiera koszty podania/wydania leku, monitorowania i leczenia rzutów choroby.

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy z RSS dla produktu leczniczego MAVENCLAD® - wyniki szczegółowe.

Kategorie kosztów	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Różnica (scenariusz nowy - scenariusz aktualny)	% (zmiana w stosunku do kosztu ze scenariusza aktualnego)
1. rok				
RAZEM		350 480 900		
MAVENCLAD®		0		
w tym RSS		0		
Fumaran dimetylu		142 181 719		
Octan glatirameru		20 610 257		
Interferon beta-1a		51 027 467		
Interferon beta-1b		56 479 715		
Peginterferon beta-1a		7 496 888		
Teryflunomid		26 708 274		
Pozostałe koszty		45 976 564		
2. rok				
RAZEM		359 068 800		
MAVENCLAD®		0		
w tym RSS		0		
Fumaran dimetylu		145 665 618		

MAVENCLAD®
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Kategorie kosztów	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Różnica (scenariusz nowy - scenariusz aktualny)	% (zmiana w stosunku do kosztu ze scenariusza aktualnego)
Octan glatirameru	████████	21 115 273	████████	████████
Interferon beta-1a	████████	52 277 801	████████	████████
Interferon beta-1b	████████	57 863 645	████████	████████
Peginterferon beta-1a	████████	7 680 585	████████	████████
Teryflunomid	████████	27 362 710	████████	████████
Pozostałe koszty	████████	47 103 134	████████	████████

11.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Tabela 30 przedstawia wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie bez RSS dla produktu leczniczego MAVENCLAD®.

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy bez RSS dla produktu leczniczego MAVENCLAD®.

Rok	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Różnica (scenariusz nowy - scenariusz aktualny)
Całkowite wydatki w ██████████			
1. rok	████████	350 480 900	████████
2. rok	████████	359 068 800	████████
Wartość refundacji produktu MAVENCLAD®			
1. rok	████████	0	████████
2. rok	████████	0	████████

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu MAVENCLAD® w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do scenariusza aktualnego o kolejno ██████████ w pierwszych dwóch latach realizacji programu (████████).

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego MAVENCLAD® w rozszerzonych wskazaniach, wynosi kolejno ██████████ w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu aktualnym.

Szczegółową strukturę wydatków płatnika w wariancie bez RSS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy bez RSS dla produktu leczniczego MAVENCLAD® - wyniki szczegółowe.

Kategorie kosztów	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Różnica (scenariusz nowy - scenariusz aktualny)	% (zmiana w stosunku do kosztu ze scenariusza aktualnego)
1. rok (██████████)				
RAZEM	██████████	350 480 900	██████████	██████████
MAVENCLAD®	██████████	0	██████████	█
w tym RSS	█	0	█	█
Fumaran dimetylu	██████████	142 181 719	██████████	██████████
Octan glatirameru	██████████	20 610 257	██████████	██████████
Interferon beta-1a	██████████	51 027 467	██████████	██████████
Interferon beta-1b	██████████	56 479 715	██████████	██████████
Peginterferon beta-1a	██████████	7 496 888	██████████	██████████
Teryflunomid	██████████	26 708 274	██████████	██████████
Pozostałe koszty	██████████	45 976 564	██████████	██████████
2. rok (██████████)				
RAZEM	██████████	359 068 800	██████████	██████████
MAVENCLAD®	██████████	0	██████████	█
w tym RSS	█	0	█	█
Fumaran dimetylu	██████████	145 665 618	██████████	██████████
Octan glatirameru	██████████	21 115 273	██████████	██████████
Interferon beta-1a	██████████	52 277 801	██████████	██████████
Interferon beta-1b	██████████	57 863 645	██████████	██████████
Peginterferon beta-1a	██████████	7 680 585	██████████	██████████
Teryflunomid	██████████	27 362 710	██████████	██████████
Pozostałe koszty	██████████	47 103 134	██████████	██████████

Wzrost wydatków płatnika publicznego w scenariuszu nowym wynika z wyższego kosztu kładrybiny w tabletkach względem leków pierwszej linii (interferonów, fumaranu dimetylu, teryflunomidu i octanu glatirameru). Wydatki na refundację produktu MAVENCLAD® są częściowo rekompensowane przez oszczędności kosztów podania leków oraz leczenia rzutów choroby.

11.2 Warianty skrajne – minimalny i maksymalny

11.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie z RSS dla produktu leczniczego *MAVENCLAD*[®], kolejno w wariancie minimalnym i wariancie maksymalnym, przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant minimalny z RSS dla produktu leczniczego *MAVENCLAD*[®].

Rok	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Różnica (scenariusz nowy - scenariusz aktualny)
Całkowite wydatki w ██████████			
1. rok	██████████	350 480 900	██████████
2. rok	██████████	359 068 800	██████████
Wartość refundacji produktu <i>MAVENCLAD</i> [®]			
1. rok	██████████	0	██████████
2. rok	██████████	0	██████████

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant maksymalny z RSS dla produktu leczniczego *MAVENCLAD*[®].

Rok	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Różnica (scenariusz nowy - scenariusz aktualny)
Całkowite wydatki w ██████████			
1. rok	██████████	350 480 900	██████████
2. rok	██████████	359 068 800	██████████
Wartość refundacji produktu <i>MAVENCLAD</i> [®]			
1. rok	██████████	0	██████████
2. rok	██████████	0	██████████

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu *MAVENCLAD*[®] w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego wzrosną w wariantach skrajnych – minimalnym i maksymalnym - kolejno o ██████████ w pierwszych dwóch latach realizacji programu (██████████).

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego *MAVENCLAD*[®] w rozszerzonych wskazaniach w scenariuszu nowym, wynosi kolejno ██████████

11.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantach bez RSS dla produktu leczniczego MAVENCLAD®, kolejno w wariantach minimalnym i wariantach maksymalnym, przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant minimalny bez RSS dla produktu leczniczego MAVENCLAD®.

Rok	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Różnica (scenariusz nowy - scenariusz aktualny)
Całkowite wydatki w ██████████			
1. rok	██████████	350 480 900	██████████
2. rok	██████████	359 068 800	██████████
Wartość refundacji produktu MAVENCLAD®			
1. rok	██████████	0	██████████
2. rok	██████████	0	██████████

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant maksymalny bez RSS dla produktu leczniczego MAVENCLAD®.

Rok	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Różnica (scenariusz nowy - scenariusz aktualny)
Całkowite wydatki w ██████████			
1. rok	██████████	350 480 900	██████████
2. rok	██████████	359 068 800	██████████
Wartość refundacji produktu MAVENCLAD®			
1. rok	██████████	0	██████████
2. rok	██████████	0	██████████

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu MAVENCLAD® w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego wzrosną w wariantach skrajnych – minimalnym i maksymalnym - kolejno o ██████████ w pierwszych dwóch latach realizacji programu (██████████).

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego MAVENCLAD® w rozszerzonych wskazaniach w scenariuszu nowym, wynosi kolejno ██████████

11.3 Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza wrażliwości

Tabela 36 przedstawia zestawienie parametrów i założeń testowanych w ramach analizy wrażliwości. Analiza wrażliwości dotyczy założeń oraz kalkulacji kosztów przedstawionych w ramach analizy podstawowej wpływu na budżet.

Tabela 36. Zestawienie parametrów i założeń testowanych w ramach analizy wrażliwości.

Numer wariantu AW	Parametr	Ustawienie wyjściowe (podstawowe)	Ustawienie w analizie wrażliwości	Komentarz / uzasadnienie wartości przyjętych w analizie wrażliwości
1	Źródło danych o cenach	Średnie ceny z przetargów	Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych	Uwzględnienie cen nieobejmujących RSS dla komparatorów.
2	Źródło danych o cenach	Średnie ceny z przetargów	minimalne ceny z przetargów	Uwzględnienie zmienności w cenach przetargowych
3	Źródło danych o cenach	Średnie ceny z przetargów	maksymalne ceny z przetargów	Uwzględnienie zmienności w cenach przetargowych
4	Cena produktu MAVENCLAD®-5%	Zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją (zob. Rozdział 3)	-5% w stosunku do wnioskowanej CZN (wariant bez RSS)	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 zaleca się testowanie różnych cen wnioskowanej technologii
			-5% w stosunku do max. CHB w proponowanym RSS (wariant z RSS)	
5	Cena produktu MAVENCLAD® +5%		+5% w stosunku do wnioskowanej CZN (wariant bez RSS)	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 zaleca się testowanie różnych cen wnioskowanej technologii
			+5% w stosunku do max. CHB w proponowanym RSS (wariant z RSS)	
6	Liczebność populacji docelowej: minimum			Uwzględnienie możliwego zakresu zmienności (w oparciu o wyniki badania ankietowego)
7	Liczebność populacji docelowej: maksimum			Uwzględnienie możliwego zakresu zmienności (w oparciu o wyniki badania ankietowego)

MAVENCLAD®
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego o dużej aktywności choroby

Numer wariantu AW	Parametr	Ustawienie wyjściowe (podstawowe)	Ustawienie w analizie wrażliwości	Komentarz / uzasadnienie wartości przyjętych w analizie wrażliwości
8	Koszt kladrybiny bez uwzględnienia okresu wolnego od aktywnego leczenia	Standaryzowany koszt roczny kladrybiny (uśredniony roczny koszt uwzględniający zarówno okres aktywnego leczenia jak i okres obserwacji nie wymagający stosowania leku)	Koszt kladrybiny bez uwzględnienia okresu wolnego od aktywnego leczenia	Wariant przedstawiający realne wydatki które w pierwszych dwóch latach refundacji poniesie płatnik (bez uwzględniania późniejszych oszczędności związanych z dwuletnim okresem wolnym od leczenia)
8	Zużycie kladrybiny w tabletkach		12 tabletek / cykl (zgodnie ze średnią masą ciała polskiego pacjenta)	Charakterystyka populacji polskich pacjentów leczonych w programie (badanie ECONOMEDICA SM)
9	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych nieuwzględniony	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględniony	W zakresie oceny bezpieczeństwa analiza kliniczna objęła przede wszystkim zagregowane punkty końcowe (np. ciężkie działania niepożądane ogółem, zakażenia ogółem, zdarzenia sercowo-naczyniowe) (AKL MAVENCLAD® 2021). Jednocześnie badania kliniczne dla poszczególnych leków mogą wskazywać na nieznaczne różnice w prawdopodobieństwie wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych (NICE 2017). Wobec powyższego w niniejszej analizie koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględniono w ramach analizy wrażliwości.

