

Analiza Wpływu na Budżet

Mayzent[®] (siponimod)

w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego
z aktywnością choroby

Wykonawca

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

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Novartis Poland Sp. z o.o.

[Redacted]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 4 maja 2020 r.

Spis treści

Spis treści.....	3
Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	7
1 Cel analizy.....	12
2 Metodyka	12
2.1 Porównywane scenariusze	13
2.2 Perspektywa analizy.....	14
2.3 Horyzont czasowy	15
3 Założenia dotyczące refundacji ze środków publicznych produktu leczniczego Mayzent®	15
4 Populacja.....	18
4.1 Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku	18
4.1.1 Liczebność populacji docelowej w pierwszym roku	19
4.1.2 Liczebność populacji docelowej w drugim roku	28
4.2 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	33
4.3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	33
4.4 Zestawienie oszacowań dotyczących populacji docelowej	33
4.5 Struktura udziałów rynkowych w porównywanych scenariuszach	34
4.5.1 Scenariusz istniejący.....	34
4.5.2 Scenariusz nowy.....	34
5 Założenia wariantów skrajnych – minimalnego i maksymalnego	36
6 Analiza kosztów	37
7 Zestawienie tabelaryczne parametrów modelu	41
8 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń	42
9 Wyniki analizy wpływu na budżet.....	43
9.1 Wariant podstawowy.....	43
9.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	43
9.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	45
9.1.3 Prognoza liczby leczonych oraz zapotrzebowania na Mayzent w scenariuszu nowym	47
9.2 Warianty skrajne – minimalny i maksymalny.....	47

9.2.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	47
9.2.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	49
9.2.3	Prognoza liczby leczonych oraz zapotrzebowania na Mayzent w scenariuszu nowym	51
9.3	Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza wrażliwości.....	52
9.3.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....	53
9.3.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.....	55
9.4	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	56
10	Aspekty etyczne i społeczne.....	57
11	Dyskusja i ograniczenia	57
12	Wnioski końcowe	61
13	Załączniki.....	62
13.1	Wkład autorów w opracowanie raportu	62
13.2	Przegląd danych epidemiologicznych	62
13.2.1	Chorobowość stwardnienia rozsianego w Polsce	62
13.2.2	Zapadalność na stwardnienie rozsiane w Polsce.....	63
13.2.3	Odsetek pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (SPMS) w Polsce	64
13.2.4	Roczne prawdopodobieństwo konwersji z postaci rzutowo-remisyjnej (RRMS) do postaci wtórnie postępującej (SPMS)	64
	Spis tabel.....	66
	Spis wykresów.....	68
	Piśmiennictwo.....	69

Wykaz skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AKL	analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
AW	analiza wrażliwości
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
bd.	brak danych
BIA	Analiza wpływu na budżet (z ang. <i>Budget Impact Analysis</i>)
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (z ang. <i>Best Supportive Care</i>)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i>)
CUA	analiza użyteczności kosztów (ang. <i>Cost-Utility Analysis</i>)
CZN	cena zbytu netto
DMT	terapia modyfikująca przebieg choroby (z ang. <i>Disease Modifying Therapy</i>)
EDSS	Rozszerzona Skala Stanu Nieprawności (z ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	ocena technologii medycznej (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
MS	stwardnienie rozsiane (z ang. <i>Multiple Sclerosis</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PPP	perspektywa płatnika publicznego
PPP+P	perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorców
RejSM	Rejestr Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym
RRMS	rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego (synonimy: postać rzutowo-ustępująca, ustępująco-nawracająca)
RSS	instrument podziału ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SIP	siponimod
SPMS	wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (ang. <i>Secondary Progressive Multiple Sclerosis</i>)
tabl.	tabletki
tabl. powl.	tabletki powlekane
UCZ	urzędowa cena zbytu

VBA	język programowania <i>Visual Basic for Applications</i>
WHO	Światowa organizacja zdrowia (z ang. <i>World Health Organisation</i>)

Streszczenie

Cel

Analizę wpływu na budżet (AWB) przeprowadzono w celu prognozy wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji produktu leczniczego Mayzent (siponimod) w leczeniu dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (ang. *secondary progressive multiple sclerosis*, SPMS) z aktywnością choroby potwierdzoną występowaniem nawrotów lub cechami aktywności zapalnej w badaniach obrazowych, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”.

Analiza, wykonana na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego (Novartis Poland Sp. z o.o.), stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- Mayzent 0,25 mg tabletki powlekane, 12 tabletek (kod EAN: 7613421024598),
- Mayzent 0,25 mg tabletki powlekane, 120 tabletek (kod EAN: 7613421034931),
- Mayzent 2 mg tabletki powlekane, 28 tabletek (kod EAN: 7613421024581),

we wskazaniu zgodnym z wnioskowanym programem lekowym.

Metodyka

W analizie oszacowano wpływ na budżet płatnika publicznego finansowania wnioskowanej

technologii poprzez porównanie wydatków w dwóch alternatywnych scenariuszach:

- **istniejącym**, odzwierciedlającym stan aktualny tj. sytuację, w której siponimod nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu; przyjęto, że pacjenci aktualnie otrzymują najlepsze leczenie objawowe (BSC) obejmujące leczenie objawów choroby i niesprawności oraz leczenie rzutów stwardnienia rozsianego;
- **nowym**, odzwierciedlającym stan, w którym Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją produktu leczniczego Mayzent w ramach wnioskowanego programu lekowego. Wprowadzenie finansowania programu leczenia SPMS z zastosowaniem siponimodu spowoduje zmiany dotychczasowej struktury rynku wynikające z zastępowania aktualnie stosowanej w rozważanym wskazaniu technologii opcjonalnej (BSC) przez wnioskowaną interwencję (leczenie siponimodem).

Wynikiem głównym analizy były wydatki inkrementalne obliczone jako różnica pomiędzy rocznymi wydatkami płatnika publicznego ponoszonymi w populacji docelowej w scenariuszu nowym oraz rocznymi wydatkami płatnika publicznego w scenariuszu istniejącym.

W analizie przyjęto horyzont pierwszych dwóch lat od przewidywanej daty wprowadzenia refundacji produktu Mayzent we wnioskowanym wskazaniu (tj. okres obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej). Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej, jako realistyczny termin wprowadzenia refundacji wnioskowanej technologii ustalono początek II półrocza 2021 roku. W związku z powyższym, horyzont analizy obejmował przedział czasowy od 1 lipca 2021 r. do 30 czerwca 2023 r. (2 lata).

Zgodnie z projektem wnioskowanego programu lekowego, populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z aktywną postacią wtórnie postępującego stwardnienia rozsianego (definiowaną jako aktywność kliniczna lub/i radiologiczna w ciągu ostatnich 24 miesięcy SPMS), u których wcześniej rozpoznano postać rzutowo – remisyjną (RRMS), z niesprawnością od 3 do 6,5 pkt w skali EDSS oraz udokumentowaną progresją EDSS niezwiązaną z rzutem wynoszącą co najmniej 1 punkt (w przypadku pacjentów z aktualną wartością EDSS < 6.0) lub co najmniej 0,5 punktu (w przypadku pacjentów z aktualną wartością EDSS ≥ 6.0 odnotowaną w ciągu ostatnich 24 miesięcy).

W oszacowaniu liczebności populacji docelowej posłużono się polskimi danymi epidemiologicznymi, w szczególności najnowszymi doniesieniami opartymi na ogólnopolskim Rejestrze Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym – RejSM (Brola 2019). W oszacowaniu uwzględniono wszystkie istotne kryteria kwalifikacji określone w projekcie programu lekowego, przyjmując jako punkt wyjścia oszacowanie chorobowości MS w Polsce. Prognozę rozpowszechnienia wnioskowanej interwencji oparto na założeniach wnioskodawcy, przyjmując w wariantach podstawowym udział rynku siponimodu na poziomie [REDACTED]

Oszacowanie kosztów opcjonalnych strategii leczenia stosowanych w populacji docelowej zaczerpnięto z analizy ekonomicznej siponimodu (AE Mayzent 2020). Analizę przeprowadzono z perspektywy ekonomicznej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów (PPP+P), jak również z perspektywy społecznej. Analizę wykonano równolegle w dwóch wariantach – bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka oraz z uwzględnieniem RSS dla produktu leczniczego Mayzent.

Na analizę wpływu na budżet składają się: wariant podstawowy (najbardziej prawdopodobny), analiza wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego) oraz analiza wrażliwości. W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy alternatywnych wartościach oraz założeniach dla kluczowych parametrów modelu. Warianty skrajne skonstruowano w oparciu o alternatywne oszacowania liczebności populacji docelowej.

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

Analizę wykonano zgodnie z wytycznymi HTA (AOTMiT 2016) oraz treścią Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012).

Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel 2016.

AWB – wariant podstawowy

Liczebność populacji docelowej

W wariantach podstawowym analizy, prognozowana liczba chorych kwalifikujących się do leczenia aktywnej postaci SPMS z zastosowaniem siponimodu (Mayzent) wynosi [REDACTED] w pierwszym roku po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego (07.2021-06.2022) oraz [REDACTED] w drugim roku refundacji produktu Mayzent (07.2022-06.2023).

Zgodnie z założeniem częściowego przejścia rynku przez Mayzent w okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej, liczba pacjentów rozpoczynających leczenie siponimodem

w programie wynosi kolejno [REDACTED] i [REDACTED] w pierwszych dwóch latach refundacji produktu Mayzent. Modelowana na tej podstawie średniomiesięczna liczba leczonych wynosi odpowiednio [REDACTED] w pierwszym roku oraz [REDACTED] w drugim roku.

Wyniki analizy z uwzględnieniem RSS

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Mayzent w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o [REDACTED]

Wydatki inkrementalne z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców oszacowano na [REDACTED]. Przyjmując szeroką perspektywę społeczną, roczne wydatki w scenariuszu nowym wzrosną kolejno o [REDACTED]

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Mayzent we wnioskowanym programie, wynosi kolejno [REDACTED] w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym. [REDACTED]

Wyniki analizy bez uwzględnienia RSS

W wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Mayzent, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o [REDACTED]

Wydatki inkrementalne z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców oszacowano na [REDACTED]. Przyjmując szeroką perspektywę społeczną, roczne wydatki w scenariuszu nowym wzrosną kolejno o [REDACTED]

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Mayzent we wnioskowanym programie, wynosi kolejno [REDACTED] w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym.

AWB – warianty skrajne

Wyniki analizy z uwzględnieniem RSS

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w okresie pierwszej decyzji refundacyjnej wynoszą:

- w wariantcie minimalnym: [REDACTED]
- w wariantcie maksymalnym: [REDACTED]

Wyniki analizy bez uwzględnienia RSS

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w okresie pierwszej decyzji refundacyjnej wynoszą:

- w wariantcie minimalnym: [REDACTED]
- w wariantcie maksymalnym: [REDACTED]

AWB – Analiza wrażliwości

Wszystkie rozważane scenariusze analizy wrażliwości wskazują na stabilność wyników uzyskanych w analizie podstawowej. W analizie z uwzględnieniem RSS, zmiany wydatków inkrementalnych płatnika w horyzoncie dwuletnim mieściły się w granicach od -9% do +9% w stosunku do wartości wyznaczonych w analizie podstawowej. Największy wpływ na zmianę wydatków inkrementalnych w okresie pierwszej decyzji refundacyjnej miały skrajne założenia związane z ceną produktu Mayzent (zmiana od -9% do +9%) oraz parametrami epidemiologicznymi (minimalna częstość SPMS, maksymalny odsetek z wcześniejszym RRMS; zmiana o 8%).

Wnioski końcowe

Analiza wpływu na budżet wskazała, że decyzja o objęciu refundacją produktu leczniczego Mayzent (siponimod) wiązałaby się z umiarkowanym zwiększeniem wydatków płatnika publicznego w ramach programów lekowych leczenia chorych na stwardnienie rozsiane, przy dodatkowym efekcie zdrowotnym uzyskiwanym w populacji docelowej, wynikającym z wyższej skuteczności siponimodu względem technologii opcjonalnej.

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Refundacja z budżetu płatnika wnioskowanej technologii nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych.

Pomimo coraz większej dostępności nowych opcji w leczeniu stwardnienia rozsianego, większość terapii jest zarezerwowanych dla pacjentów z RRMS, a postępowania aktualnie ukierunkowane na leczenie SPMS i rekomendowane w tym wskazaniu cechują się umiarkowaną skutecznością w spowalnianiu progresji niesprawności. W polskich warunkach brak jest możliwości zastosowania leków modyfikujących przebieg choroby w leczeniu SPMS, co wiąże się z niezaspokojoną potrzebą medyczną u tych pacjentów. Siponimod stanowi pierwszą technologię z udowodnioną skutecznością w zakresie redukcji progresji niesprawności. Ponadto, należy zauważyć, że siponimod jest lekiem podawanym w wygodnej, doustnej formie i nie wymaga regularnych wizyt lekarskich, co umożliwia samodzielne dawkowanie leku i pozytywnie wpływa na stosowanie się do zaleceń lekarskich przekładając się bezpośrednio na efekty terapeutyczne.

ANALIZA

WPŁYWU NA BUDŻET



1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji produktu leczniczego Mayzent (siponimod) w leczeniu dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (ang. *secondary progressive multiple sclerosis*, SPMS) z aktywnością choroby potwierdzoną występowaniem nawrotów lub cechami aktywności zapalnej w badaniach obrazowych, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” (*PL Siponimod 2020*).

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

Zgodnie z art. 25 pkt. 14. lit. c tiret drugie Ustawy o refundacji (*Ustawa 2011*), niniejsza analiza stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- Mayzent 0,25 mg tabletki powlekane, 12 tabletek (kod EAN: 7613421024598),
- Mayzent 0,25 mg tabletki powlekane, 120 tabletek (kod EAN: 7613421034931),
- Mayzent 2 mg tabletki powlekane, 28 tabletek (kod EAN: 7613421024581),

we wskazaniu zgodnym z wnioskowanym programem lekowym.

2 Metodyka

Analiza wpływu na budżet składa się z następujących etapów:

- oszacowanie liczebności populacji docelowej, tj. liczby pacjentów kwalifikujących się do stosowania siponimodu zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego (*PL Siponimod 2020*); prognozowana liczebność roczna została przedstawiona dla każdego roku horyzontu czasowego;
- określenie pozycji rynkowych technologii medycznych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, tj. udziałów mierzonych odsetkiem pacjentów leczonych daną technologią medyczną, w dwóch alternatywnych scenariuszach: aktualnym (będącym przedłużeniem stanu obecnego, w którym produkt leczniczy Mayzent® nie jest refundowany ze środków publicznych) oraz nowym (stan po wprowadzeniu refundacji produktu leczniczego Mayzent®);

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

Analiza została przeprowadzona zgodnie z następującymi wytycznymi przeprowadzania analiz HTA:

- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 02/04/2012);
- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016).

