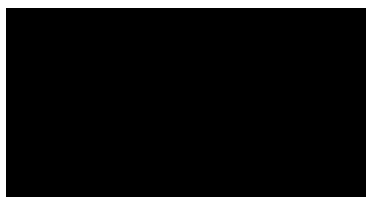




---

**Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego  
decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu  
leczniczego Tysabri® (natalizumab podawany podskórnice) w  
leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po  
niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko  
rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego**


**ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA**



Wersja 1.0

Kraków, kwiecień 2021

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

<b>Analizę ekonomiczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>	Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792	
<b>Autorzy analizy ekonomicznej</b>	<b>Imię i nazwisko</b>	<b>Wkład pracy</b>
		
<b>Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>	Biogen Poland Sp. z o.o. Ul. Salsy 2 02-823 Warszawa	
<b>Konflikt interesów</b>	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA	

---

**SPIS TREŚCI**

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU .....	4
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY .....	5
STRESZCZENIE .....	6
1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA .....	9
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET .....	9
2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA .....	10
2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY .....	12
2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY .....	12
2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY .....	14
2.5. CHARAKTERYSTYKA I LICZEBNOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI .....	18
2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE .....	37
2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU .....	37
2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM .....	40
2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET .....	41
3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET .....	43
3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO .....	43
3.2. WARIANT „PRAWDOPODOBNY”, „MINIMALNY” I „MAKSYMALNY” .....	44
3.3. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI .....	48
4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW .....	52
5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE .....	53
6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH .....	53
7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE .....	53
8. OGRANICZENIA ANALIZY .....	55
9. DYSKUSJA .....	56
10. WNIOSKI KOŃCOWE .....	57
11. OCENA ZAPOTRZEBOWANIA NA ANALIZĘ RACJONALIZACYJNĄ .....	58
12. BIBLIOGRAFIA .....	59
13. SPIS TABEL .....	63
14. SPIS RYSUNKÓW .....	64
15. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY .....	65

---

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego.



## INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
<b>AOTMIT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BIA</b>	ang. <i>Budget-Impact Analysis</i> ; Analiza wpływu na budżet
<b>CI</b>	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
<b>IV</b>	ang. <i>Intravenous</i> ; Dożylny
<b>LCI</b>	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
<b>LPI</b>	ang. <i>Lower Prediction Interval</i> ; Dolna granica przedziału predykcji
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>Perspektywa płatnika publicznego</b>	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia)
<b>PICO</b>	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
<b>SA</b>	ang. <i>Sensitivity Analysis</i> ; Analiza wrażliwości
<b>SC</b>	ang. <i>Subcutaneous</i> ; Podskórny
<b>UCI</b>	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności
<b>UPI</b>	ang. <i>Upper Prediction Interval</i> ; Górna granica przedziału predykcji

---

## KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

- I. Przeprowadzona analiza pozwoliła ocenić wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego [REDACTED]
- II. W analizie porównywano koszty związane z realizacją dwóch scenariuszy sytuacyjnych:
- scenariusz istniejący stanowił przedłużenie obecnego stanu praktyki klinicznej leczenia stwardnienia rozsianego w Polsce, w którym nie jest refundowana wnioskowana technologia (dla pacjenta z analizowanej populacji dostępny jest tylko natalizumab podawany dożylnie),
  - nowy scenariusz przedstawiał najbardziej prawdopodobne następstwa finansowe objęcia refundacją produktu leczniczego Tysabri® podawanego podskórnie w ramach istniejącej grupy limitowej listy B Wykazu leków refundowanych w rozważanym wskazaniu.
- III. Przeprowadzono wielokierunkową ocenę liczebności populacji docelowej uwzględniając dostępne informacje na temat liczebności populacji w Polsce oraz dane sprzedażowe leków Tysabri®. W analizie podstawowej ustalono, że w przypadku refundacji wnioskowaną technologię stosować będzie: [REDACTED]
- IV. W ramach analizy wpływu na budżet ustalono, że koszt refundacji produktu leczniczego Tysabri® podawanego podskórnie wyniesie (koszt samego leku): [REDACTED]
- Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych będą towarzyszyć [REDACTED]
- V. Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy. Największy wpływ na wyniki analizy odnotowano w przypadku zmiany źródeł informacji na temat liczebności populacji docelowej, korzystającej z produktu Tysabri®.
- VI. Podawanie podskórne w miejsce podawania dożylnego jest wygodniejsze zarówno dla pacjenta jak i dla personelu medycznego. Wskazano, że refundacja wnioskowanej technologii może przełożyć się na: wzrost satysfakcji pacjentów z otrzymanej opieki medycznej, zmniejszenie obciążenia pacjenta ze względu na wygodniejszy sposób podawania natalizumabu względem aktualnie dostępnej postaci farmaceutycznej oraz zmniejszenie obciążenia systemu opieki medycznej w Polsce (uwolnienie zasobów sprzętowych i personalnych).

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab podawany podskórnym) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego.



## STRESZCZENIE

### CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab podawany podskórnym) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego.

### METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik [osobno: efekt zdrowotny określony na podstawie badań klinicznych i punkt końcowy analizy wpływu na budżet]) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili chorzy z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub z szybko rozwijającą się ciężką postacią stwardnienia rozsianego (P),
- wnioskowaną technologią stanowiło stosowanie natalizumabu (Tysabri®) podawanego podskórnym (ang. *subcutaneous, SC*) (I),
- wnioskowaną technologią porównano ze stosowaniem opcjonalnej technologii refundowanej: natalizumabem (Tysabri®) podawanym dożylnym (ang. *intravenous, IV*) (C),
- zgodnie z wynikami Analizy klinicznej [41], jak również zgodnie z podejściem stosowanym przy analogicznych problemach decyzyjnych (np. w przypadku tocilizumabu podawanego podskórnym [75]) w niniejszym opracowaniu przyjęto założenie o takiej samej skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie stosowania porównywanych technologii – przeprowadzono analizę uwzględniającą wyłącznie kategorie kosztów różniących, do których zaliczono: koszt zakupu porównywanych leków oraz koszt ich podawania (O),
- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: liczebności populacji pacjentów, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 Rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji oraz prognozowanych wydatków na 2 lata refundacji wnioskowanej technologii, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

W analizie uwzględniono sugerowany sposób finansowania

W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w istniejącej grupie limitowej „1116.0, Natalizumab”. Na podstawie art. 14 ustawy o refundacji [30] określono, że wnioskowana technologia będzie podawana pacjentowi bezpłatnie.

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii (*status quo*, „scenariusz istniejący”; brak finansowania leku Tysabri®

podawanego podskórnie ze środków publicznych w ramach programu lekowego) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych („nowy scenariusz”; por. rozdział 2.4.).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego.

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy warianty oceny liczebności populacji docelowej: wariant najbardziej prawdopodobny, wariant „minimalny” i wariant „maksymalny”.

Przy ocenie skrajnych wariantów uwzględniono zakres niepewności parametrów wpływających na liczebność populacji docelowej – zarówno w ramach scenariusza istniejącego, jak i scenariusza nowego.

Przeprowadzono wielokierunkową ocenę liczebności populacji docelowej uwzględniając dostępne informacje na temat liczebności populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Polsce leczonych w ramach programów lekowych B.29. i B.46.

Mając na uwadze ograniczenia wariantu populacyjnego oceny liczebności populacji docelowej (por. rozdział 2.5.2.) przeprowadzono 3 warianty oceny liczebności populacji pacjentów stosujących natalizumab podawany dożylnie:

- wariant populacyjny przeprowadzony przy uwzględnieniu liczebności populacji deklarowanych w uchwałach Rady NFZ [48], [55], [59] oraz danych z badania [52];
- wariant rynkowy oparty na danych sprzedażowych natalizumabu IV publikowanych przez NFZ dla półrocznych okresów [48], [53]-[62] (analiza podstawowa);

Wykorzystanie wnioskowanej technologii w przypadku jej refundacji określono na podstawie analizy rynku sprzedaży innych substancji czynnych dostępnych pod postaciami do podawania podskórnego i podawania dożylnego w obrębie takiego samego zakresu wskazań. W analizie uwzględniono dane dla:

- trastuzumabu w programie B.9. (leczenie raka piersi);
- tocilizumabu w programie B.33. (leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym);
- rytuksymabu w programie B.12. (leczenie chłoniaki złośliwej; forma SC do niedawna refundowana).

Ustalono, że w przypadku refundacji wnioskowaną technologię stosować będzie:

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych [41]. W ramach niniejszej analizy wpływu na budżet przy ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego wykorzystano założenia, wartości parametrów wejściowych i wyniki modelu decyzyjnego szczegółowo opisanego na etapie Analizy ekonomicznej [76].

Przeprowadzona analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji dotyczącej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych, zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzania ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab podawany podskórnio) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego.



## WYNIKI I WNIOSKI

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych będą

W ramach analizy ustalono, że sumaryczny koszt refundacji produktu leczniczego Tysabri® podawanego podskórnio wyniesie (koszt samego leku):

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych będą towarzyszyć oszczędności na poziomie:

Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy. Największy wpływ na wyniki analizy odnotowano w przypadku zmiany założeń i źródeł informacji na temat liczebności populacji pacjentów. Określony w analizie wrażliwości zakres zmienności różnicy w kosztach realizacji porównywanych scenariuszy (nowy vs istniejący) wyniósł:

Wyniki wskazujące na brak wpływu refundacji wnioskowanej technologii na budżet płatnika publicznego (różnica w kosztach porównywanych scenariuszy równa 0) dotyczyły scenariuszy zakładających takie same koszty podawania obydwu postaci leków natalizumabu – aspekt ten wynika z przyjęcia maksymalnych zakresów niepewności parametrów dotyczących odsetka wykorzystania poszczególnych świadczeń medycznych przy rozliczaniu podawania porównywanych leków (uwzględniono zakres od 0% do 100%).

W analizie wykazano, że pozytywna decyzja refundacyjna dla alternatywnej formy podawania natalizumabu (czyli substancji czynnej o wysokiej skuteczności klinicznej i obecnej w praktyce klinicznej w Polsce od wielu lat) pozwoli obniżyć koszty stosowania tego leku ze względu na niższy koszt podawania leku pacjentowi oraz zapewni większą wygodę pacjenta oraz wyższą jakość jego życia związaną ze stosowaniem danej procedury medycznej.

Przykład innych substancji czynnych, których postaci do podawania podskórnego zostały objęte refundacją w ostatnich latach (tocilizumab, trastuzumab, rytuksymab) świadczy o potrzebie wdrożenia technologii lekowych cechujących się drogą podawania wygodniejszą dla pacjenta i personelu medycznego niż podawanie dożylnie, przy nie niższej skuteczności klinicznej i podobnym profilu bezpieczeństwa jak w przypadku dożylnego podawania. Kryteria te spełnia wnioskowana technologia o czym świadczą wyniki niniejszej analizy oraz wyniki randomizowanych badań DELIVER [72] i REFINE [74].



## 1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego.

## 2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno: efekt zdrowotny określony na podstawie badań klinicznych i punkt końcowy analizy wpływu na budżet) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili chorzy z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub z szybko rozwijającą się ciężką postacią stwardnienia rozsianego (P),
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie natalizumabu (Tysabri®) podawanego podskórnie (ang. *subcutaneous, SC*) (I),
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem opcjonalnej technologii refundowanej: natalizumabu (Tysabri®) podawanego dożylnie (ang. *intravenous, IV*) (C),
- zgodnie z wynikami Analizy klinicznej [41], jak i również zgodnie z podejściem stosowanym przy analogicznych problemach decyzyjnych (np. w przypadku tocilizumabu podawanego podskórnie [75]) w niniejszym opracowaniu przyjęto taką samą skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania porównywanych technologii – przeprowadzono analizę uwzględniającą wyłącznie kategorie kosztów różniących, do których zaliczono: koszt zakupu porównywanych leków oraz koszt ich podawania (O),
- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: liczebności populacji pacjentów, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 Rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji oraz prognozowanych wydatków na 2 lata refundacji wnioskowanej technologii, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z

analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii (*status quo*, „scenariusz istniejący”; brak finansowania leku Tysabri® podawanego podskórnym ze środków publicznych) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych („nowy scenariusz”; por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy warianty oceny zakresu wpływu refundacji ceny ocenianego produktu na budżet płatnika publicznego i liczebności populacji docelowej: wariant najbardziej prawdopodobny, wariant minimalny i wariant maksymalny.

Przy ocenie skrajnych wariantów uwzględniono zakres niepewności parametrów wpływających na liczebność populacji docelowej i zużycie zasobów medycznych zarówno w ramach scenariusza istniejącego jak i scenariusza nowego.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa [41].

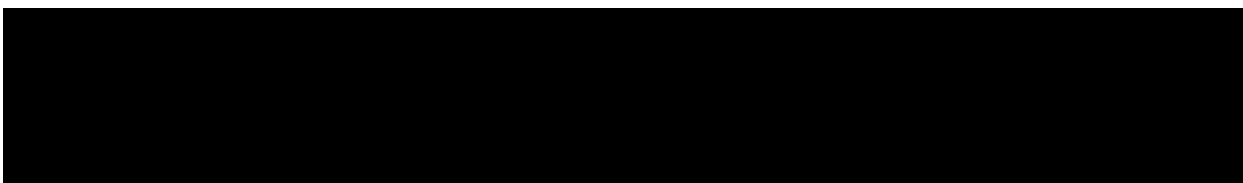
Przy ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego, w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet wykorzystano wartości parametrów, założenia i wyniki modelu decyzyjnego, szczegółowo opisanego na etapie Analizy ekonomicznej [76].

W niniejszej analizie wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[29], [34], [35].

Przeprowadzona analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji dotyczącej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzania ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

## **2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA**

Wnioskowaną technologię stanowił produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab) podawany podskórnym (SC) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego.



[REDACTED]

W opracowaniu uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w istniejącej grupie limitowej „1116.0, Natalizumab”, w której obecnie refundowany jest preparat natalizumabu do podawania dożylnego.

Za włączeniem wnioskowanej technologii do istniejącej grupy limitowej przemawiają przede wszystkim następujące aspekty:

[REDACTED]

- taka sama substancja czynna i taki sam mechanizm działania z różnicą dotyczącą wyłącznie drogi podawania;
- taka sama częstotliwość podawania porównywanych leków (aspekt nie wpływa na sposób kalkulacji limitu finansowania w grupie);
- wykazany na etapie Analizy klinicznej [41] brak dodatkowego efektu klinicznego wynikającego z odmiennej drogi podawania; dostępne dowody naukowe pod postacią randomizowanych badań DELIVER [72] i REFINE [74] świadczą o takiej samej skuteczności i profilu bezpieczeństwa obydwu rozpatrywanych preparatów natalizumabu.

Na podstawie ww. aspektów należy stwierdzić, że refundacja w istniejącej grupie limitowej zgodna jest z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30].

Na podstawie art. 14 ust 1 pkt 1 ustawy o refundacji [30] określono, że wnioskowana technologia będzie podawana pacjentowi bezpłatnie.

[REDACTED]

Podsumowanie uwzględnionego sposobu refundacji wnioskowanej technologii przedstawiono poniżej.

---

## **2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY**

Analizowany problem decyzyjny dotyczy objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny dla produktu Tysabri® w ramach części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [40] (por. rozdział 2.1.).

Proponowany sposób refundacji nie uwzględnia współpłacenia świadczeniobiorcy [30].

W ramach analizy ekonomicznej [76] nie zidentyfikowano kategorii kosztu różniącego porównywane schematy leczenia z perspektywy świadczeniobiorcy.

Mając na uwadze brak obecności współpłacenia pacjenta za analizowane leki, zgodnie z Wytycznymi dla przeprowadzania ocen technologii medycznych, opublikowanymi przez AOTMiT [1], niniejsza analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych; Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ).

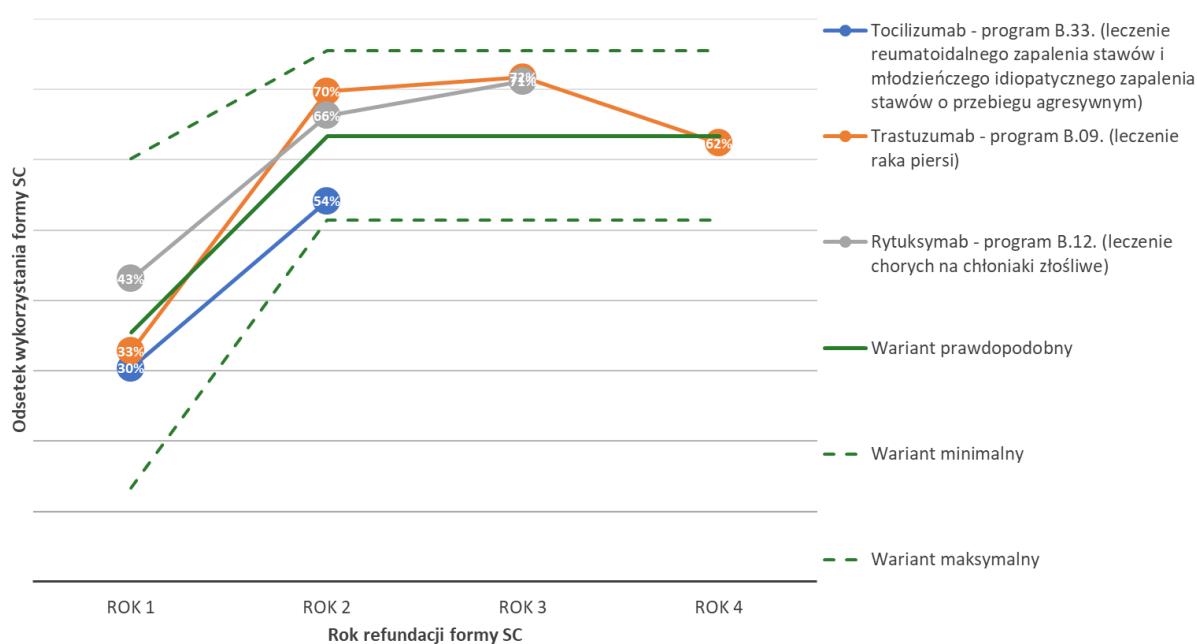
## **2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY**

W analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w czasie kilku lat następujących po podjęciu decyzji o finansowaniu ze środków publicznych nowej technologii, zazwyczaj do ustalenia się równowagi na rynku lub co najmniej w ciągu pierwszych 2 lat od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [1].

Punkt początkowy niniejszej analizy obejmuje pierwszy rok, w którym będzie możliwe stosowanie refundowanego leku Tysabri® podawanego podskórnie w ramach scenariusza nowego (przy założeniu pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia dotyczącej objęcia refundacją wnioskowanej technologii i inicjalizacji proponowanego programu lekowego).

Ustalono, że ze względu na dostępność dla pacjenta leku natalizumabu różniącego się od wnioskowanej technologii wyłącznie drogą podawania, moment równowagi analizowanego rynku po wprowadzeniu wnioskowanej technologii powinien nastąpić stosunkowo szybko.

Świadczą o tym wyniki oceny udziału postaci SC innych substancji czynnych, które posiadają prezentacje podawane dożylnie i podskórnie (por. rozdział 2.5.2.1.). Odsetek wykorzystania postaci SC w kolejnych pełnych latach refundacji tocilizumabu SC, trastuzumabu SC i rytuksymabu SC, a także uwzględnione w opracowaniu odsetki wykorzystania wnioskowanej technologii w przypadku refundacji przedstawiono poniżej.



**Rysunek 1. Odsetek wykorzystania postaci podskórnych innych substancji czynnych, które posiadają prezentacje podawane dożylnie i podskórnie.**

Na podstawie ww. aspektów przyjęto, że horyzont czasowy niniejszej analizy będzie obejmował okres pierwszych 2 lat obowiązywania pozytywnej decyzji refundacyjnej Ministra Zdrowia (tj. dwa pełne lata po roku w którym wpisano wnioskowaną technologię do Wykazu).

Zasadność przyjęcia 2-letniego okresu potwierdzają informacje w art. 11. ust. 3 pkt. 3 Ustawy o refundacji [30] świadczące, iż pozytywne rozpatrzenie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny dla produktu Tysabri® podawanego podskórnie, stosowanego w analizowanym wskazaniu, będzie obowiązywać przez 2 lata od decyzji o refundacji, podjętej przez Ministra Zdrowia.