11.4 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Obecnie w Polsce finansowaniem objęte są preparaty o różnym sposobie podawania, jednak większość z leków wymaga podania we wstrzyknięciu, co znacznie obciąża pacjentów i zmniejsza szansę na stosowanie się do zaleceń. Uciążliwość leczenia SM jest również związana z koniecznością przewlekłego przyjmowania leków. Niezaspokojoną potrzebę pacjentów z SM stanowi więc terapia, która zapewni wysoką skuteczność, ale nie sprawi trudności w stosowaniu, nie będzie wymagać częstego dawkowania i wizyt u lekarza lub hospitalizacji. Produkt leczniczy *MAVENCLAD*[®] (kladrybina w tabletkach), na tle innych produktów doustnych, ma unikalny schemat dawkowania – stosowany jest w sumie tylko przez maksymalnie 20 dni w ciągu 2 lat terapii (co daje skumulowaną dawkę 3,5 mg/kg m.c. w ciągu dwóch lat). Dzięki takiemu dawkowaniu leku pacjenci nie muszą przyjmować preparatu codziennie, co sprzyja poprawie jakości życia i zwiększa szansę na przestrzeganie zaleceń lekarskich. Jak wykazano efekt leczenia produktem leczniczym *MAVENCLAD*[®] (m.in. redukcja rzutów, wydłużenie czasu do progresji niepełnosprawności) utrzymuje się przez kolejne 2 lata, bez podawania kolejnych dawek leku. Wyniki najnowszego badania CLASSIC-MS wskazują, że efekt terapii lekiem *MAVENCLAD*[®] może utrzymywać się także w kolejnych latach – ponad 60% pacjentów nie wymagało dalszego leczenia przez 8 do 14 lat (*Giovannoni 2020*).

Zgodnie z najnowszymi zleceniami Multiple Sclerosis International Federation (MSIF) chorzy na SM leczeni DMD powinni stosować się do ogólnych zaleceń WHO ograniczających ryzyko zachorowania na COVID-19, w tym unikać przebywania w zatłoczonych pomieszczeniach i jeśli to możliwe, ograniczyć wizyty szpitalne (*MSIF 2021*). Biorąc pod uwagę zalecenia MSIF w dobie pandemii COVID-19 wydaje się celowe dalsze rozszerzenie dostępu chorych do leczenia wymagającego rzadszych podań. Zastosowanie wspomnianego schematu dawkowania przyczynia się również do zmniejszenia kosztów terapii. W badaniu *Tafazzoli 2020* wykazano, że u chorych na RRMS przechodzących na kladrybinę w tabletkach z DMD podawanych w infuzji, codzienne zużycie zasobów zmniejsza się z 13% do odpowiednio 3%. Powoduje to zmniejszenie rocznych kosztów leczenia o 96% (z 39 985 £ do 1 544 £), a rocznego czasu podania o 90% (z 41 do 4 godzin) (*Tafazzoli 2020*).

Analiza zapisów istniejącego oraz wnioskowanego programu lekowego wskazuje, że zakres badań do kwalifikacji i monitorowania leczenia kladrybiną w tabletkach w nowych wskazaniach będzie taki jak w obecnym programie B.46. [REDACTED]

12 Aspekty etyczne i społeczne

Refundacja nowych wskazań refundacyjnych produktu leczniczego MAVENCLAD® nie wymaga dodatkowych nakładów, związanych np. z potrzebą przeszkolenia personelu, pacjentów lub ich opiekunów, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd. Decyzja dotycząca finansowania produktu leczniczego MAVENCLAD® ze środków publicznych nie oddziałuje w jakikolwiek sposób na prawa pacjenta czy też prawa człowieka, nie wiąże się również ze szczególnymi wymogami w stosunku do pacjenta. Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii (Tabela 39).

Tabela 39. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu leczniczego MAVENCLAD®.

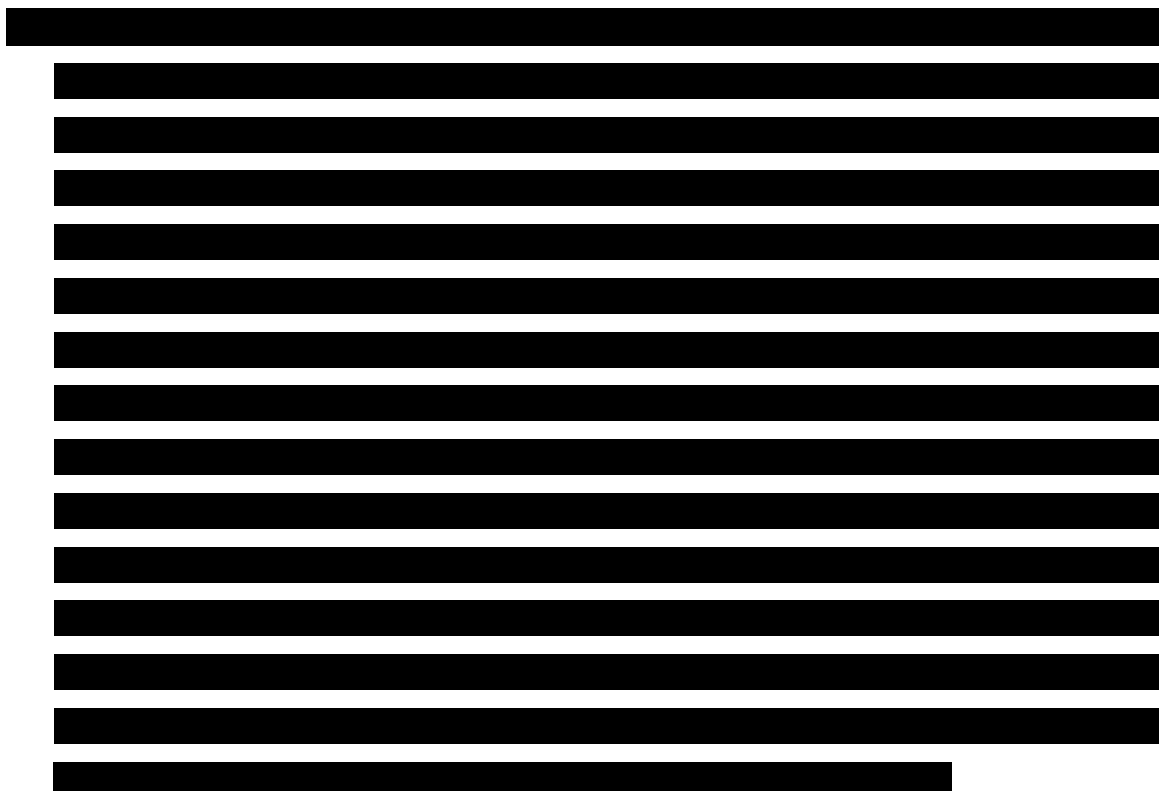
Kryterium	Ocena
czy pewne grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie
czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	Nie
czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna	Duża korzyść dla chorych na stwardnienie rozsiane o dużej aktywności choroby w tym pacjentów, u których stwierdzi się brak odpowiedzi na leczenie interferonem beta, PEG-interferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumanem dimetylu lub teryflunomidem oraz korzyść w związku z możliwością zastosowania u części chorych ██████████ leczenia wysoce skutecznego jako leczenia 1 linii
czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych	Nie
czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	Nie
czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Nie
czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania;	Nie

Kryterium	Ocena
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględnienia indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	Nie

13 Ograniczenia i dyskusja

W niniejszej analizie, tak jak w każdej analizie dotyczącej prognoz, konieczne było przyjęcie pewnych założeń pozwalających oszacować przyszłe wydatki budżetowe na porównywane technologie medycznych. Każda prognoza obarczona jest pewnymi założeniami (*Zeliaś 2003*). Poniżej przedstawiono ograniczenia analizy związane z przyjętymi założeniami:

- Prognozowane udziały kładrybiny w tabletkach przyjęto w oparciu o konsensus polskich ekspertów klinicznych specjalizujących się w leczeniu chorych na stwardnienie rozsiane w ramach programów lekowych. Pomimo ograniczeń opinii ekspertów jako źródła danych, wynikających m.in. z niewielkiej liczby badanych ekspertów, wykorzystanie prognoz będących wspólnym stanowiskiem ekspertów klinicznych pozwoliło przyjąć realne, przewidywane przez lekarzy prowadzących terapię chorych na stwardnienie rozsiane, przyszłe rozpowszechnienie stosowania kładrybiny w tabletkach.



- W niniejszej analizie oceniono wpływ na budżet finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego MAVENCLAD®. [REDACTED]
- W analizie uwzględniono koszty leków stosowanych w ramach programu lekowego B.29. Koszty jednostkowe przyjęto na poziomie średnich cen z przetargów na dostawy leków do programu lekowego z ostatnich 12 miesięcy (07.2020-06.2021). Ceny przetargowe są znacząco (26-57%) niższe od limitów finansowania przedstawionych w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych. Wobec powyższego dane z przetargów mogą odzwierciedlać rzeczywiste wydatki płatnika publicznego na refundację uwzględnionych leków. Jednocześnie należy mieć na uwadze, że o ile ceny przetargowe stanowią wiarygodne przybliżenie cen efektywnych wynikających z podstawowego instrumentu dzielenia ryzyka stosowanego w programach lekowych (rabat na cenie leku, tj. max CHB dla świadczeniodawców), o tyle w przypadku obowiązywania bardziej złożonych mechanizmów RSS (np. darmowe dawki, CAP lub RSS oparty na efektach) rzeczywiste ceny efektywne dla płatnika mogą różnić się od cen z przetargów. Biorąc jednak pod uwagę, że szczegółowe instrumenty RSS dla leków stosowanych w programach lekowych są niejawne, a prosty rabat pozostaje najczęściej stosowanym mechanizmem, obliczone koszty technologii opcjonalnych należy uznać za możliwie najbardziej wiarygodne oszacowanie rzeczywistych kosztów refundacji.
- W badaniach klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej jednym z ocenianych punktów końcowych było prawdopodobieństwo przerwania terapii. W niniejszej analizie nie uwzględniono prawdopodobieństwa przerwania leczenia. Uwzględnienie możliwości przerwania pociągałoby konieczność modelowania kosztów leczenia po przerwaniu leczenia, co wiązałoby się z przyjęciem arbitralnych założeń odnośnie schematów i kosztów leczenia po przerwaniu. Dodatkowo, w analizie klinicznej prawdopodobieństwa przerwania leczenia były zbliżone pomiędzy interwencją i komparatorami, wobec czego wpływ nieuwzględnienia przerwania leczenia nie powinien wpłynąć istotnie na wyniki niniejszej analizy.

Obliczenia przeprowadzone w analizie wpływu na budżet wykazały, że wprowadzenie refundacji produktu leczniczego MAVENCLAD® wiązałoby się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego w ramach programów lekowych leczenia chorych na stwardnienie rozsiane. ██████████

██████████ Wydatki na refundację produktu MAVENCLAD® są częściowo rekompensowane przez oszczędności w kosztach świadczeń związanych z realizacją programu oraz leczeniem rzutów choroby.

Interwencję stanowi kładrybina w tabletkach. (MAVENCLAD®) – lek do stosowania u dorosłych chorych na rzutową postać stwardnienia rozsianego o dużej aktywności (HDA).

Produkt leczniczy MAVENCLAD® jest doustnym lekiem stosowanym w terapii SM cechującym się długotrwałym efektem utrzymującym się co najmniej 4 lata z maksymalną długością terapii trwającą maksymalnie 20 dni. Po zakończeniu 2 cykli leczenia, nie jest wymagane dalsze leczenie kładrybiną w tabletkach, a efekt terapii dla znaczącej części pacjentów może utrzymywać się nawet do 14 lat – jak wykazano w badaniu CLASSIC-MS ponad 60% pacjentów nie wymagało dalszego leczenia. Pacjenci, którzy otrzymali dalsze leczenie w większości (ponad 80%) otrzymali leczenie z grupy leków 1 linii.