W obliczeniach wykorzystano model elektroniczny skonstruowany w skoroszycie kalkulacyjnym Microsoft® Office Excel® 2016 (zwanym dalej modelem) z wykorzystaniem języka programowania *Visual Basic for Application* (VBA). Wersja elektroniczna modelu została dołączona do dokumentacji wniosku refundacyjnego. Dla zwiększenia przejrzystości opisu, w niniejszym dokumencie wyniki (wydatki całkowite) zostały przedstawione w postaci wartości zaokrąglonych, podczas gdy w arkuszu kalkulacyjnym wartości nie były zaokrąglane.

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

2.1 Porównywane scenariusze

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

Scenariusz istniejący stanowi przedłużenie na horyzont analizy stanu aktualnego, w którym we wnioskowanym wskazaniu nie nastąpią zmiany w znaczeniu wprowadzenia refundacji nowych leków; w szczególności, produkt leczniczy Mayzent® nie będzie podlegał finansowaniu ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym. Jediną opcją terapeutyczną stosowaną u pacjentów w rozważanym stanie klinicznym pozostanie najlepsze leczenie objawowe (BSC) obejmujące łagodzenie objawów choroby oraz leczenie rzutów stwardnienia rozsianego.

Scenariusz nowy odpowiada hipotetycznej sytuacji, w której Minister Zdrowia wyda pozytywną decyzję o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Mayzent we wskazaniu zgodnym z wnioskowanym programem lekowym. Wprowadzenie finansowania programu leczenia SPMS z zastosowaniem siponimodu spowoduje zmianę dotychczasowej struktury rynku wynikającą z częściowego zastępowania aktualnie stosowanej w rozważanym wskazaniu technologii opcjonalnej (BSC) przez wnioskowaną interwencję (leczenie siponimodem).

2.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 02/04/2012) oraz wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016), w analizie należy przyjąć perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. W przypadku współpłacenia wytyczne AOTMiT dopuszczają perspektywę wspólną płatników (płatnik publiczny + pacjent). W uzasadnionych przypadkach można uwzględnić perspektywę społeczną lub inną, np. świadczeniodawcy, finansów publicznych (AOTMiT 2016).

Oceniana interwencja będzie stosowana w ramach programu lekowego, w związku z czym nie będzie wymagać współpłacenia ze strony świadczeniobiorców. Niemniej jednak, koszty leczenia niesprawności stanowiące składową kosztu BSC są ponoszone zarówno przez płatnika publicznego jak i pacjentów; rozważany problem zdrowotny wpływa także istotnie na produktywność chorych, tj. koszty pośrednie (Malinowski 2016, Moćko 2016). W związku z powyższym, analizę przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego – NFZ (PPP)
- wspólnej perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorców (PPP+P)
- społecznej, obejmującej dodatkowo bezpośrednie koszty niemedyczne i koszty pośrednie.

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

2.3 Horyzont czasowy

W niniejszej analizie oszacowano wpływ na budżet płatnika objęcia refundacją leku Mayzent w horyzoncie pierwszych dwóch lat od przewidywanej daty wprowadzenia programu lekowego z zastosowaniem siponimodu we wnioskowanym wskazaniu. Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej, jako realistyczny termin wprowadzenia refundacji wnioskowanej technologii ustalono początek II półrocza 2021 roku. W związku z powyższym, horyzont analizy obejmował przedział czasowy od 1 lipca 2021 r. do 30 czerwca 2023 r.

W Wytycznych oceny technologii medycznych, w analizie wpływu na budżet zaleca się stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych (*AOT-MIT 2016*). Zgodnie z ustawą refundacyjną, pierwsza decyzja refundacyjna jest wydawana na okres dwóch lat (*Ustawa 2011*), co oznacza, że przyjęty horyzont 2-letni obejmuje okres trwania pierwszej decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Mayzent®.

W analizie wpływu na budżet przyjęto, że poziom rozpowszechnienia siponimodu w populacji docelowej w ciągu pierwszych dwóch lat refundacji wyniesie odpowiednio 37 i 58%. Zgodnie z prognozami wnioskodawcy, po drugim roku refundacji powinna nastąpić względna stabilizacja liczby leczonych pacjentów w programie, jednak określenie przedziału czasowego koniecznego do osiągnięcia docelowego rozpowszechnienia siponimodu w populacji docelowej jest obarczone dużą niepewnością. Ze względu na dynamikę zmian sytuacji na rynku farmakoterapii, w szczególności możliwe objęcie refundacją w najbliższych latach innych leków stosowanych w rozważanym wskazaniu, przeprowadzenie analizy w dłuższym okresie wiązałoby się jednak z niską wiarygodnością wyników. W związku z powyższym, przyjęty horyzont 2-letni można uznać za uzasadniony.

3 Założenia dotyczące refundacji ze środków publicznych produktu leczniczego Mayzent®

Aktualnie produkt leczniczy Mayzent (siponimod) nie podlega refundacji ze środków publicznych (*MZ 18/02/2020*). Wnioskowane jest objęcie finansowaniem produktu leczniczego Mayzent, dostępnego w następujących prezentacjach:

- Mayzent 0,25 mg tabletki powlekane, 12 tabletek,
- Mayzent 0,25 mg tabletki powlekane, 120 tabletek,

- Mayzent 2 mg tabletki powlekane, 28 tabletek,

ze środków publicznych w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozсіяnego (ICD-10 G 35)” (PL Siponimod 2020).

Na podstawie art. 15 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa 2011) należy stwierdzić, że produkt leczniczy Mayzent nie kwalifikuje się do żadnej z istniejących grup limitowych w ramach wykazu leków refundowanych (MZ 18/02/2020), gdyż nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa ust. 2 (ta sama nazwa międzynarodowa, podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania, te same wskazania lub przeznaczenia, podobna skuteczność w porównaniu do innego obecnie refundowanego leku). Na chwilę obecną żaden z leków modyfikujących przebieg choroby (DMT) nie jest refundowany w Polsce w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozсіяnego; tym samym nie istnieje grupa limitowa obejmująca produkty lecznicze, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność. W związku z powyższym, objęcie refundacją produktu leczniczego Mayzent może nastąpić wyłącznie w drodze utworzenia odrębnej grupy limitowej, obejmującej trzy wnioskowane prezentacje produktu leczniczego Mayzent.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Warunek refundacji	Prezentacja produktu leczniczego Mayzent		

⁰ Wnioskowana urzędowa cena zbytu pomniejszona o podatek VAT naliczony od ceny zbytu netto.

¹ Wnioskowana urzędowa cena zbytu.

² Urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową (5% od urzędowej ceny zbytu).

³ Wnioskowane jest utworzenie odrębnej grupy limitowej, w skład której wchodziłby produkt leczniczy Mayzent.

⁴ PDD na poziomie zalecanej dawki podtrzymującej siponimodu, przedstawionej w *ChPL* Mayzent; WHO nie określiło wartości DDD dla siponimodu (https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L04AA42, data dostępu 25.03.2020 r.)

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

4 Populacja

4.1 Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego Mayzent oparto na kryteriach kwalifikacji do wnioskowanego programu leczenia SPMS siponimodem, zawartych w projekcie programu lekowego (*PL Siponimod 2020*). Zestawienie proponowanych kryteriów włączenia do programu zawiera Tabela 2.

Tabela 2. Charakterystyka populacji docelowej dla siponimodu zgodnie z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Kryterium	Kryterium włączenia do programu
Wiek chorych	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dorośli (18 lat i więcej)
Rozpoznanie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wcześniej rozpoznane postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego (RRMS) oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonalda ▪ Rozpoznanie aktywnej postaci wtórnie postępującego stwardnienia rozsianego (SPMS) definiowanej jako aktywność kliniczna lub/i radiologiczna w ciągu ostatnich 24 miesięcy

Kryterium	Kryterium włączenia do programu
Stopień zaawansowana niesprawności	▪ EDSS od 3,0 do 6,5 punktów
Wielkość udokumentowanego przyrostu niesprawności	▪ Udokumentowana progresja EDSS niezwiązana z rzutem wynosząca co najmniej 1 punkt w przypadku pacjentów z aktualną wartością EDSS < 6.0 lub co najmniej 0,5 punktu w przypadku pacjentów z aktualną wartością EDSS ≥ 6.0 odnotowana w ciągu ostatnich 24 miesięcy
Leczenie towarzyszące	▪ W przypadku kobiet w wieku rozrodczym stosowanie antykoncepcji

* Ponadto, w celu zapewnienia kontynuacji leczenia, do programu włączani będą również pacjenci, którzy:

- Rozpoczęli terapię siponimodem przed dniem dd/mm/rrrr w ramach innych sposobów finansowania i spełniają łącznie następujące kryteria: leczenie zostało włączone zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego i powyższe znajduje odzwierciedlenie w dokumentacji medycznej pacjenta oraz nie podlegają kryteriom uniemożliwiającym włączenie do programu.
- Kontynuują leczenie w ramach fazy EXTENSION badania klinicznego EXPAND z zastosowaniem siponimodu na terenie Polski w dniu uruchomienia programu lekowego.
- Pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia.
- Pacjenci zakwalifikowani do leczenia poza granicami Polski, o ile na dzień rozpoczęcia terapii siponimodem spełniali kryteria kwalifikacji do aktualnie obowiązującego programu lekowego oraz nie spełnili kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu.

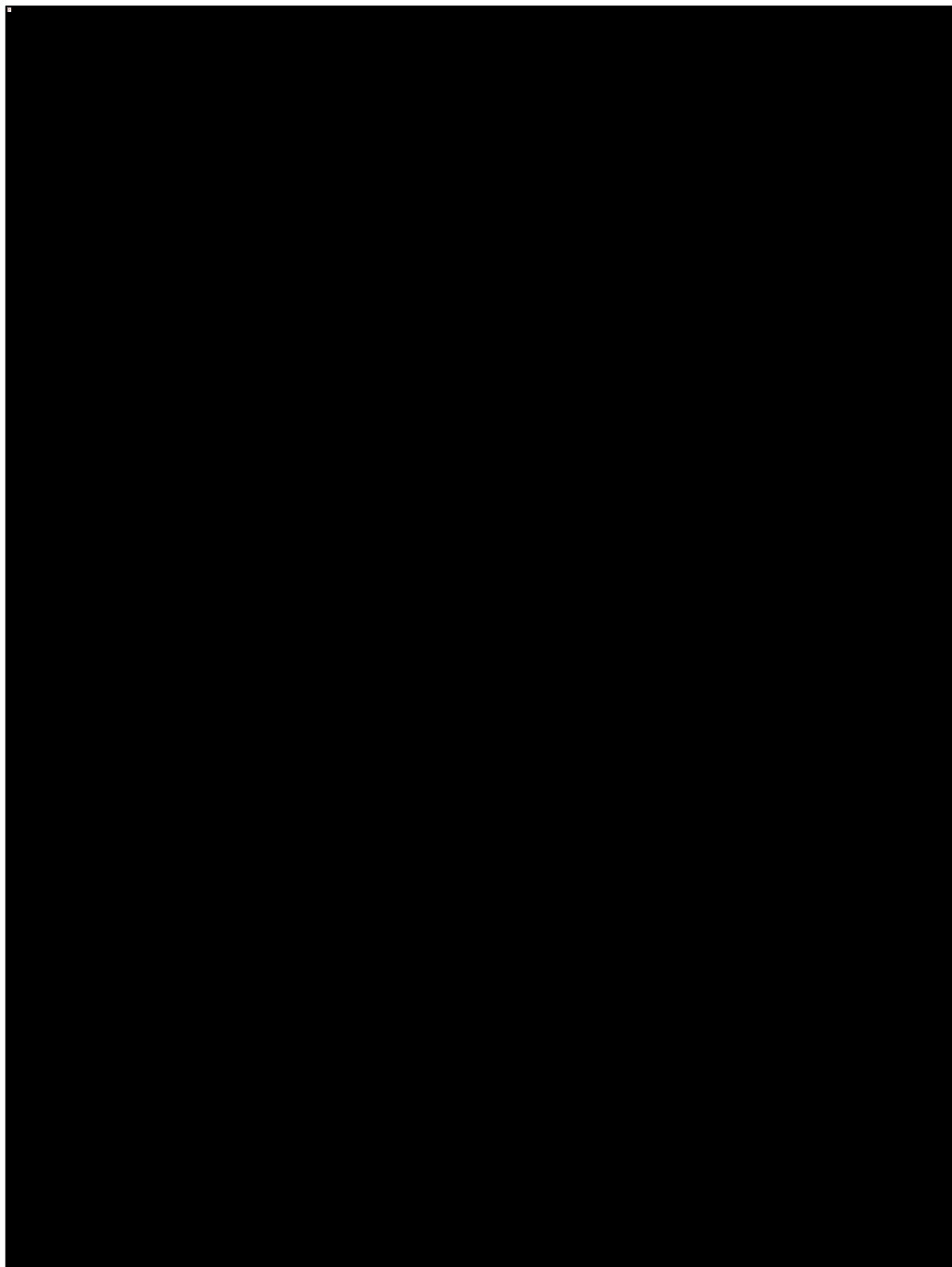
Wśród kryteriów uniemożliwiających włączenia do programu wskazano (*PL Siponimod 2020*): obecność homozygotycznego genotypu CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3), nadwrażliwość na substancję czynną, orzechy ziemne, soję lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, oraz pozostałe przeciwwskazania wymienione w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Podsumowując, populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z aktywną postacią wtórnie postępującego stwardnienia rozsianego (definiowaną jako aktywność kliniczna lub/i radiologiczna w ciągu ostatnich 24 miesięcy SPMS), u których wcześniej rozpoznano postać rzutowo-remisyjną (RRMS), z niesprawnością od 3 do 6,5 pkt w skali EDSS oraz udokumentowaną progresją EDSS niezwiązaną z rzutem wynoszącą co najmniej 1 punkt (w przypadku pacjentów z aktualną wartością EDSS < 6.0) lub co najmniej 0,5 punktu (w przypadku pacjentów z aktualną wartością EDSS ≥ 6.0 odnotowana w ciągu ostatnich 24 miesięcy).

