

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET



PONESIMOD (PONVORY®) W LECZENIU RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO

Wersja 1.00



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: 17 grudnia 2021

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

koordynowanie prac, metodyka analizy, opracowanie tekstu analizy

[REDACTED]

metodyka analizy, analiza danych, opracowanie tekstu analizy,
przygotowanie aplikacji obliczeniowej

[REDACTED]

metodyka analizy, analiza danych, opracowanie tekstu analizy

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

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Janssen Cilag Polska Sp. z o.o.

ul. Łżecka 24
02-135 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE.....	7
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	10
1.1. Cel analizy.....	10
1.2. Stan aktualny.....	10
1.3. Kwalifikacja do grupy limitowej.....	15
1.4. Założenia analizy.....	16
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	19
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy.....	19
2.2. Forma analizy.....	20
2.3. Perspektywa analizy.....	20
2.4. Horyzont czasowy.....	20
2.5. Populacja docelowa.....	21
2.6. Rozpowszechnienie opcji terapeutycznych w populacji docelowej.....	26
2.7. Koszty.....	29
2.8. Obliczenia.....	35
2.9. Analiza wrażliwości.....	37
3. WYNIKI ANALIZY	38
3.1. Populacja docelowa.....	38
3.2. Scenariusz istniejący.....	39
3.3. Scenariusz nowy.....	40
3.4. Wydatki inkrementalne.....	43
3.5. Podsumowanie.....	46
4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	49
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	49
4.2. Aspekty etyczne i społeczne.....	49
5. PODSUMOWANIE.....	51
6. WNIOSKI	53
7. OGRANICZENIA	54
8. DYSKUSJA	55
9. BIBLIOGRAFIA	57

10. SPIS ELEMENTÓW.....	61
10.1. Spis tabel.....	61
11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	63
ANEKS A.	65
A.1. Analiza wrażliwości.....	65
A.2. Pacjenci w programie lekowym B.29.....	70
A.3. Dane epidemiologiczne	77

Indeks skrótów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATZ	Alemtuzumab
AWA	Analiza weryfikacyjna
BIA	Analiza wpływu na budżet <i>Budget Impact Analysis</i>
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
DMF	Fumaran dimetylu <i>Dimethyl fumarate</i>
DMT	Leki modyfikujące przebieg choroby <i>Disease-Modifying Therapies</i>
EDSS	Rozszerzona skala niewydolności ruchowej <i>Expanded Disability Status Scale</i>
GA	Octan glatirameru <i>Glatiramer acetate</i>
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	Ocena technologii medycznych <i>Health Technology Assessment</i>
IFNB-1a-IM	Interferon beta 1a podawany domięśniowo <i>Intramuscular interferon beta 1a</i>
IFNB-1a-SC	Interferon beta 1a podawany podskórnio <i>Subcutaneous interferon beta 1a</i>
IFNB-1b-SC	Interferon beta 1b podawany podskórnio <i>Subcutaneous interferon beta 1b</i>
MS	Stwardnienie rozsiane <i>Multiple Sclerosis</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Peg-IFNB-1a	Pegylowany interferon beta 1a

PON	Ponesimod
PPMS	Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego <i>Primary Progressive Multiple Sclerosis</i>
RejSM	Rejestr Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym
RRMS	Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego <i>Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis</i>
[REDACTED]	[REDACTED]
SPMS	Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego <i>Secondary Progressive Multiple Sclerosis</i>
TERI	Teryflunomid <i>Teriflunomide</i>

Streszczenie

- **Cel**

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ponesimodu (Ponvory) stosowanego u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS, ang. *relapsing-relmitting multiple sclerosis*) spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia lub zamiany leczenia w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”.

- **Metodyka**

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów. Dodatkowo przeprowadzono obliczenia z perspektywy społecznej. Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 lipca 2023 roku. W analizie założono, że ponesimod (Ponvory®) będzie finansowany w ramach programu lekowego B.29 *Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)*.

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS), spełniający kryteria włączenia do programu lekowego B.29 lub którzy kwalifikują się do zmiany leczenia w ramach tego programu.

Liczebność populacji docelowej wyznaczono na podstawie danych NFZ dotyczących liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.29 z podziałem na poszczególne substancje za okres 2017-2020. Uwzględniono przy tym przerywanie leczenia w programie lekowym B.29 (tj. zmianę leczenia w obrębie programu oraz wyłączenie z programu).

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszt leków i ich podania, koszt monitorowania terapii, koszt niepełnosprawności i leczenia rzutów choroby oraz koszt leczenia zdarzeń niepożądanych. [REDACTED]

W scenariuszu istniejącym założono, że preparat Ponvory® nie będzie finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu nowym założono, że preparat Ponvory® będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.29, począwszy od 1 lipca 2023. Rozpowszechnienie terapii w scenariuszu istniejącym określono w oparciu o aktualne udziały poszczególnych opcji terapeutycznych w programie lekowym B.29. Udziały Ponvory® w scenariuszu nowym określono w oparciu o dane historyczne NFZ dotyczące refundacji teryflunomidu w pierwszych latach jego refundacji (tj. okres 2017-2019).

Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- **Wnioski końcowe**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1. Wprowadzenie do analizy

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ponesimodu (Ponvory®) stosowanego u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS, ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*) spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia lub zamiany leczenia w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”.

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

1.2. Stan aktualny

1.2.1. Aktualna praktyka kliniczna

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2021 roku [2] polscy pacjenci z RRMS mają dostęp do dwóch programów lekowych (PL):

- PL B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego” (ICD-10, G35),
- PL B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego” (ICD-10, G35).

Zgodnie z zapisami programów, terapię pierwszego rzutu dla chorych z RRMS stanowią terapie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach PL B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego” (ICD-10, G35), w ramach którego finansowane są następujące leki modyfikujące przebieg choroby (DMT, ang. *disease modifying therapies*):

- fumaran dimetylu (DMF),
- interferon beta-1a podawany podskórnym (IFNB-1a-SC),
- interferon beta-1a podawany domięśniowo (IFNB-1a-IM),
- interferon beta-1b podawany podskórnym (IFNB-1b-SC),

- pegylowany interferon beta-1a (Peg-IFNB-1a),
- octan glatirameru (GA),
- teryflunomid (TERI).

W Polsce pacjenci z RRMS mogą korzystać także z leczenia DMT refundowanego przez Ministerstwo Zdrowia w ramach PL B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego” (ICD-10, G35), który obejmuje finansowanie fingolimodu, natalizumabu, alemtuzumabu, kladrybiny oraz okrelizumabu. Do PL B.46 włączenie są pacjenci z RRMS uprzednio nieskutecznie leczeni w PL B.29, a także chorzy z szybko rozwijającą się ciężką postacią MS lub pierwotnie postępującą postacią MS (PPMS, ang. *primary progressive multiple sclerosis*).

W przypadku rozpoczęcia refundacji ze środków publicznych ponesimodu (PON), zgodnie z wnioskiem refundacyjnym będzie on finansowany w ramach programu lekowego B.29 i będzie mógł być stosowany w miejsce leków aktualnie finansowanych w tym programie.

W dniu 14.06.2021 Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) wydał negatywną / warunkową rekomendację (jeżeli finansowanie ocenianej technologii będzie nie będzie wiązać się z dodatkowym wpływem na budżet płatnika) dotyczącą finansowania leku Zeposia (ozanimod) [3], zaś w dniu 18.06.2021 wydał pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania leku Ocrevus (okrelizumab) [4]. Obie rekomendacje dotyczyły stosowania leków w populacji odpowiadającej populacji z PL B.29, jednakże w momencie przygotowania niniejszej analizy żaden z tych leków nie został włączony do programu.

Zgodnie z opublikowanym w dniu 14 grudnia 2021 r. projektem obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, który wejdzie w życie 1 stycznia 2022 r. [5], zakres dostępu do leczenia dla chorych z RRMS w ramach PL B.29 i PL B.46 nie ulegnie zmianie.

1.2.2. Aktualna liczebność populacji docelowej

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5. Oszacowanie aktualnej liczebności populacji docelowej przeprowadzono dla roku 2021 na podstawie tych samych źródeł danych, które wykorzystano w analizie BIA do prognozy liczebności populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy. Dodatkowo przedstawiono dane i oszacowania na rok 2020 (ostatni rok dla którego dostępne są pełne dane) na podstawie portalu statystyka NFZ [6].

Szczegółowe obliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej zaprezentowano w rozdziale 2.5 oraz w aneksie (rozdz. A.2). Zgodnie z wynikami przeprowadzonych obliczeń liczba wszystkich pacjentów w PL B.29 w 2021 roku wynosi 16,5 tys. osób, z czego 5,5 tys. to pacjenci rozpoczynający

lub zmieniający leczenie, a więc ci, którzy mogliby w bieżącym roku rozpocząć terapię PON (szczegóły w pliku obliczeniowym analizy na arkuszu 'Stan aktualny').

Zgodnie z danymi z portalu statystyka NFZ [6] łączna liczba pacjentów w PL B.29 w roku 2020 wyniosła 15,1 tys. pacjentów, zaś liczba pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie wyniosła 2 811. Należy pamiętać, że do końca sierpnia 2020 r. obowiązywały bardziej restrykcyjne zasady w zakresie możliwości zmiany leczenia w ramach programu, stąd znacznie niższa liczba pacjentów zmieniających leczenie niż w roku 2021.

Tabela 1.
Aktualna liczebność populacji docelowej (w latach 2020–2021)

Parametr	2020	2021
Liczba wszystkich pacjentów w PL B.29, w tym:	15 109	16 502
Liczba nowych pacjentów w PL B.29	1 633	2 194 ^a
Liczba pacjentów zmieniających leczenie w PL B.29	1 178	3 300 ^b

a) regresji na podstawie prognozy na lata 2022-24 (rozdz.2.5, Tabela 9)

b) po uwzględnieniu opinii ekspertów, że odsetek zmieniających leczenie w programie jest równy 20%

1.2.3. Aktualne roczne wydatki w populacji docelowej

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów z populacji docelowej zostały wyznaczone dla liczebności tej populacji w 2021 roku (Tabela 2). Pozostałe dane populacyjne i kosztowe uwzględnione w obliczeniach oraz metodyka przeprowadzonych oszacowań jest analogiczna, jak w przypadku szacowania wydatków w scenariuszu istniejącym analizy BIA (szczegółowe dane są przedstawione w rozdziale 2).

Oszacowane wydatki płatnika publicznego w 2021 r. ponoszone na leczenie chorych z populacji docelowej (wszyscy chorzy w PL B.29) wynoszą około ██████████ rocznie, z czego wydatki na realizację PL B.29 wyniosą ██████████. Ponieważ PON nie jest finansowany ze środków publicznych, aktualnie nie są ponoszone przez płatnika publicznego wydatki związane z finansowaniem tego leku.

Tabela 2.
Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2021 roku [mln zł]

Parametr	Kategoria	Wartość
Aktualne wydatki płatnika w populacji docelowej, w tym:		████████
Koszt w PL B.29	Leki	████████
	Podanie	████████
	Monitorowanie	████████
Pozostałe koszty	Koszt niepełnosprawności i rzutów MS	████████
	Leczenie zdarzeń niepożądanych	████████

Dodatkowo przedstawiono wydatki płatnika publicznego w programie lekowym B.29, które określono na podstawie danych ze sprawozdań z działalności NFZ za pośrednictwem serwisu IKARPro [7] (Tabela 3).

Tabela 3.
Wydatki płatnika publicznego w PL B.29 w 2020 roku i I poł. 2021 [mln zł] – dane NFZ

Parametr	I poł. 2020	2020 (cały rok)	I poł. 2021
Wydatki płatnika na realizację PL B.29, w tym:	135,45	335,66	169,28
Leki	123,52	305,08	153,37
Podanie	6,80	16,05	8,80
Monitorowanie	5,13	14,53	7,10

Jak wynika z powyższej tabeli, w roku 2020 na realizację PL B.29 przeznaczono więcej środków w drugiej połowie roku (nieco ponad 200 mln zł w porównaniu z 135 mln zł w pierwszej połowie roku).

1.2.4. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Aktualnie preparat Ponvory® nie jest finansowany ze środków publicznych. Tym samym przyjmuje się, że liczba pacjentów stosujących ten lek wynosi 0.

Tabela 4.
Aktualna liczba pacjentów w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Parametr	Wartość
Aktualna liczba pacjentów otrzymująca leczenie ponesimodem	0

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

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL Ponvory [8]), PON jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającymi postaciami stwardnienia rozsianego w okresie aktywności choroby, co określono na podstawie cech klinicznych lub stwierdzono w badaniach obrazowych.

Liczebność tej populacji (która jest szersza niż populacja docelowa niniejszej analizy) wyznaczono szacując kolejno liczbę chorych ze stwardnieniem rozsianym (MS) oraz liczbę chorych z jej aktywną formą (w postaci RRMS). Oszacowania oparto na polskich danych epidemiologicznych odnalezionych

w wyniku przeprowadzonego przeszukania (szczegóły w rozdz. A.3), na podstawie badania Biernacki 2020 [9], dotyczącego chorobowości MS na Węgrzech oraz danych z portalu Statystyki NFZ [6].

LICZBA CHORYCH Z MS

Zgodnie z najnowszymi danymi z polskiego rejestru chorych ze stwardnieniem rozsianym (RejSM) opublikowanymi w publikacji Broła 2017a [10] na temat chorobowości MS w Polsce, wskaźnik chorobowości MS w Polsce wynosi 121,3/100000. Uwzględniając liczebność populacji Polski w 2020 roku na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) [11] liczbę chorych z MS w Polsce szacuje się na około 46,4 tys. osób. Według danych z analiz Ministerstwa Zdrowia (MZ) liczba chorych z MS w Polsce jest wyższa i wynosi 51,5 tys. osób.

RZUTOWE POSTACIE MS (RRMS)

Odsetek pacjentów z RRMS wśród MS określono na podstawie danych raportowanych w publikacji Broła 2019 [12]. Z racji tego, że stanowi najnowszą i największą pod względem liczebności pacjentów bazę danych spośród odnalezionych, wydaje się, że odsetki osób z RRMS w populacji ogólnej pacjentów z MS najlepiej przybliżają wyniki z tej właśnie publikacji – tj. 66,51% populacji z MS to pacjenci z RRMS.

AKTYWNE RRMS

Nie zidentyfikowano polskich badań epidemiologicznych raportujących dane odnośnie aktywności choroby. Dane takie odnaleziono natomiast w publikacji Biernacki 2020 [9]. W poniższej tabeli przedstawiono dane z odnalezionego badania dotyczące aktywności RRMS.

Tabela 5.
Chorobowość RRMS z uwzględnieniem aktywności choroby

Grupa	Liczba	Udział
Aktywny RRMS, leczony	28	10,1%
Aktywny RRMS, nieleczony	15	5,4%
Nieaktywny RRMS, leczony	202	73,2%
Nieaktywny RRMS, nieleczony	31	11,2%

Według danych z odnalezionego badania odsetek chorych z aktywnym RRMS wynosi 15,5%. Z drugiej strony należy mieć na uwadze, że 73,2% pacjentów stanowią chorzy z nieaktywnym RRMS, którzy stosują leki z grupy DMT, a zatem są to pacjenci, u których wystąpił w przeszłości aktywny RRMS, natomiast dzięki skutecznemu leczeniu choroba pozostawała nieaktywna w okresie badania. W tym kontekście należy zauważyć, że zgodnie z kryteriami włączenia do PL B.29 lub B.46 leczenie modyfikujące przebieg choroby jest w Polsce finansowane jedynie u pacjentów z aktywnym RRMS. W konsekwencji można przyjąć, że jedynymi pacjentami, którzy nie spełniają kryterium aktywnej postaci

RRMS, stanowi grupa określona jako „nieaktywny RRMS, nieleczony”, stanowiąca 11,2% populacji badania Biernacki 2020.

DOROŚLI Z AKTYWNYM RRMS

Zgodnie z danymi z portalu Statystyki NFZ [6] spośród 15 109 leczonych w PL B.29 w 2020 roku jedynie 168 chorych to pacjenci pediatryczni, co stanowi 1,1% wszystkich chorych.

PODSUMOWANIE

W poniższej tabeli (Tabela 6) przedstawiono kolejne kroki dla oszacowanej liczebności populacji, u których może być stosowane leczenie ponesimodem. Obliczona finalnie liczebność populacji pacjentów, u których można stosować leczenie PON mieści się w zakresie ok. 27-30 tys. chorych.