Tym samym w ramach analizy wpływu na budżet refundacji ceny leku Tysabri® podawanego podskórnie w analizowanym wskazaniu przeprowadzono symulację wysokości nakładów finansowych z

jednorocznego budżetu płatnika publicznego w horyzoncie 2 lat. Przeprowadzono ocenę konsekwencji finansowych dla kolejnych lat obserwacji w odniesieniu do porównywanych ze sobą możliwych scenariuszy („nowy scenariusz” vs „scenariusz istniejący”) w okresie 2 pierwszych lat obowiązywania pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia, przy corocznej ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego. Pierwszy rok analizy ustalono na 2022 rok.

#### **2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY**

W ramach analizy porównano wydatki z budżetu płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii (*status quo*, „scenariusz istniejący”; brak finansowania produktu Tysabri® podawanego podskórnie ze środków publicznych) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych („nowy scenariusz”).



Wybór komparatorów tj. alternatyw dla stosowania ocenianej interwencji został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi dla przeprowadzania ocen technologii medycznych [1]. Uwzględniono technologię medyczną, która będzie przejmowana przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji, tj. aktualnie refundowanego natalizumabu podawanego dożylnie (IV). Wybór uzasadniono wytycznymi klinicznymi dla leczenia stwardnienia rozlanego i aktualną praktyką kliniczną [40].

Za poprawnością wyboru komparatora różniącego się od wnioskowanej technologii wyłącznie drogą podawania przemawiają również założenia analiz ekonomicznych dla jednego ze zidentyfikowanych analogicznych problemów decyzyjnych (tocilizumab podawany podskórnie porównano wyłącznie z tocilizumabem podawanym dożylnie [75]) oraz wyniki analizy rynku sprzedaży substancji czynnych dostępnych pod postacią preparatów podawanych podskórnie i dożylnie (por. rozdział 2.5.2.1.), tj.:

- tocilizumabu stosowanego w programie B.33. (leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym),
- trastuzumabu stosowanego w programie B.9. (leczenie raka piersi),
- rytuksymabu stosowanego w programie B.12. (leczenie chorych na chłoniaki złośliwe).

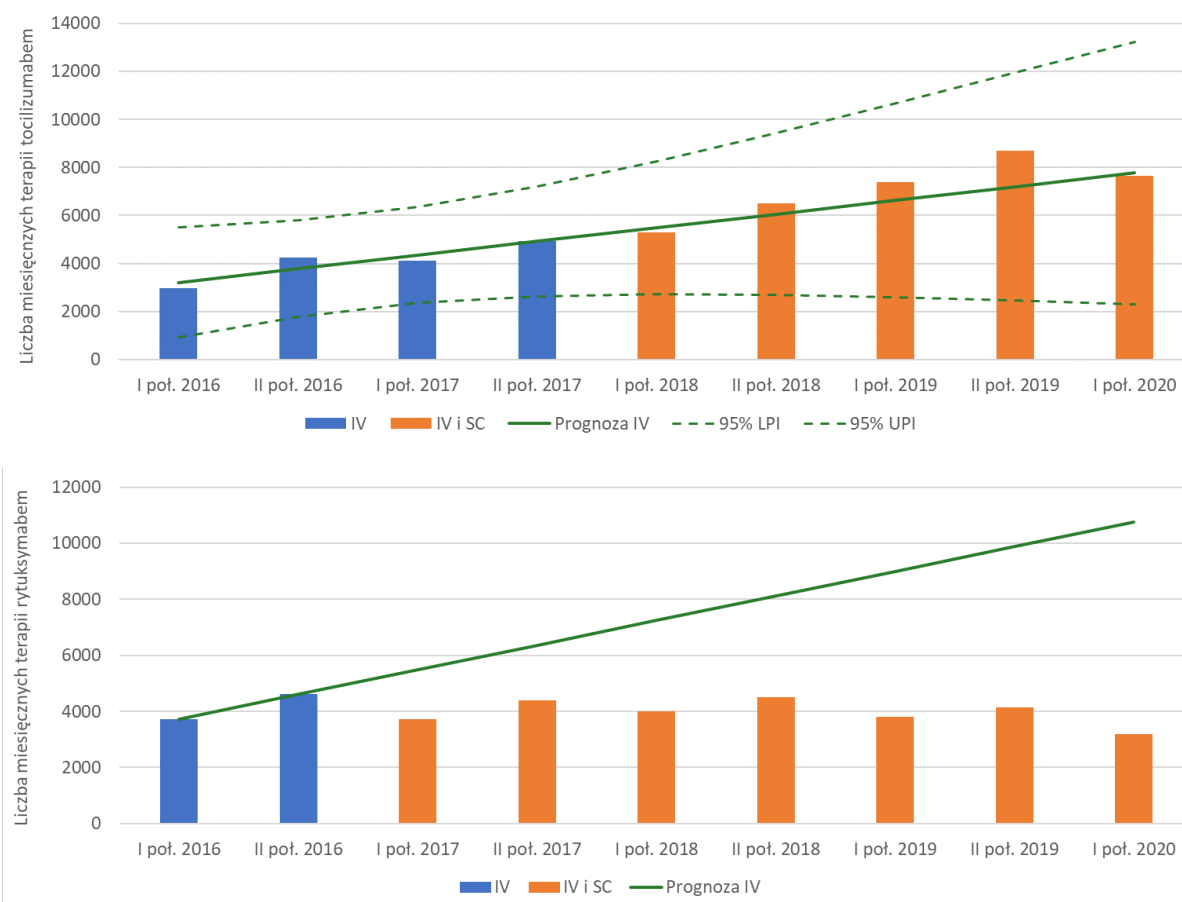
Wykazano, że objęcie refundacją postaci do podawania podskórnego ww. substancji czynnych z wysokim prawdopodobieństwem nie zwiększyło liczby refundowanych miesięcznych terapii z ich wykorzystaniem (szczegóły oceny rynku sprzedaży tych leków przedstawiono w rozdziale 2.5.2.1.).

W ramach wieloczynnikowej analizy regresji dostępnych półrocznych liczb miesięcznych terapii tocilizumabem w okresie od stycznia 2016 roku do końca czerwca 2020 roku (por. rozdział 2.5.2.1. i arkusz „BIAcalc” modelu) wykazano, że:

- pełny model regresji (wyraz wolny + zmienna czasu + zmienna dla refundacji postaci SC) wskazywał na istotny wpływ wyrazu wolnego ( $p=0,003$ ) i czasu ( $p=0,006$ ), przy braku wpływu refundacji formy SC na liczbę przeprowadzonych miesięcznych terapii tocilizumabem ( $p=0,880$ );
- model ze zmienną dla refundacji postaci SC i zmienną czasu nie był lepiej dopasowany niż model ze samą zmienną czasu (ANOVA  $p=0,880$ ).

Brak istotnego wpływu refundacji SC na liczbę przeprowadzonych miesięcznych terapii wykazano również w przypadku rytuksymabu ( $p=0,879$ ). Taka analiza nie była możliwa dla trastuzumabu ze względu na brak dostępności danych sprzed 2016 roku.

Powyższe informacje potwierdza również porównanie liczby terapii postaciami IV i SC z liczbą terapii postacią IV prognozowaną na podstawie danych z okresu sprzed refundacji formy SC (por. poniżej).



**Rysunek 2. Ocena wpływu refundacji postaci SC na liczbę przeprowadzonych miesięcznych terapii tocilizumabem (górny panel) i rytuksymabem (dolny panel) na podstawie zestawienia liczby terapii postaciami SC i IV z liczbą terapii IV prognozowaną na podstawie danych sprzed refundacji postaci SC. Brak możliwości oceny trendu wykorzystania trastuzumabu IV w programie B.9. – dostępne tylko dane z 2016 roku; przed 2016 rokiem NFZ nie raportował danych z programów z wyszczególnieniem leków – tylko jednostek organizacyjnych świadczeniodawcy (oceniono sprzedaż leków tylko od 2016 roku).**

W opracowaniu uwzględniono zalecane dawkowanie wnioskowanej technologii i opcjonalnej technologii refundowanej. Uwzględniono stosowanie 300 mg natalizumabu (1 opakowanie porównywanych leków) co 4 tygodnie w przypadku obydwu porównywanych technologii lekowych [40].

Porównywane scenariusze opierały się na następujących założeniach:

- **scenariusz istniejący** stanowił przedłużenie obecnego stanu praktyki klinicznej leczenia stwardnienia rozlanego w Polsce, w którym nie jest refundowana wnioskowana technologia (dla pacjenta z analizowanej populacji dostępny jest tylko natalizumab podawany dożylnie),
- **nowy scenariusz** przedstawiał najbardziej prawdopodobne następstwa finansowe objęcia refundacją produktu leczniczego Tysabri® podawanego podskórnie w ramach istniejącej grupy



limitowej listy B Wykazu leków refundowanych w rozważanym wskazaniu, w którym wnioskowana technologia jest refundowana (dla pacjenta z analizowanej populacji dostępny jest natalizumab podawany dożylnie oraz natalizumab podawany podskórnio).

Z uwagi na charakter analizowanego problemu decyzyjnego, w którym zmiana statusu refundacyjnego wnioskowanej technologii wpływa wyłącznie na rynek sprzedaży jednego komparatora, wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano wyłącznie w odniesieniu do tego rynku sprzedaży – przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet wyłącznie w odniesieniu do pacjentów z analizowanej populacji, w których leczeniu natalizumab jest stosowany. Pominięto tym samym pacjentów, którzy teoretycznie spełniają kryteria stosowania natalizumabu, ale nie podejmują leczenia z jego wykorzystaniem niezależnie od statusu refundacyjnego wnioskowanej technologii

Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 2. Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy.**

	Scenariusz istniejący ( <i>status quo</i> )	Nowy scenariusz
Dostępne postacie natalizumabu	natalizumab IV	natalizumab IV, natalizumab SC
Inne różnice	Brak	

W ramach niniejszej analizy wpływu na system ochrony zdrowia przedstawiono:

- liczebność populacji, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 rozporządzenia [3] (por. rozdział 2.5.),
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust. 4 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „scenariusz istniejący”, *status quo*),
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust. 5 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „nowy scenariusz”),
- oszacowanie różnicy między ww. prognozami, zgodnie z §6 ust. 6 rozporządzenia [3],

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego.



- zgodnie z §6 ust. 7 rozporządzenia [3], przedstawiono również prognozy i różnice w ich wartościach dla dwóch skrajnych scenariuszy wielkości populacji docelowej (warianty opisane jako „minimalny” i „maksymalny”).

W ramach niniejszej analizy podjęto również próbę oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje, zgodnie z §6 ust. 3 rozporządzenia [3].

## **2.5. CHARAKTERYSTYKA I LICZEBNOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI**

### **2.5.1. CHARAKTERYSTYKA ANALIZOWANEJ POPULACJI**

Zarejestrowane wskazanie do stosowania ocenianego produktu obejmuje leczenie pacjentów w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego o dużej aktywności w następujących grupach pacjentów:

- pacjenci z wysoce aktywną chorobą mimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg;
- pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką postacią stwardnienia rozlanego [40].

Zarejestrowane wskazania do stosowania natalizumabu podawanego podskórnie są takie same jak natalizumabu podawanego dożylnie, który jest aktualnie refundowany ze środków publicznych w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)”, opisanym w załączniku B.46. Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37].

Kryteria stosowania natalizumabu podawanego dożylnie oraz proponowane kryteria stosowania natalizumabu podawanego podskórnie

[REDACTED]

W opracowaniu uwzględniono założenia, parametry wyjściowe i wyniki modelu Analizy ekonomicznej [76]. Niemniej jednak ze względu na technikę analityczną (zestawienie kosztów i konsekwencji z analizą minimalizacji kosztów) w ramach analizy ekonomicznej [76] bezpośrednio nie uwzględniono charakterystyk pacjentów z analizowanej populacji. Tym samym również w analizie wpływu na budżet nie uwzględniono korelacji żadnych punktów końcowych z charakterystykami pacjentów z analizowanej populacji.

Uwzględniono populację otwartą pacjentów – obserwacji poddawano zagregowaną grupę pacjentów leczonych natalizumabem każdego roku horyzontu czasowego analizy.

Nie poddawano obserwacji każdego pacjenta osobno, gdyż brakuje wiarygodnych informacji umożliwiających przeprowadzenie tego typu analizy.

### 2.5.2. LICZEBNOŚĆ POPULACJI

Przeprowadzono wielokierunkową ocenę liczebności populacji docelowej uwzględniając dostępne informacje na temat liczebności populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Polsce leczonych w ramach programów lekowych B.29. i B.46.

Na podstawie informacji publikowanych przez NFZ (uchwały Rady NFZ w latach 2017 - 2019 [48], [55], [59]) określono liczebność całkowitą pacjentów stosujących dane leki każdego roku w latach 2017 – 2019. Liczbę pacjentów kontynuujących leczenie, rozpoczynających leczenie i kończących leczenie w każdym z programów lekowych w Polsce w latach 2018 – 2019 określono przy uwzględnieniu średnich wskaźników występowania zdarzeń z badania [52] (analiza danych z Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych przeprowadzona z uwzględnieniem 11 632 pacjentów leczonych w programach lekowych w Polsce w latach 2014 – 2017). Następnie przy uwzględnieniu założeń dotyczących liczby pacjentów pierwszorazowych (tj. rozpoczynających leczenie w programie B.29. i programie B.46. [tylko szybko rozwijająca się postać choroby]; przy ekstrapolacji uwzględniono średnią z lat 2018 – 2019) oraz średnich wskaźników występowania zdarzeń z badania [52] określono liczebność całkowitą pacjentów leczonych w programach lekowych w kolejnych latach. Wykorzystano w tym celu założenia procesu Markowa z jednorocznym interwałem. Liczbę pacjentów stosujących natalizumab określono [REDACTED]

Na uwagę zasługują ograniczenia opisanej powyżej oceny liczebności populacji w wariancie populacyjnym. Uwzględnione dane przedstawiają liczebność całkowitą populacji chorych leczonych danym lekiem w danym roku. Oznacza to, że uwzględniono pacjentów, którzy w danym roku stosowali co najmniej jedną dawkę danego leku (pacjenci, którzy mogli być już po leczeniu pod koniec roku lub

stosować inną substancję czynną). Zastosowana metoda analityczna wymaga liczby pacjentów leczonych daną substancją czynną w jednym momencie (np. 1 stycznia lub 31 grudnia danego roku), a nie są dostępne dane tego typu. Co więcej, przy ocenie sumarycznej liczby pacjentów leczonych w danym programie na podstawie sumy liczby pacjentów stosujących poszczególne substancje czynne dostępne w ramach tego programu występuje wysokie prawdopodobieństwo nawet kilkukrotnego uwzględnienia niektórych pacjentów (pacjentów zmieniających lek w danym roku).

Powyższe aspekty przekładają się na istotne zawyżenie liczebności populacji docelowej dla wnioskowanej technologii. Świadczą o tym wyniki porównania liczby pacjentów leczonych w programach na podstawie danych z uchwał Rady NFZ [48], [55], [59] (suma liczby pacjentów stosujących poszczególne leki) oraz danych NFZ raportowanych w AWA dla leku Betaferon® [73]. Porównanie to (przedstawione w kolejnym rozdziale) wskazuje, że liczba pacjentów w programach określona na podstawie danych z uchwał Rady NFZ jest wyższa od danych NFZ o od 8,1% do 16,1%. Niemniej jednak danych z AWA dla leku Betaferon® [73] nie wykorzystano w analizie, ponieważ nie przedstawiają informacji na temat wykorzystania poszczególnych leków, w tym przede wszystkim natalizumabu IV. Dodatkowo, obliczenia w wariacie populacyjnym wymagają przyjęcia założeń dotyczących wysokości wskaźników występowania poszczególnych zdarzeń klinicznych (np. dyskontynuacja leczenia, rozpoczęcie leczenia innym lekiem) oraz dotyczących wysokości liczby pacjentów pierwszy raz leczonych w programach lekowych w Polsce. Przyjęcie stałego, niezależnego od leku i czasu trwania leczenia ryzyka tych zdarzeń w roku nie jest właściwe, o czym informują również sami autorzy badania [52], którzy zaobserwowali, że ryzyko niektórych zdarzeń zależy od stosowanego leczenia. Wariant populacyjny nie uwzględnia również potencjalnego wpływu pandemii koronawirusa na liczbę pacjentów korzystających ze świadczeń medycznych (uwzględniono dane do końca 2019 roku).

[REDACTED]

[REDACTED]

Mając na uwadze wysoką niepewność związaną z obliczeniami opartymi na liczbie pacjentów kwalifikujących się do leczenia natalizumabem IV określoną w ramach opisanego wyżej wariantu populacyjnego, w analizie uwzględniono również dwa warianty rynkowe oparte na ekstrapolowanej liczbie sprzedanych opakowań preparatu natalizumabu podawanego dożylnie.

W ramach jednego wariantu rynkowego uwzględniono ekstrapolację danych sprzedażowych natalizumabu przedstawionych w uchwałach Rady NFZ (za II i IV kwartał danego roku) [48], [53]-[62].

Tym samym przeprowadzono 3 warianty oceny liczebności populacji pacjentów stosujących natalizumab podawany dożylnie:

- wariant populacyjny przeprowadzony przy uwzględnieniu liczebności populacji publikowanych w uchwałach Rady NFZ [48], [55], [59] oraz danych z badania [52];
- wariant rynkowy oparty na danych sprzedażowych natalizumabu IV publikowanych przez NFZ dla półrocznych okresów [48], [53]-[62];

Na podstawie danych uzyskanych w ramach ww. wariantów określono wydatki z budżetu płatnika publicznego przy uwzględnieniu danych wejściowych, założeń i wyników modelu Analizy ekonomicznej [76].

#### **2.5.2.1. LICZEBNOŚĆ POPULACJI, O KTÓREJ MOWA W § 6 UST. 1 PKT. 1 i UST. 1 PKT. 2 ROZPORZĄDZENIA [3]**

Szacuje się, że w Polsce żyje około 45 tysięcy chorych na stwardnienie rozsiane. W latach 2010 – 2016 liczba pacjentów ze stwardnieniem rozsianym korzystających ze świadczeń medycznych udzielanych przez NFZ była stosunkowo stała i oscylowała między 43 a 44 tysiące [36]; w latach 2017 – 2019 wartość ta mieściła się w zakresie od 39,8 tys. do 45,9 tys. chorych (rysunek poniżej).



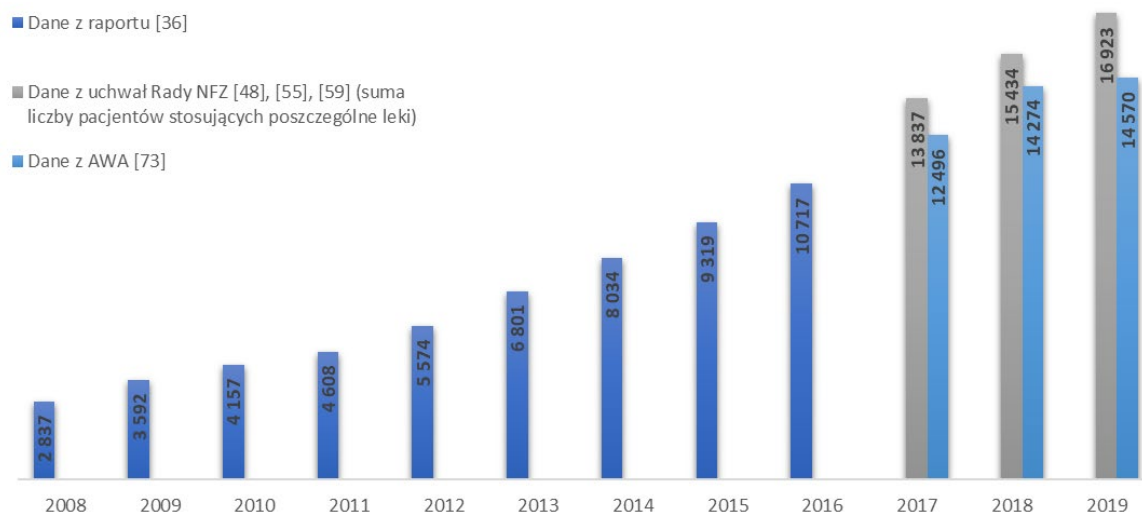
**Rysunek 3. Liczba chorych na stwardnienie rozlane w Polsce na podstawie analizy chorób wykazywanych przy realizacji świadczeń medycznych rozliczanych z NFZ.**

Między 30% a 40% chorych korzystało ze świadczeń szpitalnych w latach 2010 – 2016, z czego od 32% w 2010 do około 63% w 2016 roku stanowili pacjenci leczeni w ramach programów lekowych [36]:

- „Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)” opisanego w załączniku B.29. [37] (zwany dalej program B.29.)
- „Leczenie stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)” opisanego w załączniku B.46. [37] (zwany dalej program B.46.).