4.1.1 Liczebność populacji docelowej w pierwszym roku

Schemat oszacowania liczebności populacji docelowej w pierwszym roku realizacji wnioskowanego programu przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 1. Diagram oszacowania liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego Mayzent w leczeniu SPMS.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 3. [Redacted text]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 4.

[Redacted table content]

[Redacted text block]

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

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

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

Tabela 5. [Redacted]

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

[Redacted]

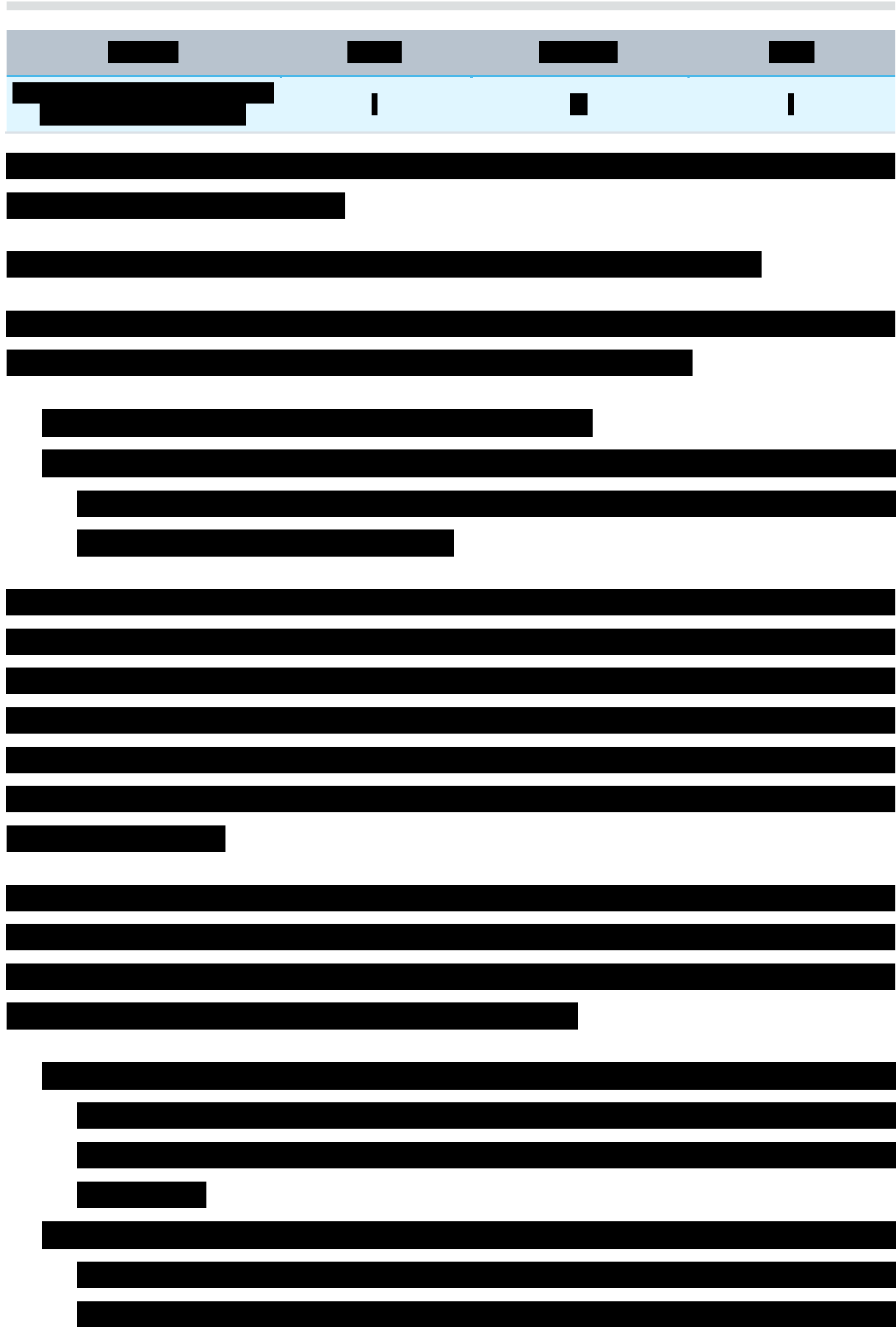
4.1.2 Liczebność populacji docelowej w drugim roku

[Redacted]

[Redacted text block]

Tabela 6.

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



[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 7.

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 9.

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

Zgodnie ze wskazaniami do stosowania zapisanymi w charakterystyce produktu leczniczego Mayzent, wnioskowana technologia jest wskazana w leczeniu dorosłych pacjentów z wtórną postępującą postacią stwardnienia rozsianego z aktywnością choroby potwierdzoną występowaniem nawrotów lub cechami aktywności zapalnej w badaniach obrazowych (*ChPL Mayzent*).

Wskazania rejestracyjne pokrywają się ze wskazaniami określonymi we wniosku o objęcie refundacją w ramach programu lekowego (*PL siponimod 2020*); kryteria włączenia do programu stanowią jedynie uszczegółowienie wskazań z ChPL (np. w zakresie wyjściowej wartości EDSS i progresji choroby), zgodnie z kryteriami kwalifikacji pacjentów do badania rejestracyjnego *EXPAND* (*Kappos 2018*). W związku z tym, liczebność populacji obejmującej wszystkich chorych, u których można zastosować produkt leczniczy Mayzent, jest tożsama z liczebnością populacji docelowej oszacowanej w Rozdziale 4.1 ().

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

Aktualnie wnioskowana technologia medyczna – siponimod (Mayzent®) – nie jest w Polsce stosowana w ramach świadczeń gwarantowanych ze środków publicznych. ()

4.4 Zestawienie oszacowań dotyczących populacji docelowej

Poniżej przedstawiono zestawienie oszacowań dotyczących populacji docelowej.

Tabela 10. Zestawienie oszacowań dotyczących populacji docelowej.

Definicja populacji	Liczebność populacji
Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	██████████
Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	████████████████████
Liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku	████████████████████ ████████████████████

4.5 Struktura udziałów rynkowych w porównywanych scenariuszach

4.5.1 Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący (aktualny), będący przedłużeniem obecnej praktyki klinicznej w rozważanym wskazaniu, zakłada brak refundacji siponimodu ze środków publicznych we wskazaniu leczenia aktywnej postaci SPMS. W analizie założono, że w scenariuszu istniejącym pacjenci z populacji docelowej otrzymują leczenie wyłącznie objawowe (BSC), obejmujące leczenie objawów choroby i niesprawności oraz leczenie rzutów MS. Ze względu na wysokie koszty leków modyfikujących przebieg terapii nie rozważono możliwości samodzielnego finansowania terapii DMT przez świadczeniobiorców. Założenie 100% udziału leczenia objawowego stanowi pewne uproszczenie, gdyż według najnowszej publikacji dotyczącej charakterystyki pacjentów objętych Rejestrem Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym – RejSM, niewielki odsetek chorych z SPMS (14,1%) otrzymuje aktywne leczenie, głównie z udziałem interferonu beta i mitoksantronu. Z drugiej strony, interferon beta nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych we wskazaniu leczenia SPMS, a koszty mitoksantronu są względnie niskie w porównaniu z ocenianą interwencją. W związku z powyższym, pominięcie możliwości stosowania aktywnego leczenia u części chorych nie powinno znacząco zaniżać wydatków płatnika publicznego w scenariuszu istniejącym. Niemniej jednak założenia przyjęte w scenariuszu istniejącym można traktować jako konserwatywne, gdyż prowadzą do wyższych wydatków inkrementalnych na wnioskowany program.

Zgodnie z założonymi udziałami oraz oszacowaną liczebnością populacji docelowej (zob. Tabela 9), w każdym miesiącu scenariusza istniejącego leczenie objawowe otrzymuje ██████████
████████████████████

4.5.2 Scenariusz nowy

W scenariuszu nowym przyjęto, że wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Mayzent spowoduje stopniowe zastąpienie aktualnie stosowanej w rozważanym wskazaniu technologii opcjonalnej (BSC)

przez wnioskowaną interwencję (siponimod). Poziom zastępowania aktualnego leczenia przez siponimod oszacowano zgodnie z prognozami penetracji rynku otrzymanymi od Wnioskodawcy, opartymi na następujących założeniach:

- prognozowane udziały rynkowe siponimodu w populacji docelowej wynoszą [REDACTED]; podane udziały procentowe będą osiągnięte w ostatnim miesiącu roku,
- [REDACTED]
- pozostali pacjenci będą włączeni comiesięcznie, równomiernie od 1 do 12 miesiąca roku,
- udziały procentowe oznaczają odsetek pacjentów z populacji docelowej w danym roku, którzy zostaną włączeni do leczenia siponimodem, mianowicie:
 - do końca pierwszego roku łącznie [REDACTED] rozpocznie leczenie w programie,
 - do końca drugiego roku łącznie [REDACTED] rozpocznie leczenie w programie, tj. na drugi rok przypada [REDACTED] nowych pacjentów.

Modelowanie przepływu pacjentów wykonano w miesięcznych cyklach (w odróżnieniu od rocznego cyklu obliczeniowego przyjętego w modelu ekonomicznym). Oznacza to, że pacjenci z populacji docelowej mogą być włączani do programu w każdym miesiącu trwania programu.

Uwzględniając roczną liczbę nowych pacjentów ([REDACTED] w pierwszym i [REDACTED] w drugim roku) oraz przedstawione założenia dotyczące miesięcznego tempa wchodzenia chorych do programu, rozkład liczby pacjentów rozpoczynających leczenie siponimodem w pierwszych 24 miesiącach po wprowadzeniu refundacji produktu Mayzent przedstawia się następująco (zob. Tabela 11):

Tabela 11. Miesięczny rozkład pacjentów wchodzących do programu lekowego z zastosowaniem siponimodu (scenariusz nowy, wariant podstawowy).

Rok / mies.	mies. 1	mies. 2	mies. 3	mies. 4	mies. 5	mies. 6	mies. 7	mies. 8	mies. 9	mies. 10	mies. 11	mies. 12
Rok 1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Rok / mies.	mies. 1	mies. 2	mies. 3	mies. 4	mies. 5	mies. 6	mies. 7	mies. 8	mies. 9	mies. 10	mies. 11	mies. 12
Rok 2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Pozostali pacjenci (nie objęci programem z zastosowaniem siponimodu) kontynuują leczenie objawowe.

Liczebności przedstawione w raporcie zaokrąglono do liczb całkowitych, natomiast w arkuszu obliczeniowym posługiwano się dokładnymi oszacowaniami.

5 Założenia wariantów skrajnych – minimalnego i maksymalnego

W związku z niepewnością oszacowań liczebności populacji docelowej, analizę wpływu na budżet przeprowadzono w trzech alternatywnych wariantach:

- podstawowym (najbardziej prawdopodobnym),
- minimalnym,
- maksymalnym.

Założenia wariantu podstawowego omówiono w poprzednich rozdziałach analizy.

Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, alternatywne warianty skonstruowano w oparciu o czynniki, które mają największy wpływ na stosowanie technologii, oraz różne oszacowania rozpowszechnienia stanu chorobowego. W wariantach skrajnych modyfikowano następujące, niepewne wskaźniki epidemiologiczne:

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

Zestawienie wartości parametrów epidemiologicznych i klinicznych przyjętych w wariantach skrajnych przedstawia Tabela 12.

Tabela 12. Założenia wariantów skrajnych – minimalnego i maksymalnego.

Parametr	Wariant minimalny		Wariant maksymalny	
	Wartość	Źródło	Wartość	Źródło

Zestawienie liczebności populacji docelowej w wariantach: podstawowym, minimalnymi i maksymalnym zamieszczono w poniższej tabeli (zob. Tabela 13).

Tabela 13. Liczebność populacji docelowej dla produktu Mayzent – zestawienie zbiorcze (wariant podstawowy).

Liczebność populacji docelowej	Rok 1 (07.2021-06.2022)	Rok 2 (07.2022-06.2023)
Wariant podstawowy		
Wariant minimalny		
Wariant maksymalny		

Rozkład miesięcznej liczby pacjentów włączanych do programu lekowego w wariantach skrajnych przedstawia Tabela 14 (wariant minimalny) i Tabela 15 (wariant maksymalny).

Tabela 14. Miesięczny rozkład pacjentów wchodzących do programu lekowego z zastosowaniem siponimodu (scenariusz nowy, wariant minimalny).

Rok / mies.	mies. 1	mies. 2	mies. 3	mies. 4	mies. 5	mies. 6	mies. 7	mies. 8	mies. 9	mies. 10	mies. 11	mies. 12
Rok 1												
Rok 2												

Tabela 15. Miesięczny rozkład pacjentów wchodzących do programu lekowego z zastosowaniem siponimodu (scenariusz nowy, wariant maksymalny).

Rok / mies.	mies. 1	mies. 2	mies. 3	mies. 4	mies. 5	mies. 6	mies. 7	mies. 8	mies. 9	mies. 10	mies. 11	mies. 12
Rok 1												
Rok 2												

6 Analiza kosztów

W modelu ekonomicznym uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty siponimodu,
- koszty podania siponimodu,
- koszty monitorowania i diagnostyki w trakcie leczenia siponimodem,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty leczenia rzutów choroby,
- koszty stanów zdrowia (zależne od stopnia niesprawności według EDSS) – bezpośrednie koszty medyczne (z perspektywy płatnika publicznego / pacjenta) oraz dodatkowo z perspektywy społecznej – koszty niemedyce (w tym koszty opieki nieformalnej) i koszty pośrednie (utraconej produktywności).

Kategorie kosztów w zależności od perspektywy analizy, uwzględnione zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Kategorie kosztów uwzględnione w analizie w zależności od perspektywy (zgodnie z *AOTMiT 2016*)

Perspektywa	Koszty bezpośrednie medyczne	Koszty bezpośrednie niemedyce	Koszty pośrednie
Płatnik publiczny (PPP)	Tak	Nie	Nie
Płatnik publiczny + świadczeniobiorca (PPP+P)	(koszty związane z procesem leczenia choroby i jej powikłań: koszty nabycia i podania leków, koszty monitorowania leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty choroby – hospitalizacje, wizyty, konsultacje, testy diagnostyczne, inne leki)	Nie	Nie
Społeczna		Tak (wyposażenie medyczne, opieka formalna nieformalna)	Tak (koszty utraconej produktywności: zwolnienia lekarskie, wcześniejsze emerytury)

Zgodnie z założeniem comiesięcznego wchodzenia pacjentów do programu (zob. Rozdział 4.5.2), koszty leczenia pojedynczego pacjenta modelowano w miesięcznych cyklach, tj. w każdym miesiącu rozważanego horyzontu pacjentom naliczono miesięczne koszty zależne od czasu od rozpoczęcia terapii. Koszty miesięczne zaczerpnięto bezpośrednio z modelu ekonomicznego produktu Mayzent, pomijając dyskontowanie kosztów i zachowując pozostałe założenia analizy podstawowej CUA (*AE Mayzent 2020*). Jako że długość cyklu w modelu ekonomicznym wynosiła 12 miesięcy, koszty miesięczne na potrzeby analizy wpływu na budżet obliczono jako 1/12 rocznych kosztów z modelu (z wyjątkiem pierwszego roku, w którym – z uwagi na okres inicjacji leczenia – koszty obliczono oddzielnie dla pierwszego i 2-12 miesiąca).