Tabela 6.
Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba osób z MS	46 415 – 51 540	Broła 2017a [13] i dane GUS [11] Dane MZ [14]
Odsetek pacjentów z RRMS	66,5%	Broła 2019 [12]
Liczba osób z RRMS	30 870 – 34 278	
Odsetek z aktywnym RRMS	88,8%	Biernacki 2020 [9]
Liczba osób z aktywnym RRMS	27 403 – 30 428	
Odsetek dorosłych wśród aktywnych RRMS	98,9%	Statystyka NFZ [6]
Liczba dorosłych osób z aktywnym RRMS	27 098 – 30 090	

Obliczona liczebność populacji, w której wnioskowana technologia może być zastosowana ma charakter maksymalny. W polskiej praktyce klinicznej liczba pacjentów otrzymujących aktywne leczenie z powodu SM jest równa liczbie pacjentów leczonych w PL B.29 i B.46 (w 2020 r. było to ok. 17 tys. chorych [6]). Dodatkowo znaczna część pacjentów otrzymująca leczenie w ramach PL jest leczona na tyle skutecznie, że nie będzie zmieniać aktualnie stosowanej terapii.

1.3. Kwalifikacja do grupy limitowej

Zgodnie z ustawą o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z 12 maja 2011 roku [15] *do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:*

1. *tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;*

2. podobnej skuteczności.

W obowiązującym obwieszczeniu Ministra Zdrowia [2] każda substancja czynna finansowana w ramach PL B.29 refundowana jest w odrębnej grupie limitowej (każdy z leków jest jedyną substancją czynną w swojej grupie limitowej, w tym istnieją dwie grupy limitowe dla IFNB-1a ze względu na różną możliwą drogę podania leku).

Biorąc pod uwagę istniejące przesłanki kliniczne pozwalające na utworzenie nowej grupy limitowej dla PON (wyższa skuteczność w redukcji rocznej częstości rzutów) oraz dotychczasową praktykę w zakresie tworzenia grup limitowych dla leków finansowanych w ramach PL B.29, proponuje się utworzenie odrębnej grupy limitowej dla preparatu Ponvory®.

1.4. Założenia analizy

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że refundacja ponesimodu (Ponvory®) w populacji docelowej w ramach programu lekowego będzie mieć miejsce począwszy od 1 lipca 2023 r.

W ramach analizy wyznaczono wydatki w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, czyli braku finansowania PON ze środków publicznych (scenariusz istniejący) oraz w przypadku rozpoczęcia jego finansowania ze środków publicznych w ramach programu lekowego w analizowanym horyzoncie czasowym, tj. od lipca 2023 do czerwca 2025 (scenariusz nowy). Przedstawiono także wydatki inkrementalne, tj. różnice w wydatkach między scenariuszem nowym a istniejącym. Wydatki obliczono dla trzech perspektyw: płatnika publicznego, płatnika publicznego i pacjentów oraz przy uwzględnieniu perspektywy społecznej.

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z RRMS, którzy spełniają kryteria włączenia do leczenia w PL B.29 lub którzy spełniają kryteria zmiany leczenia w ramach tego programu. Oszacowania populacji docelowej opierają się przede wszystkim na danych raportowanych przez NFZ dotyczących liczby wszystkich pacjentów leczonych w ramach PL B.29.

W ramach analizy wpływu na budżet wskazano przewidywaną liczbę wszystkich pacjentów w PL B.29 w kolejnych latach oraz wyróżniono dwie podgrupy:

- nowi chorzy włączani do programu lekowego w kolejnych latach,
- chorzy zmieniający leczenie w ramach programu lekowego w kolejnych latach.

Ze względu na praktykę kliniczną oraz zgodnie z zapisami programu lekowego, w danym roku tylko pacjenci z wymienionych wyżej podgrup będą mogli rozpocząć terapię PON w sytuacji jej dostępności. Pozostali pacjenci leczeni w programie w danym roku, tj. kontynuujący rozpoczęte leczenie lub którzy zostają wyłączeni z programu z powodu nieskuteczności, nie będą kwalifikować się do terapii PON. Pomimo tego, biorąc pod uwagę dane, na których oparto oszacowania populacyjne (wszyscy chorzy

w programie) w ramach analizy wskazano przewidywane wydatki dla wszystkich chorych leczonych w PL B.29 w danym roku.

Po oszacowaniu prognozowanej liczby wszystkich pacjentów w PL B.29, określono odsetki pacjentów wyłączanych z programu oraz zmieniających leczenie w ciągu roku. Następnie podzielono wszystkich pacjentów w programie w danym roku na: nowych włączanych do leczenia, zmieniających leczenie w ramach programu, kontynuujących terapię przez cały rok oraz tych, którzy zostaną wyłączeni z programu.

Szczegółowe obliczenia przeprowadzono z wykorzystaniem danych z portalu Statystyki NFZ [6], przeanalizowano również dane zawarte w innych raportach HTA ocenionych przez AOTMiT oraz dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego. Przeanalizowano również treści opublikowanych do tych raportów analiz weryfikacyjnych (AWA). Szczegółowe dane, na podstawie których oszacowana jest liczebność populacji docelowej, zostały przedstawione w rozdziale 2.5 oraz aneksie (rozd. A.2).

W analizie przyjęto, że liczba pacjentów kwalifikowanych do leczenia w PL B.29 nie zmieni się w sytuacji rozpoczęcia finansowania PON jako kolejnej opcji terapeutycznej. Kryteria włączenia do programu lekowego są takie same dla każdej z finansowanych opcji terapeutycznych oraz zgodnie z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym nie zmieniają się / będą takie same po dołączeniu do programu lekowego PON. Liczba aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych zapewnia możliwość rozpoczęcia terapii dla każdego chorego z RRMS, który wymaga rozpoczęcia leczenia wg kryteriów programu lekowego. Przyjęto również, że dołączenie do programu kolejnego leku nie wpłynie na częstość zmian leczenia (zmieniają się natomiast udziały leków stosowanych w programie). Przyjęcie takiego założenia również jest zasadne w świetle zapisów PL B.29. Dla każdego z leków, w tym zgodnie z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym dla PON, zapisy dotyczące przerywania leczenia są takie same.

Zgodnie z obowiązującą praktyką kliniczną po przerwaniu leczenia w PL B.29 z powodu jego nieskuteczności pacjenci mogą otrzymać leczenie w drugim programie dedykowanym dla chorych z RRMS (B.46). Dane na których opierają się oszacowania populacyjne niniejszej analizy, pozwalają na określenie średniego odsetka pacjentów wyłączanych z programu B.29 (przejście do PL B.46 lub zakończenie terapii w PL B.29 bez dalszej kontynuacji leczenia w PL B.46). W niniejszej analizie przyjęto upraszczające założenie, że dla chorych którzy zostają wyłączeni z PL B.29, nie są naliczane żadne koszty (tj. ani koszty leczenia niepełnosprawności i rzutów choroby ani koszty ewentualnej dalszej terapii w ramach PL B.46). W świetle wszystkich założeń niniejszej analizy założenie to nie wpływa to na obliczone wydatki inkrementalne.

Udziały leków stosowanych obecnie w programie lekowym określono na podstawie danych z portalu Statystyki NFZ, którego szczegółowe informacje pozwalają na wskazanie liczby pacjentów, którzy w danym roku rozpoczęli terapię danym lekiem (po raz pierwszy w programie lub kolejny lek po zmianie terapii). W scenariuszu istniejącym przyjęto, że udziały w kolejnych latach będą takie same, jak w

2020 roku. Prognozę rozpowszechnienia PON w populacji docelowej oparto o historyczne dane o liczbie pacjentów leczonych TERI (ostatni lek, który został dołączony do PL B.29) oraz odpowiednie założenia. W wariancie podstawowym założono, że PON będzie zastępować poszczególne leki proporcjonalnie do ich udziałów w rynku w scenariuszu istniejącym.

W analizie uwzględniono koszty związane z leczeniem pacjentów w programie lekowym (leki, podanie, monitorowanie), koszty leczenia zdarzeń niepożądanych dla terapii DMT oraz koszty związane z leczeniem MS (niepełnosprawność, rzuty choroby). Cenę PON otrzymano od Zamawiającego. Roczny koszt terapii PON obliczono po uwzględnieniu schematu dawkowania tego leku. Roczny koszt terapii pozostałymi DMT, koszt niepełnosprawności, leczenia rzutów choroby oraz leczenia zdarzeń niepożądanych przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej [16]. Koszt podania leków i monitorowania leczenia określono na podstawie wyceny świadczeń w programach lekowych.

W poniższej tabeli (Tabela 7) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

Tabela 7.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

	Parametr	Źródło	Referencje
Dane populacyjne	Liczebność populacji leczonej w programie B.29	Statystyki NFZ, AWA Mavenclad, AWA Zeposia	[6, 17, 18]
	Chorobowość MS	Brola 2017a	[13]
	Rozpowszechnienie postaci MS	Brola 2019	[12]
Rozpowszechnienie	Rozpowszechnienie w programie B.29	Statystyki NFZ	[6]
Koszty	Koszty PON	Dane od Zamawiającego	-
	Koszty pozostałych DMT	Analiza ekonomiczna	[16]
	Koszty podania i monitorowania w programie	Zarządzenie Nr 190/2021/DGL	[19]
	Koszty niepełnosprawności i koszty rzutów choroby	Analiza ekonomiczna	[16]
	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Analiza ekonomiczna	[16]

2. Metodyka i dane źródłowe

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla preparatu Ponvory® jako dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia lub zmiany leczenia w ramach programu lekowego B.29.
2. Na podstawie dostępnych źródeł danych przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej w kolejnych 2 latach, począwszy od 1 lipca 2023 roku.
3. Na podstawie dostępnych danych oszacowano rozpowszechnienie PON oraz pozostałych interwencji uwzględnionych w analizie w populacji docelowej w przypadku zachowania ich aktualnego statusu refundacyjnego (scenariusz istniejący) oraz w przypadku objęcia PON refundacją w ramach programu lekowego począwszy od 1 lipca 2023 roku (scenariusz nowy).
4. Określono schematy dawkowania, koszty leków i ich podania, koszty monitorowania leczenia, koszty niepełnosprawności i leczenia rzutów choroby oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.
5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w analizowanym horyzoncie czasowym (tj. od lipca 2023 do czerwca 2025):
 - a. dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, tj. w przypadku braku finansowania PON ze środków publicznych;
 - b. dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu PON ze środków publicznych.
6. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem nowym a scenariuszem istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
7. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (A, B, ...). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie Microsoft Office 365, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

2.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [20], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów. Dodatkowo, analogicznie jak w analizie ekonomicznej, uwzględniono wydatki z perspektywy społecznej.

Ze względu na zakładany sposób finansowania PON w populacji docelowej oraz aktualny sposób finansowania uwzględnionych komparatorów (program lekowy), koszt terapii DMT (leki, podanie) oraz monitorowanie przebiegu leczenia obciążają wyłącznie płatnika publicznego. Jak wynika z przeprowadzonej analizy ekonomicznej [16] współpłacenie dotyczy kosztów związanych z niepełnosprawnością oraz leczeniem rzutów choroby.

Wszystkie wydatki związane bezpośrednio z procesem leczenia choroby (koszty leków i ich podania, koszty monitorowania terapii, koszty ponoszone na świadczenia związane ze stanem niesprawności lub rzutami choroby) w perspektywie społecznej rozumiane są jako koszt alternatywny [21]. W związku z tym w obliczeniach dla perspektywy społecznej prezentowano wyłącznie sumaryczne wydatki (bez podziału na koszty alternatywne szacowane w poszczególnych kategoriach i utraconą produktywność chorego).

2.4. Horyzont czasowy

Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że Ponvory® będzie finansowany ze środków publicznych dla pacjentów z populacji docelowej w ramach programu lekowego począwszy od 1 lipca 2023 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [22] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [15], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.

2.5. Populacja docelowa

WPROWADZENIE

Populację docelową w analizie stanowią dorośli pacjenci z RRMS spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia lub zamiany leczenia w ramach programu lekowego B.29 tj.:

- chorzy z postacią rzutową stwardnienia rozsianego rozpoznaną w oparciu aktualne kryteria diagnostyczne McDonalda, będący w stanie neurologicznym w skali EDSS od 0 do 4,5, u których w okresie ostatnich 12 miesięcy wystąpił minimum 1 rzut kliniczny albo co najmniej 1 nowe ognisko gadolino-zależne (Gd+) lub
- chorzy leczeni IFNB, Peg-IFNB-1a, GA, DMF lub TER1 w ramach programu lekowego B.29, w przypadku:
 - wystąpienia objawów niepożądanych, albo
 - jeżeli w opinii lekarza prowadzącego terapię zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta, albo
 - w przypadku częściowej nieskuteczności terapii definiowanej jako wystąpienie jednego z kryteriów:
 - 2 lub więcej rzutów umiarkowanych, lub
 - 1 ciężkiego rzutu po pierwszych 6 miesiącach terapii, lub
 - więcej niż jednej nowej zmiany Gd+, lub
 - więcej niż dwóch nowych zmian w sekwencji T2.

W ramach przeprowadzonych oszacowań populacyjnych wskazano łączną liczbę pacjentów, którzy będą leczeni w PL B.29 z wyróżnieniem chorych rozpoczynających lub zmieniających leczenie w danym roku. Ze względu na praktykę kliniczną oraz zgodnie z zapisami programu lekowego terapię PON w danym roku będą mogli rozpocząć chorzy włączani do programu lub zmieniający leczenie na inne.

Oszacowania populacyjne przeprowadzono na podstawie danych za lata kalendarzowe, tymczasem kolejne lata niniejszej analizy (1. rok i 2. rok BIA) obejmują okres od lipca do czerwca kolejnego roku. Zdecydowano się na przyjęcie upraszczającego założenia, że prognozowana liczba chorych w PL B.29:

- od lipca 2023 r. do czerwca 2024 r. będzie tożsama z prognozowaną liczbą chorych w programie w roku kalendarzowym 2023 oraz że
- od lipca 2024 r. do czerwca 2025 r. będzie tożsama z prognozowaną liczbą chorych w programie w roku kalendarzowym 2024.

Każda prognoza związana jest z potencjalnym błędem prognozowania, przyjęte upraszczające założenie wpisuje się w możliwy błąd prognozy.

DANE I OBLICZENIA

Oszacowanie liczebności populacji docelowej oparto na historycznych danych NFZ dotyczących pacjentów leczonych w programie lekowym B.29. Dane te pozyskano z dwóch źródeł: portal Statystyki NFZ [6] (dane za lata 2017-2020) oraz z analizy weryfikacyjnej do zlecenia 121/2018 (Mavenclad, kladrybina) [17] (dane za lata 2015–2016). Prognozowaną liczbę pacjentów w latach 2021-2024 oszacowano, przy założeniu stałego przyrostu pacjentów w każdym roku, szczegóły w rozdz. A.2.2.1 (Tabela 8).

Tabela 8.
Liczba pacjentów w PL B.29

2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
8 691	9 858	11 195	12 795	14 263	15 109	16 502	17 895	19 288	20 681

Srednioroczny przyrost pacjentów w latach 2016-19 wyniósł 1 393 chorych; pominięto niższy przyrost w roku 2020 który najpewniej wynikał z sytuacji epidemiologicznej COVID-19

Zgodnie ze szczegółowymi danymi z portalu Statystyki NFZ [6] w PL B.29 w latach 2017-2020 leczonych było odpowiednio 122, 134, 154 i 168 chorych w wieku poniżej 18. r.ż., co stanowi ok. 1% wszystkich pacjentów w całym programie. Biorąc pod uwagę niski udział pacjentów pediatrycznych w programie, do dalszych oszacowań przyjęto liczebność populacji bez zawężania do pacjentów dorosłych, co jest podejściem konserwatywnym.

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

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

W związku z powyższym PON w praktyce może być zastosowany u pacjentów włączanych do PL (nowi chorzy) lub u pacjentów zmieniających leczenie na inne w ramach PL (zmieniający leczenie). Należy zwrócić uwagę, że część chorych leczonych w PL odpowiada na leczenie dotychczas stosowanymi lekami i w ich przypadku rozpoczęcie finansowania PON nie spowoduje zmiany stosowanego leczenia. W konsekwencji grupa tych pacjentów (kontynuujący leczenie) nie będzie wpływać na wyniki inkrementalne analizy, jednak zgodnie z przyjętą metodyką (rozdz. 1.4) w analizie finalnie uwzględniono wszystkich chorych leczonych w PL: B.29 w danym roku. W dalszej części rozdziału przedstawiono oszacowanie liczebności tych dwóch grup pacjentów.