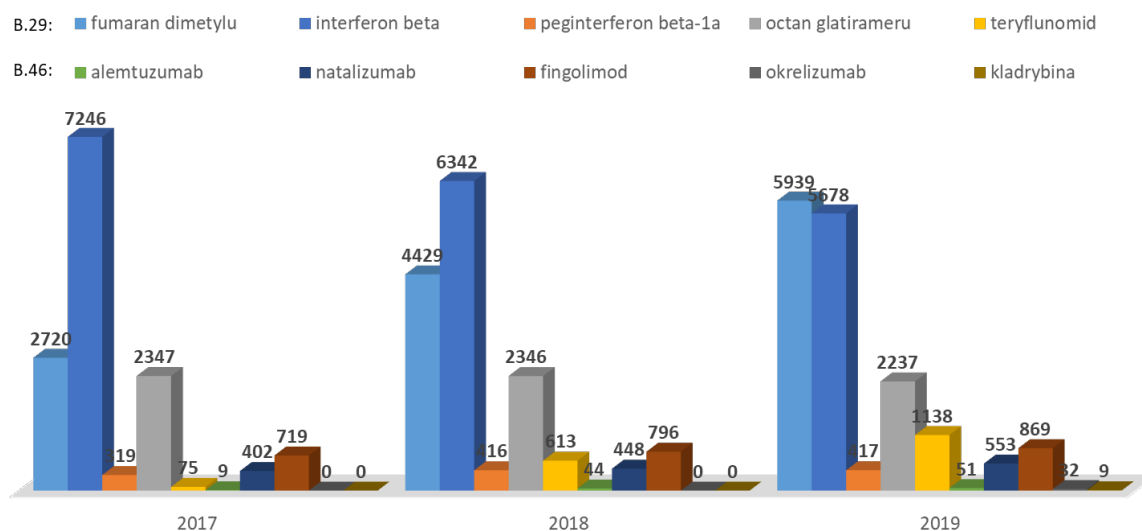
Liczebność całkowita\* populacji pacjentów leczona w programach lekowych B.29 i B.46 w latach 2008 – 2019 (dane z raportu SM [36], danych z uchwał Rady NFZ [48], [55], [59] i danych AWA dla leku Betaferon® [73]) została przedstawiona poniżej.

\* Pacjenci otrzymujący przynajmniej jedną dawkę leku lub jedną wizytę związaną z monitorowaniem leku (w przypadku leków podawanych w cyklach z okresami bez farmakoterapii), niezależnie od długości okresu obecności pacjenta w programie.



**Rysunek 4. Liczebność całkowita populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych w ramach programów lekowych w Polsce.**

Wzrost wykorzystania leków w ww. programach w latach 2012 – 2019 wynikał przede wszystkim ze zmiany zakresu realizacji tych programów (objęcie refundacją nowych leków, rozszerzenia kryteriów włączenia oraz zniesienia ograniczeń czasowych stosowania większości leków w tych programach). Lekami najczęściej stosowanymi w programach były: fumaran dimetylu, interferony beta oraz octan glatirameru (rysunek poniżej).



**Rysunek 5. Liczba pacjentów ze stwardnieniem rozsianym stosujących poszczególne leki w programach lekowych w Polsce [48], [55], [59].**

Wychodząc od sumarycznej liczby pacjentów leczonych w programach B.29. i B.46. w latach 2017 – 2019 [48], [55], [59] możliwe jest określenie liczby pacjentów kontynuujących leczenie oraz

zmieniające to leczenie w tym okresie. W tym celu wykorzystano dane z Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych [52].

Analiza danych z Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych przeprowadzona z uwzględnieniem 11 632 pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, leczonych w programie w latach 2014 – 2017 [52] wykazała, że:

- u 2%-4% pacjentów rocznie od rozpoczęcia terapii w programie wykazywane są 1-2 nowe zmiany T2 lub 1 nowa zmiana G+ łącznie z 1 rzutem z lub bez pogorszenia EDSS o  $\geq 1$  pkt;
- <1% rocznie od rozpoczęcia terapii w programie wykazywanych jest 2-3 nowych zmian T2 lub 1-2 nowe zmiany G+ łącznie z 2 rzutami z pogorszeniem EDSS o  $\geq 1$  pkt.

W okresie obserwacji badania zaobserwowano 368 progresji wymagających zastosowania leków z II linii leczenia, z czego najczęściej po zastosowaniu interferonu beta (61% zmian linii leczenia) oraz octanu glatirameru (33,7%). Ustalono, że 10% pacjentów stosujących leki I linii oraz 8% pacjentów stosujących leki II linii zaprzestaje leczenia w okresie badania [52].

Analiza danych przedstawionych w publikacji [52] (szczegóły w arkuszu „BIAcalc” modelu dołączonego do opracowania) świadczy, że współczynnik występowania aktywności choroby w trakcie stosowania leków z programu B.29. mieści się w zakresie od 3,7% do 5,1% rocznie. [REDACTED]

Roczne ryzyko dyskontynuacji leczenia lekami z programu B.29. wynosiło średnio około 9,8%; z czego 44,9% dyskontynuacji dotyczyło braku skuteczności leków, a około 20% – nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Na podstawie ww. danych określono liczbę pacjentów kontynuujących leczenie w danym programie, zmieniających leczenie w obrębie danego programu, zmieniających leczenie między programami oraz trwale zaprzestających stosowania leków z analizowanych programów w latach 2018 – 2019 (dane z roku 2017 wykorzystano jako bazowe). Dane te przedstawiono poniżej.



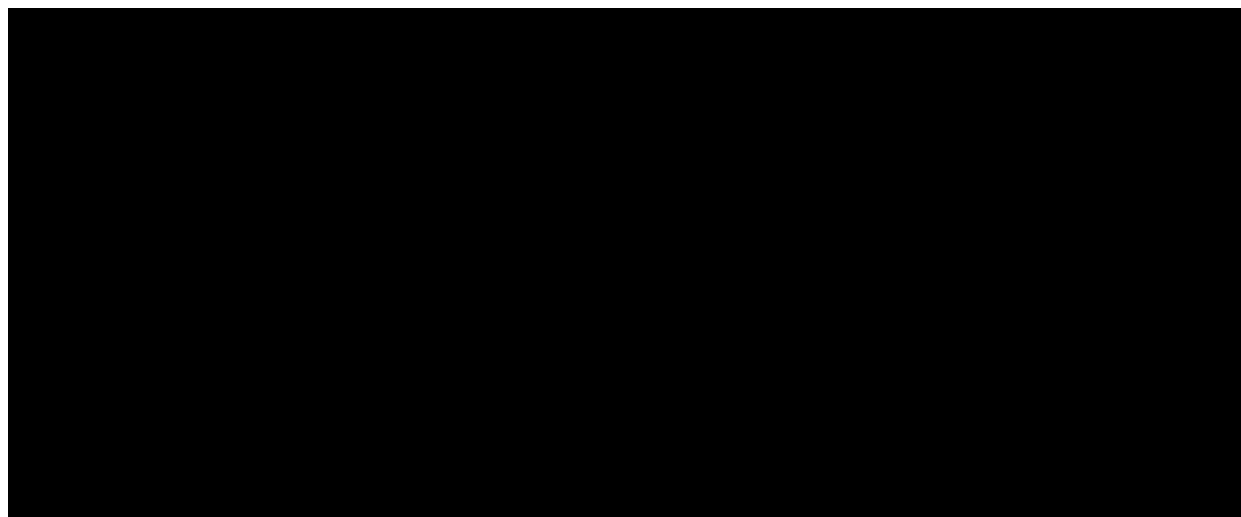
[Redacted]

[Redacted]

Następnie przyjęto liczbę pacjentów pierwszorazowych w programie B.29. i programie B.46. w kolejnych latach (na podstawie średniej liczby tych pacjentów w latach 2018 – 2019) i przeprowadzono analogiczne obliczenia w horyzoncie czasowym analizy BIA.

[Redacted]

[Redacted]



Zestawienie parametrów wykorzystanych w wariantcie populacyjnym przedstawiono poniżej.

**Tabela 4. Parametry wariantu populacyjnego.**

		Wariant prawdopodobny *	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło
<b>b) liczba pacjentów w programach B.29. i B.46. w latach 2017 - 2019</b>		por. arkusz 'BIAcalc'	-	-	dane NFZ
<b>c) roczny wskaźnik występowania niepowodzenia leczenia (wszystkie zdarzenia; leki I linii)</b>		4,4%	3,7%	5,1%	[52]
<b>d) % poszczególnych typów niepowodzeń leczenia niezwiązanego z przejściem do B.46.</b>	<b>zdarzenie A**</b>	50,7%	45,2%	56,3%	[52]
	<b>zdarzenie B***</b>	49,3%	54,8%	43,8%	
<b>e) % niepowodzeń leczenia związanych z przejściem do II linii (B.46.)</b>		9,9%	8,6%	11,1%	[52]
<b>f) struktura niepowodzenia leczenia: % dotyczących skuteczności leczenia</b>	<b>B.29.</b>	44,9%	-	-	[52]
	<b>B.46.</b>	27,1%	-	-	[52]
<b>g) struktura niepowodzenia leczenia: % dotyczących zdarzeń niepożądanych</b>	<b>B.29.</b>	20,3%	-	-	[52]
	<b>B.46.</b>	27,1%	-	-	[52]
<b>h) Korekta wskaźnika zaprzestania leczenia: B.46. vs B.29.</b>		80,0%	-	-	[52]

\* średnia z danych dostępnych w [52] lub dla lat 2018 – 2019.

\*\* 1 nowa zmiana GD+ lub T2 oraz 1 rzut

\*\*\* 2 nowe zmiany T2 lub 1 nowa zmiana GD+ oraz 1 rzut ze zmianą EDSS o co najmniej 1 pkt.

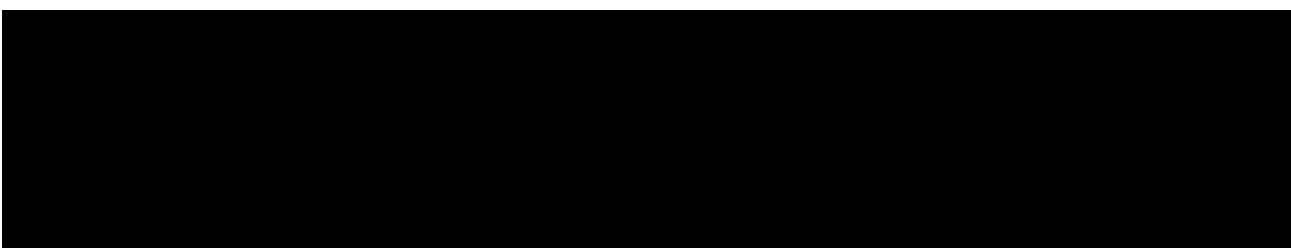
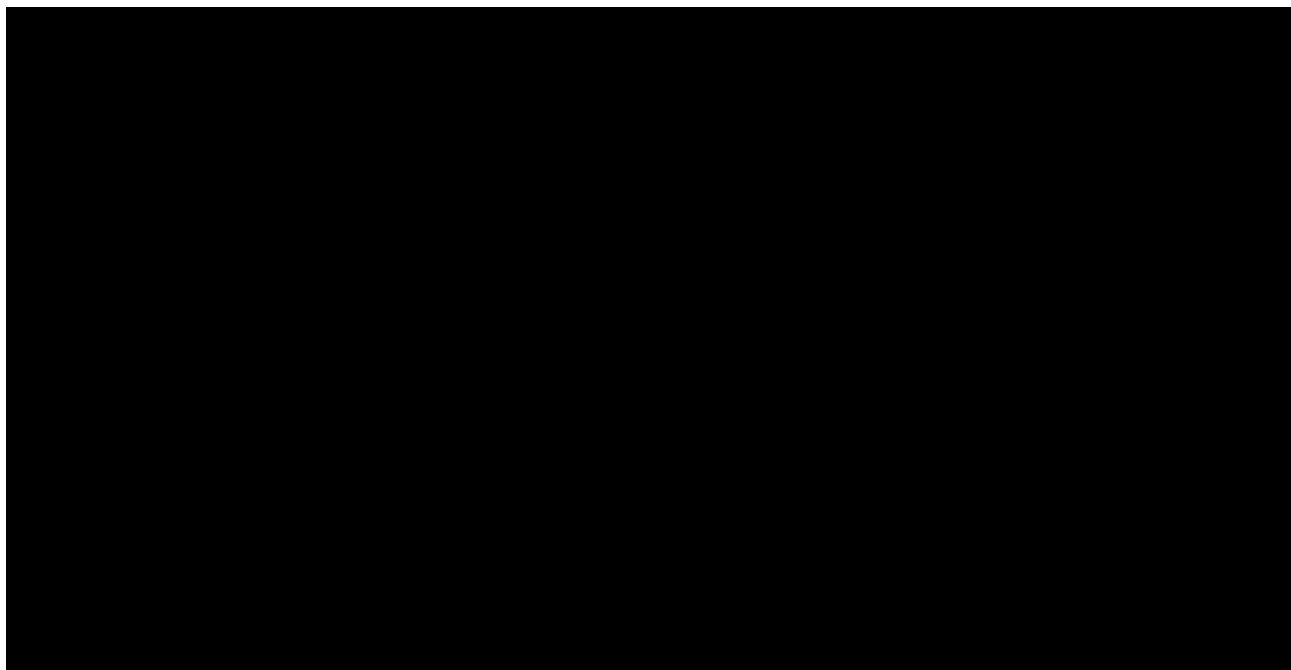
---

Określona na podstawie ww. parametrów liczebność populacji pacjentów leczonych [REDACTED]

W praktyce klinicznej tylko część pacjentów z ww. populacji stosuje natalizumab podawany dożylnie; u pozostałych mogą być stosowane inne leki z programu B.46. (przede wszystkim fingolimod).

Odsetek wykorzystania natalizumabu IV w programie B.46. określono na podstawie dostępnych danych z lat 2017 – 2019 [48], [55], [59].

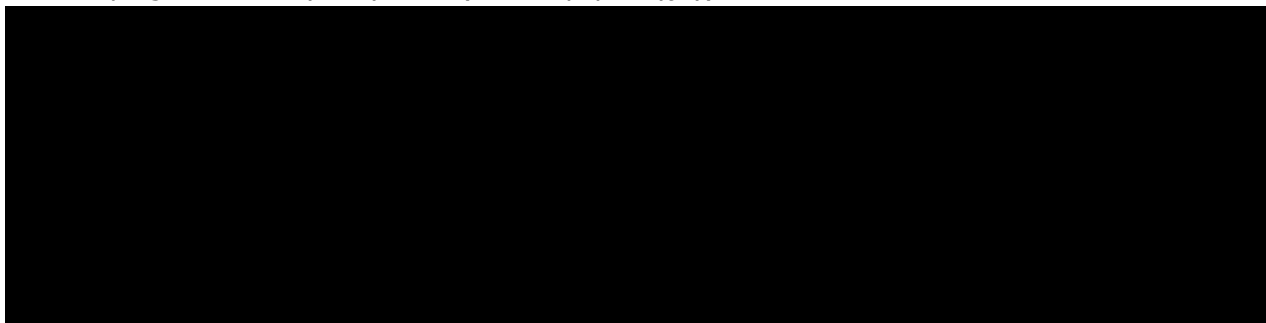
W latach 2017 – 2019 odsetek wykorzystania natalizumabu IV w programie B.46. był stosunkowo stały i mieścił się w zakresie od 34,8% do 36,5% (pominięto dane z 2016 roku ze względu na inne kryteria zastosowania natalizumabu). Niemniej jednak z uwagi na obserwowalny trend wzrostu wykorzystania natalizumabu IV w kolejnych latach, ekstrapolowano dostępne dane na horyzont czasowy analizy (rysunek poniżej).



Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego.



Określona na podstawie ww. danych liczebność całkowita populacji pacjentów stosujących natalizumab IV w programie lekowym wyniosła (wariant populacyjny):



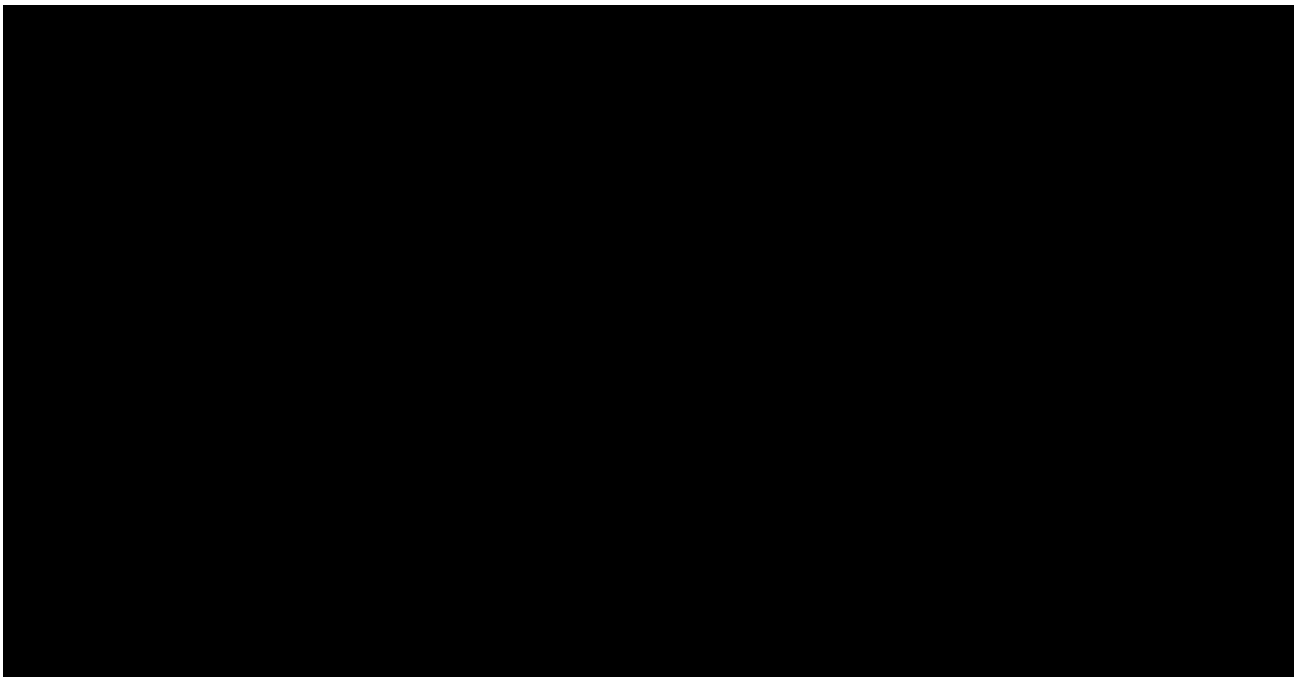
W celu oceny liczby wykorzystanych opakowań leków na podstawie liczebności całkowitej populacji pacjentów stosujących natalizumab IV wykorzystano dostępne dane dotyczące liczby zrefundowanych mg natalizumabu IV w latach 2017 – 2019 (w jednym opakowaniu znajduje się 300 mg natalizumabu) oraz liczbę całkowitą populacji pacjentów stosujących ten lek [48], [55], [59]. Dane przedstawiono poniżej.

