



IGNORANTIA NOCET

Aubagio® (teryflunomid) w I linii leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsziane o przebiegu rzutowo-remisyjnym (RRMS)

ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA
Wersja 1.1

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

Przygotowano dla:
Genzyme Therapeutics Limited

Warszawa, 2 marca 2015

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

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

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

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

nr rachunku bankowego:
Multi Bank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

W dniu 2 marca 2015 roku analiza wpływu na system ochrony zdrowia została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie MZ-PLR-4610-851(4)/MKR/14. Pierwotnie analiza została zakończona 16 września 2014 roku.

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

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [REDAKTOWANE].

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Genzyme Therapeutics Limited, która finansowała pracę. Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	6
1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia.....	10
2. Analiza wpływu na budżet	10
2.1. Metodyka analizy.....	10
2.2. Horyzont czasowy	11
2.3. Perspektywa.....	12
2.4. Scenariusze porównywane.....	13
2.5. Populacja.....	14
2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana	14
2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku refundacyjnym.....	18
2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana	18
2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją	18
2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	19
2.6. Analiza kosztów.....	20
2.6.1. Modelowanie kosztów	21
2.6.2. Koszty leków, premedykacji, diagnostyki i monitorowania	22
2.6.3. Koszt leczenia rzutu choroby i leczenia objawowego	27
2.6.4. Koszty pośrednie.....	29
2.7. Wartości i źródła parametrów analizy	30
2.8. Wydatki na leczenie populacji docelowej.....	33
2.8.1. Prognozowane wydatki	34

2.8.2. Aktualne wydatki	40
3. Analiza wrażliwości	42
4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	45
5. Aspekty etyczne i społeczne	45
6. Założenia i ograniczenia	46
7. Podsumowanie i wnioski końcowe	48
8. Załączniki	50
8.1. Wykorzystane w analizie ankiety przeprowadzone wśród ekspertów klinicznych	50
8.2. Pełne wyniki pierwszej ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych	51
8.2.1. Treść wstępu ankiety	51
8.2.2. Odpowiedzi eksperta klinicznego - ██████████	52
8.2.3. Odpowiedzi eksperta klinicznego - ██████████	55
8.2.4. Odpowiedzi eksperta klinicznego - ██████████	59
8.2.5. Odpowiedzi eksperta klinicznego - ██████████	63
8.3. Pełne wyniki drugiej ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych	67
8.4. Dane refundacyjne NFZ	68
8.5. Liczba chorych w kolejce oczekujących na włączenie do <i>Programu lekowego</i>	69
8.6. Popyt na opakowania leku Aubagio® w przypadku wydania decyzji o objęciu refundacją	70
8.7. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej	70
8.8. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań</i>	72
9. Spis tabel	74
10. Spis rysunków	76
11. Bibliografia	77

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
EDSS	ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i> – rozszerzona skala niewydolności ruchowej
i.m.	łac. <i>intramuscularis</i> – domięśniowo
MSIF	ang. <i>Multiple Sclerosis International Federation</i> – Międzynarodowa Federacja Towarzystw Stwardnienia Rozsianego
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PL	Program lekowy
RRMS	ang. <i>relapsing remitting multiple sclerosis</i> - rzutowo-ustępująca postać stwardnienia rozsianego
s.c.	łac. <i>sub cutaneum</i> - podskórnice
SM	łac. <i>sclerosis multiplex</i> – stwardnienie rozsiane

Streszczenie

CEL I ZAKRES

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie możliwych następstw, w szczególności wydatków, związanych z podjęciem decyzji o objęciu refundacją leku Aubagio® (teryflunomid) w I linii leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej – lek dostępny w ramach programu lekowego.

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

METODYKA

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), z perspektywy wspólnej (obejmującej perspektywę płatnika publicznego i pacjenta) oraz z perspektywy społecznej. Przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od 1 lipca 2015 do 30 czerwca 2017 roku, w tym okres od 1 lipca 2015 do 30 czerwca 2016 określony w analizie jako I rok oraz okres od 1 lipca 2016 do 30 czerwca 2017 określony w analizie jako II rok.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej stanowią dorośli chorzy na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym. Liczebność populacji docelowej określono w oparciu o dane epidemiologiczne. Liczebność leczonej populacji oszacowano na podstawie danych pochodzących z opinii ekspertów klinicznych, które zweryfikowano z danymi NFZ dotyczących m.in. refundacji leków (dane refundacyjne z okresu styczeń - listopad 2014 r.) stosowanych obecnie w leczeniu dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane¹. Wykorzystano również informacje NFZ o liczbie chorych oczekujących w kolejkach na włączenie do *Programu lekowego*.

W analizie wpływu na budżet rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której lek Aubagio® (teryflunomid) nie jest

¹ Na podstawie refundacji następujących leków: interferon beta-1a i.m. (Avonex®), interferon beta-1a s.c. (Rebif®), interferon beta-1b (Betaferon® i Extavia®), octan glatirameru (Copaxone®)

refundowany z budżetu płatnika publicznego. W scenariuszu tym, w leczeniu dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym w *Programie lekowym - „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”* stosowane są interferon beta-1a s.c.², interferon beta-1a i.m.³, interferon beta-1b oraz octan glatirameru. W scenariuszu nowym analizowano sytuację, w której również lek Aubagio® (teryflunomid) będzie stosowany w I linii leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym i finansowany ze środków publicznych w *Wykazie leków refundowanych*, w kategorii dostępności refundacyjnej – lek dostępny w ramach programu lekowego.

Koszty związane z zastosowaniem porównywanych terapii, wyznaczono jako sumę kosztów występujących w następujących kategoriach: koszty leków, koszty premedykacji, koszty diagnostyki i monitorowania, koszty leczenia rzutu choroby oraz koszty leczenia objawowego. Kategorie te uwzględniano w analizie wykonanej w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej. W perspektywie społecznej, uwzględniono dodatkowo koszty pośrednie. Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych schematów postępowania terapeutycznego przyjęto na podstawie wyników przeprowadzonej *Analizy ekonomicznej*. Cenę zbytu netto opakowania leku Aubagio® określono na podstawie informacji uzyskanych od Zamawiającego.

Analiza wpływu na budżet polegała na określeniu łącznych wydatków związanych z leczeniem chorych z rozpatrywanej populacji we wszystkich rozpatrywanych perspektywach, w scenariuszu istniejącym, w scenariuszu nowym oraz określenie wydatków inkrementalnych tj. wydatków różniących porównywane scenariusze. Wydatki w każdym ze scenariuszy określano w trzech wariantach: prawdopodobnym, minimalnym oraz maksymalnym.

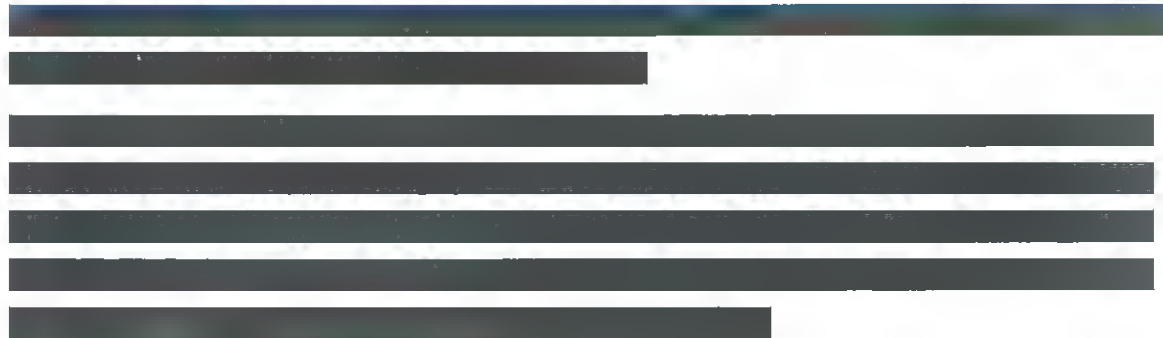
² łac. *sub cutaneum* - podskórnice

³ łac. *intramuscularis* – domięśniowo

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W niniejszej pracy dążono do dokonania oceny wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu Aubagio® (teryflunomid) do finansowania w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej – lek dostępny w ramach programu lekowego.

Podkreślić należy, iż finansowanie leku Aubagio® (teryflunomid) u dorosłych pacjentów w I linii leczenia stwardnienia rozsianego o przebiegu rzutowo-remisyjnym przyczyni się do poprawy standardu postępowania terapeutycznego w tej chorobie. Stosowanie leku Aubagio® (teryflunomid) będzie mniej uciążliwe - jest to jedyny lek w I linii leczenia podawany doustnie w postaci tabletek, pozostałe leki na stwardnienie rozsiane refundowane obecnie w I linii podawane są w formie iniekcji. Mniejsza uciążliwość terapii zwiększy satysfakcję z leczenia i jakości życia chorych oraz prawdopodobnie przyczyni się do zwiększenia współczynnika *compliance* i *adherence*.

1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków związanych z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Aubagio® (teryflunomid) w I linii leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej – lek dostępny w ramach programu lekowego. Wnioskowane będzie włączenie terapii teryflunomidem, z wykorzystaniem leku Aubagio® do już istniejącego *Programu lekowego - „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”* – w ramach którego obecnie finansowane jest leczenie interferonem beta i octanem glatirameru, zwanego dalej *Programem lekowym*. Założono, że dla Aubagio® zostanie utworzona nowa grupa limitowa, co uzasadniono w rozdziale 8.7

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

2. Analiza wpływu na budżet

2.1. Metodyka analizy

Wykonanie analizy rozpoczęto od zdefiniowania populacji docelowej i określenia jej obecnej wielkości, w tym wielkości populacji rzeczywiście leczonej w Polsce – z uwzględnieniem wydolności systemu ochrony zdrowia (w Polsce nie wszyscy chorzy się leczą, wielu chorych oczekuje w kolejce na włączenie do *Programu lekowego*).

Przeprowadzono prognozę wielkości populacji leczonej w ramach *Programu lekowego* w latach 2015, 2016 i 2017 (obejmujących horyzont niniejszej analizy – I rok od lipca 2015 do końca czerwca 2016 oraz II rok od lipca 2016 do końca czerwca 2017). Prognozę wykonano w oparciu o wyniki pierwszej ankiety wśród ekspertów klinicznych, która została wypełniona pisemnie (rozdział 8.1, rozdział 8.2) oraz dane o sprzedaży refundowanej leków stosowanych w *Programie lekowym*, proporcjonalne do liczby chorych obecnie leczonych w *Programie lekowym* (rozdział 8.4).

