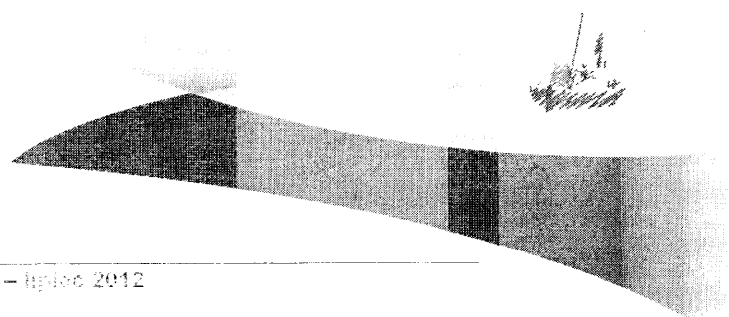
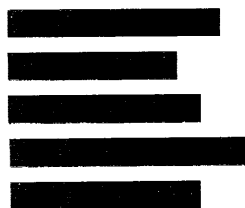


**ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY
ZDROWIA**

**NATALIZUMAB (TYSABRI®) W TERAPII
RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI STWARDNIENIA
ROZSIANEGO**

Wersja 1.0



HTA Consulting spółka z ograniczoną odpowiedzialnością spółka komandytowa

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

Projekt zakończono 26 lipca 2012 roku

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

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

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

Kontrola obliczeń: [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:

Biogen Idec Poland Sp. z o.o.

ul. Prusa 2
00-493 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

Cezary Głogowski

Head of Public Affairs

SPIS TREŚCI

Indeks skrótów	5
Streszczenie	6
1. Wprowadzenie	9
1.1. Cel.....	9
1.2. Problem zdrowotny.....	9
1.3. Stan aktualny.....	10
1.4. Technologia oceniana.....	13
1.5. Kryteria realizacji terapii natalizumabem – projekt programu lekowego.....	13
[REDAKTOWANE]	15
[REDAKTOWANE]	15
1.6. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej.....	15
1.7. Założenia analizy.....	17
1.8. Sposób przeprowadzenia analizy.....	20
2. Metodyka i dane źródłowe	21
2.1. Perspektywa analizy.....	21
2.2. Horyzont czasowy analizy.....	21
2.3. Populacja zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym.....	22
2.4. Populacja docelowa.....	25
2.5. Interwencje alternatywne do technologii ocenianej.....	26
2.6. Rozpowszechnienie terapii na rynku.....	27
2.7. Koszty.....	29
2.8. Koszty leków.....	29
[REDAKTOWANE]	30
2.10. Diagnostyka i koszty podania leku.....	30
2.11. Pozostałe koszty terapii.....	32
2.12. Analiza wrażliwości.....	32
3. Wyniki	34
3.1. Scenariusz istniejący.....	34
3.2. Scenariusz nowy – populacja i zużycie leków.....	35
3.3. Wydatki całkowite [REDAKTOWANE].....	36

3.4.	Wydatki inkrementalne [REDACTED]	37
3.5.	Wydatki całkowite [REDACTED]	38
3.6.	Wydatki inkrementalne [REDACTED]	39
4.	Analiza wrażliwości	41
5.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	45
5.1.	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	45
5.2.	Aspekty etyczne i społeczne	45
6.	Podsumowanie i wnioski	47
7.	Ograniczenia	50
8.	Dyskusja	54
9.	Bibliografia	59
10.	Spis tabel, wykresów i rysunków	63
11.	Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet	65
12.	Aneks	67
12.1.	Historyczne zużycie leków	67
12.2.	Prognoza zużycia leków – scenariusz istniejący	71
12.3.	Populacja	76
12.4.	Pierwotne przeciwwskazania dla stosowania interferonów beta	85
12.5.	Ograniczenia w dostępie do świadczeń – kolejki	88
12.6.	Cena preparatu Copaxone – rynki europejskie	90
12.7.	Tabela zbiorcza – parametry analizy	92
[REDACTED]	[REDACTED]	93

INDEKS SKRÓTÓW

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DDD	Zdefiniowana dawka dobową (<i>Defined Daily Dose</i>)
EDSS	Rozszerzona Skala Niepełnosprawności Ruchowej Kurtzkego (<i>Expanded disability status scale</i>)
GA	Octan glatirameru (<i>Glatirameri acetate</i>)
IFNB	Interferon beta
MRI	Rezonans magnetyczny (<i>Magnetic resonance imaging</i>)
NAT	Natalizumab
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Clinical Excellence</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PML	Postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa (<i>Progressive multifocal leukoencephalopathy</i>)
PPSM	Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (<i>Primary Progressive Multiple Sclerosis</i>)
RES	Szybko postępująca postać stwardnienia rozsianego (<i>Rapidly evolving Multiple Sclerosis</i>)
RRSM	Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego (<i>Relapsing-remitting Multiple Sclerosis</i>)
SM	Stwardnienie rozsiane (<i>Sclerosis multiplex</i>)
SPSM	Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (<i>Secondary Progressive Multiple Sclerosis</i>)
SOT	Populacja nieodpowiadająca na dotychczasowe leczenie modyfikujące przebieg choroby (<i>Suboptimal therapy group</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

[REDACTED]

Wyniki Liczebność populacji / zużycie leków

Liczba rocznych terapii SM (pacjentolata) w scenariuszu istniejącym określona została na poziomie [REDACTED] w roku 2013 [REDACTED] w roku 2015. W przypadku pozytywnej decyzji o finansowaniu natalizumabu liczbę pacjentolat oszacowano na poziomie od [REDACTED] w 2013 roku [REDACTED] w 2015 roku, z czego od [REDACTED] pacjentolat przypadać będzie na natalizumab.

Liczbę pacjentów, którzy stosować będą natalizumab oszacowano na ok. [REDACTED]

Wyniki

Wydatki płatnika publicznego w scenariuszu istniejącym na terapię immunomodulujące w ramach programu leczenia stwardnienia rozsianego oszacowano na [REDACTED] w 2013 roku i [REDACTED] w 2015 roku. Wydatki na leki immunomodulujące z perspektywy poszerzonej płatnika publicznego są identyczne.

Wydatki płatnika publicznego w scenariuszu nowym na terapię immunomodulujące w ramach programów leczenia stwardnienia rozsianego oszacowano na [REDACTED] w 2013 roku, [REDACTED] w 2014 roku i [REDACTED] w 2015 roku w przypadku założenia finansowania natalizumabu określonego w oparciu o cenę urzędową określoną przez Producenta i [REDACTED] w 2014 roku, [REDACTED] w 2014 roku i [REDACTED] w 2015 roku [REDACTED]

[REDACTED]. W tych kwotach wydatki związane z refundacją natalizumabu oszacowano na [REDACTED] w 2013 roku, [REDACTED] w 2014 roku i [REDACTED] w 2015 roku [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] wydatków na refundację w obu rozważanych perspektywach oszacowano na [REDACTED] w 2013 roku, [REDACTED] w 2014 roku i [REDACTED] w [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] w kolejnych latach [REDACTED]

Wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ uwzględniające zmiany wydatków na świadczenia inne niż leki oszacowano na [REDACTED] w 2013 roku, [REDACTED] w 2014 roku i [REDACTED] w 2015 roku [REDACTED] i odpowiednio [REDACTED]

[REDACTED]

Z poszerzonej perspektywy płatnika oszacowane wydatki inkrementalne są nieznacznie niższe i wynoszą [REDACTED] w 2013 roku, [REDACTED] w 2014 roku [REDACTED] w 2015 roku [REDACTED] oraz odpowiednio [REDACTED]

[REDACTED]

Analiza wrażliwości

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Bardzo duże znaczenie dla wyników ma również niepewność związana z prognozą zużycia GA – w wariancie predykcji niezależnym od zużycia interferonów, wydatki [REDAKTOWANE] niż w wariancie podstawowym. Jednocześnie raportowane przez NFZ wyniki z 2012 pozwalają oczekiwać, że prognoza zużycia GA w skali, jaką można przewidywać w oparciu o dane z komunikatów z roku 2011 jest faktycznie istotnie zawyżona. Wariant, w którym prognoza zużycia GA jest przeprowadzania w oparciu o przeskalowane dane NFZ z roku 2011 jest wariantem maksymalnym.

Wśród czynników związanych bezpośrednio z niepewnością przeprowadzonych oszacowań wyróżnia się również określenie odsetka pacjentów z przeciwwskazaniami do IFNB. W analizie podstawowej założono odsetek [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE]. W analizie wrażliwości przeprowadzono natomiast obliczenia przy założeniu, że jest to wartość o 30% wyższa od wartości z wariantu podstawowego. Przy założeniu, że odsetek pacjentów z przeciwwskazaniami [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE]

Kolejnym istotnym dla wyników parametrem jest ocena zastępowania GA przez NAT. Zmiana zakładanego poziomu zastępowania o 10 punktów procentowych w dół implikuje spadek wyznaczonych w wariancie podstawowym [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Wpływ ma również skala rozpowszechnienia natalizumabu w populacji RES – przy założeniu, że poziom zastępowania obecnie stosowanych terapii jest w tej podgrupie zbliżony do zakładanego poziomu zastępowania w populacji SOT, [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE]. Pozostałe czynniki mają mniejsze znaczenie dla określanych wydatków inkrementalnych.

Wnioski

Wyniki analizy wskazują, że finansowanie natalizumabu w terapii pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w zakładanym kształcie (program lekowy, populacja docelowa ograniczona do stwardnienia rozsianego o wysokiej aktywności) [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Należy pamiętać, że podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania natalizumabu ze środków publicznych pozwoli na udostępnienie pacjentom ze stwardnieniem rozsianym z najbardziej aktywną postacią choroby terapii, której skuteczność jest najwyższa.

1. WPROWADZENIE

1.1. Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest prognoza wydatków płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz wydatków z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (NFZ + pacjenci w przypadku współpłacenia za leki) związanych z finansowaniem natalizumabu (preparat Tysabri®) w terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (RRSM) w warunkach polskich.

1.2. Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane (SM, *sclerosis multiplex*) jest przewlekłym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o nieznanym etiologii, charakteryzującym się postępującym i/lub nawrotowym przebiegiem związanym z występowaniem rozsianych ognisk demielinizacji w centralnym systemie nerwowym. Demielinizacja jest patologicznym procesem polegającym na uszkodzeniu i rozpadzie osłonek mielinowych włókien nerwowych, powodującym powstawanie w centralnym systemie nerwowym zmian ogniskowych. [2]

Stwardnienie rozsiane jest najczęstszą przyczyną nieurazowej niepełnosprawności w grupie młodych dorosłych. Średni wiek wystąpienia pierwszych objawów choroby przypada na 29. rok życia. Zgodnie z danymi Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2008 roku szacuje się, że na świecie choruje na SM około 1,3 mln osób, z czego ok. 630 tys. w Europie. Ocenia się, że w skali globalnej na SM choruje 30 na 100 000 osób. Najwyższą chorobowością cechuje się Europa (80 na 100 000 osób), a Polska pod względem chorobowości znajduje się w pierwszej dziesiątce przebadanych w 2008 roku przez WHO krajów świata, ze współczynnikiem chorobowości 120 na 100 000 osób. Zachorowalność na stwardnienie rozsiane stale wzrasta. [2]

Analogicznie do większości chorób autoimmunologicznych, SM częściej dotyczy kobiet. Ocenia się, iż kobiety mają dwu- do trzykrotnie większą szansę rozwinięcia choroby niż mężczyźni. Najwyższa zachorowalność dotyczy osób w wieku około 30 lat – u 70% chorych objawy rozwijają się pomiędzy drugą a czwartą dekadą życia. Mogą się jednak również zdarzać zachorowania wśród dzieci i młodzieży, a także wśród osób w wieku podeszłym, jednak zachorowania poniżej 10. i powyżej 60. roku życia zdarzają się bardzo rzadko. [2]

Najbardziej charakterystyczną cechą SM jest lokalizacyjne i czasowe rozsianie objawów, będące wynikiem uszkodzenia różnych obszarów centralnego układu nerwowego w różnym czasie. Objawy te mogą występować w różnych kombinacjach i z różnym nasileniem. Do najczęstszych objawów początkowych zalicza się zaburzenia czucia w obrębie kończyn (są to pierwsze objawy SM u ok. 30%

chorych), objawy piramidowe (zaburzenia równowagi i chodu), a także zaburzenia widzenia, takie jak utrata wzroku w jednym oku czy podwójne widzenie. Nasilenie objawu już istniejącego lub wystąpienie nowego, trwające co najmniej 24 godziny i powodujące pogorszenie stanu neurologicznego o co najmniej jeden punkt w skali EDSS (*Expanded disability status scale*, Rozszerzona Skala Niepełnosprawności Ruchowej Kurtzkego) nazywane jest rzutem choroby. [2]

W okresie zaawansowanych zmian neurologicznych zwiększa się częstość i nasilenie wymienionych powyżej zaburzeń, a dodatkowo dołączają również objawy zespołu mózdkowego (ataksja, dysmetria, dysartria, drżenia głowy, zawroty głowy), zaburzenia wzroku (osłabienie ostrości, podwójne widzenie, oczopląs), zaburzenia artykulacji (mowa skandowana), zaburzenia czynności płciowych, oddawania moczu i stolca, jak również zaburzenia funkcji poznawczych (pamięć, uwaga, myślenie abstrakcyjne, szybkość przetwarzania informacji) i psychicznych (nieadekwatność, depresja). [2]

Uwzględniając obraz kliniczny i przebieg choroby, w zależności od sekwencji występowania objawów rozróżnia się następujące postacie SM:

- rzutowo-remisyjną (RRSM, *Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*)
- pierwotnie postępującą (PPSM, *Primary Progressive Multiple Sclerosis*)
- wtórnie postępującą (SPSM, *Secondary Progressive Multiple Sclerosis*), rozwijającą się w przebiegu RRSM,
- postępującą z nakładającymi się rzutami. [2]

W naturalnym przebiegu RRSM objawy ulegające nasileniu lub występujące *de novo* w trakcie rzutu mogą ustąpić całkowicie lub tylko częściowo z pozostawieniem ubytku neurologicznego. Częściej zdarza się niepełna remisja objawów, przez co kolejne rzuty powodują typowe dla tej choroby stopniowe narastanie niepełnosprawności. W części przypadków postać RRSM może przechodzić we wtórnie postępującą, charakteryzującą się (podobnie jak pierwotnie postępujące SM) brakiem typowych okresów zaostrzeń, a jedynie stałym, stopniowym narastaniem objawów neurologicznych i stopnia niepełnosprawności. Czas rozwoju niepełnosprawności jest indywidualny i zależy od aktywności procesu chorobowego. Jedynie około 10% chorych rozwija postać pierwotnie postępującą SM. [2]

1.3. Stan aktualny

Aktualnie w Polsce refundacja leków stosowanych w terapii RRSM odbywa się na zasadach określonych w ramach programu lekowego w brzmieniu określonym w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 roku [3]. Do leków uwzględnionych w programie należą: interferony beta (IFNB) oraz octan glatirameru (GA).

Zgodnie z zapisem programu, terapię pierwszej linii stanowią interferony beta. Niepowodzenie lub brak tolerancji IFNB jest podstawą do włączenia GA, bez konieczności ponownej kwalifikacji pacjenta do programu lekowego. W przypadku stwierdzenia pierwotnych przeciwwskazań do stosowania IFNB

(Tabela 1, dokładna charakterystyka – rozdział 12.4), pacjenci mogą rozpocząć leczenie od GA, jednakże w takiej sytuacji muszą przejść pełną ścieżkę kwalifikacji do programu lekowego.

Tabela 1.
Przeciwwskazania do stosowania interferonów beta zgodnie z programem lekowym

Przeciwwskazania pierwotne	Nietolerancja Interferonów beta
Nadwrażliwość na lek	Ostre reakcje nadwrażliwości
Współtowarzysząca inna postać choroby	Wzrost poziomu transaminaz wątrobowych lub kliniczne objawy niewydolności wątroby
Zdekompensowana niewydolność wątroby	Leukopenia, trombocytopenia lub niedokrwistość
Zaburzenia czynności tarczycy	Objawy ciężkiej depresji, próby samobójcze, padaczka
Padaczka	Zaburzenia czynności tarczycy
Inne przeciwwskazania wymienione w ChPL	Wielogniskowe zmiany skórne

Zasady kwalifikacji do programu lekowego opierają się na systemie punktacji, który opisano w kolejnej tabeli (Tabela 2). Pacjenci mogą ubiegać się o refundację leków w terapii RRSM, jeżeli łączna suma punktów wynosi co najmniej 15. Dolna granica wieku wymagana w przypadku terapii interferonami wynosi 12 lat, natomiast GA mogą otrzymywać wyłącznie dorośli. Diagnoza RRSM powinna zostać postawiona w oparciu o kryteria McDonalda z 2005 r. [7]

Schemat dawkowania leków w ramach programu lekowego jest zgodny z zapisami charakterystyk produktów leczniczych (ChPL). Leczenie w ramach opisywanego programu trwa do 24 miesięcy z możliwością przedłużenia maksymalnie do 60 miesięcy. Po każdym roku leczenia dokonuje się oceny skuteczności terapii, a w razie stwierdzenia jej braku następuje zmiana leczenia.

Tabela 2.
Punktowy system kwalifikacji do leczenia interferonem beta

Kryterium	Wartość punktowa	
Czas trwania choroby	0–3 lata	6
	3–6 lat	4
	6–10 lat	2
	Powyżej 10 lat	1
Postać choroby	Rzutowa bez objawów ubytkowych	5
Liczba rzutów w ostatnim roku	≥ 3	5
	1–2	4
	Brak	1
Stan neurologiczny w okresie międzyrzutowym (przy rozpoczynaniu leczenia) w skali EDSS	0–2	6
	2,5–4	5
	4,5–5	2
	Powyżej 5	1

Obowiązujący w roku 2011 terapeutyczny program zdrowotny różnił się od programu obowiązującego aktualnie ograniczeniem maksymalnego czasu trwania terapii bez konieczności ponownej kwalifikacji do 3 lat oraz rozszerzeniem kryteriów kwalifikacji o wiek pacjenta (większe szanse uzyskania zgody na terapię mieli pacjenci młodszy). Przy tak określonych ograniczeniach, programem leczenia stwardnienia rozsianego objętych zostało w Polsce niecałe 5 tys. osób (świadczenia w programie rozliczono u 4 941 pacjentów, a wydanie substancji czynnych u 4 765 osób) [9]. Wartość substancji czynnych wydanych w ramach tego programu w roku 2011 wyniosła 127 mln zł (rozdział 12.1) i odpowiadała 3 322 pełnym rocznym terapiom (pacjentolat). Liczba osób, objętych leczeniem w ramach programu była wyższa niż liczba pacjentolat ze względu na fakt, że u części pacjentów terapia realizowana była tylko przez część roku kalendarzowego (liczba pacjentów wyższa o ok. 45% niż liczba pacjentolat).

W roku 2012 zarówno liczba pacjentolat terapii, jak i wartość świadczeń związanych z refundacją leków immunomodulujących będzie najprawdopodobniej znacznie wyższa niż w roku 2011. Wynikać to będzie zarówno ze zmiany zakresu refundacji (wydłużenie dopuszczalnego czasu leczenia bez konieczności ponownej kwalifikacji, zniesienie ograniczeń wiekowych), jak i z dynamiki włączania pacjentów do programu (na podstawie analizy historycznych danych sprzedażowych przewiduje się, że każdego roku terapia inicjowana będzie u większej liczby pacjentów – rozdział 12.2). Wpływ na wartość udzielonych świadczeń mieć będzie również zmiana sposobu rozliczania preparatów immunomodulujących (wprowadzenie programu lekowego w miejsce terapeutycznego programu zdrowotnego). Raportowane przez NFZ w roku 2011 oraz prognozowane na rok 2012 zużycie terapii immunomodulujących i wartość refundacji przedstawione zostało w poniższej tabeli (Tabela 3).

Tabela 3.
Wartość i zużycie świadczeń – terapie immunomodulujące finansowane przez NFZ – stan aktualny

	2011	2012
Wartość świadczeń [mln zł]	127,0	187,8 ^b
Pacjentolata	3322 ^a	4717

a) na podstawie wartości i ilości rozliczonych świadczeń; b) przy założeniu różnej wyceny i jednakowego zużycia leków w ciągu pierwszego i drugiego półrocza

Należy zwrócić uwagę, że wydatki na terapię immunomodulującą – zarówno w roku 2012, jak i w kolejnych latach, mogą być niższe niż wynika to z przeprowadzonych prognoz. Obliczenia poprowadzone zostały przy założeniu, że na dynamikę zużycia wpłyną zarówno przedłużenie dopuszczalnego czasu leczenia bez konieczności ponownej kwalifikacji, jak i obserwowany w poprzednich latach trend wzrostowy dla liczby osób kwalifikowanych do leczenia. W rzeczywistości, standardy realizacji programu mogą być istotnie ograniczane wysokością kontraktów na leczenie szpitalne. Na podstawie opublikowanych informacji o wysokości refundacji NFZ dla substancji czynnych stosowanych w programach terapeutycznych [10–21], wartość refundacji w pierwszym kwartale 2012 roku była tylko o ok. 15% wyższa, niż w roku 2011. Jest to wzrost zbyt mały, by móc zagwarantować pacjentom zarówno kontynuację leczenia powyżej 3 lat, jak i zachowanie historycznej dynamiki kwalifikacji pacjentów do leczenia. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wariant

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

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

1.6. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej

W programie lekowym leczenia stwardnienia rozsianego refundacja ograniczona jest aktualnie do następujących grup:

1. 1024.41-43 – interferon beta 1a,
2. 1024.5 – interferon beta 1b,
3. 1061.0 – octan glatirameru. [3]

W obowiązującym obwieszczeniu Ministra Zdrowia każda substancja czynna dostępna w programie lekowym refundowana jest w ramach odrębnej grupy limitowej [3]. Przy zachowaniu tej reguły, decyzja o finansowaniu natalizumabu wiązałaby się automatycznie z utworzeniem odrębnej grupy limitowej dla tej substancji, w której opakowanie Tysabri 300 mg, koncentrat do przyrządzenia roztworu do infuzji stanowi podstawę limitu.

Zgodnie z brzmieniem art. 15 ust. 2 ustawy z dnia 11 maja 2011 roku o refundacji dopuszczalne jest utworzenie odrębnej grupy limitowej dla natalizumabu (preparat Tysabri) w sytuacji, gdy nie zostają spełnione opisane w tym artykule warunki:

1. Posiadanie tej samej nazwy międzynarodowej albo innej nazwy międzynarodowej, przy spełnieniu warunku podobnego działania terapeutycznego i zbliżonego mechanizmu działania.
2. Podobna skuteczność.

Równocześnie należy wziąć po uwagę brzmienie ustępu 3 tego samego artykułu, który daje możliwość Radzie Przejrzystości wydania opinii o kwalifikacji do wspólnej grupy limitowej, w przypadku, gdy podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny uzyskiwany jest pomimo odmiennych mechanizmów działania leków.

Natalizumab jest lekiem innowacyjnym, pierwszym przeciwciałem monoklonalnym zarejestrowanym do stosowania w stwardnieniu rozsianym, charakteryzującym się w stosunku do obecnie refundowanych leków w stwardnieniu rozsianym:

- inną nazwą międzynarodową,
- innym mechanizmem działania,
- inną drogą podania,
- innymi wskazaniami do stosowania (zawężonymi w stosunku do interferonów beta i octanu glatirameru),
- wyższą skutecznością w zakresie zmniejszenia częstości rzutów, postępu niepełnosprawności, i jakości życia.

Dowody naukowe zebrane i opracowane w analizie klinicznej wskazują na wysoką skuteczność terapii natalizumabem w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i z wysoką aktywnością choroby i potwierdzają argumentację za utworzeniem odrębnej grupy limitowej dla natalizumabu.

1.7. Założenia analizy

Przeprowadzono prognozę wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) związanych z finansowaniem natalizumabu w terapii pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego na lata 2013–2015 oraz prognozę przy założeniu utrzymania obecnego stanu finansowania terapii stosowanych w ramach programów dedykowanych terapii stwardnienia rozsianego (scenariusz istniejący).

Przyjęto, że natalizumab refundowany będzie w populacji dorosłych chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego zgodnego z projektem przekazanym przez Zamawiającego [23] i opisanym w rozdziale powyżej (1.5).