**Tabela 5. Ocena średniego zużycia natalizumabu IV w programie B.46. [48], [55], [59].**

	2017	2018	2019
<b>Liczba pacjentów stosujących natalizumab IV</b>	402	448	553
<b>Liczba cykli leczenia (300 mg natalizumabu IV)</b>	3 969	4 597	5 612
<b>Liczba opakowań/cykli na pacjenta</b>	9,9	10,3	10,1

W wariantcie prawdopodobnym analizy wykorzystano dane z 2019 roku (10,1 opakowań leku na 1 pacjenta; najnowsze dane stanowiące wartość centralną danych z lat 2017 – 2019); w wariantach skrajnych – dane z lat 2017 – 2018. Iloczyn liczby pacjentów stosujących natalizumab IV oraz średniego zużycia tego leku u pacjenta pozwolił określić wielkość rynku sprzedaży natalizumabu IV w horyzoncie analizy wpływu na budżet.

W wariantcie rynkowym opartym na danych sprzedażowych natalizumabu IV publikowanych przez NFZ dla półrocznych okresów [48], [53]-[62] przeprowadzono regresje prostoliniową w celu określenia oczekiwanej liczby opakowań natalizumabu IV (cykli leczenia) zrefundowanych w horyzoncie analizy wpływu na budżet (rysunek poniżej).



Średnią wartość prognozy uwzględniono w wariancie prawdopodobnym; w wariantach skrajnych – dolne lub górne granice przedziałów predykcji.



Zestawienie wyników wszystkich wariantów oceny liczby zrefundowanych opakowań natalizumabu podawanego dożylnie przedstawiono poniżej.

Z uwagi na ograniczenia opisane w rozdziale 2.5.2., średnie wyniki wariantu populacyjnego wskazują na najwyższe wykorzystanie natalizumabu podawanego dożylnie z najszerszym zakresem zmienności. Wyniki obydwu wariantów rynkowych są zbliżone, przy czym [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] Niemniej jednak w ramach analizy podstawowej uwzględniono wariant rynkowy oparty na danych z uchwał Rady NFZ. Pozostałe warianty testowano w analizie wrażliwości.

W ramach wariantów rynkowych liczebność całkowitą populacji pacjentów stosujących natalizumab określono na podstawie liczby zrefundowanych opakowań natalizumabu oraz opisanego wcześniej parametru określającego średnie zużycie natalizumabu podawanego dożylnie u jednego pacjenta (10,1 opakowań leku na 1 pacjenta; od 9,9 do 10,3 opakowań).

Mając na uwadze fakt, że natalizumab IV jest dostępny dla pacjenta z analizowanej populacji, w analizie założono, że przy braku refundacji wnioskowanej technologii lekowej (natalizumab SC) nie będzie ona powszechnie wykorzystywana (pacjent musiałby ponieść pełny koszt jej zakupu). Tym samym ustalono, że **liczebność populacji, o której mowa w art. 6 ust. 1 pkt. 1 lit. c [3]** wynosi 0 pacjentów.

Wykorzystanie natalizumabu SC w przypadku jego refundacji określono na podstawie analizy rynku sprzedaży innych substancji czynnych dostępnych pod postaciami do podawania podskórnego i podawania dożylnego w obrębie takiego samego zakresu wskazań. Mając na uwadze specyfikę realizacji programów lekowych uwzględniono tylko leki dostępne w programach lekowych.

Aktualnie w programach lekowych refundowane są 163 substancje czynne, z których 94 mają co najmniej 2 prezentacje w Wykazie [37]. Substancji czynnych z prezentacjami o różnej drodze podawania (roztwór do infuzji vs roztwór do wstrzykiwań) jest kilka:

- *trastuzumabum* (Herceptin SC vs Herceptin, Herzuma, Kanjinti, Ogivri, Ontruzant, Trazimera): dostępne formy IV i SC oraz leki biopodobne formy IV (mogą zaburzyć ocenę przekwalifikowania się na SC); forma SC tylko w 1 programie z grona programów dla formy IV;
- *tocilizumabum* (RoActemra): IV i SC w tym samym programie lekowym;
- *ustekinumabum*: dostępne formy IV i SC, ale tutaj różne wskazania dla obydwu form (lek odrzucono z dalszej analizy);
- *aflibercept*: dostępna forma IV i roztwór do wstrzykiwań (do oka), ale tutaj różne wskazania dla obydwu form (lek odrzucono z dalszej analizy).

Dodatkowo zidentyfikowano lek rytuksymabu podawany podskórnym, który do niedawna był refundowany w programie leczenia chorych na chłoniaki złośliwe.

W analizie uwzględniono dane dla:

- trastuzumabu w programie B.09. (leczenie raka piersi);
- tocilizumabu w programie B.33. (leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym);
- rytuksymabu w programie B.12. (leczenie chorych na chłoniaki złośliwe; forma SC do niedawna refundowana).

Na podstawie danych publikowanych przez NFZ dla półrocznych okresów [48], [53]-[62] określono wykorzystanie leków SC i IV w poszczególnych programach lekowych. Niemniej jednak postacie SC trastuzumabu i rytuksymabu nie miały wyodrębnionego produktu rozliczeniowego w systemie NFZ w latach 2017 – 2016 (dane z uchwał Rady NFZ przedstawiały łączne wykorzystanie postaci SC i IV w tym okresie). W celu korekty danych z lat 2016 – 2017 wykorzystanie leków SC w latach 2016 – 2017 określono na podstawie informacji z komunikatów DGL NFZ z tego okresu (postacie SC trastuzumabu i rytuksymabu refundowane były wyłącznie w jednym programie lekowym, więc uwzględnienie danych z komunikatów DGL NFZ w tym zakresie nie obniża wiarygodności przeprowadzanych obliczeń).

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego.



Dysponując informacjami na temat liczby mg poszczególnych substancji czynnych wykorzystanych w poszczególnych programach lekowych, w następnej kolejności określono liczbę miesięcznych terapii z wykorzystaniem poszczególnych substancji czynnych i ich postaci.

Przy ocenie liczby miesięcznych terapii uwzględniono dane przedstawione poniżej.

**Tabela 6. Uwzględnione średnie wykorzystanie referencyjnych leków.**

Produkt rozliczeniowy	Przyjęta liczba mg na miesiąc leczenia	Dawkowanie
<b>TOCILIZUMABUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG</b>	608,75	8 mg/kg do 800 mg co 28 dni (70 kg m.c)
<b>TOCILIZUMABUM - SC - PODSKÓRNICIE - 1 MG</b>	704,41	1 amp.-strz. (162 mg), podawane podskórnie raz w tygodniu.
<b>TRASTUZUMABUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG</b>	521,79	6 mg/kg masy ciała co 3 tyg. (60 kg m.c.)
<b>TRASTUZUMABUM - SC - PODSKÓRNICIE - 1 MG</b>	869,64	600 mg co 3 tyg.
<b>RITUXIMABUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG</b>	774,53	375 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała na cykl chemioterapii (28 dni; 1,9 m <sup>2</sup> pow. c.)
<b>RITUXIMABUM - SC - PODSKÓRNICIE - 1 MG</b>	1 521,88	1 400 mg/cykl po indukcji IV

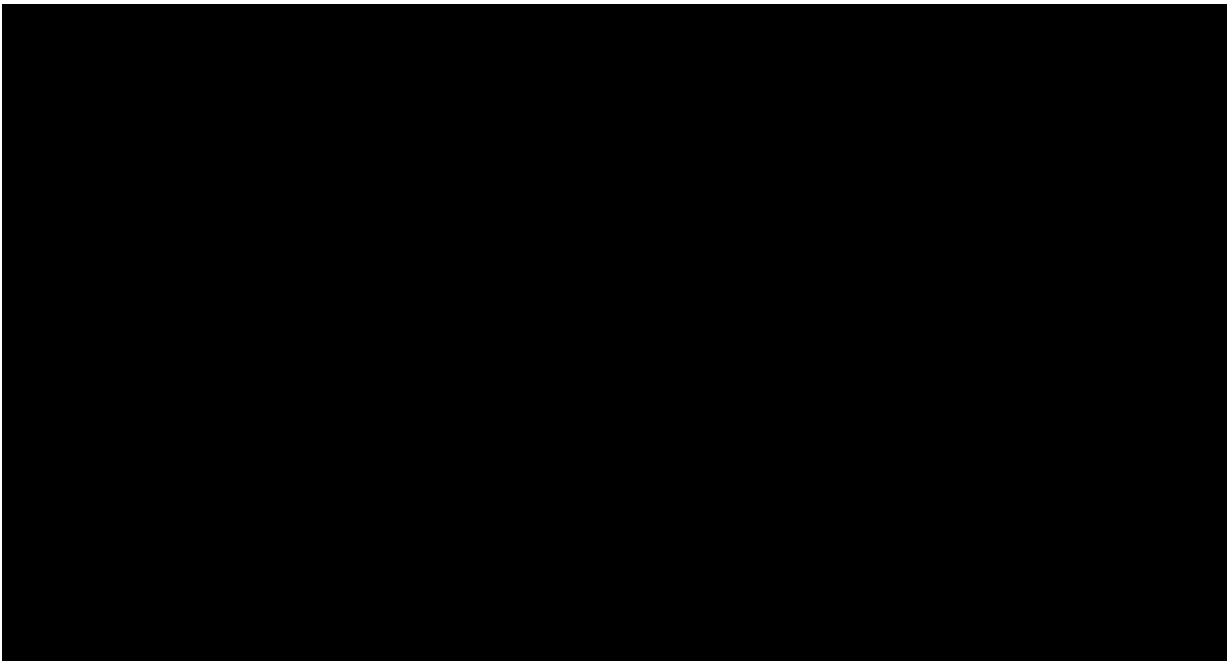
W obliczeniach przyjęto masę ciała pacjenta leczonego w programie B.33. na poziomie 70 kg; masę ciała pacjenta leczonego w programie B.09. na poziomie 60 kg; powierzchnię ciała pacjenta leczonego w programie B.12. na poziomie 1,9 m<sup>2</sup>. Wartości te przetestowano w szerokim zakresie w analizie wrażliwości, wykazując brak istotnego wpływu na wyniki (por. rozdział 3.3).

W następnej kolejności określono odsetek wykorzystania postaci SC każdego półrocza w okresie od początku 2016 roku do końca czerwca 2019 roku.

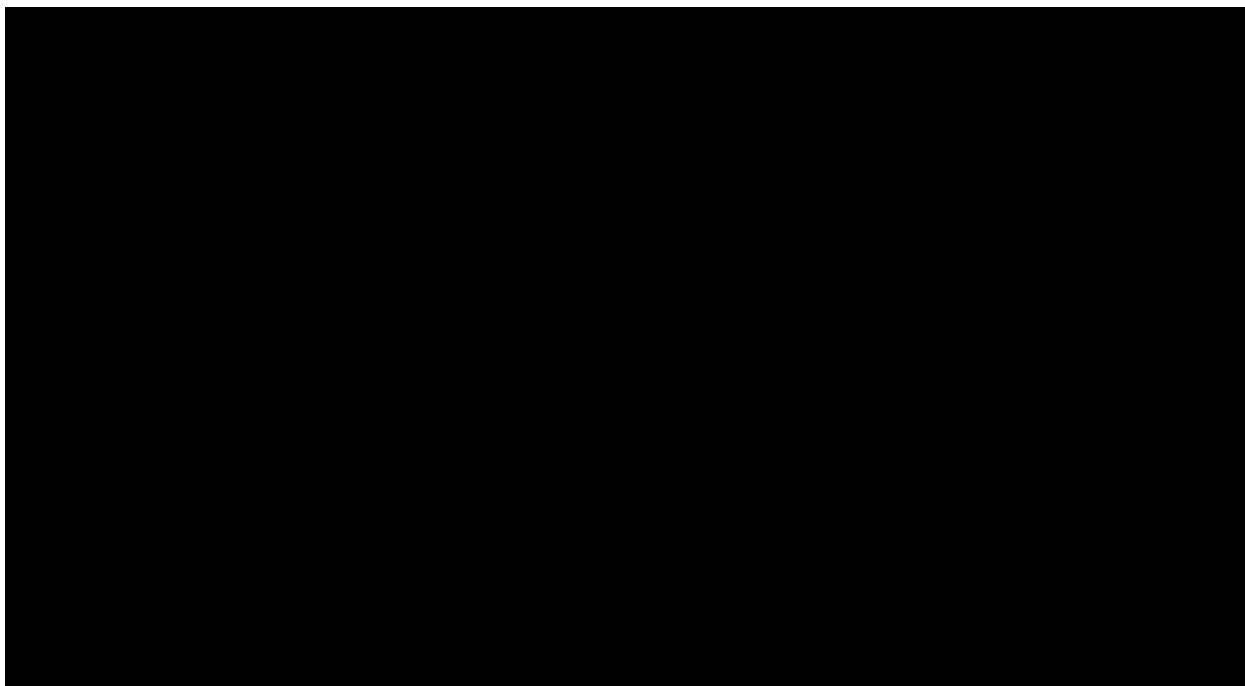
W obliczeniach pominięto dane sprzed 2016 roku, ponieważ nie przedstawiały zużycia poszczególnych substancji czynnych w programach lekowych (do końca 2015 roku NFZ raportował informacje na temat liczby pacjentów leczonych w programach lekowych z podziałem na jednostki organizacyjne świadczeniodawcy).

Wyniki obliczeń przedstawiono poniżej.



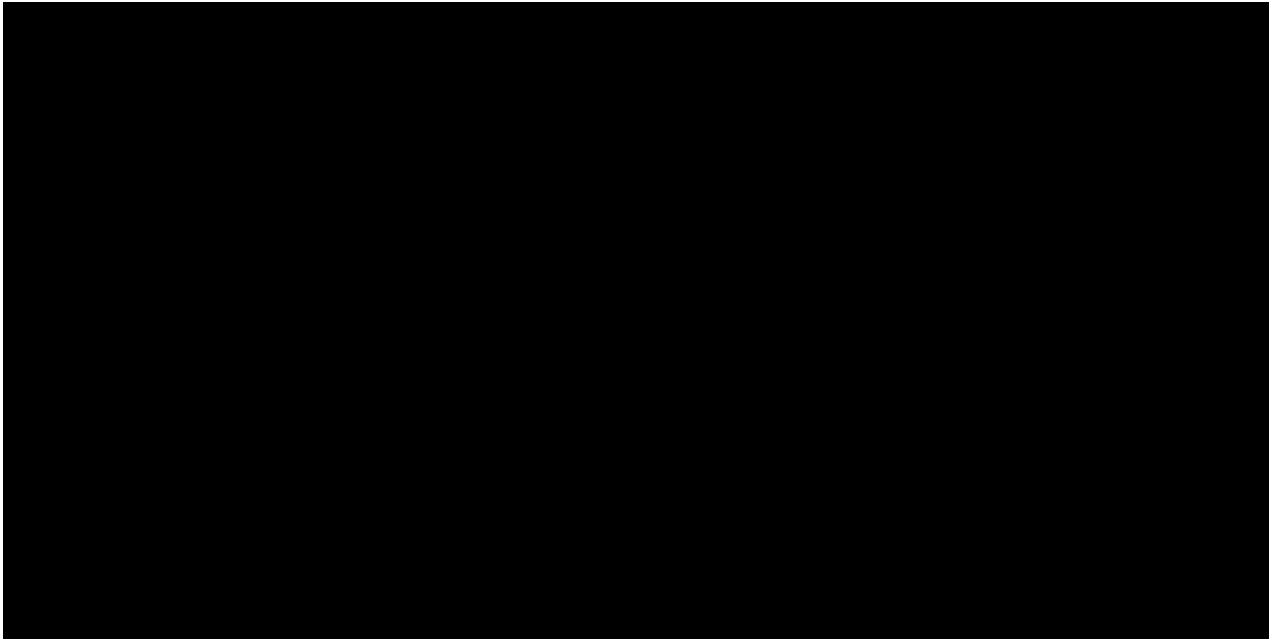


Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego.

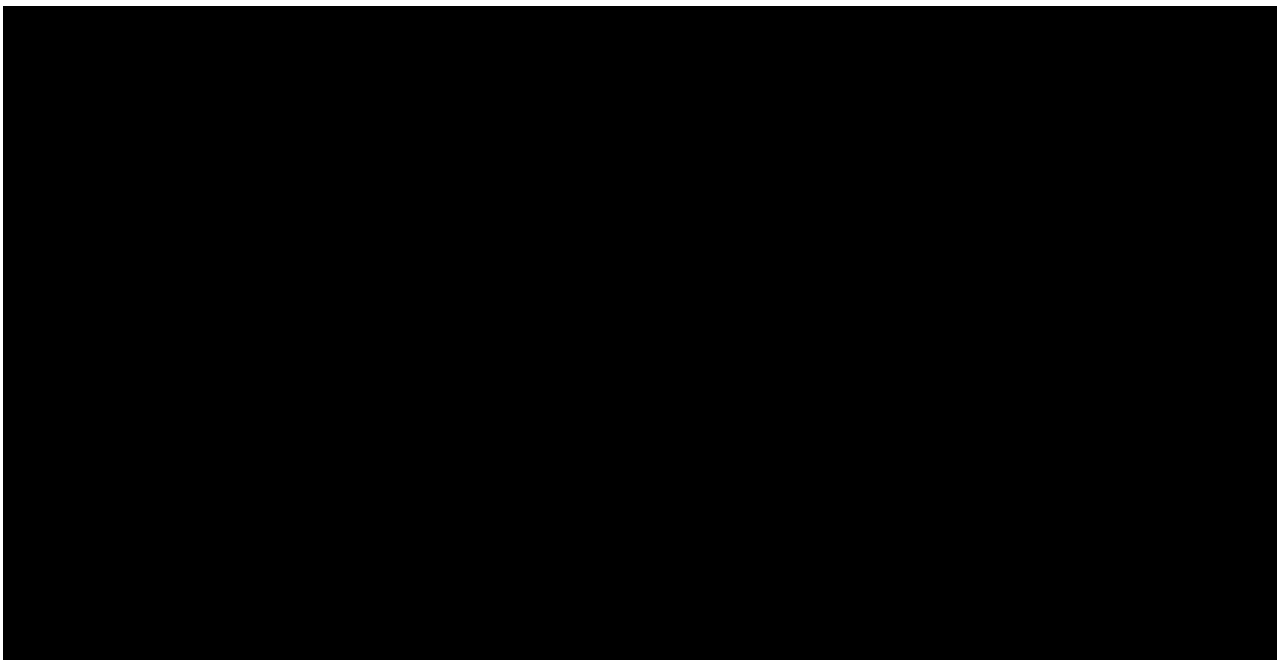


Zarówno trastuzumab SC jak i rytuksymab SC były refundowane od 1 lipca 2016 roku, przy czym nie odnaleziono informacji wskazujących na sprzedaż rytuksymabu SC w II połowie 2016 roku, co mogło wynikać z błędów raportowania do NFZ lub przez NFZ, lub faktycznego braku sprzedaży tej postaci rytuksymabu.

Zestawienie udziałów form SC wszystkich analizowanych leków referencyjnych w poszczególnych półroczach okresu refundacji przedstawiono poniżej.



W obliczeniach jako pierwsze półrocze refundacji przyjęto półrocze, w którym dany lek w formie do podawania podskórnego był wykorzystywany wg NFZ i był refundowany przez pełne 6 miesięcy.



Roczne dane (średnia z dwóch półroczy) dotyczące wykorzystania postaci SC przedstawiono w tabeli poniżej.

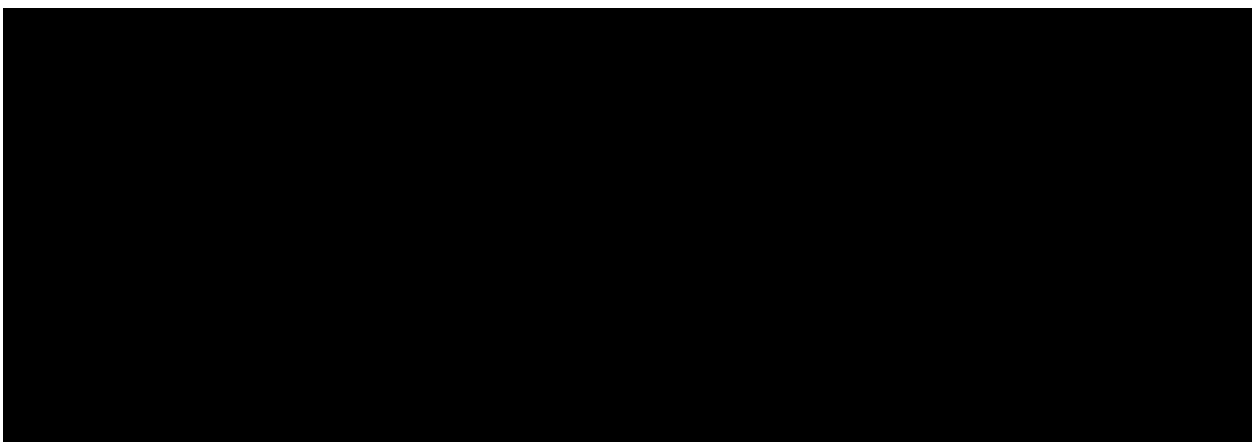
Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego.