W poniższej tabeli zestawiono wartości parametrów kosztowych wykorzystanych w analizie kosztów; szczegółowe omówienie kosztów jednostkowych przedstawiono w metodyce analizy ekonomicznej (*AE Mayzent 2020*).

Tabela 17. Zestawienie parametrów analizy kosztów (zgodnie z analizą podstawową CUA).

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Miesięczne koszty siponimodu [zł]	z RSS	Na podstawie schematu dawkowania we wnioskowanym programie lekowym oraz RSS dla produktu Mayzent proponowanego przez wnioskodawcę
	bez RSS	Na podstawie schematu dawkowania we wnioskowanym programie lekowym oraz cen urzędowych produktu Mayzent proponowanych przez wnioskodawcę
Roczne koszty wizyt ambulatoryjnych w programie [zł]	1 297,92	Założono rozliczenie świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” co miesiąc lub alternatywnie świadczenia „przyjęcie pacjenta raz na 3 miesiące w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” raz na kwartał (zał. 1 do NFZ 16/2020/DGL)
Roczne koszty ryczałtu za diagnostykę w programie [zł]	1 671,00	Założono na poziomie ryczałtu obowiązującego w istniejących programach leczenia MS (B.29 i B.46) (zał. 2 do NFZ 16/2020/DGL)
Bezpośrednie koszty medyczne / rok [zł] (perspektywa płatnika publicznego)	EDSS 0	Na podst. <i>Selmaj 2017, AE Ocrevus 2018</i> ; koszty zaktualizowane na bieżący rok w oparciu o dane GUS i metodykę analizy <i>AE Ocrevus 2018</i>
	EDSS 1	
	EDSS 2	
	EDSS 3	
	EDSS 4	
	EDSS 5	
	EDSS 6	
	EDSS 7	
	EDSS 8	
	EDSS 9	
Bezpośrednie koszty medyczne / rok [zł] (perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta oraz perspektywa społeczna)	EDSS 0	Na podst. <i>Selmaj 2017, AE Ocrevus 2018</i> ; koszty zaktualizowane na bieżący rok w oparciu o dane GUS i metodykę analizy <i>AE Ocrevus 2018</i>
	EDSS 1	
	EDSS 2	
	EDSS 3	
	EDSS 4	
	EDSS 5	
	EDSS 6	
	EDSS 7	
	EDSS 8	
	EDSS 9	
EDSS 0	418	

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Bezpośrednie koszty niemedyczne / rok [zł] (uwzględnione z perspektywy społecznej)	EDSS 1	1 614
	EDSS 2	2 743
	EDSS 3	7 268
	EDSS 4	5 851
	EDSS 5	9 585
	EDSS 6	13 125
	EDSS 7	20 664
	EDSS 8	35 436
	EDSS 9	87 992
Koszty pośrednie / rok [zł] (uwzględnione z perspektywy społecznej)	EDSS 0	420
	EDSS 1	4 195
	EDSS 2	6 153
	EDSS 3	15 663
	EDSS 4	22 935
	EDSS 5	23 494
	EDSS 6	43 491
	EDSS 7	47 267
	EDSS 8	53 978
Koszt wystąpienia rzutu choroby (wymagającego lub niewymagającego hospitalizacji) [zł]	Perspektywa płatnika publicznego	1 966
	Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów	2 129
	Perspektywa społeczna	4 526
Roczny koszt leczenia zdarzeń niepożądanych podczas terapii siponimodem [zł]	■	Szczegóły w AE Mayzent 2020

Koszty strategii leczenia wyłącznie objawowego (BSC) założono na poziomie średniego rocznego kosztu w dwóch pierwszych latach leczenia w ramieniu BSC modelu ekonomicznego.

Zestawienie miesięcznych kosztów – całkowitych oraz ponoszonych na refundację produktu Mayzent – liczonych w kolejnych latach od rozpoczęcia leczenia siponimodem, zamieszczono w poniższej tabeli (bardziej szczegółową strukturę kosztów przedstawiono w załączonym arkuszu kalkulacyjnym). Ze względu na dwuletni horyzont analizy wpływu na budżet, przedstawione koszty obejmują okres maksymalnie pierwszych 24 miesięcy od rozpoczęcia terapii.

Tabela 18. Koszty miesięczne leczenia SIP i BSC

Kategoria kosztu	Strategia leczenia	Koszty miesięczne [zł]- miesiące od rozpoczęcia leczenia		
		Mies. 1	Mies. 2-12	Mies. 13-24
Koszt całkowity (perspektywa płatnika publicznego, PPP)	SIP (z RSS)	██████	██████	██████
	SIP (bez RSS)	██████	██████	██████
	BSC	████	████	████
Koszt całkowity (perspektywa wspólna, PPP+P)	SIP (z RSS)	██████	██████	██████
	SIP (bez RSS)	██████	██████	██████
	BSC	██████	██████	██████
Koszt całkowity (perspektywa społeczna)	SIP (z RSS)	██████	██████	██████
	SIP (bez RSS)	██████	██████	██████
	BSC	██████	██████	██████
Koszt refundacji Mayzent	SIP (z RSS)	██████	██████	██████
	SIP (bez RSS)	██████	██████	██████

Przedstawione koszty pochodzą z modelu ekonomicznego, a zatem uwzględniają czas pozostawiania na aktywnym leczeniu, progresję niesprawności, jak również śmiertelność pacjentów, w związku z czym w analizie wpływu na budżet nie było konieczne dodatkowe korygowanie (zmniejszanie) liczebności populacji w kolejnych latach leczenia.

7 Zestawienie tabelaryczne parametrów modelu

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

Tabela 19. Zestawienie parametrów analizy wpływu na budżet.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku	████████████████████ ████████████████████	Szczegóły w Rozdziale 4.1
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie siponimodem w programie lekowym	████████████████████ ████████████████████	Prognozy przyszłych udziałów rynkowych siponimodu otrzymano od Wnioskodawcy; szczegóły w Rozdziale 4.5.24.5.1
Struktura rynku w scenariuszu aktualnym	BSC - 100%	Założenie własne, szczegóły w Rozdziale 4.5.1
Udział siponimodu w scenariuszu nowym	████████████████████	Prognozy przyszłego rozpowszechnienia siponimodu otrzymano od Wnioskodawcy; szczegóły w Rozdziale 4.5.24.5.1

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Miesięczne koszty leczenia (PPP)	Siponimod (z RSS)	Na podstawie modelu ekonomicznego siponimodu (AE Mayzent 2020)
	Siponimod (bez RSS)	Na podstawie modelu ekonomicznego siponimodu (AE Mayzent 2020)
	BSC	948 zł
Stopa dyskontowania kosztów	0	Wytyczne AOTMiT 2016
Horyzont czasowy BIA	2 lata (07.2021-06.2023)	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016

8 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń

Oszacowania aktualnych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego na leczenie chorych wchodzących w skład populacji docelowej dokonano na podstawie modelowania kosztów w scenariuszu istniejącym dla pierwszego roku, po przyjęciu liczebności populacji docelowej równej [REDACTED].

Tabela 20. Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń.

Schemat leczenia	Wydatki płatnika [zł]
Siponimod	0
BSC	13 112 377 zł
Całkowite wydatki płatnika	13 112 377 zł

Całkowite wydatki ponoszone przez płatnika na leczenie populacji wskazanej we wniosku w 2020 roku oszacowano na kwotę 13,1 mln zł.

W związku z aktualnym brakiem refundacji leku Mayzent we wskazaniu leczenia SPMS, wydatki na refundację wnioskowanej interwencji wynoszą 0 zł.

9 Wyniki analizy wpływu na budżet

9.1 Wariant podstawowy

9.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Tabela 21 przedstawia wyniki analizy podstawowej wpływu na budżet w wariantcie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet (wydatki całkowite); wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS.

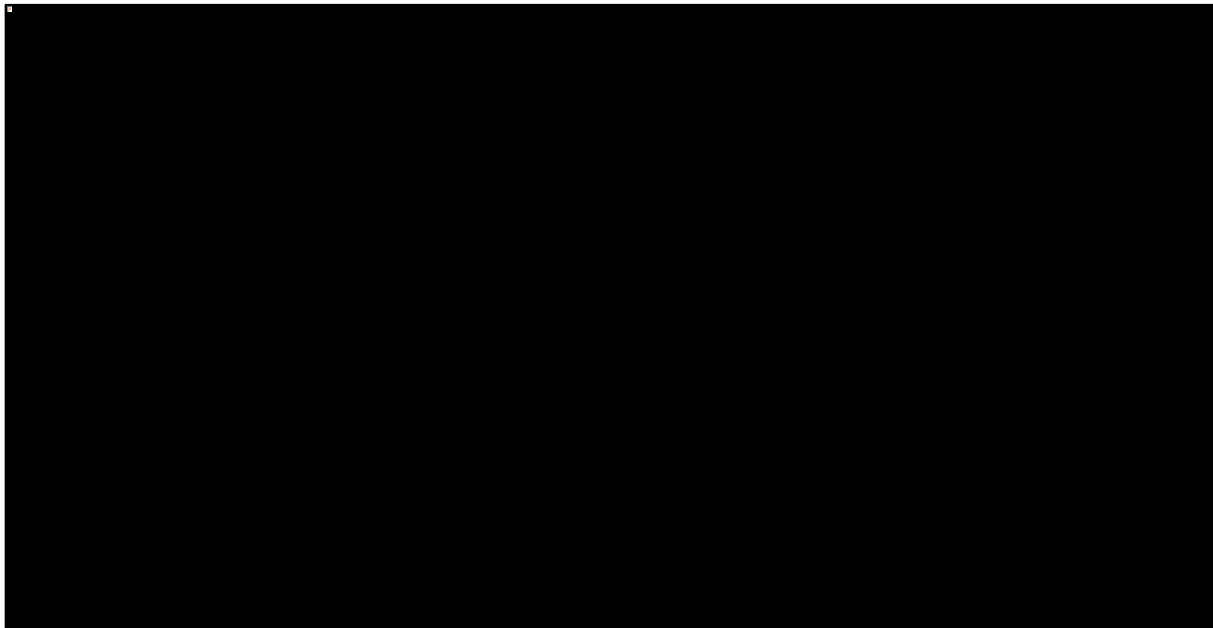
Scenariusz	Rok 1 (07.2021-06.2022)	Rok 2 (07.2022-06.2023)
Wydatki całkowite [zł]- perspektywa płatnika publicznego (PPP)		
Scenariusz nowy	██████████	██████████
Scenariusz istniejący	13 112 377 zł	13 494 300 zł
Wydatki inkrementalne (s. nowy vs sc. istniejący)	██████████	██████████
Wydatki całkowite [zł]- perspektywa płatnika publicznego i pacjentów (PPP+P)		
Scenariusz nowy	██████████	██████████
Scenariusz istniejący	14 173 406 zł	14 586 234 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	██████████	██████████
Wydatki całkowite [zł]- perspektywa społeczna		
Scenariusz nowy	██████████	██████████
Scenariusz istniejący	69 414 997 zł	71 436 842 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	██████████	██████████

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Mayzent w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o ██████████

Wydatki inkrementalne z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców oszacowano na ██████████. Przyjmując szeroką perspektywę społeczną, roczne wydatki w scenariuszu nowym wzrosną kolejno o ██████████. Inkrementalne koszty z perspektywy społecznej są nieco niższe niż z perspektywy płatnika, jednak oszczędności w kosztach niemedyycznych i pośrednich będą zauważalne dopiero w dłuższym horyzoncie czasowym, wraz z kumulacją długookresowego efektu siponimodu w zakresie spowolnienia progresji niesprawności.

Poniższy wykres graficznie przedstawia wyniki AWB z perspektywy płatnika publicznego.

Wykres 2. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS (PPP).



Prognozowane wydatki płatnika publicznego na refundację produktu leczniczego Mayzent w porównywanych scenariuszach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet (refundacja produktu Mayzent); wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS.

Scenariusz	Produkt leczniczy	Rok 1 (07.2021-06.2022)	Rok 2 (07.2022-06.2023)
Wydatki na refundację produktu Mayzent [zł]			
Scenariusz nowy	Mayzent, 28 tabl. powl. a 2 mg	██████████	██████████
	Mayzent, 12 tabl. powl. a 0,25 mg	██████████	██████████
	Mayzent, 120 tabl. powl. a 0,25 mg	██████████	██████████
	Mayzent – łącznie	██████████	██████████
Scenariusz istniejący	Mayzent – łącznie	█	█
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	Mayzent, 28 tabl. powl. a 2 mg	██████████	██████████
	Mayzent, 12 tabl. powl. a 0,25 mg	██████████	██████████
	Mayzent, 120 tabl. powl. a 0,25 mg	██████████	██████████
	Mayzent – łącznie	██████████	██████████

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Mayzent we wnioskowanym programie, wynosi kolejno ██████████ w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym. ██████████

9.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Tabela 23 przedstawia wyniki analizy wpływu na budżet w wariacie bez RSS dla produktu leczniczego Mayzent®.

Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet (wydatki całkowite); wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.