Prognozowaną liczbę nowych pacjentów włączanych do PL B.29 w danym roku oszacowano, uwzględniając poniższą zależność:

Nowi w PL danym roku = wszyscy w PL danym roku – wszyscy w PL w roku poprzednim + wyłączeni z PL w roku poprzednim

Jak wynika z powyższej zależności, na potrzeby obliczeń konieczne jest także wskazanie liczby chorych wyłączanych z programu lekowego. Na podstawie danych ze Statystyk NFZ [6] obliczono, że odsetek pacjentów wyłączanych z PL B.29 w skali roku wynosi 5,30% (rozdz. A.2.2.2).

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie obliczeń dla prognozowanej liczby nowych pacjentów włączanych do PL B.29 w latach 2021-2024 (Tabela 9).

Tabela 9.
Prognozowana liczba nowych pacjentów włączanych do PL B.29 w latach 2021-2024

Parametr	2021	2022	2023	2024
Liczba pacjentów w programie B.29	16 502	17 895	19 288	20 681
Odsetek pacjentów wyłączanych z programu B.29	5,30%	5,30%	5,30%	5,30%
Liczba pacjentów wyłączonych z programu B.29	875	949	1 023	1 097
Liczba nowych pacjentów w programie B.29	-	2 268	2 342	2 416

W celu oszacowania liczby pacjentów zmieniających lek w ramach PL B.29 w danym roku przeprowadzono analizę danych ze Statystyk NFZ [6]. Na ich podstawie obliczono, że odsetek zmieniających leczenie (w odniesieniu do wszystkich leczonych w danym roku) wyniósł 10,16% (rozdz. A.2.2.3).

Od 1 września 2020 roku zmodyfikowano treść programu lekowego, która aktualnie zawiera uproszczone kryteria kwalifikacji (usunięto system punktowy kwalifikacji i wymóg uzyskania co najmniej 10 punktów w kategoriach: czas trwania choroby, liczba rzutów i stan neurologiczny) i zliberalizowane kryteria zmiany terapii (dodając zapis umożliwiający zmianę terapii, w przypadku gdy w opinii lekarza prowadzącego terapię, zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta). Zmiany te mogły wpłynąć na liczbę pacjentów z populacji docelowej (rozpoczynających i zmieniających leczenie w programie).

W ramach prac nad niniejszą analizą przeanalizowano dane z innych raportów HTA dla analizowanego problemu zdrowotnego, które zostały ocenione w przeszłości przez AOTMiT oraz opublikowanych do nich analiz weryfikacyjnych. Jak wynika z analizy wpływu na budżet do zlecenia 57/2021 (Zeposia, ozanimod) [23], w celu wyrażenia w kategoriach liczbowych wpływu opisanych wyżej zmian w treści PL B.29 na liczbę chorych wykorzystano zebrane opinie ekspertów klinicznych. Nie są one udostępnione bezpośrednio w opublikowanej analizie, natomiast, jak wynika z treści opublikowanej do niej analizy weryfikacyjnej [18], w opinii ekspertów odsetek pacjentów zmieniających leczenie po zmianie zapisów programu lekowego wzrośnie do 15% i 20% w ciągu dwóch lat od wprowadzenia zmian. W niniejszej analizie na potrzeby obliczeń uwzględniono odsetek na poziomie 20% w kolejnych latach (Tabela 10).

Tabela 10.
Prognozowana liczba pacjentów zmieniających lek w ramach PL B.29 w latach 2021-2024

Parametr	2021	2022	2023	2024
Liczba pacjentów w programie B.29	16 502	17 895	19 288	20 681
Odsetek pacjentów zmieniających leczenie	20%	20%	20%	20%
Liczba pacjentów zmieniających leczenie	3 300	3 579	3 858	4 136

W ramach analizy wpływu na budżet dla ozanimodu, opublikowanej do niej analizy weryfikacyjnej oraz w innych raportach HTA nie przedstawiono danych, które pozwalają na wskazanie, o ile mogła zmienić się liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w PL B.29 od września 2020 r. Z tego względu przyjęto, że liczba takich pacjentów obliczona na podstawie danych ze statystyk NFZ jest właściwa do wykorzystania w dalszych obliczeniach.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie oszacowań populacyjnych (Tabela 11). Należy pamiętać, że do terapii PON mogą kwalifikować się pacjenci rozpoczynający (nowi) lub zmieniający leczenie w programie. Zgodnie z przyjętym założeniem, liczba pacjentów w kolejnych latach analizy odpowiada oszacowanej liczebności pacjentów w 2023 i 2024 roku.

Tabela 11.
Liczebność populacji docelowej – analiza podstawowa

Parametr	1. rok ^a	2. rok ^b
Liczba pacjentów w PL B.29, w tym:	19 288	20 681
Nowi pacjenci w programie	2 342	2 416
Zmieniający leczenie w programie	3 858	4 136
Kontynuujący leczenie przez cały rok	12 065	13 032
Wyłączeni z programu w ciągu roku	1 023	1 097

a) od lipca 2023 r. do czerwca 2024 r.; b) od lipca 2024 r. do czerwca 2025 r.

W celu zbadania szerokiego wpływu ewentualnego niedoszacowania lub przeszacowania liczby pacjentów w PL B.29 na końcowe wyniki analizy, przeprowadzono prognozę liczby pacjentów w programie lekowym B.29 przy założeniu, że roczny przyrost liczby wszystkich pacjentów w każdym roku będzie mniejszy/większy – odpowiednio wariant minimalny/maksymalny (wariant A), szczegóły w rozdz. A.2.2.1.

W obliczeniach wykorzystano alternatywne dane dla odsetka pacjentów zmieniających leczenie w obrębie PL B.29 (wariant B), przyjmując jako wariant minimalny – odsetek szacowany na podstawie danych o liczbie pacjentów ze Statystyk NFZ [6] (rozdz. A.2.2.3) oraz wariant maksymalny – maksymalny odsetek wskazany przez ekspertów cytowanych w analizie weryfikacyjnej dla ozanimodu [18] (rozdz. A.1.1.1).

Przetestowano również wpływ odsetka pacjentów wyłączanych z programu lekowego (wariant C) na liczebność populacji docelowej, przyjmując jako alternatywny odsetek wskazany w analizie wpływu na budżet dla ozanimodu [23] (rozdz. A.1.1.1).

Dane o liczbie pacjentów w programie lekowym, w tym rozpoczynających lub zmieniających leczenie, dla kolejnych wariantów analizy wrażliwości zawarte są w poniżej tabeli (Tabela 12). Dla uproszczenia nie przedstawiono liczb pacjentów kontynuujących leczenie przez cały rok i wyłączanych z programu w ciągu roku – te są dostępne w pliku obliczeniowym analizy dla każdego scenariusza na arkuszu 'Populacja'.

Tabela 12.
Liczebność populacji docelowej – analiza wrażliwości

Parametr	1. rok	2. rok
Wariant A1 (najmniejszy roczny przyrost pacjentów (2020 rok))		
Liczba pacjentów w PL B.29, w tym:	17 647	18 493
Nowi pacjenci w programie	1 737	1 782
Zmieniający leczenie w programie	3 529	3 699
Wariant A2 (największy roczny przyrost pacjentów (średnia z 2018 i 2019 roku))		
Liczba pacjentów w PL B.29, w tym:	19 711	21 245
Nowi pacjenci w programie	2 498	2 580
Zmieniający leczenie w programie	3 942	4 249
Wariant B1 (odsetek zmieniających leczenie na podst. statystyk NFZ, 10,16%^a)		
Liczba pacjentów w PL B.29, w tym:	19 288	20 681
Nowi pacjenci w programie	2 342	2 416
Zmieniający leczenie w programie	1 960	2 101
Wariant B2 (odsetek zmieniających leczenie maksymalny na podst. opinii ekspertów, 30%)		
Liczba pacjentów w PL B.29, w tym:	19 288	20 681
Nowi pacjenci w programie	2 342	2 416
Zmieniający leczenie w programie	5 786	6 204
Wariant C1 (odsetek wyłączanych z programu na podst. analizy dla ozanimodu, 7,3%)		
Liczba pacjentów w PL B.29, w tym:	19 288	20 681
Nowi pacjenci w programie	2 698	2 800
Zmieniający leczenie w programie	3 858	4 136

a) średnia na podst. danych NFZ za lata 2018-2020

2.6. Rozpowszechnienie opcji terapeutycznych w populacji docelowej

2.6.1. Scenariusz istniejący

W celu określenia aktualnych udziałów leków w populacji docelowej przeanalizowano dane z portalu Statystyki NFZ [6]. W związku z tym, że w praktyce klinicznej terapia PON będzie rozpoczynana u pacjentów włączanych do programu (nowi) lub zmieniających leczenie w programie, określono średnie udziały leków w tak zdefiniowanej podgrupie chorych.

Na podstawie szczegółowych danych NFZ obliczono, że liczba rozpoczętych terapii (po raz pierwszy lub po zmianie leczenia na inne) wyniosła 3 815 w roku 2018, 3 601 w roku 2019 oraz 2 811 w roku 2020. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane z uwzględnieniem leków oraz obliczone na tej podstawie ich udziały w latach 2018-2020. Szczegółowe dane oraz sposób oszacowania liczby terapii przedstawiono w aneksie (aneks A.2.2).

Tabela 13.
Udział leków w PL B.29 w latach 2018-2020 wśród rozpoczynających lub zmieniających leczenie

Terapia stosowana w ramach rozpoczęcia lub po zmianie leczenia	Liczba nowych terapii			Udział		
	2018	2019	2020	2018	2019	2020
IFNB-1b-SC	274	239	188	7,2%	6,7%	6,7%
DMF	1 948	1 988	1 540	51,5%	55,5%	54,8%
GA	451	384	315	11,9%	10,7%	11,2%
IFNB-1a-IM	162	127	90	4,3%	3,5%	3,2%
IFNB-1a-SC	229	151	149	6,1%	4,2%	5,3%
Peg-IFNB-1a	178	99	62	4,7%	2,8%	2,2%
TERI	538	592	465	14,2%	16,5%	16,6%

Obliczone udziały dla roku 2018 i 2019 nieznacznie różnią się. PL B.29 ostatni raz został poszerzony o nową terapię od maja 2017 r. (teryflunomid). Po przeanalizowaniu danych uznano, że rozbieżność wynika z procesu ustalania się równowagi rynkowej. Założono, że proces ten zakończył się w 2019 r. i po tym czasie udziały będą utrzymywać się na takim samym poziomie w kolejnych latach. Jak widać z powyższej tabeli udziały leków w 2020 r. są niemal na takim samym poziomie jak w 2019 r. W analizie przyjęto udziały leków wśród rozpoczynających / zmieniających leczenie w kolejnych latach jak w roku 2020, który jest ostatnim rokiem dla którego dostępne są dane.

W ramach analizy danych nie określono osobnych udziałów dla chorych, którzy w danym roku kontynuują leczenie rozpoczęte w latach wcześniejszych. Biorąc pod uwagę przyjęte wcześniej

założenie, że na rynku leków w PL B.29 po 2019 r. istnieje równowaga, to w długim okresie udziały leków w takiej podgrupie, jak i w całym programie będą takie same, jak średnie udziały wśród rozpoczynających lub zmieniających leczenie. Należy również podkreślić, że założenia to nie ma wpływu na wydatki inkrementalne niniejszej analizy.

Warto podkreślić, w kontekście wyników analizy ekonomicznej [16], że spośród aktualnie finansowanych leków, peg-IFNB-1a jest lekiem o najniższych udziałach w populacji docelowej i wynoszą one niewiele ponad 2%.

2.6.2. Scenariusz nowy

Prognozę rozpowszechnienia PON w populacji pacjentów nowych i zmieniających leczenie oparto o historyczne dane o liczbie pacjentów leczonych TERI - jest on, podobnie jak oceniana interwencja, lekiem doustnym oraz dołączył do PL B.29 od maja 2017 r. jako ostatni ze wszystkich dostępnych obecnie leków.

Analizując dane ze Statystyk NFZ oszacowano, że w 2018 i 2019 roku udział TERI w podgrupie rozpoczynających lub zmieniających leczenie w programie wyniósł odpowiednio 14,2% i 16,5% (zob. Tabela 13). Dane za rok 2017 r. wskazują, że terapię TERI otrzymało 79 pacjentów (i ponieważ jest to pierwszy rok refundacji leku, są to pacjenci rozpoczynający lub zmieniający leczenie w programie – liczba ta nie uwzględnia pacjentów kontynuujących terapię). Ponieważ brak jest danych do określenia liczby nowych terapii w programie lekowym w 2017 roku, przyrównano liczbę pacjentów TERI w 2017 roku do średniej liczby pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie poszczególnymi lekami w 2018 i 2019 r. W ten sposób obliczono, że udział TERI w okresie od maja do grudnia 2017 r. był równy 2,1% wśród pacjentów rozpoczynających lub zmieniających terapię w programie).

Tabela 14.
Udziały TERI w PL B.29 w latach 2017-2019 - wśród pacjentów nowych i zmieniających leczenie

Substancja	2017	2018	2019
TERI	2,1%	14,2%	16,5%

W celu określenia średnich udziałów TERI w kolejnych latach refundacji, które nie są zbieżne z latami kalendarzowymi, przyjęto następującą metodykę:

- w 1. roku finansowania przyjęto udział 2,1% przez 8 miesięcy (V-XII 2017) i 14,2% przez 4 miesiące (I-IV 2018), uzyskując średni udział na poziomie 6,2%,
- w 2. roku finansowania przyjęto 14,2% przez 8 miesięcy (V-XII 2018) i 16,5% przez 4 miesiące (I-IV 2019) uzyskując średni udział na poziomie 15,0%.

TERI był 6 substancją czynną refundowaną w ramach PL B.29, natomiast traktując IFNB-beta-1a jako dwie opcje terapeutyczne ze względu na dwie różne drogi podania, TERI był 7 opcją terapeutyczną w programie. W przypadku rozpoczęcia finansowania PON będzie on 8 opcją terapeutyczną. Tak więc

oszacowane udziały TERI w kolejnych latach refundacyjnych (6,2% i 15,0%) przekalowano proporcjonalnie przez współczynnik 7/8, uzyskując prognozowane udziały dla 8. opcji terapeutycznej w PL B.29 na poziomie 5,4% i 13,1% w kolejnych latach refundacyjnych.

Ponieważ oszacowanie udziałów PON wiąże się z przyjęciem pewnych założeń, które wpływają na niepewność obliczeń, w ramach analizy wrażliwości (wariant D) przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu alternatywnych wartości (nazywanych dalej wariantem minimalnym i maksymalnym). W wariantcie minimalnym uwzględniono arbitralnie o 10% niższe udziały niż w wariantcie podstawowym, natomiast w wariantcie maksymalnym przyjęto, że udział PON będzie taki sam jak udział TERI, czyli nie uwzględniono współczynnika 7/8. W tabeli poniżej (Tabela 15) podsumowano dane dla prognozowanych udziałów PON w programie lekowym B.29 wśród pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie w programie.

Tabela 15.
Udziały PON w PL B.29 - wśród pacjentów nowych i zmieniających leczenie

Wariant	1. rok	2. rok
Wariant podstawowy	5,4%	13,1%
Wariant minimalny	4,9%	11,8%
Wariant maksymalny	6,2%	15,0%

W wariantcie podstawowym analizy założono proporcjonalne przejmowanie udziałów przez PON od pozostałych leków.

Tabela 16.
Udziały leków w PL B.29 - scenariusz nowy, wariant podstawowy

Terapia stosowana w ramach rozpoczęcia lub po zmianie leczenia	1. rok	2. rok
PON	5,4%	13,1%
IFNB-1b-SC	6,3%	5,8%
DMF	51,9%	47,6%
GA	10,6%	9,7%
IFNB-1a-IM	3,0%	2,8%
IFNB-1a-SC	5,0%	4,6%
Peg-IFNB-1a	2,1%	1,9%
TERI	15,7%	14,4%

Na podstawie danych z Tabela 13 zaobserwowano, że udział leków podawanych we wstrzyknięciach maleje na rzecz leków podawanych w formie doustnej (DMF, TERI). W związku z tym w ramach analizy wrażliwości przetestowano sytuację, w której PON będzie zastępować (w sposób proporcjonalny) wyłącznie leki podawane pacjentom poprzez wstrzyknięcie (wariant E). Nie

zdecydowano się na przyjęcie tego założenia w analizie podstawowej, gdyż nie jest jasne, czy wynika obserwacja jest efektem preferencji pacjentów / lekarzy czy też była efektem dołączenia do programu kolejnego leku i ustalania się nowej równowagi rynkowej.

