



IGNORANTIA NOCET

# Zeposia<sup>®</sup> (ozanimod) w leczeniu chorych na stwardnienie rozsiane

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia  
Wersja 1.1

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Modra 90/111  
02 - 661 Warszawa  
Tel. biuro: +48 533 399 146  
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:  
Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 13.12.2020 r.

Osoby do kontaktu:

## **Cezary Prusko**

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

## **Michał Jachimowicz**

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

## **MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-616  
ul. Modra 90/111

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

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

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

nr rachunku bankowego:  
mBank  
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

13 maja 2021 r. *Analiza ekonomiczna* została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.14.2021.KDe.7 z dnia 29 kwietnia 2021 r. Pierwotnie analiza została zakończona 21 grudnia 2020 r.

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

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

**Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>5</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>7</b>
<b>1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia.....</b>	<b>10</b>
<b>2. Analiza wpływu na budżet.....</b>	<b>10</b>
2.1. Metodyka analizy .....	10
2.2. Horyzont czasowy.....	11
2.3. Perspektywa .....	12
2.4. Scenariusze porównywane .....	12
2.5. Populacja .....	13
2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana.....	13
2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku .....	14
2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana .....	24
2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.....	24
2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją.....	33
2.5.6. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach.....	34
2.6. Analiza kosztów .....	34
2.6.1. Ozanimod.....	35

---

2.6.2. Koszty leków .....	36
2.6.3. Koszty rzutów.....	37
2.6.4. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych .....	40
2.6.5. Koszty zaczerpnięte z analizy ekonomicznej.....	41
2.6.6. Podsumowanie kosztów .....	41
2.7. Podsumowanie danych wejściowych.....	44
2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy.....	47
2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe .....	47
2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe .....	47
<b>3. Analiza wrażliwości .....</b>	<b>51</b>
<b>4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń.....</b>	<b>56</b>
<b>5. Aspekty etyczne i społeczne .....</b>	<b>56</b>
<b>6. Założenia i ograniczenia .....</b>	<b>57</b>
<b>7. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>58</b>
<b>8. Załączniki .....</b>	<b>60</b>
8.1. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej...60	
8.2. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań.....61	
8.3. Liczba opakowań technologii wnioskowanej.....64	
<b>9. Spis tabel .....</b>	<b>64</b>
<b>10. Spis rysunków .....</b>	<b>68</b>
<b>11. Bibliografia.....</b>	<b>69</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AE	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
AKL	analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCT	ang. <i>autologous stem cell transplant</i> – autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
AWA	analiza weryfikacyjna AOTMiT
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
b.d.	brak danych
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – dobowy dawka leku
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków, dawniej używanym skrótem jest EMEA
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
EUR	euro
FD	Fumaran dimetylu
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – współczynnik hazardu
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IFN	Interferon beta-1a
JGP	Jednородne Grupy Pacjentów
LYG	ang. <i>life years gained</i> – zyskane lata życia
MAIC	ang. <i>Matched-Adjusted Indirect Comparison</i>
MS	ang. <i>Multiple sclerosis</i> - Stwardnienie rozsiane
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
OZA	ozanimod
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PKB	produkt krajowy brutto
PLN	polski złoty

Skrót	Rozwinięcie
PPMS	Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
RRMS	Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
SMR	ang. <i>standardized mortality ratio</i> – standaryzowany współczynnik umieralności
SPMS	Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego
TER	Teryflunomid

---

## Streszczenie

### CEL I ZAKRES

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Zeposia® (ozanimod, OZA) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego.

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

### METODYKA

Zgodnie z przedłożonym wnioskiem populację docelową dla technologii wnioskowanej stanowią dorośli chorzy na rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozsianego spełniający szczegółowe kryteria włączenia do programu lekowego.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących ze sprawozdań NFZ i danych historycznych dotyczących refundacji leków stosowanych obecnie w leczeniu MS dostępnych na stronie Narodowego Funduszu Zdrowia, danych z opublikowanych analiz weryfikacyjnych dla leków stosowanych w leczeniu MS oraz stanowiska ekspertów klinicznych.

W analizie wpływu na budżet rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Wynikiem analizy wpływu na budżet jest różnica pomiędzy tymi scenariuszami wyrażona inkrementalnymi wydatkami płatnika.

Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której ozanimod nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego. W scenariuszu tym, w leczeniu MS stosowane są leki z programu lekowego B.29: interferon beta-1a, interferon beta-1b, fumaran dimetylu, teryflunomid, octan glatirameru i peginterferon beta-1a. W scenariuszu prognozowanym (nowym) analizowano sytuację, w której ozanimod stosowany w leczeniu MS jest finansowanych ze środków publicznych. Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.

---

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym przyjęto, że ozanimod po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej.

Całkowite koszty uwzględniane w poszczególnych scenariuszach (wynikające z kosztów różniących leczenia), wyznaczono na podstawie: kosztu leków, kosztu monitorowania i oceny skuteczności leczenia oraz kosztu związanego z przepisaniem i podaniem leków, kosztu rzutów, kosztu zdarzeń niepożądanych oraz kosztu drugiej linii leczenia.

W obliczeniach analizy uwzględniono też założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka (RSS). Wydatki płatnika publicznego (i łączne wydatki płatnika publicznego i pacjentów) przedstawiono w związku z tym w dwóch wersjach: bez i z uwzględnieniem proponowanego przez Podmiot RSS.

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy wspólnej (obejmującej perspektywę płatnika publicznego (NFZ) i pacjenta) oraz z perspektywy płatnika publicznego. Przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Dla kluczowych danych wejściowych przeprowadzono analizę wrażliwości.

## **WYNIKI**

### **Oszacowanie populacji**

[Redacted content]

### **Wydatki inkrementalne w perspektywie płatnika publicznego tożsamej z perspektywą wspólną**

Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ozanimodu nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego.

[Redacted content]



---

## PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W niniejszej analizie oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu ozanimodu (Zeposia<sup>®</sup>) do *Wykazu leków refundowanych* ramach kategorii dostępności lek dostępny w ramach programu lekowego.

Bezpośrednią konsekwencją tej decyzji będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej leczenia chorych na rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozsianego. ██████████

██████████. W konsekwencji finansowanie leku Zeposia<sup>®</sup> zapewni chorym dostęp do skuteczniejszego i zarazem bezpieczniejszego niż dotychczas leczenia oraz wpłynie na poprawę ich jakości życia. Co więcej, lek Zeposia<sup>®</sup> jest podawany drogą doustną, która jest bardziej preferowana przez chorych od drogi pozajelitowej. Przyjmowanie leku Zeposia<sup>®</sup> będzie dla chorego wygodniejsze względem zastrzyków podskórnych (interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatiramery, peginterferon beta-1a).

Decyzja refundacyjna będzie się wiązała ze wzrostem wydatków po stronie płatnika publicznego. Mając na uwadze racjonalizację środków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministerstwa Zdrowia oraz Narodowego Funduszu Zdrowia w zakresie refundacji leków, Zamawiający proponuje zawarcie umowy podziału ryzyka (RSS).

---

---

## 1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Zeposia® (ozanimod) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego. Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Zeposia® w przedstawionym wskazaniu.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel 2007, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń.

## 2. Analiza wpływu na budżet

### 2.1. Metodyka analizy

1. Analizę wykonano w oparciu o *Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań, Wytyczne AOTMiT* oraz *Ustawę o refundacji*.
  2. Zdefiniowano populację docelową dla technologii wnioskowanej na podstawie odnalezionych źródeł danych: sprawozdań NFZ i danych historycznych dotyczących refundacji leków stosowanych obecnie w leczeniu MS dostępnych na stronie Narodowego Funduszu Zdrowia, danych z opublikowanych analiz weryfikacyjnych dla leków stosowanych w leczeniu MS oraz stanowiska ekspertów klinicznych.
  3. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji w dwóch kolejnych latach horyzontu czasowego, począwszy od września 2021 roku.
  4. Oszacowano rozpowszechnienie technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej oraz przeprowadzono prognozę rozpowszechnienia interwencji po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tej interwencji.
  5. Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej oszacowano koszty terapii technologii wnioskowanej oraz pozostałych opcji terapeutycznych (interferonu beta-1a w
-

- dawce 30 µg, fumaranu dimetylu oraz teryflunomidu). Dodatkowo wyznaczono koszty terapii niewskazanych w analizie ekonomicznej (interferonu beta-1a w dawce 44 µg, interferon beta-1b, peginterferonu oraz octanu glatirameru).
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w latach ujętych w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku braku finansowania ozanimodu ze środków publicznych.
  7. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu ozanimodu ze środków publicznych.
  8. Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym, a wydatkami w scenariuszu istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne przyjmują wartości wyższe od zera oznacza to dodatkowe obciążenia finansowe związane z podjęciem pozytywnej decyzji refundacyjnej.
  9. W niniejszym dokumencie wyniki oraz wartości parametrów podawano najczęściej z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku, natomiast obliczenia wykonano na wartościach bez zaokrągleń (w celu uzyskania bardziej dokładnych wyników).
  10. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla oszacowania populacji docelowej oraz kluczowych parametrów uwzględnianych w niniejszej analizie.

## 2.2. Horyzont czasowy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań oraz Wytycznymi AOTMiT* horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) oraz co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od września 2021 roku do sierpnia 2023 roku. Ozanimod w przypadku objęcia refundacją stanowiłby trzecią terapię doustną (po fumaranie dimetylu i teryflunomidzie) w programie lekowym B.29. Z dostępnych danych NFZ (patrz rozdział 2.5.4.1) wynika, że leki doustne od 2016 roku systematycznie zastępują leki podawane pozajelitowo w ramach programu B.29. Jest to najprawdopodobniej

uzależnione od preferencji pacjentów, którzy wolą leki doustne [Utz 2014, Wilson 2015, Garcia-Dominguez 2016]. Ozanimod, jako lek doustny wejdzie zatem na rynek z lepszą pozycją niż leki już finansowane: interferon beta, peginterferon beta i octan glatirameru. Jego przewaga wynikać będzie również z faktu, że w grupie leków doustnych konkurować będzie tylko z dwoma alternatywnymi lekami: fumaranem dimetylu i teryflunomidem, ale charakteryzuje się od nich lepszym profilem skuteczności i bezpieczeństwa [Analiza kliniczna]. Biorąc pod uwagę wskazane powyżej cechy ozanimodu przyjęto, że dwuletni przedział czasowy jest wystarczający do ustalenia się równowagi na rynku. Dodatkowo, zgodnie z *Ustawą o refundacji*, pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata, co potwierdza zasadność przyjętego horyzontu czasowego analizy.

### 2.3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*, dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy wpływu na budżet, analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny<sup>1</sup>), tożsamej z perspektywą wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

### 2.4. Scenariusze porównywane

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz scenariusz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana zgodnie z *Wykazem leków refundowanych* nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego.

W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. W scenariuszu tym lek będzie dostępny w programie lekowym i wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.1..

---

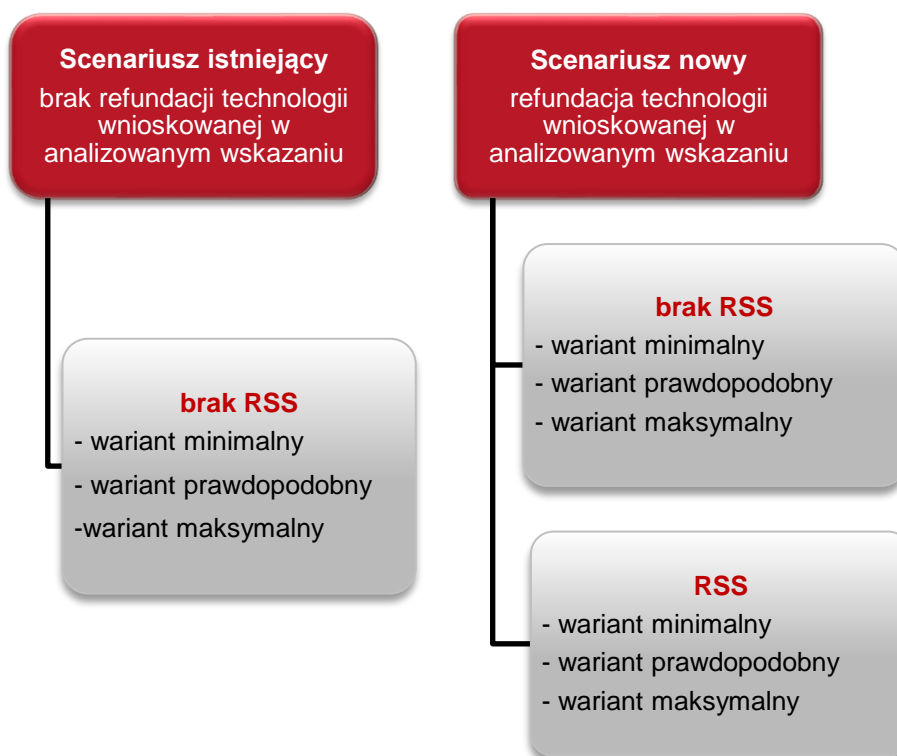
<sup>1</sup> Zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej*.

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty, zależne od szacowanej na kolejne lata, wielkości populacji docelowej. Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

Wyniki analizy przedstawiono w dwóch wersjach: bez wprowadzenia instrumentów dzielenia ryzyka oraz po wprowadzeniu proponowanych instrumentów dzielenia ryzyka (RSS).