MAVENCLAD® charakteryzuje się innowacyjnym, selektywnym mechanizmem działania – w przeciwieństwie do innych dostępnych leków nie powoduje ciągłej immunosupresji, która wiąże się ze zwiększonym ryzykiem nowotworzenia i zakażeń. Wywiera długotrwały efekt poprzez selektywny wpływ na odporność nabytą – limfocyty T i B i procesy autoimmunologiczne związane z patofizjologią stwardnienia rozsianego (tzw. SIRT). Celem działania kładrybiny w tabletkach jest zaburzenie kaskady procesów immunologicznych, które doprowadzają do uszkodzenia osłonek otaczających komórki nerwowe w OUN.

W związku z unikalnym mechanizmem działania, MAVENCLAD® prowadzi do rekonstrukcji układu immunologicznego, dając szansę pacjentowi na życie bez terapii SM przez kilka kolejnych lat.

Dzięki korzystnemu schematowi dawkowania, wygodniejszemu z punktu widzenia pacjenta, chorzy mają szansę na bardziej rzetelne przestrzeganie zasad terapii, co bezpośrednio wpłynie na efekt leczenia. MAVENCLAD® odpowiada również na potrzebę usprawnienia leczenia chorych na SM zmniejszając częstość wizyt w szpitalu związanych z koniecznością leczenia i monitorowania terapii, co ma szczególne znaczenie w dobie pandemii COVID-19.

MAVENCLAD® jest pierwszym i jedynym lekiem DMD, dla którego u pacjentów stosujących terapię tym lekiem, wykazano pełną odpowiedź immunologiczną po podaniu szczepionki mRNA przeciw COVID-19.

Wprowadzenie refundacji kładrybiny w tabletkach przyspieszy polskim pacjentom z SM w Polsce dostęp do leków wysoce skutecznych, poprawiając ich wyniki zdrowotne. Unikalny schemat dawkowania może znaleźć przełożenie w ściślejszym przestrzeganiu zaleceń terapeutycznych (ang. *adherence*, m.in. przyjmowanie wszystkich dawek), a to w konsekwencji może przyczynić się do osiągnięcia oczekiwanych efektów terapeutycznych – niskie przestrzeganie zaleceń, pomijanie dawek obniża skuteczność terapii SM m.in. zwiększając ryzyko wystąpienia rzutu (*Cohen 2015*).

14 Wnioski końcowe

Analiza wpływu na budżet wskazała, że decyzja o objęciu refundacją produktu leczniczego *MAVENCLAD*[®] (kladrybina w tabletkach) [REDACTED]

Wzrost wydatków na refundację leków, wynikający z przejmowania przez *MAVENCLAD*[®] części udziałów tańszych leków pierwszoliniowych, byłby częściowo rekompensowany przez oszczędności kosztów podania lub wydania leku oraz leczenia rzutów choroby.

Obecnie w Polsce finansowaniem objęte są preparaty o różnym sposobie podawania, jednak część leków wymaga podania we wstrzyknięciach, co znacznie obciąża pacjentów i zmniejsza szansę na stosowanie się do zaleceń. Uciążliwość leczenia SM jest również związana z koniecznością przewlekłego przyjmowania leków. Niezaspokojoną potrzebę pacjentów z SM stanowi więc terapia, która zapewni wysoką skuteczność, ale nie sprawi trudności w stosowaniu, nie będzie wymagać częstego dawkowania czy hospitalizacji. Produkt leczniczy *MAVENCLAD*[®] na tle innych produktów doustnych, ma unikalny schemat dawkowania – stosowany jest w sumie tylko przez maksymalnie 20 dni w ciągu 2 lat terapii. Dzięki takiemu dawkowaniu leku pacjenci nie muszą przyjmować preparatu codziennie, co sprzyja poprawie jakości życia i zwiększa szansę na przestrzeganie zaleceń lekarskich.

Jak wykazano efekt leczenia produktem leczniczym *MAVENCLAD*[®] (m.in. redukcja rzutów, wydłużenie czasu do progresji niepełnosprawności) utrzymuje się przez kolejne 2 lata, bez podawania kolejnych dawek leku. Wyniki najnowszego badania CLASSIC-MS wskazują, że efekt terapii lekiem *MAVENCLAD*[®] może utrzymywać się także w kolejnych latach – ponad 60% pacjentów nie wymagało dalszego leczenia przez 8 do 14 lat (*Giovannoni 2020*). U pacjentów, którzy otrzymali dalszą terapię w ponad 80% przypadków była to terapia lekami 1 linii.

Zgodnie z najnowszymi zleceniami Multiple Sclerosis International Federation (MSIF) chorzy na SM leczeni DMD powinni stosować się do ogólnych zaleceń WHO ograniczających ryzyko zachorowania na COVID-19, w tym unikać przebywania w zatłoczonych pomieszczeniach i jeśli to możliwe, ograniczyć wizyty szpitalne (*MSIF 2021*). Biorąc pod uwagę zalecenia MSIF w dobie pandemii COVID-19 wydaje się celowe dalsze rozszerzanie dostępu chorych do leczenia wymagającego rzadszych podań. Zastosowanie

wspomnianego schematu dawkowania przyczynia się również do zmniejszenia kosztów terapii. W badaniu *Tafazzoli 2020* wykazano, że u chorych na RRMS przechodzących na kladrybinę w tabletkach z DMD podawanych w infuzji codzienne zużycie zasobów zmniejsza się z 13% do odpowiednio 3%. Powoduje to zmniejszenie rocznych kosztów leczenia o 96% (z 39 985 £ do 1 544 £), a rocznego czasu podania o 90% (z 41 do 4 godzin) (*Tafazzoli 2020*).

Co istotne, obecnie zaleca się aby leczenie DMD o wysokiej skuteczności rozpocząć już na wczesnych etapach choroby, co przyczynia się do zwiększenia kontroli jej rozwoju (*McCool 2019*). Aktualnie w Polsce w leczeniu 1 linii dostępne są tylko leki charakteryzujące się umiarkowaną skutecznością, a możliwość zastosowania terapii wysoce skutecznych obwarowana jest restrykcyjnymi kryteriami kwalifikacji do 2 linii w ramach programu B.46 – znacznie bardziej wyśrubowanymi niż jest to zapisane w ChPL poszczególnych produktów, czy w polskich lub międzynarodowych zaleceniach dotyczących leczenia SM. Restrykcyjne kryteria obowiązujące w Polsce programu lekowego powodują, że polscy pacjenci otrzymują leczenie wysoce skuteczne (w tym *MAVENCLAD®*) w momencie, kiedy choroba jest już bardzo zaawansowana, często po intensywnym leczeniu innymi lekami w programie B.29. Opóźnienie wdrożenia leczenia kladrybiną w tabletkach skutkuje znacznym pogorszeniem ogólnego stanu chorych i często nieodwracalnymi zmianami, które zmniejszają szanse chorego na normalne funkcjonowanie. Zgodnie z coraz większą liczbą dowodów, moment włączenia terapii wysoce skutecznych ma długotrwały wpływ na neurologiczną niepełnosprawność chorego – włączenie terapii lekami z grupy *high-efficacy* powinno być rozpoczęte możliwie szybko, rozważone już nawet w ramach 1 linii leczenia u pacjentów z aktywnym RRMS (*He 2020*). W tradycyjnym modelu eskalacyjnym, leki z grupy wysoce skutecznych stosowane są dopiero po nieskutecznym leczeniu 1 linii, jednakże istnieje coraz więcej dowodów, opartych o analizach kohort pacjentów z badań klinicznych oraz analizach danych RWE, wskazujących na korzyści wynikające z terapii indukcyjnej z użyciem leków z grupy *high-efficacy*. Wraz z czasem trwania choroby zwiększa się ryzyko progresji choroby do SPMS – wcześniejsze zastosowanie leczenia wysoko skutecznymi DMD może ograniczyć ryzyko przejścia w postać SPMS aż o 34% w porównaniu z tradycyjnym modelem eskalacyjnym innymi terapiami (*Brown 2019*). Ponadto wykazano, że stosowanie wysoko skutecznych DMD w ciągu dwóch pierwszych lat od postawienia diagnozy przyczynia się do zmniejszenia niepełnosprawności w kolejnych 6-10 latach (*He 2020*). Jak podkreślają polscy eksperci kliniczni obowiązujące w Polsce „surowe kryteria włączenia do programu B.46 wykraczają nawet poza te, które określają stosowanie leków II linii w dokumentach rejestracyjnych, a te opierają się na dowodach naukowych z badań klinicznych. Przyjęte założenia są zatem całkowicie arbitralne” (prof. dr hab. med. Krzysztof Selmaj, przewodniczący doradczej komisji medycznej Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego), a „dostęp do drugiej linii powinien być podyktowany zaleceniami międzynarodowymi, zapisami Charakterystyki

Produktu Leczniczego czyli zapisami medycznymi, a nie administracyjnymi” (prof. dr hab. n. med. Monika Adamczyk-Sowa, prezes-elekt Sekcji Stwardnienia Rozsianego Polskiego Towarzystwa Neurologicznego) (*Dobrołowicz 2021*). Restrykcyjne kryteria obowiązującego w Polsce programu lekowego powodują, że polscy pacjenci otrzymują produkt leczniczy MAVENCLAD® w momencie, kiedy choroba jest już bardzo zaawansowana, często po intensywnym leczeniu innymi lekami w programie B.29. Opóźnienie wdrożenia leczenia kładrybiną w tabletkach skutkuje znacznym pogorszeniem ogólnego stanu chorych i często nieodwracalnymi zmianami, które zmniejszają szanse chorego na normalne funkcjonowanie.

Eksperti podkreślają, iż pomimo, że leczenie SM w większości oparte jest o mechanizmy immunosupresyjne i potencjalnie może zaostreć przebieg infekcji SARS-Cov-2 terapia DMD powinna być kontynuowana (*MSIF 2021*). Przeciwnie do większości stosowanych w terapii SM leków, produkt leczniczy MAVENCLAD® ma działanie oszczędzające dla podtypów komórek odpowiedzialnych za utrzymanie odporności immunologicznej zapewniającej ochronę przed zakażeniami. Dla innowacyjnego mechanizmu działania produktu leczniczego MAVENCLAD® wprowadzono nowy termin tzw. SIRT, z ang. *Selective Immune Reconstitution Therapy*, tj. terapia selektywnej rekonstytucji immunologicznej. Selektowna rekonstytucja oznacza, że po podaniu leku poziom niektórych limfocytów, odpowiedzialnych za atakowanie komórek nerwowych (działanie selektywne) gwałtownie spada, a potem ich populacje stopniowo się odbudowują i następuje regeneracja układu immunologicznego – liczba limfocytów stopniowo rośnie; w tak odtworzonym układzie autoagresja limfocytów jest istotnie mniej nasiloną, a choroba zostaje zatrzymana na długi czas nawet bez podawania leków.