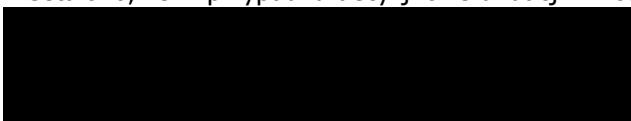
[REDACTED]

[REDACTED]

Określoną na podstawie ww. danych liczebność populacji pacjentów **o której mowa w art. 6 ust. 1 pkt. 2 [3]** przedstawiono poniżej (dane dla wariantu rynkowego opartego na danych NFZ).



Ustalono, że w przypadku decyzji o refundacji wnioskowaną technologię stosować będzie:



### 2.5.2.2. PODSUMOWANIE INFORMACJI NA TEMAT LICZEBNOŚCI POPULACJI

Podsumowanie informacji na temat liczebności populacji docelowej, uwzględnionej w ramach analizy podstawowej przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Podsumowanie liczebności populacji uwzględnionej w ramach analizy podstawowej; wartości zaokrąglone do liczb całkowitych. W nawiasie podano liczebności określone w ramach skrajnych wariantów analizy podstawowej.**

Populacja wg [3]	Rok 1.	Rok 2.
art. 6 ust. 1 pkt. 1 lit. a i b (wariant populacyjny)		
art. 6 ust. 1 pkt. lit. c (scenariusz istniejący)		
art. 6 ust. 1 pkt 2 (wariant rynkowy; nowy scenariusz)		

### 2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE

Nie przeprowadzono szczegółowej analizy wpływu na skutki zdrowotne w ujęciu populacyjnym.

### 2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie stosowania porównywanych opcji leczenia rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego.



Zasoby uwzględnione w analizie związane są przede wszystkim z kosztami z perspektywy płatnika publicznego. Zidentyfikowano koszty bezpośrednie medyczne, różniące porównywane schematy leczenia:

- koszt zakupu porównywanych leków,
- koszt świadczeń szpitalnych towarzyszących wydaniu, przepisaniu i/lub podaniu wyżej wymienionych produktów leczniczych; obecnie świadczenia te finansowane są przez płatnika publicznego w ramach świadczeń gwarantowanych (Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe) [70]).

Uwzględniono wszystkie kategorie kosztu i takie same założenia na etapie Analizy ekonomicznej [76].


Dane kosztowe zebrano w grudniu 2020 roku.

Informacje na temat sugerowanego sposobu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych przedstawiono w rozdziale 2.1. niniejszego opracowania.

W opracowaniu uwzględniono koszt wnioskowanej technologii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.) [30] oraz koszt refundowanych leków zgodny z obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wchodzącym w życie z dniem 1 maja 2021 roku [37].

Oficjalne ceny porównywanych leków (na podstawie sugerowanej ceny zbytu netto dla wnioskowanej technologii oraz cenę z Wykazu [37] dla komparatora)

W opracowaniu uwzględniono sugerowaną cenę wnioskowanej technologii (tabela poniżej).

**Tabela 10. Kalkulacja cen i limitu produktu Tysabri®. Wartości zaokrąglone, w PLN. Nowa grupa limitowa.**

Preparat natalizumabu podawany podskórnie dostępny jest w formie gotowej do podania pacjentom (wymaga jedynie wcześniejszego wyjęcia z lodówki w celu ogrzania do temperatury pokojowej), natomiast natalizumab podawany dożylnie wymaga rozcieńczenia przed podaniem przez personel medyczny, przygotowania całej aparatury do infuzji oraz podawania dożylnego przez około godzinę.

Koszt wydania, przepisania i/lub podania analizowanych leków określono na podstawie założeń analiz ekonomicznych dotyczących leków stosowanych u chorych na stwardnienie rozsiane, które były uprzednio sprawdzane i zaakceptowane przez analityków AOTMiT.

Przeprowadzono przeszukanie portalu <https://bipold.aotm.gov.pl/> w celu identyfikacji analiz ekonomicznych dla leków stosowanych u chorych na stwardnienie rozsiane. Kryteria włączenia obejmowały: wskazanie do stosowania (stwardnienie rozsiane) oraz uwzględnione leki (co najmniej jeden z leków stosowanych w programach B.29. lub B.46.; w analizie uwzględniono leki różniące się drogą podawania, np. IV vs SC lub IV vs doustne).

Zidentyfikowano 6 analiz ekonomicznych [64], [65], [66], [67], [68], [69].

Wszystkie ww. analizy ekonomiczne zakładały koszt podawania leków podawanych drogą doustną lub podskórą na poziomie kosztu świadczenia 5.08.07.0000004 „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (108,16 PLN [70]).

Tym samym w ramach niniejszego opracowania koszt podawania natalizumabu podskórnie określono na poziomie 108,16 PLN na cykl leczenia (28 dni).

W przypadku kosztu podawania natalizumabu IV:

- większość analiz (tj. [65], [66], [67], [69]) uwzględniała koszt podawania leków dożylnych na poziomie kosztu świadczenia 5.08.07.0000001 „hospitalizacja związana z wykonaniem programu” (486,72 PLN [70]);
- jedna analiza [64] zakładała koszt podawania natalizumabu IV na poziomie kosztu świadczenia 5.08.07.0000004 „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (108,16 PLN [70]), testując jednocześnie wariant z wyższym kosztem (na poziomie kosztu świadczenia 5.08.07.0000001 „hospitalizacja związana z wykonaniem programu”) w analizie wrażliwości;
- jedna analiza [68] uwzględniała koszt podawania natalizumabu IV na poziomie kosztu świadczeń 5.08.07.0000001 „hospitalizacja związana z wykonaniem programu” (486,72 PLN [70]) oraz 5.08.07.0000004 „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (z równymi udziałami – po 50%).

Mając na uwadze przedstawione powyżej założenia poprzednich analiz ekonomicznych dla technologii lekowych stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego [64], [65], [66], [67], [68], [69], w analizie podstawowej założono, że stosowanie natalizumabu SC będzie związane z niższym kosztem podawania leku niż stosowanie natalizumabu IV.

W analizie podstawowej uwzględniono koszt podawania natalizumabu IV na poziomie kosztu świadczenia 5.08.07.0000001 „hospitalizacja związana z wykonaniem programu” (486,72 PLN [70]).

W opracowaniu uwzględniono analogiczne założenia i dane wejściowe dla kosztów jak w przypadku Analizy ekonomicznej [76].

Opierając się na Wytycznych przeprowadzania ocen technologii medycznych [1], w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet nie uwzględniono dyskontowania.

## **2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM**

Zastosowana w niniejszej analizie metoda estymacji wyników w ujęciu populacyjnym uwzględnia obserwację rocznej liczby cykli terapii (opakowań porównywanych leków), która pozwala określić sumaryczne zużycie danych zasobów lub sumaryczne koszty w ujęciu populacyjnym. W uproszczeniu, iloczyn liczby cykli w danym roku oraz zużycia danego zasobu medycznego na 1 cykl (300 mg natalizumabu, tj. 1 opakowanie; 1 podawanie lub przypisanie leku) i jego kosztu jednostkowego (koszt



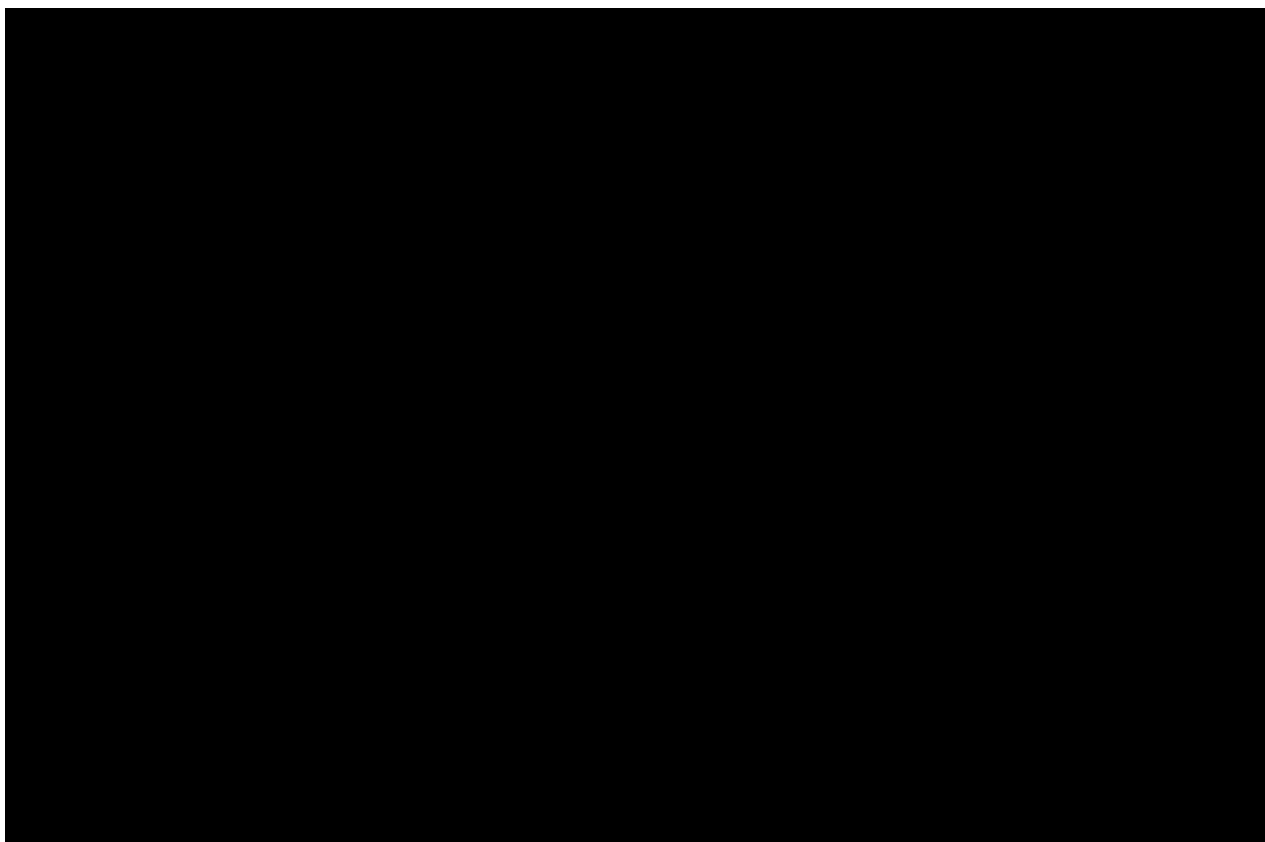
opakowania lub koszt podania leku) pozwala określić całkowite wydatki wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

## **2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET**

W ramach analizy podstawowej uwzględniono trzy warianty:

- „najbardziej prawdopodobny” („prawdopodobny”), uwzględniający realistyczne wartości parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji i wpływu refundacji wnioskowanej technologii na budżet płatnika publicznego,
- „minimalny”, uwzględniający skrajne założenia i wartości z zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące minimalne wydatki z budżetu,
- „maksymalny”, uwzględniający skrajne założenia i wartości zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące maksymalne wydatki z budżetu.

Parametry poszczególnych wariantów zostały przedstawione w tabeli poniżej (szczegóły dotyczące parametrów oceny wielkości populacji zostały przedstawiono w rozdziale 2.5.).



W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano scenariusze opisane w tabeli poniżej.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego.



**Tabela 13. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.**

Nr	Scenariusz analizy wrażliwości		Wariant analizy / wartość parametru
SA 00	Analiza podstawowa		Wariant prawdopodobny
SA 01			Wariant minimalny
SA 02			Wariant maksymalny
SA 03	Liczebność populacji pacjentów stosujących natalizumab IV: wariant populacyjny		Wariant prawdopodobny
SA 04			Wariant minimalny
SA 05			Wariant maksymalny
SA 06	Liczebność populacji pacjentów stosujących natalizumab IV: wariant Biogen		Wariant prawdopodobny
SA 07			Wariant minimalny
SA 08			Wariant maksymalny
SA 09	% przejścia rynku sprzedaży IV przez formę SC: dane dla tocilizumabu		Wariant prawdopodobny
SA 10			Wariant minimalny
SA 11			Wariant maksymalny
SA 12	% przejścia rynku sprzedaży IV przez formę SC: dane dla trastuzumabu		Wariant prawdopodobny
SA 13			Wariant minimalny
SA 14			Wariant maksymalny
SA 15	% przejścia rynku sprzedaży IV przez formę SC: dane dla rytuksymabu		Wariant prawdopodobny
SA 16			Wariant minimalny
SA 17			Wariant maksymalny
SA 18	Parametry oceny zużycia referencyjnych leków IV (tocilizumabu, trastuzumabu, rytuksymabu); dla wariantu prawdopodobnego liczebności populacji docelowej	Średnia masa ciała (kg) pacjenta w programie B.33.	-20 kg (tj. 29%)
SA 19			+20 kg (tj. 29%)
SA 20		Średnia masa ciała (kg) pacjenta w programie B.09.	-20 kg (tj. 33%)
SA 21			+20 kg (tj. 33%)
SA 22		Średnia powierzchnia ciała (m <sup>2</sup> ) pacjenta w programie B.12.	-0,6 m <sup>2</sup> (tj. 32%)
SA 23			+0,6 m <sup>2</sup> (tj. 32%)
SA 24	Odsetek podawania natalizumabu <b>IV</b> w trybie ambulatoryjnym (u pozostałych: hospitalizacje jednodniowe); dla wariantu prawdopodobnego liczebności populacji docelowej		0%
SA 25			25%
SA 26			50%
SA 27			75%
SA 28			100%
SA 29	Koszt podawania natalizumabu IV zgodnie z założeniami [64]		
SA 30	Koszt podawania natalizumabu IV zgodnie z założeniami [68]		
SA 31	Koszt podawania natalizumabu IV zgodnie z założeniami [65], [66], [67], [69]		
SA 32	Odsetek podawania natalizumabu <b>SC</b> w trybie ambulatoryjnym (u pozostałych: hospitalizacje jednodniowe); dla wariantu prawdopodobnego liczebności populacji docelowej		0%
SA 33			25%
SA 34			50%
SA 35			75%
SA 36			100%

---

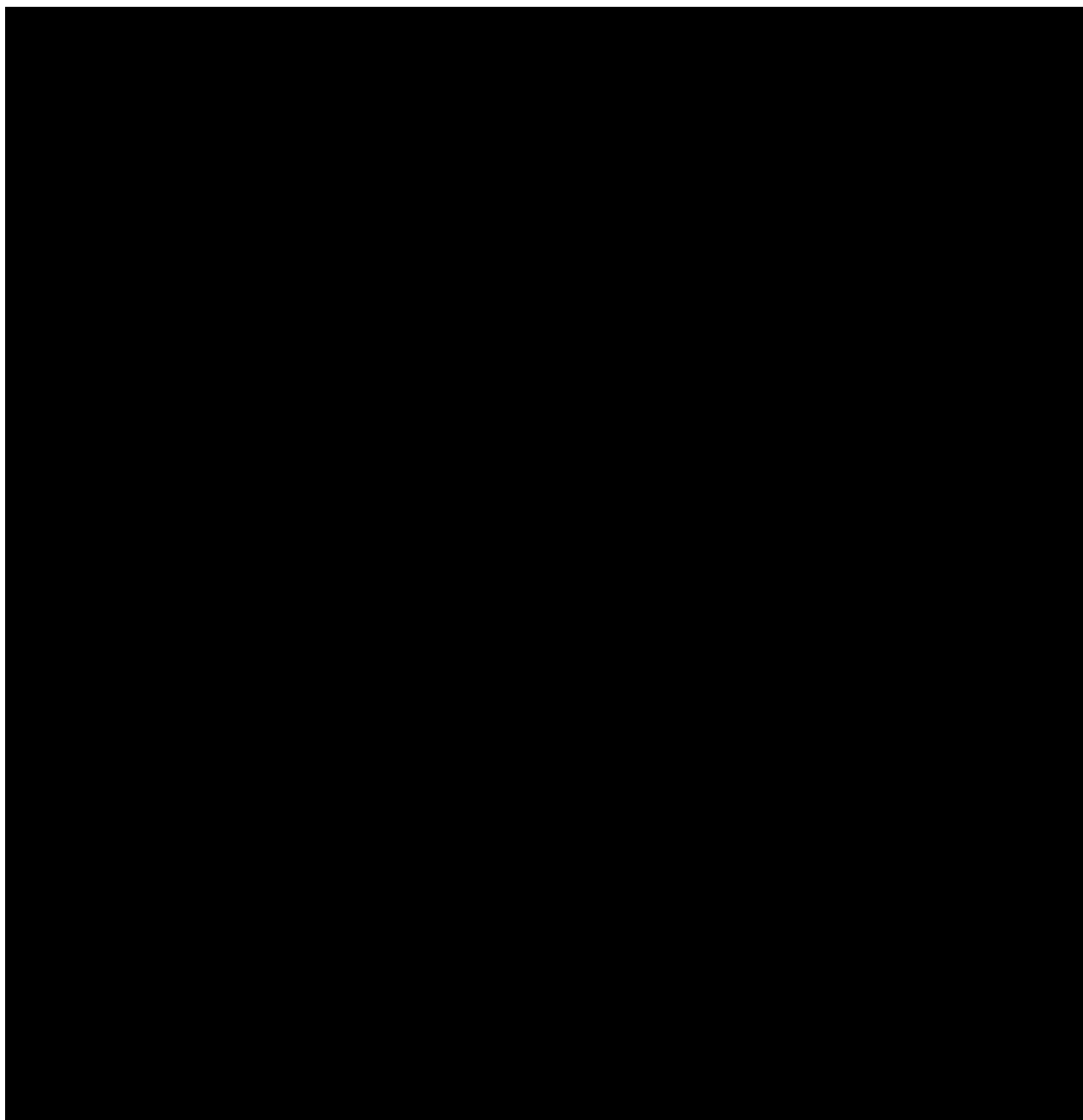
### **3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET**

#### **3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO**

Obecnie produkt leczniczy Tysabri® pod postacią do podawania podskórnego nie jest finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu i tym samym składowa kosztów opieki nad pacjentami w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, uwzględniająca podawanie analizowanego produktu, nie występuje.

Zgodnie z komunikatem NFZ z 12 grudnia 2020 roku (<https://zdrowedane.nfz.gov.pl/>) kwota refundacji za lek natalizumabu podawanego dożylnie wyniosła 16 474 916,53 PLN w okresie od stycznia do września 2020 roku.