Analizowane scenariusze (istniejący, nowy), wersje (z RSS, bez RSS) oraz ich warianty (minimalny, prawdopodobny, maksymalny) przedstawiono na poniższym schemacie.

**Rysunek 1.**  
**Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet**



## 2.5. Populacja

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

Produkt leczniczy Zeposia® jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego (RRMS), w okresie aktywności choroby, co określono na podstawie cech klinicznych lub stwierdzono w badaniach obrazowych [ChPL Zeposia].

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

Na podstawie danych MSIF z 2008 roku w Polsce na stwardnienie rozlane choruje 120 osób na 100 000 mieszkańców, uwzględniając aktualną liczbę mieszkańców Polski – około 38,4 mln (Główny Urząd Statystyczny – stan w dniu 30 XII 2019 rok [Baza Demografia]), chorobowość według tego źródła wynosi około 46,1 tys. chorych. Zgodnie z danymi z prezentacji *Brola 2016* w Polsce w 2015 roku było 46 049 chorych na stwardnienie rozlane [Brola 2016], natomiast według danych NFZ liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: G35 (stwardnienie rozlane) w 2017 roku wynosiła 45 390 chorych [HTA Mavenclad]. Najczęściej występującą postacią choroby jest RRMS, który dotyczy ok. 60% chorych [HTA Mavenclad]. Tym samym, szacunkowa liczba chorych z RRMS w Polsce wynosi ok. 27-28 tys. chorych.

### 2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku

[Redacted content]

W związku z powyższym w dalszej części dokumentu, poprzez odniesienie do programu lekowego B.29 należy rozumieć program lekowy z wykluczeniem wskazania RES (ang. *rapidly evolving severe* – postać szybko postępująca) RRSM i stosowanych w nim leków (alemtuzumabu).

W 2019 roku leczenie w ramach programu lekowego B.29 otrzymało 14 tys. chorych [BASiW]. Należy zwrócić uwagę, że część chorych leczonych w ramach programu lekowego odpowiada na leczenie dotychczas stosowanymi lekami i w ich przypadku nie będzie rozważana decyzja o zmianie terapii na ozanimod (tzw. kontynuujący). W związku z powyższym w celach analitycznych populację określoną powyższymi zasadami należy ograniczyć, do chorych, którzy faktycznie mogą rozpocząć leczenie lekiem Zeposia® w horyzoncie analizy wpływu na budżet, tzn. do:

- chorych, którzy będą zakwalifikowani do programu lekowego (tzw. nowi chorzy) oraz
- chorych, którzy będą leczeni w programie lekowym ale będą zmieniać leczenie (tzw. zmieniający leczenie).

Na rysunku poniżej przedstawiono schemat oszacowania populacji docelowej:

**Rysunek 2.**  
**Schemat oszacowania populacji docelowej**



\*z wyłączeniem chorych kwalifikujących się do leczenia alemtuzumabem we wskazaniu RES RRSM

W obliczeniu populacji docelowej wzięto pod uwagę:

- trend historyczny kształtowania się liczby pacjentów w programie lekowym B.29;
- zmiany w kryteriach włączenia oraz zmiany leczenia w ramach programu obowiązujące od 1 września 2020 roku;
- wpływ pandemii COVID-19 na system ochrony zdrowia;
- opinię ekspertów-klinicystów.

Na podstawie danych NFZ z lat 2012-2019 dostępnych w sprawozdaniach z działalności NFZ z poszczególnych lat, *BASiW* oraz *HTA Extavia* określono historyczny trend kształtujący liczbę pacjentów leczonych w programie lekowym, w tym liczbę chorych rozpoczynających leczenie oraz zmieniających leczenie w ramach programu. Należy jednak zwrócić uwagę, że w roku 2020 wystąpiły okoliczności, które mogą zmienić kierunek dotychczasowego trendu.

Po pierwsze od 1 września 2020 obowiązuje nowy opis programu lekowego B.29, w ramach którego zmniejszono liczbę kryteriów ocenianych w procesie kwalifikacji (usunięto system punktowy kwalifikacji i wymóg uzyskania co najmniej 10 punktów w kategoriach: czas trwania choroby, liczba rzutów i stan neurologiczny) oraz zliberalizowano kryteria zmiany leczenia dodając zapis umożliwiający zmianę terapii, w przypadku gdy w opinii lekarza prowadzącego terapię, zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta. Opisywane zmiany mogą wpłynąć pozytywnie na liczbę pacjentów w populacji docelowej. Niemniej jednak w związku z krótkim czasem, jaki upłynął od wprowadzenia opisywanych powyżej zmian nie są dostępne jeszcze żadne dane liczbowe, na podstawie których możliwe byłoby określenie ich konsekwencji i wykonanie prognoz ilościowych. W związku z powyższym wystąpiono w ramach panelu dyskusyjnego liczącego 8 ekspertów-klinicystów o wskazanie opinii na temat wzrostu populacji związanego ze zmianami w programie lekowym. Odpowiedzi udzielone przez ekspertów-klinicystów zostały uwzględnione w prognozie.

Drugie zjawisko, które mogło zaburzyć dotychczasowy trend, to światowa epidemia zakażeń wirusem SARS-CoV-2. Pełny wpływ epidemii na system ochrony zdrowia w Polsce nie jest dotychczas znany jednak należy przypuszczać, że ograniczenia w dostępie do usług medycznych<sup>2</sup> wywołane walką z wirusem mogły spowodować spadek w liczbie rozpoznawanych i kwalifikowanych chorych do programu lekowego.

---

<sup>2</sup> Np. zgodnie z zaleceniem Głównego Inspektora Sanitarnego z marca 2020 w przychodniach podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) mogą wykonywane być wyłącznie teleporady.



W podrozdziałach poniżej opisano szczegółowe obliczenia dotyczące liczby pacjentów w populacji docelowej

### 2.5.2.1. Analiza historycznego trendu

Analizę historycznego trendu oparto na danych pozyskanych z różnych źródeł, w tym, ze sprawozdań z działalności NFZ z lat 2013-2019, danych na temat programu lekowego udostępnionych przez NFZ i opublikowanych w analizach weryfikacyjnych lub materiałach do oceny technologii medycznych stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego (*HTA Gilenia*, *HTA Extavia*) oraz danych z oficjalnych stron MZ *BASiW* i NFZ *api.nfz.gov*.

Należy zwrócić uwagę, że oszacowania liczebności chorych leczonych w programie lekowym B.29 wykonane na podstawie różnych źródeł mogą nieznacznie odbiegać od siebie. Do przyczyn tych rozbieżności należy zaliczyć m.in. dublowanie chorych zmieniających leki w ramach programu oraz przesunięcie w czasie momentu przyjęcia leku względem momentu kwalifikacji. Pomimo rozbieżności, o których mowa, co do rzędu wielkości wszystkie źródła są spójne i należy uznać, że ew. odchylenia nie stanowią ograniczenia analizy. W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.29 ze strony *BASiW* oraz zsumowaną liczbę pacjentów, którzy otrzymali poszczególne leki w ramach programu lekowego B.29 ze sprawozdań z działalności NFZ. W przypadku drugiego źródła należy zwrócić uwagę, na zmianę sposobu raportowania danych w sprawozdaniach w 2016 roku.

**Tabela 1.**  
**Liczba chorych leczonych w programie lekowym B.29**

Rok	BASiW (liczba pacjentów w programie lekowym)	BASiW (liczba pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jeden lek)	Sprawozdania NFZ*
2013	b.d.	b.d.	6747
2014	b.d.	b.d.	7725
2015	b.d.	b.d.	8812
2016	9992	b.d.	10862
2017	11329	11195	12707
2018	12992	12795	14146
2019	14462	14263	15409

\*nie uwzględniono pacjentów stosujących alemtuzumab

Zgodnie z danymi z analizy weryfikacyjnej do *HTA Extavia* w programie lekowym B.29 w latach 2012 i 2013 leczono odpowiednio 99 i 113 chorych poniżej 18 roku, co stanowiło nieco poniżej

2% leczonych. Z danych uzyskanych z systemu *api.nfz.gov* wynika, że w latach 2017-2019 liczba dzieci w wieku od 7 do 17 r.ż. w programie lekowym B.29 wzrosła do odpowiednio 121-154 chorych, co przy wzroście liczebności chorych w programie lekowym oznacza, że udział dzieci spadł do ok. 1% w 2019 roku. Tym samym uznano, że w dalszej analizie aspekt związany z wiekiem chorych zostanie pominięty, gdyż grupa dzieci leczonych w programie B.29 jest zbyt mała by miała istotny wpływ na wnioskowanie.

### Odsetek chorych zmieniających terapię

Aby oszacować odsetek chorych zmieniających terapię należy porównać sumę chorych, którzy otrzymali poszczególne leki z łączną liczbą niepowtarzalnych pacjentów w programie lekowym. Pierwszą wartość otrzymano ze sprawozdań z działalności NFZ a drugą z BASiW (patrz Tabela 1). Najpierw jednak liczebność z BASiW pomniejszono o liczbę pacjentów stosujących alemtuzumab. Jest to uzasadnione, ponieważ nie mogą oni zmieniać terapii w ramach programu lekowego B.29 oraz nie należą do populacji docelowej OZA. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie odsetka chorych zmieniających leki w ramach programu lekowego w ciągu roku.

**Tabela 2.**  
**Oszacowanie odsetka chorych zmieniających leki w ramach programu lekowego B.29**

Rok	Liczba chorych z RRSM w B.29	Suma pacjentów na poszczególnych lekach	Liczba pacjentów którzy zmienili leki	Odsetek zmieniających leki
2016	9992	10862	870	8,7%
2017	11186	12707	1521	13,6%
2018	12751	14146	1395	10,9%
2019	14212	15409	1197	8,4%
Średnia 2016-2019	n.d.	n.d.	n.d.	10,4%

### Odsetek chorych wykluczonych z programu

Odsetek chorych wykluczonych z programu oszacowano na podstawie danych z HTA Extavia, jako iloraz liczby osób, które nie wystąpiły w roku następnym do liczby osób w programie lekowym:

$$\frac{401}{5498} = 7\%$$

Na podstawie powyższych obliczeń przyjęto, że roczna stopa wykluczenia z programu lekowego wynosi 7%.

### Liczba nowych chorych w programie lekowym

W każdym roku liczebność populacji w programie lekowym jest sumą liczby chorych z poprzedniego roku i liczby nowych chorych pomniejszoną o liczbę chorych wykluczonych z programu lekowego w danym roku. Tę zależność reprezentuje poniższe równanie:

$$\text{Liczebność populacji} = \text{liczebność populacji w poprzednim roku} + \text{nowi} - \text{wykluczeni}$$

Przekształcając powyższe równanie w odpowiedni sposób można wyznaczyć liczbę nowych chorych, jako:

$$N = \Delta P + W$$

Gdzie: N – liczba nowych chorych,  $\Delta P$  – roczny przyrost populacji w programie lekowym, liczba wykluczonych.

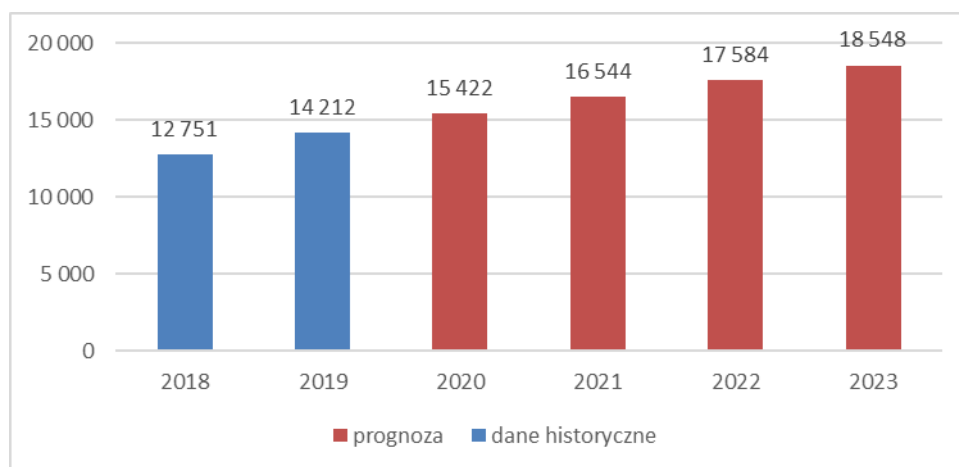
W obliczeniach uwzględniono liczbę chorych w programie lekowym B.29 (patrz Tabela 2) bez uwzględnienia chorych zmieniających leki i założono, że odsetek chorych zmieniających leki jest stały w czasie. W tabeli poniżej oszacowano liczbę nowych chorych:

**Tabela 3.**  
**Oszacowanie liczby nowych chorych w programie lekowym**

Rok	Przyrost liczby chorych w programie	Liczba wykluczonych	Liczba nowych
2016	1 686	728,77	2 292
2017	1 194	815,86	1 923
2018	1 565	930,00	2 381
2019	1 461	1 036,56	2 391
średnia	n.d.	n.d.	<b>2 247</b>

Prognozę populacji docelowej na lata 2020-2023 wykonano przy założeniu zachowania stałej średniej liczby nowych chorych (Tabela 3), odsetka chorych zmieniających leczenie i odsetka chorych wykluczonych z programu. Na rysunku poniżej przedstawiono prognozę liczebności populacji leczonej w ramach programu lekowego w latach 2020-2023.