Tabela 17.
 Udziały leków w PL B.29 - scenariusz nowy, analiza wrażliwości (wariant E)

Terapia stosowana w ramach rozpoczęcia lub po zmianie leczenia	1. rok	2. rok
PON	5,4%	13,1%
IFNB-1b-SC	5,4%	3,5%
DMF	54,8%	54,8%
GA	9,1%	6,1%
IFNB-1a-IM	2,6%	1,7%
IFNB-1a-SC	4,3%	2,9%
Peg-IFNB-1a	1,8%	1,2%
TERI	16,6%	16,6%

2.7. Koszty

2.7.1. Koszt leków

2.7.1.1. KOSZT PONESIMODU

[Redacted content]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

2.7.1.2. KOSZTY KOMPARATORÓW

W niniejszej analizie uwzględniono roczny koszt pozostałych leków, który został obliczony w przeprowadzonej analizie ekonomicznej [16]. W analizie ekonomicznej uwzględniono realne koszty komparatorów, które wyznaczono na podstawie danych z komunikatu DGL NFZ (GA) lub na podstawie danych z odnalezionych przetargów na zakup leków (pozostałe leki). W opublikowanym w dniu 29.11.2021 r. komunikacie DGL dotyczącym średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii odnaleziono dane dla octanu glatirameru. Natomiast koszty pozostałych leków określono na podstawie danych z odnalezionych przetargów.

Wyznaczony w analizie ekonomicznej roczny koszt terapii poszczególnymi DMT finansowanymi w PL B.29 zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 20).

Tabela 20.
Roczne koszty terapii – leki z PL B.29

Terapia	Koszt roczny
IFNB-1b-SC	24 821,99 zł

Terapia	Koszt roczny
DMF	25 311,88 zł
GA	9 864,02 zł
IFNB-1a-IM	23 033,79 zł
IFNB-1a-SC	28 997,29 zł
Peg-IFNB-1a	24 800,47 zł
TERI	23 480,40 zł

2.7.2. Koszt podania leków

Leki uwzględnione w analizie podawane są doustnie, podskórnie lub domięśniowo, co oznacza, że pacjent stosuje je samodzielnie. Koszt podania leku związany jest z koniecznością odbycia wizyt ambulatoryjnych, w ramach których pacjentowi zostaje wydany zapas leku. W analizie przyjęto, że w ciągu roku odbywać się będą 4 wizyty ambulatoryjne. Koszt podania leków określono na podstawie Zarządzenia Nr 190/2021/DGL Prezesa NFZ z 26 listopada 2021 roku [19] (Tabela 21).

Tabela 21.
Świadczenie związane z podaniem leku

Kod procedury	Nazwa procedury	Punkty	Cena punktu	Koszt jednostkowy
5.08.07.0000026	Przyjęcie pacjenta raz na 3 miesiące w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	324,48	1,00 zł	324,48 zł

W poniższej tabeli przedstawiono koszt podania leków uwzględnionych w analizie (Tabela 22). Na potrzeby analizy obliczono roczny koszt podania leków.

Tabela 22.
Koszt podania leków uwzględnionych w analizie

Liczba świadczeń na rok	Koszt jednorazowy	Koszt roczny
4 wizyty ambulatoryjne	324,48 zł	1 297,92 zł

Koszt podania leków jest taki sam dla każdej z uwzględnionych terapii

2.7.3. Koszt monitorowania leczenia

Koszty monitorowania terapii określono na podstawie zarządzenia Nr 190/2021/DGL Prezesa NFZ z dnia 26 listopada 2021 roku [19]. Dane przyjęte w analizie zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 23). Na potrzeby analizy obliczono roczny koszt monitorowania leczenia.

Tabela 23.
Koszty monitorowania terapii

Kod procedury	Nazwa procedury	Punkty	Cena punktu	Koszt roczny
5.08.08.0000036	Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego	1 671	1,00 zł	1 671,00 zł

Koszt monitorowania jest taki sam dla każdej z uwzględnionych terapii

2.7.4. Koszt niepełnosprawności i rzutów choroby

W niniejszej analizie uwzględniono roczny koszt niepełnosprawności i roczny koszt leczenia rzutów choroby. Odpowiednie wartości do obliczeń przyjęto na podstawie modelu obliczeniowego analizy ekonomicznej [16] – na potrzeby niniejszej analizy wygenerowano dodatkowe wyniki w 2-letnim horyzoncie czasowym przy zerowych stopach dyskontowych (koszty w analizie wpływu na budżet nie są dyskontowane).

W wariantcie podstawowym analizy ekonomicznej koszt niepełnosprawności oraz leczenia rzutów choroby określono na podstawie badania Selmaj 2017. Z kolei w analizie wrażliwości analizy ekonomicznej koszt niepełnosprawności określono na podstawie badania Szmurło 2014, zaś koszt leczenia rzutów choroby na podstawie danych ze statystyk JGP NFZ (dwie osobne analizy wrażliwości). Analogiczne podejście zastosowano w niniejszej analizie.

Dodatkowo na potrzeby niniejszej analizy, w celu zachowania zgodności między kluczowymi założeniami analiz, w modelu ekonomicznym wygenerowano wyniki (w horyzoncie 2-letnim oraz bez dyskontowania) przy założeniu takich samych skuteczności dla progresji niepełnosprawności, przerywania terapii oraz dla porównania PON vs DMF i PON vs Peg-IFNB-1a redukcji liczby rzutów. Tak wyznaczone koszty stanowią dodatkowy wariant analizy wrażliwości (zmienia się jednocześnie koszt niepełnosprawności oraz leczenia rzutów).

Wartości wykorzystane w obliczeniach (koszt roczny) przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 24 i Tabela 25). Wartości z wygenerowanych dodatkowych wyników analizy ekonomicznej są widoczne w pliku obliczeniowym niniejszej analizy na arkuszu 'Koszty'.

Tabela 24.
Koszt roczny niepełnosprawności – analiza podstawowa i wrażliwości (F1)

Terapia	NFZ	NFZ + pacjent	Spoleczna
Analiza podstawowa (Selmaj 2017)			
PON	8 578 zł	9 093 zł	26 481 zł
IFNB-1b-SC	8 662 zł	9 197 zł	27 477 zł
DMF	8 622 zł	9 147 zł	27 000 zł
GA	8 700 zł	9 244 zł	27 926 zł
IFNB-1a-IM	8 671 zł	9 208 zł	27 582 zł
IFNB-1a-SC	8 612 zł	9 134 zł	26 874 zł
Peg-IFNB-1a	8 600 zł	9 121 zł	26 740 zł
TERI	8 627 zł	9 153 zł	27 056 zł
Analiza wrażliwości (Szmurło 2014, wariant F1)			
PON	3 641 zł	3 883 zł	33 975 zł
IFNB-1b-SC	3 736 zł	3 993 zł	35 122 zł
DMF	3 691 zł	3 940 zł	34 573 zł
GA	3 779 zł	4 042 zł	35 638 zł
IFNB-1a-IM	3 746 zł	4 004 zł	35 243 zł
IFNB-1a-SC	3 679 zł	3 926 zł	34 428 zł
Peg-IFNB-1a	3 666 zł	3 911 zł	34 274 zł
TERI	3 696 zł	3 946 zł	34 637 zł

Tabela 25.
Koszt roczny leczenia rzutów choroby – analiza podstawowa i wrażliwości (F2)

Substancja	NFZ	NFZ + pacjent	Spoleczna
Analiza podstawowa (Selmaj 2017)			
PON	835 zł	904 zł	1 931 zł
IFNB-1b-SC	1 018 zł	1 103 zł	2 355 zł
DMF	841 zł	911 zł	1 945 zł
GA	1 014 zł	1 098 zł	2 344 zł
IFNB-1a-IM	1 206 zł	1 306 zł	2 788 zł
IFNB-1a-SC	1 015 zł	1 100 zł	2 348 zł
Peg-IFNB-1a	1 024 zł	1 109 zł	2 369 zł
TERI	1 038 zł	1 124 zł	2 400 zł

Substancja	NFZ	NFZ + pacjent	Społeczna
Analiza wrażliwości (statystyki NFZ, wariant F2)			
PON	1 587 zł	1 587 zł	2 614 zł
IFNB-1b-SC	1 935 zł	1 935 zł	3 187 zł
DMF	1 599 zł	1 599 zł	2 633 zł
GA	1 927 zł	1 927 zł	3 173 zł
IFNB-1a-IM	2 292 zł	2 292 zł	3 774 zł
IFNB-1a-SC	1 930 zł	1 930 zł	3 178 zł
Peg-IFNB-1a	1 947 zł	1 947 zł	3 206 zł
TERI	1 972 zł	1 972 zł	3 248 zł

Tabela 26.
Koszt roczny niepełnosprawności i leczenia rzutów choroby – analiza wrażliwości (F3)

Substancja	NFZ	NFZ + pacjent	Społeczna
Koszt niepełnosprawności			
PON	8 575 zł	9 089 zł	26 444 zł
IFNB-1b-SC	8 575 zł	9 089 zł	26 444 zł
DMF	8 575 zł	9 089 zł	26 444 zł
GA	8 575 zł	9 089 zł	26 444 zł
IFNB-1a-IM	8 575 zł	9 089 zł	26 444 zł
IFNB-1a-SC	8 575 zł	9 089 zł	26 444 zł
Peg-IFNB-1a	8 575 zł	9 089 zł	26 444 zł
TERI	8 575 zł	9 089 zł	26 444 zł
Koszt leczenia rzutów			
PON	788 zł	853 zł	1 821 zł
IFNB-1b-SC	1 012 zł	1 096 zł	2 340 zł
DMF	788 zł	853 zł	1 821 zł
GA	975 zł	1 055 zł	2 254 zł
IFNB-1a-IM	1 199 zł	1 298 zł	2 772 zł
IFNB-1a-SC	975 zł	1 055 zł	2 254 zł
Peg-IFNB-1a	788 zł	853 zł	1 821 zł
TERI	1 012 zł	1 096 zł	2 340 zł

2.7.5. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

W niniejszej analizie uwzględniono roczny koszt leczenia zdarzeń niepożądanych. Odpowiednie wartości do obliczeń przyjęto na podstawie modelu obliczeniowego analizy ekonomicznej [16] – na

potrzeby niniejszej analizy wygenerowano dodatkowe wyniki w 2-letnim horyzoncie czasowym przy zerowych stopach dyskontowych (koszty w analizie wpływu na budżet nie są dyskontowane).

Wartości wykorzystane w obliczeniach przedstawiono w poniższej tabeli. Zgodnie z metodyką analizy ekonomicznej, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych jest ponoszony w całości przez płatnika publicznego.

Tabela 27.
Koszt roczny leczenia zdarzeń niepożądanych

Substancja	Koszt z analizy ekonomicznej ^a	Roczny koszt (NFZ)
PON	49,52 zł	24,76 zł
IFNB-1b-SC	58,25 zł	29,13 zł
DMF	99,35 zł	49,68 zł
GA	59,37 zł	29,69 zł
IFNB-1a-IM	37,35 zł	18,67 zł
IFNB-1a-SC	48,08 zł	24,04 zł
Peg-IFNB-1a	83,76 zł	41,88 zł
TERI	139,16 zł	69,58 zł

a) w dwuletnim horyzoncie czasowym przy zerowych stopach dyskontowych

2.8. Obliczenia

W niniejszej analizie na podstawie oszacowanych dotychczas liczb pacjentów, danych o udziałach oraz po uwzględnieniu danych / założeń dotyczących przerywania leczenia (zmiana na inne lub wyjście z PL B.29) określany jest przepływ pacjentów w kolejnych latach analizy.

W poniższej tabeli zestawiono prognozowane w analizie podstawowej liczby pacjentów leczonych w PL B.29, z wyszczególnieniem podgrup pacjentów. Pacjenci leczeni aktualnie refundowanymi lekami w PL B.29 są skumulowani do jednej grupy nazwanej „finansowane / pozostałe DMT”.

Tabela 28.
Przepływ pacjentów w PL B.29 – scenariusz istniejący i nowy

Pacjenci w programie lekowym	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
Leczeni PON, w tym:	0	0	335	1 186
Rozpoczynający leczenie (po raz pierwszy) ^a	0	0	127	317
Zmieniający leczenie na PON z finansowanych DMT ^a	0	0	208 ^b	534 ^b
Kontynuujący leczenie PON z 1. roku (przez cały 2. rok)	0	0	0	250
Przerywający leczenie PON z 1. roku - zmiana na pozostałe DMT	0	0	0	67 ^b
Przerywający leczenie PON z 1. roku - wyjście z programu	0	0	0	18

Pacjenci w programie lekowym	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
Leczeni finansowanymi / pozostałymi DMT, w tym:	19 288	20 681	19 161	20 096
Rozpoczynający leczenie (po raz pierwszy) ^a	2 342	2 416	2 216	2 099
Zmieniający leczenie - w ramach finansowanych DMT ^a	3 858	4 136	3 649	3 535
Zmieniający leczenie - z finansowanych DMT na PON ^a	0	0	208 ^b	534 ^b
Zmieniający leczenie - z PON na finansowane DMT	0	0	0	67 ^b
Kontynuujący leczenie DMT z 1. roku (przez cały 2. rok)	0	4 631	0	4 381
Kontynuujący leczenie DMT sprzed 1 VII 2023 r. (przez cały rok)	12 065	8 401	12 065	8 401
Przerywający leczenie finansowanymi DMT - wyjście z programu	1 023	1 097	1 023	1 079
Razem PL B.29	19 288	20 681	19 288	20 681

Finansowane / pozostałe DMT – leki aktualnie finansowane w programie lekowym B.29

a) pacjenci spełniający kryteria włączenia do populacji docelowej w danym roku

b) w scenariuszu nowym część pacjentów w danym roku jest leczona PON i innymi finansowanymi DMT

Dla pozostałych DMT, do których zaliczają się refundowane obecnie leki w PL B.29, dla każdej z uwzględnionych kategorii kosztowych obliczany jest średni koszt ważony udziałami leków / liczbami pacjentów otrzymujących poszczególne leki.

W oszacowaniach wydatków założono równomierne kwalifikowanie na leczenie pacjentów nowo wchodzących i zmieniających lek w 1. i 2. roku analizy oraz założono równomierne przerywanie leczenia. W rzeczywistości przyjęcie takiego założenia oznacza, że każdemu pacjentowi można przypisać średnio półroczny koszt dla każdej kategorii kosztowej. W związku z tym przyjęto następujące założenia w zakresie naliczania kosztów dla pacjentów w danym roku, które opisano w poniższej tabeli.

Tabela 29.
Założenia dotyczące sposobu naliczania kosztów w analizie

Grupa pacjentów	Sposób naliczania kosztów
Rozpoczynający leczenie	<ul style="list-style-type: none"> • półroczny koszt leku PON (1-6 mies.) lub 1/2 rocznego kosztu leku pozostałymi DMT • 1/2 rocznego kosztu dla pozostałych kategorii kosztowych PON lub DMT
Zmieniający leczenie na PON z finansowanych DMT / z finansowanych DMT na PON	<ul style="list-style-type: none"> • półroczny koszt leku PON (1-6 mies.) • 1/2 rocznego kosztu dla pozostałych kategorii kosztowych PON • 1/2 rocznego kosztu DMT dla wszystkich kategorii kosztowych
Kontynuujący leczenie PON	<ul style="list-style-type: none"> • roczny koszt leku PON (> 6 mies. terapii) • roczny koszt dla pozostałych kategorii kosztowych PON
Kontynuujący leczenie DMT / Zmieniający leczenie w ramach finansowanych DMT	<ul style="list-style-type: none"> • roczny koszt DMT dla wszystkich kategorii kosztowych
Przerywający leczenie PON - zmiana na pozostałe DMT	<ul style="list-style-type: none"> • 1/2 rocznego kosztu leku PON (> 6 mies. terapii), • 1/2 rocznego kosztu dla pozostałych kategorii kosztowych PON, • 1/2 rocznego kosztu DMT dla wszystkich kategorii kosztowych
Przerywający leczenie PON – wyjście z programu	<ul style="list-style-type: none"> • 1/2 rocznego kosztu leku PON (> 6 mies. terapii), • 1/2 rocznego kosztu dla pozostałych kategorii kosztowych PON

Grupa pacjentów	Sposób naliczania kosztów
Przerywający leczenie DMT – wyjście z programu	• 1/2 rocznego kosztu DMT dla wszystkich kategorii kosztowych

2.9. Analiza wrażliwości

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

- parametry populacyjne:
 - wariant A: liczba pacjentów leczonych w programie lekowym B.29,
 - wariant B: odsetek pacjentów zmieniających leczenie w ramach programu lekowego B.29,
 - wariant C: odsetek pacjentów wyłączanych z programu lekowego B.29,
- parametry dotyczące udziałów leków:
 - wariant D: udziały PON w scenariuszu nowym,
 - wariant E: przejmowanie leków przez PON w scenariuszu nowym,
- parametry kosztowe:
 - wariant F: koszt niepełnosprawności i leczenia rzutów choroby.