Na podstawie *Komunikatu NFZ* o liczbie i wartości refundacji określono obecne udziały poszczególnych terapii w leczeniu chorych z rozpatrywanej populacji docelowej, w ramach

Programu lekowego. Na podstawie prognozy drugiej ankiety wśród ekspertów klinicznych (tym razem telefonicznej) (rozdział 8.3) określono wpływ jaki na dotychczasową sytuację będzie miało objęcie refundacją leku Aubagio® tj. rozpoczęcie przez część chorych terapii teryflunomidem zamiast terapii obecnie dostępnych w ramach *Programu lekowego*.

Na podstawie wyników przeprowadzonej *Analizy ekonomicznej* oszacowano koszty związane z poddaniem chorych terapii z wykorzystaniem leku Aubagio® (teryflunomid) bądź alternatywnych terapii obecnie dostępnych w *Programie lekowym*. Koszt leków wykorzystywanych w terapiach alternatywnych określono w oparciu o *Komunikat NFZ* o liczbie i wartości refundacji – zakładając, że średni koszt opakowania obliczony jako iloraz wartości refundacji i liczby sprzedanych opakowań w danym okresie jest dobrym oszacowaniem kosztu z uwzględnieniem ewentualnych instrumentów podziału ryzyka, uzgodnionych dla tych leków.

Obliczono przewidywane wydatki związane z leczeniem chorych w rozpatrywanej populacji w perspektywie płatnika publicznego, w perspektywie wspólnej oraz w perspektywie społecznej, w scenariuszu zakładającym objęcie refundacją leku Aubagio® oraz w scenariuszu zakładającym kontynuację sytuacji dotychczasowej (brak refundacji leku Aubagio®), w wariantach zależnych od wielkości populacji, liczby chorych nowo włączanych do *Programu lekowego* i liczby chorych stosujących Aubagio®. Na podstawie różnicy między analizowanymi scenariuszami określono wydatki inkrementalne.

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

2.2. Horyzont czasowy

Zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM)* oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań* (zwanym dalej *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi oraz co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [1, 29].

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący lata okres od początku lipca 2015 do końca czerwca 2017, w tym okres określany jako I rok - od lipca 2015 do końca czerwca

2016 oraz II rok - od lipca 2016 do końca czerwca 2017. Uzasadnieniem przyjęcia takiego horyzontu czasowego jest fakt, że zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696, dalej zwaną *Ustawą o refundacji*) [32], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata, co potwierdza zasadność przyjętego horyzontu czasowego analizy – jako okresu, w którym z całą pewnością terapia z wykorzystaniem leku Aubagio® (teryflunomid) będzie dostępna w przypadku objęcia jej refundacją. Ponadto, obecnie finansowanych jest już kilka alternatywnych terapii, w tym terapie o ugruntowanej pozycji i stabilnym udziale w terapii chorych z rozpatrywanej populacji. Sytuacja na rynku po wprowadzeniu nowej technologii powinna zatem szybko się ustabilizować.

2.3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [29], zwanym dalej *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań analiza* została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- * z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [32]);
- * z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [29]

Dodatkowo, z uwagi na fakt, że choroba generuje znaczące koszty pośrednie (oraz powoduje obniżenie jakości życia osób z najbliższego otoczenia chorych), analizę wykonano także z perspektywy społecznej.

2.4. Scenariusze porównywane

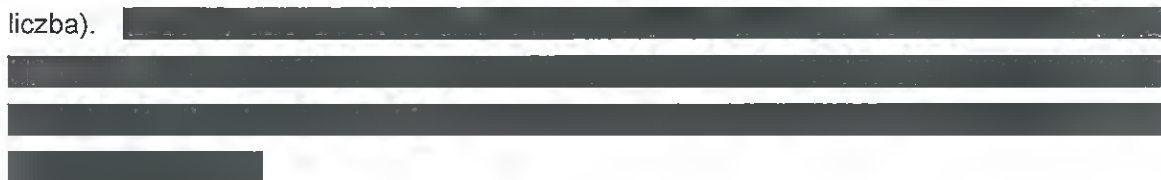
W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz scenariusz nowy.

Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego (zgodnie z *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, zwanego dalej *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [23]). W scenariuszu tym, w leczeniu dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym w *Programie lekowym - „Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)”* stosowane są: interferon beta-1a s.c., interferon beta-1a i.m., interferon beta-1b oraz octan glatirameru.

W scenariuszu nowym analizowano sytuację, w której również lek Aubagio® (teryflunomid) będzie stosowany w I linii leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym i finansowany ze środków publicznych w *Wykazie leków refundowanych*, w kategorii dostępności refundacyjnej – lek dostępny w ramach programu lekowego. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w załączniku (rozdział 8.7).

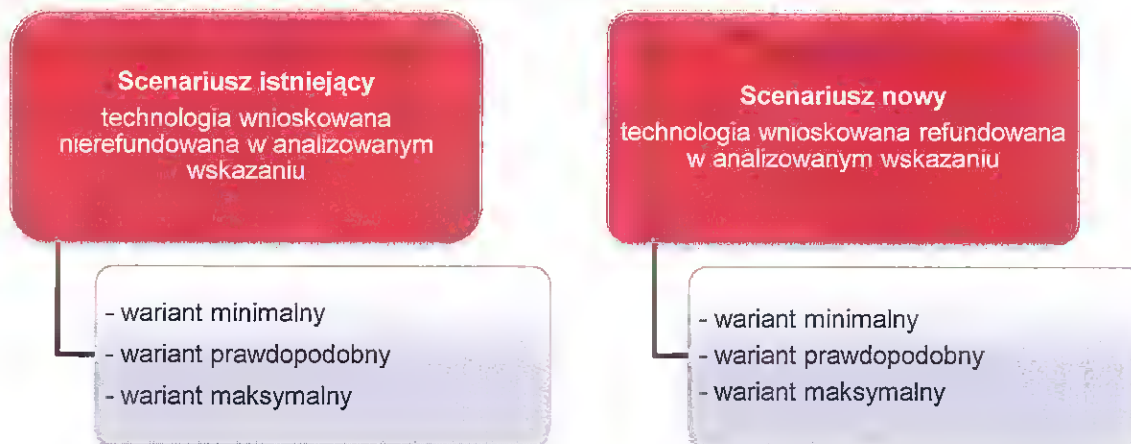
Dla każdego ze scenariuszy określono trzy możliwe warianty, różniące się między sobą szacunkiem wielkości populacji docelowej, liczby chorych nowo włączanych do *Programu lekowego* i liczby chorych stosujących Aubagio®. Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony został jako różnica pomiędzy scenariuszem nowym a scenariuszem istniejącym w odpowiadających sobie wariantach.

Analizowane scenariusze (istniejący, nowy) oraz ich warianty (minimalny, prawdopodobny, maksymalny) przedstawiono na poniższym schemacie. Wariant minimalny uwzględnia jednocześnie minimalną wielkość populacji docelowej (rzeczywiście leczonej w *Programie lekowym*), minimalną liczbę chorych nowo włączanych do Programu lekowego (roczna liczba).



Rysunek 1.

Scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet



Źródło: opracowanie własne

2.5. Populacja

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

Populację badaną w analizie wpływu na budżet stanowią chorzy, u których oceniana technologia może być zastosowana [1]. Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Aubagio[®]* [3], lek ten wskazany jest w leczeniu:

- dorosłych pacjentów ze stwardnieniem rozlanym o przebiegu rzutowo-ustępującym (RRMS - ang. *relapsing remitting multiple sclerosis*).

W Polsce nie prowadzi się wiarygodnego, oficjalnego krajowego rejestru chorych na SM (łac. *sclerosis multiplex* – stwardnienie rozlane). Jednak dane takie zawarte są w raporcie MSIF [17] (ang. *Multiple Sclerosis International Federation* – Międzynarodowa Federacja Towarzystw Stwardnienia Rozlanego), w którym rejestrowane są dane dla chorobowości i zachorowalności na SM w różnych krajach Europy.

Na podstawie danych MSIF z 2008 roku w Polsce na SM choruje 120 osób na 100 000 mieszkańców, uwzględniając aktualną liczbę mieszkańców Polski – około 38,5 mln (Rocznik Statystyczny Rzeczypospolitej Polskiej z 2013 roku [12]), chorobowość według tego źródła wynosi około 46 200 chorych.

W Narodowym Programie Leczenia Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym, przygotowanym przez zespół Ekspertów dla Ministerstwa Zdrowia na lata 2006-2008 [18] podano, że chorobowość na SM w Polsce wynosi około 150 na 100 000 osób. Uwzględniając aktualną liczbę mieszkańców Polski, chorobowość według tego źródła wynosi około 57 800 chorych.

Zgodnie z powyższymi danymi można przyjąć, że w Polsce chorobowość SM wynosi około 52 tys. chorych. Biorąc pod uwagę odsetek chorych, u których występuje SM o przebiegu rzutowo-remisyjnym, czyli 80% [19, 28] można szacować, że w Polsce jest ok. 41 600 takich chorych.

Należy jednak podkreślić, że zdecydowana większość chorych nie jest leczona. Zgodnie z oszacowaniem wykonanym przez Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego [27] w 2011 r. w Polsce leczono tylko 8,5%, co jest wynikiem bardzo niskim na tle większości krajów Unii Europejskiej, w których leczenie ma zapewnione ok. 30% chorych, a w USA około 45%.