**Rysunek 3.**  
**Prognoza liczebności populacji chorych leczonych w ramach programu lekowego**



**Liczebność populacji docelowej**

Populację docelową dla leku Zeposia® stanowią chorzy, którzy mogą rozpocząć leczenie ozanimodem, jako nowi chorzy w programie lub jako zmieniający leczenie (patrz Rysunek 2). Tabela 3 zawiera oszacowanie liczby nowych chorych w programie. Tabela 2 zawiera oszacowanie odsetka chorych zmieniających leczenie w ramach programu. Prognozę liczebności programu przedstawia Rysunek 3. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie populacji docelowej w latach 2020-2023

**Tabela 4.**  
**Oszacowanie populacji docelowej w latach 2020-2023 na podstawie danych historycznych**

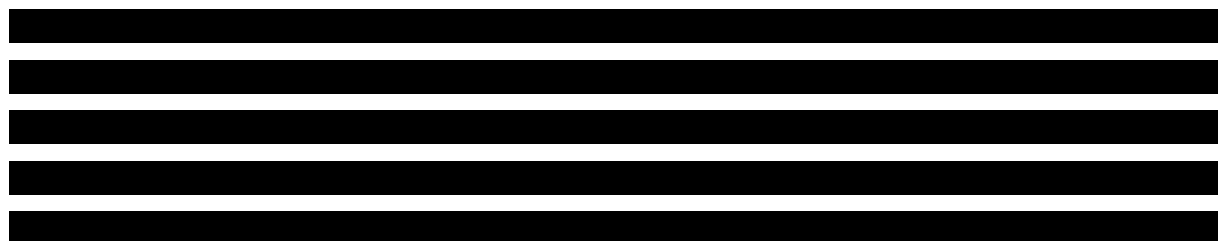
Rok	Liczba chorych w B.29	Liczba nowych	Liczba zmieniających	Populacja docelowa
2020	15 422	2 247	1 606	3 853
2021	16 544	2 247	1 723	3 970
2022	17 584	2 247	1 832	4 078
2023	18 548	2 247	1 932	4 179

Na podstawie danych historycznych (patrz Tabela 3) oszacowano, że liczba nowych chorych w latach 2016-2019 mogła znajdować się na relatywnie stałym poziomie w przedziale od 1,9 tys. do 2,4 tys. chorych rocznie i nie charakteryzowała się trendem monotonicznym. W związku z tym w obliczeniach przyjęto, że liczba nowych chorych będzie stała w analizowanym horyzoncie czasowym. Liczbę chorych w programie lekowym B.29 obliczono według formuły:

$$\text{Liczebność populacji} = \text{liczebność populacji w poprzednim roku} + \text{nowi} - \text{wykluczeni}$$

Liczbę chorych zmieniających leczenie wyznaczono mnożąc odsetek chorych zmieniających leczenie przez liczbę chorych w programie lekowym B.29.

### 2.5.2.2. Wpływ COVID-19



Korektę naliczono każdego roku, ze względu na fakt, że obecnie nie wiadomo, kiedy zakończy się pandemia. Przy tym założeniu wykonano ponownie oszacowanie populacji docelowej w lata 2020-2023. W tabeli poniżej przedstawiono obliczenia skorygowane o wpływ COVID-19.

**Tabela 5.**  
**Oszacowanie populacji docelowej w latach 2020-2023 z uwzględnieniem wpływu COVID-19 w wariacie prawdopodobnym**

Rok	Liczba chorych z RRSM w B.29	Liczba nowych	Liczba zmieniających	Populacja docelowa
2020	14 968	1 793	1 559	3 852
2021	15 670	1 793	1 632	3 925
2022	16 320	1 793	1 700	3 993
2023	16 922	1 793	1 763	4 056

Dodatkowo opracowano dwie prognozy dla wariantu minimalnego oraz dla wariantu maksymalnego. W wariacie minimalnym posłużono się danymi ze Sprawozdania NFZ za II kwartał 2020 roku, które porównano z danymi z analogicznych okresów z lat poprzednich. W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie wybranych informacji świadczących o wpływie COVID-19 na diagnostykę w programie lekowym B.29:

**Tabela 6.**  
**Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego w I połowie 2020 roku**

Okres	Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego	
	Liczba rozliczonych jednostek rozliczeniowych	Liczba osób objętych programem
IQ-IIQ 2017	3 514	8 239
IQ-IIQ 2018	3 814	10 119
IQ-IIQ 2019	4 118	10 726
IQ-IIQ 2020	<b>3 070</b>	11 647

W tabeli powyżej widać drastyczny spadek liczby rozliczonych świadczeń *Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego* w danych za pierwszą połowę 2020 roku w stosunku do lat poprzednich. W okresie styczeń-czerwiec 2020 rozliczono mniej świadczeń tego typu niż w analogicznym okresie 2017 roku. Tym samym, można przypuszczać, że w pierwszej połowie 2020 roku zakwalifikowano do programu mniej nowych pacjentów niż w latach poprzednich, a zrealizowane świadczenia udzielone zostały głównie pacjentom będącym w programie. W wariantcie minimalnym, przyjęto, że wpływ COVID-2019 jest równy różnicy pomiędzy liczbą rozliczonych jednostek w 2019 roku a 2020 roku, czyli obniżce liczby nowych chorych o 1048 osób. [REDACTED]

[REDACTED] W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie populacji docelowej dla wariantu minimalnego:

**Tabela 7.**  
**Oszacowanie populacji docelowej w latach 2020-2023 z uwzględnieniem wpływu COVID-19 w wariantcie minimalnym**

Rok	Liczba chorych z RRSM w B.29	Liczba nowych	Liczba zmieniających	Populacja docelowa
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W wariantcie maksymalnym przyjęto, że COVID-2019 nie będzie mieć wpływu na trend historyczny, tzn. obniżka liczby nowych chorych wynosi 0.

**Tabela 8.**  
**Oszacowanie populacji docelowej w latach 2020-2023 z uwzględnieniem wpływu COVID-19 w wariantcie maksymalnym**

Rok	Liczba chorych z RRSM w B.29	Liczba nowych	Liczba zmieniających	Populacja docelowa
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 2.5.2.1. Wpływ zmian w programie lekowym

Jak wskazano w rozdziale 2.5.2.1 odsetek chorych zmieniających leczenie w ramach programu lekowego wynosi średnio 10%. Od 1 września 2020 roku zaczął obowiązywać opis programu lekowego, który zawiera uproszczone kryteria kwalifikacji i zliberalizowane kryteria zmiany terapii. [REDACTED]

Na podstawie powyższych danych opracowano 3 warianty założeń dotyczących odsetka pacjentów zmieniających leczenie, które przyjęto w wariacie minimalnym, prawdopodobnym i maksymalnym. W tabeli poniżej przedstawiono wartości uwzględnione w poszczególnych wariantach:

**Tabela 9.**  
**Odsetek pacjentów zmieniających leczenie w ramach programu lekowego B.29**

Rok	Wariant minimalny	Wariant prawdopodobny	Wariant maksymalny
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

Jak wynika z poniższej tabeli w wariacie minimalnym przyjęto, że nie nastąpi zmiana względem tendencji historycznej, w wariacie prawdopodobnym uwzględniono tempo wzrostu sugerowane przez ekspertów-klinicystów jako najbardziej prawdopodobne natomiast w wariacie maksymalnym uwzględniono najwyższą wartość rozważaną przez ekspertów.

Mnożąc wartości z tabeli poniżej przez prognozowaną liczbę chorych w programie lekowym z uwzględnieniem COVID-19 w odpowiednim wariacie (patrz Tabela 5, Tabela 7, Tabela 8) wyznaczono liczbę pacjentów zmieniających leczenie. W tabeli poniżej przedstawiono wartości uwzględnione w analizie:

**Tabela 10.**  
**Liczba pacjentów zmieniających leczenie w ramach programu lekowego B.29 z uwzględnieniem zmian w programie lekowym**

Rok	Wariant minimalny	Wariant prawdopodobny	Wariant maksymalny
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

### 2.5.2.1. Łączna liczba chorych w populacji docelowej

Sumując liczbę nowych chorych (patrz Tabela 5) oraz liczbę pacjentów zmieniających leczenie (patrz Tabela 10) oszacowano liczebność populacji docelowej w latach 2020-2023. Łączną liczbę chorych w populacji docelowej w 1 roku refundacji wyznaczono jako średnią z odpowiednich lat ważoną udziałem danego roku w 1 roku refundacji (tzn. 3 miesiące stanowią 25% roku, 6 miesięcy 50% roku itd.). Analogicznie wyznaczono liczbę chorych w 2 roku refundacji. Estymowaną liczebność populacji docelowej przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 11.**  
**Populacja docelowa, wskazana we wniosku**

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

### 2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana

Obecnie substancja nie jest w Polsce stosowana.

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

Populację, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, oszacowano na podstawie prognozowanych udziałów, jakie lek Zeposia® osiągnie w populacji docelowej oraz oszacowań wielkości populacji docelowej (rozdział 2.5.2.).



### 2.5.4.1. Udziały w rynku

Na podstawie danych ze sprawozdań NFZ, danych refundacyjnych, danych udostępnionych przez NFZ [HTA Gilenya, HTA Extavia] wyznaczono strukturę rynku leków MS w latach 2013-2019. W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie danych wykorzystywanych w analizie:

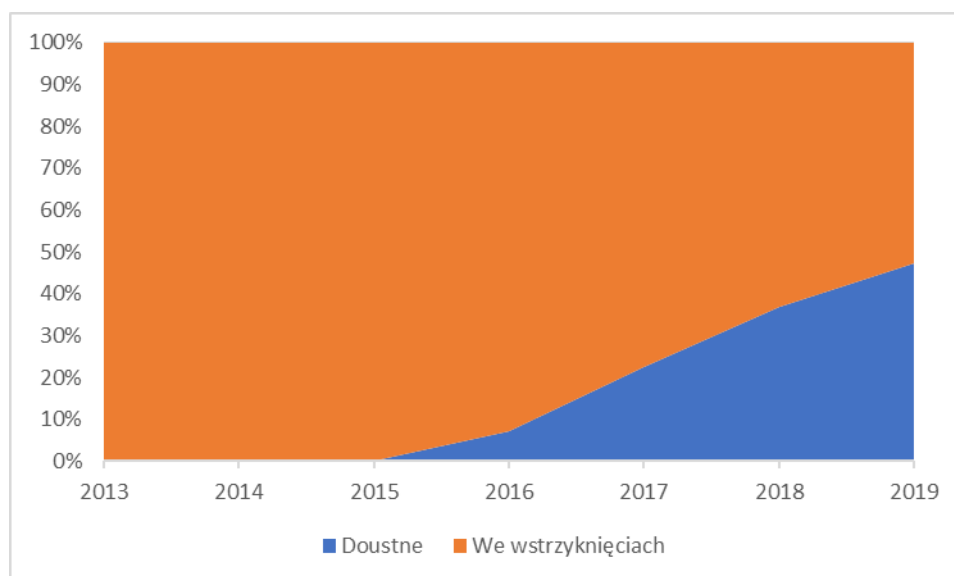
**Tabela 12.**  
**Liczba chorych, którzy otrzymali leki w ramach programu lekowego B.29**

Rok	Leki doustne		Leki we wstrzyknięciach				
	FD	TER	GA	IFN 30	INF 44	IFN 1b	PEG
2012	0	0	741*	777*	888*	3092*	0
2013	0	0	994	1766	922	3207	0
2014	0	0	1308	2004	1046	3638	0
2015	0	0	1705	2229	1164	4046	0
2016	785	0	2113	2356	1230	4277	101
2017	2720	75	2347	2098	1216	3932	319
2018	4429	613	2346	1766	1196	3380	416
2019	5939	1138	2237	1551	1114	3013	417

\*oszacowano rozdzielając chorych leczonych w 2012 roku proporcjonalnie do liczby zrefundowanych rocznych terapii wyrażonych w miligramach substancji

Analizując trend danych historycznych stwierdzono, że jego główną charakterystykę w ostatnich 4 latach jest wysoki wzrost udziału w rynku leków podawanych doustnie kosztem leków podawanych we wstrzyknięciach. Na rysunku poniżej przedstawiono proporcję pacjentów stosujących leki doustne w programie lekowym B.29

**Rysunek 4.**  
**Udział leków doustnych w programie lekowym B.29**



Jak wynika z powyższego rysunku leki doustne dynamicznie zdobywają rynek, co oznacza że ich udział w populacji docelowej, tj. populacji obejmującej nowych chorych i chorych zmieniających leczenie musi być wysoki. W tabeli powyżej przedstawiono wielkość przyrostów liczby chorych, którzy otrzymali leki:

**Tabela 13.**  
**Przyrost liczby chorych, którzy otrzymali leki w ramach programu**

Rok	Leki doustne		Leki we wstrzyknięciach				
	FD	TER	GA	IFN 30	INF 44	IFN 1b	PEG
2013	0	0	253	989	34	114	0
2014	0	0	314	238	124	431	0
2015	0	0	397	225	117	408	0
2016	785	0	408	127	66	231	101
2017	1 935	75	234	-258	-14	-345	218
2018	1 709	538	-1	-332	-20	-552	97
2019	1 510	525	-109	-215	-82	-367	1

W tabeli powyżej pokazano, które leki tracą udziały w rynku a które zyskują. Dodatni wynik oznacza, że w ciągu roku terapię tym lekiem rozpoczęło więcej chorych niż zakończyło. Przyrost liczby chorych leczonych i-tym lekiem w czasie t ( $\Delta P_{it}$ ) można opisać wzorem:

$$\Delta P_{it} = N_{it} - W_{it} + Z_{it}^+ - Z_{it}^-$$

Gdzie:

$N_{it}$  - liczba nowych chorych leczonych i-tym lekiem

$W_{it}$  – liczba chorych wykluczonych z programu lekowego w trakcie terapii i-tym lekiem

$Z_{it}^+$  – liczba chorych, którzy zmienili terapię z innego leku na i-ty lek

$Z_{it}^-$  – liczba chorych, którzy zmienili terapię z i-tego leku na inny lek

Biorąc pod uwagę, że suma  $N_{it}$  jest równa liczbie wszystkich nowych pacjentów w programie lekowym ( $N_t$ ) możemy przyjąć, że:

$$N_{it} = \alpha_i N_t$$

Analogicznie przyjmujemy dla pozostałych zmiennych:

$$W_{it} = \beta_i W_t$$

$$Z_{it}^+ = \gamma_i^+ Z_t$$

$$Z_{it}^- = \gamma_i^- Z_t$$

Podstawiając do równania otrzymujemy:

$$\Delta P_i = \alpha_i N_t - \beta_i W_t + \gamma_i^+ Z_t - \gamma_i^- Z_t$$

W powyższym równaniu niewiadomymi są oszacowania parametrów:  $\alpha_i$ ,  $\beta_i$ ,  $\gamma_i^+$ ,  $\gamma_i^-$ . W szczególności parametr  $\alpha_i$  reprezentuje udział i-tej technologii w populacji nowych chorych a parametr  $\gamma_i^{in}$  w populacji chorych zmieniających leczenie.