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

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie (rozd. A.1). Ponadto, w załączonym arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości uwzględnionych parametrów.

3. Wyniki analizy

Zgodnie z przyjętą metodyką, w niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy przy uwzględnieniu perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej. Wyniki z perspektywy społecznej, zgodnie z przyjętą metodyką, przedstawiono wyłącznie jako sumaryczne wydatki ze względu na to, że wszystkie wydatki związane bezpośrednio z procesem leczenia są traktowane jako koszt alternatywny w perspektywie społecznej.

W ramach analizy wskazano przewidywane wydatki dla wszystkich chorych leczonych w PL B.29 w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy (1. rok analizy = lipiec 2023 r.–czerwiec 2024 r., 2. rok analizy = lipiec 2024 r.–czerwiec 2025 r.).

3.1. Populacja docelowa

Prognozowana liczba pacjentów w programie lekowym B.29. wynosi 19 288 osób w 1. roku oraz 20 681 osób w 2. roku analizy. Do terapii PON w danym roku mogą kwalifikować się nowi pacjenci rozpoczynający terapię lub zmieniający leczenie w programie (populacja docelowa). Prognozowana liczba pacjentów rozpoczynających lub zmieniających terapię wynosi 6 200 osób w 1. roku oraz 6 552 osoby w 2. roku analizy.

W scenariuszu istniejącym żaden pacjent z populacji docelowej nie rozpoczyna terapii z wykorzystaniem PON. W scenariuszu nowym liczba pacjentów, którzy rozpoczną terapię PON wyniesie 335 osób w 1. roku oraz 851 osób w 2. roku analizy.

Wyniki dotyczące liczby pacjentów w PL B.29 w obu scenariuszach analizy przedstawiają poniższe tabele.

Tabela 30.
Liczebność populacji docelowej – wyniki

Liczba pacjentów	1. rok	2. rok
Scenariusz istniejący		
Ogółem w PL B.29, w tym:	19 288	20 681
rozpoczynający / zmieniający leczenie	6 200	6 552
Scenariusz nowy		
Ogółem w PL B.29, w tym:	19 288	20 681
rozpoczynający / zmieniający leczenie	6 200	6 552

Tabela 31.
Liczba pacjentów na terapii PON - wyniki

Liczba pacjentów	1. rok	2. rok
Rozpoczynający leczenie PON w danym roku		
Scenariusz istniejący	0	0
Scenariusz nowy	335	851
Leczeni PON w danym roku (przez cały rok lub część roku)		
Scenariusz istniejący	0	0
Scenariusz nowy	335	1 186

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Tabela 48.
Podsumowanie wyników analizy podstawowej – populacja, pacjenci leczenia PON w PL B.29

Liczba pacjentów	1. rok	2. rok
Rozpoczynający leczenie PON w danym roku		
Scenariusz istniejący	0	0
Scenariusz nowy	335	851
Leczeni PON w danym roku (przez cały rok lub część roku)		
Scenariusz istniejący	0	0
Scenariusz nowy	335	1 186

[Redacted content]

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

[Redacted content]

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

4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Ponvory® podawany jest pacjentom w formie doustnej. Podawanie ponesimodu nie wiąże się więc z dodatkowymi kosztami dotyczącymi wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne). Podawanie ponesimodu nie generuje kosztów (lek stosowany jest przez pacjenta samodzielnie).

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych nie zmienią się w przypadku finansowania Ponvory® ze środków publicznych w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym terapię leczenia stwardnienia rozsianego. W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie leczenie stwardnienia rozsianego będą w stanie prowadzić również terapię lekiem Ponvory® u pacjentów z populacji docelowej.

Podjęcie decyzji o finansowaniu Ponvory® ze środków publicznych może spowodować konsekwencje w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia. W tym celu w analizie przedstawiono również obliczenia przy uwzględnieniu perspektywy społecznej.

4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu Ponvory® zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie Ponvory® w terapii leczenia stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego B.29.

Tabela 51.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu PON ze środków publicznych

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	W analizie ekonomicznej nie wyróżniano podgrup pacjentów.
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie zidentyfikowano takich grup.

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finansowanie PON pozwoli zapewnić równy dostęp do skutecznego leczenia dla wszystkich potrzebujących pacjentów.
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Rozszerzenie zakresu opcji terapeutycznych dostępnych dla pacjentów w ramach terapii I rzutu jest krokiem w celu zaspokojenia potrzeb pacjentów, z możliwością indywidualnego doboru terapii.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Ze względu na poszerzenie spektrum terapeutycznego wprowadzenie produktu może zwiększyć satysfakcję pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Możliwość wywoływania lęku	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Zbliżona do alternatywnych technologii.

5. Podsumowanie

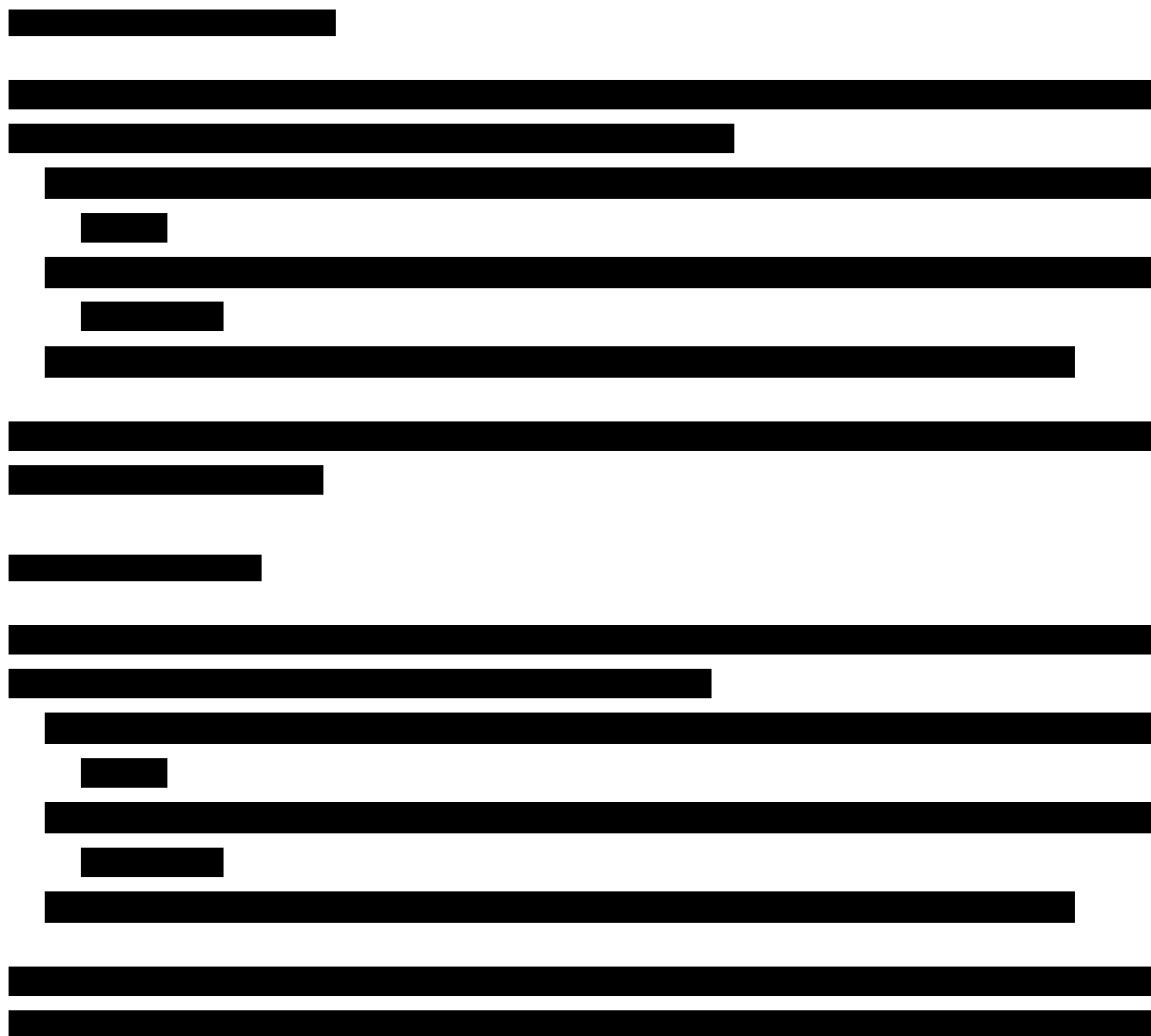
POPULACJA

Prognozowana liczba pacjentów w PL B.29 w obu scenariuszach:

- ogółem leczonych w PL wynosi 19 288 osób w 1. roku oraz 20 681 osób w 2. roku analizy.
- rozpoczynających lub zmieniających terapię w PL wynosi 6 200 osób w 1. roku oraz 6 552 osoby w 2. roku analizy.

Prognozowana liczba pacjentów, którzy rozpoczną terapię PON:

- w scenariuszu istniejącym wynosi 0 w obu latach analizy,
- w scenariuszu nowym wynosi 335 osób w 1. roku oraz 851 osób w 2. roku analizy.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6. Wnioski

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7. Ograniczenia

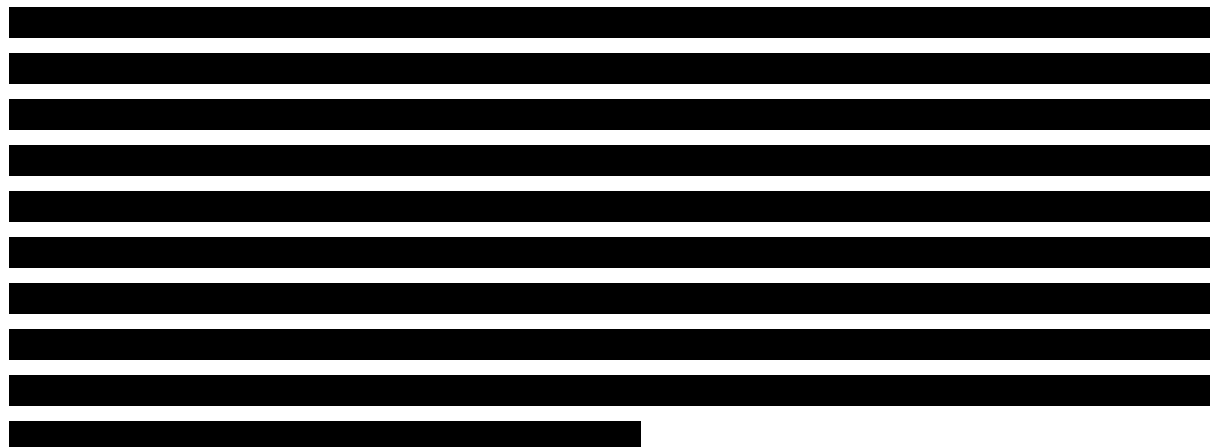
- Prognozowaną liczbę pacjentów z populacji docelowej (rozpoczynający lub zmieniający leczenie w programie lekowym B.29) oraz wszystkich chorych w programie w kolejnych latach obliczono na podstawie historycznych danych NFZ oraz na podstawie odnalezionej opinii ekspertów. Każda prognoza oparta na danych historycznych, podobnie jak wykorzystanie opinii ekspertów, są obarczone ryzykiem błędu (błąd prognozy lub rozbieżność opinii względem przyszłej praktyki klinicznej). W prognozach populacyjnych nie uwzględniono również potencjalnego wpływu ograniczeń związanych z pandemią COVID-19 np. na dynamikę włączania pacjentów do leczenia w programie lekowym.
- Udział leków w scenariuszu istniejącym określono na podstawie historycznych danych NFZ i przyjęto, że będą one takie same w kolejnych latach. W przypadku dołączenia do programu lekowego B.29 kolejnych leków (np. ocenionych ostatnio przez AOTMiT ozanimodu lub okrelizumabu) udział leków może ulec zmianie – w analizie założono, że w horyzoncie czasowym analizy w scenariuszu istniejącym liczba dostępnych opcji terapeutycznych nie zmieni się.
- W scenariuszu nowym przyjęto, że udział PON w kolejnych latach refundacji będzie kształtować się podobnie jak udział TERI w momencie jego wejścia do programu lekowego od maja 2017 r.
- W analizie nie uwzględniono możliwości kontynuacji leczenia przez pacjentów z populacji docelowej w programie lekowym B.46, po przerwaniu terapii w programie B.29. W praktyce klinicznej prawdopodobnym jest, że znaczna część pacjentów kończących leczenie w programie B.29 rozpoczyna terapię jednym z leków dostępnych w programie B.46. Z drugiej strony, w świetle założeń niniejszej analizy, uwzględniony koszt leczenia w drugim programie byłby nieróżnicujący.
- W niniejszej analizie przyjęto roczne koszty leków na podstawie analizy ekonomicznej [16]. Dane dotyczące kosztów niepełnosprawności, leczenia rzutów choroby i zdarzeń niepożądanych zaimplementowane do niniejszej analizy obliczono na podstawie pliku obliczeniowego analizy ekonomicznej. Z tego powodu ograniczenia analizy ekonomicznej dotyczące kosztów są również ograniczeniami analizy wpływu na budżet. W szczególności w analizach nie uwzględnia się potencjalnej obniżki cen leków w długim okresie.

8. Dyskusja

Celem niniejszej analizy było oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Ponvory® (ponesimod) stosowanego u dorosłych pacjentów z RRMS. W analizie przyjęto, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, że preparat Ponvory® finansowany będzie w ramach programu lekowego B.29 (tylko u dorosłych chorych). Tym samym wnioskowane wskazanie należy traktować jak rozszerzenie obecnie finansowanego ze środków publicznych programu lekowego o włączenie nowej opcji terapeutycznej, tj. ponesimodu.

W ramach analizy wskazano prognozowaną liczbę wszystkich pacjentów, którzy będą leczeni w programie lekowym B.29. Realną liczebność populacji docelowej ograniczono do chorych, którzy faktycznie będą mogli rozpocząć leczenie PON w horyzoncie analizy wpływu na budżet, tzn. nowych pacjentów, którzy rozpoczną leczenie w programie lekowym oraz pacjentów zmieniających lek w obrębie programu lekowego.

Określenie liczb pacjentów w programie przeprowadzono w oparciu o dane NFZ dostępne w różnych źródłach. Na podstawie tych danych możliwe było określenie prognozy całkowitej liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.29, a także liczby pacjentów rozpoczynających terapię oraz liczby zmieniających lek w obrębie programu lekowego. W związku z faktem, że zmiany w opisie programu lekowego wprowadzone od 1 września 2020 roku, mogą wpłynąć na liczebność populacji docelowej, a dostępne dane liczbowe nie pozwalają na określenie wpływu na liczbę zmieniających leczenie w programie, w oszacowaniach wykorzystano opinie ekspertów klinicznych przedstawione w analizie weryfikacyjnej dla ozanimodu. Ankietowani klinicyści oszacowali odsetek pacjentów zmieniający leczenie w ramach programu lekowego B.29 – wskazując, że najprawdopodobniej nastąpi wzrost tego odsetka do 15% i 20% w ciągu dwóch lat.