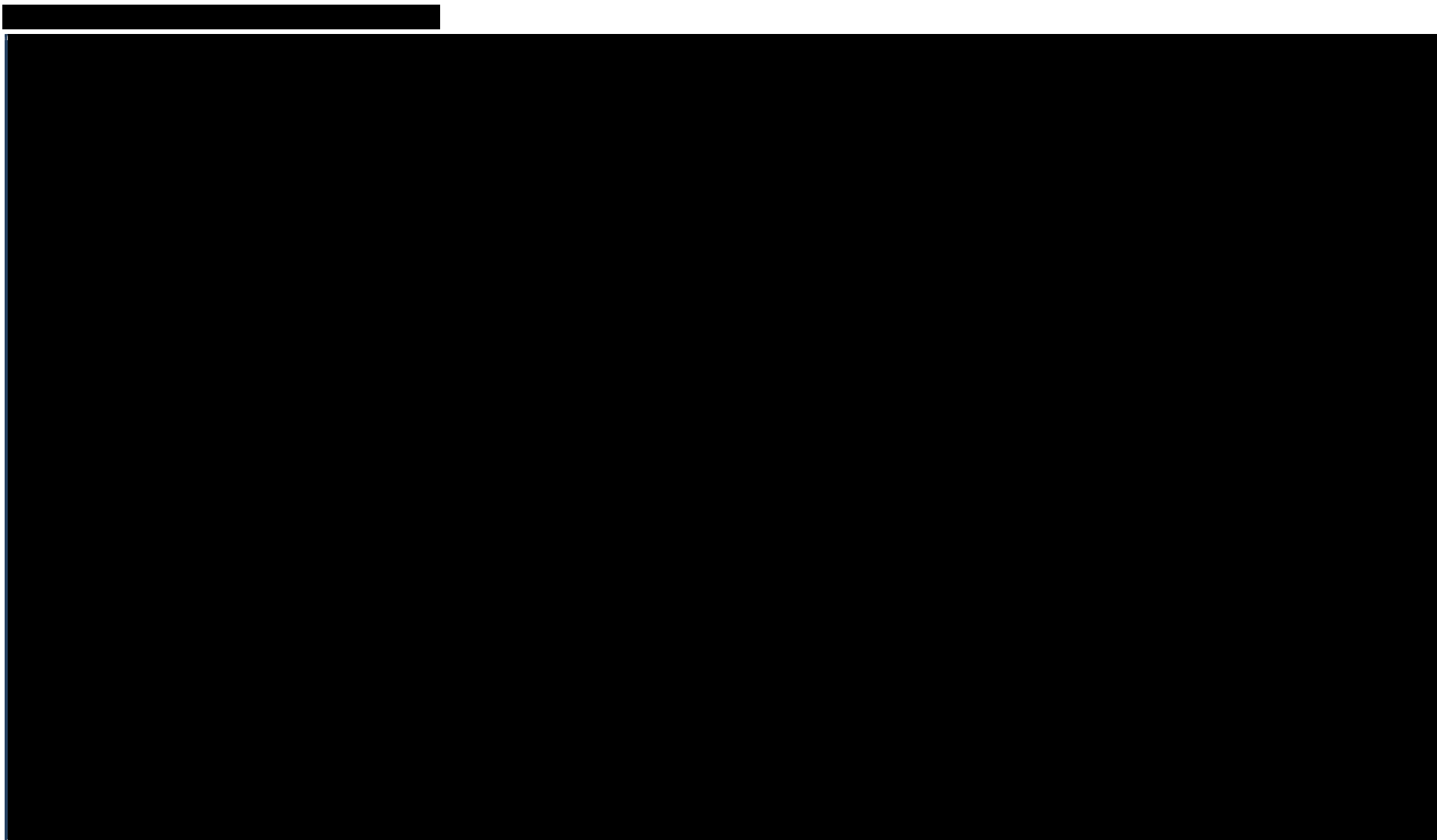
Informacje na temat rocznej kwoty refundacji NFZ za opakowania leku natalizumabu podawanego dożylnie przedstawiono poniżej. Dane z komunikatów DGL NFZ zestawiono z wynikami analizy wpływu na budżet.



Nie są dostępne żadne inne informacje na temat aktualnych wydatków wśród chorych, którzy będą mogli stosować wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji. Prognozy aktualnych wydatków na lata horyzontu czasowego analizy przedstawiono w kolejnym rozdziale (scenariusz istniejący).

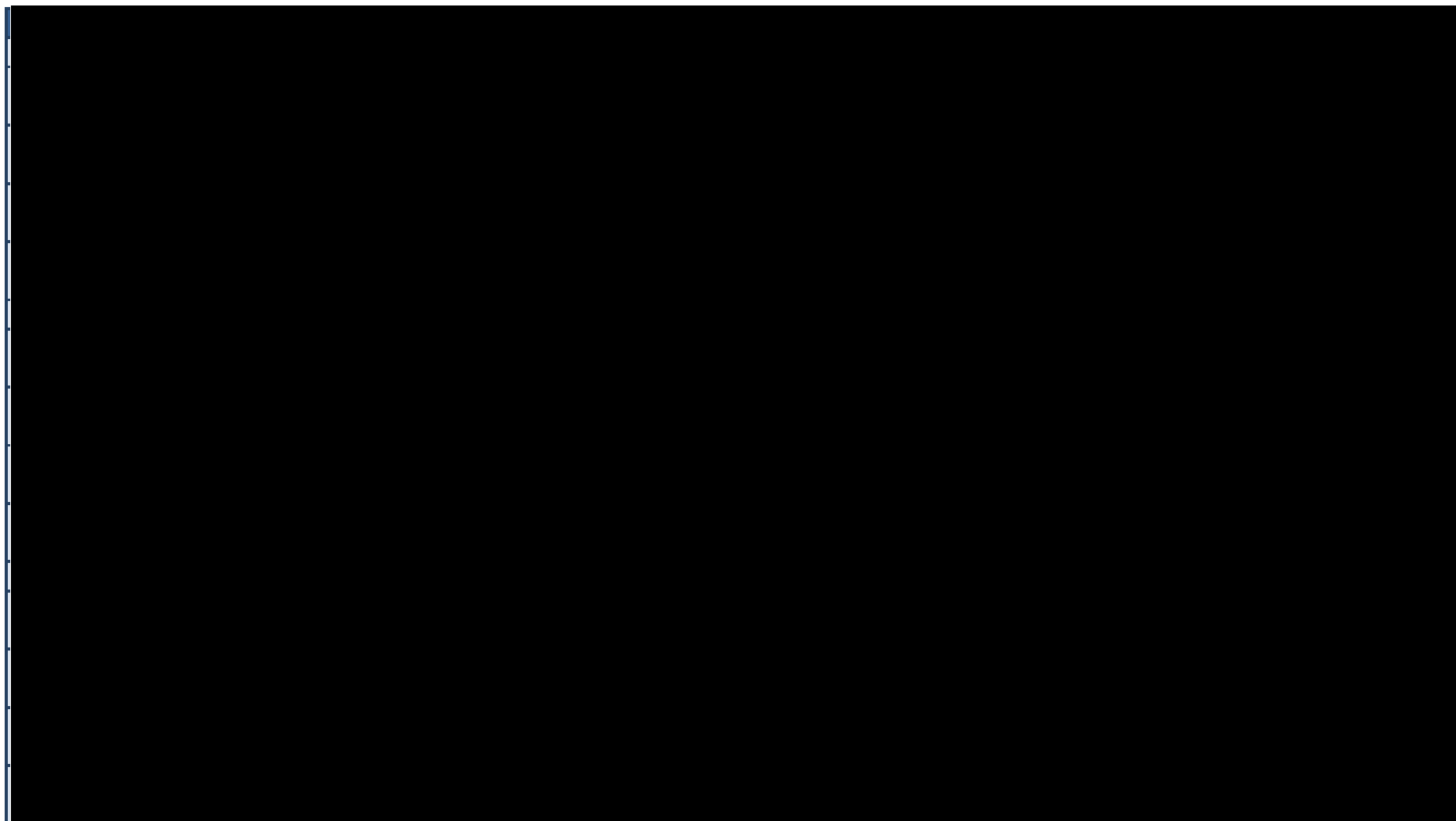
### **3.2. WARIANT „PRAWDOPODOBNY”, „MINIMALNY” I „MAKSYMALNY”**

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w tabeli poniżej.



Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego.

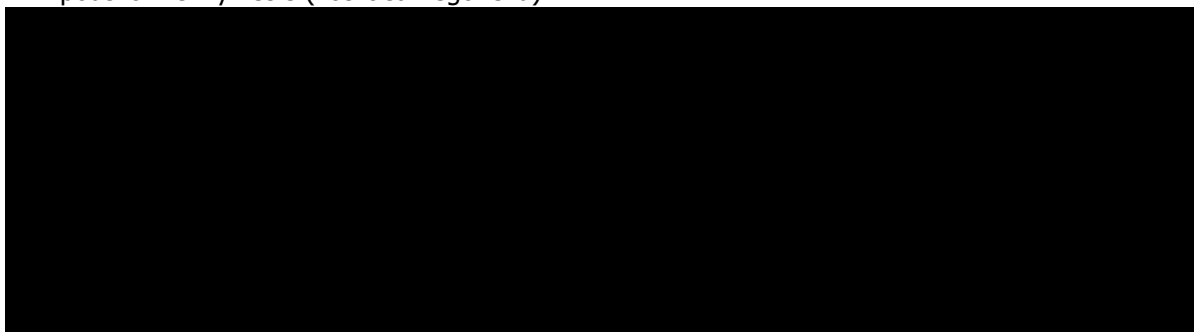
---



---

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet, że finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych będą towarzyszyć oszczędności dla płatnika publicznego. Oszczędności wynikały z niższego kosztu podawania pacjentowi natalizumabu podawanego podskórnie względem natalizumabu podawanego dożylnie.

W ramach analizy ustalono, że sumaryczny koszt refundacji produktu leczniczego Tysabri® podawanego podskórnie wyniesie (koszt samego leku):

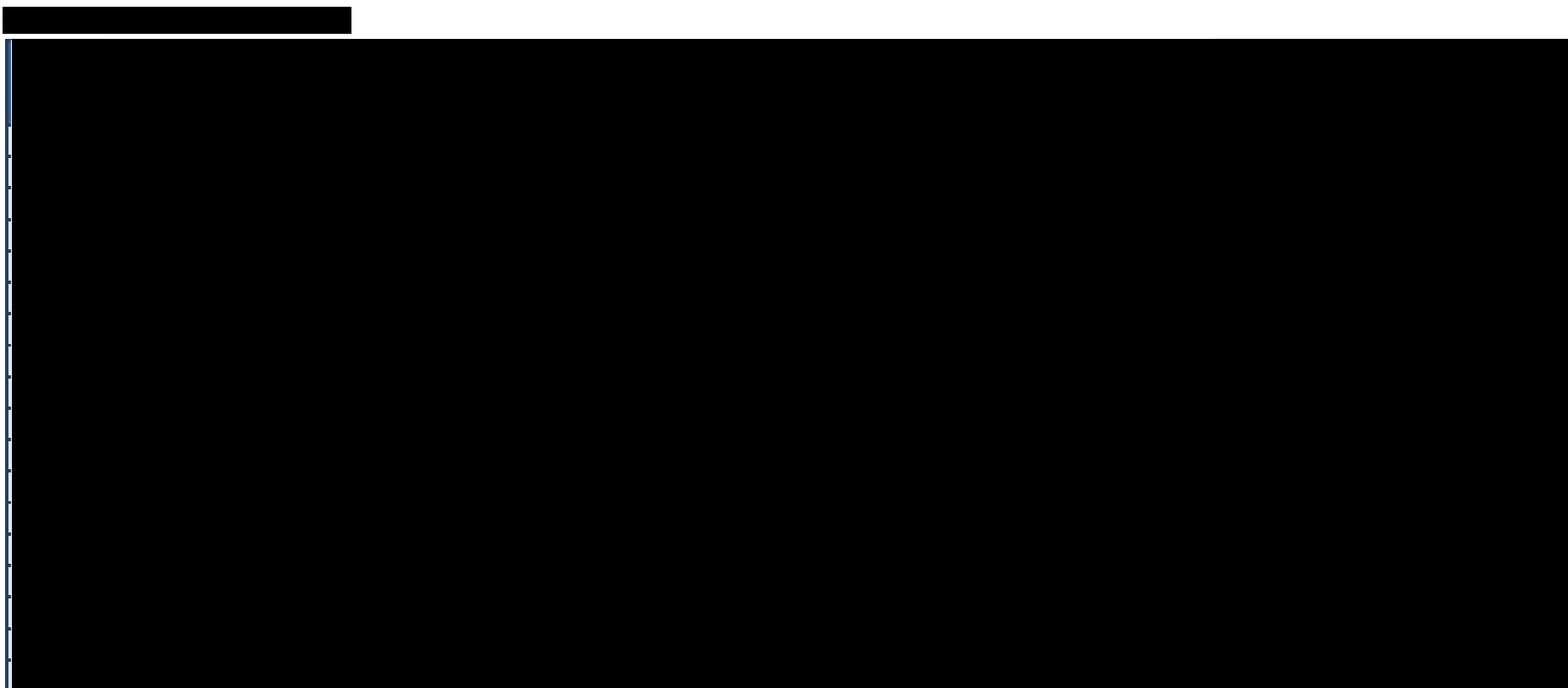


Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych będą towarzyszyć oszczędności na poziomie:



### **3.3. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI**

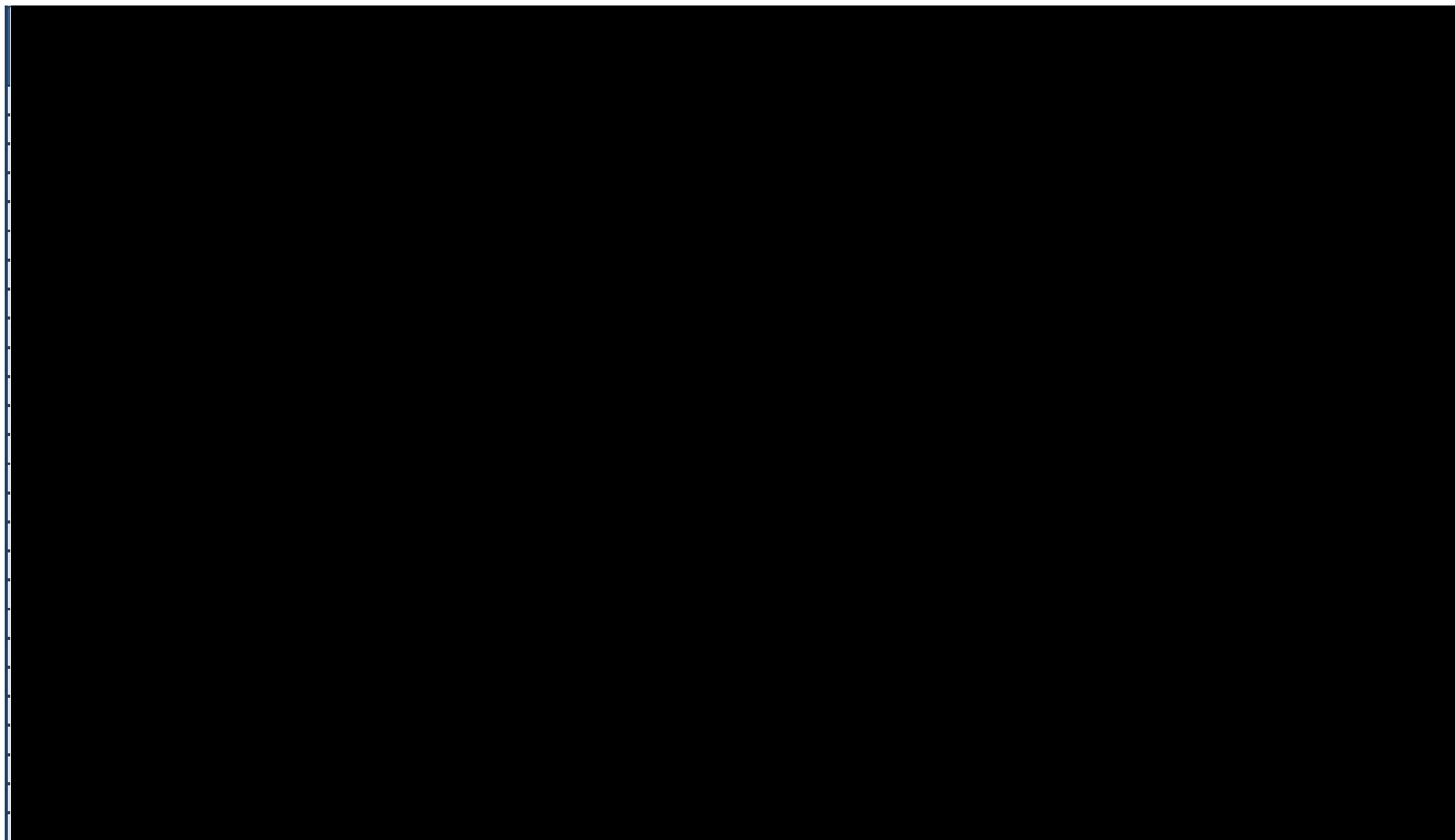
Wyniki analizy wrażliwości dla analizy wpływu na budżet przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowe wyniki znajdują się w arkuszu „SA\_BIA” modelu dołączonego do opracowania.

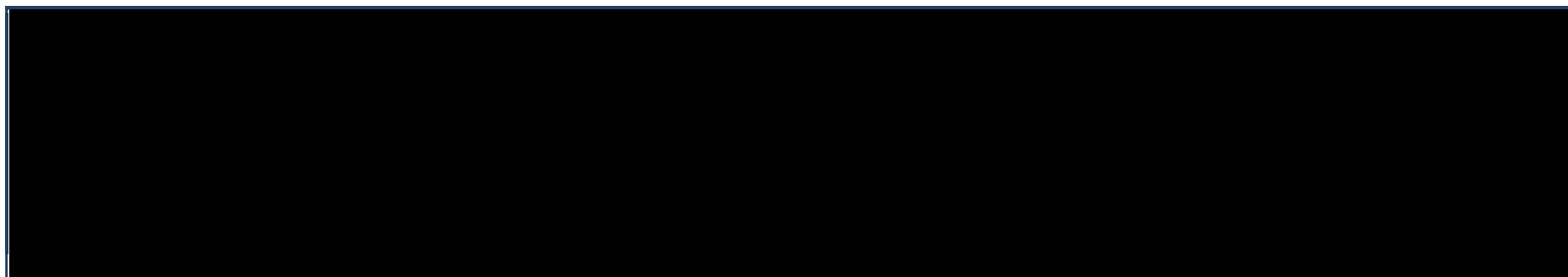
A large rectangular area of the page is completely blacked out, indicating that the content (likely a table) has been redacted. Only a small black rectangular block is visible at the top left corner of this area.





Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego.





Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego.



Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy. Największy wpływ na wyniki analizy odnotowano w przypadku zmiany założeń i źródeł informacji na temat liczebności populacji pacjentów.

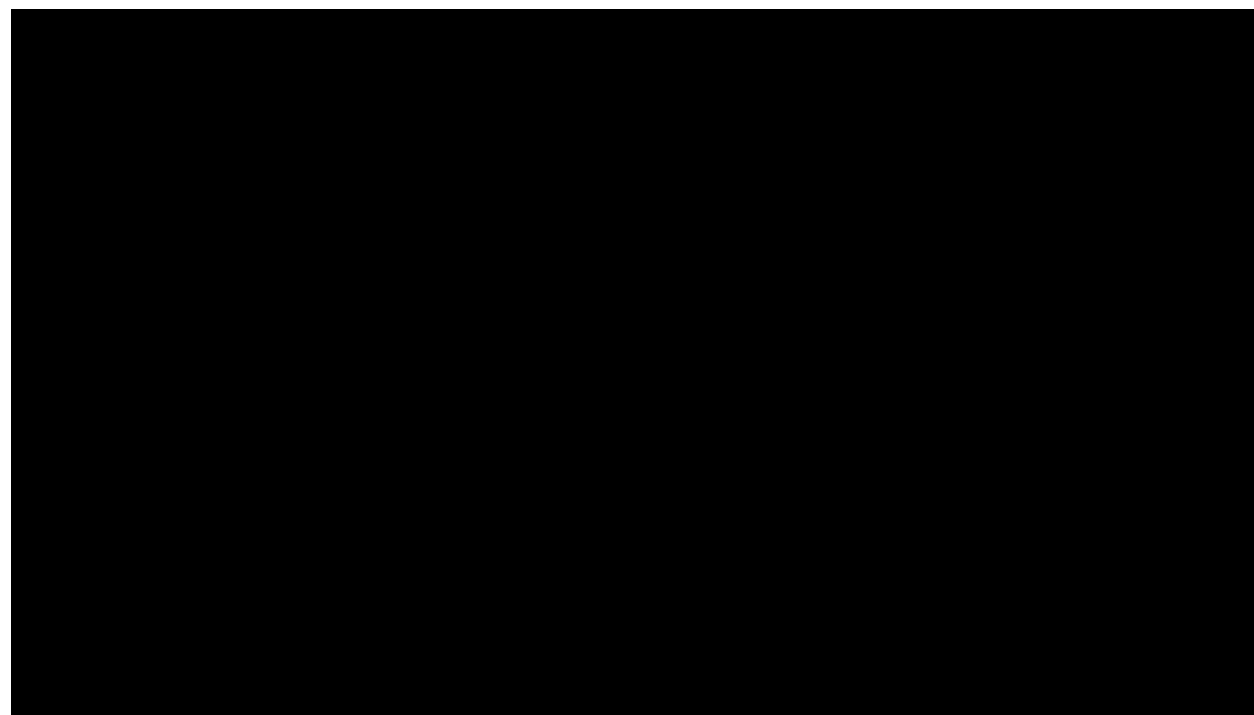
Określony w analizie wrażliwości zakres zmienności wyników analizy wyniósł:



Wyniki wskazujące na brak wpływu refundacji wnioskowanej technologii na budżet płatnika publicznego (różnica w kosztach porównywanych scenariuszy równa 0) dotyczyły scenariuszy zakładających takie same koszty podawania obydwu postaci leków natalizumabu.