Z uwagi na fakt, ograniczonej wydolności systemu ochrony zdrowia (oczekiwanie chorych w kolejce na leczenie oraz kryteria włączenia chorych do terapii znacznie ograniczające dostęp chorych do leczenia) konieczne było oszacowanie wielkości populacji leczonej w *Programie lekowym* w najbliższych latach (obejmujących horyzont analizy). Oszacowanie przedstawione w poniższej tabeli wykonano w oparciu o opinie ekspertów klinicznych (rozdział 8.1). Eksperti kliniczni udzielili odpowiedzi na zadawane pytania w momencie kiedy zgodnie z zapisami ówczesnego *Programu lekowego* całkowita długość leczenia chorych była ograniczona do 60 miesięcy, niezależnie od efektów terapii. Według aktualnych zapisów *Programu lekowego* terapia powinna być kontynuowana tak długo jak przynosi efekty. W związku z tym przyjęto założenie, że podane przez ekspertów klinicznych wskazania powinny zostać skorygowane. Założono, że liczba nowych chorych włączanych do *Programu lekowego* będzie taka jak przewidywali to eksperci kliniczni, jednak całkowita liczba chorych leczonych w *Programie lekowym* będzie wyższa, gdyż wstrzymany zostanie odpływ chorych po osiągnięciu 60 miesięcy terapii – zgodnie publikacją *Ebers 2010* [11] można szacować, że docelowo przeciętna długość terapii będzie wynosiła 8,9 lat (wartość mediany długości terapii u chorych z tego badania, najdłuższego odnalezionego badania oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo terapii u chorych z rozpatrywanej populacji). Zmiany w zapisach *Programu lekowego* zostały wprowadzone na początku drugiej połowy 2014 roku, więc w trakcie I roku horyzontu niniejszej analizy część chorych będzie w trakcie 7-go roku terapii, w trakcie II roku horyzontu niniejszej analizy część chorych będzie w trakcie 8-go

roku terapii. Z tego powodu szacunki uzyskane w wyniku analizy odpowiedzi ekspertów klinicznych zostały skorygowane poprzez przemnożenie przez 7/5 w I roku oraz 8/5 w II roku, gdyż w istocie w trakcie leczenia będą chorzy z odpowiednio 7-miu i 8-miu „roczników”, a nie z 5-ciu jak zakładali eksperci kliniczni w swoich szacunkach. Korekcie związanej ze zniesieniem 60-miesięcznego okresu terapii poddano: w wariancie prawdopodobnym średnią ze wskazań ekspertów klinicznych, w wariancie maksymalnym najwyższą wartość spośród wszystkich wskazań ekspertów, w wariancie minimalnym wartość właściwą dla 2014 roku, która była niższa niż najniższe ze wskazań ekspertów dla 2016 i 2017 – wariant ten pesymistycznie zakładał, że wydolność systemu nie wzrosłaby względem 2014 roku (przed uwzględnieniem wydłużenia możliwego czasu terapii) oraz średnią ze wskazań ekspertów klinicznych dla 2015 (która była niższa niż dla danych z 2014 roku). Ponadto należy zauważyć, że eksperci kliniczni odnosili swoje szacunki do kolejnych lat kalendarzowych, a horyzont niniejszej analizy jest przesunięty o pół roku (aby uwzględnić realny czas niezbędny do objęcia refundacją Aubagio® oraz wprowadzenia zmian w *Programie lekowym*). Z tego względu w I roku horyzontu niniejszej analizy przyjęto, że liczba chorych leczonych w *Programie lekowym* będzie średnią ze skorygowanych wskazań ekspertów klinicznych dla 2015 i 2016 roku, a w przypadku II roku horyzontu będzie średnią ze skorygowanych wskazań dla 2016 i 2017 roku.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

⁴ Określono liczbę opakowań zrefundowanych w ciągu całego roku 2013 (rozdział 8.3), po czym wartość tą podzielono przez średnie roczne zużycie opakowań przypadające na chorego uzyskując wielkość populacji dla której wystarczyłoby zużytego leku

2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku refundacyjnym

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym pokrywa się z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Aubagio[®]*, jest więc zbieżna z populacją chorych, u których technologia wnioskowana może być stosowana, której wielkość przedstawiono we wcześniejszym rozdziale.

2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana

Terapia produktem Aubagio[®] (teryflunomid) nie jest obecnie stosowana w Polsce, w ramach systemu ochrony zdrowia, gdyż terapia ta nie jest finansowana przez płatnika publicznego.

2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją

W przypadku braku pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji terapii teryflunomidem, lek Aubagio[®] nie będzie stosowany. Liczba chorych leczonych tym produktem w *Programie lekowym* będzie wynosić zero w I i II roku.

Wielkość populacji leczonej w *Programie lekowym* (nie obejmującym terapii teryflunomidem z wykorzystaniem Aubagio[®]) będzie taka, jak przedstawiona w tabeli powyżej (Tabela 1). Udział poszczególnych terapii w leczeniu chorych przedstawiono w poniższej tabeli. Został on określony na podstawie danych NFZ, dotyczących wielkości refundacji w okresie styczeń-listopad 2014 r. [22]. Na podstawie liczby zrefundowanych opakowań i średniej liczby zużywanych opakowań przypadającej na jednego chorego określono przybliżoną liczbę chorych stosujących dany lek – następnie określono udziały w leczeniu chorych (rozdział 8.4). Założono, że sytuacja dla tego okresu jest na tyle stabilna, że stanowi ona najlepszą prognozę dla sytuacji w latach objętych horyzontem niniejszej analizy.

Źródło: opracowanie własne

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

W przypadku wydania pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji terapii teryflunomidem, lek Aubagio® będzie stosowany w *Programie lekowym*.

Wielkość populacji leczonej w *Programie lekowym* (obejmującym terapię teryflunomidem z wykorzystaniem Aubagio®) będzie taka jak przedstawiona we wcześniejszej tabeli (Tabela 1) – założono, że objęcie refundacją leku Aubagio® nie wpłynie na wydolność systemu ochrony zdrowia w Polsce.

--	--	--	--

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

2.6. Analiza kosztów

Kategorie kosztów zaczerpnięto z *Analizy ekonomicznej* [14]. W analizie z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej uwzględniono i następujące kategorie kosztów:

- ⊕ koszty leków;
- ⊕ koszty premedykacji;
- ⊕ koszty diagnostyki i monitorowania;
- ⊕ koszty leczenia rzutu choroby;
- ⊕ koszty leczenia objawowego.

W analizie wykonanej z perspektywy społecznej uwzględniono wszystkie wcześniej wskazane kategorie kosztowe oraz:

- * koszty pośrednie.

2.6.1. Modelowanie kosztów

Część spośród kosztów będących następstwem zastosowanych terapii wynika wprost z zastosowanych terapii i jest możliwa do określenia w sposób dokładny. Do kosztów tych należą koszty leków, koszty premedykacji oraz koszty diagnostyki i monitorowania.

Część spośród kosztów zależy od efektów terapii – zmian w stopniu niepełnosprawności w skali EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale* – rozszerzona skala niewydolności ruchowej) i rocznej częstości rzutów. Z tego względu konieczne było wykonanie modelowania tych kosztów.

W przypadku terapii teryflunomidem i interferonem beta-1a s.c. modelowane efekty zdrowotne są takie same, jak w przypadku *Analizy ekonomicznej* - tam też znajduje się szerszy opis kalkulacji.

W przypadku wszystkich pozostałych komparatorów założono, że ich skuteczność będzie miała wartość taką samą jak w przypadku interwencji porównywanych w *Analizie ekonomicznej* – eksperci kliniczni twierdzą⁶, że skuteczność i bezpieczeństwo wszystkich obecnie stosowanych terapii jest podobne. Ponadto, w przypadku badania *Siger 2011* [30] badającego zmiany stanu zdrowia po zaprzestaniu terapii u chorych stosujących interferon beta-1a podawany domięśniowo, interferon beta-1a podawany podskórnym oraz interferon beta-1b podawany podskórnym – autorzy nie wyszczególniali wyników w podgrupach w zależności od stosowanej terapii co sugeruje, że według autorów badania nie można było stwierdzić istotnych różnic między poszczególnymi terapiami.

Założenie o podobnej skuteczności i bezpieczeństwie dotychczas stosowanych terapii jest konieczne ze względu na trudności w odnalezieniu wyników badań przedstawiających

⁶ Dwóch ekspertów klinicznych stwierdziło, że skuteczność dotychczas stosowanych terapii jest podobna/porównywalna; jeden ekspert stwierdził, że interferon beta-1b jest najlepszą terapią (rozdział 8.1)

porównanie teryflunomidu ze wszystkimi obecnie stosowanymi terapiami. Byłoby to zadanie bardzo czasochłonne i w kontekście analizy wpływu na budżet nie przyniosłoby znaczących zmian w wynikach (zaś w kontekście *Analizy ekonomicznej* wymagane jest tylko porównanie z co najmniej jedną opcjonalną terapią refundowaną). Wysokość kosztów wynikających ze skuteczności terapii (kosztów leczenia rzutu, kosztów leczenia objawowego i kosztów pośrednich zależnych od stopnia niepełnosprawności w skali EDSS) uwzględniono w oszacowaniu całkowitych wydatków, choć należy podkreślić że na koszty inkrementalne wpływ mają tylko koszty leków i premedykacji, a na całkowite wydatki w *Programie lekowym* mają tylko koszty leków oraz diagnostyki i monitorowania.

2.6.2. Koszty leków, premedykacji, diagnostyki i monitorowania

Koszty leków, premedykacji oraz diagnostyki i monitorowania dla terapii teryflunomidem i terapii alternatywnych przedstawiono w poniższych podrozdziałach. Koszty przedstawiono w podziale na perspektywy analizy (perspektywę płatnika publicznego, wspólną i społeczną), w przypadkach gdy występowały różnice w wysokości kosztów w zależności od rozpatrywanej perspektywy.

Średni koszt opakowań poszczególnych leków oszacowano w oparciu o *Komunikat NFZ - Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-listopad 2014)* [22] (zwanym dalej Komunikatem NFZ). Założono, że oszacowane w ten sposób koszty uwzględnią ewentualne nieoficjalne instrumenty podziału ryzyka, które mogą być związane z lekami już refundowanymi. W oparciu o *Charakterystykę Produktu Leczniczego Aubagio®* oraz charakterystyki pozostałych rozpatrywanych w analizie leków, obecnie stosowanych w ramach *Programu lekowego* określono średnią liczbę opakowań zużywanych w terapii jednego chorego w ciągu roku. Całkowite roczne wydatki na leki obliczono jako iloczyn średniego kosztu opakowania danego leku i liczby opakowań zużywanych w ciągu roku terapii.

Teryflunomid (Aubagio®) nie wymaga premedykacji, wymaga jej interferon beta-1a s.c. (Rebif®), co szczegółowo opisano w *Analizie ekonomicznej* [14]. W przypadku interferonu beta-1a s.c. zaleca się podanie przeciwgorączkowego leku przeciwbólowego przed wykonaniem wstrzyknięcia i dodatkowo 24 godziny po każdym wstrzyknięciu leku. W przypadku pozostałych terapii nie zidentyfikowano kosztów w tej kategorii.

Zgodnie z *Analizą ekonomiczną* terapia w *Programie lekowym* wymaga diagnostyki a następnie monitorowania, którego roczny koszt wynosi około 1 248 PLN – co wynika z wartości ryczaftu.

Wszelkie szczegóły dotyczące sposobu określania wysokości wyżej przedstawionych kosztów przedstawiono w *Analizie ekonomicznej*.

W poniższych podrozdziałach koszty każdej terapii przedstawiono w „horyzoncie” 9-letnim, gdyż założono, że po ostatnich zmianach w zapisach *Programu lekowego* możliwe będzie leczenie przez okres dłuższy niż dotychczas (maksymalnie 60 miesięcy). Oparto się tu na założeniu, że terapie mogą trwać do 8,9 lat podobnie jak w przypadku terapii interferonem beta-1b, dla której zgodnie z odnalezioną publikacją *Ebers 2010* [11] mediana terapii trwała 8,9 lat. W obliczeniach uwzględniono fakt, że zmiany w *Programie lekowym* wprowadzono dopiero w 2014 roku, więc w horyzoncie analizy chorzy będą kontynuować maksymalnie siódmy i ósmy rok terapii. Jednocześnie należy zaznaczyć, że z uwagi na fakt iż koszty leków stosowanych w terapii są takie same dla kolejnych lat terapii - dla analizy nie mają znaczenia założenia dotyczące struktury odsetków chorych leczących się w *Programie lekowym* przez dany łączny okres - w obliczeniach istotna jest całkowita liczba chorych leczonych w Programie lekowym a nie to na którym roku terapii się oni znajdują).