Wprowadzenie ponesimodu do refundacji poszerzy katalog leków pierwszego wyboru dostępnych dla pacjentów z MS. Leki doustne są dla wielu pacjentów wygodniejsze i mniej obciążające, co nierzadko przekłada się na pozytywne nastawienie do terapii i jej lepsze wyniki. Elementy te mają wpływ na poprawę jakości życia pacjentów i ich bliskich. Co równie istotne, szeroki wachlarz terapeutyczny sprawia, że powstają nowe możliwości leczenia MS ukierunkowane na indywidualne potrzeby chorych. Tak więc forma podania leku jest ważnym czynnikiem przy wyborze terapii ze względu na preferencję i wygodę pacjenta. Analizując trend danych historycznych NFZ o liczbie pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami w programie lekowym B.29, można stwierdzić, że jego główną charakterystyką w latach 2017-2020 jest wysoki wzrost udziału w rynku leków podawanych doustnie kosztem leków podawanych we wstrzyknięciach. Biorąc powyższe pod uwagę, objęcie PON finansowaniem w rozważanym wskazaniu wydaje się wysoce wskazane.

9. Bibliografia

1. ██████████ (2021) Analiza problemu decyzyjnego. Ponesimod (Ponvory®) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego. HTA Consulting.
2. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-pazdziernika-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2021-r> (22.10.2021).
3. (2021) Rekomendacja nr 73/2021 z dnia 14 czerwca 2021 r. Prezesa AOTMiT w sprawie oceny leku Zeposia (ozanimod) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G35)”. AOTMiT Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/057/REK/2021_06_14_BP_Rekomendacja_73-2021_Zeposia_SM_BIP_REOPTR.pdf.
4. (2021) Rekomendacja nr 74/2021 z dnia 18 czerwca 2021 r. Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Ocrevus (okrelizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z rozpoznaną rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G35)”. AOTMiT Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/065/REK/2021_06_18_BP_Rekomendacja_74-2021_Ocrevus_SM_BIP_REOPTR.pdf.
5. Projekt obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, który wejdzie w życie 1 stycznia 2022 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/projekt-obwieszczenia-ministra-zdrowia-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-ktory-wejdzie-w-zycie-1-stycznia-2022-r2>.
6. Statystyka NFZ - Statystyka leki - Programy Lekowe. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms?search=true&S.Province=&S.DateFrom=2019-01&S.DateTo=2019-12&S.DrugProgram=B.29&S.ActiveSubstance=&S.AgeGroup=&S.Gender=> (6.9.2021).
7. IkarPro. Dostęp: <https://www.ikarpro.pl/pl/#/> (22.9.2021).
8. Charakterystyka produktu leczniczego Ponvory (ponesimod). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ponvory-epar-product-information_pl.pdf.
9. Biernacki T, Sandi D, Friczka-Nagy Z, Kincses ZT, Füvesi J, Laczkó R, Kokas Z, Klivényi P, Vécsei L, Bencsik K. (2020) Epidemiology of multiple sclerosis in Central Europe, update from Hungary. *Brain Behav* 10(5):.
10. Broła, Waldemar, Fudala, Małgorzata, Flaga, Stanisław, Ryglewicz, Danuta, Potemkowski, Andrzej. (2015) Polish registry of multiple sclerosis patients – current status, perspectives and problems. *Aktualności neurologiczne* 15(2):68–73.
11. GUS. Rocznik Demograficzny 2021. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2021,3,15.html> (22.9.2021).
12. Broła W, Sobolewski P, Żak M, Flaga S, Fudala M, Siutka D, Kapica K, Chorąży M, Kułakowska A, Perenc A, Bartosik-Psujek H, Psujek M, Głabiński A, Pawełczyk M, Gacek S, i in. (2019) Profile of Polish patients with primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 33:33–38.
13. Broła W, Sobolewski P, Flaga S, Fudala M, Jantarski K. (2017) Increasing prevalence and incidence of multiple sclerosis in Poland. *Neurol Neurochir Pol* 51(1):82–85.
14. Analizy MZ. Stwardnienie rozlane. Dostęp: https://analizy.mz.gov.pl/html/zpa_sm/index.html (22.9.2021).
15. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=wdu20111220696>.
16. ██████████ (2021) Analiza ekonomiczna. Ponesimod (Ponvory®) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego. HTA Consulting.
17. (2018) Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Mavenclad (kladrybina) we wskazaniu: „Leczenie stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)”. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/121/AWA/121_AWA_OT.4331.17.2018_Mavenclad_BIP.pdf (22.9.2021).

18. (2021) Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Zeposia (ozanimod) w ramach programu lekowego: Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35). Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/057/AWA/57_OT.4231.14.2021_Zeposia_RRMS_2_1.06.02_BIP.pdf.
19. Zarządzenie Nr 190/2021/DGL Prezesa NFZ z dnia 26.11.2021 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1902021dgl,7446.html> (15.12.2021).
20. 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. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074&SessionID=495CE0027C3377556BFEE00BECF68732CE608634>.
21. (2014) Koszty pośrednie w ocenie technologii medycznych: metodyka, badanie pilotażowe i rekomendacje. INFARMA Dostęp: https://www.infarma.pl/assets/files/raporty/Raport_Koszty_posrednie_w_ocenie_tehnologii_medycznych_01.pdf.
22. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (27.9.2021).
23. (2021) Analiza wpływu na budżet. Zeposia® (ozanimod) w leczeniu chorych na stwardnienie rozsiane. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/057/AW/57_OT.4231.14.2021_Zeposia_BIA.pdf.
24. Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/> (22.9.2021).
25. (2021) Analiza wpływu na budżet. Okrelizumab (Ocrevus®) w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/065/AW/65_OT.4231.20.2021_Ocrevus_BIA.pdf.
26. ██████████ (2021) Analiza kliniczna. Ponesimod (Ponvory®) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. HTA Consulting.
27. PubMed. Dostęp: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (22.9.2021).
28. Broła W, Sobolewski P, Flaga S, Fudala M, Szczuchniak W, Stoiński J, Rosołowska A, Wójcik J, Kapica-Topczewska K, Ryglewicz D. (2016) Prevalence and incidence of multiple sclerosis in central Poland, 2010-2014. *BMC Neurol* 16(1):134.
29. Kapica-Topczewska K, Broła W, Fudala M, Tarasiuk J, Chorazy M, Snarska K, Kochanowicz J, Kulakowska A. (2018) Prevalence of multiple sclerosis in Poland. *Mult Scler Relat Disord* 21:51–55.
30. Pierzchała K, Adamczyk-Sowa M, Dobrakowski P, Kubicka-Baczyk K, Niedziela N, Sowa P. (2015) Demographic characteristics of MS patients in Poland's upper Silesia region. *Int J Neurosci* 125(5):344–351.
31. Pierzchała K, Adamczyk-Sowa M, Dobrakowski P, Kubicka-Baczyk K, Niedziela N, Sowa P. (2015) Demographic characteristics of MS patients in Poland's upper Silesia region. *Int. J. Neurosci.* 125(5):344–351.
32. Potemkowski, Andrzej, Stankiewicz, Brzozowski, Nocoń, Aleksandrak-Łukomska. (2005) Analiza epidemiologiczna stwardnienia rozsianego w regionie Szczecina w latach 1960-2004. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 39(4 (supl.2)):301–302.
33. Łobińska, Stelmasiak. (2004) Wybrane epidemiologiczne aspekty stwardnienia rozsianego w populacji miasta Lublina. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 38(5):361–366.
34. Kaźmierski R, Wender M, Guzik P, Zielonka D. (2004) Association of influenza incidence with multiple sclerosis onset. *Folia Neuropathol* 42(1):19–23.
35. Łobińska, Mitosek-Szewczyk, Stelmasiak, Bartosik-Psujek, Belniak. (2001) Epidemiological investigation of multiple sclerosis in endemic focus in Poland (Lublin voivodship). *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 35(supl.3):125–130.
36. Potemkowski. (2001) Analiza epidemiologiczna ogniska stwardnienia rozsianego na terenie byłego województwa szczecińskiego. *Przegląd Epidemiologiczny* 55(3):331–341.
37. Rzepiński Ł, Zawadka-Kunikowska M, Kucharczuk J, Newton J, Zalewski P. (2021) New insights into the socio-economic aspects of multiple sclerosis in a cohort of Polish patients. *Ann Agric Environ Med* 28(1):99–106.

38. Rzepiński Ł, Zawadka-Kunikowska M, Maciejek Z, Newton JL, Zalewski P. (2019) Early Clinical Features, Time to Secondary Progression, and Disability Milestones in Polish Multiple Sclerosis Patients. *Medicina (Kaunas)* 55(6):E232.
39. Wawrzyniak S, Rzepiński Ł. (2020) Is there a new place for mitoxantrone in the treatment of multiple sclerosis? *Neurol Neurochir Pol* 54(1):54–61.
40. Bonek R, Guenter W, Jałowiński R, Karbicka A, Litwin A, Maciejowski M, Zajdel R, Zajdel K, Petit V, Rejdak K. (2021) JC Virus Seroprevalence and JCVAb Index in Polish Multiple Sclerosis Patients Treated with Immunomodulating or Immunosuppressive Therapies. *J Clin Med* 10(9):1998.
41. Kapica-Topczewska K, Collin F, Tarasiuk J, Choraży M, Czarnowska A, Kwaśniewski M, Broła W, Bartosik-Psujek H, Adamczyk-Sowa M, Kochanowicz J, Kułakowska A. (2020) Clinical and epidemiological characteristics of multiple sclerosis patients receiving disease-modifying treatment in Poland. *Neurol Neurochir Pol* 54(2):161–168.
42. Broła W, Sobolewski P, Flaga S, Fudala M, Potemkowski A. (2017) Primary progressive multiple sclerosis in the Polish population. *Aktualności Neurologiczne* 17(1):.
43. Selmaj K, Kobelt G, Berg J, Orlewska E, Capsa D, Dalén J, European Multiple Sclerosis Platform. (2017) New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Poland. *Mult Scler* 23(2_suppl):130–142.
44. Broła W, Sobolewski P, Fudala M, Flaga S, Jantarski K, Ryglewicz D, Potemkowski A. (2016) Self-reported quality of life in multiple sclerosis patients: preliminary results based on the Polish MS Registry. *Patient Prefer Adherence* 10:1647–1656.
45. Rzepiński Ł, Wawrzyniak S, Rzepińska M. (2016) Natural course of multiple sclerosis in the first five years of the disease in the Kujawsko-Pomorskie district. *Aktualności Neurologiczne* 16(1):9–14.
46. Broła W, Fudala M, Flaga S, Ryglewicz D, Potemkowski A. (2015) Polski rejestr chorych na stwardnienie rozsiane – stan obecny, perspektywy i problemy. *Aktualności Neurologiczne* 15(2):.
47. Garczyński W, Lubkowska A. (2015) Ocena poziomu zmęczenia u chorych na stwardnienie rozsiane w zależności od formy klinicznej choroby. *Family Medicine & Primary Care Review* (1):11–14.
48. Mitosek-Szewczyk K, Kułakowska A, Bartosik-Psujek H, Hożejowski R, Drozdowski W, Stelmasiak Z. (2014) Quality of life in Polish patients with multiple sclerosis. *Adv Med Sci* 59(1):34–38.
49. Pokryszko-Dragan A, Bilińska M, Gruszka E, Biel Ł, Kamińska K, Konieczna K. (2013) Sleep disturbances in patients with multiple sclerosis. *Neurol Sci* 34(8):1291–1296.
50. Łabuz-Roszak, Kubicka-Bączek, Pierzchała, Horyniecki, Machowska-Majchrzyk, Augustyńska-Mutryn, Kosalak, Michalski, Pyszak, Wach. (2013) Jakość życia chorych na stwardnienie rozsiane – związek z cechami klinicznymi choroby, zespołem zmęczenia i objawami depresyjnymi. *Psychiatria Polska XLVII(3):433–442.*
51. Zakrzewska-Pniewska B, Nojszewska M, Róg T, Pniewski J, Dorobek M, Styczyńska M, Szczudlik A. (2013) Polymorphisms of paraoxonase 1 and 2 genes and the risk of multiple sclerosis in the Polish population. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 47(1):49–52.
52. Mirowska-Guzel D, Gromadzka G, Mach A, Członkowski A, Członkowska A. (2011) Association of IL1A, IL1B, ILRN, IL6, IL10 and TNF- α polymorphisms with risk and clinical course of multiple sclerosis in a Polish population. *J Neuroimmunol* 236(1–2):87–92.
53. Simka M, Latacz P, Ludyga T, Kazibudzi M, Swierad M, Janas P, Piegza J. (2011) Prevalence of extracranial venous abnormalities: results from a sample of 586 multiple sclerosis patients. *Funct Neurol* 26(4):197–203.
54. Broła W, Opara J, Fudala M, Czernicki J, Szwejkowski W. (2010) [Polish adaptation and validation of the Visual Function Questionnaire (VFQ-25) in multiple sclerosis patients]. *Wiad Lek* 63(3):161–170.
55. Flachenecker P, Khil L, Bergmann S, Kowalewski M, Pascu I, Pérez-Miralles F, Sastre-Garriga J, Zwingers T. (2010) Development and pilot phase of a European MS register. *J Neurol* 257(10):1620–1627.
56. Jaracz K, Pawlak M, Górna K, Kołcz B, Wołoszyn D, Kozubski W. (2010) Quality of life and social support in patients with multiple sclerosis. *Neurol Neurochir Pol* 44(4):358–365.
57. Kułakowska A, Bartosik-Psujek H, Hożejowski R, Mitosek-Szewczyk K, Drozdowski W, Stelmasiak Z. (2010) Selected aspects of the epidemiology of multiple sclerosis in Poland - a multicentre pilot study. *Neurol Neurochir Pol* 44(5):443–452.
58. Owecki MK, Kowal P, Kaczmarek-Ryś M, Hoppe-Gołebiewska J, Nikisch E, Tokarz-Kupczyk E, Słomski R, Kozubski W. (2010) [Association study between exon 4 NFKBIL1 polymorphism and multiple sclerosis]. *Pol Merkur Lekarski* 28(167):366–370.
59. Łabuz-Roszak B, Pierzchała K, Kumor K, Wyrozumska K, Baran A, Werner A, Bak E, Jaźwiecka M. (2009) [Evaluation of frequency of fatigue syndrome in patients with multiple sclerosis]. *Wiad Lek* 62(2):99–103.
60. Mirowska-Guzel D, Gromadzka G, Członkowski A, Członkowska A. (2009) Association of MMP1, MMP3, MMP9, and MMP12 polymorphisms with risk and clinical course of multiple sclerosis in a Polish population. *J Neuroimmunol* 214(1–2):113–117.

61. Wegrzyn D, Czarnywojtek A, Florek E, Sowiński J. (2005) [Tobacco smoking in patients with multiple sclerosis--preliminary study]. *Przeegl Lek* 62(10):995–997.