Ponadto, wszystkim chorym na SM zaleca się szczepienie przeciw COVID-19 (*MSIF 2021*). Dla produktu leczniczego MAVENCLAD® wykazano, że u chorych stosujących ten lek w czasie szczepienia przeciw COVID-19 wytworzona została odpowiedź humoralna na poziomie porównywalnym do osób zdrowych i osób nieleczonych (*Achiron 2021*). Warto przy tym podkreślić, że w przypadku innych DMD wyniki badań wskazują na niekorzystny wpływ ich stosowania na immunogenność i uzyskane poszczepienne miano przeciwciał ochronnych przeciw COVID-19 (*Chilimur 2021, Khayat-Khoei 2021*).

Pomimo dostępnych skutecznych metod leczniczych w RRMS, wciąż brakuje terapii, która podniesie i utrzyma na wysokim poziomie jakość życia leczonych pacjentów. Odwołując się do perspektywy chorego, brakuje skutecznego leku, który okazałby się pomocny w redukowaniu objawów i modyfikowaniu przebiegu choroby bez wpływu na profil bezpieczeństwa w związku z pojawiającymi się poważnymi zdarzeniami niepożądanymi. Wnioskowany program lekowy dla produktu leczniczego MAVENCLAD® odpowiada więc na liczne apele ekspertów klinicznych i silne niezaspokojone potrzeby pacjentów, gdyż pozwala pacjentom z dużą aktywnością choroby pomimo stosowanego leczenia na wcześniejszą

kwalifikację do terapii preparatami o wyższej skuteczności niż stosowane obecnie w ramach I linii, podobnie jak chorym nieleczonym o wysokiej aktywności rzutowej.

Autor / Publikacja	Region	Wskaźnik chorobowości (N / 100 000)
		114,2 (współczynnik standaryzowany wzgl. populacji Europy)
<i>Kapica-Topczewska 2018</i>	Świętokrzyskie	109,1
<i>Kapica-Topczewska 2018</i>	Podlaskie	108,7
<i>Jacyna 2018</i>	Polska	103,06 (2008); 113,06 (2016)
NFZ (AWA-OT-4351-37/2017)	Polska (2016)	112,4 (43 198 pacjentów / populacja 38 422 346 ³)

¹ Na podstawie publikacji *Potemkowski 2009*.

² Na podstawie publikacji *Brola 2016*.

³ W oparciu o *GUS 2017*.

Tabela 41. Dane NFZ dotyczące stwardnienia rozsianego: chorobowość.

Rok	Liczba pacjentów (mężczyźni)	Liczba pacjentów (kobiety)	Liczba pacjentów (suma)
2012	13 275	30 263	43 538
2013	13 233	30 350	43 583
2014	13 132	30 419	43 551
2015	13 124	30 281	43 405
2016	13 074	30 124	43 198

Tabela sporządzona w oparciu o dane z analizy weryfikacyjnej *AWA Gilenya 2017*. Dane NFZ przedstawiają liczbę pacjentów w wieku ≥ 18 lat (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których postawiono rozpoznanie wg ICD – 10: G35 "Stwardnienie rozsiane" (sprawozdane jako rozpoznanie główne) w latach 2012 – 2016 (z podziałem na lata) z podziałem na płeć.

15.2.2 Zapadalność na stwardnienie rozsiane w Polsce

Tabela 42 przedstawia polskie dane dotyczące zapadalności na stwardnienie rozsiane (dane zostały odnalezione w ramach przeprowadzonego przeglądu polskich danych epidemiologicznych).

Tabela 42. Dane epidemiologiczne dotyczące stwardnienia rozsianego: zapadalność.

Autor / Publikacja	Region	Wskaźnik zachorowalności (N / 100 000)
Potemkowski i wsp., 2005 ¹	Szczecin	2,44
<i>Brola 2016</i>	Świętokrzyskie (2010-2014)	4,2 (współczynnik surowy) 4,12 (współczynnik standaryzowany wzgl. populacji Europy)
<i>Brola 2017</i>	Świętokrzyskie (2010-2015)	<u>Zapadalność w ostatnim roku (2015)</u> 6,2 (współczynnik surowy) <u>Średnia za lata 2010-2015</u> 4,5 (współczynnik surowy)

Autor / Publikacja	Region	Wskaźnik zachorowalności (N / 100 000)
		4,2 (współczynnik standaryzowany wzgl. populacji Europy)
<i>Brola 2015</i>	Świętokrzyskie (2011-2013)	4,1
<i>AWA-OT-4351-37/2017</i> (opinia eksperta: Prof. dr hab. Danuta Ryglewicz – KK w dziedzinie neurologii)	Polska	4,1
<i>Brola 2017</i>	Polska	4,1

¹ Na podstawie publikacji *Potemkowski 2009*.

² Na podstawie publikacji *Brola 2016*.

15.2.3 Odsetek pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego (RRSM) w Polsce

Tabela 43 przedstawia polskie dane dotyczące odsetka pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego (RRSM) (dane zostały odnalezione w ramach przeprowadzonego przeglądu polskich danych epidemiologicznych).

Tabela 43. Dane epidemiologiczne dotyczące stwardnienia rozsianego: odsetek pacjentów z RRMS.

Autor / Publikacja	Odsetek pacjentów
<i>Brola 2019</i>	66,5%
<i>Brola 2016</i>	68,2%
<i>Brola 2017</i>	67,4%
<i>Pierzchała 2015</i>	73,12%
<i>Selmaj 2017</i>	63,7%
<i>Kuśkowska 2010</i>	70,5%
Maciejek, 2005 ¹	70-80%
<i>Tysabri BIA 2016</i>	75%
<i>Kapica-Topczewska 2018</i>	69,3%
<i>Brola 2015</i> (rejestr chorych na stwardnienie rozsiane, kohorta świętokrzyska)	68,5%

¹ W oparciu o *Tysabri BIA 2016*.

15.2.4 Odsetek pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego (RRSM) o dużej aktywności w Polsce

Tabela 44 przedstawia polskie dane dotyczące odsetka pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego (RRSM) o dużej aktywności (dane zostały odnalezione w ramach przeprowadzonego przeglądu polskich danych epidemiologicznych).

Tabela 44. Dane epidemiologiczne dotyczące stwardnienia rozsianego: odsetek pacjentów z RRMS o dużej aktywności.

Autor / Publikacja	Odsetek pacjentów
<i>Kuřakowska 2010</i>	13,2% (odsetek pacjentów, u których wystąpił więcej niż 1 rzut w ciągu ostatniego roku)

15.3 Leki dostępne w ramach programów lekowych leczenia stwardnienia rozsianego: informacje z załączników do Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych

Tabela 45. Leki dostępne w ramach programów lekowych leczenia stwardnienia rozsianego: informacje z załączników do Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych (MZ 20/08/2021).

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Poziom odpłatności
Alemtuzumabum	Lemtrada, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 12 mg	1 fiol.	05909991088156	2021-01-01	2 lata	1160.0, Alemtuzumab	30 038,04	31 539,94	31 539,94	B.46.	0,00	bezpłatny
Cladribinum	MAVENCLAD, tabl., 10 mg	1 szt.	04054839365331	2019-11-01	2 lata	1200.0, Kladyrybina	9 876,60	10 370,43	10 370,43	B.46.	0,00	bezpłatny
Cladribinum	MAVENCLAD, tabl., 10 mg	4 szt.	04054839365348	2019-11-01	2 lata	1200.0, Kladyrybina	39 506,40	41 481,72	41 481,72	B.46.	0,00	bezpłatny
Cladribinum	MAVENCLAD, tabl., 10 mg	6 szt.	04054839365355	2019-11-01	2 lata	1200.0, Kladyrybina	59 259,60	62 222,58	62 222,58	B.46.	0,00	bezpłatny
Dimethylis fumaras	Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 120 mg	14 kaps.	00646520415445	2020-09-01	2 lata	1145.0, Fumaran dimetylu	1 021,68	1 072,76	1 072,76	B.29.	0,00	bezpłatny
Dimethylis fumaras	Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 240 mg	56 kaps.	00646520415452	2020-09-01	2 lata	1145.0, Fumaran dimetylu	4 086,72	4 291,06	4 291,06	B.29.	0,00	bezpłatny
Fingolimodum	Gilenya, kaps. twarde, 0,5 mg	28 kaps.	05909990856480	2020-03-01	2 lata	1105.0, Fingolimod	6 789,42	7 128,89	7 128,89	B.46.	0,00	bezpłatny

MAVENCLAD®
(kladyrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie łącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Poziom odpłatności
Glatirameri acetat	Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	28 amp-strzyk.	05909990017065	2020-09-01	2 lata	1061.0, Glatirameri acetat	3 240,00	3 402,00	2 447,17	B.29.	0,00	bezpłatny
Glatirameri acetat	Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml	12 amp-strz.po 1 ml	05909991216382	2019-11-01	3 lata	1061.0, Glatirameri acetat	3 510,00	3 685,50	2 097,57	B.29.	0,00	bezpłatny
Glatirameri acetat	Remurel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	28 amp.-strz. po 1 ml	05909991282882	2020-11-01	2 lata	1061.0, Glatirameri acetat	2 330,64	2 447,17	2 447,17	B.29.	0,00	bezpłatny
Glatirameri acetat	Remurel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg/ml	12 amp.-strz.po 1 ml	05909991353926	2020-09-01	2 lata	1061.0, Glatirameri acetat	1 998,00	2 097,90	2 097,57	B.29.	0,00	bezpłatny
Interferon beta-1b	Betaferon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 300 µg	15 zest.	05909990619375	2020-09-01	2 lata	1024.5, Interferonum beta 1b	2 674,08	2 807,78	2 807,78	B.29.	0,00	bezpłatny
Interferonum beta-1a	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	4 amp.-strz. + 4 igły	05909990008148	2020-09-01	2 lata	1024.41, Interferonum	2 928,68	3 075,11	3 075,11	B.29.	0,00	bezpłatny

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego o dużej aktywności choroby

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie łącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Poziom odpłatności
						beta 1a a 30 mcg						
Interferonum beta-1a	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	4 wstrz.	05909991001407	2020-09-01	2 lata	1024.41, Interferonum beta 1a a 30 mcg	2 928,68	3 075,11	3 075,11	B.29.	0,00	bezpłatny
Interferonum beta-1a	Rebif, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml	12 amp.-strz.a 0,5 ml	05909990874934	2020-09-01	2 lata	1024.43, Interferonum beta 1a a 44 mcg	3 855,60	4 048,38	4 048,38	B.29.	0,00	bezpłatny
Interferonum beta-1a	Rebif, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml	4 wkł.a 1,5 ml	05909990728497	2020-09-01	2 lata	1024.43, Interferonum beta 1a a 44 mcg	3 855,60	4 048,38	4 048,38	B.29.	0,00	bezpłatny
Natalizumabum	Tysabri, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.po 15 ml	05909990084333	2020-09-01	2 lata	1116.0, Natalizumab	6 156,00	6 463,80	6 463,80	B.46.	0,00	bezpłatny
Ocrelizumabum	Ocrevus, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml	10 ml	05902768001174	2019-11-01	2 lata	1201.0, Okrelizumab	22 499,64	23 624,62	23 624,62	B.46.	0,00	bezpłatny
Peginterferonum beta-1a	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg	2 amp.-strz.po 0,5 ml	00646520442274	2020-09-01	2 lata	1074.3, Peginterferonum beta-1a	3 075,12	3 228,88	3 228,88	B.29.	0,00	bezpłatny