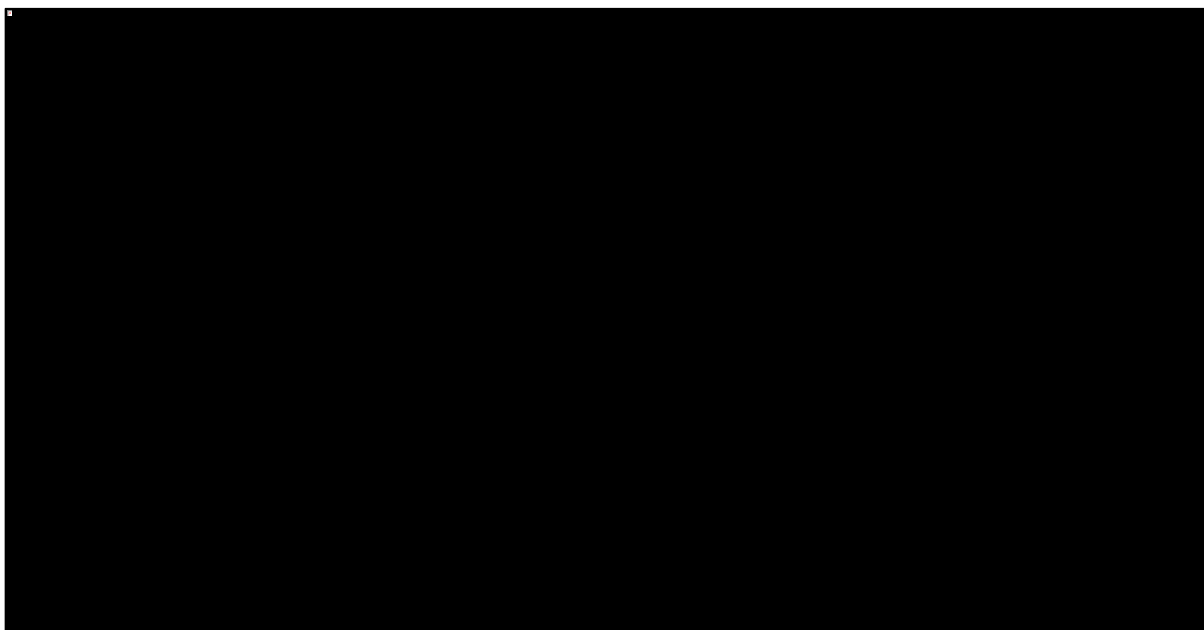
Scenariusz	Rok 1 (07.2021-06.2022)	Rok 2 (07.2022-06.2023)
Wydatki całkowite [zł]- perspektywa płatnika publicznego (PPP)		
Scenariusz nowy	██████████	██████████
Scenariusz istniejący	13 112 377 zł	13 494 300 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	██████████	██████████
Wydatki całkowite [zł]- perspektywa płatnika publicznego i pacjentów (PPP+P)		
Scenariusz nowy	██████████	██████████
Scenariusz istniejący	14 173 406 zł	14 586 234 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	██████████	██████████
Wydatki całkowite [zł]- perspektywa społeczna		
Scenariusz nowy	██████████	██████████
Scenariusz istniejący	69 414 997 zł	71 436 842 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	██████████	██████████

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Mayzent w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o ██████████

Wydatki inkrementalne z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców oszacowano na ██████████. Przyjmując szeroką perspektywę społeczną, roczne wydatki w scenariuszu nowym wzrosną kolejno o ██████████

Poniższy wykres graficznie przedstawia wyniki AWB z perspektywy płatnika publicznego.

Wykres 3. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS (PPP).



Prognozowane wydatki płatnika publicznego na refundację produktu leczniczego Mayzent w porównywanych scenariuszach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet (refundacja produktu Mayzent); wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.

Scenariusz	Produkt leczniczy	Rok 1 (07.2021-06.2022)	Rok 2 (07.2022-06.2023)
Wydatki na refundację produktu Mayzent [zł]			
Scenariusz nowy	Mayzent, 28 tabl. powl. a 2 mg	██████████	██████████
	Mayzent, 12 tabl. powl. a 0,25 mg	██████████	██████████
	Mayzent, 120 tabl. powl. a 0,25 mg	██████████	██████████
	Mayzent – łącznie	██████████	██████████
Scenariusz istniejący	Mayzent – łącznie	█	█
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	Mayzent, 28 tabl. powl. a 2 mg	██████████	██████████
	Mayzent, 12 tabl. powl. a 0,25 mg	██████████	██████████
	Mayzent, 120 tabl. powl. a 0,25 mg	██████████	██████████
	Mayzent – łącznie	██████████	██████████

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Mayzent we wnioskowanym programie, wynosi kolejno ██████████ w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym.

9.1.3 Prognoza liczby leczonych oraz zapotrzebowania na Mayzent w scenariuszu nowym

W poniższej tabeli zebrano dane dotyczące prognozowanej liczby pacjentów objętych programem lekowym z zastosowaniem siponimodu oraz liczby zrefundowanych opakowań produktu Mayzent.

Tabela 25. Prognozowana liczba leczonych w programie oraz liczba zrefundowanych opakowań produktu Mayzent w okresie pierwszej decyzji refundacyjnej (07.2021-06.2023); wariant podstawowy.

Zużycie zasobów w programie	Rok 1 (07.2021-06.2022)	Rok 2 (07.2022-06.2023)
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie siponimodem w programie	■	■
Liczba pacjentów leczonych siponimodem w ostatnim miesiącu roku	■	■
Średnia liczba leczonych miesięcznie siponimodem	■	■
Liczba zrefundowanych opakowań:		
Mayzent, 28 tabl. powł. a 2 mg	■	■
Mayzent, 12 tabl. powł. a 0,25 mg	■	■
Mayzent, 120 tabl. powł. a 0,25 mg	■	■

Średniomiesięczna liczba leczonych w programie wynosi 255 w pierwszym roku oraz 546 w drugim roku.

9.2 Warianty skrajne – minimalny i maksymalny

9.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantach: minimalnym i maksymalnym, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, przedstawia kolejno Tabela 26 i Tabela 27.

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet (wydatki całkowite); wariant minimalny, z uwzględnieniem RSS.

Scenariusz	Rok 1 (07.2021-06.2022)	Rok 2 (07.2022-06.2023)
Wydatki całkowite [zł]- perspektywa płatnika publicznego (PPP)		
Scenariusz nowy	■	■
Scenariusz istniejący	10 519 470 zł	10 839 793 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	■	■
Wydatki całkowite [zł]- perspektywa płatnika publicznego i pacjentów (PPP+P)		
Scenariusz nowy	■	■
Scenariusz istniejący	11 370 686 zł	11 716 928 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	■	■

Scenariusz	Rok 1 (07.2021-06.2022)	Rok 2 (07.2022-06.2023)
Wydatki całkowite [zł] - perspektywa społeczna		
Scenariusz nowy	██████████	██████████
Scenariusz istniejący	55 688 528 zł	57 384 268 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	██████████	██████████

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w wariantcie minimalnym wynoszą kolejno ██████████
██████████, łącznie w okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej (07.2021-06.2023 r.), inkrementalne wydatki są niższe o 19% względem oszacowania podstawowego.

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet (wydatki całkowite); wariant maksymalny, z uwzględnieniem RSS.

Scenariusz	Rok 1 (07.2021-06.2022)	Rok 2 (07.2022-06.2023)
Wydatki całkowite [zł] - perspektywa płatnika publicznego (PPP)		
Scenariusz nowy	██████████	██████████
Scenariusz istniejący	17 672 710 zł	18 165 514 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	██████████	██████████
Wydatki całkowite [zł] - perspektywa płatnika publicznego i pacjentów (PPP+P)		
Scenariusz nowy	██████████	██████████
Scenariusz istniejący	19 102 752 zł	19 635 433 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	██████████	██████████
Wydatki całkowite [zł] - perspektywa społeczna		
Scenariusz nowy	██████████	██████████
Scenariusz istniejący	93 556 726 zł	96 165 558 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	██████████	██████████

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w wariantcie maksymalnym wynoszą kolejno ██████████
██████████ łącznie w horyzoncie dwuletnim (07.2021-06.2023 r.), inkrementalne wydatki są wyższe o 34% względem oszacowania podstawowego.

Prognozowane wydatki płatnika publicznego na refundację produktu leczniczego Mayzent w scenariuszu nowym w wariantach skrajnych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet (refundacja produktu Mayzent w scenariuszu nowym); warianty skrajne, z uwzględnieniem RSS.

Wariant	Produkt leczniczy	Rok 1 (07.2021-06.2022)	Rok 2 (07.2022-06.2023)
Wydatki na refundację produktu Mayzent – scenariusz nowy [zł]			
Wariant minimalny	Mayzent, 28 tabl. powł. a 2 mg	████████	████████
	Mayzent, 12 tabl. powł. a 0,25 mg	████████	████████
	Mayzent, 120 tabl. powł. a 0,25 mg	████████	████████
	Mayzent – łącznie	████████	████████
Wariant maksymalny	Mayzent, 28 tabl. powł. a 2 mg	████████	████████
	Mayzent, 12 tabl. powł. a 0,25 mg	████████	████████
	Mayzent, 120 tabl. powł. a 0,25 mg	████████	████████
	Mayzent – łącznie	████████	████████

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Mayzent we wnioskowanym programie, wynosi kolejno ██████████ w wariantcie minimalnym oraz ██████████ w wariantcie maksymalnym (scenariusz nowy). Wydatki na refundację siponimodu w scenariuszu istniejącym wynoszą 0 zł w obu wariantach analizy.

9.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantach: minimalnym i maksymalnym, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, przedstawia kolejno Tabela 29 i Tabela 30.

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet (wydatki całkowite); wariant minimalny, z uwzględnieniem RSS.

Scenariusz	Rok 1 (07.2021-06.2022)	Rok 2 (07.2022-06.2023)
Wydatki całkowite [zł]- perspektywa płatnika publicznego (PPP)		
Scenariusz nowy	████████	████████
Scenariusz istniejący	10 519 470 zł	10 839 793 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	████████	████████
Wydatki całkowite [zł]- perspektywa płatnika publicznego i pacjentów (PPP+P)		
Scenariusz nowy	████████	████████
Scenariusz istniejący	11 370 686 zł	11 716 928 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	████████	████████
Wydatki całkowite [zł]- perspektywa społeczna		
Scenariusz nowy	████████	████████
Scenariusz istniejący	55 688 528 zł	57 384 268 zł

Scenariusz	Rok 1 (07.2021-06.2022)	Rok 2 (07.2022-06.2023)
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)		

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w wariantcie minimalnym wynoszą kolejno [REDACTED] [REDACTED] łącznie w okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej (07.2021-06.2023 r.), inkrementalne wydatki są niższe o 19% względem oszacowania podstawowego.

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet (wydatki całkowite); wariant maksymalny, z uwzględnieniem RSS.

Scenariusz	Rok 1 (07.2021-06.2022)	Rok 2 (07.2022-06.2023)
Wydatki całkowite [zł] - perspektywa płatnika publicznego (PPP)		
Scenariusz nowy		
Scenariusz istniejący	17 672 710 zł	18 165 514 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)		
Wydatki całkowite [zł] - perspektywa płatnika publicznego i pacjentów (PPP+P)		
Scenariusz nowy		
Scenariusz istniejący	19 102 752 zł	19 635 433 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)		
Wydatki całkowite [zł] - perspektywa społeczna		
Scenariusz nowy		
Scenariusz istniejący	93 556 726 zł	96 165 558 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)		

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w wariantcie maksymalnym wynoszą kolejno [REDACTED] [REDACTED] łącznie w horyzoncie dwuletnim (07.2021-06.2023 r.), inkrementalne wydatki są niższe o 34% względem oszacowania podstawowego.

Prognozowane wydatki płatnika publicznego na refundację produktu leczniczego Mayzent w scenariuszu nowym w wariantach skrajnych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet (refundacja produktu Mayzent w scenariuszu nowym); warianty skrajne, z uwzględnieniem RSS.

Wariant	Produkt leczniczy	Rok 1 (07.2021-06.2022)	Rok 2 (07.2022-06.2023)
Wydatki na refundację produktu Mayzent – scenariusz nowy [zł]			
Wariant minimalny	Mayzent, 28 tabl. powl. a 2 mg		
	Mayzent, 12 tabl. powl. a 0,25 mg		

Wariant	Produkt leczniczy	Rok 1 (07.2021-06.2022)	Rok 2 (07.2022-06.2023)
Wariant maksymalny	Mayzent, 120 tabl. powl. a 0,25 mg	■	■
	Mayzent – łącznie	■	■
	Mayzent, 28 tabl. powl. a 2 mg	■	■
	Mayzent, 12 tabl. powl. a 0,25 mg	■	■
	Mayzent, 120 tabl. powl. a 0,25 mg	■	■
	Mayzent – łącznie	■	■

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Mayzent we wnioskowanym programie, wynosi kolejno ■ w wariantcie minimalnym oraz ■ w wariantcie maksymalnym (scenariusz nowy). Wydatki na refundację siponimodu w scenariuszu istniejącym wynoszą 0 zł w obu wariantach analizy.

9.2.3 Prognoza liczby leczonych oraz zapotrzebowania na Mayzent w scenariuszu nowym

Dane dotyczące prognozowanej liczby pacjentów objętych programem lekowym z zastosowaniem siponimodu oraz liczby zrefundowanych opakowań produktu Mayzent przedstawiono w poniższych tabelach, kolejno w wariantcie minimalnym (Tabela 32) i maksymalnym (Tabela 33).

Tabela 32. Prognozowana liczba leczonych w programie oraz liczba zrefundowanych opakowań produktu Mayzent w okresie pierwszej decyzji refundacyjnej (07.2021-06.2023); wariant minimalny.

Zużycie zasobów w programie	Rok 1 (07.2021-06.2022)	Rok 2 (07.2022-06.2023)
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenia siponimodem w programie	■	■
Liczba pacjentów leczonych siponimodem w ostatnim miesiącu roku	■	■
Średnia liczba leczonych miesięcznie siponimodem	■	■
Liczba zrefundowanych opakowań:		
Mayzent, 28 tabl. powl. a 2 mg	■	■
Mayzent, 12 tabl. powl. a 0,25 mg	■	■
Mayzent, 120 tabl. powl. a 0,25 mg	■	■

Tabela 33. Prognozowana liczba leczonych w programie oraz liczba zrefundowanych opakowań produktu Mayzent w okresie pierwszej decyzji refundacyjnej (07.2021-06.2023); wariant maksymalny.

Zużycie zasobów w programie	Rok 1 (07.2021-06.2022)	Rok 2 (07.2022-06.2023)
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenia siponimodem w programie	■	■
Liczba pacjentów leczonych siponimodem w ostatnim miesiącu roku	■	■

Zużycie zasobów w programie	Rok 1 (07.2021-06.2022)	Rok 2 (07.2022-06.2023)
Średnia liczba leczonych miesięcznie siponimodem	■	■
Liczba zrefundowanych opakowań:		
Mayzent, 28 tabl. powł. a 2 mg	■	■
Mayzent, 12 tabl. powł. a 0,25 mg	■	■
Mayzent, 120 tabl. powł. a 0,25 mg	■	■

Średniomiesięczna liczba leczonych siponimodem w wariantach skrajnych wynosi ■ w pierwszym roku oraz ■ w drugim roku.