10. Spis elementów

10.1. Spis tabel

Tabela 1.	Aktualna liczebność populacji docelowej (w latach 2020–2021)	12
Tabela 2.	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2021 roku [mln zł]	12
Tabela 3.	Wydatki płatnika publicznego w PL B.29 w 2020 roku i I poł. 2021 [mln zł] – dane NFZ	13
Tabela 4.	Aktualna liczba pacjentów w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	13
Tabela 5.	Chorobowość RRMS z uwzględnieniem aktywności choroby	14
Tabela 6.	Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	15
Tabela 7.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie	18
Tabela 8.	Liczba pacjentów w PL B.29	22
Tabela 9.	Prognozowana liczba nowych pacjentów włączanych do PL B.29 w latach 2021-2024	23
Tabela 10.	Prognozowana liczba pacjentów zmieniających lek w ramach PL B.29 w latach 2021-2024	24
Tabela 11.	Liczebność populacji docelowej – analiza podstawowa	24
Tabela 12.	Liczebność populacji docelowej – analiza wrażliwości	25
Tabela 13.	Udział leków w PL B.29 w latach 2018-2020 wśród rozpoczynających lub zmieniających leczenie	26
Tabela 14.	Udziały TERI w PL B.29 w latach 2017-2019 - wśród pacjentów nowych i zmieniających leczenie	27
Tabela 15.	Udziały PON w PL B.29 - wśród pacjentów nowych i zmieniających leczenie	28
Tabela 16.	Udziały leków w PL B.29 - scenariusz nowy, wariant podstawowy	28
Tabela 17.	Udziały leków w PL B.29 - scenariusz nowy, analiza wrażliwości (wariant E)	29
Tabela 18.	Koszt preparatu Ponvory®	30
Tabela 19.	Koszty terapii - PON	30
Tabela 20.	Roczne koszty terapii – leki z PL B.29	30
Tabela 21.	Świadczenie związane z podaniem leku	31
Tabela 22.	Koszt podania leków uwzględnionych w analizie	31
Tabela 23.	Koszty monitorowania terapii	32
Tabela 24.	Koszt roczny niepełnosprawności – analiza podstawowa i wrażliwości (F1)	33
Tabela 25.	Koszt roczny leczenia rzutów choroby – analiza podstawowa i wrażliwości (F2)	33
Tabela 26.	Koszt roczny niepełnosprawności i leczenia rzutów choroby – analiza wrażliwości (F3)	34
Tabela 27.	Koszt roczny leczenia zdarzeń niepożądanych	35
Tabela 28.	Przepływ pacjentów w PL B.29 – scenariusz istniejący i nowy	35
Tabela 29.	Założenia dotyczące sposobu naliczania kosztów w analizie	36
Tabela 30.	Liczebność populacji docelowej – wyniki	38
Tabela 31.	Liczba pacjentów na terapii PON - wyniki	39
Tabela 32.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz istniejący	39
Tabela 33.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, scenariusz istniejący	40
Tabela 34.	Wydatki z perspektywy społecznej – analiza podstawowa, scenariusz istniejący	40

[Redacted Table-Of-Contents]

Tabela 47. Podsumowanie wyników analizy podstawowej – populacja, pacjenci ogółem w PL B.2946
 Tabela 48. Podsumowanie wyników analizy podstawowej – populacja, pacjenci leczeni PON w PL B.29.....47

[Redacted Table-Of-Contents]

Tabela 51. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu PON ze środków publicznych.....49

Tabela 52. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r. dla analizy wpływu na budżet.....63

Tabela 53. Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości65

[Redacted Table-Of-Contents]

Tabela 60. Pacjenci w PL B.29 w latach 2017-2020 na podst. danych z portalu Statystyka NFZ71

Tabela 61. Pacjenci w PL B.29 w latach 2020-2021 na podst. danych ze sprawozdań z działalności NFZ71

Tabela 62. Odsetki pacjentów zmieniających leczenie lub wyłączanych z PL B.29 na podstawie BIA Zeposia 2021 [22], AWA Zeposia [18] i BIA Ocrevus [25].....72

Tabela 63. Liczba pacjentów w PL B.29 w latach 2015-2018 (AWA Mavenclad).....73

Tabela 64. Liczba pacjentów w PL B.29 w latach 2015-2020 (Statystyki NFZ, AWA Mavenclad)73

Tabela 65. Prognozowana liczba pacjentów w PL B.29 w latach 2021-202474

Tabela 66. Odsetek pacjentów wyłączonych z PL B.2974

Tabela 67. Liczba nowych pacjentów i nowych terapii w PL B.29 – dane NFZ75

Tabela 68. Liczba pacjentów zmieniających leczenie w ramach PL B.29 – obliczenia na podstawie danych NFZ.....76

Tabela 69. Odsetek pacjentów zmieniających leczenie w ramach PL B.29 – obliczenia na podstawie danych NFZ.....76

Tabela 70. Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – Medline77

Tabela 71. Wskaźniki chorobowości MS w Polsce.....77

Tabela 72. Liczba chorych na MS w latach 2012-2019 – raport MZ.....79

Tabela 73. Odsetki pacjentów z RMMS79

11. Zestawienie weryfikacyjne analizy ze względu na minimalne wymagania Ministerstwa Zdrowia

Tabela 52.
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymagania	Rozdział
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane w zakresie cen leków oraz sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
• obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	Rozdz. 1.2.5
• docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 2.5
• w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz. 1.2.4
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.1
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz. 1.2.3
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.2
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.3
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3.4
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. A.1
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 2

Wymagania	Rozdział
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 1.3
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załącznik analizy
§ 6.2.	
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4
§ 6.3.	
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Rozdz. 2.5
§ 6.4.	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	<ol style="list-style-type: none"> 1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. 2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.
§ 6.5.	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Rozdz. 1.3
§ 6.6.	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	Nie dotyczy
§ 8. Analizy, o których mowa w § 1, muszą zawierać:	
dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji.	Rozdz. 9
wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 9

Aneks A.

A.1. Analiza wrażliwości

A.1.1. Warianty analizy wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika publicznego i pacjentów, jeśli zmianie będą podlegały parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością.

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

Tabela 53.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		Uzasadnienie
		1. rok	2. rok	
Liczba wszystkich pacjentów w PL B.29	A0	Prognoza na podstawie danych z lat 2015-2019		Rozdz. 2.5
	A1	Prognoza na podstawie danych z lat 2019-2020 (min.)		
	A2	Prognoza na podstawie danych z lat 2017-2019 (maks)		
Odsetek pacjentów zmieniających leczenie w PL B.29	B0	20,00%		Rozdz. 2.5
	B1	10,16%		
	B2	30,00%		
Odsetek pacjentów wyłączanych z PL B.29	C0	5,30%		Rozdz. 2.5
	C1	7,29%		
Udziały PON	D0	5,4%	13,1%	Rozdz. 2.6.2
	D1	4,9%	11,8%	
	D2	6,2%	15,0%	
Przejmowanie leków przez PON w scenariuszu nowym	E0	Proporcjonalne wszystkich leków		Rozdz. 2.6.2
	E1	Proporcjonalne tylko leków we wstrzyknięciach		
Koszt niepełnosprawności i leczenia rzutów choroby	F0	Selmaj 2017 (oraz uwzględnione różnice w efektywności)		Zastosowano analogiczne podejście jak w przeprowadzonej analizie ekonomicznej
	F1	Koszt niepełnosprawności na podst. Szmurło 2014		
	F2	Koszt leczenia rzutów na podst. Statystyki JGP NFZ		
	F3	Selmaj 2017 (oraz uwzględniony brak różnic w efektywności ^{a)})		

a) tam gdzie w analizie klinicznej różnice między PON a komparatorem nieistotne statystycznie

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

■					
■					
■					
■					
■					
■					
■					
■					
■					
■					
■					
■					

[Redacted Section Header]

■					
■					
■					
■					
■					
■					
■					
■					

■					
■					
■					
■					
■					
■					
■					

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

A.2. Pacjenci w programie lekowym B.29

A.2.1. Źródła danych

A.2.1.1 DANE NFZ Z PORTALU STATYSTYKA NFZ

Zgodnie z danymi przedstawionymi w portalu Statystyka NFZ [6] łączna liczba pacjentów leczonych w ramach PL B.29 w latach 2017-2020 rosła. Na podstawie danych z tego portalu możliwe jest wskazanie łącznej liczby chorych objętych leczeniem w ramach PL B.29 oraz liczby pacjentów

leczonych poszczególnymi lekami dla dowolnego okresu z lat 2017-2020. W tabeli poniżej (Tabela 60) przedstawiono dane zebrane dla kolejnych lat kalendarzowych oraz skumulowane dane dla okresów 2-letnich.

Tabela 60.
Pacjenci w PL B.29 w latach 2017-2020 na podst. danych z portalu Statystyka NFZ

Substancja	2017	2018	2019	2020	2017-18	2018-19	2019-20
Ogółem*	11 195	12 795	14 263	15 109	13 361	14 939	15 896
IFNB-1b-SC	3 916	3 379	3 009	2 689	4 190	3 618	3 197
DMF	2 727	4 439	5 941	6 899	4 675	6 427	7 481
GA	2 334	2 346	2 237	2 140	2 785	2 730	2 552
IFNB-1a-IM	2 091	1 765	1 548	1 378	2 253	1 892	1 638
IFNB-1a-SC	1 212	1 195	1 114	1 058	1 441	1 346	1 263
Peg-IFNB-1a	321	415	418	387	499	514	480
TERI	79	612	1 140	1 459	617	1 204	1 605
ATZ	10	44	51	18	45	65	53

*Niepowtarzalne numery PESEL; ATZ – alemtuzumab; obecnie refundowany w PL B.46

Dane o liczbie pacjentów w PL B.29 leczonych poszczególnymi lekami są również dostępne w sprawozdaniach z działalności NFZ (bezpośrednio w sprawozdaniach lub za pośrednictwem serwisu IKARPro [7]). Dane te nie pozwalają na wskazanie łącznej liczby pacjentów leczonych w programie. W poniższej tabeli przedstawiono najnowsze dane z tego źródła danych. Nie są one wykorzystywane w oszacowaniach populacyjnych (całość opiera się na danych z portalu Statystyka NFZ) – przedstawiono je wyłącznie w celach poglądowych.

Tabela 61.
Pacjenci w PL B.29 w latach 2020-2021 na podst. danych ze sprawozdań z działalności NFZ

Substancja	I półrocze 2020	Cały rok 2020	I półrocze 2021
IFNB-1b-SC	2 588	2 689	2 408
DMF	6 009	6 889	7 141
GA	1 953	2 138	1 954
IFNB-1a-IM	1 324	1 377	1 228
IFNB-1a-SC	969	1 059	916
Peg-IFNB-1a	354	385	362
TERI	1 208	1 456	1 539
ATZ	12	18	0

ATZ – alemtuzumab; obecnie refundowany w PL B.46

A.1.1.1 ANALIZY HTA OPUBLIKOWANE NA STRONIE AOTMIT

Informacji na temat pacjentów leczonych w PL B.29 poszukiwano w najnowszych analizach HTA opublikowanych na stronie AOTMiT [24]. W pierwszej kolejności skupiono się na analizach

opublikowanych po 2020 roku (w którym to roku nastąpiła zmiana treści programu lekowego B.29). Najnowsze dokumenty dotyczące analizowanego zagadnienia to materiały do zlecenia dla produktów leczniczych Zeposia (ozanimod, zlecenie 57/2021) oraz Ocrevus (okrelizumab, zlecenie 65/2021). W analizach wpływu na budżet do tych zleceń przedstawiono dane w zakresie odsetka pacjentów zmieniających leczenie w ramach PL B.29 oraz pacjentów wyłączanych z programu (Tabela 62).

Jak zaznaczono w BIA Zeposia, od 1 września 2020 roku zmodyfikowano treść programu lekowego, który od tego czasu zawiera uproszczone kryteria kwalifikacji (usunięto system punktowy kwalifikacji i wymóg uzyskania co najmniej 10 punktów w kategoriach: czas trwania choroby, liczba rzutów i stan neurologiczny) i zliberalizowane kryteria zmiany terapii (dodając zapis umożliwiający zmianę terapii w przypadku, gdy w opinii lekarza prowadzącego terapię zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta). Zmiany te mogą wpłynąć na liczbę pacjentów rozpoczynających i zmieniających leczenie w PL B.29.

Tabela 62.
Odsetki pacjentów zmieniających leczenie lub wyłączanych z PL B.29 na podstawie BIA Zeposia 2021 [23], AWA Zeposia [18] i BIA Ocrevus [25]

Parametr	Wartość	Uwagi
BIA Zeposia / AWA Zeposia		
Odsetek pacjentów wyłączanych z PL	7,3%	Oszacowano na podstawie danych z HTA Extavia
Odsetek pacjentów zmieniających leczenie w PL	10,4% ^a	Oszacowano na podstawie danych ze sprawozdań NFZ i danych BASiW (za okres 2016-2019)
	15-20% ^b	Opinia ekspertów, dotyczy sytuacji od 1.IX 2020 r.
BIA Ocrevus		
Odsetek pacjentów wyłączanych z PL	5,18%	Oszacowano na podstawie danych ze Statystyk NFZ 2017-2019
Odsetek pacjentów zmieniających leczenie w PL	10,22%	

BASiW – Baza Analiz Systemowych i Wdrożeńiowych

a) obliczony na podstawie historycznych danych NFZ; b) przewidywany odsetek na podstawie opinii ekspertów

Jak wynika z opinii ekspertów klinicznych, cytowanych w ramach AWA Zeposia, od września 2020 nastąpi wzrost odsetka pacjentów zmieniających leczenie w PL B.29 ze względu na zmianę kryteriów programu lekowego pozwalających na zmianę leczenia. W opinii ekspertów odsetek pacjentów zmieniających leczenie po zmianie zapisów programu lekowego wzrośnie do 15% i 20% w ciągu dwóch lat od wprowadzenia zmian.

W ramach odnalezionych analiz wpływu na budżet do raportów HTA oraz opublikowanych do nich analiz weryfikacyjnych nie odnaleziono informacji pozwalających na wskazanie, czy i w jaki sposób zmiana kryteriów włączenia do programu lekowego wpłynie na łączną liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w programie.

Oprócz analiz HTA dla produktów Zeposia i Ocrevus uwzględniono również dane z analizy weryfikacyjnej do zlecenia 121/2018 (Mavenclad, kladrybina) [17] w której przedstawione są dane uzyskane od NFZ dla łącznej liczby chorych w PL B.29 począwszy od roku 2015 (Tabela 63).

Docelowo stanowią one uzupełnienie danych z portalu Statystyka NFZ, gdzie dostępne są dane od roku 2017.

Tabela 63.
Liczba pacjentów w PL B.29 w latach 2015-2018 (AWA Mavenclad)

Parametr	2015	2016	2017	2018 ^a
Liczba pacjentów w PL B.29	8 691	9 858	11 195	11 497

a) dane niepełne wg stanu na sierpień

A.2.2. Analiza danych

Na podstawie odnalezionych źródeł danych na potrzeby oszacowań populacyjnych obliczane są:

- liczba pacjentów leczonych w PL B.29 (prognoza na kolejne lata),
- odsetek pacjentów wyłączanych z PL B.29,
- odsetek pacjentów zmieniających leczenie w PL B.29.

A.2.2.1 PROGNOZA LICZBY PACJENTÓW W PL B.29

Prognozowaną liczbę pacjentów w kolejnych latach (na potrzeby BIA do roku 2024) oszacowano na podstawie danych historycznych o liczbie pacjentów w programie lekowym B.29 za lata 2015-2020, przy założeniu stałego przyrostu liczby pacjentów w każdym kolejnym roku. Dane o historycznej liczbie pacjentów pozyskano z danych NFZ dostępnych w:

- portalu Statystyki NFZ [6] (2017-2020, Tabela 60),
- analizie weryfikacyjnej do zlecenia 121/2018 (Mavenclad) [17] (2015–2016, Tabela 63).

Tabela 64.
Liczba pacjentów w PL B.29 w latach 2015-2020 (Statystyki NFZ, AWA Mavenclad)

Parametr	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Liczba pacjentów w PL B.29	8 691	9 858	11 195	12 795	14 263	15 109
Zmiana w latach 2015-2020	-	1 167	1 337	1 600	1 468	846

W celu określenia przyrostu liczby pacjentów w programie w kolejnych latach oszacowano o ile wzrosła liczba pacjentów w każdym roku w okresie 2016-2020 (odejmując od liczby pacjentów w danym roku liczbę pacjentów w roku poprzednim). Następnie obliczono średnią uwzględniając przyrosty w latach 2016-2019 (pominięto rok 2020, w którym przyrost pacjentów był znacznie niższy niż w latach poprzednich, co prawdopodobnie spowodowane jest pandemią COVID-19) obliczono, że każdego roku liczba chorych w programie rosła o 1 393 pacjentów.

Dodatkowo przeprowadzono prognozy przyjmując przyrost pacjentów w każdym roku na poziomie:

- 846 (przyrost w 2020 roku, jako najmniejszy zaobserwowany w latach 2016-2020) – wariant minimalny,

- 1 534 (średnia w latach 2018 i 2019, jako największe zaobserwowane w latach 2016-2020) – wariant maksymalny.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie obliczeń dla prognozowanej liczby pacjentów w PL B.29 w latach 2021-2024 (Tabela 65).

Tabela 65.
Prognozowana liczba pacjentów w PL B.29 w latach 2021-2024

Wariant prognozy	2021	2022	2023	2024
Podstawowy	16 502	17 895	19 288	20 681
Minimalny	15 955	16 801	17 647	18 493
Maksymalny	16 643	18 177	19 711	21 245

A.2.2.2 ODSETEK PACJENTÓW WYŁĄCZANYCH Z PL B.29

Liczbę pacjentów wyłączonych z PL B.29 w latach 2017-2019 wyznaczono na podstawie danych NFZ (Tabela 60) odejmując od skumulowanej liczby chorych leczonych w programie w kolejnych okresach dwuletnich pacjentów leczonych odpowiednio w roku 2018, 2019 i 2020 (Tabela 66).