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie łącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Poziom odpłatności
Peginterferonum beta-1a	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg	2 wstrz.po 0,5 ml	00646520442113	2020-09-01	2 lata	1074.3, Peginterferonum beta-1a	3 075,12	3 228,88	3 228,88	B.29.	0,00	bezpłatny
Peginterferonum beta-1a	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg	2 amp.-strz.po 0,5 ml	00646520441970	2020-09-01	2 lata	1074.3, Peginterferonum beta-1a	3 075,12	3 228,88	2 027,74	B.29.	0,00	bezpłatny
Peginterferonum beta-1a	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg	2 wstrz.po 0,5 ml	00646520437201	2020-09-01	2 lata	1074.3, Peginterferonum beta-1a	3 075,12	3 228,88	2 027,74	B.29.	0,00	bezpłatny
Teriflunomidum	Aubagio, tabl. powł., 14 mg	28 szt.	05909991088170	2021-05-01	2 lata	1159.0, Teryflunomid	2 991,60	3 141,18	3 141,18	B.29.	0,00	bezpłatny

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego o dużej aktywności choroby

15.4 Ceny przetargowe technologii opcjonalnych

Tabela 46. Ceny przetargowe technologii opcjonalnych (na podstawie bazy GETMEDI – Mediprice; przetargi z okresu 07.2020-06.2021)

Substancja czynna	Liczba przetargów	Jednostka	Łączna liczba zamówionych jednostek	Łączna wartość zamówionych jednostek [zł]	Średnia cena / jednostkę [zł]	Minimalna cena / jednostkę [zł]	Maksymalna cena / jednostkę [zł]
Fumaran dimetylu	■	■	■	■	■	■	■
Octan glatirameru	■	■	■	■	■	■	■
Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	■	■	■	■	■	■	■
Interferon beta-1a (Avonex)	■	■	■	■	■	■	■
Interferon beta-1b	■	■	■	■	■	■	■
Peginterferon beta-1a	■	■	■	■	■	■	■
Teryflunomid	■	■	■	■	■	■	■

15.5 Koszty jednostkowe i częstości zdarzeń niepożądanych podczas leczenia DMD

Tabela 47. Koszty jednostkowe i częstości zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie niepożądane	Założenie odnośnie świadczeń związanych z leczeniem zdarzenia niepożądanego	Koszt jednostkowy świadczenia	CLA	Fumaran dimetylu	GA	IFNβ-1a (Rebif 44µg)	IFNβ-1a (Avonex)	IFNβ-1b	Peginterferon β-1a	Teryflunomid
Reakcja w miejscu infuzji	Leczenie wchodzi w skład hospitalizacji lub wizyty ambulatoryjnej związanej z podaniem leku.	0,00 zł	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Reakcja w miejscu iniekcji	Leczenie wchodzi w skład hospitalizacji lub wizyty ambulatoryjnej związanej z podaniem leku.	0,00 zł	0,0%	0,0%	55,9%	75,7%	27,1%	66,2%	83,8%	0,0%

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego o dużej aktywności choroby

Zdarzenie niepożądane	Założenie odnośnie świadczeń związanych z leczeniem zdarzenia niepożądanego	Koszt jednostkowy świadczenia	CLA	Fumaran dimetylu	GA	IFNβ-1a (Rebif 44μg)	IFNβ-1a (Avonex)	IFNβ-1b	Peginterferon β-1a	Teryflunomid
Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)	<i>AE Gilenya 2017</i>	11 548,55 zł	0%	0,001%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Obrzęk płamki	2 x "W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu" (Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych; <i>NFZ 25/2020</i>)	150,00 zł	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Nowotwory złośliwe	J47- Duże guzy skóry; https://statystyki.nfz.gov.pl , data dostępu 01.07.2021 r. Wybór grupy JGP uzasadniony faktem, że rak skóry był najczęściej raportowanym nowotworem złośliwym w programie oceny kładrybiny w tabletkach (szczegóły, zob. AKL <i>MAVENCLAD</i> ® 2021)	7 325,64 zł	0,600%	0,600%	0,600%	0,600%	0,600%	0,600%	0,600%	0,600%
Nadwrażliwość na lek	2 x "W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu" (Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych; <i>NFZ 25/2020</i>)	150,00 zł	0%	0%	11,707%	1,198%	1,198%	5,180%	1,198%	0%
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	F46- Choroby jamy brzusznej; https://statystyki.nfz.gov.pl , data dostępu 01.07.2021 r.	1 783,61 zł	24,5%	35,2%	18,6%	21,0%	26,4%	22,8%	22,8%	39,4%
Zaburzenia związane z tarczycą	K47L – Leczenie chorób tarczycy; https://statystyki.nfz.gov.pl , data dostępu 01.07.2021 r.	3 275,88 zł	5,1%	1,2%	1,2%	2,6%	1,7%	4,7%	1,2%	1,2%
Infekcje ciężkie	D37F- Inne choroby układu oddechowego <66r.ż.; https://statystyki.nfz.gov.pl , data dostępu 01.07.2021 r.	2 002,33 zł	2,8%	2,1%	1,6%	0,7%	3,0%	2,0%	0,7%	2,0%
Objawy grypopodobne	2 x "W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu" (Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych; <i>NFZ 25/2020</i>)	150,00 zł	1,3%	1,2%	0,7%	6,4%	7,8%	8,4%	6,7%	0,1%

MAVENCLAD®
(kładrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby

Zdarzenie niepożądane	Założenie odnośnie świadczeń związanych z leczeniem zdarzenia niepożądanego	Koszt jednostkowy świadczenia	CLA	Fumaran dimetylu	GA	IFN β -1a (Rebif 44 μ g)	IFN β -1a (Avonex)	IFN β -1b	Peginterferon β -1a	Teryflunomid
	Łączny koszt leczenia		754,06 zł	464,85 zł	526,90 zł	643,90 zł	664,49 zł	515,10 zł	826,21 zł	754,06 zł

MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego o dużej aktywności choroby

15.6 Struktura leczenia w scenariuszu nowym – warianty skrajne (minimalny i maksymalny)

Tabela 48. Udział w odsetku i liczbie pacjentów leczonych w ramach programu B.29 (IFNB, GA, FUM, PEG, TER; CLA); scenariusz nowy (wariant minimalny).

Populacja	Udziały w liczbie leczonych		Liczba rocznych terapii	
	Rok 1 ()	Rok 2 ()	Rok 1 ()	Rok 2 ()
Fumaran dimetylu				
Octan glatirameru				
Interferon beta-1a				
Interferon beta-1b				
Peginterferon beta-1a				
Teryflunomid				
Kladrybina w tabletkach				
Razem				

Tabela 49. Udział w odsetku i liczbie pacjentów leczonych w ramach programu B.29 (IFNB, GA, FUM, PEG, TER; CLA); scenariusz nowy (wariant maksymalny).

Populacja	Udziały w liczbie leczonych		Liczba rocznych terapii	
	Rok 1 ()	Rok 2 ()	Rok 1 ()	Rok 2 ()
Fumaran dimetylu				
Octan glatirameru				
Interferon beta-1a				
Interferon beta-1b				
Peginterferon beta-1a				
Teryflunomid				
Kladrybina w tabletkach				
Razem				

15.7 Populacja docelowa i prognozy rozpowszechnienia kladrybiny w tabletkach: badanie ankietowe i konsensus ekspertów

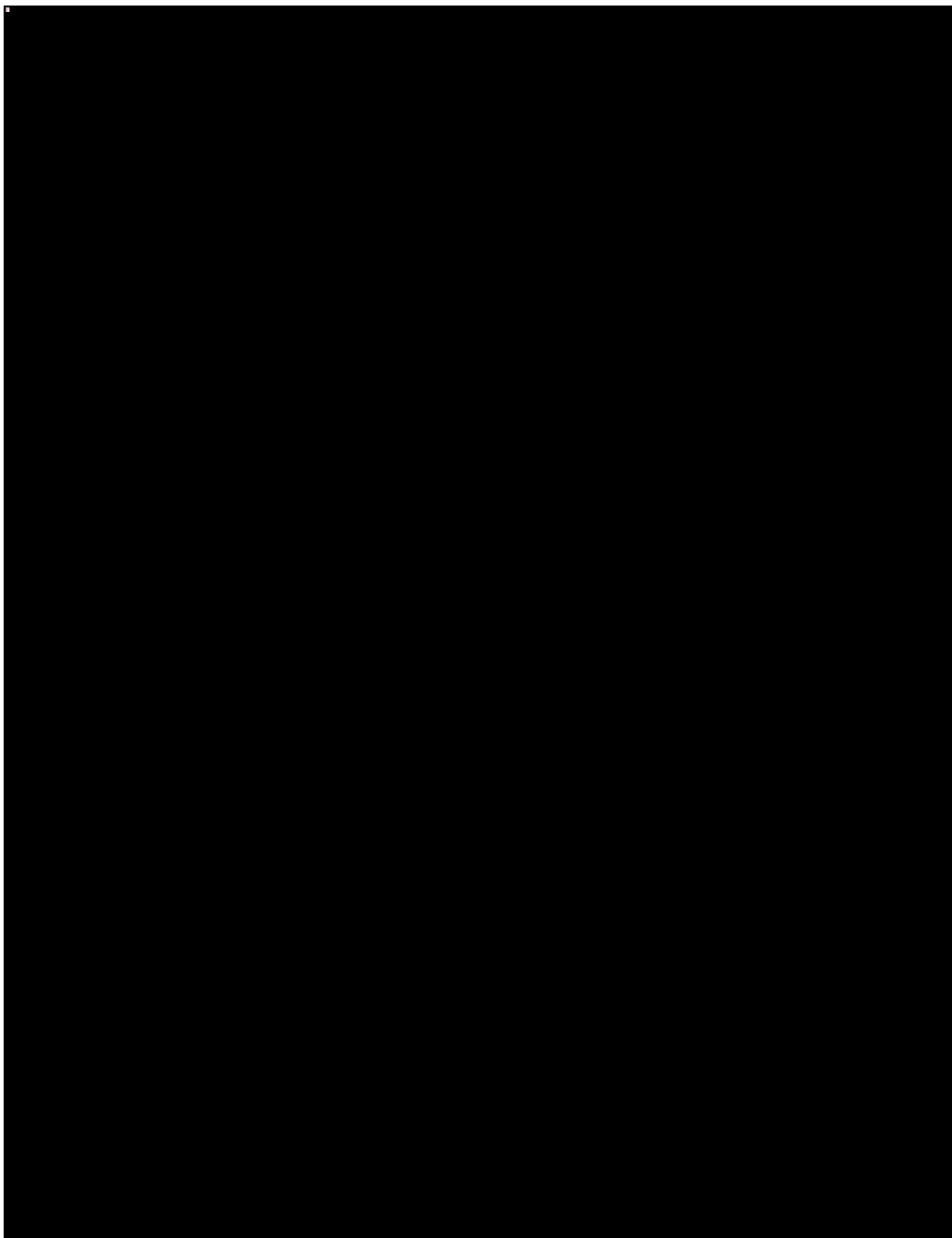
15.7.1 Metodyka przeprowadzenia badania ankietowego