Analizy kosztów w okresie całej terapii trwającej maksymalnie 8,9 lat nie należy rozpatrywać jako analizy kosztów w horyzoncie wykraczającym poza 2-letni horyzont analizy.

W analizie przyjęto, że terapia teryflunomidem i interferonem beta-1a s.c. może trwać 8,9 lat. Jest to okres dłuższy niż założony w *Analizie ekonomicznej*. Pozorna niespójność wynika z faktu, że tam założenie o długości terapii wynoszącej 7,13 lat oparto o najdłuższy czas obserwacji chorych poddanych terapii teryflunomidem. W przypadku analizy wpływu na budżet uwzględniającej wszystkie obecnie stosowane komparatory, na podstawie publikacji *Ebers 2010* i odpowiedzi ekspertów klinicznych – założono, że leczenie w *Programie lekowym* może trwać 8,9 lat. Konserwatywnie przyjęto, że terapia teryflunomidem może generować koszty przez taki sam okres.

2.6.2.1. Terapia teryflunomidem (Aubagio®)

Preparat Aubagio® (teryflunomid) jest dostępny w opakowaniach zawierających 28 tabletek po 14 mg substancji czynnej. [REDACTED]

[Redacted content]

Z uwzględnieniem m.in. powyżej przedstawionych kosztów leku Aubagio® dokonano podsumowania kosztów związanych z terapią teryflunomidem w rozpatrywanej populacji chorych.

[Redacted content]

2.6.2.2. Terapia interferonem beta-1a s.c. (Rebif®)

Poniższe koszty terapii interferonem beta-1a s.c. uwzględniają m.in. średni koszt refundowanych leków Rebif® określony na podstawie *Komunikatu NFZ* dotyczącego wartości refundacji cen leków w okresie styczeń-listopad 2014 (Tabela 33).

Tabela 7.
Koszt terapii interferonem beta-1a s.c. (w perspektywie płatnika publicznego)

Rok terapii	Liczba opakowań leku	Koszt leku [PLN]	Koszt premedykacji [PLN]	Koszt diagnostyki i monitorowania [PLN]
I rok	13,04	34 134	0	1 248
II rok	13,04	34 134	0	1 248
III rok	13,04	34 134	0	1 248
IV rok	13,04	34 134	0	1 248

Rok terapii	Liczba opakowań leku	Koszt leku [PLN]	Koszt premedykacji [PLN]	Koszt diagnostyki i monitorowania [PLN]
V rok	13,04	34 134	0	1 248
VI rok	13,04	34 134	0	1 248
VII rok	13,04	34 134	0	1 248
VIII rok	13,04	34 134	0	1 248
IX rok	11,74	30 720	0	1 248

Zródło: opracowanie własne

Tabela 8.

Koszt terapii interferonem beta-1a s.c. (w perspektywie wspólnej, społecznej)

Rok terapii	Liczba opakowań leku	Koszt leku [PLN]	Koszt premedykacji [PLN]	Koszt diagnostyki i monitorowania [PLN]
I rok	13,04	34 134	130	1 248
II rok	13,04	34 134	130	1 248
III rok	13,04	34 134	130	1 248
IV rok	13,04	34 134	130	1 248
V rok	13,04	34 134	130	1 248
VI rok	13,04	34 134	130	1 248
VII rok	13,04	34 134	130	1 248
VIII rok	13,04	34 134	130	1 248
IX rok	11,74	30 720	130	1 248

Zródło: opracowanie własne

2.6.2.3. Terapia interferonem beta-1a i.m. (Avonex®)

Poniższe koszty terapii interferonem beta-1a i.m. uwzględniają m.in. średni koszt refundowanego leku Avonex® określony na podstawie *Komunikatu NFZ* dotyczącego wartości refundacji cen leków w okresie styczeń-listopad 2014 (Tabela 33).

Tabela 9.

Koszt terapii interferonem beta-1a i.m. (w perspektywie płatnika publicznego, wspólnej, społecznej)

Rok terapii	Liczba opakowań leku	Koszt leku [PLN]	Koszt premedykacji [PLN]	Koszt diagnostyki i monitorowania [PLN]
I rok	13,04	33 304	0	1 248
II rok	13,04	33 304	0	1 248
III rok	13,04	33 304	0	1 248
IV rok	13,04	33 304	0	1 248
V rok	13,04	33 304	0	1 248
VI rok	13,04	33 304	0	1 248
VII rok	13,04	33 304	0	1 248
VIII rok	13,04	33 304	0	1 248

Rok terapii	Liczba opakowań leku	Koszt leku [PLN]	Koszt premedykacji [PLN]	Koszt diagnostyki i monitorowania [PLN]
IX rok	11,74	29 974	0	1 248

Zródło: opracowanie własne

2.6.2.4. Terapia interferonem beta-1b (Betaferon[®], Extavia[®])

Koszty terapii interferonem beta-1b uwzględniają m.in. średni koszt refundowanych leków Betaferon[®] i Extavia[®] określony na podstawie *Komunikatu NFZ* dotyczącego wartości refundacji cen leków w okresie styczeń-listopad 2014 (Tabela 33).

Tabela 10.

Koszt terapii interferonem beta-1b (w perspektywie płatnika publicznego, wspólnej, społecznej)

Rok terapii	Liczba opakowań leku	Koszt leku [PLN]	Koszt premedykacji [PLN]	Koszt diagnostyki i monitorowania [PLN]
I rok	12,18	23 547	0	1 248
II rok	12,18	23 547	0	1 248
III rok	12,18	23 547	0	1 248
IV rok	12,18	23 547	0	1 248
V rok	12,18	23 547	0	1 248
VI rok	12,18	23 547	0	1 248
VII rok	12,18	23 547	0	1 248
VIII rok	12,18	23 547	0	1 248
IX rok	10,96	21 193	0	1 248

Zródło: opracowanie własne

2.6.2.5. Terapia octanem glatirameru (Copaxone[®])

Koszty terapii octanem glatirameru uwzględniają m.in. średni koszt refundowanego leku Copaxone[®] określony na podstawie *Komunikatu NFZ* dotyczącego wartości refundacji cen leków w okresie styczeń-listopad 2014 (Tabela 33).

Tabela 11.

Koszt terapii octanem glatirameru (w perspektywie płatnika publicznego, wspólnej, społecznej)

Rok terapii	Liczba opakowań leku	Koszt leku [PLN]	Koszt premedykacji [PLN]	Koszt diagnostyki i monitorowania [PLN]
I rok	13,04	33 313	0	1 248
II rok	13,04	33 313	0	1 248
III rok	13,04	33 313	0	1 248
IV rok	13,04	33 313	0	1 248
V rok	13,04	33 313	0	1 248

Rok terapii	Liczba opakowań leku	Koszt leku [PLN]	Koszt premedykacji [PLN]	Koszt diagnostyki i monitorowania [PLN]
VI rok	13,04	33 313	0	1 248
VII rok	13,04	33 313	0	1 248
VIII rok	13,04	33 313	0	1 248
IX rok	11,74	29 982	0	1 248

Zródło: opracowanie własne

2.6.3. Koszt leczenia rzutu choroby i leczenia objawowego

Jednym z punktów końcowych ocenianych w badaniach porównujących skuteczność i bezpieczeństwo teryflunomidu i interferonu beta-1a s.c. jest częstość występowania rzutów choroby. Każdy rzut choroby generuje koszty, które są niezależne od tego jakiej terapii poddawany jest chory.

Zgodnie z *Analizą ekonomiczną* leczenie rzutu choroby może odbywać się w ramach hospitalizacji (dotyczy ok. 58% chorych) lub ambulatoryjnie (dotyczy ok. 42% chorych). Hospitalizacja stosowana jest u 58% chorych, a leczenie ambulatoryjne u pozostałych 42%. Uwzględniając te odsetki oraz przedstawione w *Analizie ekonomicznej* szczegóły kosztów dla tych dwóch trybów, obliczono średni koszt leczenia rzutu choroby. Wynik przedstawiono w poniższej tabeli.

Kategoria	Hospitalizacja		Ambulatoryjnie	
	Procent chorych	Średni koszt [PLN]	Procent chorych	Średni koszt [PLN]
...
...
...
...

Tymczasem leczenie objawowe w przypadku stwardnienia rozsianego polega na łagodzeniu objawów choroby takich jak spastyczność, osłabienie siły mięśni, ataksja i zaburzenia koordynacji, bóle, zaburzenia czynności pęcherza, zaparcie i nietrzymanie stolca, zaburzenia seksualne, zaburzenia psychiatryczne [9].

W *Analizie ekonomicznej* na podstawie odnalezionych publikacji określono zależność kosztów leczenia objawowego od stanu chorych – stopnia niepełnosprawności w skali EDSS. Parametry zależności łączącej te wielkości przedstawiono w poniższej tabeli.

Źródło: opracowanie własne

2.6.4. Koszty pośrednie

Wykraczając poza standardy wyznaczone przez *Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań*, analizę wykonano także z perspektywy społecznej, która uwzględnia także koszty pośrednie, do których należy zaliczyć koszty utraconej przez chorych produktywności oraz nieformalne koszty opieki ponoszone np. przez rodzinę chorego.

W *Analizie ekonomicznej* na podstawie odnalezionych publikacji określono zależność wysokości kosztów pośrednich od stanu chorych – stopnia niepełnosprawności w skali EDSS. Parametry zależności łączącej te wielkości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16.

Parametry zależności liniowej ($y = ax + b$) łączącej koszty pośrednie ze średnim stopniem niepełnosprawności w skali EDSS

Parametr	Wartość
a	
b	

Źródło: opracowanie własne na podstawie [24]

W poniższej tabeli przedstawiono koszty pośrednie obliczone z uwzględnieniem powyższych zależności i założeń przedstawionych w rozdziale 2.6.1.

Tabela 17.

Średnia wielkość kosztów pośrednich w terapii teryflunomidem, interferonem beta-1a s.c., interferonem beta-1a i.m., interferonem beta-1b, octanem glatirameru (w perspektywie społecznej)

Terapia	Średnia wielkość kosztów pośrednich
Teryflunomid	
Interferon beta-1a s.c.	
Interferon beta-1a i.m.	
Interferon beta-1b	
Octan glatirameru	

Źródło: opracowanie własne

2.7. Wartości i źródła parametrów analizy

W rozdziale tym przedstawiono najważniejsze parametry modelu ze wskazaniem źródeł ich wartości.