#### **4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW**

Poniżej przedstawiono informacje na temat estymowanego zużycia podstawowych zasobów medycznych w horyzoncie czasowym analizy.



- 5. Analiza wpływu na efekty zdrowotne
  - 6. Analiza wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych
  - 7. Aspekty etyczne i społeczne
- 



## **5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE**

Nie przeprowadzono analizy wpływu na efekty zdrowotne.

## **6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH**

Wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych nie będzie wymagać dodatkowych nakładów finansowych; z wysokim prawdopodobieństwem będzie generować oszczędności.

Stosowanie produktu Tysabri® podawanego podskórnie nie nakłada szczególnych wymogów na pacjenta czy świadczeniodawcę. Stosowanie wnioskowanej technologii nie wymaga dodatkowego wyposażenia placówek medycznych (sprzęt, personel i inne). Ewentualne wymagania związane z analizowaną technologią medyczną są już spełnione przez placówki medyczne w Polsce obejmujące opieką medyczną pacjentów z analizowanej populacji, w tym również pacjentów stosujących natalizumab podawany dożylnie.

Oceniana technologia obejmuje stosowanie produktu Tysabri® podawanego podskórnie. Decyzja o finansowaniu ze środków publicznych ocenianej technologii nie będzie wiązała się z dodatkowymi nakładami finansowymi ze strony Narodowego Funduszu Zdrowia z tytułu finansowania dodatkowych wymagań związanych z tą technologią medyczną (jak transport pacjenta do wysoko wyspecjalizowanego ośrodka medycznego czy badania związane z podawaniem ocenianego preparatu, finansowania zakupu dodatkowego sprzętu specjalistycznego, szkoleń pracowników służby zdrowia, itp.). Udostępnienie tej formy podania leku przyczyni się do ułatwienia podania leku, a więc uproszczenia procedur związanych z zastosowaniem leku, co przyniesie wymierne korzyści zarówno dla świadczeniodawców jak i pacjentów.

## **7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE**

W chwili obecnej (styczeń 2021 roku) w ramach wspomnianego programu lekowego jest możliwość stosowania leku natalizumabu podawanego dożylnie wśród pacjentów z analizowanej populacji. Tym samym pacjent z analizowanej populacji ma możliwość stosowania natalizumabu w chwili obecnej, ale

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego.



pod inną postacią farmaceutyczną zapewniającą odmienną drogę podawania niż wnioskowana technologia (dożylnie vs podskórnie).

Wykazano, że objęciu refundacją wnioskowanej technologii będą towarzyszyć [REDACTED] [REDACTED] w przypadku zaakceptowania sugerowanego sposobu refundacji.

Zaobserwowano, że bardziej wygodna zarówno dla pacjenta jak i dla personelu medycznego droga podawania natalizumabu może przełożyć się na [REDACTED]

[REDACTED] (znaczące skrócenie czasu podania leku (około 2-krotne w czasie pierwszych 6 dawek, następnie czas ten może ulec skróceniu o ponad 95%, i trwa zaledwie kilka minut)<sup>‡</sup> oraz brak konieczność przygotowywania aparatury do infuzji, prostsza droga podania leku, preparat dostępny w formie gotowej do podania po ogrzaniu do temperatury pokojowej).

W analizie wykazano, że wprowadzenie alternatywnej formy podawania natalizumabu (czyli substancji czynnej o wysokiej skuteczności klinicznej i obecnej w praktyce klinicznej w Polsce od wielu lat) pozwoli obniżyć koszty stosowania tego leku ze względu na niższy koszt podawania leku pacjentowi oraz zapewni wyższą wygodę pacjenta oraz wyższą jego jakość życia związaną ze stosowaniem danej procedury medycznej.

Przykład innych substancji czynnych, których postaci do podawania podskórnego zostały objęte refundacją w ostatnich latach (tocilizumab, trastuzumab, rytuksymab) świadczy o potrzebie wdrożenia technologii lekowych cechujących się drogą podawania wygodniejszą dla pacjenta i personelu medycznego niż podawanie dożylnie, przy nie niższej skuteczności klinicznej i podobnym profilu bezpieczeństwa jak w przypadku dożylnego podawania. Kryteria te spełnia wnioskowana technologia o czym świadczą wyniki niniejszej analizy oraz wyniki randomizowanych badań DELIVER [72] i REFINE [74].

Nie znaleziono aspektów ingerujących w prawo pacjenta czy w szeroko rozumiane prawa człowieka.

<sup>‡</sup> Wg CHPL dla lek Tysabri IV wlew trwa 1-godzinę plus dodatkowo 1 godzina obserwacji po podaniu wlewu, dla leku Tysabri SC podanie trwa kilka minut (dwa proste zastrzyki podskórne, szacowany czas około 5 minut), następnie 1 godzina obserwacji, ale tylko w czasie pierwszych 6 dawek. Następnie 1-godzinną obserwację można skrócić lub jej zaniechać, zgodnie z kliniczną oceną, jeśli u pacjentów nie występowały żadne reakcje związane ze wstrzyknięciem

Finansowanie stosowania wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu na rozważanych w opracowaniu zasadach spowoduje, że:

- żadne z grup pacjentów nie będą faworyzowane – korzyści dotyczą całej populacji pacjentów z analizowanym rozpoznaniem,
- niekwestionowany będzie równy dostęp do świadczenia wśród osób z analizowanej populacji.

Dostęp do ocenianej technologii medycznej będzie równy wśród osób, u których jest ona zalecana.

Pozytywna decyzja refundacyjna nie będzie powodować istotnych problemów społecznych.

Pozytywna decyzja o finansowaniu ocenianej technologii:

- zwiększy poziom satysfakcji pacjentów z analizowanej populacji z otrzymanej opieki medycznej ze względu na udostępnienie pacjentom skutecznej opcji terapeutycznej o wygodniejszej drodze podawania;
- nie grozi nieakceptowaniem postępowania pacjentów z analizowanej populacji;
- nie będzie powodować lub wpływać na stygmatyzację;
- nie będzie wywoływać lęku lub dylematów moralnych wśród pacjentów z analizowanej populacji, ich opiekunów oraz lekarzy prowadzących terapię;
- nie będzie stwarzać problemów społecznych dotyczących płci lub rodziny.

## **8. OGRANICZENIA ANALIZY**

W ramach niniejszej analizy część parametrów i założeń określono na podstawie modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej [76]. Tym samym niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania [76] dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet.

Ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i poczynione założenia w odniesieniu do oceny liczebności analizowanej populacji pacjentów. W ramach analizy wykorzystano dostępne informacje na temat liczebności populacji pacjentów wskazanych we wniosku. Niemniej jednak, przy braku wiarygodnych danych epidemiologicznych dotyczących populacji z Polski wykorzystano informacje na temat faktycznego zużycia analizowanych leków. Sam fakt wykorzystania takich danych stanowi niewątpliwe ograniczenie niniejszej analizy. Niemniej jednak nie są dostępne bardziej wiarygodne źródła informacji. Co więcej odsetek wykorzystania wnioskowanej technologii w przypadku jej refundacji określono na podstawie danych dotyczących innych leków stosowanych w innych wskazaniach. Niemniej jednak zaobserwowano, że niezależnie od wskazania do stosowania odsetek wykorzystania postaci SC leku jest podobny (szczegóły w rozdziale 2.5.).

## 9. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Tysabri® podawanego podskórnie w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego.

W ramach analizy wykorzystano opublikowane źródła informacji. Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5. analizy ekonomicznej [76] oraz w rozdziale 2. niniejszej analizy wpływu na budżet.

Ustalono, że nie są dostępne dowody naukowe potwierdzające przewagę kliniczną każdej z analizowanych postaci farmaceutycznej leku natalizumabu nad drugą, a dostępne dowody naukowe (badania DELIVER [72] i REFINE [74]) świadczą o takiej samej skuteczności i profilu bezpieczeństwa obydwu rozpatrywanych preparatów natalizumabu. Tym samym w ramach niniejszej analizy założono taką samą skuteczność kliniczną obydwu postaci.

Mając na uwadze założenia poprzednich analiz ekonomicznych dla technologii lekowych stosowanych w leczeniu stwardnienia rozlanego [64], [65], [66], [67], [68], [69], w analizie podstawowej założono, że stosowanie natalizumabu SC będzie związane z niższym kosztem podawania leku niż stosowanie natalizumabu IV. Natalizumab podawany podskórnie pozwoli nie tylko znacznie skrócić czas niezbędny do podania leku, ale także wyeliminuje konieczność wizyt w specjalistycznym centrum infuzyjnym, co bezpośrednio przekłada się na większy komfort terapii, jak również ułatwi leczenie pacjentów, w przypadku których dostęp do żył jest utrudniony. Co więcej, preparat natalizumabu podawany podskórnie dostępny jest w formie gotowej do podania pacjentom (wymaga jedynie wcześniejszego wyjęcia z lodówki w celu ogrzania do temperatury pokojowej) natomiast natalizumab podawany dożylnie wymaga rozcieńczenia przed podaniem przez personel medyczny, przygotowania aparatury do infuzji oraz podawania dożylnego przez około godzinę, co bezpośrednio przekłada się na minimalizację czasu pracy personelu medycznego. Neurologia charakteryzuje się znaczącym deficytem personelu i poradni, dlatego umożliwienie wdrożenia technologii o łatwiejszej drodze podania wpłynie korzystnie na funkcjonowanie poradni ambulatoryjnych i odciąży personel medyczny.

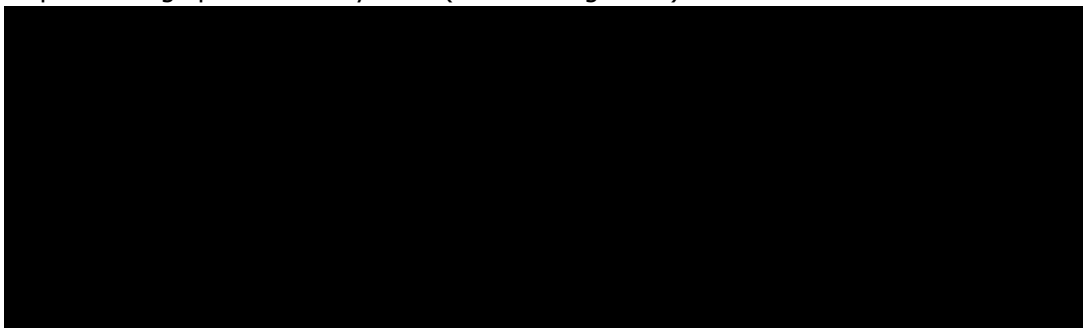
W analizie wykazano, że wprowadzenie alternatywnej formy podawania substancji czynnej o wysokiej skuteczności klinicznej pozwoli obniżyć koszty stosowania tego leku ze względu na niższy koszt podawania leku pacjentowi oraz zapewni wyższą wygodę pacjenta oraz wyższą jego jakość życia związaną ze stosowaniem danej procedury medycznej.



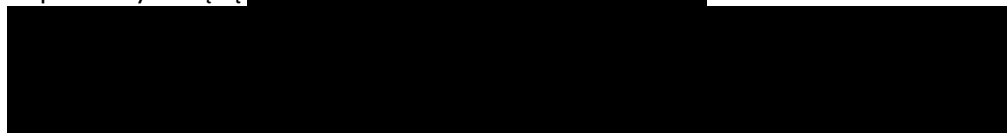
Przykład innych substancji czynnych, których formy podawania podskórnego zostały objęte refundacją w ostatnich latach (tocilizumab, trastuzumab, rytuksymab) świadczy o potrzebie wdrożenia technologii lekowych cechujących się drogą podawania wygodniejszą dla pacjenta i personelu medycznego niż dożylnie podawanie, przy nie niższej skuteczności klinicznej i podobnym profilu bezpieczeństwa jak w przypadku dożylnego podawania. Kryteria te spełnia wnioskowana technologia o czym świadczą wyniki niniejszej analizy oraz wyniki randomizowanych badań DELIVER [72] i REFINE [74].

## 10. WNIOSKI KOŃCOWE

W ramach analizy wpływu na budżet ustalono, że koszt refundacji produktu leczniczego Tysabri® podawanego podskórnym wyniesie (koszt samego leku):



Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych będą



Na uwagę zwraca fakt, iż podawanie podskórne w miejsce podawania dożylnego jest wygodniejsze dla pacjenta oraz pozwala zminimalizować czas pracy personelu medycznego (preparat gotowy podania, krótszy czas podawania, brak konieczności przygotowywania aparatury do infuzji).

Wskazano, że refundacja wnioskowanej technologii może przełożyć się na: wzrost satysfakcji pacjentów z otrzymanej opieki medycznej, zmniejszenie obciążenia pacjenta ze względu wygodniejszy sposób podawania leku natalizumabu względem aktualnie dostępnej postaci farmaceutycznej oraz zmniejszenie obciążenia systemu opieki medycznej w Polsce (uwolnienie personalnych i sprzętowych zasobów medycznych).

## 11. OCENA ZAPOTRZEBOWANIA NA ANALIZĘ RACJONALIZACYJNĄ

Zgodnie z zapisami ustawy o refundacji [30], uzasadnienie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku zawiera analizę racjonalizacyjną jedynie w przypadku, gdy analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet świadczą, iż finansowanie ze środków publicznych leku Tysabri® podawanego podskórnie **nie będzie** wymagać dodatkowych nakładów finansowych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (por. rozdział 3.) w zakresie budżetu przeznaczanego na refundację.

**Mając powyższe na uwadze nie przeprowadzono analizy racjonalizacyjnej.**

## 12. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT wersja 3.0, sierpień 2016. [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl) (dostęp: kwiecień 2021).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU2021000074/O/D20210074.pdf> (dostęp: kwiecień 2021).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawelek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-b and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Bingefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. Pharmacoeconomics. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. Pharmacoeconomics. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. Population Biology: Concepts and Models. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. BMC Med Res Methodol. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. Pharmacoeconomics. 2013, 31:663-675.
- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. Pharmacoeconomics. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.

- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm. (tekst ujednolicony).
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (ostatnia aktualizacja: kwiecień 2021).
- [34] Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics*. 2013 May;31(5):361-7.
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. Methods Research Report. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm).
- [36] Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia, Ekonomiczno-społeczne skutki stwardnienia rozlanego w aspekcie optymalizacji zarządzania chorobą w Polsce, Warszawa 2018. [https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user\\_upload/Raport\\_SM\\_05.10.18\\_ISBN.pdf](https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/Raport_SM_05.10.18_ISBN.pdf).
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2021 r.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, [www.mp.pl](http://www.mp.pl) (ostatnia aktualizacja: kwiecień 2021).
- [39] Katalog leków OSOZ (Bazy Leków i Środków Ochrony Zdrowia KS-BLOZ udostępniona przez firmę Kamssoft), <https://ktomalek.pl/l/lek/szukaj> (ostatnia aktualizacja: kwiecień 2021).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, kwiecień 2021 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, kwiecień roku.
- [42] Komunikat DGL z 05-07-2018. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2017 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [43] Komunikat DGL 23-03-2017. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2016 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl) (dane z komunikatu DGL z 14 cze 2017 dotyczą 2015 roku).
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: [www.cearegistry.org](http://www.cearegistry.org) (ostatnia aktualizacja: grudzień 2020).
- [45] Holko P. Search Embase.com for economic evaluations: translation of published OVID and PubMed query (Neyt M and Chalon PX. *Pharmacoeconomics*. 2013;31:1087-90). Jan 2014. DOI: 10.13140/RG.2.2.36545.66407.
- [46] Komunikat DGL z 23-03-2016. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2015 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [47] Komunikat DGL z 11-06-2019. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do marca 2019 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [48] Uchwała Nr 6/2020/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [49] Komunikat DGL z 25-06-2019. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2018 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [50] Komunikat DGL z 27-09-2017. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu

- identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do czerwiec 2017 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [51] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. *Pharmacoeconomics*. 2013 Dec;31(12):1087-90.
- [52] Kapica-Topczewska K, Collin F, Tarasiuk J, Chorąży M, Czarnowska A, Kwaśniewski M, Broła W, Bartosik-Psujek H, Adamczyk-Sowa M, Kochanowicz J, Kułakowska A. Clinical and epidemiological characteristics of multiple sclerosis patients receiving disease-modifying treatment in Poland. *Neurol Neurochir Pol*. 2020;54(2):161-168. doi: 10.5603/PJNNS.a2020.0020.
- [53] Uchwała Nr 11/2020/IV RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 21 października 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2020 r.
- [54] Uchwała Nr 22/2019/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 11 września 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2019 r..
- [55] Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [56] Uchwała Nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [57] Uchwała Nr 7/2016/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 marca 2016 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2015 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [58] Uchwała Nr 4/2015/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 marca 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2014 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [59] Uchwała Nr 3/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [60] Uchwała Nr 21/2018/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 13 września 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2018 r.
- [61] Uchwała Nr 18/2017/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 14 września 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2017 r.
- [62] Uchwała Nr 23/2016/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 12 września 2016 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2016 r.
- [63] Komunikat DGL z 23-09-2016. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do czerwiec 2016 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [64] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 087/2016 (Tysabri), w tym AWA nr OT.4351.10.2016 z 2016 roku. [www.aotmit.gov.pl](http://www.aotmit.gov.pl)
- [65] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 135/2018 (Lemtrada), w tym AWA nr OT.4311.22.2018 z 2018 roku. [www.aotmit.gov.pl](http://www.aotmit.gov.pl)
- [66] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 121/2018 (Mavenclad), w tym AWA nr OT.4331.17.2018 z 2018 roku. [www.aotmit.gov.pl](http://www.aotmit.gov.pl)
- [67] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 114/2017 (Gilenya), w tym AWA nr OT.4351.37.2017 z 2017 roku. [www.aotmit.gov.pl](http://www.aotmit.gov.pl)
- [68] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 228/2014 (Tecfidera), w tym AWA nr OT.4351.30/2014 z 2014 roku. [www.aotmit.gov.pl](http://www.aotmit.gov.pl)
- [69] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 157/2018 (Ocrevus), w tym AWA nr OT.4331.31.2018 z 2018 roku. [www.aotmit.gov.pl](http://www.aotmit.gov.pl)
- [70] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1k do zarządzenia nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 16.10.2020 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [71] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 1l do zarządzenia nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [72] Plavina T, Fox EJ, Lucas N, Muralidharan KK, Mikol D. A Randomized Trial Evaluating Various Administration Routes of Natalizumab in Multiple Sclerosis (DELIVER). *J Clin Pharmacol*. 2016 Oct;56(10):1254-62. doi: 10.1002/jcph.707. Epub 2016 Mar 3. PMID: 26835603.
- [73] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 83/2020 (Betaferon), w tym AWA nr OT.4331.16.2020 z 2020 roku. [www.aotmit.gov.pl](http://www.aotmit.gov.pl).
- [74] Trojano M, Ramio-Torrenta L, LME G. i wsp. Subcutaneous Natalizumab 300 mg Every 4 Weeks is Comparable to Standard Intravenous Dosing in REFINE: A Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of Multiple Natalizumab Treatment Regimens in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis. 67th Annual Meeting of the American Academy of Neurology. 2015; kwiecień 18-25. Waszyngton.  
Trojano M, Ramio-Torrenta L, Grimaldi ELM, i wsp. A randomized study of natalizumab dosing regimens for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2021; 14 DOI: 10.1177/13524585211003020
- [75] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 53/2017 (tocilizumab), w tym AWA nr OT.4351.12.2017 z 2017 roku. [www.aotmit.gov.pl](http://www.aotmit.gov.pl).
- [76] Analiza ekonomiczna dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, kwiecień 2021 roku.
- [77] Anderson KC, Landgren O, Arend RC, Chou J, Jacobs IA. Humanistic and economic impact of subcutaneous versus intravenous administration of oncology biologics. *Future oncology (London, England)*. 2019;15(28):3267-81.
- [78] Fargier E, Ranchon F, Huot L, Guerre P, Safar V, Dony A, et al. SMABcare study: subcutaneous monoclonal antibody in cancer care: cost-consequence analysis of subcutaneous rituximab in patients with follicular lymphoma. *Annals of hematology*. 2018;97(1):123-31.