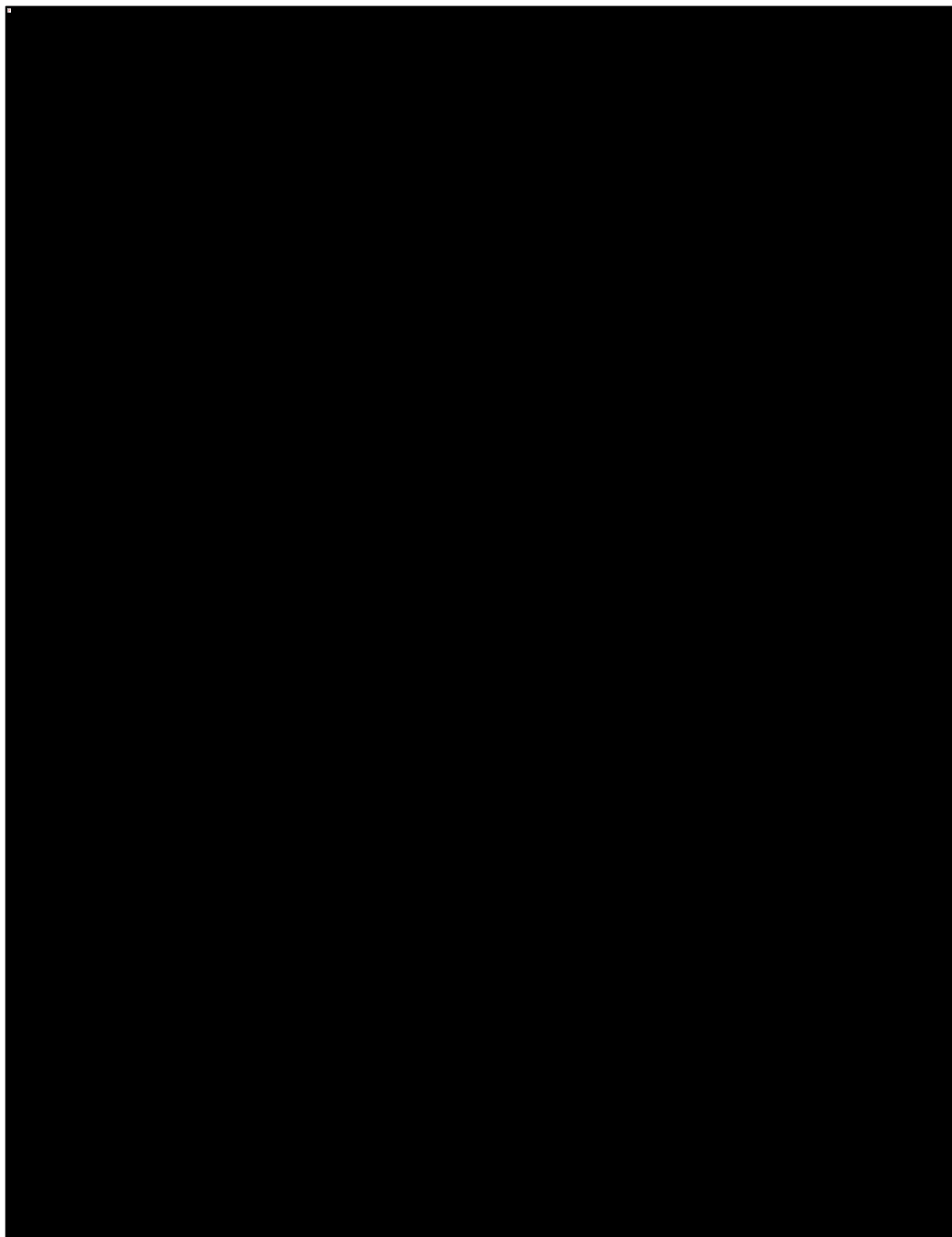
[Redacted text block]

Tabela 50. [Redacted text]

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

15.7.2 Formularz badania ankietowego





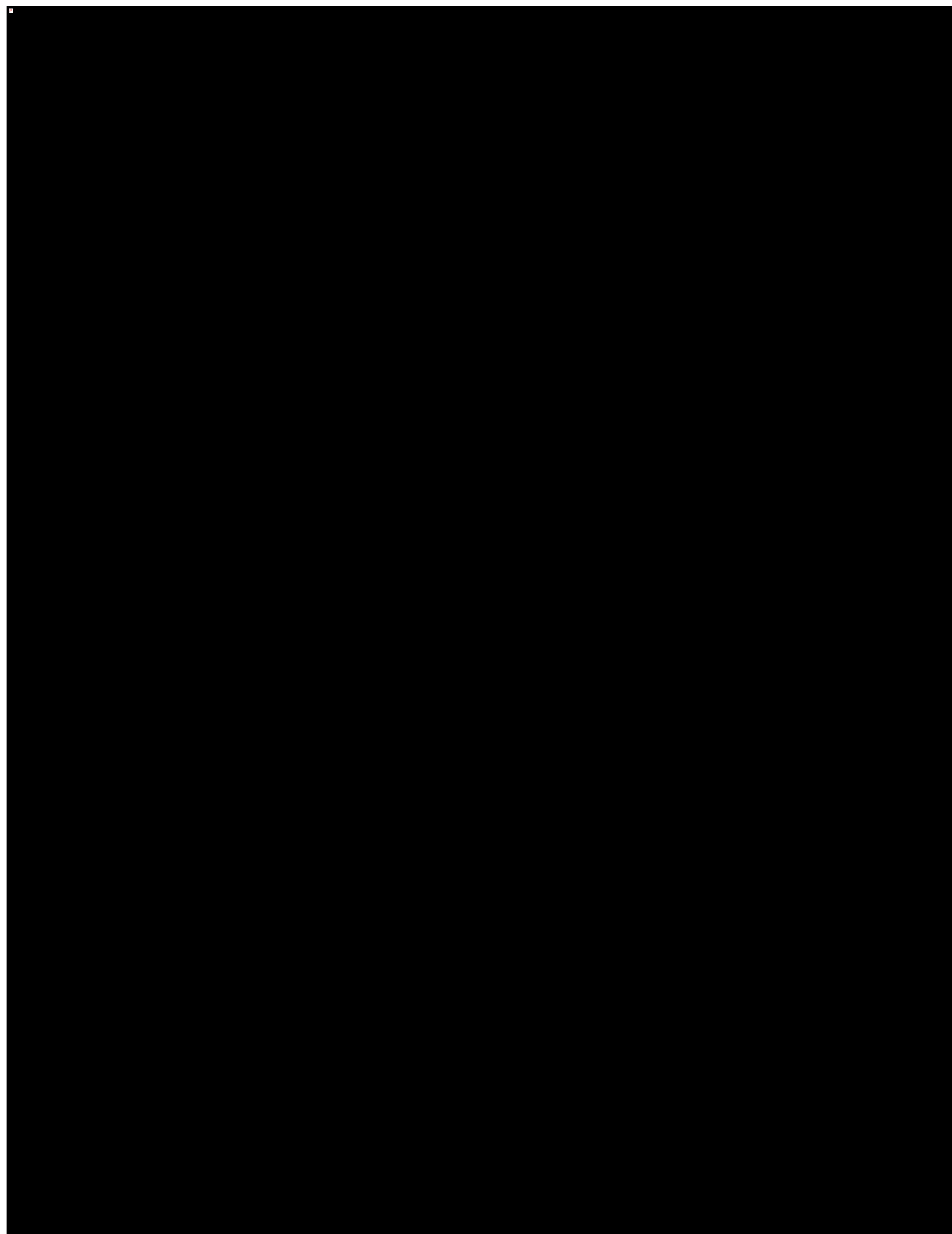
MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego
o duzej aktywnosci choroby



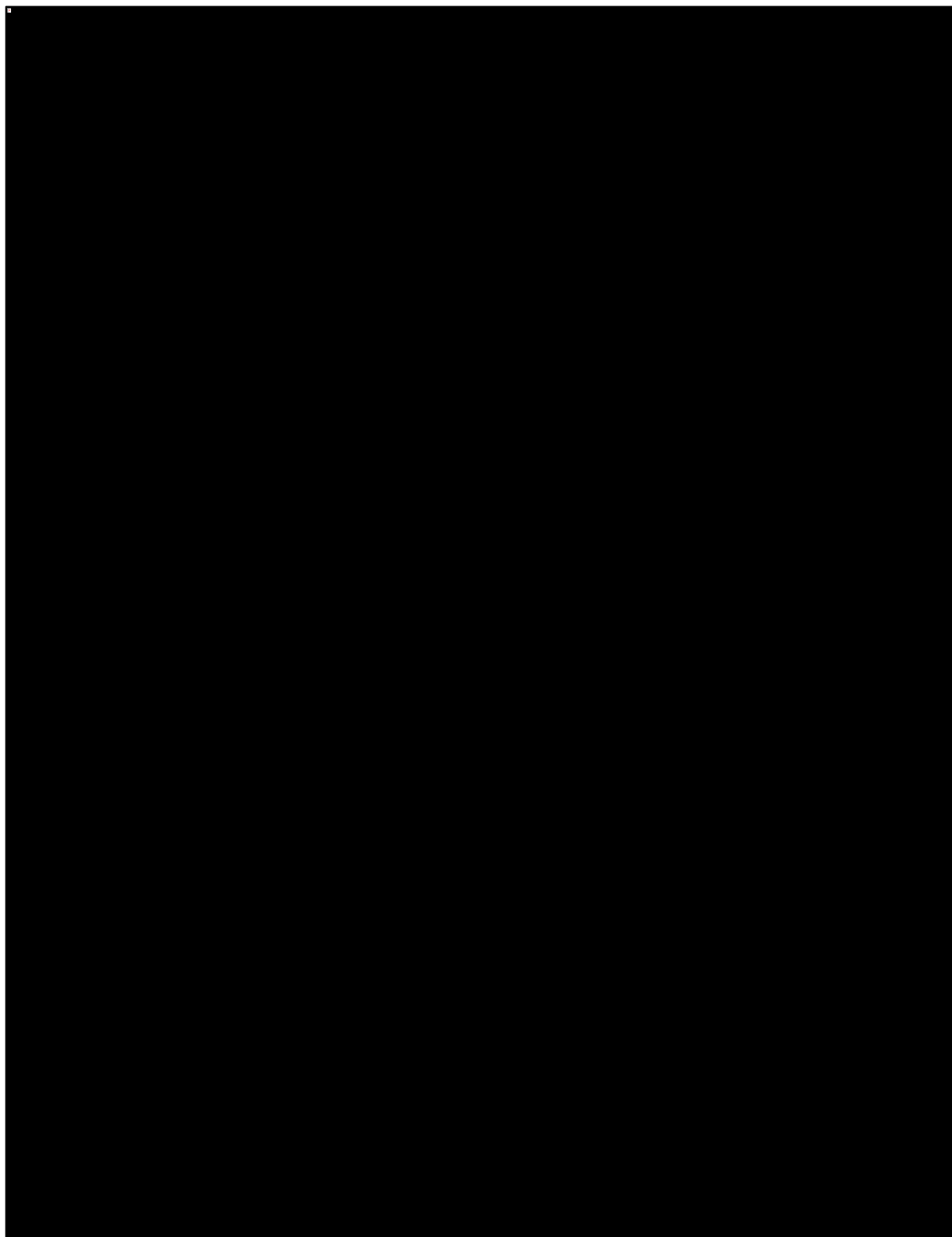
MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego
o duzej aktywnosci choroby



MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego
o duzej aktywnosci choroby



MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego
o dużej aktywności choroby



MAVENCLAD®
(kladrybina w tabletkach)

w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego
o dużej aktywności choroby

15.7.4 Konsensus ekspertów

[Redacted text block]

Tabela 52. [Redacted text]

Parametr epidemiologiczny	wartość
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Parametr epidemiologiczny	wartość
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Spis tabel

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego <i>MAVENCLAD</i> [®] (kladrybina w tabletkach).....	17
Tabela 2. Liczba pacjentów leczonych w programie lekowym B.29 (bez alemtuzumabu): dane historyczne za lata 2016-2020.....	29
Tabela 3. Prognozowana liczba dorosłych pacjentów leczonych w programie B.29 w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego ([REDACTED]).....	30
Tabela 4. Skumulowana (licząc od 2017 r.) liczba pacjentów leczonych w programie B.29; dane historyczne za lata 2017-2019.....	30
Tabela 5. Liczba pacjentów nowo włączanych do programu lekowego B.29 (bez alemtuzumabu): oszacowanie na lata 2018-2019.....	30
Tabela 6. Prognozowana liczba dorosłych pacjentów nowo włączanych do programu B.29 w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego ([REDACTED]).....	31
Tabela 7. Odsetki pacjentów spełniających kryteria poszerzonego programu lekowego dla kladrybiny w tabletkach (konsensus ekspertów).....	32
Tabela 8. Prognozowana liczebność populacji docelowej dla kladrybiny w tabletkach.....	33
Tabela 9. Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których produkt leczniczy <i>MAVENCLAD</i> [®] (kladrybina w tabletkach) może być zastosowany.....	35
Tabela 10. Zestawienie oszacowań dotyczących populacji docelowej.....	36
Tabela 11. Liczba pacjentów leczonych w programie lekowym B.29 (bez alemtuzumabu): dane historyczne za lata 2016-2020.....	37
Tabela 12. Udział w liczbie pacjentów leczonych w ramach programu B.29 (IFNB, GA, FUM, PEG, TER) według danych NFZ w 2020 r.....	37
Tabela 13. Udział w odsetku i liczbie pacjentów leczonych w ramach I linii leczenia (IFNB, GA, FUM, PEG, TER); scenariusz aktualny.....	38
Tabela 14. Prognozowana liczba pacjentów włączanych na leczenie kladrybiną w tabletkach – nowa populacja (konsensus ekspertów).....	39
Tabela 15. Prognozowana liczba pacjentów włączanych na leczenie kladrybiną w tabletkach w wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym.....	40
Tabela 16. Liczba pacjentów poddana terapii kladrybiną w tabletkach z rozróżnieniem na pacjentów, którym podawany jest lek (rok 1. i 2. od rozpoczęcia terapii) i pacjentów obserwowanych, bez aktywnego leczenia (rok 3. i 4. od rozpoczęcia terapii); scenariusz nowy.....	40
Tabela 17. Udział w odsetku i liczbie pacjentów [REDACTED]; scenariusz nowy (wariant podstawowy).....	41
Tabela 18. Obliczenie łącznej dawki produktu leczniczego <i>MAVENCLAD</i> [®] , przypadającej na jeden cykl leczenia.....	43

Tabela 19. Koszty jednostkowe komparatorów	45
Tabela 20. Oszacowanie rocznej kwoty refundacji za leki refundowane w ramach programu lekowego B.29, w przeliczeniu na jednego pacjenta (analiza podstawowa)	46
Tabela 21. Koszt roczny badań diagnostycznych w ramach programów lekowych B.29 i B.46, w przeliczeniu na jednego pacjenta.	47
Tabela 22. Koszt roczny diagnostyki w programie, w przeliczeniu na jednego pacjenta.	47
Tabela 23. Oszacowanie rocznego kosztu świadczeń związanych z realizacją programu, w przeliczeniu na jednego pacjenta.....	49
Tabela 24. Liczba rzutów choroby dla poszczególnych DMD.....	50
Tabela 25. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.	51
Tabela 26. Zestawienie parametrów analizy wpływu na budżet.	51
Tabela 27. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ponoszonych na leczenie chorych na stwardnienie rozsiane.	53
Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy z RSS dla produktu leczniczego <i>MAVENCLAD</i> [®]	55
Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy z RSS dla produktu leczniczego <i>MAVENCLAD</i> [®] - wyniki szczegółowe.	56
Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy bez RSS dla produktu leczniczego <i>MAVENCLAD</i> [®]	57
Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy bez RSS dla produktu leczniczego <i>MAVENCLAD</i> [®] - wyniki szczegółowe.	58
Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant minimalny z RSS dla produktu leczniczego <i>MAVENCLAD</i> [®]	59
Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant maksymalny z RSS dla produktu leczniczego <i>MAVENCLAD</i> [®]	59
Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant minimalny bez RSS dla produktu leczniczego <i>MAVENCLAD</i> [®]	60
Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant maksymalny bez RSS dla produktu leczniczego <i>MAVENCLAD</i> [®]	60
Tabela 36. Zestawienie parametrów i założeń testowanych w ramach analizy wrażliwości.	61
Tabela 37. Wyniki analizy wrażliwości; wariant z RSS dla produktu leczniczego <i>MAVENCLAD</i> [®]	63
Tabela 38. Wyniki analizy wrażliwości; wariant bez RSS dla produktu leczniczego <i>MAVENCLAD</i> [®]	64
Tabela 39. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu leczniczego <i>MAVENCLAD</i> [®]	66
Tabela 40. Polskie dane epidemiologiczne dotyczące stwardnienia rozsianego: chorobowość.....	75
Tabela 41. Dane NFZ dotyczące stwardnienia rozsianego: chorobowość.....	76
Tabela 42. Dane epidemiologiczne dotyczące stwardnienia rozsianego: zapadalność.....	76
Tabela 43. Dane epidemiologiczne dotyczące stwardnienia rozsianego: odsetek pacjentów z RRMS.	77

Spis wykresów

Wykres 1. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy z RSS.....	56
--	----

Piśmiennictwo

- Achiron 2021** Achiron A, Mandel M, Dreyer-Alster S, Harari G, Magalashvili D, Sonis P, Dolev M, Menascu S, Flechter S, Falb R, Gurevich M. Humoral immune response to COVID-19 mRNA vaccine in patients with multiple sclerosis treated with high-efficacy disease-modifying therapies. *Ther Adv Neurol Disord.* 2021;14:17562864211012835.
- AE MAVENCLAD® 2021** ██████████. MAVENCLAD® (kladrybina w tabletkach) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego o dużej aktywności choroby. Analiza ekonomiczna. Kraków, 2021 r.
- AKL MAVENCLAD® 2021** ██████████. MAVENCLAD® (kladrybina w tabletkach) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego o dużej aktywności choroby. Analiza kliniczna. Kraków, 2021 r.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
- APD MAVENCLAD® 2021** ██████████. MAVENCLAD® (kladrybina w tabletkach) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego o dużej aktywności choroby. Analiza problemu decyzyjnego. Kraków, 2021 r.
- AWA Ocrevus 2021** Wniosek o objęcie refundacją leku Ocrevus (okrelizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G35)”. Analiza weryfikacyjna. Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wydział Oceny Technologii Medycznych. Nr: OT.4231.20.2021
- AWA Zeposia 2021** Wniosek o objęcie refundacją leku Zeposia (ozanimod) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G35)”. Analiza weryfikacyjna. Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wydział Oceny Technologii Medycznych. Nr: OT.4231.14.2021
- AE Gilenya 2017** MAHTA. Analiza ekonomiczna. Gilenya, fingolimodum, kapsułki twarde, 0,5 mg, 28 kaps., EAN 5909990856480 w programie lekowym: Leczenie stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego". Dostęp online: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5111-114-2017-zlc>, data dostępu 25.05.2021 r.
- AWA Gilenya 2017** AOTMiT. „Leczenie stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10 G35)”. Analiza weryfikacyjna. Dostęp online: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/114/AWA/114_AWA_OT_4351_37_2017_GILENYA_2017.11.10.pdf
- Brola 2015** Brola W, Fudala M, Flaga S, Ryglewicz D, Potemkowski A. Polski rejestr chorych na stwardnienie rozlane – stan obecny, perspektywy i problemy. *Aktualn. Neurol* 2015, 15 (2), p. 68–73.
- Brola 2016** Brola W, Sobolewski P, Flaga S, Fudala M, Szczuchniak W, Stoiński J, Rosołowska A, Wójcik J, Kapica-Topczewska K, Ryglewicz D. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in central Poland, 2010-2014. *BMC Neurol.* 2016 Aug 11;16(1):134.
- Brola 2017** Brola W, Sobolewski P, Flaga S, Fudala M, Jantarski K. Increasing prevalence and incidence of multiple sclerosis in Poland. *Neurol Neurochir Pol.* 2017 Jan- Feb;51(1):82-85.
- Brola 2017a** Brola W, Sobolewski P, Flaga S, Fudala M, Potemkowski A. Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozlanego w populacji polskich pacjentów. *Aktualn Neurol* 2017, 17 (1), p. 5–14.
- Brola 2019** Brola W. Profil polskich pacjentów z postępującymi postaciami stwardnienia rozlanego. *MS Report.* Vol. 8/Nr 3(30)/2019: 5-11.
- Brown 2019** Brown JW, Coles A, Horakova D, Havrdova E, Izquierdo G, Prat A, Girard M, Duquette P, Trojano M, Lugaresi A, Bergamaschi R, Grammond P, Alroughani R, Hupperts R, McCombe P, Van Pesch V, Sola P, Ferraro D, Grand'Maison F, Terzi M, Lechner-Scott J, Flechter S, Slee M, Shaygannejad V, Pucci E, Granella F, Jokubaitis V, Willis M, Rice C, Scolding N, Wilkins A,