Wykorzystane w analizie wartości najważniejszych parametrów modelu ze wskazaniem ich źródła przedstawiono w poniższej tabeli. W tabeli przedstawiono też wartości, które zostały wykorzystane w przeprowadzonej analizie wrażliwości (rozdział 3). W dalszej części rozdziału opisano również parametry modelu dla których nie rozpatrywano zakresu zmienności – których wartości nie testowano w analizie wrażliwości.

Tabela 18.
Najważniejsze parametry modelu – wartości i źródła

		Wartości		
		Wartość	Wartość	Wartość
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

PL – Program lekowy
Źródło: opracowanie własne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.8. Wydatki na leczenie populacji docelowej

Zgodnie z *Ustawą o refundacji* w sytuacji, gdy budżet na refundację przekroczy 17% całkowitego budżetu na refundację świadczeń gwarantowanych, powinna być prowadzona analiza kwot przekroczenia. Na podstawie *Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia* wnioskować można [31], że w horyzoncie analizy warunek powyższy nie zostanie spełniony (w 2013 roku wydano na refundację leków mniej, niż zakładano w budżecie – wykonano 88% planowanego budżetu na refundację). Ponadto, budżet Narodowego Funduszu Zdrowia na rok 2015 jest wyższy niż na rok 2014 (przy porównywalnym budżecie na refundację) [25,26], tendencja zwiększania budżetu w kolejnych latach prawdopodobnie zostanie utrzymana. W związku z tym, w analizie wpływu na budżet nie brano pod uwagę kwot przekroczenia.

Na podstawie oszacowana wielkości populacji chorych leczonych, wykorzystując szacunkowe udziały w rynku leków oraz całkowite koszty leczenia jednego chorego w ciągu roku, wyznaczono roczne wydatki budżetowe w perspektywie płatnika publicznego (wynikające z kosztów ocenianych technologii medycznych), perspektywie wspólnej (obejmującej perspektywę płatnika publicznego i pacjenta) oraz w perspektywie społecznej będącej rozszerzeniem perspektywy wspólnej o perspektywę najbliższego otoczenia chorych (ich opiekunów). Wydatki te będą się różnić w zależności od przyjętego scenariusza oraz jego wariantu.

Poniższe podrozdziały zawierają informacje o wielkości inkrementalnych kosztów (zmianie w wysokości kosztów, która nastąpi w związku z zaistnieniem scenariusza nowego zamiast istniejącego), o wysokości całkowitych kosztów ponoszonych na leczenie rozpatrywanej populacji w scenariuszu nowym i istniejącym w horyzoncie analizy oraz informacje o wysokości aktualnie ponoszonych kosztów.

	Koszty leczenia		Koszty diagnostyki		Koszty opieki	
	2017	2018	2017	2018	2017	2018
I						
II						
III						
IV						
V						
VI						
VII						
VIII						
IX						
X						
XI						
XII						
XIII						
XIV						
XV						
XVI						
XVII						
XVIII						
XIX						
XX						
XXI						
XXII						
XXIII						
XXIV						
XXV						
XXVI						
XXVII						
XXVIII						
XXIX						
XXX						

Zródło: opracowanie własne

Tabela 20.
Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej [mln PLN]

I						
I						
I						
I						

I						
I						

Zródło: opracowanie własne

	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 4	Wariant 5	Wariant 6
I						
I						
I						

Zródło: opracowanie własne

Jak widać różnice w wydatkach inkrementalnych choć występują, to są minimalne.

2.8.2. Aktualne wydatki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header]	
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

3. Analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej dla parametrów, dla których określono zakres zmienności bądź możliwe było zastosowanie alternatywnych założeń (przedstawionych w rozdziale 2.7) wykonano analizę wrażliwości, której wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 25.
Wyniki analizy wrażliwości wykonanej z perspektywy płatnika publicznego

Kategoria	Zakres		Wartość		Wpływ	
	Min	Max	Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek
Kategoria 1

Kategoria 2

Kategoria 3

Kategoria 4

Kategoria 5

Kategoria 6

Kategoria 7

Źródło: opracowanie własne

Tabela 26.
Wyniki analizy wrażliwości wykonanej z perspektywy wspólnej

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

Źródło: opracowanie własne

Tabela 27.
Wyniki analizy wrażliwości wykonanej z perspektywy społecznej

Tabela 27. Wyniki analizy wrażliwości wykonanej z perspektywy społecznej							
Kryterium	Warianty			Warianty		Warianty	
	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 4	Wariant 5	Wariant 6	Wariant 7
Kryterium 1	+	+	+	+	+	+	+
Kryterium 2	+	+	+	+	+	+	+
Kryterium 3	+	+	+	+	+	+	+
Kryterium 4	+	+	+	+	+	+	+
Kryterium 5	+	+	+	+	+	+	+
Kryterium 6	+	+	+	+	+	+	+
Kryterium 7	+	+	+	+	+	+	+
Kryterium 8	+	+	+	+	+	+	+
Kryterium 9	+	+	+	+	+	+	+
Kryterium 10	+	+	+	+	+	+	+
Kryterium 11	+	+	+	+	+	+	+
Kryterium 12	+	+	+	+	+	+	+
Kryterium 13	+	+	+	+	+	+	+
Kryterium 14	+	+	+	+	+	+	+
Kryterium 15	+	+	+	+	+	+	+
Kryterium 16	+	+	+	+	+	+	+
Kryterium 17	+	+	+	+	+	+	+
Kryterium 18	+	+	+	+	+	+	+
Kryterium 19	+	+	+	+	+	+	+
Kryterium 20	+	+	+	+	+	+	+
Kryterium 21	+	+	+	+	+	+	+
Kryterium 22	+	+	+	+	+	+	+
Kryterium 23	+	+	+	+	+	+	+
Kryterium 24	+	+	+	+	+	+	+
Kryterium 25	+	+	+	+	+	+	+
Kryterium 26	+	+	+	+	+	+	+
Kryterium 27	+	+	+	+	+	+	+
Kryterium 28	+	+	+	+	+	+	+
Kryterium 29	+	+	+	+	+	+	+
Kryterium 30	+	+	+	+	+	+	+
Kryterium 31	+	+	+	+	+	+	+
Kryterium 32	+	+	+	+	+	+	+
Kryterium 33	+	+	+	+	+	+	+
Kryterium 34	+	+	+	+	+	+	+
Kryterium 35	+	+	+	+	+	+	+
Kryterium 36	+	+	+	+	+	+	+
Kryterium 37	+	+	+	+	+	+	+
Kryterium 38	+	+	+	+	+	+	+
Kryterium 39	+	+	+	+	+	+	+
Kryterium 40	+	+	+	+	+	+	+
Kryterium 41	+	+	+	+	+	+	+
Kryterium 42	+	+	+	+	+	+	+
Kryterium 43	+	+	+	+	+	+	+
Kryterium 44	+	+	+	+	+	+	+
Kryterium 45	+	+	+	+	+	+	+
Kryterium 46	+	+	+	+	+	+	+
Kryterium 47	+	+	+	+	+	+	+
Kryterium 48	+	+	+	+	+	+	+
Kryterium 49	+	+	+	+	+	+	+
Kryterium 50	+	+	+	+	+	+	+

Źródło: opracowanie własne

4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Decyzja dotycząca refundacji produktu Aubagio® (teryflunomid) w I linii leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym, w ramach *Programu lekowego*, nie spowoduje znaczących konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń zdrowotnych.

W związku z powyższym, w wyniku rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii medycznej, nie wystąpi konieczność dodatkowych szkoleń personelu medycznego, czy też tworzenia nowych wytycznych określających sposób podawania leku. Objęcie refundacją technologii wnioskowanej nie będzie zatem mieć istotnego wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

5. Aspekty etyczne i społeczne

Decyzja dotycząca objęcia refundacją produktu Aubagio® w ramach istniejącego *Programu lekowego* „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, dotyczy wyłącznie chorych kwalifikujących się do *Programu lekowego*, a zatem pacjentów spełniających wszystkie kryteria włączenia, co zapewnia, że technologia będzie stosowana w populacji chorych, u których spodziewane są największe korzyści kliniczne.

Co wykazano w *Analizie klinicznej* i *Analizie ekonomicznej*, wnioskowana technologia ma podobną skuteczność w ograniczaniu postępu niepełnosprawności i wzrostu rocznej częstości rzutów jak co najmniej jedna z technologii obecnie stosowanych i refundowanych w ramach *Programu lekowego*. Wnioskowana technologia ma jednak przewagę wynikającą z postaci w której dostępny jest teryflunomid – tabletek podawanych doustnie, a nie drogą iniekcji, które mogą obniżać jakość życia chorego.

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

Poniższa tabela (Tabela 28.) przedstawia ocenę aspektów społecznych i etycznych dotyczącej stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu.

Tabela 28.
Aspekty społeczne i etyczne

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

Źródło: opracowanie własne

6. Założenia i ograniczenia

Założono, że w przypadku objęcia refundacją leku Aubagio® realnym jest rozpoczęcie leczenia chorych od początku lipca 2015.

Założono, że terapię z wykorzystaniem leku Aubagio® (teryflunomid) będą mogli rozpoczynać chorzy nowo włączani do *Programu lekowego*. Terapia chorych na stwardnienie rozsiane z

wykorzystaniem leków podawanych w iniekcji może wiązać się z lękiem lub niechęcią przed czynnością iniekcji, wystąpieniem objawów grypopochodnych, zmianami w miejscu iniekcji, uszkodzeniami wątroby – dlatego część chorych i lekarzy może zdecydować o podaniu chorym teryflunomidu zamiast alternatywnych technologii opcjonalnych.

Liczbę chorych leczonych lekiem Aubagio® określono na podstawie szacunków trzech ekspertów klinicznych, uzyskanych w drodze ankiety telefonicznej.

Liczbę chorych leczonych lekiem Aubagio® określono na podstawie szacunków trzech ekspertów klinicznych, uzyskanych w drodze ankiety telefonicznej.

Koszt opakowań jednostkowych leków wykorzystywanych w terapiach obecnie stosowanych w ramach *Programu lekowego* określono w oparciu o średni koszt ich refundacji poniesiony przez NFZ w okresie od stycznia do listopada 2014. Wybrano ten sposób, gdyż założono, że uwzględnia on wpływ jaki na koszty opakowań tych leków miałyby ewentualne ustalenia RSS (ang. *risk sharing scheme* – instrument dzielenia ryzyka).