Populację pacjentów kwalifikujących się do leczenia natalizumabem podzielić można na dwie grupy:

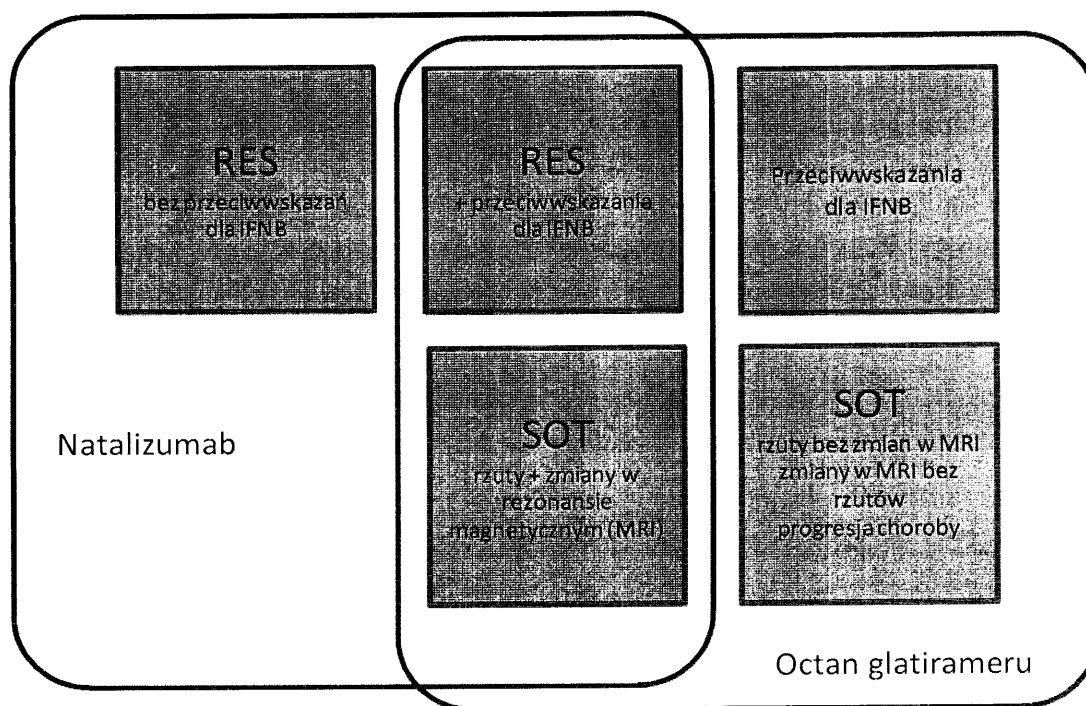
- pacjentów, u których terapia interferonami nie jest odpowiednio skuteczna – populacja SOT (*Sub-Optimal Treatment*);
- pacjentów z rozwijającą się i szybko postępującą postacią stwardnienia rozsianego – populacja RES (*Rapidly Evolving SM*).

W analizie założono, że populacja RES rekrutuje się wyłącznie z pacjentów nowo zdiagnozowanych. Szybki postęp choroby predysponuje pacjentów do możliwie szybkiej kwalifikacji do leczenia w programie lekowym (kolejki do świadczeń dla przypadków pilnych raportowane przez NFZ są relatywnie niewielkie, patrz rozdział 12.5), można więc przyjąć, że wszyscy pacjenci z tej grupy poddawani są (zarówno w scenariuszu istniejącym, jak i w scenariuszu nowym) terapii immunomodulującej krótko po rozpoznaniu. W przypadku diagnozy RES w trakcie terapii interferonem lub octanem glatirameru (a więc co najmniej po roku podawania leku) kryteria definiujące podgrupę RES pokrywają się niemal z kryteriami niedostatecznej odpowiedzi na leczenie i ta populacja pacjentów rozważana może być jako populacja SOT. Jednocześnie należy zauważyć, że ocena dostępności leczenia immunomodulującego w oparciu o kolejki do programu terapeutycznego (w pierwszej połowie 2012 roku) może być zaburzana przez ograniczenia w dostępie do świadczeń poprzedzających kwalifikację – specjalistycznej opieki neurologicznej lub badania rezonansu magnetycznego.

W przypadku podgrupy SOT kryteria kwalifikacji do programu zawierają się w warunkach kwalifikacji do terapii octanem glatirameru. W związku z tym, rozpowszechnienie natalizumabu w tej populacji ograniczane jest aktualnym rozpowszechnieniem terapii octanem glatirameru.

Zakres uproszczonych warunków kwalifikacji dla terapii natalizumabem i octanem glatirameru przedstawiony został na schemacie poniżej.

Rysunek 1.
Zakres refundacji – natalizumab i octan glatiramery – schemat



W analizie oparto się przede wszystkim na danych o zużyciu i refundacji leków w Polsce w ubiegłych latach (2003–2011). W przypadku analizy, w której oceniana technologia wprowadzana jest do refundacji w ramach rozszerzenia lub uzupełnienia aktualnie obowiązującego programu leczenia określonej jednostki chorobowej, historyczne wyniki opisujące realizację świadczeń w ramach uzupełnianego programu są najbardziej wiarygodnym źródłem dla prognoz zużycia leków w kolejnych latach.

Oszacowanie wydatków w oparciu o dane epidemiologiczne pomija legislacyjne i organizacyjne ograniczenia w zakresie dostępności do terapii. Kryteria kwalifikacji do leczenia immunomodulującego zestawiane muszą być z rzeczywistą praktyką dotyczącą standardów terapeutycznych w warunkach polskich i możliwości świadczeniodawców limitowanych wysokością kontraktów i zapisami zmieniających się w ubiegłych latach programów terapeutycznych. W szczególności konieczność odniesienia się do realnych danych o zużyciu leków w miejsce oszacowań chorobowości dotyczy populacji SOT. Populacja ta definiowana jest w oparciu o brak odpowiedzi na realizowaną uprzednio terapię, a zatem wymaga odwołania do danych o faktycznie realizowanych terapiach.

W obliczeniach przyjęto [redacted] założenia dotyczące rozpowszechnienia terapii natalizumabem. Znacząco wyższa skuteczność natalizumabu w populacji RES pozwala oczekiwać, że w tej wyróżnionej podgrupie natalizumab będzie terapią z wyboru i stosowany będzie u zdecydowanej

większości pacjentów (z wyłączeniem przeciwwskazań lub na przykład indywidualnych preferencji pacjentów dla stosowania interferonu). W obliczeniach przyjęto, że rozpowszechnienie w terapii pacjentów RES wyniesie [REDACTED]. W przypadku terapii pacjentów z podgrupy SOT zestawienie skuteczności leczenia natalizumabem i octanem glatirameru wskazuje na to, że przewaga natalizumabu [REDACTED] niż w przypadku populacji RES i porównania z interferonem beta. [REDACTED] zastosowanie analizowanej interwencji w miejsce jej komparatora przynosi pacjentom istotne korzyści. W analizie przyjęto w związku z tym, że natalizumab będzie stopniowo zastępował octan glatirameru w obrębie ich wspólnego zakresu finansowania (występowanie równocześnie rzutów i zmian w rezonansie). Przy uwzględnieniu rozszerzonych wskazań dla stosowania glatirameru w porównaniu z natalizumabem (rzuty bez zmian w rezonansie lub zmiany w rezonansie bez rzutów, utrwalona progresja, przeciwwskazania dla zastosowania interferonów) [REDACTED]. [REDACTED]. [REDACTED] W analizie przyjęto, że poziom zastępowania glatirameru określony będzie na [REDACTED] w kolejnych latach stosowania terapii (rozdział 2.6). Rozpowszechnienie to może być ograniczone w przypadku wprowadzenia refundacji fingolimodu w rozważanym horyzoncie analizy (wariant uwzględniony w analizie wrażliwości).

W analizie przedstawiono prognozy wydatków w trzyletnim horyzoncie czasowym (2013–2015).

Tabela 4.
Źródła danych uwzględnionych w analizie

Parametr	Źródło
Sprzedż interferonów beta	Dane sprzedażowe otrzymane od Zamawiającego Sprawozdania NFZ [25–28], Komunikaty DGL [10–20]
Cena natalizumabu	Zamawiający
Ceny aktualnie refundowanych leków	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 27/2012/DGL z późniejszymi zmianami [8, 32, 33]
Cena fingolimodu	Przetarg na dostawę leków do Szpitala Uniwersyteckiego w Łodzi [34]
Koszty niepełnosprawności, rzutów, PML	Analiza ekonomiczna [35]

1.8. Sposób przeprowadzenia analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń, a także przeprowadzenie analiz wrażliwości. Obliczenia przeprowadzono w programie MS Excel 2007.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla natalizumabu.
2. Oszacowano zużycie interferonów beta, octanu glatirameru i natalizumabu w ramach terapii finansowanych przez NFZ w przypadku włączenia natalizumabu do refundacji i przy założeniu zachowania dotychczasowego zakresu finansowania terapii w stwardnieniu rozsianym. Szczegółowy opis zużycia leków w populacji docelowej opisano w aneksie (rozdział 12.3).
- Obliczono przewidywane wydatki płatnika publicznego w latach 2013–2015 związane z finansowaniem leczenia immunomodulującego w ramach programu/programów leczenia stwardnienia rozsianego a także wydatki związane z diagnostyką, podaniem leku oraz wynikające z postępowania przy niepełnosprawności, rzutach choroby lub PML. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
4. Obliczono wydatki inkrementalne na leki.
5. Obliczono całkowite wydatki inkrementalne, uwzględniające wydatki na leki, diagnostykę i podanie leków oraz pozostałe koszty terapii (koszty związane ze stanem zdrowia i terapią rzutów choroby).

2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

2.1. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (NFZ + pacjenci w przypadku współpłacenia za leki). Finansowanie natalizumabu oraz wszystkich pozostałych leków uwzględnionych w analizie (interferony beta, octan glatirameru) realizowane jest w rozważanych scenariuszach w ramach programu/programów leczenia i pacjenci nie partycypują w kosztach terapii. W związku z tym – wyznaczone w analizie wydatki na terapie immunomodulujące realizowane w ramach świadczeń refundowanych są identyczne w przypadku perspektywy NFZ i poszerzonej perspektywy NFZ.

Terapia natalizumabem przełoży się na oszczędności w leczeniu rzutów choroby – zarówno po stronie płatnika publicznego, jak i pacjentów. Koszty te różnią się nieznacznie z perspektywy NFZ i perspektywy poszerzonej, w związku z tym wyznaczone w analizie wydatki inkrementalne różnią się w niewielkim stopniu dla obu rozważanych perspektyw.

2.2. Horyzont czasowy analizy

Prognozowaną liczbę pacjentolat dla poszczególnych terapii oraz przewidywane wydatki płatnika przedstawiono w 3-letnim horyzoncie czasowym, obejmującym lata 2013–2015. Horyzont ten obejmuje zgodny z ustawą refundacyjną [36] okres obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej, tj. 2 lata. Analizę opracowano przy założeniu, że zasady i poziom finansowania interferonów beta i octanu glatirameru pozostaną niezmiennie w okresie, którego dotyczy prognoza. Przyjęto, że natalizumab będzie finansowany począwszy od stycznia 2013 roku.

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), 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 [37]. Oceniana interwencja nie była do tej pory finansowana w Polsce, jednak należy się spodziewać, że stabilizacja sprzedaży nastąpi względnie szybko. W analizie zakłada się dołączenie natalizumabu do listy refundowanych terapii w ramach uzupełnienia aktualnie dostępnych świadczeń terapii stwardnienia rozsianego. Zakres zużycia leku będzie więc w sposób ścisły związany ze zużyciem aktualnie refundowanych interwencji, które – ze względu na wieloletnie finansowanie w stwardnieniu rozsianym – mają już ustalone pozycje rynkowe. W związku z tym horyzont 3 lat spełnia warunek minimalny określony w wytycznych (2 lata), a także pozwala oczekiwać, że ustalona w tym okresie pozycja natalizumabu na rynku będzie w kolejnych latach utrzymywać się na zbliżonym poziomie. Argumentem dla ograniczenia prognozy do 3-letniego horyzontu, jest szczególna i niezależna od błędów prognoz niepewność wyników określanych

w dłuższym horyzoncie. Ograniczona wiarygodność obliczeń dla odległego horyzontu czasowego jest nieusuwalnym elementem każdej prognozy wydatków przeznaczonych na refundację, jednak w przypadku analizowanego problemu zdrowotnego zwiększać ją mogą dodatkowe i specyficzne dla rozważanego zagadnienia czynniki. Znaczna dynamika kształtu programów leczenia stwardnienia rozsianego w ubiegłych latach (stopniowe wydłużanie dostępu do terapii i rozszerzanie kryteriów kwalifikacji) jest głównym czynnikiem, który modeluje zużycie terapii immunomodulujących w Polsce. W przypadku kontynuacji w najbliższych latach realizowanej dotychczas linii zmian, prognozy dla horyzontu dłuższego niż 3 lata nie byłyby wiarygodne. Wydaje się, że szanse na kolejne zmiany w programie są realne (kolejne wydłużanie czasu terapii następowało dotąd w roku 2009 i w roku 2012). Pomimo poprawy dostępu do leczenia, środowisko osób zaangażowanych w terapię SM nie ustaje bowiem w staraniach o poprawę możliwości terapii immunomodulujących i zbliżenie warunków leczenia do tych obowiązujących w innych państwach, tj. bez ograniczeń długości leczenia poszczególnymi preparatami.

2.3. Populacja zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym

Definicja

Populacja docelowa, rozumiana jako pacjenci, u których natalizumab może być zastosowany zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, obejmuje dorosłych chorych z rzutowo remisyjną postacią stwardnienia rozsianego z wysoką aktywnością choroby rozumianą jako:

- brak odpowiedzi na pełen cykl leczenia interferonem beta, tj. wystąpienie co najmniej jednego rzutu choroby w ciągu ostatniego roku i co najmniej dziewięciu hiperintensywnych zmian w T2-zależnych obrazach MRI (rezonans magnetyczny, *Magnetic Resonance Imaging*) mózgu lub co najmniej 1 zmiany ulegającej wzmocnieniu po podaniu gadolinu. Brak odpowiedzi można zdefiniować również jako niezmiennione, lub zwiększone wskaźniki nawrotów lub ciężkie nawroty w porównaniu do tych w poprzedniego roku.
- ciężka, ustępująco-nawracająca postać SM tj. definiowana jako 2 lub więcej nawrotów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazowaniu MRI lub znaczący wzrost obciążenia zmianami w T2-zależnych obrazach w porównaniu z poprzednim, niedawnym badaniem MRI. [2]

Liczebność

Liczba osób spełniających warunki określone powyżej jest trudna do określenia. Liczebność populacji leczonej nieskutecznie interferonami w roku poprzedzającym inicjację terapii natalizumabem ograniczana jest dostępnością do terapii interferonami w Polsce. Na podstawie danych ze sprawozdania finansowego NFZ liczba dorosłych świadczeniobiorców, dla których rozliczono wydanie substancji czynnych leczenia w programie terapeutycznym leczenia stwardnienia rozsianego w 2011 roku, wyniosła 4 765 osób [9]. Na podstawie danych z badań bezpośrednio porównujących interferony

i placebo, u 18% pacjentów leczonych interferonami wystąpiły 2 rzuty choroby w ciągu dwóch lat a u 26% – trzy zaostrzenia SM w ciągu dwóch lat. Oznacza to, że warunek kwalifikacji określony jako 1 rzut rocznie spełnia ok. 40% osób leczonych interferonami. Jednocześnie, aktualne standardy terapii w ramach programu leczenia stwardnienia rozsianego pozwalają przypuszczać, że warunki kwalifikacji do terapii drugiej linii mogą być traktowane mało precyzyjnie, lub występowanie wskazanych wskaźników progresji choroby w populacji polskiej jest znacząco niższe, niż wynika to z badań klinicznych.

Wniosek taki wynika z oceny zużycia GA w warunkach polskich. Warunkiem kwalifikacji do leczenia octanem glatirameru w populacji leczonej suboptymalnie interferonem jest występowanie określonej liczby rzutów, oznaczenie nowych zmian w rezonansie lub utrwalona progresja. Sam warunek kwalifikacji ze względu na występowanie rzutów wskazywać powinien, że terapię GA rozpoczynać będzie nawet 20% osób, które leczone były IFNB (średnia liczba ciężkich rzutów w badaniach dla IFNB vs GA wynosi 0,18–0,19 zdarzeń na rok). Rzeczywisty odsetek terapii refundowanych realizowanych w oparciu o octan glatirameru w stosunku do terapii ogółem to jednak jedynie ok. 9% (w bieżącym roku kalendarzowym zauważalny jest wzrost względnej liczby terapii GA – do 11% terapii ogółem w marcu 2012 roku [21]). Wartość ta wydaje się być zaniżona w porównaniu do potencjalnych szans spełnienia kryteriów kwalifikacji tym bardziej, że terapia octanem glatirameru realizowana jest również u pacjentów z przeciwwskazaniami do interferonów. Jednocześnie to właśnie ten odsetek, bardziej niż wyniki badań klinicznych, obrazuje realny poziom wykorzystania terapii drugiej linii w ramach programu terapeutycznego. Odsetek ten obejmuje bowiem – poza wskazaniem prawdopodobieństwa spełnienia przez polskich pacjentów warunków kwalifikacji do leczenia terapią drugiej linii – również szanse zakwalifikowania pacjenta do leczenia GA.

Oszacowanie potencjalnej liczebności populacji RES także wskazuje na rozbieżności pomiędzy możliwościami zastosowania natalizumabu określonymi zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym i możliwościami zastosowania go w ramach przyjętej struktury finansowania. Na podstawie publikacji Kułakowska 2010 [38] u co najmniej 11% pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wystąpiły 2 lub więcej rzuty choroby. Warunki konieczne związane z występowaniem zmian w rezonansie są z dużym prawdopodobieństwem spełnione przez większość pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (zgodnie z kryteriami McDonalda [24]). Uwzględniając fakt, że chorobowość wynosi ok. 40 tys. osób (analiza w rozdziale 12.3.1.1), a także, że odsetek osób z postacią rzutowo-remisyjną wynosi co najmniej 70% (patrz 12.3.3.1) oznaczałoby to, że wskazanie dla zastosowania natalizumabu miałyby co najmniej ok. 3 tysięcy osób. Równocześnie – należy oczekiwać, że większość tych pacjentów już obecnie otrzymuje leczenie immunomodulujące w ramach obecnie dostępnego programu. W przypadku, gdy jest ono u nich skuteczne, nie ma wskazania dla zastosowania natalizumabu, natomiast w przypadku braku skuteczności pacjenci już obecnie leczeni kwalifikują się do terapii w ramach podgrupy SOT.

Ograniczenie dostępności leków immunomodulujących do wskazań węższych niż zdefiniowane w charakterystykach produktów leczniczych, motywowane jest utrzymaniem dyscypliny budżetowej i założeniem finansowania w pierwszej kolejności terapii u pacjentów, którzy będą mogli odnieść

największą korzyść. Limity kwalifikacji implikują jednak w sposób oczywisty znacząco niższe zużycie leków, niż wynikałoby to z oszacowań epidemiologicznych – wartość substancji czynnych finansowanych przez NFZ w roku 2011 odpowiada liczbie 3 303 pełnych rocznych terapii leczenia stwardnienia rozsianego (w całej populacji, nie tylko w podgrupie RES) a w sprawozdaniu rocznym NFZ raportowano wydanie leku 4 765 osobom (w tym dzieciom) [9]. Tymczasem warunki określone w charakterystykach produktów dystrybuowanych w ramach programu lekowego, które umożliwiają kwalifikację większości pacjentów z RRSM wskazywałyby, że leczonych mogłoby być nawet kilkadziesiąt tysięcy osób, a liczba osób, które najbardziej potrzebują leczenia szacowana jest na kilkanaście tysięcy [39].

W związku z powyższym – ze względu na znaczącą rozbieżność pomiędzy oszacowaniem populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym – zarówno w zakresie niepewności samych oszacowań epidemiologicznych, jak i w zakresie wpływu ograniczeń w dostępie do leków związanych z limitowaną wysokością kontraktów na leczenie immunomodulujące, w obliczeniach zastosowano wyłącznie uproszczone oszacowanie liczby pacjentów, u których technologia wnioskowana mogłaby być zastosowana. Założono, że liczba osób, jakie mogłyby stosować leczenie immunomodulujące jest zgodna z oszacowaniem ekspertów (przyjęto wartość średnią – 16 tysięcy chorych) [39] a także, że warunki kwalifikacji (obejmujące zarówno brak dostatecznej skuteczności leczenia, jak i podgrupę RES) spełnia ok. [REDACTED] chorych (oszacowania na podstawie odsetków pacjentów bez rzutów, z 1 rzutem, z 2 i z co najmniej 3 rzutami w ciągu 2 lat).

Tabela 5.
Populacja, w której mógłby być stosowany natalizumab zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym

Parametr	Wartość
Liczba osób z SM wymagających leczenia immunomodulującego ^a	16 000
Odsetek osób spełniających warunki określone we wskazaniu rejestracyjnym ^b	[REDACTED]
Liczba osób, które mogłyby być leczone natalizumabem zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym	[REDACTED]

a) oszacowania ekspertów, b) oszacowania na podstawie częstości rzutów w badaniach IFNB vs placebo [40]

Głównym czynnikiem, jaki ogranicza wartość takich oszacowań jest brak możliwości zastosowania leku w kolejnych latach zgodnie z jego wskazaniem. W szczególności – liczba pacjentów, którzy zgodnie z tymi oszacowaniami spełniają warunki do leczenia natalizumabem jest wyższa niż liczba wszystkich pacjentów objętych terapią w ramach programu leczenia stwardnienia rozsianego w 2011 roku. Koszty refundacji rocznej terapii natalizumabem dla takiej grupy to wydatek [REDACTED]

Refundacja taka nie jest przedmiotem wniosku o finansowanie natalizumabu. Ponadto, ze względu na ścisłą kontrolę preskrypcji, jaka wiąże się z finansowaniem natalizumabu w ramach programu lekowego, należy oczekiwać, że dostęp do terapii poza określonymi wskazaniami dla finansowania

leku będzie całkowicie lub niemal całkowicie ograniczony. Formuła refundacji w ramach programu lekowego jest rozwiązaniem, które pozwala oczekiwać, że pacjenci z populacji określonej na podstawie wskazania rejestracyjnego, którzy jednak nie spełnią kryteriów kwalifikacji do leczenia w programie, nie będą korzystać z terapii natalizumabem.

2.4. Populacja docelowa

Definicja

Populację docelową dla natalizumabu stanowią pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego zgodnie z projektem tego programu przekazanym przez Zamawiającego [23] opisane szczegółowo w rozdziale 1.5.

Grupę osób kwalifikujących się do leczenia natalizumabem podzielić można na populację RES i populację SOT. Populacja docelowa określona została na podstawie wskazania rejestracyjnego z uwzględnieniem zawężenia do podgrupy pacjentów z najbardziej aktywnymi postaciami choroby. Na podstawie wniosków z badania AFFIRM i zestawienia wyników dla populacji ogólnej i populacji RES można wnioskować, że pacjenci, u których stwardnienie rozsiane ma szybszy przebieg (więcej rzutów i zmian w rezonansie, szybciej postępująca progresja niesprawności), mogą najbardziej skorzystać z terapii natalizumabem [40].

Liczebność

Liczebność populacji docelowej analizowano oddzielnie dla podgrupy RES i podgrupy SOT. W analizie posłużono się uproszczonym podejściem, w którym analizuje się liczbę rocznych kursów terapii realizowanych w danej populacji – pacjentolata. Faktyczna liczba pacjentów poddawanych leczeniu jest większa niż liczba realizowanych w ciągu roku pełnych kursów terapii w związku z tym, że część pacjentów to osoby, które stosują lek tylko przez część roku kalendarzowego – jako kontynuację wcześniej realizowanej terapii, w ramach inicjacji leczenia, które realizowane będzie głównie w kolejnych latach lub w przypadku krótkoterminowego stosowania leku u pacjentów, którzy wycofują się z leczenia lub u których zmieniany jest w trakcie roku stosowany preparat. W roku 2011 liczba pacjentów objętych (w dowolnym zakresie) leczeniem immunomodulującym była o ok. 45% wyższa niż liczba pełnych rocznych kursów terapii (patrz rozdział 1.3).

Liczba pacjentolat w populacji docelowej dla natalizumabu przedstawiona została w tabeli poniżej (Tabela 6). Liczba pacjentolat w populacji RES oszacowana została w oparciu o odnalezione dane o epidemiologii stwardnienia rozlanego, natomiast maksymalna liczba pacjentolat w populacji SOT określona została jako prognozowana liczba pacjentolat w populacji leczonej GA (aktualnie dostępna terapia drugiej linii w SM w Polsce) po wyłączeniu zużycia związanego z terapią pacjentów z przeciwwskazaniami do IFNB (wskazania dla GA obejmują zarówno niedostateczną skuteczność terapii jak i przeciwwskazania dla IFNB).

Liczbę pacjentolat w grupie SOT powiększono dodatkowo o oszacowaną proporcjonalnie do zużycia w scenariuszu istniejącym liczbę pacjentolat przypadających na leczenie drugą linią u osób leczonych dłużej niż 5 lat (maksymalny czas terapii bez konieczności ponownej kwalifikacji wynosi obecnie 5 lat, natomiast w projekcie programu leczenia natalizumabem nie jest on ograniczony). W rzeczywistości – ze względu na istotnie szersze wskazania dla refundacji GA niż dla refundacji NAT, potencjalna liczba pacjentolat dla terapii natalizumabem będzie najprawdopodobniej znacznie niższa, niż maksymalna liczba pacjentolat, określona w oparciu o dane o refundacji GA. Opis danych uwzględnionych w obliczeniach i metodyki obliczeń zamieszczony został w aneksie.

Tabela 6.
Populacja docelowa – pacjentolata – wartości maksymalne (rozpowszechnienie 100%)

Podgrupa	2013	2014	2015
RES	■	■	■
SOT	■	■	■

Ze względu na ograniczenia związane z oszacowaniem liczebności populacji przedstawione w rozdziale 2.3, odstąpiono od przeprowadzenia analizy na podstawie liczby pacjentów kwalifikujących się do terapii na podstawie wskazania rejestracyjnego (bez ograniczenia ze względu na wskazanie refundacyjne). W przypadku braku możliwości realizacji terapii w tej populacji (leczenie immunomodulujące regulowane jest w Polsce warunkami programu lekowego) analiza zastosowania natalizumabu w zakresie jego wskazania rejestracyjnego jest bezzasadna.

Liczbę pacjentów, do których skierowana może być oceniana technologia określono na podstawie danych epidemiologicznych i określonego odsetka utraty pacjentów z badania – populacja RES oraz na podstawie liczby pacjentolat w terapii SOT i zależności pomiędzy zużyciem leków immunomodulujących a liczbą pacjentów objętych leczeniem – populacja SOT. Opis obliczeń przedstawiony został w aneksie (12.3.2).

Tabela 7.
Populacja docelowa – pacjenci – wartości maksymalne (rozpowszechnienie 100%)

Podgrupa	2013	2014	2015
RES	■	■	■
SOT	■	■	■

2.5. Interwencje alternatywne do technologii ocenianej

W warunkach polskich alternatywą dla zastosowania natalizumabu są wszystkie preparaty stosowane obecnie w ramach programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego:

- interferon beta 1a (preparaty Avonex i Rebif),
- interferon beta 1b (preparaty Betaferon i Extavia),

- octan glatirameru (preparat Copaxone).

Potencjalnym komparatorem dla natalizumabu jest również fingolimod, lek ten jednak nie jest obecnie (lipiec 2012.) finansowany przez NFZ.

Szczegółowy opis wszystkich wymienionych interwencji przedstawiony został w analizie problemu decyzyjnego. [2]

2.6. Rozpowszechnienie terapii na rynku

Ze względu na znacząco wyższą skuteczność terapii natalizumabem w porównaniu do leczenia interferonem w populacji RES [35, 40], w analizie założono, że natalizumab będzie terapią z wyboru u pacjentów z tej populacji i jego rozpowszechnienie w tej populacji od początku realizacji programu lekowego będzie wysokie. Przyjęta w obliczeniach wartość [REDACTED]

[REDACTED]. Natalizumab w populacji RES zastępuje w pierwszym rzędzie interferon beta, natomiast octan glatirameru jest dla niego alternatywą tylko w przypadku pacjentów z przeciwwskazaniami dla stosowania interferonów.

W populacji SOT względna skuteczność natalizumabu i octanu glatirameru wskazuje na przewagę natalizumabu, [REDACTED]

dostępne dane kliniczne pozwalają przypuszczać, że natalizumab będzie stopniowo zastępował GA w zakresie wprowadzania drugiej linii terapii. Na przejmowanie udziałów glatirameru przez natalizumab wskazują najnowsze dane sprzedażowe przekazane przez Zamawiającego – aktualnie poza badaniami klinicznymi, pomimo braku refundacji, natalizumab stosuje i finansuje z własnych środków [REDACTED] osób. Ze względu na szersze wskazania dla stosowania GA niż NAT nie należy jednak oczekiwać, [REDACTED]

W ocenie możliwego poziomu zastępowania glatirameru wykorzystano w sposób pośredni dane z rynków Europejskich. Analizie poddano dane z bazy zużycia z Danii, Holandii, Szwecji i Norwegii (dostępne niekomercyjne bazy zużycia leków). Tylko w Danii notowano znamiennej sprzedaż natalizumabu w okresie kilku lat, a dostępne dane wskazują na stopniowy wzrost udziału natalizumabu w łącznej liczbie DDD natalizumabu i glatirameru w latach 2006–2010: [REDACTED]

Na stabilizację relacji wzajemnego zużycia natalizumabu i octanu glatirameru wskazują ponadto dane z raportu o dostępności leczenia SM w Europie [41] – udziały obu terapii w kolejnych latach stabilizowały się na bardzo podobnym poziomie w analizowanych w raporcie państwach (Francja, Niemcy, Wielka Brytania, Włochy i Hiszpania). Nie odnaleziono szczegółowych informacji, w jakich wskazaniach refundowane są w tych państwach analizowane substancje. Wydaje się, że kwestia ich zastosowania zależy od indywidualnej decyzji lekarza, w związku z czym możliwość odnoszenia tych

parametrów do sytuacji w Polsce jest ograniczona. Pomimo to – z braku dostępności innych danych, parametry te pośrednio wykorzystane zostały w obliczeniach.

Potencjalnie natalizumab w populacji SOT zastępować może również interferon, gdy zamiast zastosowania drugiej linii leczenia, pomimo braku dostatecznej odpowiedzi na leczenie, u pacjentów kontynuowana będzie pierwotna terapia. Wydaje się jednak, że taka sytuacja nie występuje obecnie lub jest relatywnie rzadka w terapii pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Zapisy programu lekowego/terapeutycznego wskazują na konieczność wprowadzania leczenia drugiego rzutu w przypadku wystąpienia określonych wyników klinicznych. Skuteczność i koszt terapii octanem glatirameru (jedynej terapii drugiej linii refundowanej w Polsce) są zbliżone do skuteczności i kosztu leczenia interferonami, a ponadto relatywnie zbliżona jest uciążliwość terapii (codzienne iniekcje glatirameru, iniekcje wybranych interferonów beta co drugi dzień). Wydaje się zatem, że sytuacje, w których u pacjentów nieodpowiadających na leczenie nie jest zmieniana terapia, dotyczą tylko wyjątkowych przypadków (brak wskazań określonych w programie lekowym oraz brak czynników klinicznych, ekonomicznych lub związanych z kwestią złożoności terapii dla rezygnacji z wprowadzania leczenia drugiej linii). W związku z tym przyjęto, że w populacji SOT natalizumab konkurować będzie wyłącznie z octanem glatirameru (wszyscy pacjenci z grupy SOT otrzymują GA w scenariuszu istniejącym).

Zestawienie wykorzystanych w analizie parametrów rozpowszechnienia przedstawione zostało w tabeli poniżej.

Tabela 8.
Rozpowszechnienie w populacji docelowej(pacjenci leczeni w scenariuszu istniejącym)

Populacja	2013	2014	2015
RES	■	■	■
SOT	■	■	■

Dodatkowo terapia natalizumabem, zgodnie z projektem programu lekowego [23], dostępna będzie również dla pacjentów, którzy przekroczą czas leczenia realizowanego w oparciu o interferon lub octan glatirameru bez konieczności ponownej kwalifikacji do terapii refundowanej w ramach programu. W obliczeniach przyjęto konserwatywnie, że wszyscy pacjenci z tej grupy realizować będą leczenie natalizumabem. W przeciwnym przypadku, pacjenci ci musieliby przechodzić ponownie kwalifikacje do terapii, przy czym szanse uzyskania dostępu do leczenia immunomodulującego byłyby u nich prawdopodobnie odpowiednio mniejsze niż przy pierwotnej kwalifikacji (dłuższy czas od rozpoznania choroby zmniejsza prawdopodobieństwo uzyskania zgody na leczenie zgodnie z kryteriami włączenia, niejasne są ponadto warunki ponownej kwalifikacji [42–44]). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono możliwość zakończenia leczenia w programie po pięciu latach od inicjacji terapii immunomodulującej (niezależnie od zastosowanych w trakcie terapii preparatów).

2.7. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednio koszty medyczne.

Główne wyniki uwzględnione w analizie dotyczą wydatków związanych bezpośrednio z terapią w ramach programu/programów leczenia stwardnienia rozsianego. W obliczeniach uwzględnione zostały następujące kategorie:

- koszty leków,
- koszty diagnostyki i podania leków.

Dodatkowo w analizie uwzględnione zostały wydatki wynikające z niepełnosprawności, wystąpienia rzutów lub PML, wyznaczone z zastosowaniem modelu dla analizy CUA [35].

2.8. Koszty leków

Cenę natalizumabu uzyskano od Zamawiającego (Tabela 9). Jedno opakowanie produktu Tysabri zawiera jedną fiolkę z 15 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. W każdym ml znajduje się 20 mg substancji czynnej. Jedno opakowanie (jedna fiolka) wystarcza na 4-tygodniową terapię. Cena zbytu netto za opakowanie natalizumabu wynosi [REDACTED]. Urzędowa cena zbytu wynosi [REDACTED] (uwzględnia 8% VAT). Cena hurtowa przy uwzględnieniu 5% marży hurtowej wynosi [REDACTED] (w przypadku marży hurtowej 6% obowiązującej w 2013 roku jest to wartość [REDACTED]).

Tabela 9.
Cena natalizumabu

Nazwa handlowa	Substancja czynna	Dawka	Opakowanie	Cena zbytu netto	Cena hurtowa
Tysabri	Natalizumab	300 mg	1 fiolka a 15 ml	[REDACTED]	[REDACTED]

a) VAT = 8%; marża hurtowa = 5%

Ceny jednostkowe aktualnie refundowanych substancji ustalone na podstawie rozporządzenia Obwieszczenia Ministra Zdrowia z 28 czerwca 2012 roku obowiązującego od 1 lipca 2012 roku [3] przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 10). Założono, że w kolejnych latach trzymana zostanie cena urzędowa dla wszystkich preparatów, natomiast cena hurtowa uwzględniać będzie zmienną marżę hurtową (6% w 2013 roku i 5% w 2014 i 2015 roku).

W lipcu 2012 roku, w związku z wejściem w życie zapisów ustawy refundacyjnej w zakresie programów lekowych [36], zmianie uległy zasady dotyczące rozliczania świadczeń lekowych w programach. Ceny substancji czynnych stosowanych w programach lekowych mają charakter cen maksymalnych. W przypadku wielu substancji są one znacząco wyższe niż ceny obowiązujące w poprzednich okresach rozliczeniowych, co prawdopodobnie wynika z faktu nieujawniania umów podziału ryzyka w obwieszczeniu (realne ceny mogą być niższe niż ceny określone w obwieszczeniu). Ze względu na brak informacji, w jakim zakresie wzrost cen leków wynika z uwzględnienia umów podziału ryzyka, a w jakim z negocjacji między podmiotami odpowiedzialnymi a Ministerstwem

Zdrowia, w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki przy założeniu cen IFNB oraz GA zgodnych z wyceną obowiązującą w pierwszej połowie 2012 roku [8] (Tabela 10).

Tabela 10.
Limity finansowania leków immunomodulujących w lipcu 2012 roku

Preparat	Limit finansowania – program lekowy	Limit finansowania – TPZ
Interferonum beta 1a 12 x 22 mcg ^a	3 775,35 zł	1 500,00 zł
Interferonum beta 1a 12 x 44 mcg	4 372,79 zł	3 000,00 zł
Interferonum beta 1a 4 x 30 mcg	3 021,89 zł	3 000,00 zł
Interferonum beta 1b 15 x 300 mcg ^b	3 166,83 zł	3 119,10 zł
Glatirameri acetat 28 x 20 mg	2 888,98 zł	2 853,76 zł

a) założenie - na podstawie opakowania 2 x 1,5 ml, b) średni limit dla preparatów Betaferon i Extavia

[REDAKTED]

[REDAKTED]

2.10. Diagnostyka i koszty podania leku

Diagnostyka pacjentów leczonych w ramach programu lekowego (w latach ubiegłych – terapeutycznego programu zdrowotnego) rozliczana jest na podstawie rocznej opłaty ryczałtowej (Tabela 11).

Tabela 11.
Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego

Świadczenia	Wycena punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Roczny ryczałt za diagnostykę
Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego	24	52	1 248 zł

Równocześnie – ze względu na nierówne rozłożenie częstości badań w trakcie terapii immunomodulującej – ryczałt ten nie jest prawdopodobnie rozliczany proporcjonalnie do czasu leczenia pacjenta w programie. Średni koszt diagnostyki na jeden pełny rok terapii oszacowano na podstawie wysokości kontraktów na świadczenia w programie leczenia stwardnienia rozsianego

w roku 2011 [45]. W obliczeniach przyjęto, że kontrakty na leczenie stwardnienia rozsianego obejmują wyłącznie diagnostykę w programie i wydanie leków. Przyjęto, że leki wydawane są w ramach porady ambulatoryjnej i że jedna porada odpowiada 1 opakowaniu leku (tj. 28–30 dniowej terapii). Wartości wykorzystane przy obliczaniu średniej wyceny punktowej dla diagnostyki w programie przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 12), natomiast średnią wartość świadczeń diagnostycznych przypadających na jeden pełny rok terapii przedstawia Tabela 13.

Tabela 12.
Obliczenia – średni koszt diagnostyki

Parametr	Wartość	Zródło
Świadczenia TPZ 2011 - liczba pkt.	193 929	Informator o umowach [45]
Opakowania refundowane przez NFZ - 2011	41 585	Obliczenia na podstawie komunikatu NFZ [29]
Podania leku 2011 – liczba pkt.	83 169	Założenie: 1 opakowanie = 1 porada ambulatoryjna
Diagnostyka – liczba punktów	110 760	Różnica punktów na świadczenia ogółem i na podanie leków
Pacjentolata rok 2011	3 322	Obliczenia na podstawie komunikatu NFZ [29]
Diagnostyka na pacjenta na rok – średnia liczba pkt.	33	-

Tabela 13.
Średni koszt diagnostyki w programie leczenia SM – roczny koszt na pacjenta

Świadczenia	Średnia liczba punktów	Cena punktu rozliczeniowego	Roczny ryczałt za diagnostykę
Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego	33	52	1 734 zł

W obliczeniach uwzględniono ponadto koszty związane z podawaniem leku. Przyjęto, że wszystkie aktualnie dostępne preparaty wydawane lub podawane są pacjentom w ramach porady ambulatoryjnej i że w ramach jednej porady pacjent otrzymuje jedno opakowanie leku.

Założono ponadto, że natalizumab [REDAKTOWANE], oraz że dla fingolimodu (preparat uwzględniony w analizie wrażliwości) właściwym świadczeniem dla wydania leku jest porada ambulatoryjna (lek stosowany doustnie).

Tabela 14.
Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Roczny ryczałt za diagnostykę
5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2 ^a	52	104 zł
5.08.07.0000003	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	9		468 zł

a) wycena zgodna z aktualnym zarządzeniem Prezesa NFZ [32, 33]

2.11. Pozostałe koszty terapii

W analizie uwzględniono niezwiązane bezpośrednio z leczeniem w programie koszty leczenia pacjentów z SM – koszty rzutów, koszty wynikające z niesprawności pacjentów oraz związane z ewentualnymi epizodami PML. Koszty te obliczone zostały w analizie ekonomicznej [35].

Model wykorzystany w analizie ekonomicznej nie obejmuje kosztów terapii pacjentów spoza grup SOT i RES, w związku z czym nie było możliwe wyznaczenie w oparciu o tę aplikację odpowiednich kosztów dla pacjentów spoza grup RES i SOT (np. pacjenci skutecznie leczeni GA lub IFNB). Założono upraszczająco, że koszty terapii tych pacjentów są identyczne z kosztami w populacji SOT (charakterystyka tej grupy wydaje się bliższa grupie SOT niż RES).

W ramach symulacji w modelu wygenerowane zostały wyniki dla horyzontu 3 lat przy założeniu 0% stopy dyskontowej dla kosztów. Dla obliczeń BIA wykorzystano wyłącznie wyniki kosztowe dla kategorii innych niż lek, podanie leku lub diagnostyka. Wyniki te podzielone zostały następnie przez 3 i przyjęto, że uzyskane wartości odpowiadają 1 pełnemu rokowi terapii określonym preparatem. Zestawienie wartości uzyskanych z analizy ekonomicznej przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 15).

Tabela 15.
Koszty terapii SM – średnia wartość na rok (koszty niezwiązane z programem)

Populacja	Interwencja	NFZ	NFZ + pacjenci
RES	Natalizumab	██████	██████
	Interferon	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	██████
	Fingolimod	██████	██████
SOT	Natalizumab	██████	██████
	Interferon	██████	██████
	Octan glatirameru	██████	██████
	Fingolimod	██████	██████
	BSC ^a	██████	██████

a) dotyczy osób kontynuujących leczenie w programie po okresie 5 lat od kwalifikacji

2.12. Analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać inkrementalne wydatki płatnika, jeśli zmianie podlegać będą następujące parametry (przy pozostałych parametrach ustalonych na poziomie wartości z podstawowej analizy):

- rozpowszechnienie terapii w podgrupie SOT (wariant A),
- rozpowszechnienie terapii w podgrupie RES (wariant B),

- odsetek pacjentów przerywających leczenie natalizumabem (wariant C),
- prognoza liczby rocznych terapii realizowanych w ramach inicjalizacji leczenia w programach lekowych (wariant D),
- czas trwania terapii w ramach programu (wariant E),
- dostępność nowych terapii – z uwzględnieniem fingolimodu lub bez (wariant F)
- koszty leków obowiązujące do lipca 2012 roku (wariant G),
- ograniczenie czasu trwania leczenia w programach lekowych do 5 lat.

3. WYNIKI

W rozdziale przedstawione zostały wyniki analizy wpływu na budżet płatnika w scenariuszu istniejącym i nowym, wyznaczone przy podstawowych założeniach analizy. Wszystkie szczegółowe wyniki dostępne są w skoroszybie obliczeniowym.

Wydatki w analizie przedstawione zostały w kontekście całkowitych wydatków na leczenie stwardnienia rozsianego w ramach programów lekowych leczenia interferonem beta, octanem glatirameru i natalizumabem w przypadku scenariusza nowego, a więc z uwzględnieniem wydatków NFZ na leki i świadczenia spoza populacji docelowej.

3.1. Scenariusz istniejący

Poniżej przedstawione zostały wyniki sprzedażowe i wydatki NFZ przy założeniu, że refundacja interwencji terapeutycznych pozostanie na obecnym poziomie.

Zużycie preparatów immunomodulujących w terapii stwardnienia rozsianego realizowanej w ramach programów lekowych oszacowano na od ok. ██████████ pełnych rocznych terapii w 2013 roku do ok. ██████████ pełnych rocznych terapii w 2015 roku. (Tabela 16).

Tabela 16.
Zużycie terapii immunomodulujących w programach leczenia SM – pacjentolata – scenariusz istniejący

Rok	2013	2014	2015
Natalizumab	██████████	██████████	██████████
Fingolimod	██████████	██████████	██████████
Interferon beta 1a	██████████	██████████	██████████
Interferon beta 1b	██████████	██████████	██████████
Octan glatirameru	██████████	██████████	██████████
Razem	██████████	██████████	██████████

Wyznaczone w analizie wydatki płatnika publicznego na terapie immunomodulujące stosowane u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w ramach programów lekowych wynoszą od ██████████ w 2013 roku ██████████ w 2015 roku. Szczegółowe wyniki obejmujące wydatki na poszczególne leki a także uwzględniające koszty podania substancji, monitorowania leczenia czy pozostałe koszty SM z perspektywy płatnika i poszerzonej perspektywy płatnika przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 17, Tabela 18).

Tabela 17.
Koszty terapii pacjentów w programie leczenia SM – scenariusz istniejący – wydatki NFZ

Rok	2013	2014	2015
Natalizumab	■	■	■
Fingolimod	■	■	■
Interferon beta 1a	■	■	■
Interferon beta 1b	■	■	■
Octan glatirameru	■	■	■
Razem – leki w programie	■	■	■
Podanie leków	■	■	■
Diagnostyka	■	■	■
Inne koszty	■	■	■
Razem	■	■	■

Tabela 18.
Koszty terapii pacjentów w programie leczenia SM – scenariusz istniejący – wydatki NFZ i pacjentów

Rok	2013	2014	2015
Razem - leki	■	■	■
Podanie leków	■	■	■
Diagnostyka	■	■	■
Inne koszty	■	■	■
Razem	■	■	■

3.2. Scenariusz nowy – populacja i zużycie leków

Populację osób stosujących natalizumab w przypadku realizacji programu lekowego zgodnie z przyjętymi założeniami oszacowano na ok. ■ osób w roku 2013 i ■ osób w roku 2015 (Tabela 19).

Tabela 19.
Populacja pacjentów stosujących natalizumab – nowy scenariusz

Rok	2013	2014	2015
Podgrupa RES	■	■	■
Podgrupa SOT	■	■	■
Razem	■	■	■

Poniżej przedstawione zostały wyniki przy założeniu finansowania natalizumabu według projektu programu lekowego [23].

Zużycie preparatów immunomodulujących w terapii stwardnienia rozsianego realizowanej w ramach programów lekowych oszacowano na od [redacted] pełnych rocznych terapii w 2013 roku do ok. [redacted] pełnych rocznych terapii w 2015 roku. Zużycie natalizumabu oszacowano na ok. [redacted] pełnych rocznych terapii w roku 2013 i ok. [redacted] pełnych rocznych terapii w roku 2015 (Tabela 20).

Tabela 20.
Zużycie terapii immunomodulujących w programach leczenia SM – pacjentolata – scenariusz nowy

Rok	2013	2014	2015
Natalizumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Fingolimod	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Interferon beta 1a	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Interferon beta 1b	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Octan glatirameru	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Razem	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.3. Wydatki całkowite [redacted]

Poniżej przedstawione zostały wydatki w scenariuszu zakładającym finansowania natalizumabu ze środków publicznych [redacted]

Wyznaczone w analizie wydatki płatnika publicznego na terapie immunomodulujące stosowane u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w ramach programów lekowych wynoszą [redacted] w 2013 roku, [redacted] w 2014 roku i [redacted] w 2015 roku. W tych kwotach wydatki na natalizumab oszacowano na [redacted] w 2013 roku, [redacted] w 2014 roku i [redacted] w 2015 roku. Szczegółowe wyniki z podziałem na poszczególne leki, a także z uwzględnieniem kategorii kosztowych innych niż leki przedstawione zostało w tabelach poniżej (Tabela 21, Tabela 22).

Tabela 21.
Koszty terapii pacjentów w programie leczenia SM – ██████████ – wydatki z perspektywy NFZ

Rok	2013	2014	2015
Natalizumab	████████	████████	████████
Fingolimod	████████	████████	████████
Interferon beta 1a	████████	████████	████████
Interferon beta 1b	████████	████████	████████
Octan glatirameru	████████	████████	████████
Razem – leki w programach	████████	████████	████████
Podanie leków	████████	████████	████████
Diagnostyka	████████	████████	████████
Inne koszty	████████	████████	████████
Razem	████████	████████	████████

Tabela 22.
Koszty terapii pacjentów w programie leczenia SM – ██████████ – wydatki z perspektywy NFZ i pacjentów

Rok	2013	2014	2015
Razem – leki w programach	████████	████████	████████
Podanie leków	████████	████████	████████
Diagnostyka	████████	████████	████████
Inne koszty	████████	████████	████████
Razem	████████	████████	████████

3.4. Wydatki inkrementalne ██████████

W analizie przewiduje się ██████████ płatnika na leczenie immunomodulujące w ramach programów lekowych dedykowanych pacjentom ze stwardnieniem rozsianym.

████████ a także z wzrostu liczby pacjentów leczonych w ramach programu – obecnie terapie immunomodulujące bez konieczności ponownej kwalifikacji mogą być stosowane maksymalnie przez 5 lat, natomiast wprowadzenie natalizumabu pozwoli wydłużyć czas leczenia u pacjentów, u których zostanie on zastosowany.

████████ wydatków na leki oszacowano na ██████████ w 2013 roku, ██████████ w 2014 roku i ██████████ w 2015 roku. Koszt ten jest jednakowy w obu rozważanych perspektywach (NFZ i NFZ + pacjenci).

████████ z perspektywy NFZ (wydatki na leki, diagnostykę i podanie o raz pozostałe koszty terapii SM) oszacowano na ██████████ w 2013 roku, ██████████ w 2014 roku i ██████████

w 2015 roku. Analogiczne wartości z perspektywy poszerzonej są nieznacznie niższe i wynoszą od [redacted] w 2013 roku [redacted] w 2015 roku.

Tabela 23.
Koszty inkrementalne terapii pacjentów w programie leczenia SM – [redacted] perspektywa NFZ

Rok	2013 [mln zł]	2014 [mln zł]	2015 [mln zł]
Natalizumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Fingolimod	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Interferon beta 1a	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Interferon beta 1b	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Octan glatirameru	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Razem – leki w programach	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Podanie leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Diagnostyka	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Inne koszty	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Razem	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 24.
Koszty inkrementalne terapii pacjentów w programie leczenia SM [redacted] – perspektywa NFZ + pacjenci

Rok	2013 [mln zł]	2014 [mln zł]	2015 [mln zł]
Razem – leki w programach	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Podanie leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Diagnostyka	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Terapia – pozostałe koszty	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Razem	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.5. Wydatki całkowite [redacted]

Poniżej przedstawione zostały wydatki całkowite związane z terapią pacjentów w programach leczenia stwardnienia rozsianego przy założeniu finansowania natalizumabu według projektu programu lekowego [23] [redacted]

Wyznaczone w analizie wydatki płatnika publicznego na terapie immunomodulujące stosowane u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w ramach programów lekowych wynoszą [redacted] w 2013 roku, [redacted] w 2014 roku i [redacted] w 2015 roku. W tych kwotach wydatki na natalizumab oszacowano na [redacted] w 2013 roku, [redacted] w 2014 roku i [redacted] w 2015 roku. Szczegółowe wyniki z podziałem na poszczególne leki a także z uwzględnieniem kategorii kosztowych innych niż leki przedstawione zostało w tabelach poniżej (Tabela 25, Tabela 26).

Tabela 25.
Koszty terapii pacjentów w programie leczenia SM [redacted] wydatki z perspektywy NFZ

Rok	2013	2014	2015
Natalizumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Fingolimod	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Interferon beta 1a	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Interferon beta 1b	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Octan glatirameru	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Razem – leki w programach	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Podanie leków	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Diagnostyka	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Inne koszty	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Razem	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 26.
Koszty terapii pacjentów w programie leczenia SM – [redacted] – wydatki z perspektywy NFZ i pacjentów

Rok	2013	2014	2015
Razem – leki w programach	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Podanie leków	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Diagnostyka	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Inne koszty	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Razem	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.6. Wydatki inkrementalne [redacted]

W analizie przewiduje się [redacted] płatnika na leczenie immunomodulujące w ramach programów lekowych dedykowanych pacjentom ze stwardnieniem rozsianym.

[redacted] a także z wzrostu liczby pacjentów leczonych w ramach programu – obecnie terapie immunomodulujące bez konieczności ponownej kwalifikacji mogą być stosowane maksymalnie przez 5 lat, natomiast wprowadzenie natalizumabu pozwoli wydłużyć czas leczenia u pacjentów, u których zostanie on zastosowany.

[redacted] wydatków na leki oszacowano na [redacted] w 2013 roku, [redacted] w 2014 roku i [redacted] w 2015 roku. Koszt ten jest jednakowy w obu rozważanych perspektywach (NFZ i NFZ + pacjenci).

[redacted] z perspektywy NFZ (wydatki na leki, diagnostykę i podanie o raz pozostałe koszty terapii SM) oszacowano na [redacted] w 2013 roku, [redacted] w 2014 roku i [redacted]

w 2015 roku. Analogiczne wartości z perspektywy poszerzonej są nieznacznie niższe i wynoszą od [redacted] w 2013 roku do [redacted] w 2015 roku.

Tabela 27.
Koszty inkrementalne terapii pacjentów w programie leczenia SM [redacted] – perspektywa NFZ

Rok	2013 [mln zł]	2014 [mln zł]	2015 [mln zł]
Natalizumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Fingolimod	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Interferon beta 1a	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Interferon beta 1b	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Octan glatirameru	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Razem – leki w programach	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Podanie leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Diagnostyka	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Terapia – pozostałe koszty	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Razem	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 28.
Koszty inkrementalne terapii pacjentów w programie leczenia SM – [redacted] perspektywa NFZ + pacjenci

Rok	2013 [mln zł]	2014 [mln zł]	2015 [mln zł]
Razem – substancje czynne	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Podanie leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Diagnostyka	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Terapia – pozostałe koszty	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Razem	[redacted]	[redacted]	[redacted]

4. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Dane uwzględnione w analizie wpływu na budżet mogą podlegać zmianom w zależności od różnych czynników i okoliczności, których nie sposób na obecnym etapie przewidzieć. Dynamicznie zmienia się system refundacji substancji stosowanych w programach terapeutycznych/lekowych a poziom wydatków NFZ regulowany jest zarówno dostępnymi publicznie aktami prawnymi, jak i niepublikowanymi umowami podziału ryzyka pomiędzy NFZ i producentami leków. Skala wydatków ze środków publicznych zależy również od dostępności świadczeń gwarantowanych – zarówno w scenariuszu zachowania aktualnego zakresu refundowanych terapii, jak i w scenariuszu wprowadzającym refundację natalizumabu. Podjęta w opracowaniu próba oceny zakresu niepewności uzyskiwanych wyników służy uzupełnieniu głównych rezultatów analizy o zakres zmienności wynikający z możliwych realizacji poszczególnych parametrów.

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać inkrementalne wydatki płatnika, jeśli zmianie podlegają będą następujące parametry (przy pozostałych parametrach ustalonych na poziomie wartości z podstawowej analizy):

- rozpowszechnienie terapii w podgrupie SOT (wariant A analizy wrażliwości),
- rozpowszechnienie terapii w podgrupie RES (wariant B analizy wrażliwości),
- odsetek pacjentów przerywających leczenie natalizumabem (wariant C analizy wrażliwości),
- prognoza liczby rocznych terapii realizowanych w ramach inicjalizacji leczenia w programach lekowych (wariant D analizy wrażliwości),
- czas trwania terapii w ramach programu (wariant E analizy wrażliwości),
- wycena świadczeń w programach lekowych (wariant F analizy wrażliwości),
- odsetek pacjentów z przeciwwskazaniami do IFNB (wariant G analizy wrażliwości),
- prognoza zużycia octanu glatirameru (wariant H analizy wrażliwości).

Zestawienie parametrów podlegających zmianom w jednokierunkowej analizie wrażliwości przedstawione zostało w tabeli poniżej (Tabela 29). Wyniki inkrementalne dla poszczególnych wariantów obliczeń (wydatki inkrementalne na substancje czynne, diagnostykę i podanie leku oraz pozostałe koszty terapii) przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 30).

Tabela 29.
Opis wariantów analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Opis wariantu analizy wrażliwości			
		Rok	2013	2014	2015
Zastępowanie GA w populacji SOT	Wariant A0		■	■	■
	Wariant A1		■	■	■
	Wariant A2		■	■	■
Zastępowanie IFN i GA w populacji RES	Rok	2013	2014	2015	
	Wariant B0		■	■	■
	Wariant B1		■	■	■
Odsetek pacjentów przerywających leczenie NAT	Wariant B2		■	■	■
	Wariant C0			6,26%	
	Wariant C1			6,18%	
Prognoza pacjentolat – inicjacja leczenia IFNB w scenariuszu istniejącym	Wariant C2			6,34%	
	Wariant D0		Trend liniowy		
Czas trwania terapii w programach leczenia SM	Wariant D1		Trend potęgowy		
	Wariant E0		Pacjenci z grupy NAT – bez ograniczeń		
Wycena świadczeń w programie lekowym	Wariant E1		Pacjenci z grupy NAT - 5 lat (łącznie dla leków immunomodulujących)		
	Wariant F0		Zgodna z obecnie obowiązującą		
Odsetek pacjentów z przeciwwskazaniami do IFNB	Wariant F1		Zgodna z wyceną z terapeutycznego programu zdrowotnego [4–8]		
	Wariant G0		■		
Prognoza zużycia octanu glatirameru	Wariant G1		■		
	Wariant H0		Stała proporcja zużycia IFNB		
Liczba pacjenolat dla terapii IFNB – 1 rok w programie	Wariant H1		Prognoza w oparciu o przeskalowane dane NFZ		
	Wariant I0		Zgodnie z trendem liniowym z lat 2003-2011		
	Wariant I1		■		

Tabela 30.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości [mln zł]

Scenariusz	[REDAKTOWANE]						[REDAKTOWANE]					
Perspektywa	NFZ			NFZ + pacjent			NFZ			NFZ + pacjent		
Wariant	2013	2014	2015	2013	2014	2015	2013	2014	2015	2013	2014	2015
A0	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
A1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
A2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
B1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
B2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
C1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
C2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
D1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
E1 (min)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
F1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
G1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
H1 (max)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
I1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Szczegółowe wyniki analiz wrażliwości dostępne są w arkuszu kalkulacyjnym BIA po ustawieniu odpowiednich opcji analizy.

Istotny wpływ na wyniki analizy ma określenie czasu trwania leczenia w programach lekowych dla terapii immunomodulujących w przypadku pacjentów, którzy otrzymują natalizumab. Ograniczenie czasu trwania leczenia w programach do 5 lat (analogicznie jak dla pozostałych substancji) implikuje [REDAKTOWANE]. Czynnikiem ten nie jest jednak zależny od niepewności samych obliczeń, ale jest określany wraz z ustaleniem ostatecznego kształtu programu lekowego. Wariant, w którym ogranicza się czas trwania terapii w programach lekowych dla pacjentów, którzy otrzymują natalizumab jest wariantem minimalnym.

Bardzo duże znaczenie dla wyników ma również niepewność związana z prognozą zużycia GA – w wariacie predykcji niezależnym od zużycia interferonów [REDAKTOWANE]. Jednocześnie raportowane przez NFZ wyniki z 2012 pozwalają oczekiwać, że prognoza zużycia GA w skali, jaką można przewidywać w oparciu o dane z komunikatów z roku 2011 jest faktycznie istotnie zawyżona. Wariant, w którym prognoza zużycia GA jest przeprowadzana w oparciu o przeskalowane dane NFZ z roku 2011 jest wariantem maksymalnym.

Wśród czynników związanych bezpośrednio z niepewnością przeprowadzonych oszacowań wyróżnia się również określenie odsetka pacjentów z przeciwwskazaniami do IFNB. W analizie podstawowej założono odsetek ██████████. W analizie wrażliwości przeprowadzono natomiast obliczenia przy założeniu, że jest to wartość o 30% wyższa. Przy założeniu, że odsetek pacjentów z przeciwwskazaniami to ██████████ wydatki inkrementalne są niższe o ok 30%.

Kolejnym istotnym dla wyników parametrem jest ocena zastępowania GA przez NAT. Zmiana zakładanego poziomu zastępowania o 10 punktów procentowych w dół implikuje ██████████ wyznaczonych w wariancie podstawowym wyników inkrementalnych o ██████████ w pierwszym roku analizy, ██████████ w drugim roku i ok ██████████ w trzecim roku analizy, natomiast w przypadku zastępowania zakładanego poziomu o 10 punktów procentowych w górę, otrzymujemy ██████████ wyznaczonych w wariancie podstawowym wyników inkrementalnych o ██████████ pierwszym, ██████████ drugim oraz ██████████ w trzecim roku analizy. Wpływ ma również ocena rozpowszechnienia natalizumabu w populacji RES – przy założeniu, że poziom zastępowania obecnie stosowanych terapii jest w tej podgrupie zbliżony do zakładanego poziomu zastępowania w populacji SOT, wyznaczone wydatki inkrementalne są niższe każdego roku o ok. ██████████. Pozostałe czynniki mają mniejsze znaczenie dla określanych wydatków inkrementalnych.

5. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

5.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Finansowanie natalizumabu wymagać będzie zdefiniowania odrębnego programu lekowego dla tej substancji. Takie rozwiązanie legislacyjne nie wydaje się jednak mieć istotnego wpływu na organizację świadczeń zdrowotnych na poziomie świadczeniodawców. Natalizumab podawany jest raz na 4 tygodnie i nie wymaga konieczności częstszej liczby wizyt, niż prowadzenie terapii innymi preparatami. Jedyna różnica w udzielanych świadczeniach wynikać będzie z ewentualnej zmiany trybu świadczenia – z porady ambulatoryjnej na jednodniową hospitalizację [REDACTED]


[REDACTED] podczas gdy dla pozostałych leków częstszym rodzajem świadczeń wydają się być wizyty ambulatoryjne.

Na podstawie danych o efektywności leku można oczekiwać, że zastosowanie natalizumabu zmniejszy częstość rzutów i pozwoli na redukcję progresji choroby i niepełnosprawności u pacjentów, którzy otrzymają tę terapię. Czynniki te powinny mieć korzystny wpływ na liczbę świadczeń realizowanych w związku z terapią stwardnienia rozsianego w kolejnych latach.

5.2. Aspekty etyczne i społeczne

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

Tabela 31.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji polegającej na finansowaniu natalizumabu ze środków publicznych

Aspekt	Ocena
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	Ocena kosztów i efektywności leku różni się w podgrupach pacjentów SOT i RES.
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie zidentyfikowano.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Projekt programu lekowego dla NAT umożliwi pacjentom wieloletnią terapię lekiem, podczas gdy osoby, które nie kwalifikują się do zastosowania NAT, zgodnie z obowiązującymi uregulowaniami mogą otrzymywać leki immunomodulujące maksymalnie przez 5 lat bez konieczności ponownej kwalifikacji.
Zaspakajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Ze względu na ograniczoną skuteczność aktualnie dostępnych terapii, refundacja NAT będzie stanowić krok w celu zaspokojenia potrzeb pacjentów, dla których możliwości skutecznego leczenia przy zastosowaniu aktualnie dostępnych interwencji są ograniczone. Ograniczenie niepełnosprawności u pacjentów stosujących NAT pozwoli im na realizację w szerszym zakresie funkcji społecznych i wpłynie korzystnie na koszty z perspektywy społecznej.
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, wymagać będzie jednak zdefiniowania i zatwierdzenia określonego programu lekowego.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Korzystny wpływ na prawa pacjenta. Zgodnie z Ustawą o prawach pacjenta i Rzeczniku Prawa Pacjenta pacjent ma prawo do świadczeń zdrowotnych odpowiadających wymaganiom aktualnej wiedzy medycznej.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Wprowadzenie tej metody terapeutycznej może zwiększyć satysfakcję pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej. Celem programu lekowego jest poprawa sprawności ruchowej, powstrzymanie postępu choroby i zapobieganie wystąpieniu lub pogłębieniu się inwalidztwa uniemożliwiającego czynne życie i pracę zawodową.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest umiarkowane i prawdopodobnie dotyczy jedynie pacjentów obawiających się ryzyka PML.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
Możliwość wywoływania lęku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Aktualnie wszystkie preparaty stosowane w programie leczenia stwardnienia rozsianego mają bardzo zbliżony koszt. 
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych.	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie natalizumabu	Zbliżona do obecnie stosowanych metod, dodatkowo konieczne jest poinformowanie pacjentów o ryzyku PML, zwłaszcza w przypadku osób, u których wykryta zostanie obecność przeciwciał wirusa JVC.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu natalizumabu	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.

6. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Zużycie leków

Liczba rocznych terapii SM (pacjentolata) w scenariuszu istniejącym określona została na poziomie od [REDACTED] w roku 2013 do [REDACTED] w roku 2015. W przypadku pozytywnej decyzji o finansowaniu natalizumabu i liczbę pacjentolat oszacowano na poziomie od [REDACTED] w 2013 roku do [REDACTED] w 2015 roku, z czego [REDACTED] pacjentolat przypadać będzie na natalizumab.

Liczbę pacjentów, którzy stosować będą natalizumab oszacowano na ok. [REDACTED] osób w 2013 roku, [REDACTED] osób w 2014 roku i [REDACTED] osób w 2015 roku.

Wyniki

Wydatki płatnika publicznego w scenariuszu istniejącym na terapię immunomodulujące w ramach programu leczenia stwardnienia rozsianego oszacowano na [REDACTED] w 2013 roku i [REDACTED] w 2015 roku. Wydatki na leki immunomodulujące z perspektywy poszerzonej płatnika publicznego są identyczne.

Wydatki płatnika publicznego w scenariuszu nowym na terapię immunomodulujące w ramach programów leczenia stwardnienia rozsianego oszacowano [REDACTED] w 2013 roku, [REDACTED] w 2014 roku i [REDACTED] w 2015 roku w przypadku założenia finansowania natalizumabu określonego w oparciu o cenę urzędową określoną przez Producenta i [REDACTED] w 2014 roku, [REDACTED] w 2014 roku i [REDACTED] w 2015 roku [REDACTED]. W tych kwotach wydatki związane z refundacją natalizumabu oszacowano na [REDACTED] w 2013 roku, [REDACTED] w 2014 roku i [REDACTED] w 2015 roku [REDACTED].

[REDACTED] wydatków na refundację w obu rozważanych perspektywach oszacowano na [REDACTED] w 2013 roku, [REDACTED] w 2014 roku i [REDACTED] w 2015 [REDACTED].

Wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ uwzględniające zmiany wydatków na świadczenia inne niż leki oszacowano na [REDACTED] w 2013 roku, [REDACTED] w 2014 roku i [REDACTED] w 2015 roku [REDACTED].

[REDACTED] Z poszerzonej perspektywy płatnika oszacowane wydatki inkrementalne są [REDACTED].

Analiza wrażliwości

Istotny wpływ na wyniki analizy ma określenie czasu trwania leczenia w programach lekowych dla terapii immunomodulujących w przypadku pacjentów, którzy otrzymują natalizumab. Ograniczenie czasu trwania leczenia w programach do 5 lat (analogicznie jak dla pozostałych substancji) implikuje znaczny spadek wydatków inkrementalnych w porównaniu do wyników wyznaczanych w wariancie podstawowym [REDACTED]. Czynnikiem ten nie jest jednak zależny od niepewności samych obliczeń, ale jest określany wraz z ustaleniem ostatecznego kształtu programu lekowego. Wariant, w którym ogranicza się czas trwania terapii w programach lekowych dla pacjentów, którzy otrzymują natalizumab jest wariantem minimalnym.

Bardzo duże znaczenie dla wyników ma również niepewność związana z prognozą zużycia GA – w wariancie predykcji niezależnym od zużycia interferonów, wydatki inkrementalne są do ok. [REDACTED] niższe niż w wariancie podstawowym. Jednocześnie raportowane przez NFZ wyniki z 2012 pozwalają oczekiwać, że prognoza zużycia GA w skali, jaką można przewidywać w oparciu o dane z komunikatów z roku 2011 jest faktycznie istotnie zawyżona. Wariant, w którym prognoza zużycia GA jest przeprowadzana w oparciu o przeskalowane dane NFZ z roku 2011 jest wariantem maksymalnym.

Wśród czynników związanych bezpośrednio z niepewnością przeprowadzonych oszacowań wyróżnia się również określenie odsetka pacjentów z przeciwwskazaniami do IFNB. W analizie podstawowej założono odsetek [REDACTED]. W analizie wrażliwości przeprowadzono natomiast obliczenia przy założeniu, że jest to wartość o 30% wyższa od wartości z wariantu podstawowego. Przy założeniu, że odsetek pacjentów z przeciwwskazaniami to [REDACTED] wydatki inkrementalne są niższe o ok. [REDACTED].

Kolejnym istotnym dla wyników parametrem jest ocena zastępowania GA przez NAT. Zmiana zakładanego poziomu zastępowania o 10 punktów procentowych w dół implikuje [REDACTED] wyznaczonych w wariancie podstawowym wyników inkrementalnych [REDACTED] w pierwszym roku analizy, [REDACTED] w drugim roku i ok. [REDACTED] w trzecim roku analizy, natomiast w przypadku zastępowania zakładanego poziomu o 10 punktów procentowych w górę, otrzymujemy [REDACTED] wyznaczonych w wariancie podstawowym wyników inkrementalnych o [REDACTED] w pierwszym, [REDACTED] w drugim oraz [REDACTED] w trzecim roku analizy. Wpływ ma również skala rozpowszechnienia natalizumabu w populacji RES – przy założeniu, że poziom zastępowania obecnie stosowanych terapii jest w tej podgrupie zbliżony do zakładanego poziomu zastępowania w populacji SOT, wyznaczone wydatki inkrementalne są [REDACTED] każdego roku o ok. [REDACTED]. Pozostałe czynniki mają mniejsze znaczenie dla określanych wydatków inkrementalnych.

Wnioski

Wyniki analizy wskazują, że finansowanie natalizumabu w terapii pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w zakładanym kształcie (program lekowy, populacja docelowa ograniczona do szybko postępujących przypadków stwardnienia rozsianego) spowoduje [REDACTED]

[REDACTED] Należy pamiętać, że podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania natalizumabu ze środków publicznych pozwoli na udostępnienie pacjentom ze stwardnieniem rozsianym, u których skuteczna terapia jest szczególnie potrzebna tj. osobom z najbardziej aktywną postacią choroby. Efektywne leczenie pozwoli zwiększyć sprawność ruchową pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i powstrzymać lub spowolnić postęp choroby i umożliwi chorym czynne życie i pracę zawodową. Przez zmniejszenie postępu niepełnosprawności pacjenci będą mogli realizować szerszy zakres funkcji społecznych. Umożliwienie aktywności zawodowej osobom ze stwardnieniem rozsianym lub ich bliskim, którzy w przypadku postępu niepełnosprawności musieliby ograniczyć swoją aktywność na rzecz opieki nad chorymi, zmniejszy koszty społeczne choroby.

7. OGRANICZENIA

- Analiza przeprowadzona została w głównej mierze w oparciu o dane o zużyciu i wartości refundacji preparatów immunomodulujących stosowanych w terapii stwardnienia rozsianego w ramach terapeutycznych programów zdrowotnych w latach 2003-2012 (dane do kwietnia 2012 roku). Dane o epidemiologii stwardnienia rozsianego zostały wykorzystane bezpośrednio jedynie do oszacowania liczby pacjenolat w populacji RES. Pominięcie w obliczeniach parametrów chorobowości stwardnienia rozsianego w Polsce wskazuje, że prognozy zużycia leków w najbliższych latach mogą być zaniżone – potencjalnie liczba osób kwalifikujących się do terapii może być wyższa, niż liczba świadczeniobiorców faktycznie korzystających do tej pory z leczenia. Równocześnie, bazowanie na realnych kwotach refundacji i liczbie sprzedanych opakowań pozwala na przeprowadzenie prognoz uwzględniających istniejące obecnie i prawdopodobnie zachowane w najbliższym czasie ograniczenia w dostępie do terapii. Pomimo podejmowanych starań o usprawnienie i poprawę standardów leczenia stwardnienia rozsianego w Polsce trudno jest oczekiwać, że w ciągu najbliższych lat realizacja świadczeń zakresu terapii immunomodulujących zmieni się tak wyraźnie, by ograniczenia w dostępie do świadczeń zostały całkowicie usunięte i by kwestia włączenia pacjentów do terapii zależała wyłącznie od parametrów klinicznych pacjentów.
- Prognoza przyszłego zużycia interferonów beta przeprowadzona została przy uwzględnieniu odsetka osób przerywających terapię odpowiadającemu odsetkowi osób przerywających leczenie wyznaczonemu w oparciu o dane z badań uwzględnionych w analizie klinicznej [40]. Kryteria przerywania terapii interferonem beta w ramach programu lekowego/terapeutycznego mogą odbiegać od kryteriów właściwych dla badań klinicznych. Wydaje się, że możliwość włączenia innego leku w przypadku braku dostatecznej skuteczności w warunkach programu, powinna wiązać się z wyższym odsetkiem pacjentów, którzy przerywają leczenie terapią inicjującą, niż wskazują na to wyniki badań klinicznych o ściśle określonych schematach leczenia. Z drugiej strony – relatywnie małe zużycie preparatu stosowanego w drugiej linii leczenia stwardnienia rozsianego wskazuje, że odsetek kontynuacji dla terapii inicjującej jest wysoki.
- Prognoza przyszłego zużycia octanu glatirameru w scenariuszu istniejącym została przeprowadzona w oparciu o założenie proporcjonalnego zużycia octanu glatirameru i interferonów beta w kolejnych latach. Przyjęto, że względne zużycie tych leków opisywane będzie proporcją właściwą dla 2011 roku. Wyznaczenie kilkuletnich prognoz w oparciu o informacje o zużyciu z jednego tylko roku kalendarzowego obarczone jest znaczną niepewnością, jednak w kontekście dostępnych danych było to rozwiązanie najbardziej wiarygodne. Ze względu na fakt, że octan glatirameru jest stosowany jako terapia drugiej linii, wydłużenie czasu maksymalnego leczenia programem bez konieczności ponownej kwalifikacji z 3 do 5 lat, może wpłynąć na bardziej dynamiczny wzrost zużycia GA, niż zużycia IFNB, podczas gdy w analizie przyjęto, że dynamika

wzrostu zużycia będzie identyczna dla obu substancji. Z tego powodu, wyniki wyznaczone w analizie mogą być niedoszacowane.

Pomimo kompleksowej analizy możliwych przyczyn rozbieżności danych o sprzedaży octanu glatirameru w hurtowniach i wysokości refundacji przeznaczanej na finansowanie tej substancji przez NFZ nie udało się w sposób jednoznaczny określić czynników tej rozbieżności

- Określenie liczby pacjentów, u których występują przeciwwskazania dla terapii interferonami beta, oparto na założeniach. W podstawowym wariancie obliczeń przyjęto, że odsetek osób, u których występują i są zdiagnozowane przeciwwskazania dla terapii interferonem wynosi ok. odsetka pacjentów z poważną depresją, głównym przeciwwskazaniem dla IFNB wśród pacjentów ze stwardnieniem rozsianym [1]. Na podstawie danych o zużyciu leków można stwierdzić, że nie u wszystkich pacjentów przeciwwskazania dla terapii interferonami są uwzględniane w sposób ścisły w przypadku decyzji o wyborze terapii i u części pacjentów przeciwwskazania nie są diagnozowane lub są pomijane przy wyborze leczenia.
- Prognoza liczby terapii w populacji RES przeprowadzona została przy założeniu maksymalnych wartości parametrów chorobowości dotyczących tej grupy, w związku z tym zużycie leków immunomodulujących przypadające na tę podgrupę może być zawyżone. Z drugiej strony, w analizie wykorzystane zostały charakterystyki kliniczne ogółu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Polsce (liczba rzutów), podczas gdy właściwe parametry dotyczyć powinny pacjentów z nowo rozpoznaną chorobą (brak danych dla tej podgrupy). Niepewność oszacowań wynikająca z błędów oszacowań dla tego parametru nie jest znana.
- Prognozowane zastępowanie aktualnie refundowanych terapii przez natalizumab zostało ustalone
 Poziom rozpowszechnienia określono w nawiązaniu z jednej strony – do wyższej skuteczności NAT a z drugiej – do ustalonej pozycji rynkowej GA, szerszych wskazań dla jego zastosowania i wyników sprzedażowych w wybranych państwach europejskich. Realny poziom zastępowania może być odmienny od zakładanego, jednocześnie wydaje się, że ze względu na istotnie szersze wskazania dla GA poziom ten nie powinien być – przynajmniej w zakładanym horyzoncie analizy – istotnie wyższy od zakładanego (ryzyko niedoszacowania wyników jest niewielkie).

W analizie pominięto wpływ ewentualnego zawężenia możliwości refundacji do pacjentów z negatywnym wynikiem testu na obecność przeciwciał wirusa JVC. Przeciwciała te są jednym z głównych czynników zwiększających ryzyko wystąpienia PML i ich oznaczenie w teście może być

traktowane jako względne przeciwwskazanie dla terapii natalizumabem. [REDACTED]

- Analizę w wariancie podstawowym przeprowadzono przy założeniu, że ceny urzędowe preparatów stosowanych w programach lekowych pozostaną na poziomie aktualnym w lipcu 2012 roku. W rzeczywistości realne ceny leków zostaną mogą się zmieniać w czasie. Nie jest ponadto znana treść ewentualnych umów podziału ryzyka, trudno jest zatem ocenić, jaka będzie rzeczywista wartość refundacji dla poszczególnych preparatów.

[REDACTED] Wykorzystane dane o wysokości refundacji dla interferonów umożliwiły podział całkowitej kwoty refundacji na poszczególne rodzaj opakowań jedynie dla roku 2011. Dla pozostałych lat w obliczeniach wykorzystane zostały dane sprzedażowe raportowane przez hurtownie w kategorii sprzedaż szpitalna. Wyznaczona na podstawie tych danych prawdopodobna wartość refundacji odpowiadała rzeczywistym kwotom sprawozdawanym przez NFZ, [REDACTED]

- W analizie przyjęto, że NAT będzie proporcjonalnie zastępować poszczególne preparaty z grupy interferonów beta. Rzeczywista dynamika może być jednak odmienna od zakładanej.
- W analizie przyjęto, że wprowadzenie natalizumabu nie zwiększy – za wyjątkiem osób leczonych w ramach programu / programów dłużej niż 5 lat ogólnej liczby terapii realizowanych w populacji SOT. W rzeczywistości prawdopodobieństwo przerywania terapii określone dla NAT jest niższe niż dla GA, co może wskazywać, że leczenie realizowane będzie u większej liczby pacjentów. Ze względu na tylko częściowe zastępowanie GA przez NAT, relatywnie krótki czas prognozy i stosunkowo niewielką różnicę w odsetku pacjentów przerywających leczenie w warunkach badań klinicznych (8,38% rocznie dla GA i 6,26% rocznie dla NAT) element ten wydaje się być pomijalny (potencjalne niewielkie niedoszacowanie wyników).
- W analizie przyjęto, że umożliwienie pacjentom, którzy zostali zakwalifikowani do leczenia natalizumabem terapii w ramach programów leczenia stwardnienia rozsianego dłuższej niż 5 lat bez konieczności ponownej kwalifikacji, nie wpłynie na liczbę osób włączanych do programu leczenia stwardnienia rozsianego w kolejnych latach. W rzeczywistości, pacjenci, którzy realizować będą terapię immunomodulującą dłużej niż 5 lat potencjalnie pomniejszą podgrupę pacjentów nowo zakwalifikowanych do leczenia. Założenie to może prowadzić do nieznacznego przeszacowania wyników. Podobny wpływ na wyniki może mieć ponadto konserwatywne założenie stałej liczebności podgrupy SOT (w obrębie 5-letniej terapii) w scenariuszu istniejącym i nowym. W rzeczywistości, umożliwienie części pacjentom (grupa RES) rozpoczęcia leczenia od terapii natalizumabem zmniejszy podgrupę osób z suboptymalną odpowiedzią na leczenie.

- Każda analiza wpływu na budżet ma charakter prognozy, a zatem w sposób przybliżony określa wielkość przyszłych wydatków. Opracowywana jest przy założeniu określonej sytuacji prawnej i rynkowej, której zmiana (pojawienie się nowych schematów leczenia, zmiana zasad finansowania świadczeń medycznych, zmiana dostępności do świadczeń, wzrost liczby wyspecjalizowanych ośrodków itd.) może przyczynić się do zmiany przewidywanych wydatków płatnika. Im dłuższy horyzont czasowy analizy, tym trudniej z odpowiednią precyzją przewidzieć ewentualne zmiany, a tym samym tym większe jest ryzyko błędu systematycznego.

8. DYSKUSJA

Populację określoną we wskazaniu rejestracyjnym dla natalizumabu stanowią dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego z wysoką aktywnością choroby. Populację docelową w niniejszej analizie ograniczono do pacjentów, u których wysoka aktywność choroby dookreślona została ze względu na liczbę rzutów i zmian w rezonansie zgodnie z projektem programu lekowego otrzymanym od Zamawiającego (zakres programu opisany w rozdziale 1.5).

Prognoza potencjalnej skali zapotrzebowania na terapię w przypadku uwzględnienia w analizie wszystkich pacjentów, którzy mają wskazanie do leczenia określone zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi jest znacznie utrudniona. Hipotetyczna skala potrzeb związanych z terapią stwardnienia rozsianego jest znacznie większa, niż wynika to z danych o obecnie realizowanych świadczeniach, pacjentach w programie lub pacjentach oczekujących na leczenie. Wskazanie do terapii interferonami beta lub octanem glatirameru obejmuje pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, co oznacza, że dotyczy ono nawet kilkudziesięciu tysięcy osób w Polsce [38]. W przypadku zastosowania u nich terapii aktualnie refundowanej terapii immunomodulującej i braku dostatecznej odpowiedzi na leczenie, pacjenci ci stanowią będą populacją dla leczenia natalizumabem. Ze względu na ograniczony zakres refundacji interferonów beta i octanu glatirameru, realną możliwość terapii w programach leczenia immunomodulującego ma jednak tylko relatywnie niewielka część pacjentów z grupy chorych z RRSM. Wariant objęcia leczeniem wszystkich przypadków, które z racji wskazania mogłyby być leczone interferonami beta lub octanem glatirameru, a w kolejnych latach – natalizumabem, jest więc wariantem czysto hipotetycznym. Realizacja takiego scenariusza wymagałaby bowiem całkowitej modyfikacji kryteriów i wysokości kontraktów dla programu/programów leczenia stwardnienia rozsianego i oznaczałaby konieczność finansowania przez NFZ terapii generującej wydatki wielokrotnie wyższe od obecnych wydatków na leczenie tej grupy pacjentów.

W niniejszej analizie prognozę przyszłego zużycia interferonów beta oparto w głównej mierze na wynikach dotyczących zużycia leków w ubiegłych latach (wysokość refundacji NFZ i dane sprzedażowe). W związku ze znaczną dynamiką zakresu programów leczenia stwardnienia rozsianego w zakresie czasu leczenia, analizę surowych danych o zużyciu interferonów uzupełniono określeniem struktury tego zużycia ze względu na czas terapii w programie. Wyróżnienie w całkowitym zużyciu interferonów beta części odpowiadających kolejnym okresom realizacji leczenia (pierwszy, drugi, trzeci, czwarty i piąty rok terapii) wymagało przyjęcia pewnych założeń dotyczących prawdopodobieństwa kontynuacji leczenia interferonami w kolejnych latach. Wykorzystany w obliczeniach odsetek pacjentów przerywających terapię ustalono w oparciu o wyniki badań uwzględnionych w analizie klinicznej i analizie ekonomicznej [35, 40]. Należy zwrócić uwagę, że odsetek ten może nie odpowiadać praktyce realizacji programu leczenia stwardnienia rozsianego w warunkach polskich. Kryteria dla przerywania terapii realizowanej w ramach programu

terapeutycznego/lekowego nie są identyczne z kryteriami, jakie regulowały realizację badań klinicznych. W związku z powyższym, struktura populacji z rozróżnieniem na czas trwania leczenia obarczona jest istotną niepewnością. Ponieważ struktura zużycia ma istotny wpływ na prognozę przyszłego zużycia interferonów beta, niepewność z nią związana wpływa na niepewność całej analizy. Jednocześnie, w kontekście zmian w zasadach realizacji leczenia stwardnienia rozsianego i wynikającym z nich brakiem wiarygodności prognoz opartych wyłącznie na surowych danych o zużyciu leków, obliczenia przeprowadzone z uwzględnieniem prób podziału zużycia na poszczególne lata terapii, nawet pomimo istotnych ograniczeń tego grupowania, wydają się najbardziej odpowiednim sposobem modelowania przyszłej konsumpcji leków.

Równocześnie należy zwrócić uwagę, że przeprowadzone w ramach obliczeń modelowanie przepływu pacjentów pomiędzy kolejnymi latami terapii pomija element rozszerzenia zakresu refundacji interferonów ze względu na wiek pacjentów [7]. Teoretycznie, w związku z usunięciem z kryteriów włączenia do programu leczenia stwardnienia rozsianego punktacji związanej z wiekiem chorego, możliwe jest kwalifikowanie do leczenia większej liczby chorych niż realizowane to było w latach ubiegłych. Z drugiej strony dynamika włączania pacjentów do terapii w latach ubiegłych – w szczególności w okresie wydłużenia czasu trwania leczenia w programie bez konieczności ponownej kwalifikacji w roku 2009, wskazuje na to, że liczba osób inicjujących leczenie na początku okresu wprowadzania zmian może być nawet niższa niż w poprzednich okresach. Świadczenia zakontraktowane w związku z terapią mogą być wykorzystywane – w większej części – raczej przez osoby, którym umożliwiono, dzięki zmianie zapisów programu, kontynuację leczenia.

Jednym z najpoważniejszych ograniczeń niniejszego opracowania są z pewnością wątpliwości związane z prognozą zużycia octanu glatirameru, który w populacji osób leczonych suboptymalnie jest głównym komparatorem dla natalizumabu. Dostępne dane o zużyciu octanu glatirameru wskazują na znaczną rozbieżność pomiędzy raportowanymi przez hurtownie wynikami sprzedażowymi a wysokością refundacji sprawozdawaną przez NFZ w roku 2011 [redacted]. Interpretację i ocenę zakresu tej rozbieżności utrudnia fakt, że dane o wysokości refundacji dla octanu glatirameru – inaczej niż w przypadku interferonów beta – dostępne były wyłącznie dla roku 2011 i początku roku 2012.

Rozważano dwie główne przyczyny dla braku tej spójności [redacted]

[redacted]

programu leczenia stwardnienia rozsianego pozwalająca pacjentom na terapię o 2 lata dłuższą niż w poprzednich latach wydaje się – zwłaszcza w przypadku uzupełnienia zakresu dostępnych opcji terapeutycznych o natalizumab a potencjalnie również – fingolimod – wyczerpywać możliwości płatnika publicznego w zakresie upowszechniania dostępu do terapii stwardnienia rozsianego. Sama zmiana długości leczenia w programie wiązać się będzie z wzrostem wydatków płatnika na poziomie ok. 50% w roku 2012, co usytuuje leczenie stwardnienia rozsianego w grupie najbardziej kosztownych programów lekowych realizowanych przez NFZ.

W opracowaniu przyjęto, że zakres i poziom finansowania obecnie dostępnych technologii medycznych pozostanie niezmienny w analizowanym okresie. W rzeczywistości – dynamicznie zmieniające się warunki refundacji poszczególnych substancji mogą implikować w najbliższym okresie konieczność zmiany tych założeń. Istotny wzrost wartości refundacji dla wybranych preparatów pomiędzy wyceną z obwieszczenia z 28 czerwca i regulacjami obowiązującymi w pierwszej połowie roku [4–8] sugeruje, że realna wysokość refundacji dla tych preparatów jest prawdopodobnie regulowana ustaleniami umów podziału ryzyka. Wpływ umów podziału ryzyka na wydatki wyznaczone w analizie nie jest możliwy do przewidzenia, a korekta wyników przedstawionych w opracowaniu z uwzględnieniem danych o potencjalnie odmiennej wycenie świadczeń może być dokonana wyłącznie przez podmioty decyzyjne, które posiadają właściwe i niepublikowane informacje.

Osobnego komentarza wymaga ponadto kwestia określenia sposobu wydatkowania ewentualnych środków przeznaczonych na refundację natalizumabu. Wyznaczone w analizie wydatki NFZ związane z refundacją analizowanego leku obliczone zostały przy założeniu, że potencjalne [REDAKTOWANE] środków na terapię stwardnienia rozsianego, dedykowane możliwości zastosowania natalizumabu, będzie faktycznie przeznaczone na wprowadzenie analizowanej interwencji do leczenia pacjentów. Założenie to związane jest z faktem, że refundacja natalizumabu – zgodnie z rozważanym problemem decyzyjnym – realizowana miałaby być w oparciu o odrębny program lekowy. W przypadku kontraktowania łącznej wartości świadczeń dla wszystkich terapii immunomodulujących, założenie to może nie być poprawne. Dofinansowanie terapii immunomodulujących [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] może wiązać się z rozdysponowaniem dodatkowych środków w sposób odmienny od prognozowanego w opracowaniu, a odpowiadający bieżącym potrzebom pacjentów oczekujących na terapię w poszczególnych ośrodkach. Możliwa jest zatem sytuacja, w której [REDAKTOWANE] środki dedykowane finansowaniu natalizumabu posłużą terapii pacjentów spoza populacji docelowej i zostaną wykorzystane na inne leki, a także, choć wydaje się to mniej prawdopodobne, że wprowadzenie nowej substancji do programu spowoduje takie przesunięcia w grupie pacjentów oczekujących na świadczenie, że struktura populacji leczonej w programie zmieni się w ten sposób, że pacjenci z populacji docelowej w pierwszej kolejności zakwalifikowani zostaną do terapii i wydatki na natalizumab wzrosną kosztem wydatków na inne leki.

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że decyzja o refundacji natalizumabu wiązać się będzie ze [REDAKTOWANE] wydatków płatnika publicznego. [REDAKTOWANE]

[REDAKCYJNE BLOKI]

[REDAKCYJNE BLOKI]

[REDAKCYJNE BLOKI]

[REDAKCYJNE BLOKI]

[REDAKCYJNE BLOKI]

[REDAKCYJNE BLOKI] Na minimalizację wpływu decyzji refundacyjnej na wydatki NFZ wpływa istotne zawężenie populacji docelowej dla natalizumabu. Ograniczenie możliwości uzyskania refundacji preparatu do grupy pacjentów z najbardziej aktywną postacią choroby, stanowi kompromis pomiędzy możliwościami płatnika publicznego i gotowością do zapewnienia dostępu do skutecznej terapii dla pacjentów, którym takie leczenie jest najbardziej potrzebne.

Analizując poszczególne źródła i poziomy niepewności wyników oraz szacując wpływ refundacji na budżet płatnika nie można jednocześnie zapomnieć o głównym wniosku, jaki wynika z niniejszego opracowania i z oceny decyzji o refundacji natalizumabu w ogólności. Zapewnienie pacjentom dostępu do terapii istotnie zwiększającej szanse uzyskania odpowiedzi na leczenie jest bardzo ważnym krokiem w celu poprawy jakości opieki nad pacjentami ze stwardnieniem rozsianym. W przypadku choroby, która istotnie ogranicza aktywność osób stosunkowo młodych i wiąże się z bardzo wysokimi kosztami społecznymi, każde działanie rozszerzające możliwości terapeutyczne jest szczególnie cenne. Skuteczna terapia stwardnienia rozsianego opóźnia progresję choroby, minimalizuje ryzyko rzutów i umożliwia pacjentom zachowanie sprawności, względnie wysokiej jakości życia czy możliwości pracy zawodowej. Podkreślić ponadto należy, że wskazania dla zastosowania natalizumabu dotyczą relatywnie wąskiej grupy chorych, a ocena ekonomicznych aspektów refundacji nie powinna w takim przypadku abstrahować od czynników etycznych, takich jak paradygmat równego dostępu do leczenia i od świadomości kształtowania cen leku w przypadku stosunkowo niewielkiej populacji docelowej.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Patten SB, Beck CA, Williams JVA, et al. Major Depression in Multiple Sclerosis A Population-Based Perspective. *Neurology*. 2003; 61(11):1524-1527.
2. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Natalizumab w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. HTA Consulting 2012.
3. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=&ma=20309> (29.6.2012).
4. Zarządzenie Nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4622> (21.5.2012).
5. Zarządzenie Nr 73/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 24 października 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4651> (23.5.2012).
6. Zarządzenie Nr 24/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 kwietnia 2012r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4902> (23.5.2012).
7. Zarządzenie Nr 10/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 lutego 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4795> (21.5.2012).
8. Zarządzenie Nr 28/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4912> (23.5.2012).
9. Uchwała Nr 5/2012/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 marca 2012 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2011 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=7&artnr=4848> (24.5.2012).
10. Komunikat DGL - wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii narastająco od początku roku do kwietnia 2011 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4518> (23.5.2012).
11. Komunikat DGL - wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii narastająco od początku roku do maja 2011 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4542> (23.5.2012).
12. Komunikat DGL - wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii narastająco od początku roku do czerwca 2011 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4572> (23.5.2012).
13. Komunikat DGL - wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii narastająco od początku roku do lipca 2011 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4620> (23.5.2012).
14. Komunikat DGL - wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii narastająco od początku roku do sierpnia 2011 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4676> (23.5.2012).
15. Komunikat DGL - wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii narastająco od początku roku do września 2011 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4720> (23.5.2012).

16. Komunikat DGL - wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii narastająco od początku roku do października 2011 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4756> (23.5.2012).
17. Komunikat DGL - wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii narastająco od początku roku do listopada 2011 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4793> (23.5.2012).
18. Komunikat DGL - wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii narastająco od początku roku do grudnia 2011 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4835> (23.5.2012).
19. Komunikat DGL - wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii za styczeń 2012. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4873> (23.5.2012).
20. Komunikat DGL - wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do lutego 2012 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4914> (23.5.2012).
21. Komunikat DGL - Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do marca 2012 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4977> (2.7.2012).
22. Charakterystyka produktu leczniczego natalizumab (Tysabri). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf (21.3.2012).
23. Projekt programu lekowego „Leczenie preparatem natalizumab (Tysabri) chorych ze stwardnieniem rozsianym”. Biogen Idec Poland.
24. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the „McDonald Criteria”. *Annals of neurology*. 2005; 58(6):840–846.
25. Roczne sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2007 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=11&artnr=3319> (26.10.2011).
26. Roczne sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2008 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=11&artnr=3777> (26.10.2011).
27. Roczne sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2009 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=11&artnr=4137> (26.10.2011).
28. Roczne sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2010 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=11&artnr=4501> (23.5.2012).
29. Komunikat DGL: wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do grudnia 2011 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4835&b=1> (21.3.2012).
30. Uchwała Nr 13/2007/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 kwietnia 2007 r. w sprawie przyjęcia rocznego sprawozdania z działalności NFZ za 2006 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=7&artnr=2533> (26.10.2011).
31. Uchwała Nr 7/2011/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 czerwca 2011 r. w sprawie przyjęcia rocznego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2010 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=7&artnr=4494&b=1&szukana=SPRAWOZDANIE+Z+DZIA%3ALNO%3A6CI+2010> (26.10.2011).
32. Zarządzenie Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4911&szukana=27%2Bdgl> (2.7.2012).
33. Zarządzenie Nr 42/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 lipca 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5009> (26.7.2012).
34. Wynik przetargu nieograniczonego na dostawę leku fingolimod. http://www.usk.umed.lodz.pl/zpdoc/173_2012_WYNIKI.pdf (29.5.2012).
35. ██████████ Analiza ekonomiczna. Natalizumab (Tysabri®) w terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. HTA Consulting 2012.

36. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <http://isap.sejm.gov.pl/Download?id=WDU20111220696&type=2>.
37. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf (17.11.2009).
38. Kulakowska A, Bartosik-Psujek H, Hożejowski R, et al. Selected aspects of the epidemiology of multiple sclerosis in Poland - a multicentre pilot study. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2010; 44(5):443–452.
39. Chorzy na SM walczą o poprawę dostępu do terapii. <http://www.wprost.pl/ar/246222/Chorzy-na-SM-walczą-o-poprawe-dostepu-do-terapii/> (19.6.2012).
40. ██████████ Analiza kliniczna. Natalizumab (Tysabri) w terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. HTA Consulting 2012.
41. Kobelt G, Kasteng F. *Access to innovative treatments in multiple sclerosis in Europe. A report prepared for the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA)*. 2009.
42. Pismo Podsekretarza Stanu Ministerstwa Zdrowia do Zastępcy Rzecznika Praw Obywatelskich w sprawie ograniczeń refundacji terapii immunomodulujących. Pismo znak MZ-PZ-P-051-3645-95/DŁ/07.
43. Stanowisko Śląskiego Oddziału Wojewódzkiego Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie kwalifikacji do programu leczenia stwardnienia rozsianego. Pismo znak WGL-II-075-18-1/2533/W/TP/11.
44. Odpowiedź podsekretarza stanu w Ministerstwie Zdrowia - z upoważnienia ministra - na interpelację nr 24345 w sprawie leczenia chorych na stwardnienie rozsiane. <http://orka2.sejm.gov.pl/IZ6.nsf/main/77AE6F3F> (24.5.2012).
45. Informator o umowach - Narodowy Fundusz Zdrowia. <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483> (21.5.2012).
46. Zarządzenie Nr 16/2009/IJGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 marca 2009 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=3665> (29.5.2012).
47. Zarządzenie 102/2007/DŚOZ/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23 listopada 2007 r. zmieniające zarządzenie w sprawie przyjęcia „Szczegółowych materiałów informacyjnych o przedmiocie postępowania w sprawie zawarcia umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej oraz o realizacji i finansowaniu umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: leczenie szpitalne”. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=2982> (29.5.2012).
48. Komunikat - stanowisko Ministerstwa Zdrowia w sprawie kontynuacji leczenia stwardnienia rozsianego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego po zakończeniu maksymalnego okresu terapii. <http://www.nfz-krakow.pl/index.php?com=komunikaty&id=1020> (24.5.2012).
49. PubMed. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (19.4.2012).
50. Główna Biblioteka Lekarska im. Stanisława Konopki. <http://www.gbl.waw.pl/> (19.4.2012).
51. ██████████ Analiza wpływu na budżet płatnika finansowania natalizumabu (Tysabri) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. HTA Consulting.
52. Potemkowski A. Stwardnienie rozsiane w świecie i w Polsce - ocena epidemiologiczna. *Aktualn Neurol*. 2009; 2(9):91–97.
53. Potemkowski A. Analiza epidemiologiczna ogniska stwardnienia rozsianego na terenie byłego województwa szczecińskiego. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2001; (55):331–341.
54. World Health Organization (WHO). <http://www.who.int/en/> (20.4.2012).
55. Multiple Sclerosis International Federation. <http://www.msif.org/pl/index.html> (20.4.2012).
56. Atlas MS. Multiple sclerosis resources in the world (2008). http://www.who.int/mental_health/neurology/Atlas_MS_WEB.pdf (20.4.2012).
57. TPZ „Leczenie stwardnienia rozsianego”. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej (wrzesień 2011). http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-85-2011-stwardnienie_rozsiane/OT-431_TPZ_leczenie_SM.pdf (21.3.2012).
58. Stwardnienie rozsiane w Polsce - stanowisko ekspertów. http://www.symfoniaserc.pl/symfoniaserc.php?temat=art/show&id=20100520_1500 (20.4.2012).
59. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*. 2006; 354(9):899–910.
60. GUS. Prognoza ludności na lata 2008-2035. http://www.stat.gov.pl/gus/5840_8708_PLK_HTML.htm (29.5.2012).
61. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2012 r. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q101&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=0&ma=019796> (22.5.2012).

62. Charakterystyka produktu leczniczego interferon beta-1a (Avonex).
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000102/WC500029425.pdf (21.3.2012).
63. Charakterystyka produktu leczniczego interferon beta-1b (Betaferon).
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000081/WC500053225.pdf (21.3.2012).
64. Charakterystyka produktu leczniczego interferon beta-1b (Extavia).
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000933/WC500034701.pdf (21.3.2012).
65. Charakterystyka produktu leczniczego Rebif (interferon beta-1a).
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000136/WC500048681.pdf (21.3.2012).
66. Eriksson M, Ben-Menachem E, Andersen O. Epileptic seizures, cranial neuralgias and paroxysmal symptoms in remitting and progressive multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2002; 8(6):495–499.
67. Olafsson E, Benedikz J, Hauser WA. Risk of epilepsy in patients with multiple sclerosis: a population-based study in Iceland. *Epilepsia*. 1999; 40(6):745–747.
68. Nicoletti A, Sofia V, Biondi R, et al. Epilepsy and multiple sclerosis in Sicily: a population-based study. *Epilepsia*. 2003; 44(11):1445–1448.
69. Engelsen BA, Grønning M. Epileptic seizures in patients with multiple sclerosis. Is the prognosis of epilepsy underestimated? *Seizure: the journal of the British Epilepsy Association*. 1997; 6(5):377–382.
70. Nyquist PA, Cascino GD, McClelland RL, et al. Incidence of seizures in patients with multiple sclerosis: a population-based study. *Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic*. 2002; 77(9):910–912.
71. Siegert R, Abernethy D. Depression in multiple sclerosis: a review. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2005; 76(4):469–475.
72. Läkemedel | TLV. <http://www.tlv.se/beslut/sok/lakemedel/> (8.6.2012).
73. Fiche de la présentation - Copaxone.
<http://medicprix.sante.gouv.fr/medicprix/detailPresentation.do?idPresentation=49073¶meter=afficherPre sDetail> (8.6.2012).
74. Consultazione Farmaci.
http://farmaco.agenziafarmaco.it/index.php?SEARCH=yes&S_DESCR_SPECIALITA=copaxone&S_SOSTA_NZA=&S_DITTA=&SSN=&DSNOTA_AIFA=&GRUPPO_RICETTA= (8.6.2012).
75. Medicijnkosten. <http://www.medicijnkosten.nl/default.asp?size=K> (8.6.2012).
76. The Drug Information System of the Health Care Insurance Board in The Netherlands- GIPdatabank.
<http://www.gipdatabank.nl/index.asp?scherme=homepage&infoType=a> (30.5.2012).

10. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1.	Przeciwwskazania do stosowania interferonów beta zgodnie z programem lekowym.....	11
Tabela 2.	Punktowy system kwalifikacji do leczenia interferonem beta	11
Tabela 3.	Wartość i zużycie świadczeń – terapie immunomodulujące finansowane przez NFZ – stan aktualny	12
Tabela 4.	Źródła danych uwzględnionych w analizie	19
Tabela 5.	Populacja, w której mógłby być stosowany natalizumab zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym.....	24
Tabela 6.	Populacja docelowa – pacjentolata – wartości maksymalne (rozpowszechnienie 100%).....	26
Tabela 7.	Populacja docelowa – pacjenci – wartości maksymalne (rozpowszechnienie 100%)	26
Tabela 8.	Rozpowszechnienie w populacji docelowej(pacjenci leczeni w scenariuszu istniejącym).....	28
Tabela 9.	Cena natalizumabu	29
Tabela 10.	Limity finansowania leków immunomodulujących w lipcu 2012 roku	30
Tabela 11.	Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego	30
Tabela 12.	Obliczenia – średni koszt diagnostyki	31
Tabela 13.	Średni koszt diagnostyki w programie leczenia SM – roczny koszt na pacjenta	31
Tabela 14.	Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego	31
Tabela 15.	Koszty terapii SM – średnia wartość na rok (koszty niezwiązane z programem)	32
Tabela 16.	Zużycie terapii immunomodulujących w programach leczenia SM – pacjentolata – scenariusz istniejący	34
Tabela 17.	Koszty terapii pacjentów w programie leczenia SM – scenariusz istniejący – wydatki NFZ.....	35
Tabela 18.	Koszty terapii pacjentów w programie leczenia SM – scenariusz istniejący – wydatki NFZ i pacjentów.....	35
Tabela 19.	Populacja pacjentów stosujących natalizumab – nowy scenariusz.....	35
Tabela 20.	Zużycie terapii immunomodulujących w programach leczenia SM – pacjentolata – scenariusz nowy	36
Tabela 21.	Koszty terapii pacjentów w programie leczenia SM – ██████████ – wydatki z perspektywy NFZ.....	37
Tabela 22.	Koszty terapii pacjentów w programie leczenia SM – ██████████ – wydatki z perspektywy NFZ i pacjentów	37
Tabela 23.	Koszty inkrementalne terapii pacjentów w programie leczenia SM – ██████████ – perspektywa NFZ.....	38
Tabela 24.	Koszty inkrementalne terapii pacjentów w programie leczenia SM ██████████ – perspektywa NFZ + pacjenci.....	38
Tabela 25.	Koszty terapii pacjentów w programie leczenia SM ██████████ wydatki z perspektywy NFZ.....	39
Tabela 26.	Koszty terapii pacjentów w programie leczenia SM – ██████████ – wydatki z perspektywy NFZ i pacjentów	39
Tabela 27.	Koszty inkrementalne terapii pacjentów w programie leczenia SM ██████████ – perspektywa NFZ.....	40
Tabela 28.	Koszty inkrementalne terapii pacjentów w programie leczenia SM – ██████████ – perspektywa NFZ + pacjenci.....	40
Tabela 29.	Opis wariantów analizy wrażliwości	42
Tabela 30.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości [mln zł]	43
Tabela 31.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji polegającej na finansowaniu natalizumabu ze środków publicznych.....	46
Tabela 32.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet	65

Tabela 33. Zużycie substancji czynnych w programach leczenia SM wg NFZ w latach 2008–2011: wartościowo	67
Tabela 34. Zużycie substancji czynnych w programach leczenia SM wg NFZ w latach 2011: ilościowo	68
Tabela 35. Dane sprzedażowe interferonów beta i octanu glatirameru: opakowania	69
Tabela 36. Wartość świadczeń refundowanych – w oparciu o wyniki sprzedażowe	70
Tabela 37. Liczba pacjentolat – z podziałem na kolejne lata w programie	73
Tabela 38. Prognoza zużycia octanu glatirameru - pacjentolata	74
Tabela 39. Zużycie octanu glatirameru w scenariuszu istniejącym – pacjentolata – populacja z przeciwwskazaniami do IFNB	75
Tabela 40. Zużycie octanu glatirameru w scenariuszu istniejącym – pacjentolata – populacja SOT	75
Tabela 41. Strategie przeszukiwania baz informacji medycznej –epidemiologia stwardnienia rozsianego	76
Tabela 42. Współczynniki chorobowości na stwardnienie rozsiane w Polsce ([52])	77
Tabela 43. Zapadalność na stwardnienie rozsiane w Polsce ([51, 52])	78
Tabela 44. Współczynnik zapadalności przyjęty w analizie	79
Tabela 45. Średni wiek pacjentów z SM w momencie diagnozy	80
Tabela 46. Odsetki pacjentów z rzutowo–remisyjną postacią stwardnienia rozsianego wśród nowych zachorowań [51]	81
Tabela 47. Odsetek pacjentów z RRSM przyjęty w analizie	81
Tabela 48. Odsetki pacjentów z ciężką, szybko rozwijającą się RRSM	81
Tabela 49. Liczba rzutów w ciągu roku poprzedzającego badanie wśród pacjentów z publikacji Kułakowska 2010	82
Tabela 50. Odsetek pacjentów z ciężką, szybko rozwijającą się RRSM przyjęty w analizie	82
Tabela 51. Kalkulacja liczebności populacji docelowej – grupa RES – inicjacja leczenia NAT	82
Tabela 52. Pacjentolata – populacja SOT	84
Tabela 53. Populacja docelowa – pacjentolata – wartości maksymalne (rozpowszechnienie 100%)	85
Tabela 54. Populacja docelowa – pacjenci – wartości maksymalne (rozpowszechnienie 100%)	85
Tabela 55. Pierwotne przeciwwskazania dla interferonów beta	88
Tabela 56. Liczba osób oczekujących i czas oczekiwania na świadczenie terapii stwardnienia rozsianego	90
Tabela 57. Cena preparatu Copaxone – wybrane państwa europejskie	91
Tabela 58. Parametry analizy	92

Spis rysunków

Rysunek 1. Zakres refundacji – natalizumab i octan glatirameru – schemat	18
--	----

11. ZGODNOŚĆ OPRACOWANIA Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI DLA ANALIZY WPLYWU NA BUDŻET

Tabela 32.
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
§ 2.		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Rozdz. 1.7	str. 17
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:		
1. oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
a. obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	Rozdz. 2.3	Tabela 5
b. Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdział 12.3.2	Tabela 54
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz. 2.6	str. 27
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. 3.2,	Tabela 19
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. 1.3	Tabela 17
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. 3.1	Tabela 17
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 Rozdz. 3.5	Tabela 21 Tabela 25
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3.4 Rozdz. 3.6	Tabela 23 Tabela 27
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. 4	Tabela 30
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 12.7	Tabela 58

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Założenia dotyczące populacji w rozdziałach 2.3; 12.3.2; 2.6); założenia dotyczące rozpowszechnienia – rozdział 2.6; założenia odnośnie kwalifikacji do nowej grupy limitowej 1.6	-
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Dokument załączono	
§ 6.2		
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz.2.2	str. 21
§ 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. 2.3 Rozdz. 2.4	str. 22-26
§ 6.4		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. 3.3 Rozdz. 3.4 Tabela 21 Tabela 23
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. 3.5 Rozdz. 3.6 Tabela 25 Tabela 27
§ 6.5		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Rozdz. 1.6	str. 15
§ 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:		
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji,	Rozdz. 9	str. 59
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 9	str. 59

12. ANEKS

12.1. Historyczne zużycie leków

12.1.1. Źródła danych

Przy szacowaniu zużycia substancji w programach dedykowanych terapii stwardnienia rozsianego korzystano z następujących źródeł danych:

- komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami NFZ [10–20], sprawozdania NFZ [25–28],
- dane sprzedażowe dla interferonów beta i octanu glatirameru.

Komunikaty Departamentu Gospodarki lekami NFZ i sprawozdania NFZ

Od lipca 2011 roku na stronach NFZ zamieszczane są co miesiąc komunikaty dotyczące wartości refundacji poszczególnych substancji czynnych stosowanych w programach terapeutycznych i w chemioterapii. W analizie wykorzystano przede wszystkim dane z komunikatu (marzec 2012), w którym raportowana była refundacja substancji w okresie od stycznia do końca grudnia 2011 roku [18]. Na podstawie tego raportu oszacowano, jakie było zużycie poszczególnych substancji czynnych stosowanych w programie w roku 2011 (interferony beta, octan glatirameru).

W latach ubiegłych sprawozdawczość na poziomie dostępnym za rok 2011 nie była prowadzona i uzyskane dane o wysokości refundacji za substancje stosowane w programach dotyczą tylko całkowitej rocznej kwoty refundacji za interferon beta 1a (za lata 2008, 2009 i 2010) oraz całkowitej rocznej kwoty refundacji interferonu beta 1b (za lata 2008 i 2009). Wartość refundacji raportowaną przez NFZ i skojarzoną z nią liczbą świadczeń (jednostek wydanej substancji czynnej) przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 33, Tabela 34).

Tabela 33.
Zużycie substancji czynnych w programach leczenia SM wg NFZ w latach 2008–2011: wartościowo

Substancja	Sprzedaż w tys. zł			
	2008	2009	2010	2011
Interferon beta 1 a	21 765	34 544	-	41 929
Dawka a 22 mcg	-	-	-	144
W tym				
Dawka a 44 mcg	-	-	-	19 423
Dawka a 30 mcg	-	-	-	22 361
Interferon beta 1 b	41 233	58 058	66 712	74 913
Octan glatirameru	-	-	-	10 110

Tabela 34.
Zużycie substancji czynnych w programach leczenia SM wg NFZ w latach 2011: ilościowo

Substancja	Sprzedaż w jednostkach naturalnych	
	2011	
Interferon beta 1a	Dawka a 22 mcg [mg]	25
	Dawka a 44 mcg [mg]	3419
	Dawka a 30 mcg [mg]	894
Interferon beta 1 b [mg]		108079
Octan glatirameru [mg]		1 983 895

Dane sprzedażowe interferonów beta i octanu glatirameru

Dane sprzedażowe uzyskane od Zamawiającego obejmują szereg zestawień zużycia interferonów beta, octanu glatirameru, natalizumabu i fingolimodu w latach 2003-2011 i w pierwszych 4 miesiącach 2012 roku. Dane dla lat 2007-2012 dostępne są w postaci wyników miesięcznych, a dla okresu 2003-2006 – w postaci wyników zagregowanych dla poszczególnych lat kalendarzowych. Wyniki sprzedażowe dla okresu 2004-2012 przedstawione zostały z podziałem na sprzedaż leku do szpitali i aptek pozaszpitalnych. Dodatkowo, zużycie w okresie 2003-2008 zostało podzielone również ze względu na poszczególne opakowania, jednak bez uwzględnienia rozróżnienia na apteki ogólnodostępne/szpitale. Podstawowe zestawienie danych sprzedażowych zamieszczone zostało w tabeli poniżej (Tabela 35).

Tabela 35.
Dane sprzedażowe interferonów beta i octanu glatirameru: opakowania

Preparat	Sprzedaż w opakowaniach							
	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Interferon beta 1a	■	■	■	■	■	■	■	■
AVONEX	■	■	■	■	■	■	■	■
Szpitale	■	■	■	■	■	■	■	■
Apteki ogólnodostępne	■	■	■	■	■	■	■	■
REBIF	■	■	■	■	■	■	■	■
Szpitale	■	■	■	■	■	■	■	■
Apteki ogólnodostępne	■	■	■	■	■	■	■	■
Interferon beta 1b	■	■	■	■	■	■	■	■
BETAFERON	■	■	■	■	■	■	■	■
Szpitale	■	■	■	■	■	■	■	■
Apteki ogólnodostępne	■	■	■	■	■	■	■	■
EXTAVIA	■	■	■	■	■	■	■	■
Szpitale	■	■	■	■	■	■	■	■
Apteki ogólnodostępne	■	■	■	■	■	■	■	■
Octan glatirameru	■	■	■	■	■	■	■	■
COPAXONE	■	■	■	■	■	■	■	■
Szpitale	■	■	■	■	■	■	■	■
Apteki ogólnodostępne	■	■	■	■	■	■	■	■
Natalizumab	■	■	■	■	■	■	■	■
TYSABRI	■	■	■	■	■	■	■	■
Szpitale	■	■	■	■	■	■	■	■
Apteki ogólnodostępne	■	■	■	■	■	■	■	■
Fingolimod	■	■	■	■	■	■	■	■
GILENYA	■	■	■	■	■	■	■	■
Szpitale	■	■	■	■	■	■	■	■
Apteki ogólnodostępne	■	■	■	■	■	■	■	■

12.1.2. Analiza danych

W związku z zakresem analizy – ocena kosztów terapii w ramach programów leczenia stwardnienia rozsianego w opracowaniu konieczne było wyróżnienie w sprzedaży części leków, których zużycie generowane jest przez pacjentów leczonych w ramach programów terapeutycznych/lekowych.

W pierwszym kroku obliczeń porównano ze sobą koszty preparatów zagregowanych w kategorii sprzedaży do szpitali z dostępnymi danymi o wysokości refundacji raportowanymi przez NFZ (wybrane koszty za lata 2008-2011). Podział zużycia przypisanemu do sprzedaży *szpitalnej* pomiędzy

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W danych tych nie można wyróżnić części zużycia przypadającej na leczenie w ramach programu lekowego w okresach innych niż rok 2011). W związku z powyższym, w prognozę zużycia octanu glatirameru w scenariuszu istniejącym przeprowadzono kilkoma niezależnymi ścieżkami (rozdział 12.2.2).

12.2. Prognoza zużycia leków – scenariusz istniejący

12.2.1. Prognoza zużycia interferonów

Standardy leczenia stwardnienia rozsianego w ramach terapii refundowanej przez płatnika publicznego zmieniały się wielokrotnie w okresie, dla którego dostępne są dane o zużyciu poszczególnych preparatów. Najważniejsze zmiany obejmowały przedłużenie możliwego czasu leczenia w programie bez konieczności kolejnej kwalifikacji z 2 do 3 lat od roku 2009 i z 3 do 5 lat od roku 2012 [7] oraz wycofanie z programu octanu glatirameru (w roku 2008) i ponowne włączenie go do refundacji z ograniczeniem jego stosowania jako terapii drugiej linii lub u osób z przeciwwskazaniami do IFNB (w roku 2009) [46, 47].

W przypadku refundacji interferonów kluczowe znaczenie mają przede wszystkim zmiany dotyczące wydłużenia czasu leczenia w programie lekowym. Reguły ponownej kwalifikacji pacjentów do leczenia w ramach programu nie są określone w sposób dostatecznie jasny [43, 44, 48], ponadto powtórna kwalifikacja pacjentów jest ograniczana kryteriami włączenia, w których pacjenci z dłuższym czasem choroby i bardziej zaawansowanym wiekiem (kryterium zlikwidowane w roku 2012 [7]) mają mniej punktów, niż pacjenci, którzy po raz pierwszy starają się o kwalifikację do terapii. Czynniki te sprawiają, że liczba pacjentów obejmowanych leczeniem jest ściśle zależna od czasu trwania podstawowej terapii, jaki określony został przez płatnika publicznego. W analizie czynnik przedłużania

czasu leczenia w ramach standardowego okresu realizacji świadczeń refundowanych uwzględniony został przez modelowanie liczby pacjentolat, które przypadają na kolejne lata leczenia w ramach programu. W obliczeniach przyjęto upraszczająco, że pierwszym rokiem, w którym refundowana była w Polsce terapia interferonami beta był rok 2003 (pierwszy rok, dla którego dostępne są dane sprzedażowe) i że pacjenci w tym roku włączani byli proporcjonalnie przez cały rok kalendarzowy a także, że od tego roku obowiązywał 2-letni cykl leczenia interferonami bez konieczności kolejnej kwalifikacji. W rzeczywistości refundacja interferonów do roku 2004 dostępna była głównie na podstawie decyzji wydawanych indywidualnie i nie była regulowana oddzielnym zapisem legislacyjnym.

Liczba pacjentolat refundowanych przez NFZ wyznaczona została na podstawie liczby opakowań poszczególnych preparatów interferonów beta sprzedanych do szpitali w latach 2003-2010 i liczby opakowań zrefundowanych przez NFZ w roku 2012. Dla każdego z leków przyjęto, że jego zużycie jest ściśle zgodne z dawkowaniem opisanym we właściwej charakterystyce produktu leczniczego (zgodnie z analizą problemu decyzyjnego [2]), nie uwzględniono więc możliwych indywidualnych modyfikacji dawkowania.

Liczba pacjentolat, modelowana była z uwzględnieniem prawdopodobieństw przerywania przez pacjentów terapii wyznaczonego w oparciu o wyniki badań klinicznych [35]. Liczba pacjentolat przypadających na k+1 rok leczenia w programie wyznaczona została jako iloczyn pacjentolat przypadających na k-ty rok leczenia w programie w roku poprzedzającym i odsetka osób, u których terapia jest przerywana. Zużycie przypadające na pierwszy rok leczenia – w okresie, dla którego dostępne były dane sprzedażowe – wyznaczano jako różnicę zużycia całkowitego w danym roku i zużycia generowanego przez pacjentów leczonych w programie dłużej niż rok, z wyjątkiem pierwszego roku uwzględnionego w analizie (2003), dla którego przyjęto, że całe zużycie dotyczy osób leczonych krócej niż rok.

Dla lat 2012-2015 przeprowadzono liniową prognozę liczby pacjentolat w oparciu o liczby pacjentolat realizowanych w ramach pierwszego roku leczenia w programie w latach 2003-2011 wyznaczonych zgodnie z opisem powyżej, natomiast zużycie generowane przez pacjentów leczonych dłużej niż rok zostało wyznaczone analogicznie jak dla okresu 2004-2011, to jest w oparciu o dane z lat poprzednich i założony odsetek odpadania pacjentów z leczenia.

Tabela 37.
Liczba pacjentolat – z podziałem na kolejne lata w programie

Czas w programie	Obliczenia na podstawie danych sprzedażowych i NFZ										Prognoza		
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
1 rok	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2 rok	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3 rok	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4 rok	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
5 rok	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Razem	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

*prognoza liniowa na podstawie wyznaczonych wyników z lat ubiegłych

Zastosowana metodyka obliczeń umożliwiła uwzględnienie w analizie stopniowego wydłużania czasu leczenia w programie bez konieczności kolejnej kwalifikacji, na co nie pozwala analiza wyłącznie liczby pełnych świadczeń, bez ich stratyfikacji ze względu na czas trwania terapii. Wydaje się ponadto, że oszacowany podział zużycia pomiędzy pacjentów o różnym czasie leczenia dobrze wpisuje się w kontekst warunków realizacji świadczeń w Polsce w kolejnych latach. Wyraźnie wyższa liczba pacjentów zakwalifikowanych do leczenia interferonem w roku 2008 niż w latach ubiegłych może być wytłumaczona istotnym ograniczeniem programu leczenia octanem glatirameru w tym roku (dostęp tylko dla pacjentów kontynuujących leczenie rozpoczęte przed rokiem 2008), który do tego roku był równorzędną opcją stosowaną w terapii stwardnienia rozsianego zgodnie z zapisem odpowiednich programów. Szacowany na podstawie danych stały wzrost liczby świadczeniobiorców kwalifikowanych do terapii w kolejnych latach (przy prawdopodobnie względnie stałej zapadalności na stwardnienie rozsiane) wiąże się natomiast najprawdopodobniej z wzrostem świadomości społecznej w zakresie konieczności stosowania aktywnej terapii w analizowanej jednostce chorobowej i rosnącą gotowością płatnika do finansowania leczenia w tej grupie (monitorowanie kolejek do świadczeń). Kwalifikowanie do programu coraz większej liczby pacjentów może ponadto wynikać z możliwości włączania do programu osób, które już wcześniej były objęte terapią w programie i ponownie spełniły warunki dla uzyskania refundacji.

12.2.2. Prognoza zużycia octanu glatirameru

Wiarygodność danych dotyczących zużycia octanu glatirameru w ramach programu terapeutycznego – poza danymi za rok 2011 – jest ograniczona ze względu na brak dostatecznej liczby parametrów, do wyróżnienia zużycia związanego z eksportem równoległym leku (patrz rozdział 12.1.2).

W związku z tym, w głównym wariantcie prognozy, zużycie glatirameru oszacowano w oparciu o proporcję zużycia octanu glatirameru do zużycia interferonów beta (zużycie w ramach programu lekowego wyrażone w liczbie pacjentolat), jaka opisywała wzajemną relację tych terapii w roku 2011. Założono, że zależność ta będzie stała w kolejnych latach prognozy (2012-2015), a więc zużycie glatirameru będzie iloczynem proporcji z roku 2011 i prognozowanego zużycia interferonów na lata

2012-2015 (rozdział 12.2.1). Zastosowana metoda obliczeń pozwala na uwzględnienie zmiany w programie (wydłużenie czasu leczenia bez konieczności ponownej kwalifikacji), wzrost liczby osób leczonych uwzględniony jest bowiem w prognozie zużycia interferonów. Ponadto, ze względu na wskazania, w jakich stosowany jest w ramach programu octan glatirameru – terapia po niepowodzeniu interferonów lub w przypadku przeciwwskazań do interferonów – wydaje się, że odsetki pacjentów leczonych octanem glatirameru i interferonami beta powinny być względnie stałe w kolejnych latach (prawdopodobnie podobna część pacjentów nie odpowiada w kolejnych latach na interferony lub ma przeciwwskazania do ich stosowania). Jednocześnie, ze względu na fakt, że proporcja wyznaczona została w oparciu o dane z jednego tylko roku kalendarzowego, przeprowadzona w ten sposób prognoza traktowana powinna być ze szczególną ostrożnością.

W związku z ograniczeniami powyższych obliczeń przeprowadzone zostały niezależne kalkulacje przy zastosowaniu miesięcznych wyników refundacji raportowanych przez NFZ.

W przypadku prognoz opartych o dane NFZ w analizie wykorzystane zostały wyłącznie dane raportowane przez NFZ za okres od stycznia do marca 2012 roku (wynik dla stycznia 2012 roku zastąpiono średnią z wyniku w grudniu i lutym, ze względu na to, że wartość znacząco odstawała od pozostałych danych i istotnie zmieniała prognozę). Do danych dopasowany został trend logarytmiczny (przy założeniu refundacji od początku 2003 roku). Wyznaczone w ten sposób wartości zostały następnie przeskalowane, w celu uwzględnienia przedłużenia czasu leczenia w programie niewymagającego ponownej kwalifikacji. Prognoza za rok 2012 została przemnożona przez 4/3 (4 lata w programie w miejsce 3), natomiast prognozy za lata 2013-2015 zostały przeskalowane z wykorzystaniem współczynnika 5/3 (5 lat w programie w miejsce 3). Czynniki skalujące nie uwzględniają faktu odpadania pacjentów z terapii w kolejnych latach i pozwalają tylko w przybliżony sposób ocenić przyszłe zużycie leku.

Zestawienie wyników wszystkich opisanych prognoz na lata wyrażone w pacjentolatach przedstawione zostało w tabeli poniżej (Tabela 38).

Tabela 38.
Prognoza zużycia octanu glatirameru - pacjentolata

Wariant prognozy	2012	2013	2014	2015
Prognoza w oparciu o prognozę zużycia IFNB	■	■	■	■
Prognoza oparta o dane NFZ - przeskalowana	■	■	■	■

Dodatkowo w analizie przeprowadzono podział łącznej liczby pacjentolat przypadających na leczenie w programie w grupie osób z przeciwwskazaniami do leczenia IFNB i w grupie, w której terapia SOT nie była dostatecznie skuteczna. Liczba pacjentolat w grupie z przeciwwskazaniami do IFNB określona została przez odniesienie do liczby nowych terapii IFNB i przy założeniu określonego

odsetka utraty pacjentów z terapii, natomiast liczba pacjentolat w grupie SOT wyznaczona została jako różnica całkowitego zużycia i zużycia w grupie osób z przeciwwskazaniami.

W podstawowym wariantcie obliczeń przyjęto założenie, że odsetek osób, u których przeciwwskazania dla terapii IFNB są kryterium dla kwalifikacji do terapii GA wynosi [redacted]. Liczbę pacjentolat dla terapii dłuższej niż rok określono przy uwzględnieniu odsetka pacjentów kontynuujących leczenie zastosowanego do liczby pacjentolat w okresie poprzednim (Tabela 58).

Tabela 39.
Zużycie octanu glatirameru w scenariuszu istniejącym – pacjentolata – populacja z przeciwwskazaniami do IFNB

Czas w programie	2012	2013	2014	2015
1 rok	■	■	■	■
2 rok	■	■	■	■
3 rok	■	■	■	■
4 rok	■	■	■	■
5 rok		■	■	■
Razem	■	■	■	■

Podział pozostałej części zużycia (grupa SOT) pomiędzy kolejne lata terapii w programie przeprowadzony został proporcjonalnie do zużycia interferonu w poszczególnych kategoriach czasu leczenia w programie. Pacjenci po niepowodzeniu leczenia IFNB mogą otrzymywać GA dopiero od drugiego roku w programie.

Tabela 40.
Zużycie octanu glatirameru w scenariuszu istniejącym – pacjentolata – populacja SOT

Czas w programie	2012	2013	2014	2015
1 rok				
2 rok	■	■	■	■
3 rok	■	■	■	■
4 rok	■	■	■	■
5 rok		■	■	■
Razem	■	■	■	■

12.3. Populacja

12.3.1. Epidemiologia

Ocena skali chorobowości i zapadalności na stwardnienie rozsiane przeprowadzona została w oparciu o systematyczne przeszukanie baz informacji medycznej. Przeszukane zostały bazy MEDLINE (przez PubMed [49]) oraz baza Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL) [50]. W ramach analizy zaktualizowano strategię przeszukania dla opracowania analizy wpływu na budżet dla natalizumabu z 2009 roku [51]. Strategie przedstawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 41).

Tabela 41.
Strategie przeszukiwania baz informacji medycznej –epidemiologia stwardnienia rozsianego

Baza informacji medycznej	Strategia wyszukiwania	Data przeszukania	Wynik
GBL	Stwardnienie rozsiane AND 2004-2012*	11.04.2012	777
MEDLINE (przez Pubmed)	(multiple sclerosis OR sclerosis multiplex) AND (epidemiology OR burden OR incidence OR prevalence OR population OR registry) AND (systematic AND review) Limits: Humans, English, Polish	11.04.2012	139

*w analizie BIA 2009 [51] uwzględniono opracowania opublikowane co najmniej do 2004 roku

12.3.1.1. Chorobowość

Najnowszym odnalezionym i zarazem najbardziej kompleksowym opracowaniem z zakresu polskiej epidemiologii stwardnienia rozsianego jest publikacja Potemkowski 2009 [52]. W opracowaniu tym autor dokonał przeglądu doniesień naukowych dotyczących podstawowych wskaźników epidemiologicznych związanych ze stwardnieniem rozsianym a następnie porównał wartości raportowane w Polsce z wartościami z innych regionów świata.

Autor opracowania zidentyfikował 9 publikacji, w których analizowano wskaźniki epidemiologiczne stwardnienia rozsianego w Polsce. Lata, jakie przypadły na opublikowanie omawianych doniesień zawierają się w przedziale od 1954 do 2008 roku. W żadnym z nich nie analizowano chorobowości na stwardnienie rozsiane w skali całego kraju, dostępne były wyłącznie dane dla niektórych terenów i miast. Zestawienie raportowanych w omawianych badaniach współczynników chorobowości przedstawiono poniżej (Tabela 42).

Tabela 42.
Współczynniki chorobowości na stwardnienie rozsiane w Polsce ([52])

Publikacja	Region	Chorobowość na 100 tys. ludności
Cendrowski 1954a	Bydgoszcz	43
Cendrowski 1954b	Krosno	37
Fryze 1995	Tczew	75
Łobińska 2001	Lublin	57
Potemkowski 1993	Szczecińskie	55
Potemkowski 2005	Szczecińskie	59
Szpernałowska 2008	Szczecińskie	91
Wender 1965	Wielkopolska	65
Wender 1981	Wielkopolska	45

Zaprezentowane powyżej dane wskazują, że pod względem chorobowości na stwardnienie rozsiane Polska znajduje się w grupie krajów wysokiego ryzyka [52]. Należy jednak zauważyć, że lokalny charakter przeprowadzonych badań w znacznym stopniu ogranicza możliwość wnioskowania o chorobowości ogólnej na stwardnienie rozsiane w Polsce na ich podstawie. Jest to szczególnie istotne w kontekście omawianej jednostki chorobowej, ponieważ stwardnienie rozsiane cechuje się występowaniem tak zwanych „ognisk” epidemicznych, w których współczynniki chorobowości i zapadalności są wyższe, niż w przypadkach sąsiadujących z nimi terytoriów [53].

Próbę oszacowania chorobowości stwardnienia rozsianego w Polsce podjęto także w ramach projektu Światowej Organizacji Zdrowia (WHO [54]) we współpracy z Międzynarodową Federacją Chorych na Stwardnienie Rozsiane (MSIF [55]). W trzyletnim okresie badania (2005–2007) zebrano szacunkowe dane epidemiologiczne dotyczące 112 krajów ze wszystkich regionów świata. Metodykę badania oparto na specjalnie w tym celu zaprojektowanym kwestionariuszu, który rozesłano do ekspertów z zakresu leczenia stwardnienia rozsianego w poszczególnych państwach. Pomimo istotnych ograniczeń metodycznych (zebrane dane w połowie przypadków pochodziły od jednego eksperta, mogły także być oparte na subiektywnych opiniach), publikacja Atlas MS [56] stanowi najbardziej kompleksowe opracowanie dotyczące epidemiologii stwardnienia rozsianego w skali całego świata.

Globalnie, mediana rozpowszechnienia stwardnienia rozsianego wyniosła 30/100 tys. ludności, przy czym wskaźniki w poszczególnych państwach zawierały się w przedziale 5–80/100 tys. ludności. Wnioski płynące z raportu potwierdzają również doniesienia o wysokich wskaźnikach chorobowości stwardnienia rozsianego w Europie – mediana omawianego współczynnika dla Europy wyniosła 80/100 tys. ludności i była najwyższa spośród wszystkich analizowanych regionów.

Polska znalazła się w kręgu państw, wśród których raportowane przez ekspertów współczynniki chorobowości były najwyższe – wartość współczynnika osiągnęła poziom 120/100 tys. ludności (ok. 45 tys. osób w skali kraju). Wartość ta nie znajduje swojego odzwierciedlenia w wynikach badań epidemiologicznych przeprowadzonych w Polsce, w których raportowane wskaźniki chorobowości są

średnio dwukrotnie niższe. Pokrywa się ona jednak m.in. z szacunkami dokonanymi we wrześniu 2011 roku przez AOTM [57] a także ze stanowiskiem Doradczej Komisji Medycznej przy Polskim Towarzystwie Stwardnienia Rozsianego (PTSR) [58], według których obecnie istnieje 40–60 tys. chorych na stwardnienie rozsiane w Polsce.

12.3.1.2. Zapadalność na SM w Polsce

Wskaźnik zapadalności dostarcza informacji na temat tego, ilu nowych zachorowań można spodziewać się na danym terytorium w wyznaczonym okresie. Odnalezione dane dotyczące zapadalności na stwardnienie rozsiane w Polsce pozwalają na szacowanie rocznej liczby nowych przypadków w zakresie od 1,43/100 tys. ludności do 4,40/100 tys. ludności, co w przybliżeniu przekłada się na 500–1700 nowych zachorowań rocznie. Zestawienie polskich badań, w których oszacowywano współczynniki zapadalności na stwardnienie rozsiane przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 43).

Tabela 43.
Zapadalność na stwardnienie rozsiane w Polsce ([51, 52])

Publikacja	Region	Zapadalność na 100 tys. osób	Okres badania
Stelmasiak 2004	Lublin	1,70	bd
		2,16	1993–1995
Potemkowski 1999	Szczecińskie	2,34	1993
		1,81	1994
		2,36	1995
	Szczecin	2,35	1993–1995
		1,87	1993
		2,23	1994
		2,15	1995
Fryze 1996	Tczew	4,40	1960–1969
		3,13	1970–1979
		2,64	1980–1986
		1,43	1987–1992
Wender 1985	Wielkopolska	2,70	bd
Wender 1987	Dawne województwa: poznańskie, konińskie, leszczyńskie, kaliskie, piłskie	3,70	1979–1981
Potemkowski 2005	Szczecin	2,44	2000–2005

Ze względu na fakt, że przedstawione powyżej dane dotyczą wyłącznie wybranych regionów, a nie Polski ogółem, w ramach niniejszej analizy uśredniono wartości współczynników zapadalności z najbardziej aktualnych badań regionu szczecińskiego (Potemkowski 1999; 2,35/100 tys.), regionu

lubelskiego (Stelmasiak 2004; 1,70/100 tys.) i Wielkopolski (Potemkowski 2005; 3,70/100 tys.). Uzyskana w ten sposób wartość współczynnika wyniosła 2,58/100 tys. ludności, taką też wartość przyjęto podczas szacowania populacji pacjentów z SM w ramach niniejszej analizy.

Tabela 44.
Współczynnik zapadalności przyjęty w analizie

Scenariusz analizy	Wartość współczynnika zapadalności
Analiza podstawowa	2,58 / 100 tys. ludności

12.3.2. Populacja docelowa

Populację docelową dla natalizumabu podzielono na dwie podgrupy RES i SOT. Oszacowania liczby pacjentolat przypadających na terapię w tych grupach przeprowadzone zostały oddzielnie, ponieważ dla każdej z tych podgrup inna terapia jest alternatywą w scenariuszu istniejącym.

Populacja RES – ze względu na ciężki przebieg choroby – wydaje się ograniczać do podgrupy nowodiagnozowanych pacjentów. W przypadku pacjentów z RES prawdopodobne jest zakwalifikowanie ich jako przypadków pilnych, co oznacza, że włączani są oni do terapii w programie bez konieczności długiego oczekiwania na terapię (rozdział 12.5).

Populacja SOT -- ze względu na odniesienie nie tylko do parametrów klinicznych, ale i faktu realizacji przez pacjenta terapii immunomodulującej w okresie poprzedzającym kwalifikację, wymaga odniesienia się do danych o realnym zużyciu leków w Polsce. W szczególności – warunki kwalifikacji do terapii natalizumabem w przypadku braku dostatecznej odpowiedzi na leczenie interferonami są zawężeniem warunków kwalifikacji do terapii octanem glatirameru. Populacja docelowa w zakresie, w którym octan glatirameru jest komparatorem dla natalizumabu, zawiera się więc w populacji, która w przypadku braku refundacji natalizumabu byłaby leczona octanem glatirameru.

12.3.3. Populacja docelowa – podgrupa RES

W niniejszym rozdziale przedstawiono szacunkową liczebność populacji pacjentów z wysoce aktywną, rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (grupa RES). Oszacowania dokonano w oparciu o prognozę liczby ludności Polski na lata 2013--2015 oraz dane uzyskane z polskich opracowań naukowych z zakresu epidemiologii stwardnienia rozsianego.

12.3.3.1. Dane epidemiologiczne

W obliczeniach liczby osób z podgrupy RES kwalifikowanych w kolejnych latach do leczenia immunomodulującego wykorzystano – poza określeniem zapadalności na stwardnienie rozsiane (opis w rozdziale 12.3.1.2) – również określone charakterystyki pacjentów ze stwardnieniem rozsianym

w Polsce: wiek w momencie diagnozy (wykorzystany do oszacowania liczby pacjentów powyżej 18 roku życia), odsetek pacjentów z RRSM oraz odsetek pacjentów z ciężką RRSM.

Średni wiek pacjentów w momencie diagnozy

Dane dotyczące średniego wieku pacjentów w momencie diagnozy wykorzystano w celu wyznaczenia liczebności populacji nowych (tj. zdiagnozowanych w kolejnych latach horyzontu czasowego) pacjentów z SM powyżej 18. roku życia.

Dane dotyczące średniego wieku pacjentów w momencie diagnozy uzyskano z ogólnopolskiego badania Kułakowska 2010 [38]. W badaniu tym zebrano przekrojowe dane 3581 pacjentów z 21 ośrodków leczenia SM w Polsce (ok. 18% populacji chorych) i poddano je kompleksowej ocenie epidemiologicznej. Wyniki analizy ilościowej wykazały, że średni wiek pacjentów w momencie diagnozy wynosił 30,4 lat przy odchyleniu standardowym wynoszącym 9,8 lat. Podczas szacowania liczebności pacjentów poniżej 18 roku życia, przyjęto, że wartości uzyskane z badania Kułakowska 2010 podlegają rozkładowi normalnemu.

Tabela 45.
Średni wiek pacjentów z SM w momencie diagnozy

Scenariusz analizy	Wartość (SD)
Analiza podstawowa	30,4 (9,8)

Odsetek pacjentów z RRSM

Oszacowanie liczebności grupy RES wiąże się z koniecznością określenia odsetka pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego wśród nowych zachorowań. Odsetek ten uzyskano na podstawie danych źródłowych zawartych w analizie wpływu refundacji NAT na budżet płatnika wykonanej w 2009 roku [51]. Dodatkowo przeszukano bazę GBL pod kątem alternatywnych doniesień naukowych dotyczących omawianego zagadnienia jednak w wyniku przeprowadzonego przeszukania nie odnaleziono nowych publikacji zawierających dane dotyczące omawianego zagadnienia.

Informacje przedstawione w wyżej wymienionych doniesieniach są spójne – szacuje się, że w Polsce 70–85% nowych zachorowań na stwardnienie rozsiane objawia się w formie RRSM. Na potrzeby niniejszej analizy przyjęto konserwatywne założenie, że odsetek pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną wśród nowych zachorowań wynosi 85% (Tabela 46).

Tabela 46.
Odsetki pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego wśród nowych zachorowań [51]

Źródło	Odsetek pacjentów z RRSM
AOTM	70%–85%
Kulakowska 2010	70,5%
Leary 2005	85%
Maciejek 2005	70%–80%
Terapeutyczny program zdrowotny ^a	80%
Zaborski 2000	85%

a) opis programu terapeutycznego „Leczenie stwardnienia rozsianego”

Tabela 47.
Odsetek pacjentów z RRSM przyjęty w analizie

Scenariusz analizy	Odsetek
Analiza podstawowa	85%

Odsetek pacjentów z ciężką RRSM

Oszacowania liczebności grupy RES dokonano z zastosowaniem odsetka pacjentów z ciężką RRSM wśród ogółu pacjentów z RRSM. Publikacje dotyczące omawianego zagadnienia zidentyfikowano na podstawie analizy wpływu refundacji NAT na budżet płatnika wykonanej w 2009 roku [51]. Doszukanie w bazie GBL alternatywnych źródeł danych dotyczących omawianego parametru nie przyniosło rezultatów w postaci nowszych publikacji.

Ostatecznie uwzględniono 4 publikacje. Jedną z nich (badanie AFFIRM [59]) odrzucono z dalszej analizy ze względu na ograniczenie wynikające z konstrukcji badania – badanie AFFIRM było badaniem randomizowanym, wobec czego nie odzwierciedla ono charakterystyk całej populacji chorych na RRSM. Pozostałe 3 publikacje wskazują, że odsetek pacjentów z ciężką, szybko rozwijającą się RRSM wynosi w Polsce od 3,0% do 13,3%.

Tabela 48.
Odsetki pacjentów z ciężką, szybko rozwijającą się RRSM

Źródło	Wartość
AFFIRM	24%
AOTM	10%
Kulakowska 2010	13,3% ^a
Zaborski 2000	3%–7%

a) odsetek pacjentów z co najmniej 1 rzutem w ciągu ostatniego roku

Ze względu na stosunkowo szeroki przedział analizowanej wartości raportowany w badaniach, na potrzeby niniejszej analizy przyjęto konserwatywne założenie, że odsetek pacjentów z ciężką, szybko rozwijającą się postacią RRSM wynosi 13,3%. Wartość tę uzyskano na podstawie wyników badania

Kulakowska 2010 jako odsetek pacjentów, u których w ciągu ostatniego roku wystąpił więcej niż 1 rzut (Tabela 49).

Tabela 49.
Liczba rzutów w ciągu roku poprzedzającego badanie wśród pacjentów z publikacji Kulakowska 2010

Kategoria	Odsetek
≤1	86,7%
2	10,9%
3	1,9%
≥4	0,5%
Co najmniej 1 rzut	13,3%

Wartości przedstawione w tabeli dotyczą wyłącznie pacjentów ze znaną liczbą rzutów (80,3% próby; dane poddano normalizacji)

Tabela 50.
Odsetek pacjentów z ciężką, szybko rozwijającą się RRSM przyjęty w analizie

Scenariusz analizy	Odsetek
Analiza podstawowa	13,3%

12.3.3.2. Kalkulacja liczebności populacji RES

W ramach niniejszej analizy przyjęto założenie, że grupa do grupy RES kwalifikowani będą wyłącznie nowi pacjenci, u których diagnoza stwardnienia rozsianego zostanie postawiona w przyjętym horyzoncie czasowym (2013–2015). W ramach kalkulacji liczebności pacjentolat przypadających na pierwszy rok terapii w grupie RES przeprowadzono kolejno:

1. Oszacowanie liczby nowych zachorowań na SM;
2. Oszacowanie liczby pacjentów powyżej 18. roku życia z SM;
3. Oszacowanie liczby pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią SM (RRSM);
4. Oszacowanie liczby pacjentów z szybko postępującą rzutowo-remisyjną postacią SM (RES);

Tabela 51.
Kalkulacja liczebności populacji docelowej – grupa RES – inicjacja leczenia NAT

Rok	Liczebność populacji Polski ^a	Nowe zachorowania na SM	Nowe zachorowania na SM ≥18 r.ż	Nowe zachorowania na RRSM ≥18 r.ż	Pacjenci z ciężką RRSM ≥18 r.ż	Pacjentolata
2013	38 056 018	■	■	■	■	■
2014	38 037 113	■	■	■	■	■
2015	38 016 059	■	■	■	■	■

a) prognoza ludności Polski na lata 2008–2035, GUS [50]; b) obliczone przy założeniu, że pacjenci kwalifikowani są równomiernie w ciągu roku.

W analizie przyjęto, że pacjenci zakwalifikowani do terapii kontynuują leczenie natalizumabem w kolejnych latach o ile nie wystąpią u nich działania niepożądane lub inne powody dyskwalifikujące

ich z dalszej terapii. Odsetek pacjentów przerywających leczenie określono w oparciu o wyniki badań klinicznych zgodnie z wartościami wyznaczonymi w analizie ekonomicznej [35].

12.3.4. Populacja docelowa – podgrupa SOT

Zgodnie z warunkami kwalifikacji do leczenia natalizumabem w przypadku niedostatecznego powodzenia leczenia interferonami, kryteria kwalifikacji do analizowanej terapii są zawężeniem warunków kwalifikacji dla pacjentów leczonych octanem glatirameru w zakresie dotyczącym populacji leczonej uprzednio interferonami (patrz 2.4). W związku z tym, rozpowszechnienie NAT w populacji SOT ograniczane jest w warunkach analizowanej sytuacji refundacyjnej przez rozpowszechnienie GA. Tylko osoby, które po niepowodzeniu IFNB kwalifikują się do terapii GA mogą kwalifikować się również do terapii NAT. Wyjątek stanowią pacjenci, którzy pomimo braku dostatecznej odpowiedzi na leczenie IFNB nie kwalifikują się do terapii GA ze względu na przekroczenie czasu leczenia w programie bez ponownej kwalifikacji (w programie leczenia natalizumabem nie zdefiniowano ograniczeń dla łącznego czasu leczenia terapiami immunomodulującymi w ramach programu lub programów realizowanych przez NFZ).

Jednocześnie zużycie GA podzielić należy ze względu na wskazania dla wprowadzenia tego leku – przeciwwskazania do IFNB lub niedostateczna skuteczność IFNB. Tylko ta druga podgrupa ma wskazania dla zastosowania NAT. Zużycie GA w populacji pacjentów z przeciwwskazaniami do IFNB określone zostało na podstawie zużycia IFNB wśród osób nowo zakwalifikowanych do terapii immunomodulującej i założonego odsetka pacjentów z przeciwwskazaniami (rozdział 12.4).

Liczba pacjentolat w populacji SOT w kolejnych latach analizy odpowiada zatem liczbie pacjentolat realizowanych w scenariuszu istniejącym w ramach terapii GA u pacjentów po niepowodzeniu leczenia IFNB powiększonej – w latach 2014 i 2015 – o pacjentolata realizowane w związku z wydłużeniem czasu leczenia immunomodulującego w ramach programów terapii. Liczba pacjentolat możliwych do realizacji przy braku ograniczeń czasu trwania leczenia w programie (w 6. roku leczenia) wyznaczona została na podstawie równań regresji liniowej dopasowanych do liczby pacjentolat GA realizowanych od drugiego do 5. roku leczenia w programie.

Liczba pacjentolat w populacji SOT jest zależna od rozpowszechnienia NAT w populacji RES (wyższe rozpowszechnienie leku w podgrupie RES ogranicza możliwość kwalifikacji pacjentów do podgrupy SOT po niepowodzeniu IFNB, ponieważ mniej pacjentów otrzymuje IFNB). W tabeli poniżej przedstawiono zakresy (w przypadku, gdy było to zasadne) szacowanych wartości przy założeniu minimalnego i maksymalnego rozpowszechnienia NAT w populacji RES (odpowiednio 0% i 100%).

Tabela 52.
Pacjentolata – populacja SOT

Czas leczenia w programach	2013	2014	2015	Uwagi
2. rok	■	■	■	
3. rok	■	■	■	Populacja dla GA i NAT
4. rok	■	■	■	
5. rok	■	■	■	
6. rok		■	■	■
7. rok			■	■

Ograniczenie populacji SOT do podgrupy osób zakwalifikowanych w scenariuszu istniejącym do leczenia GA pozwala na ocenę realnych szans na kwalifikację do terapii drugiej linii w warunkach polskich, w oparciu o rzeczywistą częstość wprowadzania u pacjentów leczenia drugiego rzutu. Jednocześnie w obliczeniach tych pomijana jest różnica wyników klinicznych pomiędzy terapiami GA i NAT w zakresie rocznego odsetka pacjentów przerywających leczenie, który jest wyższy w przypadku terapii GA, niż w terapii NAT. Potencjalnie więc, liczba pacjentów w populacji docelowej mogłaby być wyższa (mniej osób zakończy przedwcześnie leczenie). Wydaje się, że to niedoszacowanie jest co najmniej równoważone przez założenie, że wszyscy pacjenci, którzy kwalifikowaliby się do terapii GA, gdyby pominąć ograniczenie długości leczenia w programie otrzymywać będą w scenariuszu nowym NAT. W rzeczywistości, istotnie zawężone warunki kwalifikacji do terapii NAT w porównaniu do terapii GA pozwalają oczekiwać, że tylko część tych pacjentów mogłaby być włączona do leczenia ocenianą interwencją.

12.3.5. Populacja docelowa – podsumowanie

Liczebność populacji docelowej regulowana jest szeregiem wzajemnie zależnych czynników. Rozpowszechnienie natalizumabu w populacji RES ogranicza częściowo liczbę pacjentów kwalifikowanych do terapii z podgrupy SOT, jednak zależność ta będzie miała wpływ przede wszystkim na wyniki uzyskiwane w dłuższym horyzoncie czasowym. Zestawienie maksymalnej liczby pacjentolat dla terapii natalizumabem – wyznaczanych przy założeniu 100% rozpowszechnienia terapii w populacji docelowej przedstawione zostało w tabeli poniżej.

Liczebność populacji, jaka może być leczona natalizumabem w kolejnych latach wzrasta w związku z kontynuacją leczenia u pacjentów zakwalifikowanych w latach ubiegłych oraz w związku z kwalifikacją do terapii osób, które w przypadku braku refundacji natalizumabu musiałyby zakończyć cykl leczenia w programie (w związku z ograniczeniem refundacji do 5 lat terapii).

Tabela 53.
Populacja docelowa – pacjentolata – wartości maksymalne (rozpowszechnienie 100%)

Podgrupa	2013	2014	2015
RES	■	■	■
SOT*	■	■	■

Liczba pacjentów jest większa niż liczba pacjentolat (pacjenci mogą być leczeni przez część roku kalendarzowego). Na podstawie oszacowań epidemiologicznych dla populacji RES przedstawionych w rozdziale 12.3.3.2 (Tabela 51) oraz rocznego odsetka pacjentów przerywających leczenie natalizumabem można określić szacunkową liczbę pacjentów, którzy będą leczeni w grupie RES każdego roku analizy. W przypadku grupy SOT, w której zużycie natalizumabu określane jest w relacji do aktualnej konsumpcji leków, liczbę pacjentów odpowiadającą określonemu zużyciu wyrażonemu w pacjentolatach można szacować przez odniesienie do proporcji pomiędzy liczbą pacjentów a liczbą pełnych terapii lekiem. W roku 2011 na 4765 pacjentów, którym wydano substancje czynne przypadały 3322 pełne roczne terapie lekami immunomodulującymi (patrz rozdział 1.3), co oznacza, że liczba osób leczonych była średnio w roku 2011 o ok. 43% wyższa niż liczba pełnych rocznych terapii. Oszacowania maksymalnej liczebności populacji docelowej przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 54).

Tabela 54.
Populacja docelowa – pacjenci – wartości maksymalne (rozpowszechnienie 100%)

Podgrupa	2013	2014	2015
RES	■	■	■
SOT	■	■	■

12.4. Pierwotne przeciwwskazania dla stosowania interferonów beta

Wystąpienie u pacjenta pierwotnych przeciwwskazań do stosowania interferonów beta jest wskazaniem dla zakwalifikowania go do leczenia octanem glatirameru. Wyróżnienie w zużyciu octanu glatirameru części odpowiadającej za terapię octanem glatirameru pozwala na ocenę skali zastosowania octanu glatirameru w populacji osób leczonych suboptymalnie, tj. w zakresie, w którym GA i NAT są dla siebie komparatorami.

Przeciwwskazania dla stosowania interferonów beta określone zapisami programu lekowego [8, 32, 33, 61] obejmują:

1. nadwrażliwość na interferon beta;
2. współtowarzyszącą inną postacią choroby;
3. zdekompensowaną niewydolność wątroby (enzymy wątrobowe 2 razy powyżej normy);
4. zaburzenia czynności tarczycy (bez eutyreozy),

5. depresję niepoddającą się leczeniu,
6. padaczkę z wyłączeniem napadów, które u dzieci i młodzieży wystąpiły w czasie rzutu stwardnienia rozsianego,
7. przeciwwskazania wymienione w charakterystyce produktu leczniczego.

Przeciwwskazania określone w charakterystykach produktów leczniczych dla odpowiednich preparatów [62–65] obejmują – poza powyższymi – również ciążę i ciężkie zaburzenia depresyjne lub myśli samobójcze. W charakterystykach preparatów interferonu beta [62–65] podkreśla się też konieczność zachowania szczególnej ostrożności w przypadku stosowania interferonów beta u pacjentów z obecnymi lub przeszłymi epizodami depresyjnymi (bez ograniczenia do epizodów ciężkich lub niepoddających się leczeniu).

Określenie częstości występowania przeciwwskazań dla interferonów beta w populacji osób kwalifikowanych do leczenia immunomodulującego jest trudne. Dla przeciwwskazań takich jak zrekompensowana niewydolność wątroby czy zaburzenia czynności tarczycy i nie udało się odnaleźć danych wskazujących na częstość współwystępowania tych chorób u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Wydaje się jednak, że występowanie tych czynników ma charakter marginalny.

W przypadku padaczki odnalezione dane charakteryzują się znaczną rozbieżnością – w części publikacji wskazuje się na podwyższone ryzyko epilepsji w przypadku SM [66–69], w jednej z publikacji neguje się natomiast podwyższone ryzyko napadów padaczkowych u pacjentów z SM [70].

Przeciwwskazania takie jak ciąża i współwystępująca inna postać choroby wykluczają z kolei możliwość terapii zarówno interferonem beta jak i innymi octanem glatirameru, nie mają więc wpływu na określenie poziomu zużycia GA wśród pacjentów z przeciwwskazaniami dla IFNB.

Zdecydowanie największe znaczenie dla określenia częstości występowania przeciwwskazań dla IFNB mają czynniki związane z zaburzeniami depresyjnymi – depresja niepoddająca się leczeniu, ciężka depresja lub myśli samobójcze lub – traktowane jako przeciwwskazanie względne – przeszłe lub obecne zaburzenia depresyjne (ogółem). Depresja diagnozowana jest w pewnym momencie życia u ok. połowy pacjentów ze stwardnieniem rozsianym [71] – tak wysoka chorobowość wskazuje na konieczność oceny wpływu, jakie to przeciwwskazanie ma w wyborze inicjującej terapii immunomodulującej.

Trudności ze zdefiniowaniem w sposób precyzyjny, jaki poziom zaburzeń depresyjnych jest przeciwwskazaniem dla stosowania interferonów beta, widoczne w zapisach programów leczenia stwardnienia rozsianego [62–65], przekładają się bezpośrednio na trudności w oszacowaniu odsetka pacjentów, u których współwystępujące zaburzenia wykluczają zastosowanie terapii interferonem beta. Ocena prawdopodobieństwa występowania u pacjenta odpowiednio ciężkich epizodów depresyjnych utrudniona jest ponadto przez fakt, że ocena stanu pacjentów w badaniach epidemiologicznych dotyczących współwystępowania stwardnienia rozsianego i depresji dokonywana

jest w oparciu o bardzo różne skale oceny stanu zdrowia psychicznego pacjentów. Większość odnalezionych publikacji dotyczących zaburzeń depresyjnych u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym odnosi się do wyników publikacji Patten 2003 [1], w której raportowano częstość poważnych zaburzeń depresyjnych w populacji ogólnej z wyróżnieniem podgrupy pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Poważne zaburzenia depresyjne miało w momencie badania 15,7% osób ze stwardnieniem rozsianym. Wydaje się, że zarówno określenie poziomu tych zaburzeń (depresja duża) jak i wybór grupy badanej (populacja ogólna pacjentów ze stwardnieniem rozsianym) możliwie poprawnie pozwalają wnioskować o częstości występowania przeciwwskazań związanych ze zdrowiem psychicznym wśród pacjentów kwalifikowanych do leczenia immunomodulującego.

W związku z ograniczeniami w zakresie możliwości oceny częstości współwystępowania przeciwwskazań innych niż zaburzenia depresyjne i prawdopodobnie niewielkim ryzykiem występowania tych ograniczeń dla zastosowania terapii interferonami beta, w analizie pominięto występowanie tych przeciwwskazań i w obliczeniach odniesiono się wyłącznie do odsetka opisującego ryzyko poważnych zaburzeń depresyjnych (Tabela 55). Pominięcie pozostałych możliwych czynników wykluczających zastosowanie interferonów beta jest rozwiązaniem konserwatywnym – oszacowane przy założeniu przyjętego odsetka przeciwwskazań zużycie GA w populacji osób z przeciwwskazaniami do IFNB ogranicza zużycie tej substancji w ramach terapii populacji SOT, w której GA jest bezpośrednim komparatorem dla NAT.

Równocześnie – krytyczna analiza danych sprzedażowych pozwala stwierdzić, że w populacji pacjentów kwalifikowanych do leczenia immunomodulującego przeciwwskazania dla terapii interferonem są diagnozowane znacznie rzadziej, niż wynika to z odnalezionych badań epidemiologicznych. Dane o zużyciu leków w Polsce i porównanie zużycia IFNB i GA wskazują, że tylko u niewielkiej grupy chorych rezygnuje się z kwalifikacji pacjentów do leczenia terapią pierwszej linii, jaką jest interferon. Zużycie GA objęte refundacją NFZ (zarówno w populacji z przeciwwskazaniami jak i w populacji po niepowodzeniu terapii IFNB) jest znacząco niższe niż mogłoby to wynikać z danych o współwystępowaniu stwardnienia rozsianego i depresji lub innych przeciwwskazań.

Przyczyn tego zjawiska może być wiele. Populacja kwalifikowana do leczenia immunomodulującego może charakteryzować się lepszym stanem zdrowia niż ogólna populacja z SM. Wydaje się ponadto, że u części pacjentów nie diagnozuje się występującej depresji, zarówno ze względu na brak wymogu konieczności badań psychiatrycznych przy kwalifikacji do programu, jak i przez – celowe lub nieświadome – pomijanie przez pacjentów informacji o chorobach współistniejących. Wątpliwości co do skuteczności terapii octanem glatirameru, o których świadczyć mogą decyzje o wyłączeniu go z zakresu programu terapeutycznego lub o zawężeniu jego zastosowania do terapii drugiej linii, mogą spowodować, że część pacjentów nie będzie informować lekarzy o występujących u nich przeciwwskazaniach do terapii IFNB.

Trudno jest ocenić skalę omawianych zjawisk. Z tego powodu w analizie przyjęto [REDACTED] założenie o warunkowaniu wyboru terapii inicjującej przez występowanie przeciwwskazań do IFNB.

W podstawowym wariancie obliczeń przyjęto, że odsetek osób, u których leczenie w programie rozpoczyna się od GA wynosi [REDACTED]

[REDACTED] Założenie to skutkuje podziałem całkowitego zużycia GA w proporcji [REDACTED] dla terapii osób z przeciwwskazaniami dla IFNB [REDACTED] dla terapii osób po niepowodzeniu leczenia IFNB. Odsetek ten określony został na podstawie założeń własnych i kalibracji wyników. Rozważane założenie, że odsetek ten [REDACTED]

Z kolei przyjęcie, że odsetek osób, u których występują i są właściwie zdiagnozowane przeciwwskazania dla IFNB jest mniejszy, niż założony [REDACTED] [REDACTED] stoi w sprzeczności z przekonaniem o realnym wpływie warunków kwalifikacji na przebieg leczenia w programie.

Tabela 55.
Pierwotne przeciwwskazania dla interferonów beta

Parametr	Wartość
Odsetek pacjentów z przeciwwskazaniami dla IFNB – wariant podstawowy	[REDACTED]
Odsetek pacjentów z przeciwwskazaniami dla IFNB – wariant analizy wrażliwości	[REDACTED]

a) wartość podstawowa zwiększona o 30%

12.5. Ograniczenia w dostępie do świadczeń – kolejki

Dane o kolejkach do leczenia stwardnienia rozlanego w Polsce pobrano dnia 30 maja 2012 ze strony Narodowego Funduszu Zdrowia. Stan na kwiecień 2012 pokazuje, że w kolejce oczekuje 392 osoby w stanie stabilnym oraz 53 osoby w stanie pilnym.

Najwięcej oczekujących w stanie stabilnym jest w województwie wielkopolskim (75 osób). Z raportów o kolejkach na stronie NFZ wynika, że w województwach kujawsko-pomorskim, świętokrzyskim, opolskim i zachodniopomorskim nie ma osób oczekujących. Jednak należy mieć na uwadze, że nie wszystkie dane są aktualne. Chociaż dane z województwa zachodniopomorskiego i opolskiego są danymi z kwietnia 2012, to ostatnia aktualizacja danych z województwa kujawsko-pomorskiego miała miejsce w marcu 2012.

W stanie pilnym oczekuje zdecydowanie mniej osób niż w stanie stabilnym. Z danych na kwiecień 2012 wynika, że najwięcej oczekujących w stanie pilnym jest w województwie łódzkim (25), natomiast w województwach kujawsko-pomorskim, lubelskim, lubuskim, małopolskim, podlaskim, śląskim, świętokrzyskim, warmińsko-mazurskim, wielkopolskim, opolskim i zachodniopomorskim nie zarejestrowano osób oczekujących.

Brany pod uwagę średni czas oczekiwania oznacza średnią liczbę dni, jaką oczekiwały na udzielenie świadczenia osoby skreślone z listy oczekujących z powodu wykonania świadczenia. Średni czas oczekiwania jest liczony wyłącznie na podstawie informacji o osobach znajdujących się na liście

oczekujących, którym w okresie ostatnich 6 miesięcy udzielono świadczenia i z tego powodu zostały skreślone z listy. Nie będą więc brane pod uwagę informacje o osobach, którym wykonano świadczenie w trybie nagłym, jak również o osobach, które znajdują się w planie leczenia i wymagają okresowego, w ściśle ustalonych terminach, wykonywania kolejnych etapów świadczenia. Średni czas oczekiwania wynoszący 0 dni może oznaczać dwie sytuacje: świadczenia są udzielane na bieżąco lub w okresie ostatnich 6 miesięcy nikt nie został skreślony z listy oczekujących z powodu wykonania świadczenia. W związku z tym w analizie nie oszacowano średniego czasu oczekiwania na świadczenie – w kilku przypadkach dane wskazywały bowiem na fakt, że w półroczu poprzedzającym przygotowanie raportu nie skreślono nikogo z listy osób oczekujących, co oznaczane jest wartością „0” przy średnim czasie oczekiwania a jednocześnie – w ośrodkach tych raportowano oczekujących na terapię, co nie pozwala na oznaczenie realnego czasu oczekiwania w przypadku danego świadczeniodawcy.

Z danych wynika, że spośród chorych w stanie pilnym najdłużej czekają w województwie mazowieckim (99 dni), jednak sytuacja taka dotyczy jednego tylko świadczeniodawcy (Radomski Szpital Specjalistycznym im. Dr. Tytusa Chałubińskiego), podczas gdy w tym samym województwie w innych szpitalach czas oczekiwania na leczenie jest zerowy.

Zestawienie informacji na temat kolejek znajduje się w tabeli poniżej. (Tabela 56)

Tabela 56.
Liczba osób oczekujących i czas oczekiwania na świadczenie terapii stwardnienia rozlanego

Województwo	Liczba oczekujących		Czas oczekiwania [dni]	
	Przypadek stabilny	Przypadek pilny	Przypadek stabilny	Przypadek pilny
dolnośląskie	32	9	60-565 + brak osób skreślonych	Brak osób skreślonych
kujawsko-pomorskie	0	0	13 (osoby skreślone z listy w danym okresie)	0
lubelskie	45	0	52-203	0
lubuskie	13	0	0	Brak osób skreślonych
łódzkie	46	25	138 + brak osób skreślonych	28
małopolskie	24	0	4-67 + brak osób skreślonych	0
mazowieckie	15	6	brak osób skreślonych	99
opolskie	0	0	0	0
podkarpackie	6	12	36-56	20-30
podlaskie	12	0	brak osób skreślonych	0
pomorskie	66	1	43-433	34
śląskie	36	0	20-25 + brak osób skreślonych	4 (osoby skreślone z listy w danym okresie)
świętokrzyskie	0	0	22-387	0
warmińsko-mazurskie	22	0	0	0
wielkopolskie	75	0	10-220 + brak osób skreślonych	65
zachodniopomorskie	0	0	0	0
RAZEM	392	53	-	-

Należy równocześnie zwrócić uwagę, że kwalifikacja pacjentów do programu leczenia stwardnienia rozlanego jest – niezależnie od limitów dla świadczeń w programie – ograniczana przez dostępność badań poprzedzających zakwalifikowanie chorego do leczenia systemowego. Warunkiem kwalifikacji do programu jest specjalistyczne badanie neurologiczne i badanie MRI – czas oczekiwania na oba wymieniane świadczenia może obecnie przekraczać kilka miesięcy.

12.6. Cena preparatu Copaxone – rynki europejskie

Ceny preparatu Copaxone (octan glatirameru) na rynkach innych niż polski [72–76] zostały zebrane w celu [redacted]. Wydaje się, że porównanie ceny preparatu Copaxone w Polsce i innych krajach, dla których możliwe jej było określenie, [redacted].

Zestawienie odnalezionych cen za opakowanie 28 x 20 mg substancji czynnej przedstawione zostało w tabeli poniżej (Tabela 57).

Tabela 57.
Cena preparatu Copaxone – wybrane państwa europejskie

Państwo	Cena w walucie lokalnej	Cena w zł*
Polska	-	2 846,00 zł**
Holandia	€ 902,28	3 925,91 zł
Włochy	€ 1 206,17	5 248,17 zł
Francja (cena producenta bez VAT)	€ 730,80	3 179,78 zł
Francja (cena producenta z VAT)	€ 832,04	3 620,29 zł
Szwecja)	9 162,00 kr	4 442,65 zł
Litwa	2 849,01 LTL	3 590,04 zł
Irlandia	€ 1 214,71	5 285,32 zł
Słowenia	€ 812,00	3 533,09 zł
Węgry	180 299,00 HUF	2 624,07 zł
Finlandia	€ 805,29	3 503,90 zł

*Ceny przeliczone zgodnie z kursami z dnia 29.05.2012

** Wartość refundacji za 1 opakowanie Copaxone

12.7. Tabela zbiorcza – parametry analizy

Tabela 58.
Parametry analizy

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Rozważana wartość minimalna	Rozważana wartość maksymalna	Zródło / Założenia
Cena ex-factory opakowania natalizumabu	■			Cena określona przez Producenta
Cena ex-factory fingolimod	6 792,45 zł			
Limit - Interferonum beta 1a 12 x 22 mcg	3 775,35 zł			
Limit - Interferonum beta 1a 12 x 44 mcg	4 372,79 zł			
Limit - Interferonum beta 1a 4 x 30 mcg	3 021,89 zł			
Limit - Interferonum beta 1b 15 x 300 mcg ⁹	3 166,83 zł			
Limit - Glatirameri acetat 28 x 20 mg	2 888,98 zł			
Przerywanie terapii - NAT	6,26%	6,18%	6,34%	Analiza ekonomiczna [35]
Przerywanie terapii IFNB	6,01%	5,83%	6,19%	
Przerywanie terapii GA	8,38%	8,32%	8,44%	
Rozpowszechnienie – RES 2013	■	■	■	Założenia własne na podstawie oceny efektywności leków
Rozpowszechnienie – RES 2014	■	■	■	
Rozpowszechnienie – RES 2015	■	■	■	
Rozpowszechnienie SOT - 2013	■			Założenia własne na podstawie oceny efektywności leków, zakresu wskazań i wyników sprzedażowych na rynkach europejskich
Rozpowszechnienie SOT - 2014	■			
Rozpowszechnienie SOT - 2015	■			
Przeciwwskazania do IFNB	■			Założenia własne na podstawie kalibracji wyników w odniesieniu do prawdopodobieństwa wystąpienia przeciwwskazań i historycznych danych sprzedażowych.
Pacjentolata – rozpoczęcie leczenia w populacji RES 2013	■			Obliczenia na podstawie danych epidemiologicznych (rozdział 12.3.3)
Pacjentolata – rozpoczęcie leczenia w populacji RES 2013	■			
Pacjentolata – rozpoczęcie leczenia w populacji RES 2013	■			
Kwalifikacja do leczenia IFNB – 2012 - pacjentolata	■			Obliczenia na podstawie równań regresji dla wyników z lat poprzednich
Kwalifikacja do leczenia IFNB – 2013 - pacjentolata	■			
Kwalifikacja do leczenia IFNB – 2014 - pacjentolata	■			

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Rozważana wartość minimalna	Rozważana wartość maksymalna	Źródło / Założenia
Kwalifikacja do leczenia IFNB – 2015 - pacjentolata	█			
Diagnostyka – średni koszt/pacjentorok	█	-	-	Obliczenia na podstawie wysokości kontraktów dla świadczeń leczenia SM w 2011 roku

█

█
█

█
█
█
█
█
█
█

█
█

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]