- Pearson OR, Ziemssen T, Hutchinson M, Harding K, Jones J, McGuigan C, Butzkueven H, Kallincik T, Robertson N; MSBase Study Group. Association of Initial Disease-Modifying Therapy With Later Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *JAMA*. 2019;321(2):175-187.
- Chilimur 2021** Chilimuri S, Mantri N, Gongati S, Zahid M, Sun H. COVID-19 Vaccine Failure in a Patient with Multiple Sclerosis on Ocrelizumab. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(3):219.
- ChPL Aubagio** Charakterystyka produktu leczniczego Aubagio – EMEA/H/C/002514- II/0029 z dnia 01.03.2021
Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aubagio>
Data ostatniego dostępu: 24.05.2021 r.
- ChPL Avonex** Charakterystyka produktu leczniczego Avonex (interferon-beta-1a). Dostęp online: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000102/WC500029425.pdf
- ChPL Betaferon** Charakterystyka produktu leczniczego ChPL Betaferon (interferon-beta-1b). Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avonex-epar-product-information_pl.pdf
Data ostatniego dostępu: 24.05.2021 r.
- ChPL Copaxone 20mg** Charakterystyka produktu leczniczego Copaxone z dnia 12.09.2020
Dostępne online pod adresem: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 24.05.2021 r.
- ChPL Copaxone 40mg** Charakterystyka produktu leczniczego Copaxone z dnia 12.09.2020
Dostępne online pod adresem: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 24.05.2021 r.
- ChPL Gilenya** Charakterystyka produktu leczniczego Gilenya – EMEA/H/C/002202- IB/0068 z dnia 04.02.2021
Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gilenya>
Data ostatniego dostępu: 07.05.2021 r.
- ChPL Lemtrada** Charakterystyka produktu leczniczego Lemtrada- EMEA/H/C/003718- II/0032 z dnia 25.03.2021
Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lemtrada>
Data ostatniego dostępu: 07.05.2021 r.
- ChPL MAVENCLAD®** Charakterystyka produktu leczniczego MAVENCLAD®- EMEA/H/C/004230- IB/0019/G z dnia 23.04.2021 r.
Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/MAVENCLAD>
Data ostatniego dostępu: 04.05.2021 r.
- ChPL Plegridy** Charakterystyka produktu leczniczego Plegridy – EMEA/H/C/002827- IAIN/0062/G z dnia 11.03.2021 r.
Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/plegridy>
Data ostatniego dostępu: 24.05.2021 r.
- ChPL Rebif** Charakterystyka produktu leczniczego Rebif – EMEA/H/C/000136- IB/0148 z dnia 07.01.2021 r.

- Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rebif>
Data ostatniego dostępu: 24.05.2021 r.
- ChPL Tecfidera** Charakterystyka produktu leczniczego Tecfidera – EMEA/H/C/002601- IAIN/0072/G z dnia 20.04.2021 r.
Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecfidera>
Data ostatniego dostępu: 24.05.2021 r.
- ChPI Tysabri** Charakterystyka produktu leczniczego Tysabri- EMEA/H/C/000603- IAIN/0126/G z dnia 28.04.2021
Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tysabri>
Data ostatniego dostępu: 07.05.2021 r.
- Cohen 2015** Cohen BA, Coyle PK, Leist T, Oleen-Burkey MA, Schwartz M, Zwibel H. Therapy Optimization in Multiple Sclerosis: a cohort study of therapy adherence and risk of relapse. *Mult Scler Relat Disord.* 2015 Jan;4(1):75-82.
- DGL 14/06/2021** Informacja Centrali NFZ o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za rok 2020 r.
<https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dla-swiadczeniodawcow,8002.html>
- Dobrołowicz 2021** Dobrołowicz M. Pandemia a stwardnienie rozsiane. Lekarze apelują o łatwiejszy dostęp do terapii. Dostępne online pod adresem: [https://twojezdrowie.rmf24.pl/choroby/news-pandemia-a-stwardnienie-rozsiane-lekarze-apeluja-o-latwiejsz,nld,5022937#crp_state=1](https://twojezdrowie.rmf24.pl/choroby/news-pandemia-a-stwardnienie-rozsiane-lekarze-apeluja-o-latwiejsz,nld,5022937#crp_state=1utm_source=paste&utm_medium=paste&utm_campaign=chrome)
Dostępne online pod adresem: https://twojezdrowie.rmf24.pl/choroby/news-pandemia-a-stwardnienie-rozsiane-lekarze-apeluja-o-latwiejsz,nld,5022937#crp_state=1
Data ostatniego dostępu: 18.05.2021 r.
- Giovannoni 2020** Giovannoni G, Leist T, Aydemir A, Verdun Di Cantogno E, on behalf of the CLASSIC-MS Steering Committee. CLASSIC MS: Long term Efficacy and Real World Treatment Patterns for Patients Receiving Cladribine Tablets Interim Data with 8 14 Years' Follow up. ACTRIMS-ECTRIMS 2020 Virtual Congress, 11 13 September.
- Giovannoni 2017** Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Comi G, Dangond F, Adeniji AK, Vermersch P. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler.* 2017 Aug 1:1352458517727603.
- GUS 2017** STAN I STRUKTURA LUDNOŚCI, Tablice bilansowe- Stan, ruch naturalny oraz migracje ludności; Stan, ruch naturalny i wędrownikowy ludności w I półroczu 2017 r. Dostęp online: <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx>
- GUS 2021** Powierzchnia, liczba ludności i gęstość zaludnienia wg stanu na 1 stycznia 2021 roku.
<https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/powierzchnia-i-ludnosc-w-przekroju-terytorialnym-w-2021-roku,7,18.html>
- He 2020** He A, Merkel B, Brown JW, Zhovits Ryerson L, Kister I, Malpas CB, Sharmin S, Horakova D, Kubala Havrdova E, Spelman T, Izquierdo G, Eichau S, Trojano M, Lugaresi A, Hupperts R, Sola P, Ferraro D, Lycke J, Grand'Maison F, Prat A, Girard M, Duquette P, Larochelle C, Svenningsson A, Petersen T, Grammond P, Granella F, Van Pesch V, Bergamaschi R, McGuigan C, Coles A, Hillert J, Piehl F, Butzkueven H, Kalincik T; MSBase study group. Timing of high-

- efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2020;19(4):307-316.
- Jacyna 2018** Jacyna A, Śliwczyński A, Stachurski J. The prevalence and direct costs of multiple sclerosis therapy in Poland from 2008 to 2016. *Medical Studies* 2018; 34 (1): 9-14.
- Kapica-Topczewska 2018** Kapica-Topczewska K, Broła W, Fudala M, Tarasiuk J, Chorazy M, Snarska K, Kochanowicz J, Kułakowska A. Prevalence of multiple sclerosis in Poland. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2018; 21: 51-55.
- Khayat-Khoei 2021** Khayat-Khoei M, Conway S, Rubinson DA, Jarolim P, Houtchens MK. Negative anti-SARS-CoV-2 S antibody response following Pfizer SARS-CoV-2 vaccination in a patient on ocrelizumab. *J Neurol.* 2021:1-3.
- Kułakowska 2010** Kułakowska A, Bartosik-Psujek H, Hożejowski R, Mitosek-Szewczyk K, Drozdowski W, Stelmasiak Z. Selected aspects of the epidemiology of multiple sclerosis in Poland - a multicentre pilot study. *Neurol Neurochir Pol.* 2010 Sep-Oct;44(5):443-52.
- Malinowski 2016** Malinowski KP, Kawalec PP, Moćko P. Indirect costs of absenteeism due to rheumatoid arthritis, psoriasis, multiple sclerosis, insulin-dependent diabetes mellitus, and ulcerative colitis in 2012: a study based on real-life data from the Social Insurance Institution in Poland. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* 2016 : Vol. 16, nr 2, s. 295-303.
- McCool 2019** McCool R, Wilson K, Arber M, Fleetwood K, Toupin S, Thom H, Bennett I, Edwards S. Systematic review and network meta-analysis comparing ocrelizumab with other treatments for relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2019; 29: 55-61.
- Moćko 2014** Moćko P, Kawalec P, Stawowczyk E. Analiza kosztów pośrednich stwardnienia rozsianego w Europie - przegląd systematyczny. *Med. Rodz.* 2014 : R. 17, nr 4, s. 189-197.
- Moćko 2016** Moćko P, Kawalec P, Malinowski KP. Analiza kosztów (bezpośrednich i pośrednich) związanych ze stwardnieniem rozsianym w Polsce. *Pol. Prz. Nauk Zdr.* 2016, nr 1, s. 101-109.
- MSIF 2021** MSIF. Global COVID-19 advice for people with MS. 5 March 2021. Dostępne online pod adresem: <http://www.neuroimmunology.jp/jpn/news/Feb-2021-MSIF-Global-advice-on-COVID-19-for-people-with-MS-FINAL.pdf> Data ostatniego dostępu: 18.05.2021 r.
- MZ 08/01/2021** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 20/08/2021** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r.
- NFZ 25/2020** ZARZĄDZENIE Nr 25/2020/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
- NFZ 136/2021** ZARZĄDZENIE Nr 136/2021/DGL PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 27.07.2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe
- NICE 2017** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Single Technology Appraisal. Cladribine tablets for treating relapsing-remitting multiple sclerosis [ID64]. Committee Papers. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag392/documents/committee-papers>, data dostępu 25.05.2018 r.

- Pierzchala 2015** Pierzchala K, Adamczyk-Sowa M, Dobrakowski P, Kubicka-Bączyk K, Niedziela N, Sowa P. Demographic characteristics of MS patients in Poland's upper Silesia region. *Int J Neurosci*. 2015 May;125(5):344-51.
- PL MAVENCLAD 2021** Wnioskowany program lekowy: LECZENIE STWARDNIENIA ROZSIANEGO (ICD-10 G 35). Materiały udostępnione przez firmę Merck sp. z o.o.
- Potemkowski 2009** Potemski A. Stwardnienie roziane w świecie i w Polsce – ocena epidemiologiczna. *Aktualn. Neurol.* 2009, 9 (2), p. 91-97.
- Selmaj 2017** Selmaj K, Kobelt G, Berg J, Orlewska E, Capsa D, Dalén J; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Poland. *Mult Scler.* 2017 Aug;23(2_suppl):130-142.
- Szmurło 2014** Szmurło D, Fundament T, Ziobro M, Kruntorádová K, Doležal T, Głogowski C. Costs of multiple sclerosis- extrapolation of Czech data to Polish patients. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2014 Jun;14(3):451-8.
- Tafazzoli 2020** Tafazzoli A, Chavan A, Harty G, Moller J, Wong SL. Efficiency Model of Cladribine Tablets Versus Infusion-Based Disease-Modifying Drugs for Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Adv Ther.* 2020;37(9):3791-3806.
- Tecfidera AWA 2014** AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Tecfidera (fumaran dimetylu) we wskazaniu: Leczenie stwardnienia rozlanego u dorosłych pacjentów w ramach programu lekowego. Analiza weryfikacyjna. AOTM-OT-4351-30/2014
- Tysabri BIA 2016** HTA Consulting. Analiza wpływu na budżet. Natalizumab (Tysabri®) w długoterminowej terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego oraz u pacjentów z obecnością przeciwciał anty-JCV. 2015 r. (z aktualizacją w 2016 r). Dostęp online: http://bi-pold.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia_mz/2016/087/AW/087_AW_5_OT_4351_10_AWB_%20Tysabri_SM_20160520.pdf, data dostępu 25.05.2018 r.
- UR 5/2021/IV** Uchwała Nr 5/2021/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 marca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 r.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z późn. zm. *Dz.U.* 2011 nr 122 poz. 696.
- Zeliaś 2003** Zeliaś A., Pawełek B., Wanat S. Prognozowanie ekonomiczne, Teoria, przykłady, zadania, PWN, Warszawa, 2003, ISBN: 83-01-14043-7.