Tabela 66.
Odsetek pacjentów wyłączonych z PL B.29

Parametr	2017	2018	2019
Liczba pacjentów w PL B.29	11 195	12 795	14 263
Liczba pacjentów wyłączonych z PL	566	676	787
Odsetek pacjentów wyłączonych z PL	5,06%	5,28%	5,52%

Na podstawie powyższych danych oszacowano, że średni odsetek pacjentów wyłączanych z PL B.29 wynosi 5,30% rocznie (w odniesieniu do liczby wszystkich pacjentów w programie). Warto zaznaczyć, że w analizie wpływu na budżet dla Ocrevus (Tabela 62), odsetek pacjentów wyłączanych z PL B.29 obliczono taką samą metodą, jednakże na podstawie danych z lat 2017-2019, gdyż dane za rok 2020 nie były dostępne dla autorów tejże analizy.

Dane raportowane przez NFZ nie pozwalają na wyróżnienie wartości analizowanego parametru w zależności od stosowanej terapii. W związku z tym w obliczeniach niniejszej analizy założono, że prawdopodobieństwo wyłączenia pacjenta z PL B.29 jest takie samo bez względu na stosowane leczenie, zaś średni odsetek wyłączanych z programu jest taki sam bez względu na udziały leków. W świetle wyników przedstawionych w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej [26] (brak istotnych różnic w zakresie przerywania terapii oraz utrwalonej progresji niepełnosprawności oraz przewaga PON względem komparatorów dla redukcji rocznej liczby rzutów) oraz braku uwzględnienia w niniejszej analizie przechodzenia pacjentów do PL B.46 jest to podejście o charakterze konserwatywnym.

A.2.2.3 ODSETEK PACJENTÓW ZMIENIAJĄCYCH LEK W RAMACH PL B.29

Liczbę pacjentów zmieniających lek w obrębie programu B.29 w ciągu roku określono jako różnicę między sumą pacjentów rozpoczynających leczenie poszczególnymi lekami w danym roku i liczbą nowych pacjentów rozpoczynających terapię w programie lekowym w tym samym roku.

Liczbę nowych pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w programie lekowym B.29 w latach 2018-2020 oszacowano odejmując od skumulowanej liczby chorych leczonych w PL w okresach dwuletnich pacjentów leczonych odpowiednio w roku 2017, 2018 i 2019 (Tabela 67).

Należy zauważyć, że liczba nowych pacjentów w poszczególnych latach nie jest tożsama z sumą nowych pacjentów leczonych z zastosowaniem poszczególnych substancji (3 815, 3 601 i 2 811 osób odpowiednio w roku 2018, 2019 i 2020). Różnice wynikają z faktu, że liczba nowych pacjentów dotyczy pacjentów włączanych do PL *de novo*, zaś liczba nowo rozpoczynanych terapii obejmuje zarówno pacjentów nowo włączanych, jak i tych, którzy zmienili leczenie w obrębie PL B.29 w stosunku do roku poprzedniego.

Tabela 67.
Liczba nowych pacjentów i nowych terapii w PL B.29 – dane NFZ

Substancja	2018	2019	2020
Liczba nowych pacjentów	2 166	2 144	1 633
Liczba nowych terapii*, w tym terapia:	3 815	3 601	2 811
IFNB-1b-SC	274	239	188
DMF	1 948	1 988	1 540
GA	451	384	315
IFNB-1a-IM	162	127	90
IFNB-1a-SC	229	151	149
Peg-IFNB-1a	178	99	62
TERI	538	592	465
ATZ	35	21	2

* Suma pacjentów rozpoczynających leczenie poszczególnymi lekami

Liczbę pacjentów zmieniających leczenie w ramach PL B.29 w ciągu roku określono jako różnicę liczby pacjentów rozpoczynających leczenie nowym lekiem (liczba nowych terapii) oraz liczby nowych pacjentów (Tabela 68).

Tabela 68.
Liczba pacjentów zmieniających leczenie w ramach PL B.29 – obliczenia na podstawie danych NFZ

Parametr	2018	2019	2020
Liczba nowych terapii (A)	3 815	3 601	2 811
Liczba nowych pacjentów (B)	2 166	2 144	1 633
Liczba pacjentów zmieniających lek (A-B)	1 649	1 457	1 178

Oszacowane powyżej liczby pacjentów zmieniających leczenie skompilowano z danymi dotyczącymi całkowitej liczby pacjentów leczonych w PL B.29 w latach 2018-2020, otrzymując odsetek pacjentów zmieniających leczenie w kolejnych latach (Tabela 69).

Tabela 69.
Odsetek pacjentów zmieniających leczenie w ramach PL B.29 – obliczenia na podstawie danych NFZ

Parametr	2018	2019	2020
Liczba pacjentów w PL B.29	12 795	14 263	15 109
Liczba pacjentów zmieniających lek	1 649	1 457	1 178
Odsetek pacjentów zmieniających lek	12,89%	10,22%	7,80%

Jak wynika z powyższych danych w odsetek pacjentów zmieniających leczenie w analizowanym okresie zmniejsza się. Z drugiej strony, od 1 września 2020 roku zaczął obowiązywać nowy opis programu lekowego, który zawiera uproszczone kryteria kwalifikacji (usunięto system punktowy kwalifikacji i wymóg uzyskania co najmniej 10 punktów w kategoriach: czas trwania choroby, liczba rzutów i stan neurologiczny) i zliberalizowane kryteria zmiany terapii (dodając zapis umożliwiający zmianę terapii, w przypadku, gdy w opinii lekarza prowadzącego terapię, zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta). Zmiany te mogły wpłynąć na liczbę pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie.

Na podstawie danych NFZ (Tabela 69) określono średni odsetek pacjentów zmieniających leczenie w ramach PL B.29 na poziomie 10,16% rocznie (w odniesieniu do liczby wszystkich pacjentów w programie).

Natomiast w analizie weryfikacyjnej dla ozanimodu [18] cytowane są opinie ekspertów klinicznych, którzy wskazali że zmiany jakie zaszły w PL B.29 przyczynią się do wzrostu częstotliwości zmiany leczenia na inne w ramach programu. Ankietowani klinicyści oszacowali odsetek pacjentów zmieniający leczenie w ramach programu lekowego B.29 – wskazując, że najprawdopodobniej nastąpi wzrost tego odsetka do 15% i 20% w ciągu dwóch lat od wprowadzenia zmian.

A.3. Dane epidemiologiczne

Ocena skali chorobowości na stwardnienie rozsiane w Polsce przeprowadzona została w oparciu o przeszukanie bazy informacji medycznej Medline (przez PubMed) [27]. Wykorzystaną strategię wyszukiwania przedstawiono poniżej (Tabela 70). Dodatkowo wykonano niesystematyczne przeszukanie sieci Internet.

Tabela 70.
Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – Medline

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Liczba wyników
1	"Multiple Sclerosis"[Mesh] OR SPMS OR RRMS OR multiple sclerosis OR disseminated sclerosis OR sclerosis multiplex	97 039
2	epidemiol* OR crosssection OR crosssectional OR "cross sectional" OR register OR longitudinal OR populationbased OR prospective OR retrospective OR registry OR registries OR observational OR longitudinal OR database	4 954 858
3	poland OR polish	384 735
4	#1 AND #2 AND #3	336
Data przeszukania: 19.05.2021		

W związku z tym, że oszacowania liczebności populacji docelowej niniejszej analizy oparto na danych NFZ o liczbie pacjentów leczonych w programie lekowym, przeszukanie posłużyło do odnalezienia danych na temat chorobowości MS oraz liczebności pacjentów z RRMS w celu określenia liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (rozdz. 1.2.5). W związku z tym do analizy włączano badania, w których raportowano dane na temat chorobowości MS oraz odsetka pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią MS.

A.3.1. Chorobowość MS

BADANIA EPIDEMIOLOGICZNE

Na podstawie przeszukania odnaleziono publikacje, w których raportowano dane na temat chorobowości MS w Polsce. Do analizy włączono badania publikowane po 2000 roku. W poniższej tabeli przedstawiono wskaźniki chorobowości z włączonych do analizy publikacji.

Tabela 71.
Wskaźniki chorobowości MS w Polsce

Publikacja	Region	Dzień prewalencyjny	Chorobowość [N/100 000]
Brola 2017a [13]	woj. świętokrzyskie	31.12.2015	121,3 (114,6–128,4) ^a 114,2 (106,2–121,5) ^p
Brola 2016b [28]	woj. świętokrzyskie	31.12.2014	115,7 (111,2–121,4) ^a 109,8 (105,4–114,8) ^c 106,6 (101,1–111,2) ^p

Publikacja	Region	Dzień prewalencyjny	Chorobowość [N/100 000]
Brola 2015 [10]	woj. świętokrzyskie	31.12.2013	109,1
Kapica-Topczewska 2018 [29]	woj. podlaskie woj. świętokrzyskie	31.12.2013	108,7 109,1
Pierzchała 2015 [30]	region Górnego Śląska	31.12.2012	13,8
Szpernalowska 2008	pow. szczecinecki	2005	91,8
Potemkowski 2005 [32]	region Szczecina (byłe woj. szczecińskie)	31.12.2004	59,16
Łobińska 2004 [33]	Lublin	31.12.1997	57,3
Kaźmierski 2004 [34]	Gniezno	31.12.1999	97,82
Łobińska 2001 [35]	Świdnik	31.12.1997	88,6
Potemkowski 2001 [36]	woj. szczecińskie	31.12.1995	110,54 (obszar ogniska MS) 52,89 (obszar kontrolny)

a) współczynnik surowy, b) współczynnik standaryzowany względem populacji europejskiej (wg. wieku), c) współczynnik standaryzowany względem populacji polskiej (wg. wieku), d) praca doktorska, brak dostępu do pełnego tekstu publikacji, dane na podst. publikacji Potemkowski 2009

Opublikowane badania epidemiologiczne opierają się na danych uzyskanych w niektórych regionach Polski. W żadnym z nich nie analizowano chorobowości MS w skali całego kraju. Najnowsze dane raportowane w publikacjach Brola 2015 [10], Brola 2016b [28], Brola 2017a [13] pochodzą z polskiego rejestru chorych ze stwardnieniem rozsianym - RejSM. Rejestr RejSM został utworzony w 2010 i obejmuje pacjentów z kilkudziesięciu ośrodków neurologicznych w 7 województwach środkowej i wschodniej Polski. Jednak ze względu na to, że najpełniejsze dane w rejestrze RejSM pochodzą z województwa świętokrzyskiego, wyznaczone w ww. badaniach wskaźniki epidemiologiczne dotyczą tego właśnie regionu. Jedynie w publikacji Kapica-Topczewska 2018 [29] pokazano chorobowość w 2013 roku w dwóch województwach: świętokrzyskim i podlaskim, która wynosiła odpowiednio 109,1/100 tys. i 108,7/100 tys. ludności.

Najniższy wskaźnik chorobowości prezentowano w publikacji Pierzchała 2014 [30]. Celem tego badania było określenie charakterystyki demograficznej i klinicznej pacjentów z MS z obszaru Górnego Śląska. Liczbę pacjentów objętych badaniem (640 chorych) zestawiono z populacją Górnego Śląska (4 615 870 osób, dane z 31 grudnia 2012), otrzymując współczynnik chorobowości równy 13,8/100 000 osób. Według autorów publikacji otrzymana wartość nie przedstawia rzeczywistej wartości tego wskaźnika. Wynika to z faktu, że w badaniu uwzględniono jedynie pacjentów leczonych w wybranych, największych ośrodkach zajmujących się leczeniem MS – stanowią oni zaledwie ułamek populacji chorych na MS zamieszkujących region Górnego Śląska.

DANE MZ

W ramach przeszukania sieci Internet odnaleziono raport Ministerstwa Zdrowia [14], w którym przedstawiono liczbę chorych na stwardnienie rozsiane w Polsce w latach 2012-2019. W raporcie tym w celu precyzyjnego przybliżenia liczby osób chorujących na stwardnienie rozsiane w Polsce, wykorzystano rekomendacje specjalistów z zakresu neurologii oraz badań nad MS i stworzono

syntetyczne reguły, pozwalające na zaklasyfikowanie pacjentów jako zapadłych na podstawie sprawozdanych im świadczeń zdrowotnych z rozpoznaniem G35. Poniżej przedstawiono liczebność chorych na MS określoną zgodnie z regułą: osoba uznana jest za chorą, jeżeli miała co najmniej 3 wizyty w ramach świadczeń udzielanych w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej (AOS), leczeniu szpitalnym, rehabilitacji leczniczej (rodzaj świadczeń 2, 3, 5) z rozpoznaniem G35 w przebiegu 3 lat oraz miała co najmniej 1 wizytę z rozpoznaniem G35 na oddziale lub w poradni neurologicznej (wliczając w to poradnie dziecięce) lub uczestniczyła w programie lekowym dla pacjentów z MS.

Tabela 72.
Liczba chorych na MS w latach 2012-2019 – raport MZ

Rok	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Chorzy na MS	34 395	37 773	40 694	43 287	45 613	47 651	49 649	51 540
Chorobowość MS na 100 tys.	89,26	98,12	105,76	112,62	118,68	123,98	129,26	134,28

PODSUMOWANIE

Zgodnie najnowszymi danymi z polskiego rejestru chorych ze stwardnieniem rozsianym (RejSM) opublikowanymi w publikacji Broła 2017a [10] na temat chorobowości MS w Polsce, wskaźnik chorobowości MS w Polsce wynosi 121,3/100000. Uwzględniając liczebność populacji Polski w 2020 roku na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) [11] liczbę chorych z MS w Polsce szacuje się na około 46,4 tys. osób. Natomiast według danych z analiz Ministerstwa Zdrowia (MZ) liczba chorych z MS w Polsce jest wyższa i wynosi 51,5 tys. osób. Na podstawie powyższych źródeł liczba chorych z MS w Polsce wynosi około 46-51 tys. osób.

A.3.2. Postać RRMS

Informacje dotyczące odsetka pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią MS odnaleziono w publikacjach odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania epidemiologicznego. W poniższej tabeli przedstawiono odsetki pacjentów z RRMS z włączonych do analizy publikacji.

Tabela 73.
Odsetki pacjentów z RRMS

Źródło	Liczba pacjentów objęta badaniem	Odsetek pacjentów z RRMS
Rzepiński 2021 [37], Rzepiński 2019 [38]	375	57,07%
Wawrzyniak 2020 [39]	100	36,00%
Bonek 2020 [40]	665	66,32%
Kapica-Topczewska 2020 [41]	815	69,30%
Broła 2019 [12]	4 398	66,5%
Broła 2017b [42]	3 199	66,2%

Źródło	Liczba pacjentów objęta badaniem	Odsetek pacjentów z RRMS
Selmaj 2017 [43]	411	63,7%
Brola 2017a [13]	1 525	67,4%
Brola 2016b [28]	1 462	68,2%
Brola 2016a [44]	2 385	68,8%
Rzepiński 2016 [45]	129	75,2%
Brola 2015 [46]	1 384	68,5%
Garczyński 2015 [47]	159	32,1%
Mitosek-Szewczyk 2014 [48]	3 521	74,2%
Pierzchała 2014 [30]	640	73,1%
Pokryszko-Dragan 2013 [49]	100	79,0%
Łabuz-Roszak 2013 [50]	61	68,9%
Zakrzewska-Pniewska 2013 [51]	221	70,1%
Mirowska-Guzel 2011 [52]	230	81,3%
Simka 2011 [53]	441	35,4%
Brola 2010 [54]	108	63,0%
Flachenecker 2010 [55]	28	37,0%
Jaracz 2010 [56]	210	56,7%
Kułakowska 2010 [57]	3 581	73,0% (w tym: 2,5% - postać łagodna)
Owecki 2010 [58]	107	70,1%
Łabuz-Roszak 2009 [59]	44	93,2%
Mirowska-Guzel 2009 [60]	234	82,1%
Potemkowski 2005 [32]	1 118	38,3%
Węgrzyn 2005 [61]	58	84,5%
Łobińska 2004 [33]	204	39,7%
Łobińska 2001 [35]	36	80,6%
Potemkowski 2001 [36]	940	36,2%

W celu ustalenia, u jakiego odsetka pacjentów z MS występuje postać RRMS, odniesiono się do największych rejestrów chorych. Spośród odnalezionych publikacji takie kryterium ilościowe próby spełniały badania: Brola 2019 [12], Brola 2017b [42], Mitosek-Szewczyk 2014 [35] oraz Kułakowska 2010 [57]. Do dalszych oszacowań przyjęto odsetek pacjentów z RRMS na poziomie 66,51% określony na podstawie danych raportowanych w publikacji Brola 2019 [12].