9.3 Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza wrażliwości

Założenia wariantów testowanych w ramach analizy wrażliwości zamieszczono poniżej (Tabela 34).

Tabela 34. Założenia wariantów analizy wrażliwości.

Lp.	Wariant AW	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz / źródło oszacowania w AW
1	Cena leku Mayzent +10%	■	■	Zgodnie z zaleceniem testowania zmiany ceny w AOTMiT 2016
2	Cena leku Mayzent -10%	■	■	Zgodnie z zaleceniem testowania zmiany ceny w AOTMiT 2016
3	Częstość występowania postaci SPMS – min.	■	■	Minimalna wartość z publikacji z rejestru RejSM (Broła 2016)
4	Częstość występowania postaci SPMS – max.	■	■	Maksymalna wartość z publikacji z rejestru RejSM (Kapica-Topczewska 2018)
5	Odsetek chorych z SPMS, u których początek choroby stanowiła postać RRMS	■	■	Założenie własne
6	Koszty stanów zdrowia wg EDSS	Na podstawie Selmaj 2017	Na podstawie Szmurlo 2014	Alternatywne źródło dotyczące kosztów leczenia choroby w Polsce, zidentyfikowane w ramach

Lp.	Wariant AW	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz / źródło oszacowania w AW
				szybkiego przeglądu literatury (<i>AE Mayzent 2020</i>)
7	Koszty rzutów choroby	Na podstawie <i>Selmaj 2017</i>	Na podstawie danych NFZ (+ koszty pośrednie z <i>Selmaj 2017</i>)	Wariant ze zróżnicowaniem kosztów rzutu wymagającego i nie wymagającego hospitalizacji y (szczegóły w <i>AE Mayzent 2020</i>)
8	Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia siponimodem	2,61% (z przyczyn innych niż skuteczność) Ponadto zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności (osiągnięcie EDSS>8 lub wzrost EDSS≥2 w ciągu 12 mies.)	6,37% Ponadto zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności (osiągnięcie EDSS>8)	Alternatywny wariant modelowania czasu leczenia, z uwzględnieniem ryzyka zakończenia leczenia w badaniu <i>EXPAND</i> z dowolnej przyczyny (szczegóły w <i>AE Mayzent 2020</i>)
9	Koszt diagnostyki w programie leczenia siponimodem	Na poziomie ryczałtu za diagnostykę w programach leczenia RRMS (1 671 zł / rok)	Na poziomie ryczałtu za diagnostykę w programach leczenia RRMS (1 671 zł/rok), z dodatkowym doliczeniem (jednorazowo w pierwszym roku) kosztu oceny polimorfizmu CYP2C9 (675 zł)	Alternatywny wariant zakładający, że koszt diagnostyki we wnioskowanym programie będzie wyższy niż dla innych DMT (szczegóły w <i>AE Mayzent 2020</i>)

Analizę wrażliwości przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (PPP), kolejno w wariantach z uwzględnieniem (Rozdział 9.3.1) i bez uwzględnienia RSS (Rozdział 9.3.2).

9.3.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli zamieszczono wyniki AW w wariantach z uwzględnieniem RSS dla produktu Mayzent.

Tabela 35. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS (PPP).

Wariant	Wydatki płatnika [zł]	Rok 1 (07.2021-06.2022)	Rok 2 (07.2022-06.2023)
Wariant podstawowy	Scenariusz nowy	██████████	██████████
	Scenariusz istniejący	13 112 377 zł	13 494 300 zł
	Wydatki inkrementalne	██████████	██████████
	Wydatki na ref. leku Mayzent	██████████	██████████
Cena leku Mayzent +10%	Scenariusz nowy	██████████	██████████
	Scenariusz istniejący	13 112 377 zł	13 494 300 zł
	Wydatki inkrementalne	██████████	██████████
	Wydatki na ref. leku Mayzent	██████████	██████████
Cena leku Mayzent -10%	Scenariusz nowy	██████████	██████████
	Scenariusz istniejący	13 112 377 zł	13 494 300 zł

Wariant	Wydatki płatnika [zł]	Rok 1 (07.2021-06.2022)	Rok 2 (07.2022-06.2023)
	Wydatki inkrementalne	██████████	██████████
	Wydatki na ref. leku Mayzent	██████████	██████████
Częstość występowania postaci SPMS – min.	Scenariusz nowy	██████████	██████████
	Scenariusz istniejący	11 906 903 zł	12 288 826 zł
	Wydatki inkrementalne	██████████	██████████
	Wydatki na ref. leku Mayzent	██████████	██████████
Częstość występowania postaci SPMS – max.	Scenariusz nowy	██████████	██████████
	Scenariusz istniejący	13 442 177 zł	13 824 100 zł
	Wydatki inkrementalne	██████████	██████████
	Wydatki na ref. leku Mayzent	██████████	██████████
Odsetek chorych z SPMS, u których początek choroby stanowiła postać RRMS – 100%	Scenariusz nowy	██████████	██████████
	Scenariusz istniejący	14 249 617 zł	14 631 540 zł
	Wydatki inkrementalne	██████████	██████████
	Wydatki na ref. leku Mayzent	██████████	██████████
Alternatywne koszty stanów zdrowia wg EDSS	Scenariusz nowy	██████████	██████████
	Scenariusz istniejący	8 095 629 zł	8 331 430 zł
	Wydatki inkrementalne	██████████	██████████
	Wydatki na ref. leku Mayzent	██████████	██████████
Alternatywne koszty rzutów choroby	Scenariusz nowy	██████████	██████████
	Scenariusz istniejący	12 966 651 zł	13 344 329 zł
	Wydatki inkrementalne	██████████	██████████
	Wydatki na ref. leku Mayzent	██████████	██████████
Alternatywne prawdopodobieństwo zakończenia leczenia siponimodem	Scenariusz nowy	██████████	██████████
	Scenariusz istniejący	13 112 377 zł	13 494 300 zł
	Wydatki inkrementalne	██████████	██████████
	Wydatki na ref. leku Mayzent	██████████	██████████
Koszt diagnostyki w programie leczenia siponimodem z doliczeniem kosztu oceny polimorfizmu CYP2C9	Scenariusz nowy	██████████	██████████
	Scenariusz istniejący	13 112 377 zł	13 494 300 zł
	Wydatki inkrementalne	██████████	██████████
	Wydatki na ref. leku Mayzent	██████████	██████████

Wszystkie rozważane scenariusze analizy wrażliwości wskazują na stabilność wyników uzyskanych w analizie podstawowej. Zmiany wydatków inkrementalnych płatnika w horyzoncie dwuletnim mieściły się w granicach od -9% do +9% w stosunku do wartości wyznaczonych w analizie podstawowej. Największy wpływ na zmianę wydatków inkrementalnych w okresie pierwszej decyzji refundacyjnej miały skrajne

założenia związane z ceną produktu Mayzent (zmiana od -9% do +9%) oraz parametrami epidemiologicznymi (minimalna częstość SPMS, maksymalny odsetek z wcześniejszym RRMS; zmiana o 8%).

9.3.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

Tabela 36 przedstawia wyniki analizy wrażliwości w wariacie bez RSS dla produktu leczniczego Mayzent.

Tabela 36. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS (PPP).

Wariant	Wydatki płatnika [zł]	Rok 1 (07.2021-06.2022)	Rok 2 (07.2022-06.2023)
Wariant podstawowy	Scenariusz nowy	██████████	██████████
	Scenariusz istniejący	13 112 377 zł	13 494 300 zł
	Wydatki inkrementalne	██████████	██████████
	Wydatki na ref. leku Mayzent	██████████	██████████
Cena leku Mayzent +10%	Scenariusz nowy	██████████	██████████
	Scenariusz istniejący	13 112 377 zł	13 494 300 zł
	Wydatki inkrementalne	██████████	██████████
	Wydatki na ref. leku Mayzent	██████████	██████████
Cena leku Mayzent -10%	Scenariusz nowy	██████████	██████████
	Scenariusz istniejący	13 112 377 zł	13 494 300 zł
	Wydatki inkrementalne	██████████	██████████
	Wydatki na ref. leku Mayzent	██████████	██████████
Częstość występowania postaci SPMS – min.	Scenariusz nowy	██████████	██████████
	Scenariusz istniejący	11 906 903 zł	12 288 826 zł
	Wydatki inkrementalne	██████████	██████████
	Wydatki na ref. leku Mayzent	██████████	██████████
Częstość występowania postaci SPMS – max.	Scenariusz nowy	██████████	██████████
	Scenariusz istniejący	13 442 177 zł	13 824 100 zł
	Wydatki inkrementalne	██████████	██████████
	Wydatki na ref. leku Mayzent	██████████	██████████
Odsetek chorych z SPMS, u których początek choroby stanowiła postać RRMS – 100%	Scenariusz nowy	██████████	██████████
	Scenariusz istniejący	14 249 617 zł	14 631 540 zł
	Wydatki inkrementalne	██████████	██████████
	Wydatki na ref. leku Mayzent	██████████	██████████
Alternatywne koszty stanów zdrowia wg EDSS	Scenariusz nowy	██████████	██████████
	Scenariusz istniejący	8 095 629 zł	8 331 430 zł
	Wydatki inkrementalne	██████████	██████████
	Wydatki na ref. leku Mayzent	██████████	██████████

Wariant	Wydatki płatnika [zł]	Rok 1 (07.2021-06.2022)	Rok 2 (07.2022-06.2023)
Alternatywne koszty rzutów choroby	Scenariusz nowy	██████████	██████████
	Scenariusz istniejący	12 966 651 zł	13 344 329 zł
	Wydatki inkrementalne	██████████	██████████
	Wydatki na ref. leku Mayzent	██████████	██████████
Alternatywne prawdopodobieństwo zakończenia leczenia siponimodem	Scenariusz nowy	██████████	██████████
	Scenariusz istniejący	13 112 377 zł	13 494 300 zł
	Wydatki inkrementalne	██████████	██████████
	Wydatki na ref. leku Mayzent	██████████	██████████
Koszt diagnostyki w programie leczenia siponimodem z doliczeniem kosztu oceny polimorfizmu CYP2C9	Scenariusz nowy	██████████	██████████
	Scenariusz istniejący	13 112 377 zł	13 494 300 zł
	Wydatki inkrementalne	██████████	██████████
	Wydatki na ref. leku Mayzent	██████████	██████████

Wszystkie rozważane scenariusze analizy wrażliwości wskazują na stabilność wyników uzyskanych w analizie podstawowej. Zmiany wydatków inkrementalnych płatnika w horyzoncie dwuletnim mieściły się w granicach od -10% do +10% w stosunku do wartości wyznaczonych w analizie podstawowej. Największy wpływ na zmianę wydatków inkrementalnych w okresie pierwszej decyzji refundacyjnej miały skrajne założenia związane z ceną produktu Mayzent (zmiana od -10% do +10%) oraz parametrami epidemiologicznymi (minimalna częstość SPMS, maksymalny odsetek z wcześniejszym RRMS; zmiana o 8%).

9.4 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania siponimodu (Mayzent) w ramach programu leczenia aktywnej postaci wtórnie postępującego stwardnienia rozsianego nie będzie skutkować dodatkowymi nakładami, związanymi z np. potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd. Wdrożenie terapii odbywać się będzie w oparciu o zasady stosowania leczenia stwardnienia rozsianego zdefiniowane w opisie programu (*PL Siponimod 2020*).

10 Aspekty etyczne i społeczne

Decyzja dotycząca finansowania produktu leczniczego Mayzent® ze środków publicznych nie oddziałuje w jakikolwiek sposób na prawa pacjenta czy też prawa człowieka, nie wiąże się również ze szczególnymi wymogami w stosunku do pacjenta. Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii (Tabela 37).

Tabela 37. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu leczniczego Mayzent®.

Kryterium	Ocena
czy pewne grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie
czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	Nie
czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna	Duża korzyść dla wszystkich chorych z aktywnym klinicznie lub radiologicznie SPMS
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	Tak
czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Nie
czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględnienia indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	Nie

11 Dyskusja i ograniczenia

Celem przeprowadzonej analizy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego May-

zent (siponimod) w leczeniu dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego z aktywnością choroby potwierdzoną występowaniem nawrotów lub cechami aktywności zapalnej w badaniach obrazowych, w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Głównymi aspektami analizy wpływu na budżet są oszacowanie liczebności populacji docelowej oraz prognoza wydatków ponoszonych przez płatnika na leczenie pacjentów z rozważanej populacji docelowej w sytuacji braku dostępności wnioskowanej technologii (scenariusz istniejący) oraz po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego z udziałem siponimodu (scenariusz nowy).

Obliczenia przeprowadzone w analizie wpływu na budżet wykazały, że wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Mayzent wiązałyby się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego w ramach programów lekowych leczenia chorych na stwardnienie rozsiane. Prognozowane zwiększenie wydatków jest umiarkowane (██████ w 2-letnim okresie obowiązywania decyzji refundacyjnej) i wynika z faktu, że obecnie w rozważanym wskazaniu nie są refundowane aktywne terapie modyfikujące przebieg choroby (DMT), w związku z czym siponimod będzie zastępować mniej kosztowną z perspektywy płatnika – lecz jednocześnie mniej skuteczną – strategię leczenia wyłącznie objawowego (BSC). Inkrementalne wydatki są najniższe z perspektywy społecznej, jednak oszczędności w kosztach niemedycznych i pośrednich ujawnią się dopiero w horyzoncie wieloletnim, wraz z kumulowaniem się efektu siponimodu w zakresie progresji niesprawności w leczonej populacji. W związku z powyższym należy oczekiwać, że nawet w przypadku ewentualnego dalszego wzrostu rozpowszechnienia siponimodu w kolejnych latach, długookresowe oszczędności w kosztach pośrednich będą rekompensować wzrost wydatków na refundację siponimodu.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na stabilność wyników uzyskanych w wariancie podstawowym. W analizie z uwzględnieniem RSS, zmiany wydatków inkrementalnych płatnika w horyzoncie dwuletnim mieściły się w granicach od -9% do +9% w stosunku do wartości wyznaczonych w analizie podstawowej. Największy wpływ na zmianę wydatków inkrementalnych w okresie pierwszej decyzji refundacyjnej miały skrajne założenia związane z ceną produktu Mayzent (zmiana od -9% do +9%) oraz parametrami epidemiologicznymi (minimalna częstość SPMS, maksymalny odsetek z wcześniejszym RRMS; zmiana o 8%).

Inkrementalne wydatki NFZ w wariantach skrajnych, minimalnym i maksymalnym, są odpowiednio o 19% niższe oraz o 34% wyższe w horyzoncie dwuletnim (tj. w okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej) w stosunku do oszacowania podstawowego.

Liczebność populacji docelowej oszacowano przede wszystkim w oparciu o polskie dane epidemiologiczne, pochodzące z ogólnopolskiego Rejestru Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym – RejSM. Najbardziej aktualne dane z rejestru obejmowały ponad 4 tysięcy chorych na stwardnienie rozsiane, w tym przeszło 1 tys. z SPMS z siedmiu województw (*Brola 2019*), co gwarantuje dostateczną reprezentatywność badanej próby. Przyjmując jako punkt wyjścia współczynnik chorobowości MS w Polsce, w oszacowaniu liczebności populacji uwzględniono wszystkie istotne kryteria kwalifikacji do programu lekowego (*PL Siponimod 2020*).

Oszacowanie kosztów ponoszonych przez płatnika oraz ilości zużywanych w trakcie leczenia zasobów (leków, świadczeń opieki zdrowotnej) oparto na wartościach wyznaczonych w ramach przeprowadzonej równolegle analizy ekonomicznej (*AE Mayzent 2020*), co zapewnia spójność pomiędzy obliczeniami przeprowadzonymi w analizie wpływu na budżet oraz w analizie ekonomicznej.

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

- Założenie w scenariuszu istniejącym stosowania leczenia objawowego u 100% pacjentów stanowi pewne uproszczenie, gdyż według najnowszej publikacji dotyczącej charakterystyki pacjentów objętych Rejestrem Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym – RejSM, niewielki odsetek chorych z SPMS (14,1%) otrzymuje aktywne leczenie, głównie z udziałem interferonu beta i mitoksantronu. Z drugiej strony, interferon beta nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych we wskazaniu leczenia SPMS, a koszty mitoksantronu są względnie niskie w porównaniu z ocenianą interwencją. W związku z powyższym, pominięcie możliwości stosowania aktywnego leczenia u części chorych nie powinno znacząco zaniżyć wydatków płatnika publicznego w scenariuszu istniejącym. Niemniej jednak założenia przyjęte w scenariuszu istniejącym można traktować jako konserwatywne (zwłaszcza z perspektywy wspólnej oraz społecznej), gdyż prowadzą do wyższych wydatków inkrementalnych na wnioskowany program.
- Przyjęty w analizie odsetek pacjentów z udokumentowaną progresją EDSS niezwiązaną z rzutem zaczerpnięto z analizy wpływu na budżet refundacji produktu Betaferon w rzutowej postaci SPMS (*BIA Betaferon 2015, AWA-OT-4351-38/2015*). Kryterium progresji EDSS w analizie *BIA Betaferon 2015* było nieco bardziej restrykcyjne (progresja EDSS o co najmniej 1,0 niezależnie od wartości EDSS) niż w niniejszym programie (progresja EDSS o co najmniej 1,0 u osób z EDSS poniżej 6,0 oraz progresja o co najmniej 0,5 u osób z EDSS $\geq 6,0$), w związku z czym założony

odsetek chorych spełniających kryterium progresji EDSS we wnioskowanym programie (50%) może być lekko niedoszacowany.

- Dwuletni horyzont analizy prawdopodobnie nie obejmuje okresu koniecznego do osiągnięcia docelowego udziału rynkowego siponimodu w populacji docelowej. Ze względu na dynamikę zmian sytuacji na rynku farmakoterapii, w szczególności możliwe objęcie refundacją w najbliższych latach innych leków stosowanych w rozważanym wskazaniu, przeprowadzenie analizy w dłuższym okresie wiązałoby się jednak z niską wiarygodnością wyników.
- Koszty w analizie wpływu na budżet zaczerpnięto z modelu ekonomicznego siponimodu (*AE Mayzent 2020*). W związku z powyższym, ograniczenia analizy ekonomicznej mają zastosowanie również w AWB.

12 Wnioski końcowe

Analiza wpływu na budżet wskazała, że decyzja o objęciu refundacją produktu leczniczego Mayzent (siponimod) wiązałaby się z umiarkowanym zwiększeniem wydatków płatnika publicznego w ramach programów lekowych leczenia chorych na stwardnienie rozsiane, przy dodatkowym efekcie zdrowotnym uzyskiwanym w populacji docelowej, wynikającym z wyższej skuteczności siponimodu względem technologii opcjonalnej (*AKL Mayzent 2020*).

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Refundacja z budżetu płatnika wnioskowanej technologii nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych.

Pomimo coraz większej dostępności nowych opcji w leczeniu stwardnienia rozsianego, większość terapii jest zarezerwowanych dla pacjentów z RRMS, a postępowania aktualnie ukierunkowane na leczenie SPMS i rekomendowane w tym wskazaniu cechują się umiarkowaną skutecznością w spowalnianiu progresji niesprawności. W polskich warunkach brak jest możliwości zastosowania leków modyfikujących przebieg choroby w leczeniu SPMS, co wiąże się z niezaspokojoną potrzebą medyczną u tych pacjentów. Siponimod stanowi pierwszą technologię z udowodnioną skutecznością w zakresie redukcji progresji niesprawności. Ponadto, należy zauważyć, że siponimod jest lekiem podawanym w wygodnej, doustnej formie i nie wymaga regularnych wizyt lekarskich, co umożliwia samodzielne dawkowanie leku i pozytywnie wpływa na stosowanie się do zaleceń lekarskich przekładając się bezpośrednio na efekty terapeutyczne.

13 Załączniki

13.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa bieżące konsultacje projekt metodologiczny ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[KONSULTACJE]	bieżące konsultacje ocena jakości raportu korekta i formatowanie tekstu
[METODOLOGIA]	założenia i opis metodyki modelowanie oszacowanie liczebności populacji obliczenia opis wyników i wniosków końcowych korekta i formatowanie tekstu

13.2 Przegląd danych epidemiologicznych

13.2.1 Chorobowość stwardnienia rozsianego w Polsce

Tabela 38 oraz Tabela 39 przedstawiają polskie dane dotyczące chorobowości MS (dane zostały odnalezione w ramach przeprowadzonego przeglądu polskich danych epidemiologicznych).

Tabela 38. Polskie dane epidemiologiczne dotyczące stwardnienia rozsianego: chorobowość.

Autor / Publikacja	Region	Wskaźnik chorobowości (N / 100 000)
Łobińska i wsp., 2001 ¹	Lublin	57
Potemkowski i wsp., 2005 ¹	Szczecińskie	59
Szpernalowska, 2008 ¹	Szczecińskie	91
Potemkowski, 2001 ¹	Szczecin	81,3
Każmierski, 2004 ²	Gniezno	53,4 (1965); 122,8 (1982); 87,9 (1992); 97,8 (1999)
Brola 2015	Świętokrzyskie (2011-2013)	109,1
Brola 2016	Świętokrzyskie (2010-2015)	115,7 (współczynnik surowy) 109,8 (współczynnik standaryzowany wzgl. populacji Europy) 106,6 (współczynnik standaryzowany wzgl. populacji Polski)
Brola 2017	Świętokrzyskie (2010-2015)	121,3 (współczynnik surowy) 114,2 (współczynnik standaryzowany wzgl. populacji Europy)

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

¹ Na podstawie publikacji *Potemkowski 2009*.

² Na podstawie publikacji *Brola 2016*.

³ W oparciu o *GUS 2017*.

Tabela 39. Dane NFZ dotyczące stwardnienia rozsianego: chorobowość.

Rok	Liczba pacjentów (mężczyźni)	Liczba pacjentów (kobiety)	Liczba pacjentów (suma)
2012	13 275	30 263	43 538
2013	13 233	30 350	43 583
2014	13 132	30 419	43 551
2015	13 124	30 281	43 405
2016	13 074	30 124	43 198
łącznie (2012-2016)	25 275	56 910	82 185

Tabela sporządzona w oparciu o dane z analizy weryfikacyjnej AWA-OT-4351-37/2017. Dane NFZ przedstawiają liczbę pacjentów w wieku ≥ 18 lat (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których postawiono rozpoznanie wg ICD – 10: G35 "Stwardnienie rozsiane" (sprawozdane jako rozpoznanie główne) w latach 2012 – 2016 (z podziałem na lata) z rozbiem na płeć.

13.2.2 Zapadalność na stwardnienie rozsiane w Polsce

Tabela 40 przedstawia polskie dane dotyczące zapadalności na stwardnienie rozsiane (dane zostały odnalezione w ramach przeprowadzonego przeglądu polskich danych epidemiologicznych).

Tabela 40. Dane epidemiologiczne dotyczące stwardnienia rozsianego: zapadalność.

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

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

¹ Na podstawie publikacji *Potemkowski 2009*.

² Na podstawie publikacji *Brola 2016*.

13.2.3 Odsetek pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (SPMS) w Polsce

Tabela 41 przedstawia polskie dane dotyczące odsetka pacjentów z postacią wtórnie postępującą stwardnienia rozsianego (SPMS) (dane zostały odnalezione w ramach przeprowadzonego przeglądu polskich danych epidemiologicznych).

Tabela 41. Dane epidemiologiczne dotyczące stwardnienia rozsianego: odsetek pacjentów z SPMS.

Autor / Publikacja	Liczba chorych na MS	Liczba chorych z SPMS	Odsetek z SPMS
<i>Brola 2019</i>	4 398	1 051	23,9%
<i>Brola 2016</i>	2 385	518	21,7%
<i>Brola 2017</i>	1 525	b.d.	23,6%
<i>Brola 2017a</i>	3 199	775	24,2%
<i>Kapica-Topczewska 2018</i>	1 299	b.d.	24,5%
<i>Pierzchała 2015</i>	640	147	22,9%
<i>Selmaj 2017</i>	411	b.d.	15%
<i>Kułakowska 2010</i>	3 581	b.d.	16,8%
<i>Mitosek-Szewczyk 2014</i>	3 521	b.d.	17,2%

13.2.4 Roczne prawdopodobieństwo konwersji z postaci rzutowo-remisyjnej (RRMS) do postaci wtórnie postępującej (SPMS)

Tabela 42 przedstawia dane dotyczące częstości konwersji ze stanu RRMS do postaci wtórnie postępującej, wraz z kalkulacją rocznego prawdopodobieństwa konwersji do SPMS (dane zostały odnalezione w ramach przeprowadzonego przeglądu badań klinicznych).

Tabela 42. Dane epidemiologiczne dotyczące konwersji z RRMS do SPMS.

Autor / Publikacja	Odsetek pacjentów z konwersją	Średni okres obserwacji (lata)	Stosowanie aktywnego leczenia (DMT)	Roczne prawdopodobieństwo konwersji *
<i>Rio 2017</i>	31%	12	Tak	3%
<i>Scalfari 2010</i>	66,3%	28	Nie	2%
<i>Tremlett 2008</i>	58,2%	20,5	Nie	3%
<i>Trojano 2007</i>	20,2%	5,7	Nie	3%
<i>Trojano 2007</i>	8,0%	5,7	Tak	1%
<i>Coret 2018</i>	36,3%	18,1	Tak	2%
<i>Leray 2010</i>	38,4%	12,8	Tak	3%
<i>Cree 2016</i>	18,1%	16,8	Tak	1%
<i>Bsteh 2016</i>	18%	10	Tak	2%
<i>Lorscheider 2016</i>	18%	6,8	Tak	3%

* obliczone jako $1 - \exp(-\text{częstość konwersji} / \text{średni follow-up})$

Spis tabel

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Mayzent (siponimod).	17
Tabela 2. Charakterystyka populacji docelowej dla siponimodu zgodnie z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego.	18
Tabela 3. [REDACTED]	22
Tabela 4. [REDACTED]	23
Tabela 5. [REDACTED]	28
Tabela 6. [REDACTED]	29
Tabela 7. [REDACTED]	31
Tabela 8. [REDACTED]	32
Tabela 9. [REDACTED]	33
Tabela 10. Zestawienie oszacowań dotyczących populacji docelowej.	34
Tabela 11. Miesięczny rozkład pacjentów wchodzących do programu lekowego z zastosowaniem siponimodu (scenariusz nowy, wariant podstawowy).	35
Tabela 12. Założenia wariantów skrajnych – minimalnego i maksymalnego.	37
Tabela 13. Liczebność populacji docelowej dla produktu Mayzent – zestawienie zbiorcze (wariant podstawowy).	37
Tabela 14. Miesięczny rozkład pacjentów wchodzących do programu lekowego z zastosowaniem siponimodu (scenariusz nowy, wariant minimalny).	37
Tabela 15. Miesięczny rozkład pacjentów wchodzących do programu lekowego z zastosowaniem siponimodu (scenariusz nowy, wariant maksymalny).	37
Tabela 16. Kategorie kosztów uwzględnione w analizie w zależności od perspektywy (zgodnie z AOTMiT 2016) .	38
Tabela 17. Zestawienie parametrów analizy kosztów (zgodnie z analizą podstawową CUA.	39
Tabela 18. Koszty miesięczne leczenia SIP i BSC	41
Tabela 19. Zestawienie parametrów analizy wpływu na budżet.	41
Tabela 20. Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń.	42
Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet (wydatki całkowite); wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS.	43
Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet (refundacja produktu Mayzent); wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS.	44
Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet (wydatki całkowite); wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.	45

Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet (refundacja produktu Mayzent); wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.	46
Tabela 25. Prognozowana liczba leczonych w programie oraz liczba zrefundowanych opakowań produktu Mayzent w okresie pierwszej decyzji refundacyjnej (07.2021-06.2023); wariant podstawowy.	47
Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet (wydatki całkowite); wariant minimalny, z uwzględnieniem RSS.	47
Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet (wydatki całkowite); wariant maksymalny, z uwzględnieniem RSS.	48
Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet (refundacja produktu Mayzent w scenariuszu nowym); warianty skrajne, z uwzględnieniem RSS.	49
Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet (wydatki całkowite); wariant minimalny, z uwzględnieniem RSS.	49
Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet (wydatki całkowite); wariant maksymalny, z uwzględnieniem RSS.	50
Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet (refundacja produktu Mayzent w scenariuszu nowym); warianty skrajne, z uwzględnieniem RSS.	50
Tabela 32. Prognozowana liczba leczonych w programie oraz liczba zrefundowanych opakowań produktu Mayzent w okresie pierwszej decyzji refundacyjnej (07.2021-06.2023); wariant minimalny.	51
Tabela 33. Prognozowana liczba leczonych w programie oraz liczba zrefundowanych opakowań produktu Mayzent w okresie pierwszej decyzji refundacyjnej (07.2021-06.2023); wariant maksymalny.	51
Tabela 34. Założenia wariantów analizy wrażliwości.	52
Tabela 35. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS (PPP).	53
Tabela 36. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS (PPP).	55
Tabela 37. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu leczniczego Mayzent®.	57
Tabela 38. Polskie dane epidemiologiczne dotyczące stwardnienia rozsianego: chorobowość.	62
Tabela 39. Dane NFZ dotyczące stwardnienia rozsianego: chorobowość.	63
Tabela 40. Dane epidemiologiczne dotyczące stwardnienia rozsianego: zapadalność.	63
Tabela 41. Dane epidemiologiczne dotyczące stwardnienia rozsianego: odsetek pacjentów z SPMS.	64
Tabela 42. Dane epidemiologiczne dotyczące konwersji z RRMS do SPMS.	65

Spis wykresów

Wykres 1. Diagram oszacowania liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego Mayzent w leczeniu SPMS.....	20
Wykres 2. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS (PPP).....	44
Wykres 3. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS (PPP).....	46

Piśmiennictwo

- AE Mayzent 2020** ██████████ i wsp. Mayzent (siponimod) w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozlanego. Analiza ekonomiczna. Kraków, 2020 r.
- AE Ocrevus 2018** Ocrevus w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego. Analiza ekonomiczna, wersja 2.0. HTA Consulting sp. z o.o. sp.k. Kraków, sierpień 2018.
- AKL Mayzent 2020** ██████████ i wsp. Mayzent (siponimod) w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozlanego. Analiza kliniczna. Kraków, 2020 r.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
- APD Mayzent 2020** ██████████ i wsp. Mayzent (siponimod) w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozlanego. Analiza problemu decyzyjnego. Kraków, 2020 r.
- AWA-OT-4351-30/2014** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Tecfidera (fumaran dimetylu) we wskazaniu: Leczenie stwardnienia rozlanego u dorosłych pacjentów w ramach programu lekowego. Analiza weryfikacyjna nr AOTM-OT-4351-30/2014
- AWA-OT-4351-38/2015** Wniosek o objęcie refundacją leku Betaferon (interferonum beta-1b) we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego w postaci wtórnie postępującej z rzutami (ICD-10 G 35)”. Analiza weryfikacyjna nr AOTM-OT-4351-38/2015
- AWA-OT-4351-6/2015** Wniosek o objęcie refundacją leku Aubagio (teryflunomid) w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozlanego teryflunomidem (ICD-10: G35)”. Analiza weryfikacyjna nr AOTMiT-OT-4351-6/2015
- AWA-OT-4351-9/2015** Wniosek o objęcie refundacją leku Lemtrada (alemtuzumab) we wskazaniu: I-sza linia leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozlane o przebiegu rzutowo-remisyjnym. Analiza weryfikacyjna nr AOTMiT-OT-4351-9/2015
- AWA-OT-4351-31/2015** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Gilenya (fingolimod) we wskazaniu: Pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozlanego, definiowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niepełność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI. Analiza weryfikacyjna AOTMiT-OT-4351-31/2015
- AWA-OT-4351-10/2016** Wniosek o objęcie refundacją leku Tysabri (natalizumab) we wskazaniu: Lek stosowany w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10 G35)”. Analiza weryfikacyjna nr OT.4351.10.2016
- AWA-OT-4351-37/2017** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Gilenya (fingolimod) w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10 G35)”. Analiza weryfikacyjna. Nr OT.4351.37.2017
- AWA-OT-4331-17/2018** Wniosek o objęcie refundacją leku Mavenclad (kladrybina) we wskazaniu: „Leczenie stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10 G35)”. Analiza weryfikacyjna nr OT.4331.17.2018
- AWA-OT-4331-31/2018** Wniosek o objęcie refundacją leku Ocrevus (okrelizumab) w programie lekowym: „Leczenie stwardnienia rozlanego okrelizumabem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G35)”. Analiza weryfikacyjna nr OT.4331.31.2018

- AWA-OT-4331-36/2018** Wniosek o objęcie refundacją leku Ocrevus (okrelizumab) w programie lekowym: „Leczenie pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”. Analiza weryfikacyjna nr OT.4331.36.2018
- BIA Betaferon 2015** Interferon beta-1b (Betaferon) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej - analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Instytut Arcana. Kraków, kwiecień 2015.
- BIA Ocrevus 2018** Ocrevus w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Analiza wpływu na budżet, wersja 1.0. HTA Consulting sp. z o.o. sp.k. Kraków, maj 2018.
- Brola 2015** Brola W, Fudala M, Flaga S, Ryglewicz D, Potemkowski A. Polski rejestr chorych na stwardnienie rozsiane – stan obecny, perspektywy i problemy. Aktualn. Neurol 2015, 15 (2), p. 68–73.
- Brola 2016** Brola W, Sobolewski P, Flaga S, Fudala M, Szczuchniak W, Stoiński J, Rosołowska A, Wójcik J, Kapica-Topczewska K, Ryglewicz D. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in central Poland, 2010-2014. BMC Neurol. 2016 Aug 11;16(1):134.
- Brola 2017** Brola W, Sobolewski P, Flaga S, Fudala M, Jantarski K. Increasing prevalence and incidence of multiple sclerosis in Poland. Neurol Neurochir Pol. 2017 Jan - Feb;51(1):82-85.
- Brola 2017a** Brola W, Sobolewski P, Flaga S, Fudala M, Potemkowski A. Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego w populacji polskich pacjentów. Aktualn Neurol 2017, 17 (1), p. 5–14.
- Brola 2019** Brola W. Profil polskich pacjentów z postępującymi postaciami stwardnienia rozsianego. MS Report. Vol. 8/Nr 3(30)/2019: 5-11.
- Bsteh 2016** Bsteh G, Ehling R, Lutterotti A, Hegen H, Di Pauli F, Auer M, Deisenhammer F, Reindl M, Berger T. Long Term Clinical Prognostic Factors in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Insights from a 10-Year Observational Study. PLoS One. 2016 Jul 8;11(7):e0158978.
- ChPL Mayzent** Charakterystyka Produktu leczniczego Mayzent z dnia 15 stycznia 2020 roku. Union Register of medicinal products for human use.
Dostępne pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1414.htm>.
Data ostatniego dostępu: 21 stycznia 2020 r.
- Confavreux 2006** Confavreux C, Vukusic S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. Brain. 2006 Mar;129(Pt 3):595-605.
- Coret 2018** Coret F, Pérez-Mirallas FC, Gascón F, Alcalá C, Navarré A, Bernad A, Boscá I, Escutia M, Gil-Perotin S, Casanova B. Onset of secondary progressive multiple sclerosis is not influenced by current relapsing multiple sclerosis therapies. Mult Scler J Exp Transl Clin. 2018 Jun 26;4(2):2055217318783347.
- Cree 2016** Cree BAC, Gourraud PA, Oksenberg JR, et al. Longterm evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. Ann Neurol 2016; 499–510
- Giovannetti 2020** Giovannetti AM, Pietrolongo E, Borreani C, Giordano A, Schiffmann I, Barabasch A, Heesen C, Solari A; ManTra Project. Conversion to secondary progressive multiple sclerosis: Multistakeholder experiences and needs in Italy. PLoS One. 2020 Feb 13;15(2):e0228587.
- Gold 2019** Gold R, Kappos L, Bar-Or A, Vermersch P, Giovannoni G, Fox R, Rouyrre N, Karlsson G, Cree B. Efficacy of Siponimod in secondary progressive multiple sclerosis patients with active disease: the EXPAND study subgroup analysis.ECTRIMS Online Library. Sep 12, 2019; 279110; P750
- GUS 2019** Ludność. Stan i struktura w przekroju terytorialnym (stan w dniu 30.06.2019). Główny Urząd Statystyczny, Warszawa 2019.
Dostępne pod adresem: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-w-przekroju-terytorialnym-stan-w-dniu-30-06-2019,6,26.html>

- GUS 2014** Prognoza ludności na lata 2014-2050. Główny Urząd Statystyczny, Warszawa 2014; ISBN 978-83-7027-435-1.
- Gyllensten 2018** Gyllensten H, Kavaliunas A, Alexanderson K, Hillert J, Tinghög P, Friberg E. Costs and quality of life by disability among people with multiple sclerosis: a register-based study in Sweden. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2018;4(3):2055217318783352.
- Jacyna 2018** Jacyna A, Śliwczyński A, Stachurski J. The prevalence and direct costs of multiple sclerosis therapy in Poland from 2008 to 2016. *Medical Studies* 2018; 34 (1): 9-14.
- Kapica-Topczewska 2018** Kapica-Topczewska K, Broła W, Fudala M, Tarasiuk J, Chorazy M, Snarska K, Kochanowicz J, Kułakowska A. Prevalence of multiple sclerosis in Poland. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2018; 21: 51-55.
- Kappos 2018** Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, Vermersch P, Arnold DL, Arnould S, Scherz T, Wolf C, Wallström E, Dahlke F; *EXPAND* Clinical Investigators. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (*EXPAND*): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet.* 2018 Mar 31;391(10127):1263-1273.
- Kułakowska 2010** Kułakowska A, Bartosik-Psujek H, Hożejowski R, Mitosek-Szewczyk K, Drozdowski W, Stelmasiak Z. Selected aspects of the epidemiology of multiple sclerosis in Poland - a multicentre pilot study. *Neurol Neurochir Pol.* 2010 Sep-Oct;44(5):443-52.
- Leray 2010** Leray E, Yaouanq J, Le Page E, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain* 2010; 133: 1900–1913.
- Lorscheider 2016** Lorscheider J, Buzzard K, Jokubaitis V, Spelman T, Havrdova E, Horakova D, Trojano M, Izquierdo G, Girard M, Duquette P, Prat A, Lugaresi A, Grand'Maison F, Grammond P, Hupperts R, Alroughani R, Sola P, Boz C, Pucci E, Lechner-Scott J, Bergamaschi R, Oreja-Guevara C, Iuliano G, Van Pesch V, Granella F, Ramo-Tello C, Spitaleri D, Petersen T, Slee M, Verheul F, Ampapa R, Amato MP, McCombe P, Vucic S, Sánchez Menoyo JL, Cristiano E, Barnett MH, Hodgkinson S, Olascoaga J, Saladino ML, Gray O, Shaw C, Moore F, Butzkueven H, Kalincik T; MSBase Study Group. Defining secondary progressive multiple sclerosis. *Brain.* 2016 Sep;139(Pt 9):2395-405.
- Malinowski 2016** Malinowski KP, Kawalec PP, Moćko P. Indirect costs of absenteeism due to rheumatoid arthritis, psoriasis, multiple sclerosis, insulin-dependent diabetes mellitus, and ulcerative colitis in 2012: a study based on real-life data from the Social Insurance Institution in Poland. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* 2016 : Vol. 16, nr 2, s. 295-303.
- Moćko 2016** Moćko P, Kawalec P, Malinowski KP. Analiza kosztów (bezpośrednich i pośrednich) związanych ze stwardnieniem rozsianym w Polsce. *Pol. Prz. Nauk Zdr.* 2016, nr 1, s. 101-109.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 18/02/2020** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r.
- MZ B.29** Załącznik B.29. „LECZENIE STWARDNIENIA ROZSIANEGO (ICD-10 G 35)” do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- MZ B.46** Załącznik B.46. „LECZENIE STWARDNIENIA ROZSIANEGO PO NIEPOWODZENIU TERAPII LEKAMI PIERWSZEGO RZUTU LUB SZYBKO ROZWIJAJĄCEJ SIĘ CIĘŻKIEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO (ICD-10 G 35)” do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

NFZ 16/2020/DGL	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 16/2020/DGL z dnia 5 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe.
NFZ 182/2019/DSOZ	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 182/2019/DSOZ z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
NFZ 183/2019/DSOZ	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 183/2019/DSOZ z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzajach rehabilitacja lecznicza oraz programy zdrowotne w zakresie świadczeń - leczenie dzieci i dorosłych ze śpiączką.
Pierzchala 2015	Pierzchala K, Adamczyk-Sowa M, Dobrakowski P, Kubicka-Bączyk K, Niedziela N, Sowa P. Demographic characteristics of MS patients in Poland's upper Silesia region. <i>Int J Neurosci</i> . 2015 May;125(5):344-51.
PL Siponimod 2020	Wnioskowany program lekowy: „Leczenie postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”. Materiały udostępnione przez firmę Novartis Poland Sp. z o.o.
Potemkowski 2009	Potemkowski A. Stwardnienie rozsiane w świecie i w Polsce – ocena epidemiologiczna. <i>Aktualn. Neurol</i> . 2009, 9 (2), p. 91-97.
Rio 2017	Rio J, Rovira A, Tintore M, et al. Disability progression markers over 6–12 years in interferon-b-treated multiple sclerosis patients. <i>Mult Scler J</i> 2017; 27: 277–287.
Scalfari 2010	Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, et al. The natural history of multiple sclerosis, a geographically based study 10: Relapses and long-term disability. <i>Brain</i> 2010; 133: 1914–1929.
Selmaj 2017	Selmaj K, Kobelt G, Berg J, Orlewska E, Capsa D, Dalén J; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Poland. <i>Mult Scler</i> . 2017 Aug;23(2_suppl):130-142.
Tremlett 2008	Tremlett H, Zhao Y D V. Natural history of secondary-progressive multiple sclerosis. <i>Mult Scler</i> . 2008; (April 2007):314–324.
Trojano 2007	Trojano M, Pellegrini F, Fuiani A, et al. New natural history of interferon-beta-treated relapsing multiple sclerosis. <i>Ann Neurol</i> 2007; 61: 300–306.
UR NFZ 6/2020/II	Uchwała Nr 6/2020/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r.
UR NFZ 3/2019/II	UCHWAŁA Nr 3/2019/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 15 marca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r.
UR NFZ 2/2018/II	UCHWAŁA Nr 2/2018/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r.
UR NFZ 4/2017/II	UCHWAŁA Nr 4/2017/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r.
Ustawa 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z późn. zm. <i>Dz.U.</i> 2011 nr 122 poz. 696.
Vukusic 2003	Vukusic S, Confavreux C. Prognostic factors for progression of disability in the secondary progressive phase of multiple sclerosis. <i>J Neurol Sci</i> . 2003 Feb 15;206(2):135-7.
Zeliaś 2003	Zeliaś A., Pawełek B., Wanat S. Prognozowanie ekonomiczne, Teoria, przykłady, zadania, PWN, Warszawa, 2003, ISBN: 83-01-14043-7.