Dysponując siedmioma technologiami medycznymi należy oszacować 28 parametrów. W celu uproszczenia powyższego równania przyjęto, że  $\beta_i = \frac{1}{n}$ , gdzie n jest liczbą dostępnych terapii tzn. że prawdopodobieństwo wykluczenia z programu lekowego jest jednakowe dla każdej terapii. Takie założenie wynika z faktu, że parametr  $\beta_i$  nie będzie wykorzystywany w dalszej analizie. Tym samym  $\beta_i W_t$  nie jest już niewiadomą i można przenieść go na drugą stronę równania otrzymując tym samym przyrost liczby chorych leczonych i-tym lekiem z wyłączeniem chorych wykluczonych ( $\Delta \widetilde{P}_{it}$ ). W tabeli poniżej przedstawiono  $\Delta \widetilde{P}_{it}$ .

**Tabela 14.**  
**Przyrost liczby chorych z wyłączeniem chorych wykluczonych z program lekowego**

Rok	Leki doustne		Leki we wstrzyknięciach				
	FD	TER	GA	IFN 30	INF 44	IFN 1b	PEG
2013	0	0	374	1 109	155	235	0
2014	0	0	446	370	256	564	0
2015	0	0	548	376	269	560	0
2016	906	0	529	249	188	352	222
2017	2 052	192	351	-141	103	-228	335
2018	1 842	671	132	-199	113	-419	230
2019	1 658	673	39	-67	66	-219	149

Dane przedstawione w powyższej tabeli opisuje równanie:

$$\Delta \widetilde{P}_{it} = \alpha_i N_t + \gamma_i^+ Z_t - \gamma_i^- Z_t$$

Należy jednak zwrócić uwagę, że powyższe równanie nie jest zidentyfikowane, tzn. nie można wyznaczyć jednoznacznie parametrów, co wynika z faktu, że liczba łączna zmieniających terapię, którzy opuszczają leczenie jest równa łącznej liczbie zmieniających terapię którzy zaczynają leczenie, tj.:

$$\sum_i \gamma_i^+ Z_t = \sum_i \gamma_i^- Z_t$$

Poniższy przykład stanowi ilustrację problemu:

**PRZYKŁAD:**

Załóżmy, że są 3 leki A, B i C. Dwóch chorych (pacjent 1 i pacjent 2) zmienia terapię. Pacjent 1 przechodzi z terapii lekiem A do C natomiast pacjent 2 przechodzi z terapii lekiem C do A. W tabeli poniżej przedstawiono rachunek przyrostów dla tego przykładu:

Pacjent	Lek A	Lek B	Lek C
Pacjent 1	-1	0	+1
Pacjent 2	+1	0	-1
Przyrost	0	0	0

Jak widać z powyższego przykładu, obserwując tylko łączną liczbę zmian i przyrosty na poszczególnych lekach nie można zidentyfikować kierunku zmian i odpowiadających im wartości parametrów. To oznacza, że w wyniku dopasowania modelu można otrzymać oszacowania parametrów które nie są prawdziwe. Rozwiązaniem tego problemu jest przyjęcie

ograniczeń a priori co do wartości parametrów, które pozwolą na uzyskanie oszacowań parametrów zgodnych z oczekiwaniami. W celu określenia ograniczeń, najpierw w programie Excel za pomocą dodatku solver oszacowano parametry modelu przy wykorzystaniu klasycznej metody najmniejszych kwadratów. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie udziałów w rynku dla modelu bez ograniczeń:

**Tabela 15.**  
**Udziały w rynku w modelu bez ograniczeń**

Parametr	FD	TER	GA	IFN 30	INF 44	IFN 1b	PEG
Nowi ( $\alpha_i$ )	13%	29%	9%	30%	3%	7%	9%
Zmieniający na terapię ( $\gamma_i^+$ )	100%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Zmieniający z terapii ( $\gamma_i^-$ )	0%	11%	0%	61%	0%	27%	0%

Jak wynika z powyższego model, wszyscy pacjenci zmieniający terapię przechodzą na terapię FD. Wynik ten odpowiada dużemu wzrostowi liczby pacjentów w programie lekowym. Należy jednak zauważyć, że w grupie nowych chorych TER ma wyższy udział niż FD, dlatego, że następnie 11% pacjentów stosujących TER zmienia terapię na FD. Ten wynik jest mało realistyczny, gdyż oznacza, że zaczyna leczenie TER tylko po to aby natychmiast zmienić je na FD. Można zatem przypuszczać, że udział fumaranu dimetulu w grupie nowych chorych został w związku z tym zaniżony. W związku z powyższym przygotowano trzy warianty ograniczeń do nałożenia na parametry modelu. Warianty przedstawiono w tabeli poniżej:

**Tabela 16.**  
**Warianty ograniczeń parametrów**

Wariant	Założenia	Wzory
Wariant 1	Odsetek chorych przechodzących na FD i TER są jednakowe	$\gamma_{FD}^+ = \gamma_{TER}^+$
Wariant 2	Odsetek chorych przechodzących na FD jest dwa razy większy niż odsetek chorych przechodzących na TER i równy sumie odsetków chorych przechodzących na pozostałe terapie	$\gamma_{TER}^+ = \frac{\gamma_{FD}^+}{2}$ $\gamma_{FD}^+ = \sum_{i \neq TER \wedge i \neq FD} \gamma_i^+$
Wariant 3	Odsetek chorych przechodzących na daną terapię jest taki sam jak odsetek nowych chorych rozpoczynających leczenie tą terapią	$\gamma_i^+ = \alpha_i$

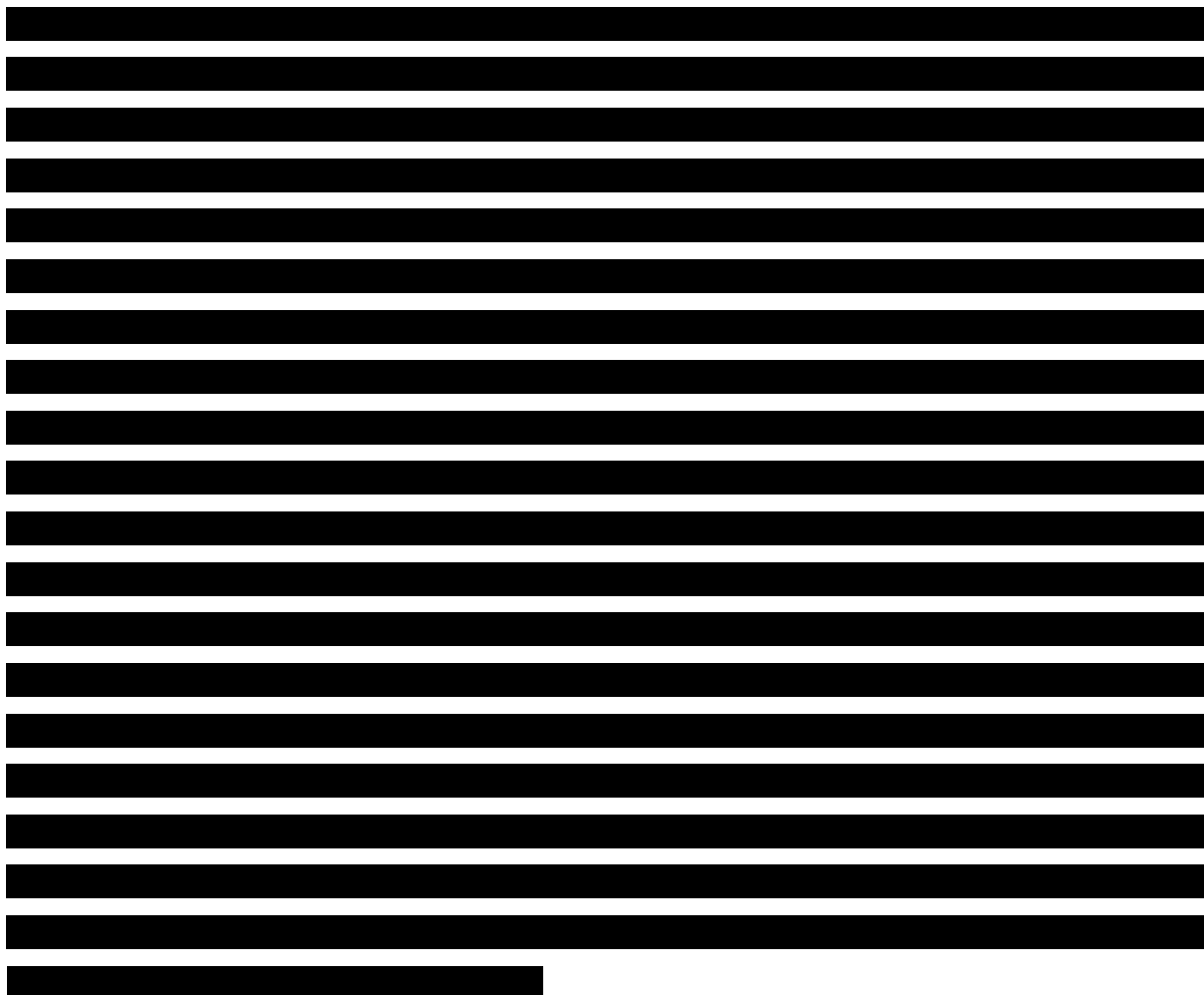
W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania udziałów w rynku w modelach z ograniczeniami nałożonymi na parametry modelu. Dla każdego modelu podano wartości kryteriów informacyjnych Akaike (AIC) i Bayesowskiego (BIC).

**Tabela 17.**  
**Udziały w rynku w modelu z ograniczeniami**

Parametr	FD	TER	GA	IFN 30	INF 44	IFN 1b	PEG	AIC	BIC
<b>Wariant 1</b>									
Nowi ( $\alpha_i$ )	51%	0%	9%	30%	5%	5%	0%	11,62	13,90
Zmieniający na terapię ( $\gamma_i^+$ )	32%	32%	4%	0%	0%	16%	16%		
Zmieniający z terapii ( $\gamma_i^-$ )	0%	0%	0%	60%	0%	40%	0%		
<b>Wariant 2</b>									
Nowi ( $\alpha_i$ )	46%	7%	8%	21%	4%	5%	9%	11,56	13,69
Zmieniający na terapię ( $\gamma_i^+$ )	40%	20%	5%	0%	0%	35%	0%		
Zmieniający z terapii ( $\gamma_i^-$ )	0%	0%	0%	44%	0%	56%	0%		
<b>Wariant 3</b>									
Nowi ( $\alpha_i$ )	44%	11%	7%	16%	3%	12%	6%	11,42	13,01
Zmieniający na terapię ( $\gamma_i^+$ )	44%	11%	7%	16%	3%	12%	6%		
Zmieniający z terapii ( $\gamma_i^-$ )	0%	0%	0%	54%	0%	46%	0%		

Na podstawie kryteriów informacyjnych AIC i BIC najlepiej dopasowany do danych jest model w wariacie 3, który jest najbardziej uproszczony. Należy zwrócić uwagę, jak dodawanie kolejnych ograniczeń powoduje, że oszacowania parametrów zaczynają przybliżać się do wartości otrzymanych w wariacie 3. Wprowadzenie tylko jednego ograniczenia w wariacie 1 sprawiło, że wzrósł odsetek nowych chorych rozpoczynających leczenie fumaranem dimetylu w stosunku do modelu bez ograniczeń oraz parametry  $\gamma_i^+$  dla GA, IFN 1b oraz PEG przyjęły dodatnie wartości. W wariacie z dwoma ograniczeniami rozkład nowych chorych i rozkład zmieniających są już bardzo zbliżone do wariant 3. W wariacie 2 odsetek chorych przechodzących na FD i TER wyniosły odpowiednio 40% i 20%, podczas gdy w wariacie 3 44% i 11%. Tym samym, przyjęto że w analizie podstawowej BIA wykorzystany zostanie wariant 3.

### 2.5.4.2. Oszacowanie wielkości populacji chorych leczonych technologią wnioskowaną



**Tabela 18.**  
**Średnia liczba chorych stosujących ozanimod według prognoz ekspertów klinicznych**

Rok	Wariant A	Wariant B	Wariant C	Średnia
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wartość średnią z tabeli powyżej przyjęto jako oszacowanie liczby chorych stosujących ozanimod w wariacie prawdopodobnym. W wariacie minimalnym i maksymalnym liczbę chorych stosujących ozanimod wyznaczono proporcjonalnie do liczebności populacji docelowej w tych wariantach. Ponadto założono, że przejęcie rynku następuje proporcjonalnie od wszystkich pozostałych komparatorów w miesięcznych cyklach. Liczba pacjentów włączanych do terapii w każdym miesiącu danego roku jest stała.

Uwzględniając udziały w rynku (rozdział 2.5.4.1.) oraz wielkość populacji docelowej (rozdział 2.5.2.) oszacowano liczbę chorych leczonych technologią wnioskowaną.

**Tabela 19.**  
**Oszacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana**

Rok	Wariant minimalny	Wariant prawdopodobny	Wariant maksymalny
<b>Liczba chorych rozpoczynających leczenie ozanimodem</b>			
██████████	██	████	████
██████████	████	████	████
<b>Skumulowana liczba chorych leczonych ozanimodem</b>			
██████████	██	████	████
██████████	████	████	████

Należy zwrócić uwagę, że suma pacjentów rozpoczynających leczenie w 1 i 2 roku refundacji jest większa od skumulowanej liczby chorych na koniec drugiego roku refundacji. Wynika to z faktu, że w obliczeniach uwzględniono iż część pacjentów przerwie leczenie pod koniec pierwszego roku leczenia i przejdzie do programu lekowego B.46. Odsetek pacjentów przerywających leczenie wyznaczono na podstawie liczby rzutów, spójnie z metodyką opisaną w *Analizie Ekonomicznej* oraz w rozdziale 2.6.3.

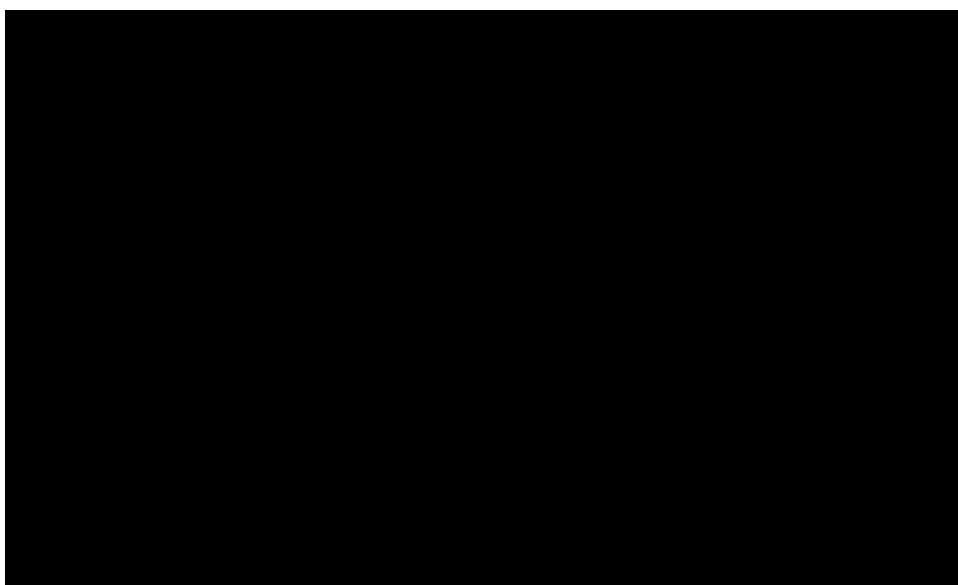
Ponadto, wartości przedstawione w tabeli powyżej odpowiadają liczbie chorych leczonych na koniec danego roku refundacji. W analizie wpływu na budżet uwzględniono, że chorzy mogą rozpocząć leczenie w dowolnym miesiącu roku a koszt leczenia chorego zależy od liczby miesięcy terapii mieszczących się w danym roku perspektywy czasowej BIA. Przykładowo, gdy chory rozpocznie leczenie w pierwszym miesiącu horyzontu czasowego to w 1. roku refundacji naliczony zostanie koszt odpowiadający 12 miesiącom leczenia, natomiast jeżeli chory zacząłby leczenie w drugim miesiącu refundacji to wówczas naliczony zostanie koszt odpowiadający 11 miesiącom leczenia i tak dalej. W analizie założono, że rozkład nowych chorych w ciągu roku jest jednostajny, czyli co miesiąc leczenie rozpoczynać będzie dokładnie  $\frac{1}{12}$  populacji chorych rozpoczynających leczenie. Najprawdopodobniej proces kwalifikacji pacjentów charakteryzuje się cyklicznością w ciągu roku, to znaczy w ciągu roku występują miesiące o średnio wyższej liczbie chorych kwalifikowanych i miesiące o średnio niższej liczbie chorych kwalifikowanych. Cykliczność w kwalifikacji wynika z procedur finansowych podmiotów świadczących usługi medyczne i faktu, że umowy z NFZ zawierane są na okres od stycznia do grudnia. W analizie nie brano jednak pod uwagę cykliczności ze względu na fakt, że rozpoczęcie refundacji nie pokrywa się z rozpoczęciem roku kalendarzowego i jest to termin



orientacyjny, tzn. wyznaczony w oparciu o maksymalny ustawowy czas w jakim Minister Zdrowia może wydać decyzję o refundacji. W praktyce jednak data objęcia refundacją może ulegać zmianie dlatego też uznano, że powiązanie wyniku BIA z konkretnym terminem objęcia refundacją wiązałoby się z utratą możliwości uogólnienia wniosków analizy. Na wykresie poniżej przedstawiono prognozę liczby chorych rozpoczynających leczenie od początku objęcia refundacją.

#### Rysunek 5.

**Skumulowana liczba chorych rozpoczynających leczenie ozanimodem od początku objęcia refundacją**



Wielkość dostaw ozanimod (Zeposia®), konieczną do zastosowania terapii w oszacowanej populacji chorych, przedstawiono w załączniku (rozdział 8.3.).

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

W przypadku braku wydania pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji ozanimod, lek ten nie będzie stosowany.

## 2.5.6. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach

W tabeli poniżej przedstawiono wartości oszacowań populacyjnych wykonanych w niniejszej analizie wpływu na system ochrony zdrowia (opisanych w rozdziałach 2.5.1. – 2.5.5.).

**Tabela 20.**

**Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań**

Populacja	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	Podstawa prawna
Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana	Ok. 45 tys. chorych	art. 6 ust. 1pkt 1 lit. a
Populacja docelowa, wskazana we wniosku	Tabela 11	art. 6 ust. 1pkt 1 lit. b
Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana	0	art. 6 ust. 1pkt 1 lit. c
Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	Tabela 19	art. 6 ust. 1pkt 2
Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją	0	art. 6 ust. 1pkt 4

## 2.6. Analiza kosztów

Kategorie kosztów zaczerpnięto z *Analizy ekonomicznej*. Dodatkowo z uwagi na uwzględnienie w analizie technologii alternatywnych nieuwzględnionych w analizie ekonomicznej (interferonu beta-1a w dawce 44 µg, peginterferonu beta-1a, interferonu beta-1b oraz octanu glatirameru) koszty ich stosowania określono de novo. Wpływ na wynik końcowy, a więc na wartość wydatków inkrementalnych płatnika publicznego, mają całkowite koszty różniące. Całkowite koszty różniące zdefiniowano jako koszty występujące w ramach jednego ze scenariuszy, a więc różniące oceniane technologie medyczne.

W analizie z perspektywy płatnika publicznego (tożsamej z perspektywą wspólną) uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- koszty leków (podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia);

- koszty przepisania i podania leków;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty rzutów choroby;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty drugiej linii leczenia.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich: koszty niepełnosprawności uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

**Tabela 21.**  
**Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne**

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt niepełnosprawności	Ze względu na niewykazanie istotnych statystycznie różnic w czasie do progresji choroby pomiędzy technologią wnioskowaną a komparatorami w <i>Analizie klinicznej</i> oraz dwuletni horyzont czasowy BIA uznano, że koszty związane z niepełnosprawnością nie będą różniące.
Koszt SPMS	Ze względu na krótki horyzont czasowy BIA oraz brak dowodów świadczących w wpływie technologii medycznych na czas do SPMS przyjęto, że koszt SPMS nie będzie różniący.

Należy zwrócić uwagę, że w odniesieniu do kategorii kosztowych wyszczególnionych w powyższej tabeli zasadne jest rozważanie ich w analizie ekonomicznej, gdyż w długim horyzoncie czasowym mogą wystąpić różnice w poziomie tych kosztów, jednak w dwuletnim horyzoncie czasowym BIA dopuszczalne jest pominięcie ich, gdyż różnice w tych kosztach, o ile wystąpią nie będą mieć wpływu na wnioskowanie.

### 2.6.1. Ozanimod

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.1.

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym ozanimod dostępny będzie w dwóch prezentacjach: Zeposia® 0,23 mg / 0,46 mg kapsułki twarde, w którym znajdują się 4 kapsułki o zawartości 0,23 mg i 3 kapsułki o zawartości 0,43 mg ozanimodu oraz Zeposia® 0,92 mg kapsułki twarde, w którym znajduje się 28 kapsułek o zawartości 0,92 mg.

Cenę zbytu netto ozanimodu otrzymano od Wnioskodawcy [Dane dostarczone przez Wnioskodawcy]. Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu, cenę hurtową brutto oraz cenę detaliczną leku

[Redacted]

Przyjęto, że lek Zeposia® 0,23 mg / 0,46 mg kapsułki twarde będzie wyznaczał podstawę limitu w grupie (zgodnie z uzasadnieniem opisanym w *Analizie ekonomicznej*). Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela (Tabela 6.).

**Tabela 22.**  
**Charakterystyka cenowa leku Zeposia®**

Prezentacja	CZN	UCZ	CHB	Wysokość limitu finansowania	Koszt w wersji z RSS
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

### 2.6.2. Koszty leków

Roczne zapotrzebowanie na miligram substancji dla leków stosowanych w programie lekowym B.29 określono na podstawie dawkowania zgodnego z charakterystykami produktów leczniczych: *ChPL Zeposia*, *ChPL Avonex*, *ChPL Rebif*, *ChPL Betaferon*, *ChPL Aubagio*, *ChPL Copaxone*, *ChPL Tecfidera*, *ChPL Plegridy*. W tabeli poniżej przedstawiono założenia dotyczące zużycia leków w ciągu pełnej rocznej terapii w programie poszczególnymi lekami:

**Tabela 23.**  
**Dawkowanie leków stosowanych w programie lekowym B.29**

Substancja	Schemat dawkowania
Ozanimod	Dni 1-4: 0,23 mg raz na dobę Dni 5-7: 0,46 mg raz na dobę Dni 8 i później: 0,92 mg raz na dobę
Interferon beta-1a (30 µg)	30 µg raz na tydzień

Substancja	Schemat dawkowania
Teryflunomid	Dni 1-7: 120 mg dwa razy na dobę Dni 8 i później: 240 mg dwa razy na dobę
Fumaran Dimetylu	Dni 1-7: 120 mg dwa razy dziennie, Dni 7-10: 240 mg dwa razy dziennie
Octan glatirameru	40 mg trzy razy w tygodniu
Interferon beta-1a (44 µg)	44 µg trzy razy w tygodniu
Interferon beta-1b	250 µg co drugi dzień
Peginterferon beta-1a	125 µg co 2 tygodnie

Koszt OZA wyznaczono na podstawie danych od Wnioskodawcy. Koszt pozostałych substancji określono na podstawie danych ze Sprawozdania NFZ za II kwartał 2020. W tabeli poniżej przedstawiono koszty jednostkowe leków uwzględnionych w analizie:

**Tabela 24.**

**Koszt jednostkowy leków stosowanych w programie lekowym B.29**

Substancja	Koszt jednostkowy	Jednostka
Ozanimod bez RSS	209,59	1 tabletki
Ozanimod z RSS	92,22	1 tabletki
Fumaran dimetylu	0,15	miligram
Teryflunomid	4,59	miligram
Interferon Beta-1a 30 mcg	15,71	mikrogram
Octan glatirameru	1,53	miligram
Interferon Beta-1a 44 mcg	4,73	mikrogram
Interferon Beta-1b	0,45	mikrogram
Peginterferon Beta-1a	7,79	mikrogram

Roczny koszt leków zużywany w trakcie leczenia poszczególnymi technologiami w wersji z RSS i w wersji bez RSS przedstawiono w rozdziale 2.6.6 (Tabela 31, Tabela 32).

### 2.6.3. Koszty rzutów

Koszt jednostkowy leczenia rzutu choroby (3900 PLN) zaczerpnięto z *Analizy ekonomicznej*. Zgodnie z założeniami w analizie ekonomicznej przyjęto, że liczba rzutów zależy od EDSS i stosowanej technologii medycznej. W związku z tym koszty rzutów dla każdej technologii wyznaczono w następujących krokach:

1. Na podstawie rozkładu EDSS w momencie wejścia do modelu ekonomicznego wyznaczono przeciętny ARR odpowiadający naturalnemu przebiegowi choroby

2. Wyznaczono ARR dla każdej technologii medycznej mnożąc przeciętny ARR dla naturalnego przebiegu choroby przez współczynnik częstości rzutów
3. Oszacowano całkowity koszt rzutów mnożąc koszt jednostkowy rzutów przez ARR dla danej technologii medycznej.

Przeciętny ARR dla naturalnego przebiegu choroby wyznaczono jako średnią z ARR odpowiadających poszczególnym stopniom EDSS ważonych rozkładem EDSS w momencie wejścia do programu lekowego. Obliczenia przedstawiono w tabeli poniżej:

**Tabela 25.**  
**Przeciętny ARR dla naturalnego przebiegu choroby.**

EDSS	ARR dla naturalnego przebiegu choroby	Rozkład chorych
0	0,71	5%
1	0,73	23%
2	0,68	30%
3	0,72	26%
4	0,71	16%
5	0,59	0%
6	0,49	0%
7	0,51	0%
8	0,51	0%
9	0,51	0%
Średnia	0,71	100%

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie ARR dla poszczególnych technologii medycznych. Współczynniki RR dla OZA, IFN beta-1a (30µg), TER i FD oszacowano na podstawie danych przedstawionych w *Analizie klinicznej*, a szczegółowy opis wyznaczenia RR przedstawiono w *Analizie ekonomicznej*. Współczynniki RR dla pozostałych technologii przyjęto na podstawie wartości dla IFN beta-1a (30µg) ze względu na fakt, że są to leki tej samej klasy, tzn. podawane we wstrzyknięciach podskórnych. Dodatkowo, zakładając że ok. 25% rzutów jest ciężkich wyznaczono prawdopodobieństwo dyskontynuacji z powodu rzutu choroby [Hirst 2008]. Sposób oszacowania prawdopodobieństwa przedstawiono w *Analizie ekonomicznej*.

**Tabela 26.**  
**ARR dla poszczególnych technologii medycznych**

Wynik	FD	GA	IFN 1a 30	IFN 1a 44	IFN 1b	PEG	TER	OZA
-------	----	----	--------------	--------------	--------	-----	-----	-----

RR	0,63	0,82	0,82	0,82	0,82	0,82	0,69	0,51
ARR	0,4475	0,5774	0,5774	0,5774	0,5774	0,5774	0,4904	0,3580
Prawdopodobieństwo dyskontynuacji z powodu rzutów choroby	15%	20%	20%	20%	20%	20%	16%	11%

Roczny koszt rzutów ponoszony w trakcie leczenia poszczególnymi technologiami w wersji z RSS i w wersji bez RSS przedstawiono w rozdziale 2.6.6 (Tabela 31, Tabela 32).

W ramach analizy wrażliwości testowano szereg alternatywnych parametrów związanych z oszacowaniem ARR opisanym w niniejszym podrozdziale. Po pierwsze testowano alternatywne rozkłady EDSS w momencie rozpoczęcia leczenia, które zaczerpnięto z wcześniejszych analiz ekonomicznych dla leków MS ocenianych w AOTMiT: *HTA Tecfidera* i *HTA Mavenclad*. W tabeli poniżej przedstawiono dane wykorzystane w analizie wrażliwości:

**Tabela 27.**  
**Alternatywne rozkłady EDSS w momencie rozpoczęcia leczenia**

EDSS	HTA Tecfidera	HTA Mavenclad
0	6%	3%
1	9%	3%
2	34%	32%
3	23%	22%
4	21%	24%
5	9%	11%
6	0%	6%
7	0%	0%
8	0%	0%
9	0%	0%

Po drugie testowano alternatywne wartości dla ARR dla naturalnego przebiegu choroby w zależności od EDSS, które zaczerpnięto z wcześniejszych analiz ekonomicznych. W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie testowanych wartości:

**Tabela 28.**  
**Naturalny przebieg choroby: ARR w zależności od EDSS**

EDSS	Analiza wrażliwości ( <i>HTA Tecfidera</i> )		Analiza wrażliwości ( <i>HTA Mavenclad</i> )	
	RRMS	SPMS	RRMS	SPMS
0	1,26	0,00	0,890	0,00
1	1,32	0,00	0,679	0,00

EDSS	Analiza wrażliwości (HTA Tecfidera)		Analiza wrażliwości (HTA Mavenclad)	
	RRMS	SPMS	RRMS	SPMS
2	1,32	0,47	0,642	0,47
3	1,35	0,88	0,596	0,88
4	1,36	0,55	0,523	0,55
5	1,43	0,52	0,458	0,52
6	1,18	0,45	0,401	0,45
7	1,23	0,34	0,310	0,34
8	1,23	0,34	0,251	0,34
9	1,23	0,34	0,217	0,34

Po trzecie testowano założenia dotyczące wpływu poszczególnych leków na ARR. Uzasadnienie alternatywnych wartości przedstawiono w *Analizie ekonomicznej*. W tabeli poniżej przedstawiono dane wykorzystane w analizie wrażliwości:

**Tabela 29.**  
**Warianty RR do analizy wrażliwości**



#### 2.6.4. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W *Analizie ekonomicznej* opisano zdarzenia niepożądane dla OZA, IFN beta-1a (30µg), TER i FD włączone do analizy, w tym przedstawiono odpowiadające im koszty oraz roczną częstość występowania. Roczny koszt zdarzeń niepożądanych wyznaczono mnożąc jednostkowy koszt zdarzeń niepożądanych przez odpowiadającą im częstość występowania. Koszt zdarzeń niepożądanych dla pozostałych technologii przyjęto na podstawie wartości dla IFN beta-1a (30µg) ze względu na fakt, że są to leki tej samej klasy, tzn. podawane we wstrzyknięciach podskórnych. Roczny koszt leczenia zdarzeń niepożądanych ponoszony w trakcie leczenia poszczególnymi technologiami w wersji z RSS i w wersji bez RSS przedstawiono w rozdziale 2.6.6 (Tabela 31, Tabela 32).



## 2.6.5. Koszty zaczerpnięte z analizy ekonomicznej

Koszt diagnostyki, koszty podania leków oraz koszty drugiej linii leczenia zostały zaczerpnięte z *Analizy ekonomicznej*. Są to koszty jednakowe dla każdej technologii medycznej. Czynnikiem różnicującym zużycie świadczeń w tych kategoriach kosztowych jest natomiast długość leczenia. Wartości odpowiadające tym kategoriom kosztowym przedstawiono w rozdziale 2.6.6 (patrz Tabela 31, Tabela 32).

W ramach analizy wrażliwości testowano także alternatywne wartości dla kosztu drugiej linii leczenia, które wyznaczono w oparciu o dane kosztowe dla różnych leków stosowanych w ramach programu lekowego B.46 w *Analizie ekonomicznej*. W tabeli poniżej przedstawiono zakres zmienności dla kosztu drugiej linii leczenia:

**Tabela 30.**  
**Alternatywne koszty do analizy wrażliwości**

Kategoria	Wariant	Wartość alternatywna
Koszt drugiej linii leczenia	Min	63 434,51
	Max	68 129,63

## 2.6.6. Podsumowanie kosztów

Koszty całkowite różniące poszczególne terapie, z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej dla obu wersji: z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS, w ujęciu rocznym zaprezentowano w tabeli poniżej.





---

## 2.7. Podsumowanie danych wejściowych

Podsumowanie danych wejściowych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 33.**  
**Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet**

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności do AW	Źródła danych dla wartości parametru
Horyzont czasowy BIA	2 lata	n.d.	Rozdział 2.2
Liczebność populacji docelowej	Tabela 11	Tabela 11	Obliczenia własne na podstawie danych NFZ, HTA Extavia, stanowiska ekspertów
Udziały technologii medycznych w scenariuszu istniejącym	Tabela 17	Tabela 17	Obliczenia własne na podstawie Sprawozdań NFZ
Oszacowanie liczebności populacji, w której technologia będzie stosowana	Tabela 19	Tabela 18	Obliczenia własne na podstawie stanowiska ekspertów-klinicystów
Cena zbytu netto ozanimodu	Tabela 22	Nie dotyczy	Dane od Wnioskodawcy
Cena ozanimodu z RSS	Tabela 22	Nie dotyczy	Dane od Wnioskodawcy
Początkowy rozkład stopnia niepełnosprawności w skali EDSS	Tabela 25	Tabela 27	ICER 2017, HTA Techfidera, HTA Mavenclad
Liczba rzutów choroby w zależności od EDSS	Tabela 25	Tabela 28	Patzold 1982, HTA Techfidera, HTA Mavenclad
RR dla technologii medycznych	Tabela 26	Tabela 29	Analiza ekonomiczna (Jacobs 1996, AKL, Cohen 2010)
Odsetek ciężkich rzutów	0,25	n.d.	Hirst 2008
Koszty leków	Tabela 24	Nie dotyczy	Sprawozdanie NFZ za II kwartał 2020, Komunikat DGL
Dawkowanie leków	Tabela 23	Nie dotyczy	ChPL Zeposia, ChPL Tecfidera, ChPL Aubagio, ChPL Avonex
Koszt rzutu choroby	3900	Nie dotyczy	Zarządzenie leczenie szpitalne

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności do AW	Źródła danych dla wartości parametru
Koszt diagnostyki w programie lekowym	Tabela 31, Tabela 32	Nie dotyczy	Zarządzenie programy lekowe
Koszty podania leków	Tabela 31, Tabela 32	Nie dotyczy	Zarządzenie programy lekowe
Koszt stosowania drugiej linii leczenia	Tabela 31, Tabela 32	Tabela 30	Sprawozdanie NFZ za II kwartał 2020, Komunikat DGL
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	Tabela 31, Tabela 32	Nie dotyczy	Cohen 2016, Comi 2019, Jacobs 1996, Cohen 2010, Confavreaux 2014a, Fox 2012, Gold 2012 Zarządzenie AOS, Zarządzenie SZP

## **2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy**

Na podstawie oszacowania wielkości populacji chorych leczonych, wykorzystując szacunkowe udziały w rynku leków oraz całkowite koszty różniące leczenia jednego chorego w ciągu roku, wyznaczono roczne wydatki budżetowe w perspektywie płatnika publicznego, które są tożsame z wydatkami w perspektywie wspólnej. Wydatki te będą się różnić w zależności od przyjętego scenariusza oraz jego wariantu.

### **2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe**

Aktualne wydatki budżetowe, związane z leczeniem populacji docelowej oszacowano na podstawie danych refundacyjnych NFZ. W okresie od stycznia do czerwca 2020 roku łączna wartość refundacji leków dostępnych w ramach programu lekowego B.29 wyniosła 123 mln PLN. Ekstrapolując tę wartość na pełny rok oszacowano, że wydatki budżetowe związane z lekami wyniosą 246 mln PLN w 2020 roku. Na podstawie sprawozdania NFZ za okres od stycznia do czerwca 2020 ustalono, że diagnostykę w programie leczenia stwardnienia rozlanego rozliczono u 3070 chorych, co odpowiada wydatkom na diagnostykę wynoszącym ok. 5 mln PLN w ciągu połowy roku.

Obecnie ozanimod nie jest stosowany w analizowanej populacji chorych. Koszt leku jest zatem zerowy.

### **2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe**

Wyniki analizy przedstawiono w uwzględnianym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej. Dodatkowo wyniki przedstawiono z uwzględnieniem lub nie instrumentów dzielenia ryzyka (wersja z RSS, wersja bez RSS) oraz w wariantach (minimalny, prawdopodobny, maksymalny).



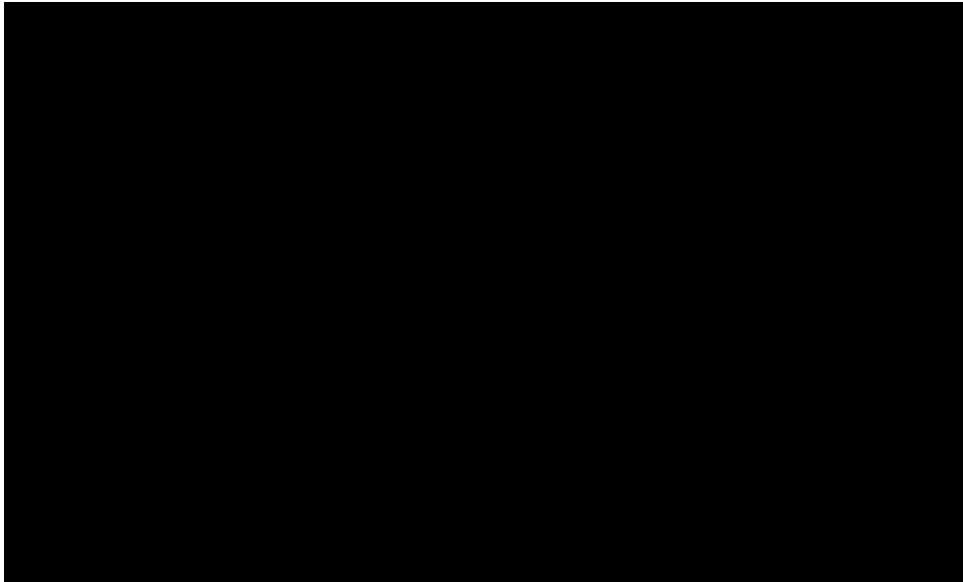




Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono również graficznie na poniższym wykresie.

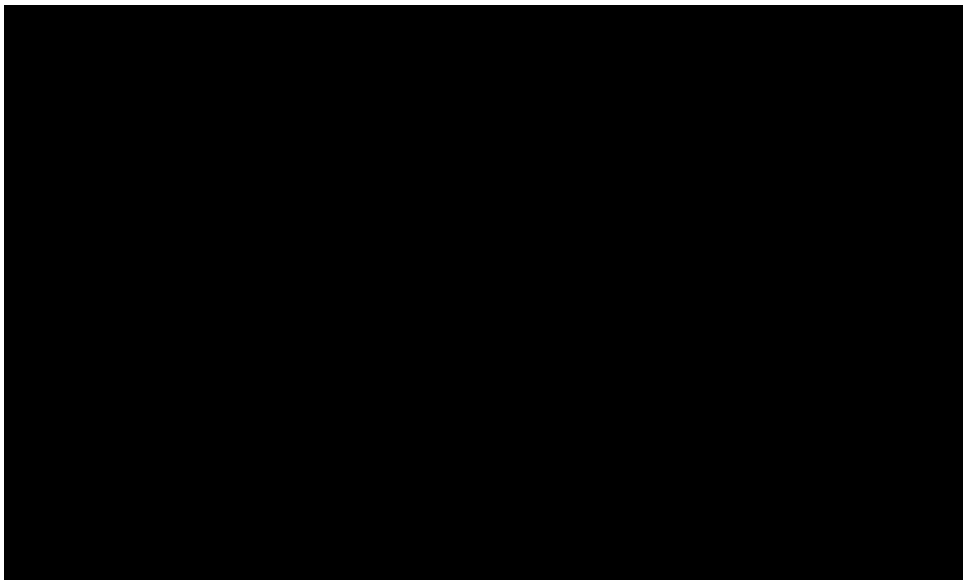
**Rysunek 6.**

**Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej, w wersji z RSS (PLN)**



**Rysunek 7.**

**Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej, w wersji bez RSS (PLN)**



---

### 3. Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

W analizie wrażliwości uwzględniono ponadto alternatywne założenia dla modelowania krzywej wejścia chorych do leczenia i ustalenia się równowagi rynkowej (analiza scenariuszy).

Testowane parametry i ich zakres oraz scenariusze alternatywne przedstawiono w Rozdziale 2.7.

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Podkreślić należy, że przy zmianie każdego parametru wnioskowanie z analizy nie ulega zmianie.

---





**Tabela 37.**  
**Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej oraz wersji bez RSS**

Wariant	Wersja bez RSS	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólnej		Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólnej	
		Wersja bez RSS	Wersja z RSS	Wersja bez RSS	Wersja z RSS	Wersja bez RSS	Wersja z RSS	Wersja bez RSS	Wersja z RSS
Wariant 1	Wersja bez RSS	Wersja bez RSS	Wersja z RSS	Wersja bez RSS	Wersja z RSS	Wersja bez RSS	Wersja z RSS	Wersja bez RSS	Wersja z RSS
Wariant 2	Wersja bez RSS	Wersja bez RSS	Wersja z RSS	Wersja bez RSS	Wersja z RSS	Wersja bez RSS	Wersja z RSS	Wersja bez RSS	Wersja z RSS
Wariant 3	Wersja bez RSS	Wersja bez RSS	Wersja z RSS	Wersja bez RSS	Wersja z RSS	Wersja bez RSS	Wersja z RSS	Wersja bez RSS	Wersja z RSS
Wariant 4	Wersja bez RSS	Wersja bez RSS	Wersja z RSS	Wersja bez RSS	Wersja z RSS	Wersja bez RSS	Wersja z RSS	Wersja bez RSS	Wersja z RSS
Wariant 5	Wersja bez RSS	Wersja bez RSS	Wersja z RSS	Wersja bez RSS	Wersja z RSS	Wersja bez RSS	Wersja z RSS	Wersja bez RSS	Wersja z RSS
Wariant 6	Wersja bez RSS	Wersja bez RSS	Wersja z RSS	Wersja bez RSS	Wersja z RSS	Wersja bez RSS	Wersja z RSS	Wersja bez RSS	Wersja z RSS
Wariant 7	Wersja bez RSS	Wersja bez RSS	Wersja z RSS	Wersja bez RSS	Wersja z RSS	Wersja bez RSS	Wersja z RSS	Wersja bez RSS	Wersja z RSS
Wariant 8	Wersja bez RSS	Wersja bez RSS	Wersja z RSS	Wersja bez RSS	Wersja z RSS	Wersja bez RSS	Wersja z RSS	Wersja bez RSS	Wersja z RSS
Wariant 9	Wersja bez RSS	Wersja bez RSS	Wersja z RSS	Wersja bez RSS	Wersja z RSS	Wersja bez RSS	Wersja z RSS	Wersja bez RSS	Wersja z RSS
Wariant 10	Wersja bez RSS	Wersja bez RSS	Wersja z RSS	Wersja bez RSS	Wersja z RSS	Wersja bez RSS	Wersja z RSS	Wersja bez RSS	Wersja z RSS

	Lp	Wiek		Płeć		Wykształcenie		Status społeczny	
		min	max	żeń	nieżeń	średnie	wyższe	średnie	wyższe
1	1	18	65	1	1	1	1	1	1
2	2	18	65	1	1	1	1	1	1
3	3	18	65	1	1	1	1	1	1
4	4	18	65	1	1	1	1	1	1
5	5	18	65	1	1	1	1	1	1
6	6	18	65	1	1	1	1	1	1
7	7	18	65	1	1	1	1	1	1
8	8	18	65	1	1	1	1	1	1
9	9	18	65	1	1	1	1	1	1
10	10	18	65	1	1	1	1	1	1

## 4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń

Decyzja dotycząca refundacji produktu Zeposia<sup>®</sup> (ozanimod) w leczeniu chorych na rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozsianego, w ramach programu lekowego, nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń.

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

## 5. Aspekty etyczne i społeczne

Decyzja dotycząca objęcia refundacją produktu Zeposia<sup>®</sup> w ramach *Programu lekowego*, dotyczy wyłącznie chorych kwalifikujących się do programu lekowego, a zatem pacjentów spełniających wszystkie kryteria włączenia, co zapewnia, że technologia będzie stosowana w populacji chorych, u których spodziewane są największe korzyści kliniczne.

Na podstawie *Analizy klinicznej* wykazano, że wnioskowana technologia znacznie redukuje ryzyko wystąpienia rzutu choroby oraz zmniejsza liczbę zmian w obrazach MRI, generuje więc istotne klinicznie dodatkowe efekty zdrowotne, w porównaniu do obecnie stosowanej w praktyce klinicznej interferonu beta-1a, teryflunomidu oraz fumaranu dimetylu. W zakresie profilu bezpieczeństwa wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść ozanimodu względem interferonu w częstoci występowania zdarzeń niepożądanych ogółem zaistniałych w trakcie leczenia.

Niepodważalną korzyścią z objęcia ozanimodu refundacją, będzie umożliwienie dostępu chorego do skutecznej technologii medycznej o doustnej drodze podania o wyższej skuteczności w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia rzutu choroby od dotychczas stosowanych terapii. W badaniach dotyczących preferencji pacjentów wykazano, że chorzy preferują leki o doustnej drodze podania względem leków podawanych pozajelitowo [Utz 2014, Wilson 2015, Garcia-Dominguez 2016].



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

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

**Tabela 38.**  
**Aspekty społeczne i etyczne**

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

## 6. Założenia i ograniczenia

Liczebność populacji docelowej określono na podstawie danych ze sprawozdań NFZ dotyczących liczby chorych leczonych w ramach programu B.29. Wykorzystanie danych

historycznych wiąże się jednak z ograniczeniem, gdyż po pierwsze od września 2020 roku obowiązuje nowy opis programu lekowego ze zmienionymi kryteriami kwalifikacji i zmiany leczenia a po drugie z uwagi na trwającą obecnie pandemię wirusa Sars-Cov-2. W związku z powyższym analizę trendu historycznego wsparto informacjami uzyskanymi od ekspertów-klinicyistów.

Na podstawie dostępnych danych można wnioskować, że w populacji docelowej, zdefiniowanej jako nowi pacjenci lub pacjenci zmieniający terapię, dominujący udział w rynku muszą mieć leki doustne takie jak fumaran dimetylu i teryflunomid. Na podstawie dostępnych danych nie można jednak wyznaczyć jednoznacznie udziałów leków stosowanych w programie B.29 dlatego w niniejszej analizie wyznaczono kilka prognoz udziałów w rynku tak aby uzyskać prognozy odpowiadające założeniom a priori. W analizie wrażliwości testowano alternatywne prognozy udziałów w rynku. W wariantach tych wnioskowanie z analizy nie uległo zmianie.

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach odrębnej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.1. Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie Zeposia® 0,23/0,46 mg. w związku z tym, że koszt leczenia ozanimodem w przeliczeniu na tabletkę jest stały. Podejście takie jest zgodne z zapisami *Ustawy o refundacji*.

Dodatkowo przyjęto, że przeciętny rok trwa dokładnie 365 dni.

## 7. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu ozanimodu (Zeposia®) do *Wykazu leków refundowanych* ramach kategorii dostępności lek dostępny w ramach programu lekowego.

Bezpośrednią konsekwencją tej decyzji będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej leczenia chorych na rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozsianego

W konsekwencji finansowanie leku Zeposia® zapewni chorym na dostęp do skuteczniejszego i zarazem bezpieczniejszego niż dotychczas leczenia oraz wpłynie na poprawę ich jakości życia. Co więcej lek Zeposia® jest podawany drogą doustnej, która jest bardziej preferowana

---

przez chorych od drogi pozajelitowej. Przyjmowanie leku Zeposia® będzie dla chorego wygodniejsze względem zastrzyków podskórnych.

Będzie się to wiązało ze wzrostem wydatków po stronie płatnika publicznego. Mając na uwadze racjonalizację środków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministerstwa Zdrowia oraz Narodowego Funduszu Zdrowia w zakresie refundacji leków, Zamawiający proponuje zawarcie umowy podziału ryzyka (RSS).

## 8. Załączniki

### 8.1. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

W przypadku leku Zeposia® nie są spełnione wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 Ustawy o refundacji. Nie ma to jednak żadnego wpływu na decyzję w zakresie kwalifikacji do wspólnej albo odrębnej grupy limitowej. Zapis punktu 1 („... w przypadku, gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny”) dotyczy tylko sytuacji, w której lek zawierający daną substancję czynną jest już refundowany (ale jest to lek o innej drodze podania lub innej postaci farmaceutycznej niż lek wnioskowany). Zapisy punktu 3 dotyczą wyłącznie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia. Lek Zeposia® nie jest środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia.

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że leku Zeposia® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

Różnice w mechanizmie działania substancja względem leków obecnie refundowanych w ramach programu lekowego zaprezentowano poniżej:

**Tabela 39.**  
**Zestawienie informacji na temat mechanizmów działania ozanimodu oraz leków stosowanych w leczeniu MS w ramach programu lekowego B.29**

Substancja	Mechanizm działania
Ozanimod	<p>Ozanimod jest modulatorem receptora fosforanu sfingozyny 1 (ang. sphingosine 1-phosphate, S1P), który wybiórczo łączy się z podtypami 1 i 5 receptora fosforanu sfingozyny 1. Ozanimod powoduje zatrzymanie limfocytów w tkankach limfatycznych. Mechanizm, poprzez który ozanimod wywiera działanie lecznicze u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, nie jest znany, ale może wiązać się z hamowaniem migracji limfocytów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Ozanimod jest 10-krotnie bardziej wybiórczy w stosunku do S1P1 niż do S1P5 i wykazuje niewielką aktywność w stosunku do innych receptorów S1P (S1P2, S1P3 oraz S1P4)</p> <p style="text-align: center;">[ChPI Zeposia®]</p>

Substancja	Mechanizm działania
Interferon Beta-1a	Produkt Avonex® wywiera działanie biologiczne poprzez wiązanie się ze specyficznymi receptorami na powierzchni komórek ludzkich. Wiązanie to zapoczątkowuje złożoną kaskadę reakcji wewnątrzkomórkowych, które prowadzą do ekspresji licznych indukowanych interferonem produktów i markerów genowych. Są to m.in.: MHC Klasy I, białko Mx, syntetaza 2' / 5'-oligoadenylowana, β2-mikroglobulina i neopteryna. [ChPL Avonex®]
Peginterferon Beta-1a	Mechanizm działania peginterferonu beta-1a w leczeniu stwardnienia rozsianego nie został do końca poznany. Produkt Plegridy® wiąże się z receptorem interferonu typu I na powierzchni komórek, co zapoczątkowuje kaskadę reakcji wewnątrzkomórkowych, które prowadzą do regulacji ekspresji genów odpowiadających na interferon. [ChPL Plegridy®]
Fumaran Dimetylu	Mechanizm terapeutycznego działania fumaranu dimetylu w stwardnieniu rozsianym nie jest w pełni poznany. Wyniki badań przedklinicznych wskazują, że farmakodynamiczny efekt fumaranu dimetylu wynika głównie z aktywacji ścieżki transkrypcyjnej czynnika jądrowego Nrf2 [ChPL Tecfidera®].
Teryflunomid	Teryflunomid jest środkiem immunomodulującym o właściwościach przeciwzapalnych, który w sposób wybiórczy i odwracalny hamuje aktywność mitochondrialnego enzymu - dehydrogenazy dihydroorotanowej (ang. Dihydroorotate dehydrogenase, DHO-DH), wymaganego do syntezy pirymidyny de novo. W rezultacie teryflunomid zmniejsza proliferację podzielonych komórek, które do ekspansji potrzebują syntezy pirymidyny de novo. Dokładny mechanizm terapeutycznego działania teryflunomidu w leczeniu MS nie jest do końca wyjaśniony, ale może on obejmować redukcję liczby limfocytów. [ChPL Aubagio®]
Octan Glatirameru	Badania na zwierzętach i pacjentach ze stwardnieniem rozsianym wskazują na to, że octan glatirameru oddziałuje na komórki wrodzonego układu immunologicznego, w tym na monocyty, komórki dendrytyczne i komórki B, które z kolei modulują funkcje adaptacyjne komórek B i T, pobudzając wydzielanie cytokin przeciwzapalnych i regulacyjnych. Nie wiadomo czy działanie lecznicze spowodowane jest przez opisane powyżej efekty komórkowe, ponieważ patofizjologia stwardnienia rozsianego nie została jeszcze w pełni poznana. [ChPL Copaxone®]

Objęcie refundacją ozanimodu może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Zeposia® do jednej z już istniejących grup limitowych gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*.

## 8.2. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 40.

Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.1.	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	TAK, rozdział 2.5.1.
1.2.	docelowej, wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 2.5.2.
1.3.	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	TAK, rozdział 2.5.3.
1.4.	w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.5.4.
2.	Oszacowanie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.
2.1.	Aktualnych	TAK, rozdział 2.8.1.
2.2.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje	TAK, rozdział 2.8.1.
3.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.2.
3.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.2.
4.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.2.
4.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii,	TAK, rozdział 2.8.2.
5.	Oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.2.
5.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.2.
6.	Minimalny i maksymalny wariant oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK, rozdział 2.8.2.
8.	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 2.7
9.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 6.
9.1.	wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu	TAK, rozdział 6.
10.	Do analizy dołączono dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji oraz prognoz	TAK
11.	Oszacowań analizy oraz prognoz dokonano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet	TAK

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
12.	Oszacowań oraz prognoz w analizie dokonano w szczególności na podstawie rocznej liczebności populacji	TAK
12.1.	w analizie wpływu na budżet przedstawiono dodatkowy wariant, w którym oszacowania i prognozy uzyskano w oparciu o inne dane (w przypadku braku wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji)	n/d, obliczenia w analizie przeprowadzono na podstawie oszacowania liczebności populacji
13.	Oszacowania analizy oraz prognozy przedstawiono w następujących wariantach <ul style="list-style-type: none"> <li>• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka),</li> <li>• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</li> </ul>	TAK
13.1.	Wskazano dowody spełnienia wymagań, o których mowa: <ul style="list-style-type: none"> <li>• w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej)</li> <li>• w art. 15 ust. 2. 15 ust. 3 pkt 2 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej)</li> </ul>	TAK, rozdział 8.1.

## 8.3. Liczba opakowań technologii wnioskowanej

**Tabela 41.**  
Określenie wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku (w miesięcznych okresach)

Miesiąc	1. rok refundacji			2. rok refundacji		
	Wariant min.	Wariant prawd.	Wariant maks.	Wariant min.	Wariant prawd.	Wariant maks.
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█

## 9. Spis tabel

Tabela 1. Liczba chorych leczonych w programie lekowym B.29.....	17
Tabela 2. Oszacowanie odsetka chorych zmieniających leki w ramach programu lekowego B.29.....	18
Tabela 3. Oszacowanie liczby nowych chorych w programie lekowym.....	19
Tabela 4. Oszacowanie populacji docelowej w latach 2020-2023 na podstawie danych historycznych.....	20
Tabela 5. Oszacowanie populacji docelowej w latach 2020-2023 z uwzględnieniem wpływu COVID-19 w wariacie prawdopodobnym.....	21
Tabela 6. Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego w I połowie 2020 roku.....	21



Tabela 7. Oszacowanie populacji docelowej w latach 2020-2023 z uwzględnieniem wpływu COVID-19 w wariacie minimalnym .....	22
Tabela 8. Oszacowanie populacji docelowej w latach 2020-2023 z uwzględnieniem wpływu COVID-19 w wariacie maksymalnym .....	22
Tabela 9. Odsetek pacjentów zmieniających leczenie w ramach programu lekowego B.29 .....	23
Tabela 10. Liczba pacjentów zmieniających leczenie w ramach programu lekowego B.29 z uwzględnieniem zmian w programie lekowym.....	23
Tabela 11. Populacja docelowa, wskazana we wniosku .....	24
Tabela 12. Liczba chorych, którzy otrzymali leki w ramach programu lekowego B.29.....	25
Tabela 13. Przyrost liczby chorych, którzy otrzymali leki w ramach programu .....	26
Tabela 14. Przyrost liczby chorych z wyłączeniem chorych wykluczonych z programu lekowego .....	28
Tabela 15. Udziały w rynku w modelu bez ograniczeń.....	29
Tabela 16. Warianty ograniczeń parametrów .....	29
Tabela 17. Udziały w rynku w modelu z ograniczeniami .....	30
Tabela 18. Średnia liczba chorych stosujących ozanimod według prognoz ekspertów klinicznych .....	31
Tabela 19. Oszacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana .....	32
Tabela 20. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	34
Tabela 21. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne .....	35
Tabela 22. Charakterystyka cenowa leku Zeposia® .....	36
Tabela 23. Dawkowanie leków stosowanych w programie lekowym B.29.....	36

Tabela 24. Koszt jednostkowy leków stosowanych w programie lekowym B.29 .....	37
Tabela 25. Przeciętny ARR dla naturalnego przebiegu choroby. ....	38
Tabela 26. ARR dla poszczególnych technologii medycznych.....	38
Tabela 27. Alternatywne rozkłady EDSS w momencie rozpoczęcia leczenia.....	39
Tabela 28. Naturalny przebieg choroby: ARR w zależności od EDSS .....	39
Tabela 29. Warianty RR do analizy wrażliwości.....	40
Tabela 30. Alternatywne koszty do analizy wrażliwości .....	41
Tabela 31. Roczne koszty różniące porównywane technologie z uwzględnieniem RSS (PLN).....	42
Tabela 32. Roczne koszty różniące porównywane technologie bez uwzględnienia RSS (PLN).....	43
Tabela 33. Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet.....	45
Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej z uwzględnieniem RSS.....	48
Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej bez uwzględnienia RSS.....	49
Tabela 36. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej oraz wersji z RSS.....	52
Tabela 37. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej oraz wersji bez RSS.....	54
Tabela 38. Aspekty społeczne i etyczne .....	57
Tabela 39. Zestawienie informacji na temat mechanizmów działania ozanimodu oraz leków stosowanych w leczeniu MS w ramach programu lekowego B.29.....	60

---

Tabela 40. Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań* .....61

Tabela 41. Określenie wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku (w miesięcznych okresach) .....64

## 10. Spis rysunków

Rysunek 1. Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet .....	13
Rysunek 2. Schemat oszacowania populacji docelowej .....	15
Rysunek 3. Prognoza liczebności populacji chorych leczonych w ramach programu lekowego .....	20
Rysunek 4. Udział leków doustnych w programie lekowym B.29 .....	26
Rysunek 5. Skumulowana liczba chorych rozpoczynających leczenie ozanimodem od początku objęcia refundacją .....	33
Rysunek 6. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej, w wersji z RSS (PLN) .....	50
Rysunek 7. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej, w wersji bez RSS (PLN).....	50

## 11. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza ekonomiczna	██████████ Zeposia® (ozanimod) w leczeniu chorych na stwardnienie rozsiane. <i>Analiza kliniczna</i> , MAHTA 2020
Analiza kliniczna	██████████ Zeposia® (ozanimod) w leczeniu chorych na stwardnienie rozsiane. <i>Analiza kliniczna</i> , MAHTA 2020
Analiza problemu decyzyjnego	██████████ Zeposia® (ozanimod) w leczeniu chorych na stwardnienie rozsiane. <i>Analiza problemu decyzyjnego</i> , MAHTA 2020
BASiW	Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych <a href="https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3405">https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3405</a> (dostęp online: 02.10.2020)
Baza Demografia	Główny Urząd Statystyczny, Baza Demografia, <a href="http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx">http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx</a> (dostęp 12.12.2020)
Brola 2016	Brola W., <i>Rejestr chorych ze stwardnieniem rozsianym</i> , Warszawa 26 kwietnia 2016 <a href="http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/4.-waldemar-brola.pdf">http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/4.-waldemar-brola.pdf</a> (dostęp online 02.10.2020)
ChPL Aubagio	Charakterystyka Produktu Leczniczego Aubagio®
ChPL Avonex	Charakterystyka Produktu Leczniczego Avonex®
ChPL Copaxone	Charakterystyka Produktu Leczniczego Copaxone®
ChPL Plegridy	Charakterystyka Produktu Leczniczego Plegridy®
ChPL Tecfidera	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecfidera®
ChPL Zeposia	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zeposia®
Cohen 2010	Cohen J., Barkhof F., Comi G. i in., Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis, <i>N Engl J Med</i> 2010, 362: 402-415
Confavreaux 2014b	Confavreaux C, Vukusic S. <i>The clinical course of multiple sclerosis</i> , <i>Handb Clin Neurol.</i> 2014;122:343-69.
Dane dostarczone przez Zamawiającego	Dane otrzymane przez Zamawiającego w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej, instrumentu podziału ryzyka
Dane refundacyjne NFZ	NFZ, Komunikaty DGL – Wartość refundacji cen leków według kodów EAN
Fox 2012 (CONFIRM)	Fox R., Miller D., Phillips T., i in., <i>Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis</i> , <i>N Engl J Med</i> 2012, 367: 1087-1097
Garcia-Dominguez 2016	Garcia-Dominguez JM, Muñoz D, Comellas M, Gonzalbo I, Lizán L, Polanco Sánchez C. Patient preferences for treatment of multiple sclerosis with disease-modifying therapies: a discrete choice experiment. <i>Patient Prefer Adherence.</i> 2016 Sep 26;10:1945-1956.
Gold 2010	Gold R, Wolinsky JS, Amato MP, Comi G. <i>Evolving expectations around early management of multiple sclerosis</i> . <i>Therapeutic Advances in Neurological Disorders.</i> 2010;3(6):351-67
HTA Extavia	Extavia, interferonum beta-1b, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml., EAN 5909990650996 Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35) <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2014/845-materialy-2014/2856-122-2014-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2014/845-materialy-2014/2856-122-2014-zlc</a> (data dostępu 16.12.2020)

Publikacja/Źródło danych	Referencje
HTA Gilenya	Gilenya, fingolimodum, kapsułki twarde, 0,5 mg, 28, kaps. EAN: 5909990856480 w ramach programu lekowego: „B.46. Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” (złagodzone kryteria kwalifikacji) <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6031-86-2019-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6031-86-2019-zlc</a>
HTA Mavenclad	Mavenclad, cladribinum, tabletki, 10 mg, 6 tabl., kod EAN: 4054839365355; Mavenclad, cladribinum, tabletki, 10 mg, 4 tabl., kod EAN: 4054839365348; Mavenclad, cladribinum, tabletki, 10 mg, 1 tabl., kod EAN: 4054839365331, we wskazaniu: w ramach programu lekowego: "Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)", materiały do zlecenia, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5597-121-2018-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5597-121-2018-zlc</a> (data dostępu 08.10.2020)
HTA Ocrevus	Wniosek o objęcie refundacją leku Ocrevus(okrelizumab)w ramach programu lekowego„Leczenie pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10: G.35)”Analiza weryfikacyjna <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/171/AWA/171_OT.4331.3.6.2018_Ocrevus_[ocrelizumabub]_PPMS_G35_BIP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/171/AWA/171_OT.4331.3.6.2018_Ocrevus_[ocrelizumabub]_PPMS_G35_BIP.pdf</a> (data dostępu 9.12.2020)
HTA Plegridy	Plegridy, peginterferonum beta-1a, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg, 2 amp.-strz.a 0,5 ml, EAN 0646520441970; Plegridy, peginterferonum beta-1a, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg, 2 wstrz.a 0,5 ml, EAN 0646520437201; Plegridy, peginterferonum beta-1a, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg; 2 amp.-strz.a 0,5 ml, EAN 0646520442274; Plegridy, peginterferonum beta-1a, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg; 2 wstrz. a 0,5 ml, EAN 0646520442113; w ramach uzgodnionej z wnioskodawcą programu lekowego: Leczenie stwardnienia rozsianego Peginterferonem beta-1a (ICD-10 G35), materiały do zlecenia <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4000-049-2015-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4000-049-2015-zlc</a> (data dostępu 08.10.2020)
HTA Tecfidera	Tecfidera, Fumaran dimetylu, kaps. Dojel. Twarde, 240 mg, 56 kaps., EAN 0646520415452; Tecfidera, Fumaran dimetylu, kaps. Dojel. Twarde, 120 mg, 14 kaps., EAN 0646520415445; w ramach programu lekowego: " Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)", materiały do zlecenia, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=3418">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=3418</a> (data dostępu 08.10.2020)
Jacobs 1996	Jacobs L., Cookfair D., Rudick R., i in., <i>Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG)</i> , Ann Neurol. 1996;39(3):285-94
Patzold 1982	Patzold U, Pocklington PR. <i>Course of multiple sclerosis. First results of a prospective study carried out of 102 MS patients from 1976-1980. Acta Neurol Scand.</i> 1982;65(4):248-66.
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Utz 2014	Utz KS, Hoog J, Wentrup A, Berg S, Lämmer A, Jainsch B, Waschbisch A, Lee DH, Linker RA, Schenk T. Patient preferences for disease-modifying drugs in multiple sclerosis therapy: a choice-based conjoint analysis. <i>Ther Adv Neurol Disord</i> . 2014 Nov;7(6):263-75.
Wilson 2015	Wilson LS, Loucks A, Gipson G, I in., Patient preferences for attributes of multiple sclerosis disease-modifying therapies: development and results of a ratings-based conjoint analysis. <i>Int J MS Care</i> . 2015 Mar-Apr;17(2):74-82.
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2021 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie nr 97/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 2 lipca 2020 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 14 sierpnia 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe (tekst ujednolicony z dnia 20 maja 2020 r.)