W przypadku terapii teryflunomidem i interferonem beta-1a s.c. modelowane efekty zdrowotne (mające wpływ na koszty ujawniające się w horyzoncie niniejszej analizy) mają źródło w *Analizie ekonomicznej* (w niniejszej analizie wykonano je przy takich samych założeniach i ograniczeniach, na podstawie wyników badań odnalezionych w *Analizie klinicznej* - tam też znajduje się szerszy opis tego modelowania). W przypadku wszystkich pozostałych komparatorów założono, że ich skuteczność będzie miała podobną wartość – ankietowani eksperci kliniczni wskazują na podobną skuteczność wszystkich obecnie stosowanych terapii (rozdział 8.1).

Zgodnie z wynikami *Analizy klinicznej* i *Analizy ekonomicznej* można stwierdzić, że nie występują istotne statystycznie różnice pomiędzy bezpieczeństwem terapii teryflunomidem a interferonem beta-1a s.c. Założono, że również w porównaniu z innymi komparatorami nie występują istotne statystycznie różnice w bezpieczeństwie.

Założono, że w polskiej praktyce docelowo czas terapii chorych w *Programie lekowym* może wynosić 8,9 lat – tyle ile wynosiła mediana długości terapii chorych z badania *Ebers 2010*, będącego badaniem o najdłuższym horyzoncie spośród odnalezionych dla terapii w rozpatrywanej populacji. Założono, że również w przypadku teryflunomidu osiągnięta zostanie taka długość terapii, gdyż o kontynuowaniu terapii będą decydowali przede wszystkim lekarze, nawet jeśli formalnie działanie teryflunomidu zostało zbadane w nieco krótszym okresie (uwzględnionym w *Analizie ekonomicznej*, wynoszącym 7,13 lat).

Informacje dotyczące liczby chorych oczekujących w kolejce na włączenie do *Programu lekowego* mogą uwzględniać również chorych oczekujących na leczenie w programie lekowym kolejnej linii. Z uwagi na fakt, że w rozpatrywanym *Programie lekowym* leczy się zdecydowanie więcej chorych niż w programie lekowym kolejnej linii przyjęto, że udział chorych oczekujących na leczenie w kolejnej linii jest zaniedbywalny.

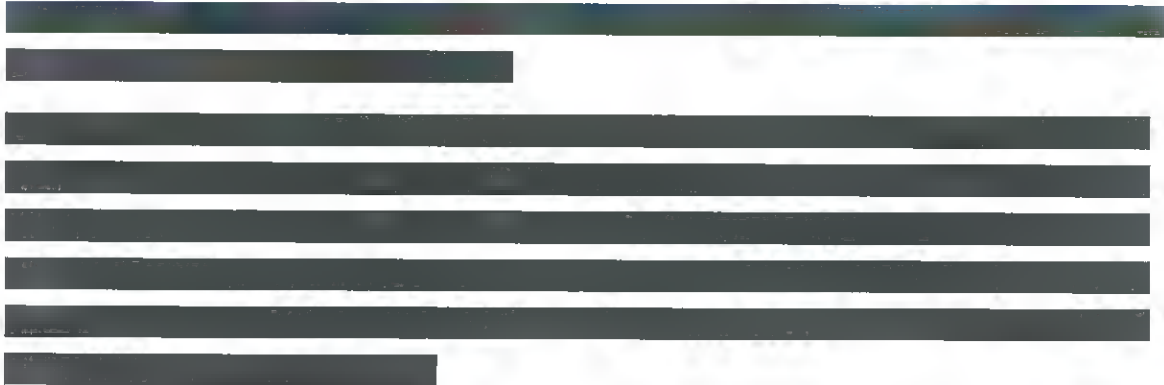
W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach odrębnej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.7. Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie Aubagio® (będzie to jedyny lek w grupie limitowej, więc będzie on wyznaczać limit).

Przyjęto, że przeciętny rok trwa dokładnie 365,25 dni. Ponadto, zgodnie z publikacją *Kobelt 2003* [15] przyjęto, że leczenie rzutu trwa średnio miesiąc (dokładna wartość przyjęta w analizie to 365,25/12 dni).

7. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszej pracy dążono do dokonania oceny wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu leku Aubagio® (teryflunomid) do *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej – lek dostępny w ramach programu lekowego.

[Redacted content]



Finansowanie Aubagio® w ramach kategorii dostępności lek dostępny w ramach programu lekowego, przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu w leczeniu stwardnienia rozlanego w Polsce. Refundowana będzie terapia równie skuteczna, a przy tym mniej uciążliwa dla chorych.

8. Załączniki

8.1. Wykorzystane w analizie ankiety przeprowadzone wśród ekspertów klinicznych

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

Ekspertów zapytano o to jaka terapia jest ich zdaniem najskuteczniejsza. Dwóch ekspertów stwierdziło, że obecnie stosowane terapie są porównywalne/podobne; jeden stwierdził, że najskuteczniejsza jest terapia interferonem beta-1b. Szczegóły w poniższej tabeli.

Tabela 30.

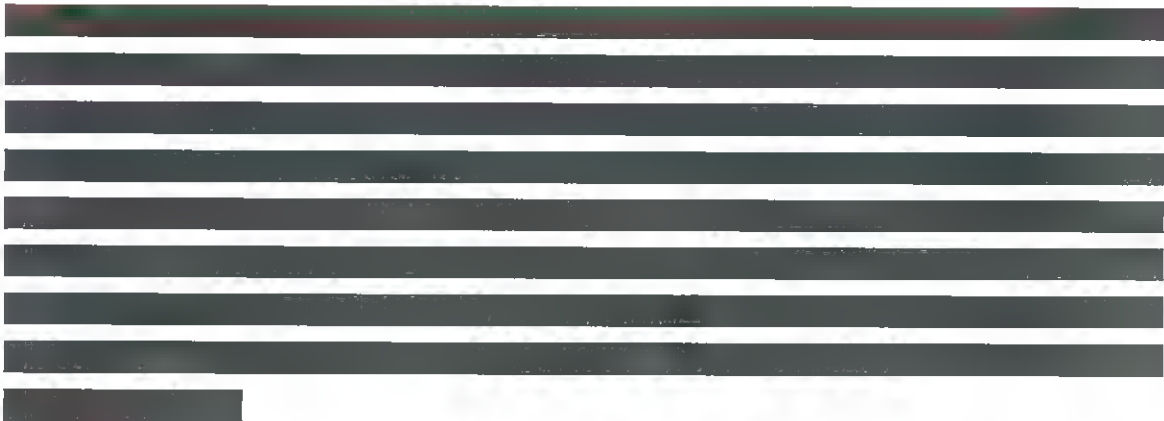
Najskuteczniejsza terapia spośród obecnie dostępnych według opinii ekspertów klinicznych

	Ekspert I	Ekspert II	Ekspert III	Ekspert IV
Najskuteczniejsza terapia	Interferon beta-1b	Podobne	Brak odpowiedzi	Porównywalne

Zródło: opracowanie własne

Na podstawie powyższych odpowiedzi stwierdzono, że obecnie dostępne terapie są porównywalne, w szczególności, że ich skuteczność i bezpieczeństwo są podobne oraz, że czas trwania tych terapii w ramach zmienionego *Programu lekowego* może trwać przez podobny okres ok. 8,9 lat jak w przypadku terapii interferonem beta-1b w badaniu *Ebers 2010*.

8.2. Pełne wyniki pierwszej ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych



8.2.1. Treść wstępu ankiety

„Ankieta ma na celu zebranie informacji o aktualnej polskiej praktyce klinicznej leczenia chorych na stwardnienie rozsiane. Zwracamy się z prośbą o udzielenie wszelkich istotnych informacji pomocnych w jej określeniu. Jednocześnie chcielibyśmy wyraźnie zaznaczyć, iż Państwa opinia nie będzie publicznie wykorzystana w celu bezpośredniej konfrontacji z opiniami innych specjalistów z danej dziedziny.

Prosimy aby wszelkie dane liczbowe były podane w kontekście ogólnopolskim (nie w kontekście wyłącznie Państwa ośrodka)."

8.2.2. Odpowiedzi eksperta klinicznego - [REDACTED]

1. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
2. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
3. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
4. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

⁸ Program lekowy I linii - stosowane w ankiecie określenie dla Programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)” – w ramach, którego odbywa się leczenie interferonem beta i octanem glatirameru – opisanego w załączniku B.29. Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków

[REDACTED]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
[REDACTED]	<input type="checkbox"/>			
A) [REDACTED]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
[REDACTED]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
[REDACTED]				
[REDACTED]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
[REDACTED]	<input type="checkbox"/>			
[REDACTED]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
[REDACTED]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
[REDACTED]				

5.

[REDACTED]

[REDACTED]

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

6.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

7.

[REDACTED]

[REDACTED]

8.2.2. Wyniki ankietowe – odpowiedzi ekspertów klinicznych

9. [Redacted]

10. [Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

8.2.3. Odpowiedzi eksperta klinicznego [Redacted]

1. [Redacted]

⁹ Program lekowy kolejnej linii - stosowane w ankiecie określenie dla Programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)” – w ramach, którego odbywa się leczenie fingolimodem i natalizumabem – opisanego w załączniku B.46. Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków

¹⁰ Program lekowy I linii - stosowane w ankiecie określenie dla Programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)” – w ramach, którego odbywa się leczenie interferonem beta i

2.

3.

4.

B) style="background-color: black;">			

octanem glatirameru – opisanego w załączniku B.29. Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków

5. [Redacted text]

6. [Redacted text]

7. [Redacted text]

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

8. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
9. [REDACTED]
[REDACTED]

¹¹ Program lekowy kolejnej linii - stosowane w ankiecie określenie dla Programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozсіяnego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się

[Redacted text]

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

10.

[Redacted text]

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

[Redacted text]

8.2.4. Odpowiedzi eksperta klinicznego [Redacted]

1.

[Redacted text]

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

ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)” – w ramach, którego odbywa się leczenie fingolimodem i natalizumabem – opisanego w załączniku B.46. Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków

¹² Program lekowy I linii - stosowane w ankiecie określenie dla Programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)” – w ramach, którego odbywa się leczenie interferonem beta i octanem glatirameru – opisanego w załączniku B.29. Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków

2.

[Redacted text block]

3.

[Redacted text block]


4.

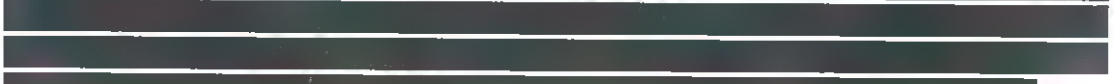
[Redacted text block]


[Redacted header row]				
[Redacted]				
[Redacted]				
^{c)} [Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted summary row]				
[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]				

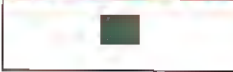




5. 


			
			


6. 

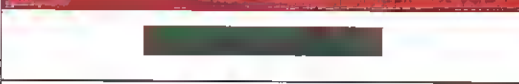





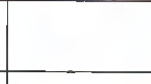













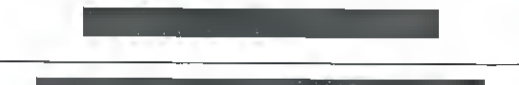














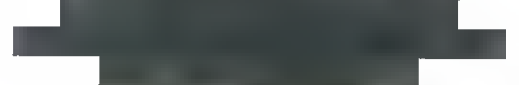




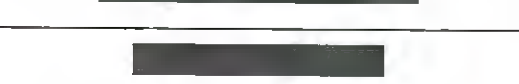










				
--	--	--	---	--


7. 

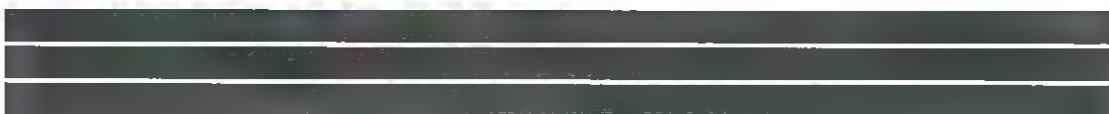


8. 




9. 

10. 

¹³ Program lekowy kolejnej linii - stosowane w ankiecie określenie dla Programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)” – w ramach, którego odbywa się leczenie fingolimodem i natalizumabem – opisanego w załączniku B.46. Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted text]

8.2.5. Odpowiedzi eksperta klinicznego [Redacted]

[Redacted text]

1. [Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

2. [Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

3. [Redacted text]

¹⁴ Program lekowy I linii - stosowane w ankiecie określenie dla Programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)” – w ramach, którego odbywa się leczenie interferonem beta i octanem glatirameru – opisanego w załączniku B.29. Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków

4.

[REDACTED]

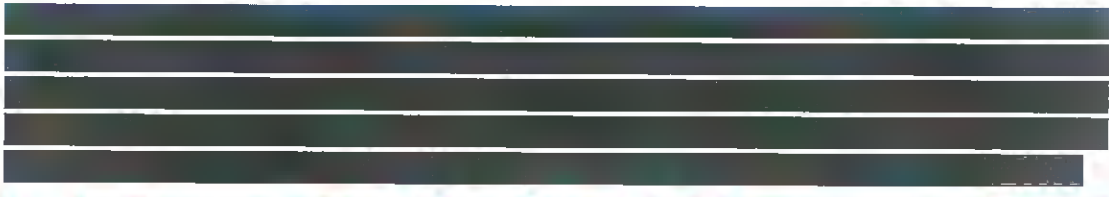
[REDACTED]

D) style="background-color: black;">			

5.


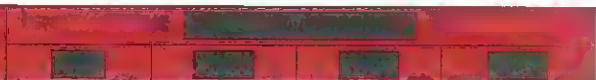


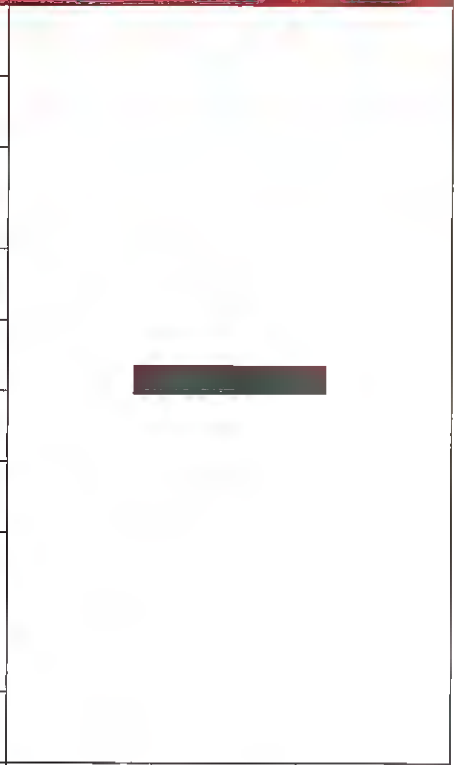


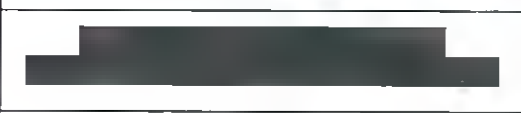
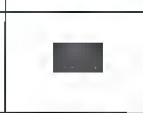












[REDACTED]

[REDACTED]

6. 

	
---	--

7. 

8. 

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9.

[Redacted text block]

¹⁵

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

10.

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

¹⁵ Program lekowy kolejnej linii - stosowane w ankiecie określenie dla Programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)” – w ramach, którego odbywa się leczenie fingolimodem i natalizumabem – opisanego w załączniku B.46. Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków

8.3. Dane refundacyjne NFZ

Tabela 32.
Liczba zrefundowanych opakowań oraz wartość refundacji w 2014 (ekstrapolacja na podstawie okresu styczeń-listopad 2014)

Substancja czynna	Nazwa	Zawartość	EAN	Liczba opakowań w ciągu roku u chorego	Liczba opakowań (2014)	Wartość refundacji (2014)	Liczba chorych stosujących terapię	Udział w terapii chorych	
Octan glairameru	Copaxone®	28 amp.-strz.	5909990017065	13,04	12074	30833550	926	15,28%	15,28%
Interferon beta-1a im	Avonex®	4 amp.-strz.	5909990008148	13,04	11808	30146734	905	14,94%	14,94%
Interferon beta-1a sc	Rebif®	4 wkł. 1,5 ml	5909990728497	13,04	2641	6976357	202	3,34%	12,37%
Interferon beta-1a sc	Rebif®	12 amp.-strz.	5909990874934	13,04	7131	18593158	547	9,03%	
Interferon beta-1b	Betaferon®	15 zest.	5909990619375	12,18	34433	68909355	2 828	46,69%	57,41%
Interferon beta-1b	Extavia®	15 fiol.	5909990650996	12,18	7902	12969166	649	10,71%	

Źródło: opracowanie własne na podstawie [22]

Tabela 33.
Koszty komparatorów ustalone na podstawie Komunikatu NFZ w zestawieniu z kosztami z Obwieszczenia MZ [PLN]

Substancja czynna	Nazwa	Zawartość	EAN	Sredni koszt leku z Komunikatu NFZ	Sredni koszt leku z Obwieszczenia
Octan glairameru	Copaxone®	28 amp.-strz.	5909990017065	2 553,76	3 969,00
Interferon beta-1a im	Avonex®	4 amp.-strz.	5909990008148	2 553,10	3 572,10
Interferon beta-1a sc	Rebif®	4 wkł. 1,5 ml	5909990728497	2 642,00	4 288,59
Interferon beta-1a sc	Rebif®	12 amp.-strz.	5909990874934	2 607,29	4 205,24
Interferon beta-1b	Betaferon®	15 zest.	5909990619375	2 001,27	3 210,35
Interferon beta-1b	Extavia®	15 fiol.	5909990650996	1 641,32	3 005,10

Źródło: opracowanie własne na podstawie [22, 23]

8.4. Liczba chorych w kolejce oczekujących na włączenie do *Programu lekowego*

Tabela 34.

Liczba chorych w kolejce oczekujących na włączenie do *Programu lekowego* – stan na
dzień 2014.05.29

Województwo	Przypadki stabilne	Przypadki pilne
Dolnośląskie	197	12
Kujawsko-Pomorskie	76	51
Lubelskie	111	3
Lubuskie	12	0
Łódzkie	163	0
Małopolskie	21	0
Mazowieckie	230	25
Opolskie	6	0
Podkarpackie	1	0
Podlaskie	0	0
Pomorskie	156	46
Śląskie	22	7
Świętokrzyskie	0	0
Warmińsko-mazurskie	21	2
Wielkopolskie	33	0
Zachodniopomorskie	0	0
Suma	1049	146
	1195	

Źródło: opracowanie własne na podstawie [21]

8.5. Popyt na opakowania leku Aubagio[®] w przypadku wydania decyzji o objęciu refundacją

[Redacted Header]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Źródło: opracowanie własne

8.6. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* należy stwierdzić, że leku Aubagio[®] nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych [23]. Nie ma obecnie grupy limitowej dla leków zawierających teryflunomid.

Aubagio[®] spełnia kryteria utworzenia odrębnej grupy limitowej, o których mowa w art. 15 ust 3 pkt 1 *Ustawy o refundacji* – tj. dopuszcza się tworzenie odrębnych grup limitowych gdy droga podania lub postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny. W *Analizie ekonomicznej* i *Analizie klinicznej* wykazano podobną skuteczność i bezpieczeństwo teryflunomidu i interferonu beta-1a podawanego w iniekcjach podskórnych. W *Analizie ekonomicznej* wskazano, że w przypadku teryflunomidu podawanego w tabletkach nie występuje obniżenie jakości życia związane z wykonywaniem iniekcji. Wszystkie dotychczas refundowane w *Programie lekowym* leki wymagają wykonywania iniekcji. Zaznaczyć jednak należy, że pomimo iż badanie *Prosser 2003* dotyczące wpływu drogi podania na jakość życia nie dotyczyło ocenianej technologii medycznej, to jednak wskazuje ono na niekorzystny wpływ na jakość życia chorych na stwardnienie rozsiane drogi podania leku (stosowania iniekcji). Ponadto w badaniu *TENERE* (publikacja *Vermersch 2013*), oceniającym skuteczność bezpośrednio teryflunomidu względem komparatora, na podstawie kwestionariusza TSQM oceniano satysfakcję chorych z leczenia. W przypadku wygody stosowania odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść teryflunomidu w porównaniu z interferonem beta-1a. Fakty te świadczą o korzystnym wpływie terapii

teryflunomidem na wyniki zdrowotne i stanowią podstawę do wnioskowania o odrębną grupę limitową.

W związku z powyższym, objęcie refundacją leku Aubagio[®] (teryflunomid) powinno nastąpić w drodze utworzenie nowej grupy limitowej, w której Aubagio[®] będzie wyznaczać podstawę limitu – jako jedyny lek w grupie limitowej - analogicznie jak w przypadku obecnie refundowanych, rozpatrywanych w niniejszej analizie komparatorów.

8.7. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 36.

Zgodność analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań*

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	n/d
1.1.	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	TAK, rozdział 2.5.1.
1.2.	docelowej, wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 2.5.2.
1.3.	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	TAK, rozdział 2.5.3.
1.4.	w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.5.5.
2.	Oszacowanie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.
2.1.	aktualnych	TAK, rozdział 2.8.2
2.2.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje	TAK, rozdział 2.8
3.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.
3.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.
4.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.
4.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii,	TAK, rozdział 2.8.
5.	Oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.
5.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.
6.	Minimalny i maksymalny wariant oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń	TAK, rozdział 2.8.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	ze środków publicznych	
8.	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 2.7.
9.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 2.7., rozdział 6.
9.1.	wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu	TAK, rozdział 6., rozdział 8.7
10.	Do analizy dołączono dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji oraz prognoz	TAK
11.	Oszacowań analizy oraz prognoz dokonano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet	TAK
12.	Oszacowań oraz prognoz w analizie dokonano w szczególności na podstawie rocznej liczebności populacji	TAK
12.1.	w analizie wpływu na budżet przedstawiono dodatkowy wariant, w którym oszacowania i prognozy uzyskano w oparciu o inne dane (w przypadku braku wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji)	n/d, obliczenia w analizie przeprowadzono na podstawie oszacowania liczebności populacji
13.	Oszacowania analizy oraz prognozy przedstawiono w następujących wariantach <ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	NIE, w analizie nie uwzględniono instrumentów dzielenia ryzyka
13.1.	Wskazano dowody spełnienia wymagań, o których mowa: <ul style="list-style-type: none"> w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej) w art. 15 ust. 2. 15 ust. 3 pkt 2 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej) 	TAK, rozdział 8.7.

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*

9. Spis tabel

Tabela 1. Oszacowanie wielkości populacji, w której technologia wnioskowana może być zastosowana przy uwzględnieniu wydolności systemu ochrony zdrowia (populacja leczona w <i>Programie lekowym</i>).....	16
Tabela 2. Liczba chorych rozpoczynających leczenie w <i>Programie lekowym</i>	17
Tabela 3. Udział poszczególnych terapii w leczeniu chorych z rozpatrywanej populacji, przy założeniu braku refundacji terapii lekiem Aubagio®.....	19
Tabela 4. Liczba chorych stosujących Aubagio® – w przypadku objęcia refundacją	20
Tabela 5. Charakterystyka kosztowa leku Aubagio® (teryflunomid) [PLN].....	24
Tabela 6. Koszt terapii teryflunomidem (w perspektywie płatnika publicznego, wspólnej, społecznej).....	24
Tabela 7. Koszt terapii interferonem beta-1a s.c. (w perspektywie płatnika publicznego)	24
Tabela 8. Koszt terapii interferonem beta-1a s.c. (w perspektywie wspólnej, społecznej).....	25
Tabela 9. Koszt terapii interferonem beta-1a i.m. (w perspektywie płatnika publicznego, wspólnej, społecznej)	25
Tabela 10. Koszt terapii interferonem beta-1b (w perspektywie płatnika publicznego, wspólnej, społecznej)	26
Tabela 11. Koszt terapii octanem glatirameru (w perspektywie płatnika publicznego, wspólnej, społecznej)	26
Tabela 12. Leczenia rzutu choroby [PLN].....	27
Tabela 13. Parametry zależności liniowej ($y = ax + b$) łączącej koszty bezpośrednie leczenia objawowego ze średnim stopniem niepełnosprawności w skali EDSS..	28
Tabela 14. Średni koszt leczenia rzutów choroby i leczenia objawowego w terapii teryflunomidem, interferonem beta-1a s.c., interferonem beta-1a i.m., interferonem beta-1b, octanem glatirameru (w perspektywie płatnika publicznego).....	28
Tabela 15. Średni koszt leczenia rzutów choroby i leczenia objawowego w terapii teryflunomidem, interferonem beta-1a s.c., interferonem beta-1a i.m., interferonem beta-1b, octanem glatirameru (w perspektywie wspólnej, społecznej).....	28
Tabela 16. Parametry zależności liniowej ($y = ax + b$) łączącej koszty pośrednie ze średnim stopniem niepełnosprawności w skali EDSS.....	29

Tabela 17. Średnia wielkość kosztów pośrednich w terapii teryflunomidem, interferonem beta-1a s.c., interferonem beta-1a i.m., interferonem beta-1b, octanem glatirameru (w perspektywie społecznej).....	29
Tabela 18. Najważniejsze parametry modelu – wartości i źródła	31
Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego [mln PLN].....	34
Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej [mln PLN]	36
Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy społecznej [mln PLN]	38
Tabela 22. Szacunek wysokości aktualnych wydatków w rozpatrywanej populacji, z perspektywy płatnika publicznego [mln PLN].....	40
Tabela 23. Szacunek wysokości aktualnych wydatków w rozpatrywanej populacji, z perspektywy wspólnej [mln PLN].....	41
Tabela 24. Szacunek wysokości aktualnych wydatków w rozpatrywanej populacji, z perspektywy społecznej [mln PLN].....	41
Tabela 25. Wyniki analizy wrażliwości wykonanej z perspektywy płatnika publicznego	42
Tabela 26. Wyniki analizy wrażliwości wykonanej z perspektywy wspólnej	43
Tabela 27. Wyniki analizy wrażliwości wykonanej z perspektywy społecznej	44
Tabela 28. Aspekty społeczne i etyczne	46
Tabela 29. Liczba chorych leczonych w Programie lekowym w latach 2013-2016 – szacunki ankietowanych ekspertów klinicznych.....	50
Tabela 30. Najskuteczniejsza terapia spośród obecnie dostępnych według opinii ekspertów klinicznych.....	51
Tabela 31. Odpowiedzi udzielone przez ekspertów klinicznych w trakcie ankiety telefonicznej.....	67
Tabela 32. Liczba zrefundowanych opakowań oraz wartość refundacji w 2014 (ekstrapolacja na podstawie okresu styczeń-listopad 2014)	68
Tabela 33. Koszty komparatorów ustalone na podstawie <i>Komunikatu NFZ</i> w zestawieniu z kosztami z <i>Obwieszczenia MZ</i> [PLN]	68
Tabela 34. Liczba chorych w kolejce oczekujących na włączenie do <i>Programu lekowego</i> – stan na dzień 2014.05.29	69
Tabela 35. Szacunek rocznego popytu na lek Aubagio® w przypadku wydania decyzji o objęciu refundacją, wyrażony w liczbie opakowań leku	70
Tabela 36. Zgodność analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań</i>	72

10. Spis rysunków

Rysunek 1. Scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet	14
--	----

11. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych stanowiące załącznik do Zarządzenia Nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej*
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych (we współpracy z School of Health and Related Research – SCHARR, Uniwersytet w Sheffield), *Analiza kosztów-użyteczności terapii immunomodulujących w stwardnieniu rozsianym w Polsce*, Warszawa 2007
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Aubagio® (wersja z dnia 2014.07)
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Avonex® (wersja z dnia 2011.09.22)
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Betaferon® (wersja z dnia 2013.02.05)
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Copaxone® (wersja z dnia 2012.01.29)
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Extavia® (wersja z dnia 2013.02.18)
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Rebif® (wersja z dnia 2014.04.29)
9. Członkowska A., *Stwardnienie rozsiane – współczesna diagnostyka i leczenie*, Praktyka Medyczna
10. Dane dostarczone przez Zamawiającego
11. Ebers G.C., Traboulsee A., Li D. i in., *Analysis of clinical outcomes according to original treatment groups 16 years after the pivotal IFNB-1b trial*, J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2010 Aug;81(8):907-12
12. GUS, Rocznik Statystyczny Rzeczypospolitej Polskiej 2013
13. *Informator o umowach NFZ:*
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=2&dzialnr=1&artnr=1483> (data dostępu: 2014.09.04)
14. [Redacted]

-
15. Kobelt G., Joensson L., Fredrikson S., *Cost-utility of interferon beta-1b in the treatment of patients with active relapsing-remitting or secondary progressive multiple sclerosis*, Eur J Health Econom 2003, 4: 50-59
 16. Medycyna praktyczna, <http://www.mp.pl> (data dostępu: 2014.09.04)
 17. Międzynarodowa Federacja Towarzystw Stwardnienia Rozsianego; <http://www.atlasofms.org/query.aspx>
 18. Ministerstwo Zdrowia, Narodowy Program Leczenia Chorych ze stwardnieniem rozsianym na lata 2006-2008, http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zalacznik_r_22.pdf (data dostępu 2014.01.09)
 19. Mirowska Guzel D., Członkowska A., *Stwardnienie rozsiane – nie zawsze ciężka choroba*, Terapia 2007, 189: 46-9
 20. Narodowy Fundusz Zdrowia <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2> (data dostępu: 2014.09.04)
 21. Narodowy Fundusz Zdrowia, Kolejki oczekujących <https://kolejki.nfz.gov.pl/koc/kolejkiSzukaj.do> (data dostępu 2014.09.01)
 22. Narodowy Fundusz Zdrowia, *Komunikat DGL - Wartość refundacji cen leków według kodów EAN* (styczeń-listopad 2014) <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6043> (data dostępu 2014.09.01)
 23. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.53)
 24. Orlewska E., Mierzejewski P., Zaborski J., i in., *A prospective study of the financial costs of multiple sclerosis at different stages of the disease*, European Journal of Neurology 2005, 12: 31-39
 25. Plan finansowy Narodowego Funduszu Zdrowia na 2014 r., zatwierdzony przez Ministra Zdrowia w porozumieniu z Ministrem Finansów w dniu 30 grudnia 2014 r., stanowiący załącznik do Zarządzenia nr 46/2013/DEF Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2013 r. w sprawie zmiany planu finansowego Narodowego Funduszu Zdrowia na 2014 rok (z późniejszymi zmianami)
-

26. Plan finansowy Narodowego Funduszu Zdrowia na 2015 r. zatwierdzony przez Ministra Zdrowia w porozumieniu z Ministrem Finansów w dniu 7 stycznia 2015 r., stanowiący załącznik do Zarządzenia Nr 6/2015/DEF Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 stycznia 2015 r. w sprawie zmiany planu finansowego Narodowego Funduszu Zdrowia na 2015 rok
27. Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego, <http://www.ptsr.org.pl/pl/?poz=Top/A/60> (data dostępu 2014.09.01)
28. Potemkowski A., *Stwardnienie rozsiane w świecie i w Polsce - ocena epidemiologiczna*, Aktualn Neurol 2009, 9 (2), p. 91-97
29. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
30. Siger M., Durko A., Nicpan A. i in. *Discontinuation of interferon beta therapy in multiple sclerosis patients with high pre-treatment disease activity leads to prompt return to previous disease activity*, J Neurol Sciences 303 (2011) 50-52
31. Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2013 rok
32. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. Nr. 210, poz. 2135, z poz. zm.)
33. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696, z poz. zm.)
34. Zarządzenie Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
35. Zarządzenie Nr 69/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 listopada 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: podstawowa opieka zdrowotna

-
36. Zarządzenie Nr 78/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 grudnia 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)
-