- [79] Tjalma WAA, Van den Mooter T, Mertens T, Bastiaens V, Huizing MT, Papadimitriou K. Subcutaneous trastuzumab (Herceptin) versus intravenous trastuzumab for the treatment of patients with HER2-positive breast cancer: A time, motion and cost assessment study in a lean operating day care oncology unit. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2018;221:46-51.
- [80] Franken MG, Kanters TA, Coenen JL, de Jong P, Koene HR, Lugtenburg PJ, i wsp. Potential cost savings owing to the route of administration of oncology drugs: a microcosting study of intravenous and subcutaneous administration of trastuzumab and rituximab in the Netherlands. *Anti-cancer drugs*. 2018;29(8):791-801.
- [81] Dychter SS, Gold DA, Haller MF. Subcutaneous drug delivery: a route to increased safety, patient satisfaction, and reduced costs. *Journal of infusion nursing : the official publication of the Infusion Nurses Society*. 2012;35(3):154-60.
- [82] O'Brien GL, O'Mahony C, Cooke K, Kinneally A, Sinnott SJ, Walshe V, et al. Cost Minimization Analysis of Intravenous or Subcutaneous Trastuzumab Treatment in Patients With HER2-Positive Breast Cancer in Ireland. *Clinical breast cancer*. 2019;19(3):e440-e51.
- [83] Lopez-Vivanco G, Salvador J, Diez R, López D, De Salas-Cansado M, Navarro B, et al. Cost minimization analysis of treatment with intravenous or subcutaneous trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer in Spain. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. 2017;19(12):1454-61.
- [84] Bittner B, Richter W, Schmidt J. Subcutaneous Administration of Biotherapeutics: An Overview of Current Challenges and Opportunities. *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy*. 2018;32(5):425-40.
- [85] Mihajlović J, Bax P, van Breugel E, Blommestein HM, Hoogendoorn M, Hospes W, et al. Microcosting Study of Rituximab Subcutaneous Injection Versus Intravenous Infusion. *Clinical therapeutics*. 2017;39(6):1221-32.e4.
- [86] Delgado Sánchez O, Gutiérrez A, do Pazo F, Ginés J, Martorell C, Boyeras B, et al. Comparative Cost Analysis Of Intravenous And Subcutaneous Administration Of Rituximab In Lymphoma Patients. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2019;11:695-701.
- [87] Uchwała Nr 5/2021/IV RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 12 marca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 r.

---

### 13. SPIS TABEL

Tabela 1. Uwzględnione informacje na temat wnioskowanej technologii.....	12
Tabela 2. Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy.....	17
Tabela 3. Wyniki obliczeń w wariacie populacyjnym. ....	25
Tabela 4. Parametry wariantu populacyjnego. ....	26
<div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div>	
Tabela 6. Uwzględnione średnie wykorzystanie referencyjnych leków. ....	32
Tabela 7. Odsetek wykorzystania postaci SC w poszczególnych latach refundacji. ....	36
Tabela 8. Uwzględniona w analizie podstawowej liczba pacjentów stosujących poszczególne postaci natalizumabu w nowym scenariuszu. ....	37
Tabela 9. Podsumowanie liczebności populacji uwzględnionej w ramach analizy podstawowej; wartości zaokrąglone do liczb całkowitych. W nawiasie podano liczebności określone w ramach skrajnych wariantów analizy podstawowej. ....	37
Tabela 10. Kalkulacja cen i limitu produktu Tysabri®. Wartości zaokrąglone, w PLN. Nowa grupa limitowa. ....	39
Tabela 11. Koszt opcjonalnych technologii refundowanych.....	39
Tabela 12. Charakterystyka wariantów wielkości populacji docelowej uwzględnionych w ramach analizy podstawowej (wariant rynkowy).....	41
Tabela 13. Opis scenariuszy analizy wrażliwości. ....	42
Tabela 14. Wyniki analizy wpływu na budżet. W PLN.....	45
Tabela 15. Wyniki analizy wrażliwości. ....	48
Tabela 16. Analiza zużytych zasobów.....	52
Tabela 17. Ocena zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTMiT. ....	65

## 14. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Odsetek wykorzystania postaci podskórnych innych substancji czynnych, które posiadają prezentacje podawane dożylnie i podskórnie. ....	13
Rysunek 2. Ocena wpływu refundacji postaci SC na liczbę przeprowadzonych miesięcznych terapii tocilizumabem (górnny panel) i rytuksymabem (dolny panel) na podstawie zestawienia liczby terapii postaciami SC i IV z liczbą terapii IV prognozowaną na podstawie danych sprzed refundacji postaci SC. Brak możliwości oceny trendu wykorzystania trastuzumabu IV w programie B.9. – dostępne tylko dane z 2016 roku; przed 2016 rokiem NFZ nie raportował danych z programów z wyszczególnieniem leków – tylko jednostek organizacyjnych świadczeniodawcy (oceniono sprzedaż leków tylko od 2016 roku).....	16
Rysunek 3. Liczba chorych na stwardnienie rozsiane w Polsce na podstawie analizy chorób wykazywanych przy realizacji świadczeń medycznych rozliczanych z NFZ.....	22
Rysunek 4. Liczebność całkowita populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych w ramach programów lekowych w Polsce. ....	23
Rysunek 5. Liczba pacjentów ze stwardnieniem rozsianym stosujących poszczególne leki w programach lekowych w Polsce [48], [55], [59]. ....	23
Rysunek 6. Przybliżona liczebność populacji pacjentów zmieniających terapię w ramach programów lekowych dotyczących leczenia stwardnienia rozsianego w Polsce. Dane z lat 2020 – 2023 określono w ramach modelowania zakładającego stałą liczbę pacjentów pierwszorazowych (na poziomie średniej z lat 2018 – 2019). DMT – lek modyfikujący przebieg choroby. ....	25
Rysunek 7. Liczebność populacji pacjentów leczonych w programach lekowych w Polsce (dane z uchwał Rady NFZ [48], [55], [59] i wyniki modelowania farmakoepidemiologicznego).....	26
<b>27</b>	
Rysunek 9. Prognoza liczby opakowań (cykli leczenia) natalizumabu podawanego dożylnie, zrefundowanych w horyzoncie analizy wpływu na budżet .....	29
Rysunek 10. Prognozowana liczba zrefundowanych opakowań natalizumabu podawanego dożylnie. Słupkami błędów oznaczono wyniki wariantów skrajnych.....	30
Rysunek 11. Udział postaci SC tocilizumabu w ogólnym zużyciu tocilizumabu w programie lekowym.....	33
Rysunek 12. Udział postaci SC trastuzumabu w ogólnym zużyciu trastuzumabu w programie lekowym. ....	33
Rysunek 13. Udział postaci SC rytuksymabu w ogólnym zużyciu rytuksymabu w programie lekowym.....	34
Rysunek 14. Zależny od okresu refundacji udział formy SC w rynku sprzedaży leków IV i SC. ....	35
Rysunek 15. Kwota refundacji NFZ za opakowania natalizumabu IV.....	44



## 15. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

**Tabela 17. Ocena zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTMiT.**

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
<b>Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań</b>				
§ 2.	Czy informacje zawarte w analizie wpływu na budżet są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2.4. – 2.8.	grudzień 2020; część informacji przedstawiono w Analizie ekonomicznej
	Czy informacje w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2.1. i 2.7.	Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia (na 1 maj 2021 roku)
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.6. i 2.8.	Aktualny przegląd systematyczny
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	-	szczegóły w Analizie ekonomicznej
§ 6. ust 1.	Czy analiza wpływu na budżet zawiera:			
pkt 1 lit a	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana lub komentarz stwierdzający zgodność wskazanej populacji z populacją z pkt 1 lit b?</li> </ul>	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.2.	-
pkt 1 lit b	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku?</li> </ul>	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.2.	-
pkt 1 lit c	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie rocznej liczebności populacji w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana?</li> </ul>	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.2.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy?</li> </ul>	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.2.	-
§ 6. ust 1. pkt 1 i 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>tabelkę ze wskazaniem rocznej liczebności populacji o której mowa w § 6. ust 1. pkt 1 i 2 rozporządzenia (informacje dla każdego roku horyzontu czasowego w tym zakresie)</li> </ul>	TAK	w rozdziale 2.5.2.2.	-
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów <u>w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.1.	-

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów <u>w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia <u>nie wyda decyzji o objęciu refundacją</u>, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	Prognoza opisana jako „scenariusz istniejący” lub <i>status quo</i>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>wyszczególnienie składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii ww. prognozy?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 5	<ul style="list-style-type: none"> <li>ilościową prognozę 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 <u>wyda decyzję o objęciu refundacją</u>, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	Prognoza opisana jako „nowy scenariusz”; założono pozytywną decyzję w ramach tego scenariusza
	<ul style="list-style-type: none"> <li>wyszczególnienie składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii ww. prognozy?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 6	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 (<u>różnica w całkowitych wydatkach na pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>)?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych związanych z refundacją ceny wnioskowanej technologii (<u>różnicę w wydatkach na refundację ceny wnioskowanej technologii</u>)?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 7	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>minimalny i maksymalny wariant oszacowania</u>, o którym mowa w pkt 6 – różnica pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 (<u>różnicę w całkowitych wydatkach na pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>)?</li> </ul>	TAK	Rozdziały 3.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>minimalny i maksymalny wariant oszacowania</u>, o którym mowa w pkt 6 – różnica pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 w zakresie wydatków dotyczących refundacji ceny wnioskowanej technologii (<u>różnicę w wydatkach na refundację ceny wnioskowanej technologii</u>)?</li> </ul>	TAK	Rozdziały 3.2.	-

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
pkt 8	<ul style="list-style-type: none"> <li>zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5;</li> </ul>	TAK	Rozdziały 2. i 3.	Szczegóły dotyczące danych wejściowych w analizie ekonomicznej
pkt 9	<ul style="list-style-type: none"> <li>wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5?</li> </ul>	TAK	Rozdział 2., podsumowanie w rozdziale 2.9.	Część informacji przedstawiona w analizie ekonomicznej (nie duplikowano przedstawionych informacji)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu?</li> </ul>	TAK	Rozdział 2.1.	-
pkt 10	<ul style="list-style-type: none"> <li>dokument elektroniczny, umożliwiający <u>powtórzenie</u> wszystkich kalkulacji, w wyniku, których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt 4 i 5. oraz komentarz w raporcie stwierdzający obecność takiego dokumentu?</li> </ul>	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 2.5.	-
§ 6. ust 2.	Czy przeprowadzone oszacowania przeprowadzono w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 3. pkt 4.	Czy przeprowadzone oszacowania obejmują przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku od zajścia zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 3. pkt 4.	Czy przeprowadzone oszacowania obejmują przewidywany przedział czasu nie krótszy niż 2 lata?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 6. ust 3.	Czy szacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonano na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
	Czy jeżeli nie było możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet zawiera <u>dotatkowy wariant</u> , w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane?	TAK	Rozdział 2.5.	-
§ 6. ust 1.	Czy opisano metody analizy w zakresie: rodzaju parametrów epidemiologicznych określających wielkość populacji (zapadalność vs. rozpowszechnienie), okresu generowania wyników zdrowotnych i kosztów (np. przesunięcie w czasie wynikające z takiego samego prawdopodobieństwa włączenia do obserwacji pacjentów), estymacji wyników BIA z uwzględnieniem wyników analizy ekonomicznej (wyniki w ujęciu populacyjnym na podstawie wyników modelowania kohortowego), jeżeli dotyczy?	TAK	Rozdziały 2.5., 2.6. i 2.8.	-

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
§ 6. ust 5.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy?	TAK	Rozdział 2.1.	-
§ 6. ust 6.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	TAK	Rozdział 2.1.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy obliczenia przedstawione w analizie wpływu na budżet uwzględniają procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.4.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy obliczenia przedstawione w analizie wpływu na budżet uwzględniają refundowane na terenie Polski procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.4.	-
§ 8.	Czy analiza zawiera:			

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?</li> </ul>	TAK	Rozdział 12.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?</li> </ul>	TAK	Rozdział 2.;	-
<b>Część II. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)</b>				
AWA	Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-
AWA	Czy uzasadniono wybór horyzontu czasowego?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.7.	Szczegóły przedstawiono w analizie ekonomicznej;
AWA	Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.5.2.	-
AWA	Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.5.2.	-
AWA	Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-
AWA	Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Rozdział 2.5.2.; 4.	-
AWA	Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 2.1.	-
AWA	Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 2.1.	-
AWA	Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Rozdziały 2.9. i 3.3.-3.5.	Analiza wartości skrajnych + analiza wrażliwości
AWA	Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Rozdziały 2.7. i 3.5.	Szczegóły w analizie ekonomicznej
AWA	Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	Rozdział 3.	-
AWA	Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	-	Nie stwierdzono

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego.



Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
AWA	Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	-	Nie stwierdzono
<b>Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTM (wypełnia audytor/koordynator)</b>				
5.1.1. W.AOTM	Czy zdefiniowano charakter populacji (otwarta/zamknięta) i czy przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia poszczególnych pacjentów z analizy wpływu na budżet (generowania raportowanych kosztów i efektów)?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
5.1.1. W.AOTM	Czy w przypadku współpłacenia przedstawiono koszty ponoszone przez pacjenta, ich wartości średnie, a w uzasadnionych przypadkach także zakres?	TAK	Rozdział 2.2.	-
5.1.1. W.AOTM	Czy analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy świadczeniobiorcy lub przedstawiono komentarz argumentujący brak tej perspektywy?	TAK	Rozdział 2.2.	-
5.1.2. W.AOTM	Czy uwzględniono horyzont czasowy wystarczający do ustalenia równowagi na rynku lub obejmujący co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych?	TAK	Rozdział 2.3.	-
5.1.3. W.AOTM	Czy zdefiniowano punkt początkowy analizy wpływu na budżet i czy przedstawiono wyniki oceny wpływu wnioskowanej technologii na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej (podział horyzontu czasowego na okresy związane z planowanym budżetem płatnika publicznego)?	TAK	Rozdział 2.3.	-
5.1.3. W.AOTM	Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Rozdział 2.9.	-
5.1.3. W.AOTM	Czy uwzględniono scenariusz przedstawiający aktualną praktykę („scenariusz istniejący”) oraz scenariusz przewidywany po wprowadzeniu nowej/usunięciu obecnie refundowanej technologii („scenariusz nowy”), koszty ww. scenariuszy oraz wyniki inkrementalne?	TAK	Rozdział 2.4.	-
5.1.4. W.AOTM	Czy uwzględniono źródła danych zgodne z opisem przedstawionym w rozdziale 5.1.4. Wytycznych oraz czy przedstawiono sposób ich wyszukiwania?	TAK	Rozdział 2.	-
5.1.5. W.AOTM	Czy wzięto pod uwagę możliwe zwiększenie liczebności populacji indukowane dostępnością nowej technologii na rynku?	TAK	Rozdziały 2.4., 2.5.	-

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
5.1.5. W.AOTM	Czy liczebność populacji oceniono poprzez: (1) określenie rozpowszechnienia rozważanego stanu chorobowego, (2) oszacowanie liczby osób, dla których istniałyby wskazania do zastosowania technologii, (3) oszacowanie pozycji rynkowej technologii w poszczególnych wskazaniach na podstawie spodziewanego odsetka populacji, który będzie używać rozważanej technologii, w zestawieniu z częścią populacji, która będzie używać technologii opcjonalnych w danym wskazaniu?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
5.1.5. W.AOTM	Czy skonstruowano alternatywne warianty do oceny liczebności populacji?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-
5.1.6. W.AOTM	Czy opisano i uzasadniono założenia dotyczące „scenariusza istniejącego” oraz „scenariusza nowego”?	TAK	Rozdział 2.4.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy zostało przeanalizowane stwierdzenie, że skalkulowane wydatki będą zauważalne w rzeczywistej praktyce?	TAK	Rozdział 3.2.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy przedstawiono wyniki oceny zużycia poszczególnych świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie?	TAK	Rozdział 3. i 4.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy nie uwzględniono dyskontowania wraz z komentarzem uzasadniającym to podejście?	TAK	Rozdział 2.7.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy w ocenie kosztów całkowitych uwzględniono: wydatki związane z ocenianą technologią, koszt dodatkowych nakładów w systemie ochrony zdrowia związanych z wdrożeniem ocenianej technologii, zmniejszenie nakładów związanych ze zmniejszonym stosowaniem dotychczasowych technologii w przypadku przejścia na ocenianą technologię, zmniejszenie kosztów związanych z oszczędnościami w zakresie innych świadczeń (np. redukcją hospitalizacji)?	TAK	Rozdziały 2.6., 2.7.	-
- W.AOTM	Czy przedstawiono komentarz związany z opisem warunków wprowadzenia wnioskowanej technologii i związanych z tym kosztów (potrzeba przeszkolenia personelu, opracowania nowych wytycznych klinicznych bądź zmiany zasad diagnostyki)?	TAK	Rozdział 6.	-
- W.AOTM	Czy przedstawiono wpływ rozważanej decyzji na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych (wydatki publiczne w sektorach innych niż ochrona zdrowia)?	TAK	Rozdział 6.	-
Czy przeanalizowano aspekty etyczne i społeczne rozważanej decyzji, w zakresie:				
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> <li>kosztów lub wyników zdrowotnych dotyczących osób innych niż w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (wpływy zewnętrzne)?</li> </ul>	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> <li>faworyzowania niektórych grup pacjentów na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej?</li> </ul>	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> <li>równego dostępu do wnioskowanej technologii przy jednakowych potrzebach?</li> </ul>	TAK	Rozdział 7.	-

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> <li>zakresu korzyści w odniesieniu do wielkości populacji (duża korzyść dla wąskiej grupy osób; korzyść mała, ale powszechna)?</li> </ul>	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> <li>niezaspokojonych dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych?</li> </ul>	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> <li>odpowiedzi dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia?</li> </ul>	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> <li>generowania problemów społecznych (tj. poziomu satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej, akceptacji postępowania przez poszczególnych chorych, stygmatyzacji, lęku, dylematów moralnych, problemów dotyczących płci, problemów rodzinnych)</li> </ul>	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> <li>braku sprzeczności rozważanej decyzji z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?</li> </ul>	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> <li>konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach w wyniku podjęcia rozważanej decyzji?</li> </ul>	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> <li>oddziaływania rozważanej decyzji na prawa pacjenta lub prawa człowieka?</li> </ul>	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> <li>szczególnego podejścia do pacjenta, tj. konieczności szczególnego informowania pacjenta/opiekuna, potrzeby zapewnienia pacjentowi prawa do poszanowania godności i intymności oraz tajemnicy informacji z nim związanych oraz potrzeby uwzględniania indywidualnych preferencji, po przedstawieniu choremu/opiekunowi informacji w zakresie określonym w prawie?</li> </ul>	TAK	Rozdział 6. i 7.	-
5.2. W.AOTM	Czy podsumowanie analizy wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono w oparciu o analizę SWOT?	Nie dotyczy	-	-
5.3. W.AOTM	Czy przedstawiono wnioski odnoszące się do celu analizy i będące bezpośrednio związane z uzyskanymi wynikami?	TAK	Rozdział 10.	
5.1.10. W.AOTM	Czy przedstawiono dyskusję, w tym omówienie ograniczeń analizy?	TAK	Rozdział 8. i 9.	-

<sup>a</sup> fragment tekstu Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku do którego odnoszą się wskazane pytania; AWA – pytania zaczerpnięte z analiz weryfikacyjnych AOTMiT; W.AOTM – dodatkowe pytania zgodności analizy z Wytycznymi AOTMiT z 2016 roku; <sup>b</sup> numer rozdziału, tabeli, wykresu i/albo strony umożliwiający identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia