Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Kesimpta® (ofatumumab) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego

ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

Wersja 2.0

Kraków, grudzień 2021

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

<table>
<tr><td>Analizę ekonomiczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</td><td colspan="2">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</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Autorzy analizy ekonomicznej</td><td>Imię i nazwisko</td><td>Wkład pracy</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td>Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</td><td colspan="2">Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa, Polska</td></tr>
<tr><td>Konflikt interesów</td><td colspan="2">Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA</td></tr>
</table>

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU 4
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY 5
STRESZCZENIE 6
1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA 10
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET 10
2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA 12
2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY 13
2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY 13
2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY 16
2.5. CHARAKTERYSTYKA I LICZEBNOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI 21
2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE 36
2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU 36
2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM 42
2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET 42
3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET 45
3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO 45
3.2. WARIANT „PRAWDOPODOBNY", „MINIMALNY" I „MAKSYMALNY" 46
3.3. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI 51
4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW 58
5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE 59
6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH 59
7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE 59
8. OGRANICZENIA ANALIZY 60
9. DYSKUSJA 62
10. WNIOSKI KOŃCOWE 63
11. OCENA ZAPOTRZEBOWANIA NA ANALIZĘ RACJONALIZACYJNĄ 64
12. BIBLIOGRAFIA 65
13. SPIS TABEL 72
14. SPIS RYSUNKÓW 73
15. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY 74

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	ang. *Budget-Impact Analysis;* Analiza wpływu na budżet
CI	ang. *Confidence Interval;* Przedział ufności
LCI	ang. *Lower Confidence Interval;* Dolna granica przedziału ufności
LPI	ang. *Lower Prediction Interval;* Dolna granica przedziału predykcji
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia)
PICO	ang. *Population, Intervention, Comparison, Outcome;* Populacja, interwencja, porównanie, wynik
RSS	ang. *Risk Sharing Scheme;* Porozumienie podziału ryzyka
SA	ang. *Sensitivity Analysis;* Analiza wrażliwości
UCI	ang. *Upper Confidence Interval;* Górna granica przedziału ufności
UPI	ang. *Upper Prediction Interval;* Górna granica przedziału predykcji
CDP-3	ang. *Confirmed disability progression at 3 months;* 3-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności
CDP-6	ang. *Confirmed disability progression at 6 months;* 6-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności
EDSS	ang. *Expanded Disability Status Scale;* Rozszerzona skala niepełnosprawności ruchowej

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 Kesimpta® (ofatumumab) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. W analizie uwzględniono sugerowany sposób finansowania wnioskowanej technologii. Uwzględniono ceny oficjalne porównywanych leków (wariant bez RSS) oraz ceny efektywne wynikające z realizacji porozumień podziału ryzyka (wariant z RSS).

II. W analizie porównywano koszty związane z realizacją dwóch scenariuszy sytuacyjnych: i) 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 dostępne są aktualnie refundowane leki z programu B.29.); ii) nowy scenariusz przedstawiał najbardziej prawdopodobne następstwa finansowe objęcia refundacją produktu leczniczego Kesimpta® w ramach nowej grupy limitowej listy B Wykazu leków refundowanych w rozważanym wskazaniu.

III. Przeprowadzono wielokierunkową ocenę liczebności populacji docelowej uwzględniając dostępne informacje na temat liczebności populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Polsce. W analizie podstawowej założono, że w przypadku refundacji wnioskowana technologia będzie stosowana w takim samym stopniu jak fumaran dimetylu (Tecfidera®), będący w chwili obecnej najczęściej stosowanym lekiem wśród pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie w programie

[redacted]

grona dostępnych opcji terapeutycznych w programie B.29. będzie skutkowało poprawą wyników zdrowotnych pacjentów leczonych w tym programie.

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kesimpta® (ofatumumab) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)" opisanego w załączniku B.29. Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37].

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, spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.29. (P),
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie ofatumumabu (Kesimpta®) (I),
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem wszystkich opcjonalnych, refundowanych technologii lekowych, które mogą być zastąpione przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji – uwzględniono wszystkie leki z programu B.29., tj.: *Dimethylis fumaras* (Tecfidera®), *Teriflunomidum* (Aubagio®), *Glatirameri acetas* (Copaxone®, Remurel®; 20 lub 40 mg/l), *Interferonum beta-1a* (Avonex®), *Interferonum beta-1a* (Rebif 44®), *Interferonum beta-1b* (Betaferon®), *Peginterferonum beta-1a* (Plegridy®). Do grona najważniejszych komparatorów zakwalifikowano fumaran dimetylu, stanowiący główny lek stosowany wśród pacjentów pierwszorazowych oraz pacjentów zmieniających leczenie w programie B.29. w ostatnich latach oraz teryflunomid, będący jedynym lekiem poza fumaranem dimetylu, którego udział w rynku leków refundowanych w ramach programu B.29. konsekwentnie wzrasta w ostatnich latach i który występował jako komparator w randomizowanych badaniach klinicznych potwierdzających skuteczność wnioskowanej technologii (C),
- zgodnie z wynikami Analizy klinicznej [40] w niniejszym opracowaniu przyjęto różnice w skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie stosowania porównywanych technologii – przeprowadzono analizę uwzględniającą wyłącznie kosztowe konsekwencje tych różnic określone na podstawie wyników modelu Analizy ekonomicznej [175] (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 wnioskowanej technologii oraz sugerowaną do Wykazu cenę zbytu netto [redacted]
W opracowaniu uwzględniono również [redacted]

Przeprowadzono dwa warianty oceny kosztów leków stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego:
[redacted]

[redacted]

W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w nowej grupie limitowej, ponieważ stanowi ona nowatorską, wysoce efektywną opcję terapeutyczną, niemającą refundowanego odpowiednika w Wykazie i cechującą się wyższą skutecznością względem leków obecnie stosowanych w analizowanym wskazaniu (zgodnie z art. 15 ustawy o refundacji [30]).
Na podstawie art. 14 ustawy o refundacji [30] określono, że wnioskowana technologia będzie podawana pacjentowi bezpłatnie (jako lek stosowany w programie lekowym).

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 Kesimpta® 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.).

Rozpatrywany sposób finansowania wnioskowanej technologii nie uwzględnia współpłacenia pacjenta za wnioskowaną technologię. Tym samym 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, iż nie wszyscy pacjenci z programu B.29. będą rozpoczynać stosowanie wnioskowanej technologii, tj. część pacjentów będzie skutecznie leczona i nie będzie wymagała zmiany leczenia na Kesimpta lub inny lek w programie, w pierwszej kolejności określono liczebność populacji pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, którzy w horyzoncie analizy wpływu na budżet będą rozpoczynali stosowanie leków w programie B.29.
Uwzględniono pacjentów włączanych do programu po raz pierwszy oraz pacjentów, którzy zmieniają leczenie w obrębie programu B.29.
Przeprowadzenie obliczeń w ramach analizy na podstawie liczebności populacji pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie w programie B.29. (dane typu zapadalność, określające liczbę osób z danym zdarzeniem występującym w krótkim czasie w życiu osoby) pozwoliła uwzględnić dodatkowo długoterminowe konsekwencje różnicy w efektywności porównywanych opcji terapeutycznych, tj. uwzględnić kolejne linie leczenia oraz opiekę po zakończeniu leczenia z wykorzystaniem leków modyfikujących przebieg choroby, zgodnie z metodami analizy ekonomicznej [175].

W obliczeniach uwzględniono informacje na temat:

- liczebności całkowitej populacji pacjentów leczonych w programach B.29. i B.46. raportowane w uchwałach Rady NFZ za lata 2016 – 2020 [48], [55], [56], [59], [72] i danych z portalu „Statystyka NFZ" za lata 2017 – 2019 [156]. Uwzględniono aktualnie obowiązującą klasyfikację leków do poszczególnych programów [37];
- średniego ryzyka wystąpienia analizowanych zdarzeń (tj. zakończenie leczenia, kontynuacja leczenia, rozpoczęcie kolejnej linii leczenia w programie B.29. lub przejście do programu B.46.) określone na podstawie wyników analizy danych z Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych przeprowadzonej z uwzględnieniem 11 632 pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, leczonych w Polsce w latach 2014 – 2017 [52].

Prognozę liczby pacjentów leczonych w kolejnych latach w programie lekowym przeprowadzono przy uwzględnieniu założenia, że liczba pacjentów pierwszorazowych włączanych do programu B.29. lub bezpośrednio do programu B.46. będzie równa średniej liczbie takich pacjentów z lat 2017 – 2020. Na podstawie ww. danych ustalono liczby pacjentów kontynuujących leczenie w ramach programów B.29. i B.46., pacjentów zmieniających leczenie w obrębie tych programów, pacjentów przechodzących z programu B.29. do programu B.46. i pacjentów rezygnujących z dalszego leczenia.
Ustalono, że liczba chorych na stwardnienie rozsiane żyjących w Polsce wynosi około 45 tys. chorych [36], [73]. Aktualne dane NFZ [157] świadczą, że w zależności od przyjętych kryteriów identyfikacji pacjenta ze stwardnieniem rozsianym w Polsce w 2019 roku żyło od 51 540 do 97 511 chorych na stwardnienie rozsiane.
Obliczono, że całkowita liczebność populacji pacjentów leczonych w programach lekowych dla pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w dwóch kolejnych latach wyniesie:

- program B.29.: 18 015 w roku 1. (od 17 109 do 18 578) i 18 969 w roku 2. (od 17 641 do 19 785);
- program B.46.: 2 063 w roku 1. (od 1 990 do 2 105) i 2 229 w roku 2. (od 2 124 do 2 291).

Powyższe dane określają liczebność populacji, o której mowa w art. 6 ust. 1 pkt. 1 lit. a [3].

Określona w ramach analizy podstawowej liczba pacjentów, u których możliwe byłoby rozpoczęcie stosowania leku Kesimpta® (pacjenci „pierwszorazowi" lub po niepowodzeniu innego leku z programu B.29.) zamiast innych leków z programu B.29. (liczebność populacji, o której mowa w art. 6 ust. 1 pkt. 1 lit. b [3]) wyniosła:
[redacted]

Zakres wykorzystania wnioskowanej technologii w przypadku jej refundacji określono na podstawie oceny historycznego wykorzystania 4 leków, które jako ostatnie zostały włączone do programów lekowych w Polsce (teryflunomid, fumaran dimetylu, okrelizumab, kladrybina). Ustalono, że fumaran dimetylu cechował się w ostatnich latach najwyższym wykorzystaniem, sięgającym nawet do 73% pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie w obrębie programu B.29. w latach 2018 – 2020.
Pozostałe leki miały istotnie niższe wykorzystanie (teryflunomid: do 22% pacjentów z programu B.29.; okrelizumab: do 21% z rzutowo-remisyjną postacią choroby włączanych do programu B.46.; kladrybina: do 33% pacjentów włączanych do programu B.46.).
Mając na uwadze, że dostępne są bezpośrednie dowody naukowe potwierdzające przewagę kliniczną wnioskowanej technologii nad teryflunomidem oraz pośrednie dowody takiej przewagi nad pozostałymi lekami z programu B.29. [41] założono, że w przypadku refundacji stopień wykorzystania wnioskowanej technologii będzie zbliżony do stopnia wykorzystania fumaranu dimetylu w latach 2016 – 2020, tj. leku u którego zaobserwowano najwyższy wpływ zmiany statusu refundacji na wykorzystanie w programach w Polsce.
Na podstawie tego założenia ustalono, że w przypadku refundacji leczenie wnioskowaną technologią rozpocznie:
[redacted]

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 [175].

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].

WYNIKI I WNIOSKI

[redacted]

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

[redacted]

Zastąpienie wykorzystania innych leków w programie B.29. oraz wyższa skuteczność wnioskowanej technologii względem innych leków z programu B.29. (np. niższe koszty kolejnych linii leczenia i niższy koszt progresji choroby) [redacted]

[redacted]

Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy. [redacted]

Rozszerzenie grona dostępnych opcji terapeutycznych w programie B.29. o wnioskowaną technologię będzie skutkowało poprawą wyników zdrowotnych pacjentów leczonych w tym programie.

Za pozytywną decyzją refundacyjną dla wnioskowanej technologii przemawiają dodatkowo: wyższa skuteczność kliniczna, dobry profil bezpieczeństwa [41] oraz [redacted] [175].

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 Kesimpta® (ofatumumab) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)" opisanego w załączniku B.29. Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] (zwanego dalej programem B.29.).

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, spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.29. (P),
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie ofatumumabu (Kesimpta®) (I),
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem wszystkich opcjonalnych, refundowanych technologii lekowych, które mogą być zastąpione przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji – uwzględniono wszystkie leki z programu B.29., tj.: *Dimethylis fumaras* (Tecfidera®), *Teriflunomidum* (Aubagio®), *Glatirameri acetas* (Copaxone®, Remurel®; 20 lub 40 mg/l), *Interferonum beta-1a* (Avonex®), *Interferonum beta-1a* (Rebif 44®), *Interferonum beta-1b* (Betaferon®), *Peginterferonum beta-1a* (Plegridy®). Do grona najważniejszych komparatorów zakwalifikowano fumaran dimetylu, stanowiący główny lek stosowany wśród pacjentów pierwszorazowych oraz pacjentów zmieniających leczenie w programie B.29. w ostatnich latach a także teryflunomid, będący jedynym lekiem poza fumaranem dimetylu, którego udział w rynku leków refundowanych w ramach programu B.29. konsekwentnie wzrasta w ostatnich latach i który występował jako komparator w randomizowanych badaniach klinicznych potwierdzających skuteczność wnioskowanej technologii (C);
- zgodnie z wynikami Analizy klinicznej [41] w niniejszym opracowaniu uwzględniono różnice w skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie stosowania porównywanych technologii – przeprowadzono analizę uwzględniającą wyłącznie kosztowe konsekwencje tych różnic określone na podstawie wyników modelu Analizy ekonomicznej [175] (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 Kesimpta® 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 [175].

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 Kesimpta® (ofatumumab) w leczeniu rzutowo -remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.

Firma Novartis Poland Sp. z o.o. wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Kesimpta® w ramach części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych („Leki dostępne w ramach programu lekowego") umożliwiające stosowanie wnioskowanej technologii w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego B.29. [40].
Sugerowany sposób refundacji zakłada takie same kryteria stosowania wnioskowanej technologii jak w przypadku pozostałych leków dostępnych w Polsce w ramach programu lekowego B.29.

W opracowaniu uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w nowej grupie limitowej.
Za włączeniem wnioskowanej technologii do nowej grupy limitowej przemawiają przede wszystkim następujące aspekty:

- wnioskowana technologia w Wykazie nie ma refundowanych odpowiedników;
- wnioskowana technologia cechuje się wyższą skutecznością kliniczną od stosowania pozostałych leków dostępnych we wnioskowanym wskazaniu (dostępne bezpośrednie dowody naukowe potwierdzające przewagę nad teryflunomidem oraz pośrednie sugerujące przewagę nad pozostałymi lekami z programu B.29. [41]);
- wnioskowana technologia różni się od innych opcji terapeutycznych refundowanych we wnioskowanym wskazaniu: nazwą międzynarodową i mechanizmem działania, a także względem niektórych leków: drogą podawania i/lub postacią farmaceutyczną.

Na podstawie ww. aspektów należy stwierdzić, że refundacja w nowej 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, jako lek z programu lekowego.

W analizie uwzględniono sugerowany sposób finansowania wnioskowanej technologii oraz [redacted]

Tabela 1. Uwzględnione informacje na temat wnioskowanej technologii.

[redacted]

2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY

Analizowany problem decyzyjny dotyczy objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny dla produktu Kesimpta® 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].

Mając na uwadze brak obecności współpłacenia pacjenta za analizowany lek, 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

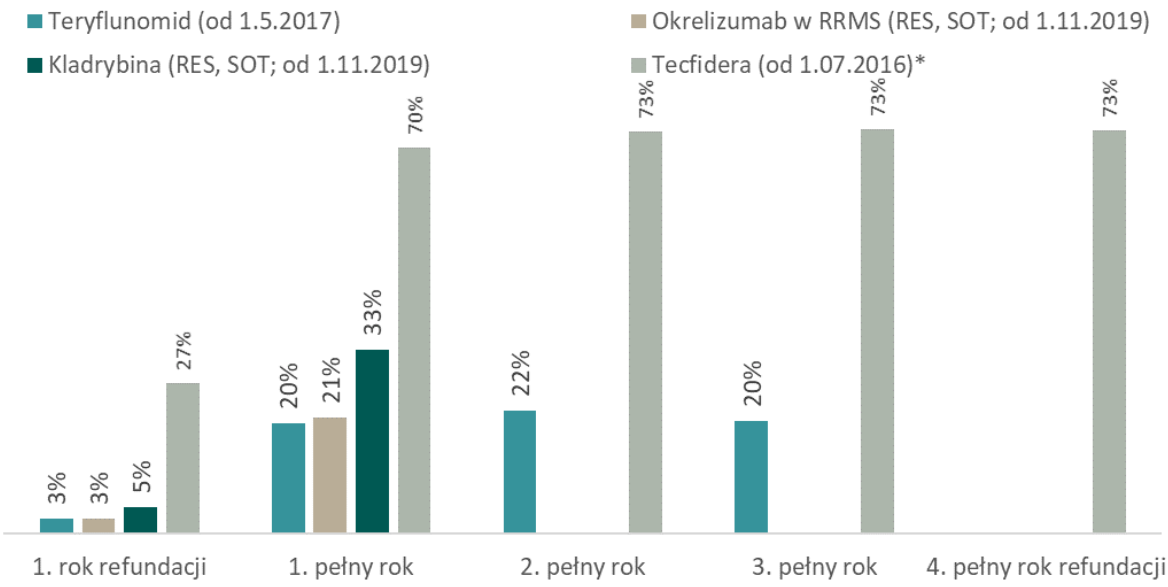
W analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w czasie kilku lat następujących po podjęciu decyzji o finansowaniu ze środków publicznych nowej technologii, zazwyczaj do ustalenia się równowagi na rynku lub co najmniej w ciągu 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 Kesimpta® 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 innych opcji leczenia w programie B.29. i realizację tego programu przez wszystkie specjalistyczne ośrodki medyczne w Polsce zajmujące się leczeniem pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, wprowadzenie dodatkowego leku do programu B.29. pozwoli szybko osiągnąć stały pułap jego wykorzystania wśród pacjentów, którzy w danym roku mogliby z niego skorzystać (tj. pacjentów rozpoczynających leczenie w programie B.29. lub pacjentów zmieniających

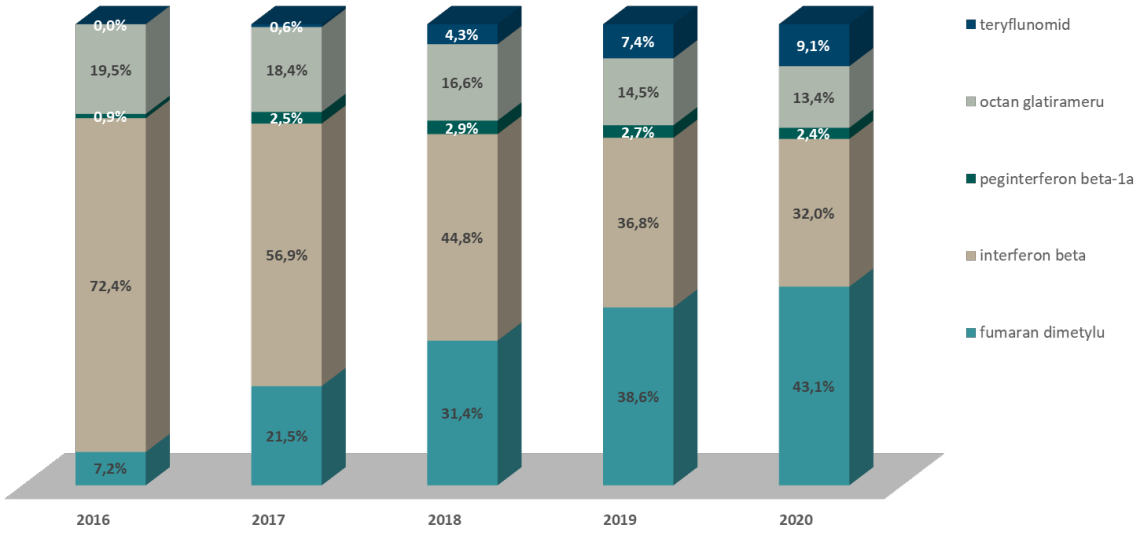
leczenie w obrębie tego programu, z pominięciem pacjentów skutecznie leczonych innymi lekami, których stosowanie rozpoczęto przed wprowadzeniem leku do programu).

O stosunkowo szybkim osiągnięciu pułapu wykorzystania nowego leku w programie świadczą dane dotyczące 4 leków, które jako ostatnie zostały włączone do programów lekowych w Polsce (teryflunomid, fumaran dimetylu, okrelizumab, kladrybina).



Rysunek 1. Odsetek wykorzystania nowych leków w programach B.29. i B.46. wśród pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie w obrębie tych programów, w kolejnych latach ich refundacji. Dane z lat 2016 – 2020.

Przedstawione dane świadczą, że już po 1. pełnym roku refundacji (czyli po około półtora roku od objęcia refundacją) osiągnięty zostaje stosunkowo stabilny pułap wykorzystania nowego leku. Wprawdzie udział takiego leku wśród wszystkich pacjentów w programie w kolejnych latach będzie wzrastał nawet przy stałym poziomie jego wykorzystania przez pacjentów mogących rozpocząć leczenie w danym roku (por. udział fumaranu dimetylu i teryflunomidu na wykresie poniżej), jednak wynika to tylko ze stosunkowo niskiej częstotliwości zmian terapii stwardnienia rozsianego (dyskontynuacja leczenia dotyczy około 10% pacjentów rocznie – por. rozdział 2.5.2.1.).



Rysunek 2. Udział wykorzystania poszczególnych leków w programie B.29. Dane z uchwał Rady NFZ [48], [55], [56], [59], [72] i portalu Statystyka NFZ [156].

Niemniej jednak przy stałym średnim wykorzystaniu danego leku oraz niskim ryzyku dyskontynuacji stosowania tego leku stabilizacja rynku sprzedaży oceniana pod kątem stałego udziału leku w całym analizowanym rynku może w ogóle nie nastąpić ze względu na ograniczoną liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia. Potwierdzeniem tego aspektu jest analiza udziału fumaranu dimetylu w terapii: od początku 2018 roku obserwowany jest już praktycznie stały poziom wykorzystania tego leku wśród pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie, a udział tego leku w całym rynku sprzedaży nadal wzrasta w 5. roku od uzyskania refundacji. Przy wysokim wykorzystaniu dimetylu fumaranu czy wnioskowanej technologii moment, w którym udział tych leków w całym rynku sprzedaży osiągnąłby względnie zadowalającą stabilność (np. względna zmiana udziału w rynku nieprzekraczająca kilku procent) liczony powinien być w dekadach nie w latach. Tak długi horyzont czasowy analizy wpływu na budżet wiązałby się z koniecznością pominięcia przyszłych, niepewnych zmian w rynku sprzedaży analizowanych leków (np. nowe leki jeszcze niezarejestrowane do programu, leki generyczne jeszcze niedostępne, modyfikacje kryteriów realizacji programów) oraz modelowania przyszłych decyzji refundacyjnych dla wszystkich leków z analizowanego rynku (np. na każde 10 lat horyzontu czasowego przypadałoby średnio 3 decyzje Ministra Zdrowia dotyczące kontynuacji finansowania leków; każda decyzja związana jest z negocjacjami cenowymi, których wynik nie jest możliwy do przewidzenia).

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, począwszy od 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 Kesimpta®, 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 Kesimpta® 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 Kesimpta® ze środków publicznych) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych („nowy scenariusz").

W obliczeniach uwzględniono wyłącznie segment analizowanego rynku sprzedaży leków na który wpływ będzie miała refundacja wnioskowanej technologii. Mając na uwadze, iż nie wszyscy pacjenci z programu B.29. będą rozpoczynać stosowanie wnioskowanej technologii, tj. część pacjentów będzie skutecznie leczona z wykorzystaniem innych leków i nie będzie wymagała zmiany leczenia, w pierwszej kolejności określono liczebność populacji pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, którzy w horyzoncie analizy wpływu na budżet będą rozpoczynali stosowanie leków w programie B.29.
Uwzględniono pacjentów włączanych do programu po raz pierwszy oraz pacjentów, którzy zmieniają leczenie w obrębie programu B.29.

Przeprowadzenie obliczeń analizy na podstawie liczebności populacji pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie w programie B.29. (dane typu zapadalność określające liczbę osób z danym zdarzeniem występującym w krótkim czasie w życiu osoby) pozwoliło uwzględnić dodatkowo długoterminowe konsekwencje różnicy w efektywności porównywanych opcji terapeutycznych, tj.

kolejne linie leczenia oraz opiekę po zakończeniu leczenia z wykorzystaniem leków modyfikujących przebieg choroby, zgodnie z metodami analizy ekonomicznej [175].
Tym samym (zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej [175]) w analizie podstawowej uwzględniono maksymalnie 3 linie leczenia:

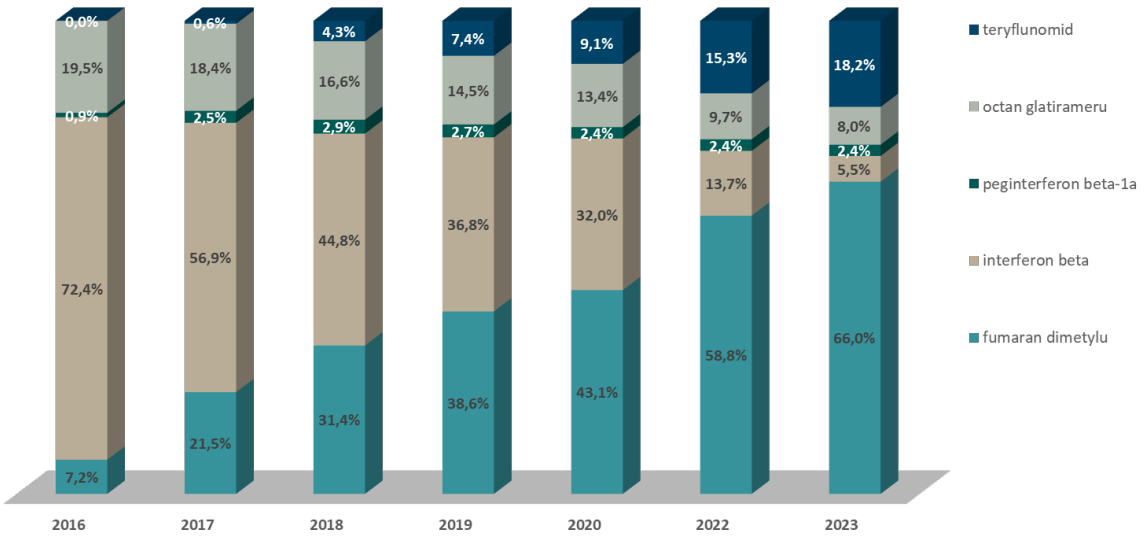
- pierwszą linię stanowiło stosowanie wnioskowanej technologii lub innego leku z programu B.29.;
- drugą linię stanowiło stosowanie innego leku z programu B.29. (uwzględniono średni ważony odsetkiem wykorzystania koszt i efekty tych leków);
- trzecią linię stanowiło stosowanie leku z programu B.46. (uwzględniono średni ważony odsetkiem wykorzystania koszt i efekty tych leków).

Analizowany problem decyzyjny dotyczył objęcia refundacją leku ofatumumabu podawanego podskórnie w ramach programu lekowego B.29. W chwili obecnej (sierpień 2021 roku) w ramach wspomnianego programu lekowego jest możliwość stosowania innych leków.
Wybór komparatorów tj. alternatyw dla stosowania ocenianej interwencji został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi dla przeprowadzania ocen technologii medycznych [1]. Uwzględniono technologie medyczne, które obecnie są stosowane w analizowanym wskazaniu i które będą przejmowane przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji, tj. *Dimethylis fumaras* (Tecfidera®), *Teriflunomidum* (Aubagio®), *Glatirameri acetas* (Copaxone®, Remurel®; 20 lub 40 mg/l), *Interferonum beta-1a* (Avonex®), *Interferonum beta-1a* (Rebif 44®), *Interferonum beta-1b* (Betaferon®), *Peginterferonum beta-1a* (Plegridy®).

Analiza danych z Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT), przeprowadzona z uwzględnieniem 11 632 pacjentów z RRMS leczonych w programie w latach 2014 – 2017 [52] wykazała, że lekami najczęściej stosowanymi wśród pacjentów przyjmujących leki I linii po raz pierwszy w życiu są: fumaran dimetylu (lek najczęściej wybierany w województwie małopolskim i opolskim) oraz interferony beta (leki najczęściej wybierane w województwie podkarpackim i dolnośląskim).
Niemniej jednak, od 2018 zaobserwowano wyraźny wzrost liczby pacjentów leczonych teryflunomidem i fumaranem dimetylu (por. rozdział 2.5.2.).
Tym samym do grona najważniejszych komparatorów zakwalifikowano fumaran dimetylu, stanowiący główny lek stosowany wśród pacjentów pierwszorazowych oraz pacjentów zmieniających leczenie w programie B.29. w ostatnich latach oraz teryflunomid, będący jedynym lekiem poza fumaranem dimetylu, którego udział w rynku leków z programu B.29. konsekwentnie wzrasta w ostatnich latach i który występował jako komparator w randomizowanych badaniach klinicznych potwierdzających skuteczność wnioskowanej technologii.

Na uwagę zasługują również ograniczenia w dostępności wiarygodnych danych klinicznych dla peginterferonu beta-1a [41], [175], które sprawiły, że przeprowadzone porównanie pośrednie wnioskowanej technologii z peginterferonem beta-1a obarczone jest wysoką niepewnością.

Nie są dostępne precyzyjne informacje na temat aktualnego wykorzystania poszczególnych leków wśród pacjentów rozpoczynających leczenie lub zmieniających leczenie w programie B.29. Z tego powodu w ramach analizy podstawowej uwzględniono odsetki tych leków wśród wszystkich pacjentów w programie B.29. (tj. wśród pacjentów kontynuujących leczenie rozpoczęte w latach poprzednich oraz pacjentów rozpoczynających leczenie danym lekiem w danym roku). Dostępne dane z uchwał Rady NFZ [48], [55], [56], [59], [72] i portalu Statystyka NFZ [156] ekstrapolowano na horyzont czasowy niniejszej analizy (wykres poniżej). Udział poszczególnych interferonów beta określono na podstawie danych z 2020 roku [72].



Rysunek 3. Ekstrapolacja udziału pacjentów stosujących poszczególne leki w programie B.29.

W ramach analizy wrażliwości testowano również scenariusz uwzględniający realne odsetki wykorzystania fumaranu dimetylu (około 73%) i teryflunomidu (około 20%) wśród pacjentów rozpoczynających leczenie lub zmieniających leczenie w programie B.29. w 2020 roku (por. dane w rozdziale 2.5.2.), które zostały uzupełnione przez dane dotyczące wszystkich pacjentów w przypadku pozostałych opcji terapeutycznych (dotyczy 7% pacjentów rozpoczynających leczenie lub zmieniających leczenie w programie B.29. w 2020 roku, którym przypisano strukturę leczenia taką samą jak wśród wszystkich pacjentów w programie B.29. z pominięciem fumaranu dimetylu i teryflunomidu).

W opracowaniu uwzględniono zalecane dawkowanie wnioskowanej technologii i opcjonalnych technologii refundowanych (szczegóły przedstawiono w Analizie ekonomicznej [175]).

Tabela 2. Dawkowanie uwzględnionych terapii stwardnienia rozsianego.

Program	Substancja czynna	Nazwa	Podawanie	Dawkowanie
B.29.	Fumaran dimetylu	Tecfidera®	Doustnie	120 mg x2/d przez 7 dni; później 240 mg x2/d
	Interferon beta	Betaferon® (IFN beta-1b)	Podskórnie	250 µg (1 ml) co 2. dzień
		Avonex® (IFN beta-1a)	Domięśniowo	30 µg raz na tydzień
		Rebif® 44 µg (IFN beta-1a)	Podskórnie	12 amp.-strz.a 0,5 ml: 3x w tygodniu 4 wkł.a 1,5 ml: 1 wkł. na tydzień
	Peginterferon beta-1a	Plegridy®	Podskórnie	Dzień 0: 63 µg; dzień 14: 94 µg; kolejne 125 µg co 2 tygodnie
	Octan glatirameru	Copaxone®	Podskórnie	20 mg/d 40 mg 3x w tygodniu
		Remurel	Podskórnie	
	Teryflunomid	Aubagio®	Doustnie	14 mg (1 tabl.)/d
	Ofatumumab	Kesimpta®	Podskórnie	20 mg w tygodniach: 0, 1, 2, 4 i kolejne dawki co miesiąc, tj. 15 podań w 1. roku oraz 12 podań w kolejnych latach
B.46.	Alemtuzumab	Lemtrada®	Dożylnie	12 mg/d przez 5 kolejnych dni Po roku: 12 mg/d przez 3 kolejne dni
	Natalizumab	Tysabri®	Dożylnie	1x na 4 tyg.
	Fingolimod	Gilenya®	Doustnie	0,5 mg (1 kaps.)/d
	Okrelizumab	Ocrevus®	Dożylnie	300 mg w dniu 0. i 14.; następnie 600 mg co 6 mies.
	Kladrybina	Mavenclad®	Doustnie	1,75 mg/kg na rok x2

Porównywane scenariusze opierały się na następujących założeniach:

- **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 ofatumumab nie jest dostępny);
- **nowy scenariusz** przedstawiał najbardziej prawdopodobne następstwa finansowe objęcia refundacją produktu leczniczego Kesimpta® w ramach nowej grupy limitowej listy B Wykazu leków refundowanych w rozważanym wskazaniu (dla pacjenta z analizowanej populacji dostępny jest ofatumumab).

Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy.

	Scenariusz istniejący (*status quo*)	Nowy scenariusz
Dostępne leki	*Dimethylis fumaras* (Tecfidera®), *Teriflunomidum* (Aubagio®), *Glatirameri acetas* (Copaxone®, Remurel®; 20 lub 40 mg/l), *Interferonum beta-1a* (Avonex®), *Interferonum beta-1a* (Rebif 44®), *Interferonum beta-1b* (Betaferon®), *Peginterferonum beta-1a* (Plegridy®)	*Dimethylis fumaras* (Tecfidera®), *Teriflunomidum* (Aubagio®), *Glatirameri acetas* (Copaxone®, Remurel®; 20 lub 40 mg/l), *Interferonum beta-1a* (Avonex®), *Interferonum beta-1a* (Rebif 44®), *Interferonum beta-1b* (Betaferon®), *Peginterferonum beta-1a* (Plegridy®), ***Ofatumumabum* (Kesimpta®)**
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];
- 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 dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego z aktywną chorobą potwierdzoną w badaniu klinicznym lub obrazowym [40].
Zarejestrowane wskazania do stosowania ofatumumabu obejmują więc nie tylko pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, ale również z progresywnymi postaciami choroby z aktywnością rzutową.
Wnioskowane wskazanie obejmuje wyłącznie rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozsianego i jest zgodne ze wskazaniem objętym refundacją w ramach programu B.29. [37].
Tym samym, w ramach niniejszego opracowania przyjęto, że populacja docelowa dla wnioskowanej technologii pokrywa się z populacją pacjentów mogących korzystać z leków refundowanych w ramach programu lekowego B.29.

W opracowaniu uwzględniono założenia, parametry wyjściowe i wyniki modelu Analizy ekonomicznej [175]. Tym samym uwzględniono charakterystyki populacji pacjentów włączonych do badań, których wyniki zostały wykorzystane w modelu. Niemniej jednak, w opracowaniu nie uwzględniono żadnych charakterystyk pacjentów mających istotny wpływ na kosztowe wyniki modelu Analizy ekonomicznej. Co więcej, średnia wartość punktacji rozszerzonej skali niepełnosprawności ruchowej (ang. *Expanded Disability Status Scale;* EDSS) i średni wiek pacjenta w momencie rozpoczęcia leczenia w Polsce [52] (mediana EDSS 1,5 oraz średni wiek 36,6 lat wśród pacjentów pierwszorazowych) zgodne są z założeniami modelu Analizy ekonomicznej (mediana EDSS 2 i średni wiek 37,8 lat łącznie wśród pacjentów „pierwszorazowych" oraz pacjentów po niepowodzeniu innego leku) [175].

Uwzględniono populację otwartą pacjentów – obserwacji poddawano zagregowaną grupę pacjentów mogących rozpocząć leczenie ofatumumabem 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 - 2020 [48], [55], [59], [72] oraz portal Statystyka NFZ [156]) określono liczebność całkowitą pacjentów stosujących dane leki każdego roku w latach 2016 – 2020. Liczbę pacjentów kontynuujących leczenie, rozpoczynających leczenie i kończących leczenie w każdym z programów lekowych w Polsce w latach 2017 – 2020 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. lub bezpośrednio w programie B.46. [tylko szybko rozwijająca się postać choroby]; przy ekstrapolacji uwzględniono średnią z lat 2018 – 2020) 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.

Na uwagę zasługują ograniczenia opisanej powyżej oceny liczebności populacji. 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 zakończeniu leczenia pod koniec roku lub stosować także inną substancje czynną w danym roku). Zastosowana metoda analityczna wymaga uwzględnienia 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 mogą przełożyć się na istotne zawyżenie liczebności populacji docelowej dla wnioskowanej technologii. Świadczą o tym wyniki porównania liczby pacjentów leczonych w programach lekowych na podstawie danych z uchwał Rady NFZ [48], [55], [56], [59], [72] (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.

Dodatkowo, przeprowadzone obliczenia 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. Obliczenia te również mogą uwzględniać potencjalny wpływ pandemii koronawirusa na liczbę pacjentów korzystających ze świadczeń medycznych w 2020 roku. Niemniej jednak dostępne dane nie pozwalają ilościowo uchwycić potencjalnego wpływu pandemii koronawirusa na liczebność pacjentów leczonych w programach B.29. i B.46. (np. liczba pacjentów pierwszorazowych w programie B.29. konsekwentnie maleje od 2017 roku o od 160 do 620 pacjentów rok do roku). Co więcej, istotność wpływu pandemii na liczbę pacjentów pierwszorazowych w programie podważa liczba takich pacjentów włączanych do programu B.46. (szybko rozwijająca się postać choroby), która wzrosła nawet w 2020 roku.

Z obliczeń wykluczono także pacjentów z pierwotnie postępującą postacią choroby, którzy od 2019 roku mogą stosować okrelizumab w programie B.46. (zgodnie z aktualnym kształtem tego programu). Dokonano tego na podstawie analizy trendu liczby pacjentów leczonych lekami z programu B.46. w latach 2017 – 2020 i przy założeniu, że połowa pacjentów leczonych okrelizumabem w 2019 roku miała postać pierwotnie postępującą choroby. Określono, że w latach 2019-2020 odpowiednio 18 i 148 pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią choroby rozpoczęło stosowanie okrelizumabu (szczegóły obliczeń w arkuszu „BIAcalc" modelu dołączonego do opracowania).
Na uwagę zasługuje fakt, że dane dla okrelizumabu nie mają wpływu na liczebność populacji docelowej dla wnioskowanej technologii i przedstawione powyżej obliczenia zostały przeprowadzone tylko na potrzeby oceny odsetka wykorzystania tego leku wśród pacjentów rozpoczynających lub zmieniających terapię w obrębie programu B.46.

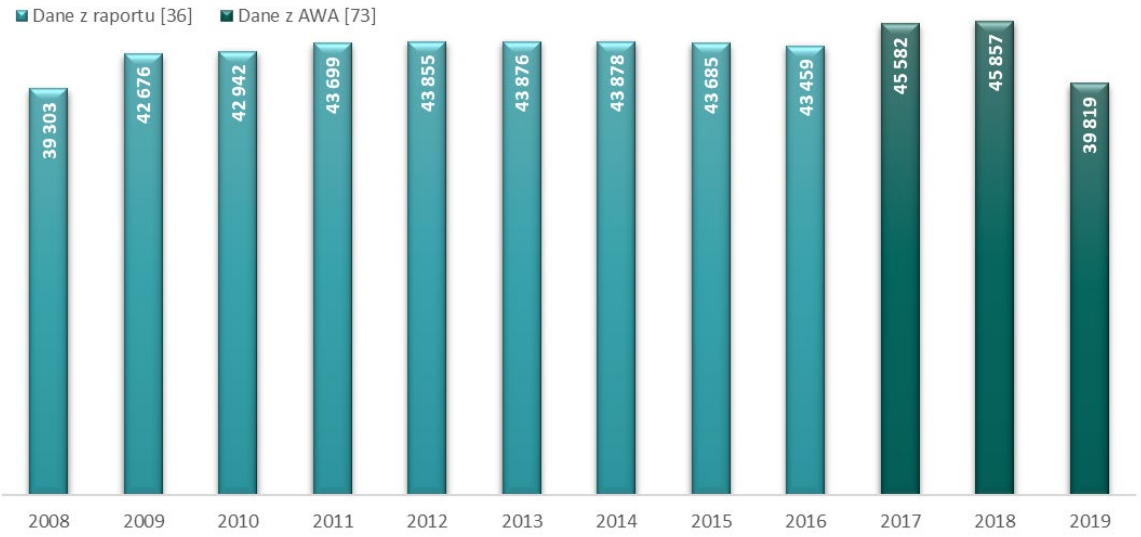
Na uwagę zasługuję fakt, iż nie ma dostępnych danych umożliwiających przeprowadzenie oceny liczby pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych w programach lekowych z wykorzystaniem metod cechujących się mniejszymi ograniczeniami.
Pomimo ograniczeń zastosowana metoda ma niewątpliwe zalety, szczególnie w odniesieniu do prostych analiz populacyjnych opartych na udziałach leków w rynku:

- pozwala określić maksymalną liczebność pacjentów, u których nowa technologia może być stosowana (tj. pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie w programie) z pominięciem pacjentów skutecznie leczonych z wykorzystaniem innych opcji terapeutycznych (pacjent rozpoczynający leczenie w latach poprzednich, który kontynuuje to leczenie z wysokim prawdopodobieństwem nie będzie skłonny do zmiany leczenia na inne bez wystąpienia nietolerancji lub redukcji skuteczności stosowanego leczenia) – z tego powodu nowa technologia nigdy nie przejmie od razu całego rynku sprzedaży opcjonalnej technologii (przejęcie rynku będzie niższe od 100%);

- identyfikacja pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie pozwala na uwzględnienie kolejnych linii leczenia i związanych z nimi konsekwencji kosztowych dla płatnika publicznego; aspekt ten nie może zostać bezpośrednio uchwycony w ramach prostych analiz udziału rynku poszczególnych leków.

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 korzystających ze świadczeń medycznych (stwardnienie rozsiane jako główne rozpoznanie). 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 tysięcy do 45,9 tysięcy chorych (rysunek poniżej).



Rysunek 4. Liczba chorych na stwardnienie rozsiane w Polsce na podstawie analizy chorób wykazywanych przy realizacji świadczeń medycznych rozliczanych z NFZ.

Aktualne dane NFZ [157] świadczą, że w zależności od przyjętych kryteriów identyfikacji pacjenta ze stwardnieniem rozsianym w Polsce w 2019 roku żyło od 51 540 do 97 511 chorych na stwardnienie rozsiane (tabela poniżej).

Tabela 4. Chorobowość stwardnienia rozsianego w Polsce według danych administracyjnych NFZ [157], [158].

Rok	Definicja I [157]	Definicja II [157]	Definicja III [157]	[158]*
2012	63 098	41 276	34 395	-
2013	70 498	45 420	37 773	35 939
2014	76 794	48 947	40 694	38 300
2015	81 903	52 003	43 287	40 445
2016	86 553	54 775	45 613	42 423
2017	90 580	57 154	47 651	-
2018	94 228	59 351	49 649	-
2019	97 511	61 433	51 540	-

* Za osobę chorą na stwardnienie rozsiane uznano pacjenta, który miał udzielone świadczenie w ramach co najmniej jednego z dwóch programów lekowych leczenia stwardnienia rozsianego lub w swojej historii miał co najmniej 3 świadczenia w przeciągu 3 lat z rozpoznaniem G35 w rodzaju świadczeń: ambulatoryjna opieka specjalistyczna, leczenie szpitalne, rehabilitacja, w tym co najmniej jedno świadczenie w poradni lub na oddziale neurologicznym.

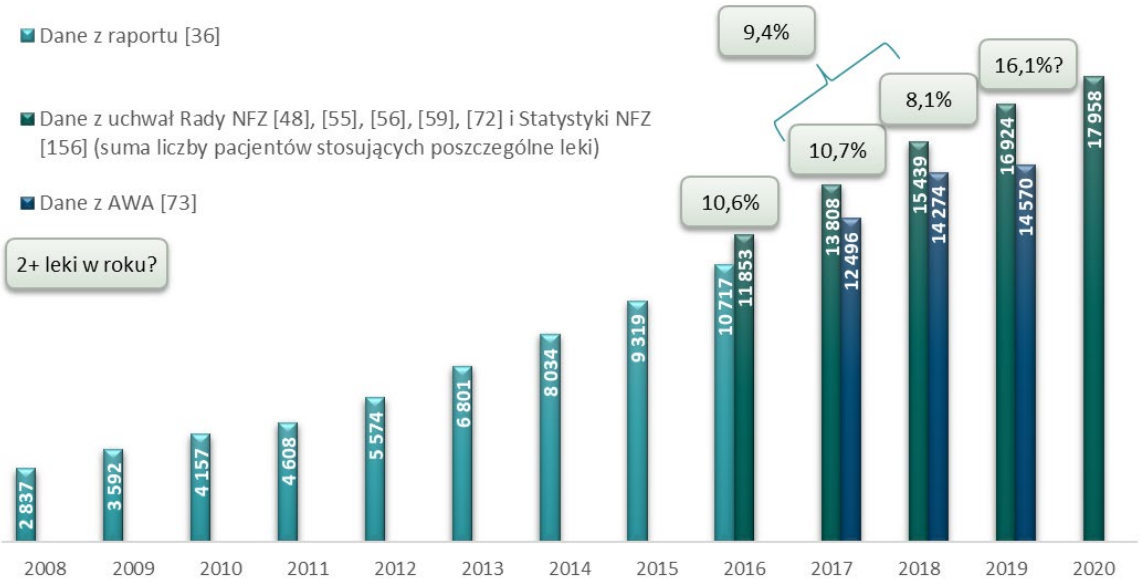
Opublikowana analiza danych NFZ [171] wskazuje, że współczynnik zapadalności i chorobowości na stwardnienie rozsiane w Polsce wynosiły w 2019 roku odpowiednio: 6,6 i 131,2 chorych na 100 tys. osób.

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 rozsianego (ICD-10 G 35)" opisanego w załączniku B.29. [37] (zwany dalej „program B.29.");
- „Leczenie stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)" opisanego w załączniku B.46. [37] (zwany dalej „program B.46.").

Liczebność całkowita* populacji pacjentów leczonych w programach lekowych B.29 i B.46 w latach 2008 – 2020 (dane z raportu SM [36], danych z uchwał Rady NFZ [48], [55], [59], [72] 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.

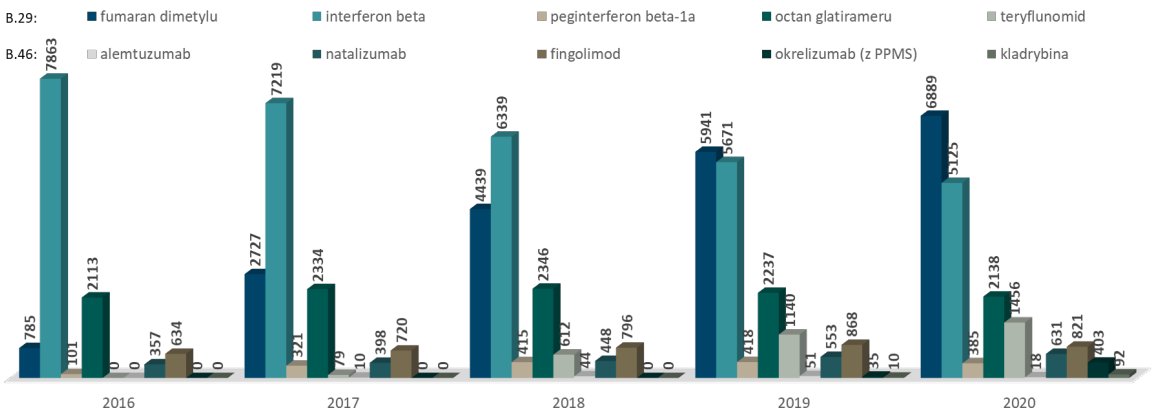


Rysunek 5. Liczebność całkowita populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych w ramach programów lekowych w Polsce.

Przedstawione dane mogą sugerować odsetek pacjentów stosujących jeden lub więcej leków w danym roku, ale również mogą wynikać z błędów w trakcie raportowania danych lub braku weryfikacji danych administracyjnych w trakcie ich ekstrakcji. Tym samym korekta kilkukrotnego uwzględnienia pacjenta w obliczeniach została uwzględniona wyłącznie w analizie wrażliwości. W ramach tego scenariusza w latach 2019 – 2020 przyjęto odsetek pacjentów stosujących więcej niż 1 lek na poziomie 9,4% (średnia z lat 2017 – 2018).

Wzrost wykorzystania leków w ww. programach w latach 2012 – 2020 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 wśród pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku, kończących leczenie lub kontynuujących leczenie rozpoczęte w latach poprzednich były: fumaran dimetylu, interferony beta oraz octan glatirameru (rysunek poniżej).



Rysunek 6. Liczba pacjentów ze stwardnieniem rozsianym stosujących poszczególne leki w programach lekowych w Polsce [48], [55], [56], [59], [72] i Statystyki NFZ [156].

Wychodząc od sumarycznej liczby pacjentów leczonych w każdym programie (B.29. i B.46.) w latach 2016 – 2020 możliwe było określenie liczby pacjentów kontynuujących leczenie oraz zmieniających 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 Gd+ łącznie z 1 rzutem z lub bez pogorszenia EDSS o ≥1 pkt;
- u <1% rocznie od rozpoczęcia terapii w programie wykazywanych jest 2-3 nowych zmian T2 lub 1-2 nowe zmiany Gd+ łącznie z 2 rzutami z pogorszeniem EDSS o ≥1 pkt.

W okresie obserwacji badania odnotowano 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. Odsetek pacjentów z aktywną chorobą pozwalającą rozpocząć leczenie lekami z programu B.46. wynosi od 9% do 11%.

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.
Współczynnik dyskontynuacji był niższy wśród pacjentów leczonych w programie B.46. o około 80% (z czego 27,1% dyskontynuacji dotyczyło braku skuteczności leków; 27,1% – nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych).

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 2017 – 2020 (dane z roku 2016 wykorzystano jako bazowe). Dane te przedstawiono poniżej.

Tabela 5. Wyniki kalkulacji liczby pacjentów w latach 2017 – 2020. Dane pozwalające określić liczbę pacjentów pierwszorazowych. Tylko pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią choroby.

[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 – 2020) i przeprowadzono analogiczne obliczenia w horyzoncie czasowym analizy BIA.
Określona tą metodą liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w wybranych programach lekowych oraz pacjentów zmieniających terapię w obrębie programów B.29 i B.46. została przedstawiona poniżej.

Określono również liczebność całkowitą populacji pacjentów stosujących leki w programie B.29. i programie B.46. (rysunek poniżej).

Zestawienie parametrów wykorzystanych w obliczeniach przedstawiono poniżej.

Tabela 6. Podstawowe parametry oceny liczebności populacji pacjentów rozpoczynających lub zmieniających

[redacted]

** 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.

Na podstawie ww. parametrów określono, że całkowita liczebność populacji pacjentów leczonych w programach lekowych dla pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w dwóch kolejnych latach wyniesie:

[redacted]

Powyższe dane określają **liczebność populacji, o której mowa w art. 6 ust. 1 pkt. 1 lit. a [3].** Niemniej jednak większość chorych na stwardnienie rozsiane żyjących w Polsce (45 tys. [73] lub od 51 540 do 97 511 [157]) mogłaby w jakimś momencie życia stosować wnioskowaną farmakoterapię zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami.

Liczebność populacji pacjentów rozpoczynających leczenie nowym lekiem (pacjenci pierwszorazowi oraz pacjenci po niepowodzeniu innego leku z programu B.29.) w programie B.29. wyniosła (**liczebność populacji, o której mowa w art. 6 ust. 1 pkt. 1 lit. b [3]**):

[redacted]

Pacjent z analizowanej populacji ma bezpłatny dostęp do wielu leków w programie B.29. Mając na uwadze wysoki koszt leczenia wnioskowaną technologią dla pacjenta w przypadku braku refundacji, w analizie założono, że przy braku refundacji wnioskowanej technologii lekowej 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 ofatumumabu w przypadku jego refundacji określono na podstawie analizy rynku sprzedaży innych leków dostępnych w programie B.29.
Dokonano oceny historycznego wykorzystania 4 leków, które jako ostatnie zostały włączone do programów lekowych w Polsce (teryflunomid, fumaran dimetylu, okrelizumab, kladrybina).

W pierwszej kolejności określono liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie ww. lekami każdego roku refundacji. W tym celu wykorzystano analogiczne założenia jak w przypadku pełnej analizy populacyjnej, tj. stały, niezależny od leczenia odsetek dyskontynuacji na poziomie średnio 9,9% (leki z B.29.) lub 7,9% (leki z B.46.).
W następnej kolejności wyniki powyższych obliczeń odniesiono do całkowitej liczby pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie w obrębie programu (w przypadku roku bazowego, 2016 przyjęto, że liczba ta równa jest liczbie określonej dla 2017 roku).
Szczegółowe obliczenia przedstawiono w arkuszu „BIAcalc" modelu dołączonego do opracowania.

Wyniki obliczeń przedstawiono poniżej oraz na rysunek 1 na stronie 14.

Tabela 7. Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie oraz odsetek wykorzystania leków, które jako ostatnie zostały objęte refundacją.

[redacted]

[redacted]

Ustalono, że fumaran dimetylu cechował się w ostatnich latach najwyższym wykorzystaniem, sięgającym nawet do 73% pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie w obrębie programu B.29. w latach 2018 – 2020. Pozostałe leki miały istotnie niższe wykorzystanie (teryflunomid: do 22%; okrelizumab: do 21% z rzutowo-remisyjną postacią choroby; kladrybina: do 33%).

W ramach niniejszego opracowania rozważano dwa podstawowe scenariusze stopnia wykorzystania wnioskowanej technologii: scenariusz oparty na danych dla teryflunomidu oraz scenariusz oparty na danych dla fumaranu dimetylu.
Wydaje się, że ze względu na udowodnioną wyższą skuteczność wnioskowanej technologii nad teryflunomidem oraz potencjalne korzyści względem wszystkich pozostałych opcji terapeutycznych dostępnych w programie B.29. [41], docelowy stopień wykorzystania wnioskowanej technologii może zbliżyć się do poziomu wykorzystania fumaranu dimetylu. Tym samym rozważano 4 scenariusze:

- docelowe wykorzystanie na podstawie danych dla teryflunomidu;
- docelowe wykorzystanie na podstawie danych dla fumaranu dimetylu;
- docelowe wykorzystanie na podstawie średniej z danych dla teryflunomidu i fumaranu dimetylu;
- docelowe wykorzystanie na podstawie danych dla fumaranu dimetylu pomniejszonych o 10 punktów procentowych.

Nie rozważano scenariusza zakładającego wyższe wykorzystanie wnioskowanej technologii niż fumaranu dimetylu ponieważ jest to mało prawdopodobne. W chwili obecnej fumaran dimetylu jest pierwszym lekiem, który w tak istotny sposób wpłynął na kształt rynku sprzedaży leków stosowanych w stwardnieniu rozsianym (lek ten praktycznie nie miał konkurencji pod tym względem). W przypadku wprowadzenia kolejnego leku o podobnych oczekiwaniach w zakresie efektów klinicznych, docelowe wykorzystanie tego leku zależeć będzie od decyzji lekarza prowadzącego terapię, który będzie miał większe doświadczenie w zakresie stosowania fumaranu dimetylu i prawdopodobnie na początku będzie preferował jego wykorzystanie.

Mając na uwadze, że dostępne są bezpośrednie dowody naukowe potwierdzające przewagę kliniczną wnioskowanej technologii nad teryflunomidem oraz pośrednie dowody takiej przewagi nad pozostałymi

lekami z programu B.29. [41] w analizie podstawowej założono, że w przypadku refundacji stopień wykorzystania wnioskowanej technologii będzie zbliżony do stopnia wykorzystania fumaranu dimetylu w latach 2016 – 2020.

Ponieważ teryflunomid i fumaran dimetylu zostały objęte refundacją od około połowy roku, stopnień wykorzystania wnioskowanej technologii w 1. roku określono jako średni stopień wykorzystania teryflunomidu lub fumaranu dimetylu w pierwszym (niepełnym) roku refundacji oraz pierwszym pełnym roku refundacji; stopnień wykorzystania wnioskowanej technologii w 2. roku określono jako średni stopień wykorzystania teryflunomidu lub fumaranu dimetylu z pełnych lat refundacji.
Tym samym, w analizie podstawowej przyjęto, że w 1. i 2. roku refundacji 48,7% i 72,4% pacjentów rozpocznie stosowanie wnioskowanej technologii (wariant prawdopodobny). Wartość tych parametrów zależy od innych parametrów oceny wielkości analizowanego rynku.

Na podstawie tego założenia ustalono, że w przypadku refundacji leczenie wnioskowaną technologią rozpocznie (liczebność populacji pacjentów **o której mowa w art. 6 ust. 1 pkt. 2 [3]**):

[redacted]

Obliczenia w niniejszej analizie wpływu na budżet przeprowadzono wyłącznie z uwzględnieniem pacjentów, u których decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii może spowodować zmianę leczenia (por. informacje w rozdziale 2.4).

Poniżej przedstawiono przybliżone liczebności całkowite populacji wszystkich pacjentów leczonych w programie B.29. Wartości te są przybliżone, ponieważ nie uwzględniają korekty struktury rynku wynikającej z uwzględnienia kilku linii leczenia wśród pacjentów obserwowanych w analizie. Dane te zawierają również zależne od leczenia ryzyka dyskontynuacji określone na podstawie wyników Analizy ekonomicznej [175].

[redacted]

Przybliżony docelowy udział wnioskowanej technologii w całym rynku leków programu B.29. [redacted] pomimo uwzględnienia takiego samego odsetka wykorzystania wnioskowanej technologii i fumaranu dimetylu wśród pacjentów rozpoczynających i zmieniających leczenie w obrębie programu B.29. Za obserwowane rozbieżności odpowiada różnica w liczbie pacjentów rozpoczynających leczenie w programie B.29. (pacjenci pierwszorazowi), która od kilku lat stopniowo spada. Zgodnie z obliczeniami przedstawionymi wcześniej w latach 2017-2018 liczebność populacji pacjentów pierwszorazowych była o kilkaset pacjentów wyższa niż w późniejszych latach. Oznacza to, że w chwili obecnej nastąpiło stopniowe wysycenie rynku lekami z programów realizowanych w Polsce – do programów lekowych włączani są pacjenci bezpośrednio z danej kohorty rozpoznawanej w danym roku, bez istotnego udziału pacjentów oczekujących na włączenie do programu (tj. kumulacji kilku kohort rozpoznawanych w kolejnych latach).

Przedstawione dane świadczą również, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii będzie wiązać się z przedłużeniem leczenia bez konieczności jego zmiany. [redacted] pacjentów będzie kontynuowało leczenie bez jego zmiany względem scenariusza istniejącego zakładającego stosowanie aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych.

Wzrost liczby pacjentów kontynuujących leczenie w programie przekładać się jednakże będzie na wyższy koszt farmakoterapii (nie wszyscy pacjenci z tej grupy kwalifikują się w scenariuszu istniejącym do

kolejnych linii leczenia, część trwale kończy stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby np. ze względu na osiągnięcie stopnia niepełnosprawności EDSS wyższego od 5,5).

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

[redacted]

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.
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 leków modyfikujących przebieg leczenia;
- koszt diagnostyki w programie B.29. i programie B.46.;
- koszt standardowej opieki i dodatkowy koszt leczenia rzutu choroby;
- koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.

Uwzględniono wszystkie kategorie kosztu i takie same założenia na etapie Analizy ekonomicznej [175].

Dane kosztowe zebrano w sierpniu 2021 roku z aktualizacją w grudniu 2021 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].

Koszt refundowanych leków określono na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia dotyczącego Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wchodzącego w życie z dniem 1 listopada 2021 roku [37] oraz średnich danych z przetargów.

W analizie uwzględniono sugerowany sposób finansowania wnioskowanej technologii. [redacted]

Przeprowadzono dwa warianty oceny kosztów leków stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego: [redacted]

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

Tabela 9. Kalkulacja cen i limitu produktu Kesimpta®. Wartości zaokrąglone, w PLN. Nowa grupa limitowa.

[redacted]

Koszt opcjonalnych technologii refundowanych oraz leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia stwardnienia rozsianego (model uwzględnia możliwość stosowania kolejnych linii leczenia po zakończeniu leczenia wnioskowaną technologią lub komparatorami) przedstawiono poniżej.

Tabela 10. Koszt leków refundowanych z perspektywy płatnika publicznego.

[redacted]

Koszt wydania lub podania pacjentowi analizowanych leków został określony przy uwzględnieniu założeń przedstawionych w ramach innych analiz przedkładanych AOTMiT [64], [65], [66], [67], [68], [69]. Przyjęto, że podanie leku dożylnego będzie związane z hospitalizacją pacjenta i kosztem na poziomie kosztu świadczenia 5.08.07.0000001 „hospitalizacja związana z wykonaniem programu" (486,72 PLN [70]).

Koszt podawania leków podawanych drogą doustną, domięśniową lub podskórną ustalono na poziomie kosztu świadczenia 5.08.07.0000004 „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu" (108,16 PLN [70]) z częstotliwością uwzględniającą okres trwania leczenia z wykorzystaniem jednego opakowania danego leku.
W przypadku leków Cladribinum (Mavenclad®), Ocrelizumabum (Ocrevus®) i Alemtuzumabum (Lemtrada®) stosowanych tylko przez krótki okres lub z niską częstotliwością uwzględniono dodatkowo wizyty w szpitalu związane z monitorowaniem i diagnostyką leczenia (świadczenie 5.08.07.0000004 co miesiąc z pominięciem miesięcy, w których lek jest podawany).
Koszt monitorowania leczenia określono na podstawie kosztu świadczeń 5.08.08.0000036 i 5.08.08.0000053 [71].

W ramach analizy kosztów z perspektywy płatnika publicznego dodatkowo uwzględniono dane przedstawione w tabelach poniżej. Szczegóły przedstawiono w Analizie ekonomicznej [175].

Tabela 11. Koszt świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie.

Kod produktu (grupa)	Nazwa świadczenia	Koszt uwzględniony (NFZ)	Źródło
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00 PLN	[83]
5.30.00.0000031	W31 Porada udzielana w miejscu pobytu świadczeniobiorcy	82,00 PLN	
5.11.02.9000020	Rehabilitacja ogólnoustrojowa w ośrodku/oddziale dziennym – osobodzień w rehabilitacji ogólnoustrojowej w ośrodku/oddziale dziennym	77,00 PLN	[84]
5.11.02.9100034 (RNPS01)	Rehabilitacja neurologiczna przewlekła w szpitalu	110,00 PLN	[85]
14.2142.026.04	Świadczenia w pielęgniarskiej opiece długoterminowej domowej – osobodzień	25,55 PLN	[86] i informator o umowach NFZ
-	Świadczenie transportu sanitarnego „dalekiego" w POZ – przewóz na odległość (tam i z powrotem) 121 - 400 km	236,00 PLN	[87]
5.08.07.0000001/ 5.08.07.0000003	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu/ hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72 PLN	[70]
5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16 PLN	

Kod produktu (grupa)	Nazwa świadczenia	Koszt uwzględniony (NFZ)	Źródło
5.08.08.0000036 / 5.08.08.0000053	Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego / Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego lub pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego	1 671,00 PLN	[71]
5.51.01.0001036 (A36)	Choroby demielinizacyjne	3 900,00 PLN	[89]

Tabela 12. Koszt dodatkowych leków uwzględniony w analizie.

Produkt / substancja	Jednostka	Koszt jednostkowy z perspektywy płatnika publiczny
***Methylprednisolonum* 1g**	1 opakowanie	61,92 PLN
Ranitidinum	1 opakowanie	0 PLN*
Oxybutyninum	1 DDD [33]	0,7909 PLN

* przyjęto brak refundacji w analizowanym wskazaniu ze względu na zakres wskazań objętych refundacją [37]

Wypadkowy koszt standardowej opieki medycznej oraz koszt leczenia rzutu uwzględniony w analizie podstawowej został przedstawiony w tabeli poniżej.

Tabela 13. Koszt standardowej opieki i leczenia rzutu zgodnie z wynikami badania Selmaj 2017 [81] (wartości zaktualizowane do obecnych cen) prezentowanych w [69].

	Koszt (NFZ)
Zależny od EDSS koszt opieki	
0	5 042,57 PLN
1	7 684,17 PLN
2	6 963,34 PLN
3	8 672,74 PLN
4	11 986,65 PLN
5	12 673,28 PLN
6	11 624,34 PLN
7	7 756,14 PLN
8	7 299,75 PLN
9	13 031,35 PLN
10	0,00 PLN
Koszt leczenia rzutu	2 419,72 PLN

W opracowaniu uwzględniono takie same założenia i dane wejściowe dla kosztów jak w przypadku Analizy ekonomicznej [175].

Na podstawie modelu analizy ekonomicznej określono kosztowe dane wejściowe analizy wpływu na budżet.
Dane uwzględnione w analizie podstawowej przedstawiono poniżej.

Tabela 14. Dane wejściowe analizy wpływu na budżet określone na podstawie wyników modelu Analizy ekonomicznej [175].

Wygenerowane koszty roczne (niezdyskontowane) zostały już skorygowane w oparciu o dyskontynuację leczenia i wszystkie modelowane zdarzenia [175]. Dane te przedstawione są w przeliczeniu na 1 pacjenta rozpoczynającego leczenia na początku okresu obserwacji.
Uwzględniono dwuletni okres obserwacji z jednorocznym interwałem zgodnie z założeniami Analizy ekonomicznej [175].

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 pacjentów rozpoczynających leczenie danym lekiem, która pozwala określić sumaryczne zużycie danych zasobów lub sumaryczne koszty w ujęciu populacyjnym. W uproszczeniu, iloczyn liczby pacjentów rozpoczynających leczenie danym lekiem oraz średniego rocznego kosztu leczenia określonego na podstawie modelu Analizy ekonomicznej [175] dawał sumaryczny koszt danego leku w roku 1. lub roku 2. analizy.

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

Tabela 15. Charakterystyka wariantów wielkości populacji docelowej, w ramach analizy podstawowej.

[redacted]

Dodatkowo do bezpośrednich danych wejściowych należą parametry kosztowe, które zostały przedstawione w rozdziale 2.7.

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano scenariusze opisane w tabeli poniżej. W przypadku założeń i wartości parametrów mających istotny wpływ na wyniki (dotyczy założeń i parametrów oceny liczebności populacji docelowej) w ramach analizy wrażliwości każdy taki scenariusz przeprowadzono w wariancie prawdopodobnym i wariantach skrajnych.

Tabela 16. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.

Nr	Opis scenariusza	Wariant / wartość parametru
SA 00	Analiza podstawowa	Wariant prawdopodobny
SA 01		Wariant minimalny
SA 02		Wariant maksymalny
SA 03	Udział komparatorów jak w całym rynku w 2020 roku	Wariant prawdopodobny
SA 04		Wariant minimalny
SA 05		Wariant maksymalny
SA 06	Udział komparatorów na podstawie analizy liczby pacjentów rozpoczynających leczenie w 2020 roku	Wariant prawdopodobny
SA 07		Wariant minimalny
SA 08		Wariant maksymalny
SA 09	Uwzględniona korekta stosowania kilku leków w danym roku przez pacjenta	Wariant prawdopodobny
SA 10		Wariant minimalny
SA 11		Wariant maksymalny
SA 12	Tylko dane z uchwał Rady NFZ (dla 2017 - 2019 pominięto dane z portalu Statystyka NFZ)	Wariant prawdopodobny
SA 13		Wariant minimalny
SA 14		Wariant maksymalny
SA 15		Wariant prawdopodobny
SA 16		Wariant minimalny

Nr	Opis scenariusza	Wariant / wartość parametru
SA 17	Pominięcie danych za 2020 rok przy ocenie liczby pacjentów pierwszorazowych w programie B.29. (wykluczenie potencjalnego wpływu pandemii na obliczenia)	Wariant maksymalny
SA 18	Wariant 1. przejęć (dane Aubagio®)	Wariant prawdopodobny
SA 19		Wariant minimalny
SA 20		Wariant maksymalny
SA 21	Wariant 3. przejęć (dane Aubagio® i Tecfidera® - średnia)	Wariant prawdopodobny
SA 22		Wariant minimalny
SA 23		Wariant maksymalny
SA 24	Wariant 4. przejęć (dane Tecfidera® - 10%)	Wariant prawdopodobny
SA 25		Wariant minimalny
SA 26		Wariant maksymalny
SA 27	Próg EDSS dla braku kontynuacji stosowania leków: brak do 6	Brak
SA 28		6
SA 29		7
SA 30		8
SA 31		9
SA 32	Brak kolejnych linii leczenia	
SA 33	Leki B.46. w kolejnej linii	
SA 34	Leki b.29. w kolejnej linii i po niej leki B.46.	
SA 35	Charakterystyki wejściowe pacjentów (wiek, odsetek mężczyzn, czas od diagnozy): 95% CI	95% LCI
SA 36		95% UCI
SA 37	Opcjonalne źródła danych odnośnie skuteczności w redukcji progresji choroby	*Internal Novartis NMA - CDW-6*
SA 38		*Internal Novartis NMA - CDP-6 matched to OPERA*
SA 39		*Internal Novartis NMA - CDW-3*
SA 40		*Internal Novartis NMA - CDP-3 matched to OPERA*
SA 41	HR dla progresji: 95% CI	Kesimpta®: 95% LCI; komparatory: 95% UCI
SA 42		Kesimpta®: 95% UCI; komparatory: 95% LCI
SA 43	RR dla rzutów: 95% CI	Kesimpta®: 95% LCI; komparatory: 95% UCI
SA 44		Kesimpta®: 95% UCI; komparatory: 95% LCI
SA 45	Odsetek umiarkowanych i odsetek poważnych rzutów: 95% CI	95% LCI
SA 46		95% UCI
SA 47	Opcjonalne źródło danych dla naturalnego przebiegu choroby	*British Columbia Dataset (> 28 years of age)*
SA 48		*London Ontario dataset*
SA 49	5-letnia redukcja w ryzyku rzutu: 95% CI	95% LCI
SA 50		95% UCI
SA 51	Opcjonalny wariant oceny liczby rzutów	*Relapses based on EDSS*
SA 52		*Relapses independent of EDSS*
SA 53	Zużycie Movenclad®: zakres	Minimalne żużycie Movenclad wg ChPL
SA 54		Maksymalne żużycie Movenclad wg ChPL
SA 55		Orlewska 2005

Nr	Opis scenariusza	Wariant / wartość parametru
SA 56	Koszt EDSS i rzutów z perspektywy NFZ: opcjonalne dane	Szmurło 2014
SA 57		Selmaj 2017
SA 58	Koszt EDSS: 95% CI	95% LCI
SA 59		95% UCI
SA 60	Koszt rzutu: 95% CI	95% LCI
SA 61		95% UCI
SA 62	Roczne prawdopodobieństwo dyskontynuacji: 95% CI	Kesimpta®: 95% LCI; komparatory: 95% UCI
SA 63		Kesimpta®: 95% UCI; komparatory: 95% LCI
SA 64	Ryzyko zdarzeń niepożądanych: 95% CI	Kesimpta®: 95% LCI; komparatory: 95% UCI
SA 65		Kesimpta®: 95% UCI; komparatory: 95% LCI
SA 66	Zdarzenia niepożądane - koszt: 95% CI	95% LCI
SA 67		95% UCI
SA 68	Wariant oceny śmiertelności	*EDSS-dependent mortality multiplier (Pokorski 1997)*
SA 69		*EDSS-independent mortality multiplier (Jick et al 2014)*
SA 70		*No mortality multiplier*
SA 71	HR zgonu dla EDSS: 95% CI	95% LCI
SA 72		95% UCI

3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO

Wnioskowana technologia nie jest refundowana ze środków publicznych i tym samym składowa aktualnych wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczona na jej refundację wynosi 0 PLN.

Sumaryczny koszt refundacji leków stosowanych w programach lekowych w Polsce w latach 2013 – 2019 [158] został przedstawiony w tabeli poniżej.

Tabela 17. Koszt substancji czynnych refundowanych w programach lekowych dla pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Polsce. Wartości w mln PLN [158].

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Koszt refundacji leków - B.29. i B.46.	168,74	213,6	257,87	287,91	321,71	357,5	390,95
Koszt refundacji leków - B.29. (aktualny kształt)	160,27	181,27	208,87	224,81	250,2	278,78	303,24
Glatirameri acetas - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	23,58	31,73	40,9	42,84	42,92	42,38	29,88
Interferonum beta 1a a 22 mcg - p - pozajelitowo (parenteral) - 0.001 mg	0,5	0,54	0,79	0	0	0	0
Interferonum beta 1a a 30 mcg - p - pozajelitowo (parenteral) - 0.001 mg	30,38	39,89	54,29	56,7	44,03	37,68	32,91

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Interferonum beta 1a a 44 mcg - p - pozajelitowo (parenteral) - 0.001 mg	22,43	25,99	28,31	32,18	31,05	31,29	30,15
Interferonum beta-1b - p - pozajelitowo (parenteral) - 0.001 mg	83,38	83,12	84,58	87,3	77,67	67,73	62,02
Fingolimodum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	6,97	21,37	33,3	43,97	48,86	51,91	55,33
Natalizumabum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	1,5	10,96	15,7	19,13	22,21	23,79	27,65
Dimethylis fumaras - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	0	0	0	5,22	49,14	84,37	120,82
Peginterferonum beta-1a - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mcg	0	0	0	0,57	5,03	7,59	8,32
Teriflunomidum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	0	0	0	0	0,36	7,74	19,14
Alemtuzumab - pi - pozajelitowo dożylnie (parentera-intravesicular) - 1 mg	0	0	0	0	0,44	3,02	3,54
Ocrelizumabum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	0	0	0	0	0	0	0,63
Cladribinum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	0	0	0	0	0	0	0,56

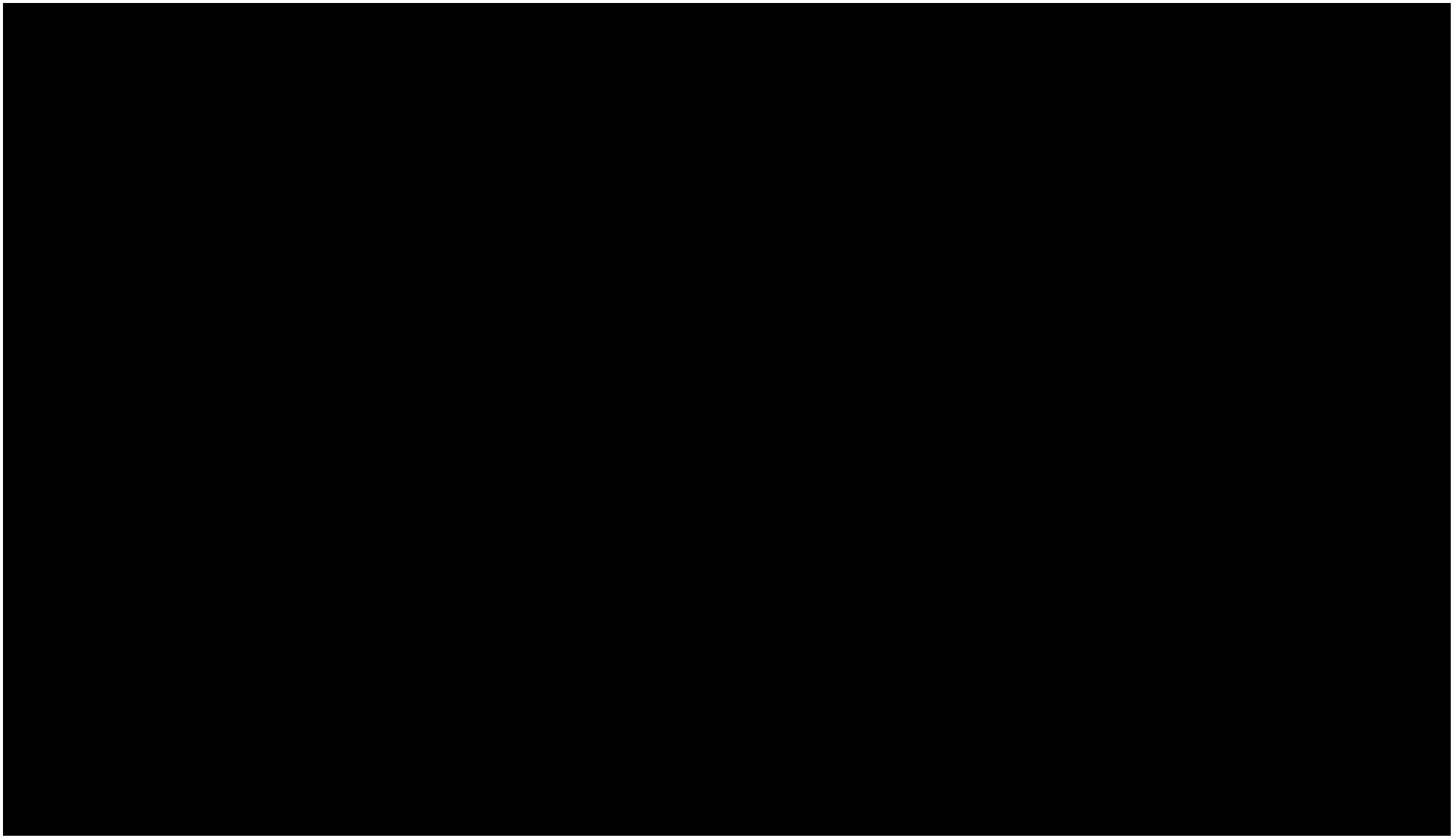
Ustalono, że koszt refundacji leków stosowanych aktualnie w programie lekowym B.29. wyniósł w 2019 r. 303,24 mln PLN [158].

Kwota refundacji za wszystkie leki stosowane w B.29. w 2020 roku wyniosła 283,31 mln PLN [154].

Nie są dostępne żadne inne informacje na temat innych wydatków wśród chorych, którzy będą mogli stosować wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji. Prognozy wszystkich 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 tabelach poniżej.

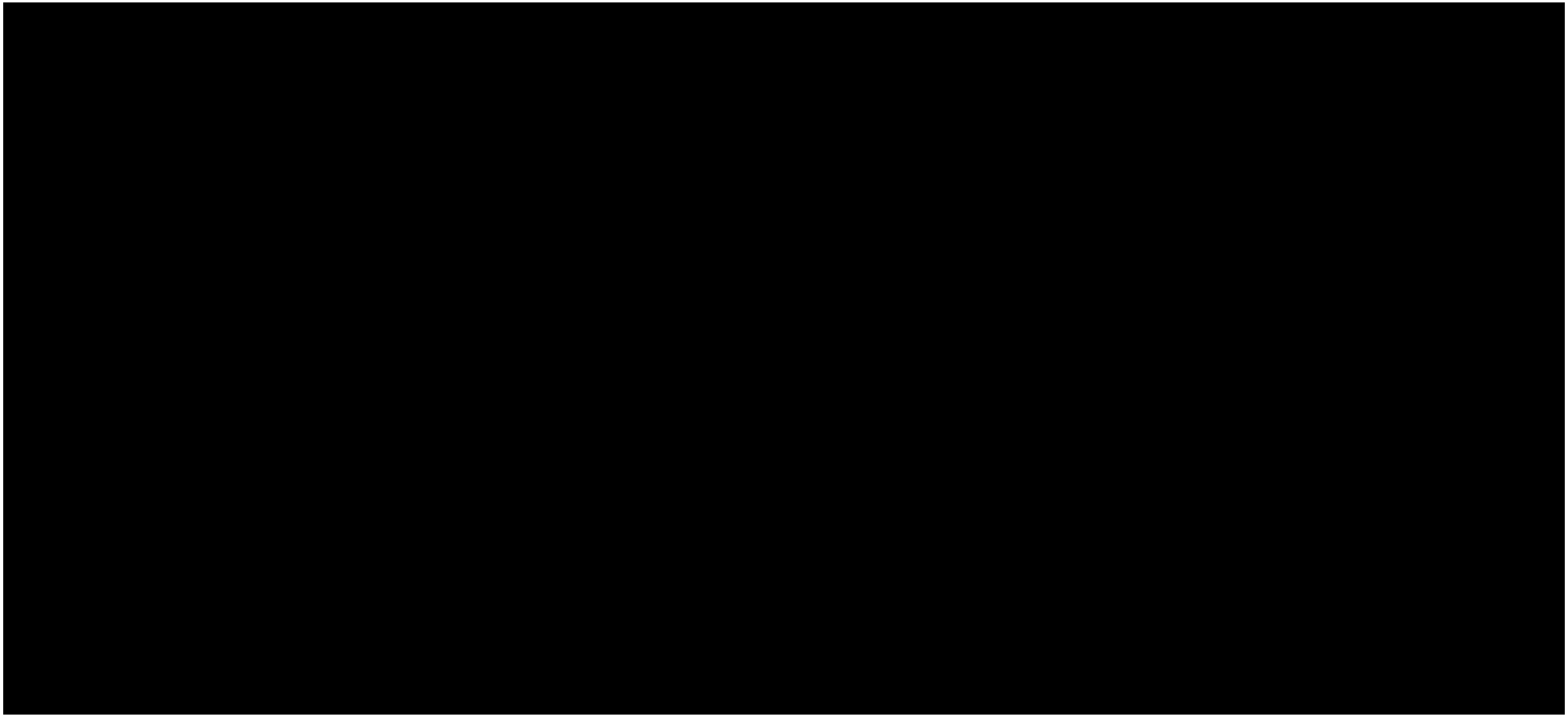


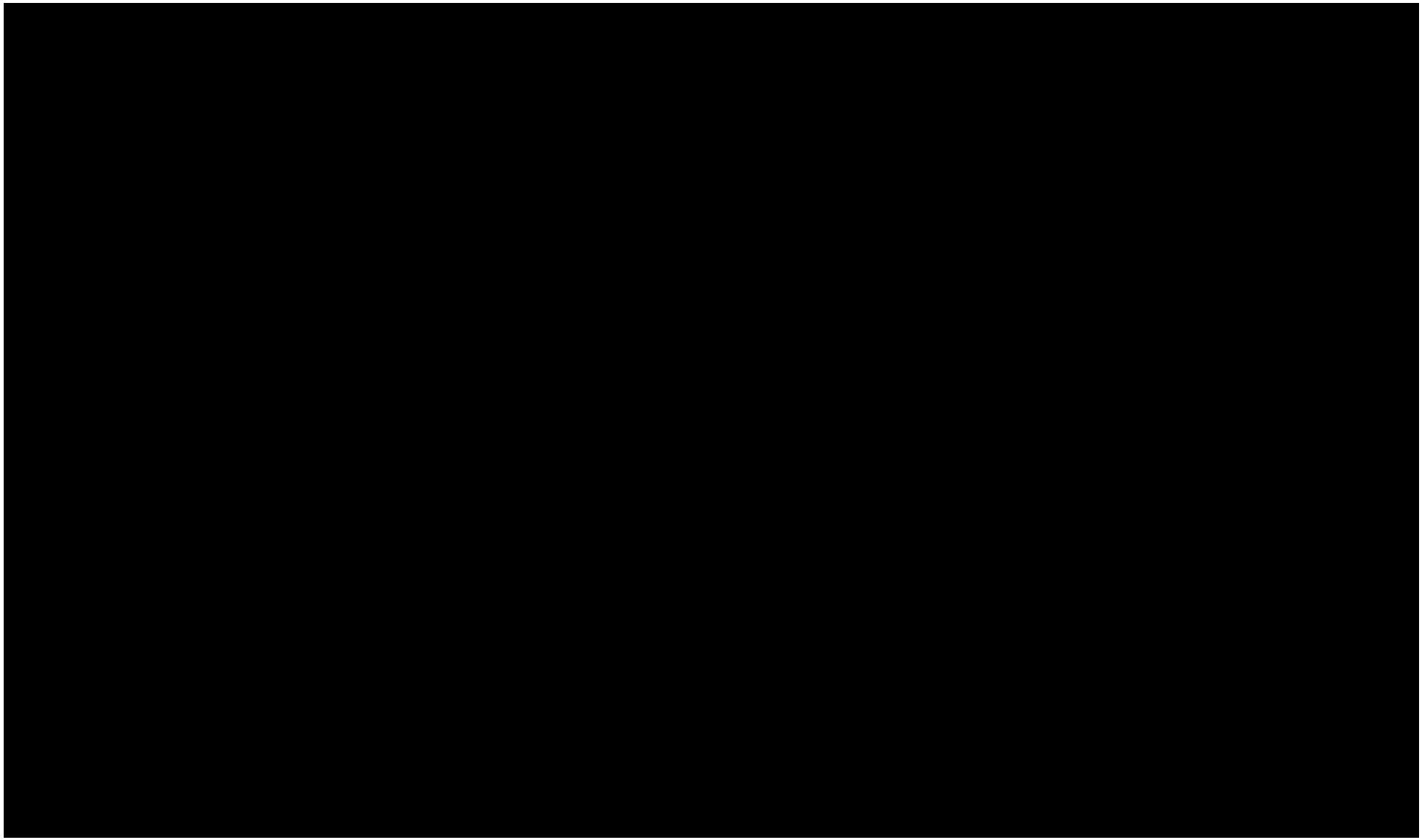
Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych będzie [redacted]

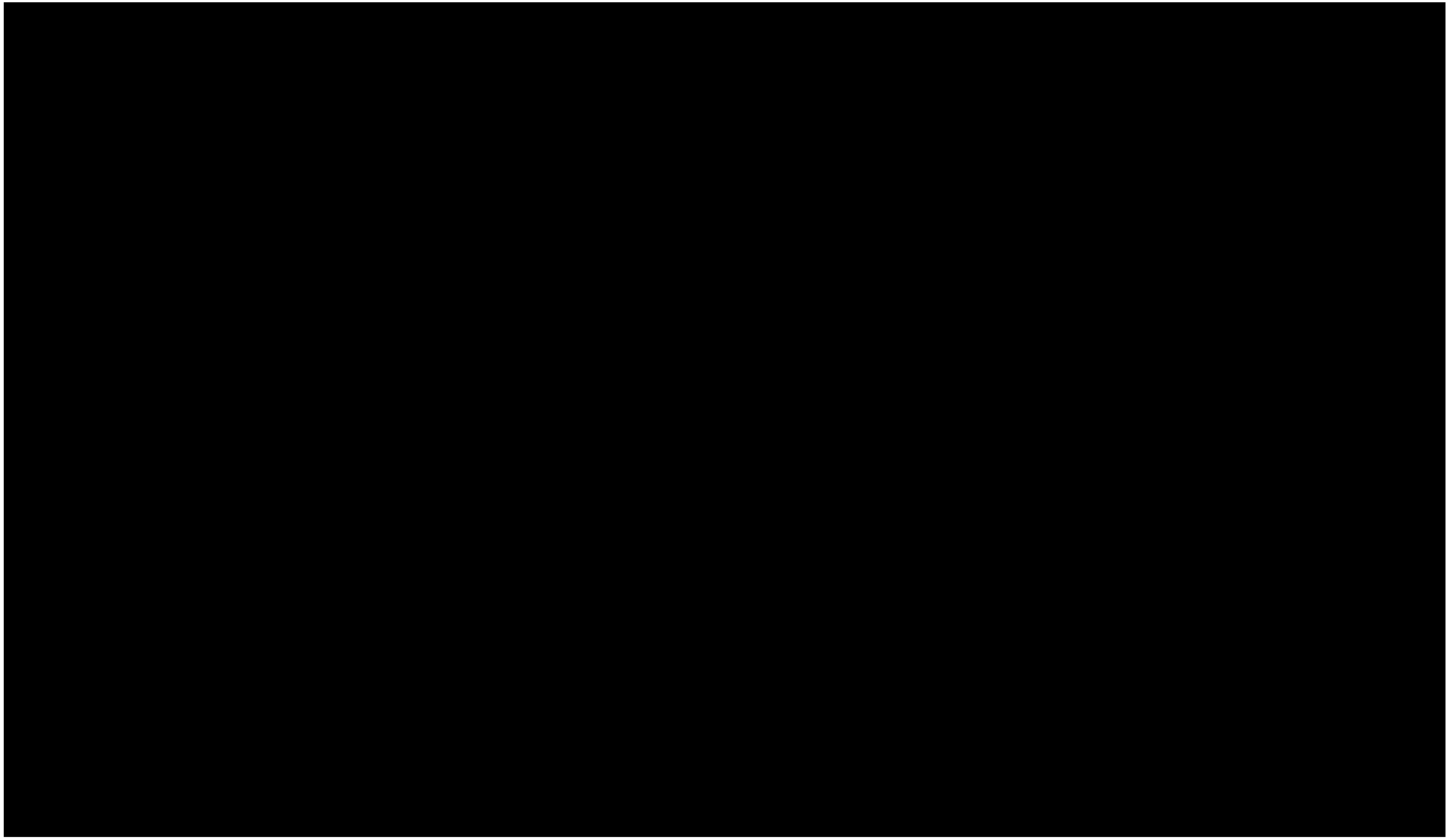
[redacted]

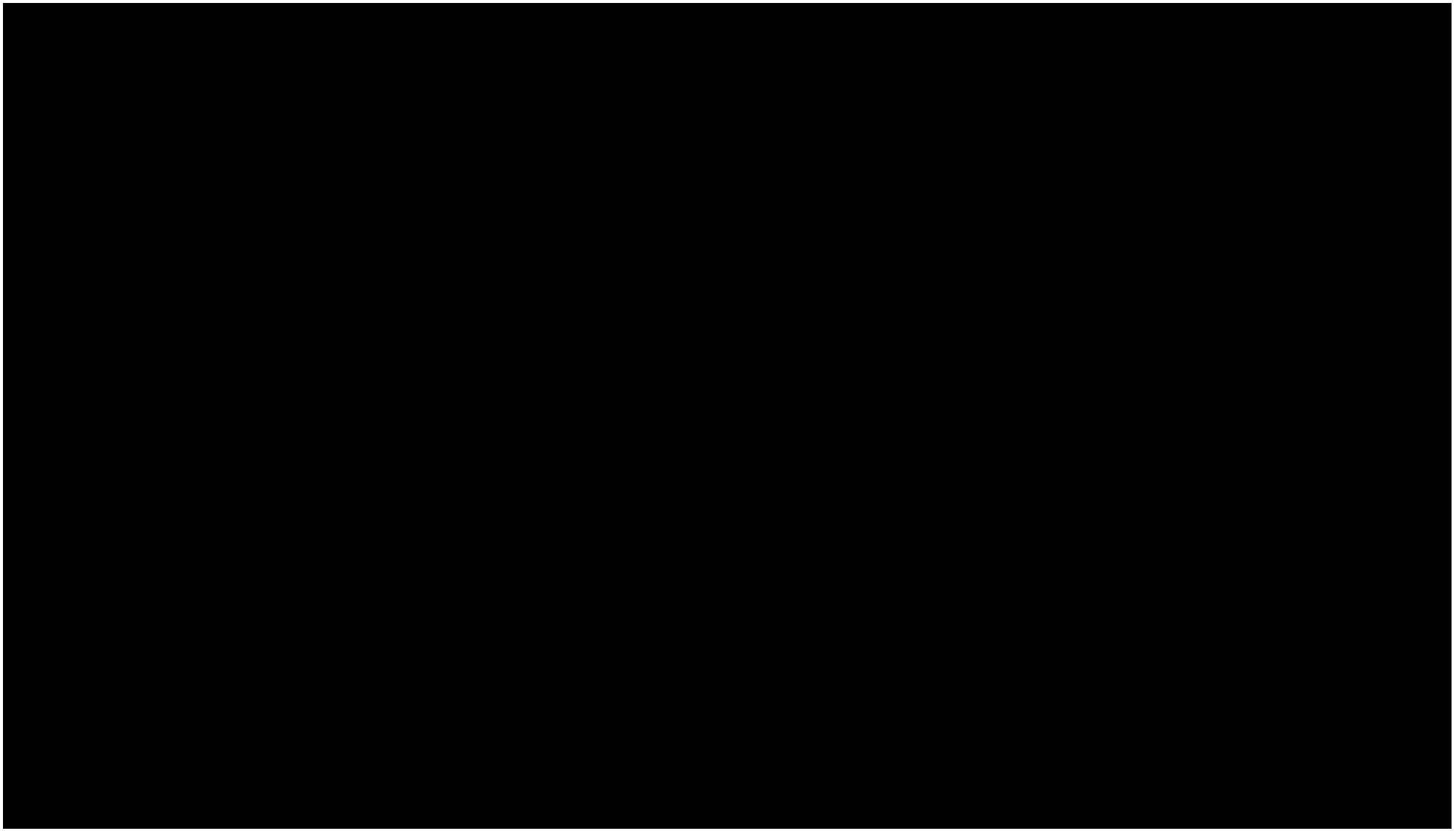
3.3. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

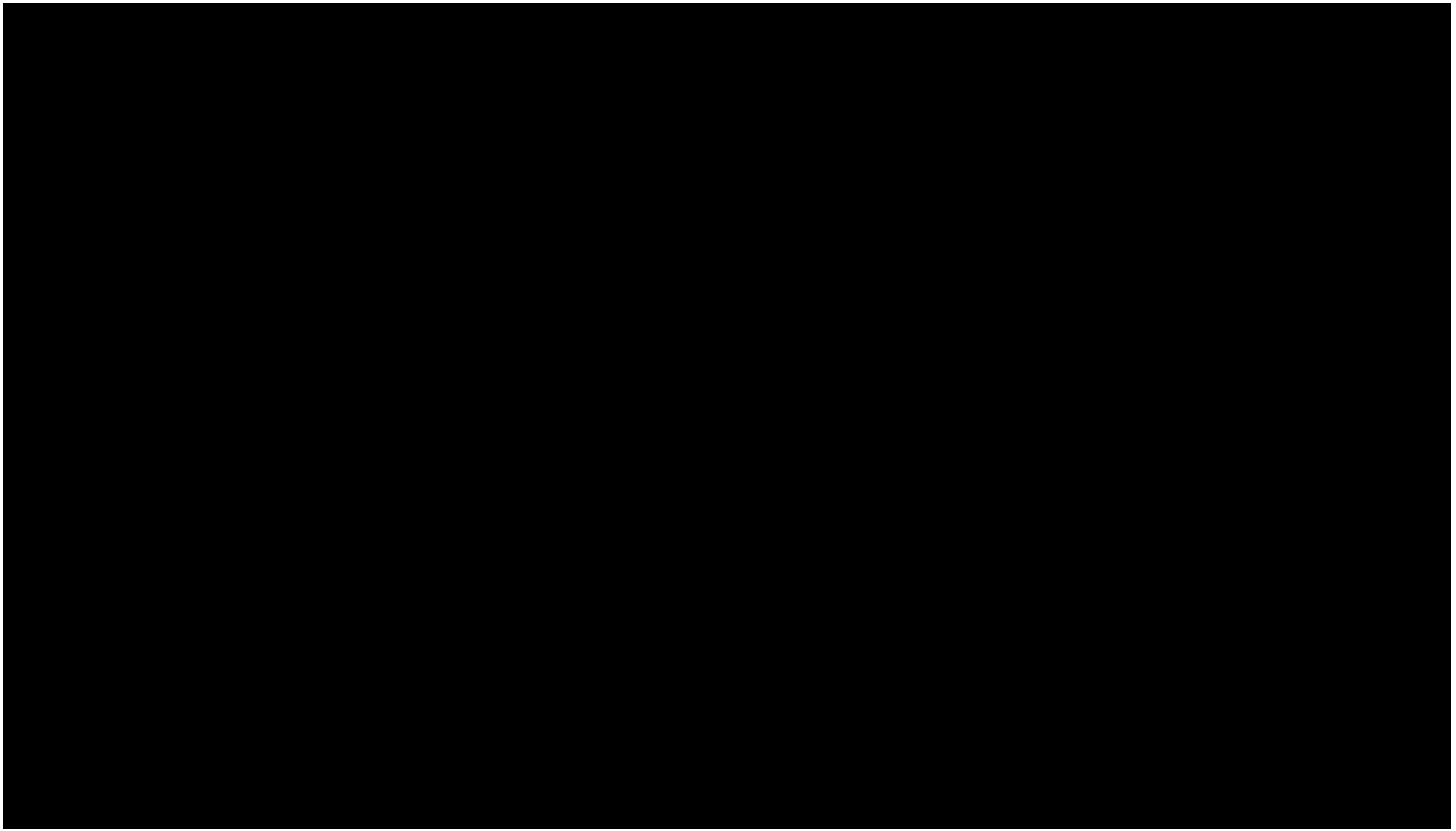
Wyniki analizy wrażliwości dla analizy wpływu na budżet przedstawiono w tabelach poniżej. Szczegółowe wyniki znajdują się w arkuszu „SA_BIA" modelu dołączonego do opracowania.











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.

[redacted]

[redacted]

4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW

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

[redacted]

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 będzie wymagać dodatkowych nakładów finansowych. Zgodnie z wynikami Analizy klinicznej [41] oraz Analizy ekonomicznej [175] wyższy koszt wnioskowanej technologii jest uzasadniony dodatkowymi korzyściami klinicznymi.

Stosowanie produktu Kesimpta® 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 i realizujących program lekowy B.29.

Oceniana technologia obejmuje stosowanie produktu Kesimpta® 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 analizowanego leku w formie podania domięśniowego nie przyczyni się do zwiększenia obciążenia systemu opieki zdrowotnej np. z przyczyny konieczności hospitalizowania pacjenta, a więc uproszczeniu ulegną procedury związane z zastosowaniem wnioskowanej technologii w miejsce niektórych technologii opcjonalnych, co przyniesie wymierne korzyści zarówno dla świadczeniodawców jak i pacjentów.

7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE

W chwili obecnej (grudzień 2021 roku) w Polsce nie ma możliwości stosowania wnioskowanej technologii wśród pacjentów z analizowanej populacji. Pacjent z analizowanej populacji ma możliwość zastosowania innych leków dostępnych w programie B.29., z czego najczęściej wykorzystywane są w ciągu ostatnich

2-3 lat leki zawierające teryflunomid i fumaran dimetylu (ich łączne wykorzystanie dotyczyło 94%-96% pacjentów rozpoczynających lub zmieniających terapię w obrębie programu B.29.; por. rozdziały 2.4. i 2.5.2.).
Zgodnie z wynikami Analizy klinicznej [41] oraz Analizy ekonomicznej [175], wnioskowana technologia jest bardziej skuteczna i cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa względem obydwu ww. leków.

W ramach niniejszej analizy wykazano, że objęciu refundacją wnioskowanej technologii będzie towarzyszyć [redacted]

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

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 niedostępnym dotychczas w programie B.29. mechanizmie działania;
- 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 [175]. Tym samym niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania

[175] dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet. Niemniej jednak w analizie wrażliwości wykazano, że założenia i parametry modelu Analizy ekonomicznej nie mają istotnego wpływu na wyniki niniejszej analizy.

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. Wykorzystano metodę obliczeń populacyjnych opierającą się na stałych w czasie i takich samych dla wszystkich leków średnich wartościach ryzyka wystąpienia dyskontynuacji leczenia, określonych na podstawie danych dotyczących pacjentów z Polski leczonych do końca 2017 roku. Szczegóły ograniczeń zastosowanej metody przedstawiono w rozdziale 2.5. przy prezentowaniu poszczególnych założeń metody. Na uwagę zasługuję fakt, iż nie ma dostępnych danych umożliwiających przeprowadzenie oceny liczby pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych w programach lekowych z wykorzystaniem metod cechujących się mniejszymi ograniczeniami. Brakowało dokładnych danych umożliwiających bardziej precyzyjne obliczenia, dotyczące np. poszczególnych leków. Pomimo ograniczeń zastosowana metoda ma niewątpliwe zalety, szczególnie w odniesieniu do prostych analiz populacyjnych opartych na udziałach leków w rynku:

- pozwala określić maksymalną liczebność pacjentów, u których nowa technologia może być stosowana (tj. pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie w programie) z pominięciem pacjentów skutecznie leczonych z wykorzystaniem innych opcji terapeutycznych (pacjent rozpoczynający leczenie w latach poprzednich, który kontynuuje to leczenie, z wysokim prawdopodobieństwem nie będzie skłonny do zmiany leczenia na inne bez wystąpienia nietolerancji lub redukcji skuteczności stosowanego leczenia) – z tego powodu nowa technologia nigdy nie przejmie od razu całego rynku sprzedaży opcjonalnej technologii (przejęcie rynku będzie niższe od 100%);
- identyfikacja pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie pozwala na uwzględnienie kolejnych linii leczenia i związanych z nimi konsekwencji kosztowych dla płatnika publicznego; aspekt ten nie może zostać bezpośrednio uchwycony w ramach prostych analiz udziału rynku poszczególnych leków.

9. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Kesimpta® w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.
W ramach analizy wykorzystano opublikowane źródła informacji. Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5. analizy ekonomicznej [175] oraz w rozdziale 2. niniejszej analizy wpływu na budżet.

Pacjent z analizowanej populacji ma możliwość zastosowania innych leków dostępnych w programie B.29., z czego najczęściej wykorzystywane są w ciągu ostatnich 2-3 lat leki zawierające teryflunomid i fumaran dimetylu (ich łączne wykorzystanie dotyczyło 94%-96% pacjentów rozpoczynających lub zmieniających terapię w obrębie programu B.29.; por. rozdziały 2.4. i 2.5.2.).
Zgodnie z wynikami Analizy klinicznej [41] oraz Analizy ekonomicznej [175], wnioskowana technologia jest bardziej skuteczna i cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa względem obydwu ww. leków.
Ustalono, że są dostępne dowody naukowe potwierdzające przewagę kliniczną nad większością opcjonalnych technologii refundowanych [41]. Z uwagi na niską dostępność badań oraz ograniczenia zidentyfikowanych badań dla peginterferonu, istnieją wątpliwości odnośnie skuteczności klinicznej tego komparatora [41]. Niemniej jednak nie stanowi on istotnego komparatora ze względu na niski udział w analizowanym rynku (2,4% w 2020 roku; por. rozdziały 2.4. i 2.5.2.).
Wyższa skuteczność kliniczna (np. niższe ryzyko progresji do EDSS >5, niższe ryzyko dyskontynuacji z innych przyczyn) powoduje, że wnioskowana technologia stosowana jest dłużej niż komparatory, [redacted] w której pacjent nie podejmuje kolejnych linii leczenia (model Analizy ekonomicznej [175] zakłada, że pacjent osiągający progową wartość EDSS przechodzi na najlepsze leczenie wspomagające, bez leków modyfikujących przebieg choroby).

[redacted]

Tym samym można stwierdzić, że rozszerzenie grona dostępnych opcji terapeutycznych w programie B.29. o wnioskowaną technologie będzie skutkowało poprawą wyników zdrowotnych pacjentów leczonych w tym programie, [redacted]

10. WNIOSKI KOŃCOWE

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że finansowanie wnioskowanej technologii [redacted]

[redacted]

[redacted]

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 Kesimpta®.

Rozszerzenie grona dostępnych opcji terapeutycznych w programie B.29. o wnioskowaną technologie będzie skutkowało poprawą wyników zdrowotnych pacjentów leczonych w tym programie.
Za pozytywną decyzją refundacyjną dla wnioskowanej technologii przemawiają dodatkowo: wyższa skuteczność kliniczna, dobry profil bezpieczeństwa [41] oraz opłacalność wnioskowanej technologii względem większości komparatorów [175].

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.

[redacted]

Mając powyższe na uwadze przeprowadzono analizę racjonalizacyjną.
Analizę opisano w osobnym dokumencie.

12. BIBLIOGRAFIA

[1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT wersja 3.0, sierpień 2016. www.aotm.gov.pl (dostęp: sierpień 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 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyżce urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją (Dz.U. z 2021 r. poz. 74).

[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, Pawełek 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/ (ostatnia aktualizacja: sierpień 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.
[36] Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia, Ekonomiczno-społeczne skutki stwardnienia rozsianego w aspekcie optymalizacji zarządzania chorobą w Polsce, Warszawa 2018. https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/Raport_SM_05.10.18_ISBN.pdf.
[37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2021 r.
[38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna", www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: sierpień 2021).
[39] Katalog leków OSOZ (Bazy Leków i Środków Ochrony Zdrowia KS-BLOZ udostępniona przez firmę Kamsoft), https://ktomalek.pl/l/lek/szukaj (ostatnia aktualizacja: sierpień 2021).
[40] Przygotowana przez Centrum HTA Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, sierpień 2021 roku.
[41] Przygotowana przez Centrum HTA Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, sierpień 2021 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.
[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 (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 (ostatnia aktualizacja: sierpień 2021).
[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.
[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.
[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.
[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.
[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.

[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, Brola 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.
[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.
[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.
[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.
[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.
[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.
[64] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 087/2016 (Kesimpta), w tym AWA nr OT.4351.10.2016 z 2016 roku. 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
[66] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 121/2018 (Mavenclad), w tym AWA nr OT.4331.17.2018 z 2018 roku. 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
[68] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 228/2014 (Tecfidera), w tym AWA nr OT.4351.30/2014 z 2014 roku. 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
[70] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1k do ujednoliconego zarządzenia nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 29 lipca 2021 r. www.nfz.gov.pl.
[71] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 1l do ujednoliconego zarządzenia nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 29 lipca 2021 r. www.nfz.gov.pl.
[72] 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.
[73] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 83/2020 (Betaferon), w tym AWA nr OT.4331.16.2020 z 2020 roku. www.aotmit.gov.pl.
[74] Członkowska A. Stwardnienie rozsiane - współczesna diagnostyka i leczenie. Przew Lek 2003, 6, 1, 6-15
[75] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 53/2017 (tocilizumab), w tym AWA nr OT.4351.12.2017 z 2017 roku. www.aotmit.gov.pl.
[76] Hassan-Smith G, Douglas MR. Management and prognosis of multiple sclerosis. Br J Hosp Med (Lond). 2011;72(11):M174-6.
[77] Orlewska E, Mierzejewski P, Zaborski J, Kruszewska J, Wicha W, Fryze W, Drozdowski W, Skibicka I, Mirowska-Guzel D, Czlonkowski A, Czlonkowska A. A prospective study of the financial costs of multiple sclerosis at different stages of the disease. Eur J Neurol. 2005;12(1):31-9.
[78] Szmurło D, Fundament T, Ziobro M, Kruntorádová K, Doležal T, Głogowski C. Costs of multiple sclerosis - extrapolation of Czech data to Polish patients. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2014 Jun;14(3):451-8. doi: 10.1586/14737167.2014.906305.
[79] Blahova Dusankova J, Kalincik T, Dolezal T, Kobelt G, Havrdova E. Cost of multiple sclerosis in the Czech Republic: the COMS study. Mult Scler. 2012 May;18(5):662-8. doi: 10.1177/1352458511424422.
[80] Agencja Oceny Technologii Medycznych i School of Health and Related Research – ScHARR. Analiza kosztów-użyteczności terapii immunomodulujących w stwardnieniu rozsianym w Polsce. Warszawa, marzec 2007. www.aotm.gov.pl

[81] Selmaj K, Kobelt G, Berg J, Orlewska E, Capsa D, Dalén J; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Poland. Mult Scler. 2017 Aug;23(2_suppl):130-142. doi: 10.1177/1352458517708666. PMID: 28643586.
[82] Materiały do zlecenia Ministra Zdrowia nr 070/2012. http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2012/193-zlecenie-070-2012
[83] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (5a). Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 129/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 9 lipca 2021 r. www.nfz.gov.pl.
[84] Katalog zakresów świadczeń (1n). Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 138/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 2 sierpnia 2021 r. www.nfz.gov.pl.
[85] Katalog Jednorodnych Grup Pacjentów w stacjonarnej rehabilitacji leczniczej. Załącznik nr 1r do zarządzenia Nr 155/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 11 grudnia 2020 r. www.nfz.gov.pl.
[86] Katalog świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych dla świadczeń gwarantowanych. Załącznik 1a/1b do zarządzenia Nr 22/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 stycznia 2021 roku. www.nfz.gov.pl.
[87] Wartości stawek kapitacyjnych, porad i ryczałtów w POZ. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 112/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 24 czerwca 2021 roku. www.nfz.gov.pl.
[88] Katalog zakresów świadczeń opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 204/2020/DSOZ Prezesa NFZ, z dnia 21 grudnia 2020 r. www.nfz.gov.pl.
[89] Katalog grup (1a). Załącznik nr 1a do zarządzenia nr 55/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 marca 2021 r. www.nfz.gov.pl.
[90] Wytyczne dotyczące stosowania jednolitych wskaźników makroekonomicznych będących podstawą oszacowania skutków finansowych projektowanych ustaw. Aktualizacja lipiec 2020. https://www.gov.pl/web/finanse/wytyczne-sytuacja-makroekonomiczna.
[91] Kobelt G. Costs and quality of life for patients with multiple sclerosis in Belgium. Eur J Health Econ. 2006 Sep;7 Suppl 2:S24-33.
[92] Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Plesnilla C, Baumhackl U, Berger T, Kolleger H, Vass K. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Austria. Eur J Health Econ. 2006 Sep;7 Suppl 2:S14-23.
[93] Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Elias WG, Flachenecker P, Freidel M, König N, Limmroth V, Straube E. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Germany. Eur J Health Econ. 2006 Sep;7 Suppl 2:S34-44.
[94] Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Battaglia M, Lucioni C, Uccelli A. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Italy. Eur J Health Econ. 2006 Sep;7 Suppl 2:S45-54.
[95] Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Izquierdo G, Sánchez-Soliño O, Pérez-Miranda J, Casado MA; Asociación Española de Esclerosis Múltiple. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Spain. Eur J Health Econ. 2006 Sep;7 Suppl 2:S65-74.
[96] Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Gerfin A, Lutz J. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Switzerland. Eur J Health Econ. 2006 Sep;7 Suppl 2:S86-95.
[97] Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Kerrigan J, Russell N, Nixon R. Costs and quality of life of multiple sclerosis in the United Kingdom. Eur J Health Econ. 2006 Sep;7 Suppl 2:S96-104.
[98] Kobelt G, Berg J, Atherly D, Hadjimichael O. Costs and quality of life in multiple sclerosis: a cross-sectional study in the United States. Neurology. 2006 Jun 13;66(11):1696-702.
[99] Kobelt G1, Berg J, Lindgren P, Anten B, Ekman M, Jongen PJ, Polman C, Uitdehaag B. Costs and quality of life in multiple sclerosis in The Netherlands. Eur J Health Econ. 2006 Sep;7 Suppl 2:S55-64.
[100] Kobelt G, Texier-Richard B, Lindgren P. The long-term cost of multiple sclerosis in France and potential changes with disease-modifying interventions. Mult Scler. 2009 Jun;15(6):741-51.
[101] Berg J, Lindgren P, Fredrikson S, Kobelt G. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Sweden. Eur J Health Econ. 2006 Sep;7 Suppl 2:S75-85.
[102] Fisk JD, Brown MG, Sketris IS, Metz LM, Murray TJ, Stadnyk KJ. A comparison of health utility measures for the evaluation of multiple sclerosis treatments. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005 Jan;76(1):58-63.
[103] Grima DT, Torrance GW, Francis G, Rice G, Rosner AJ, Lafortune L. Cost and health related quality of life consequences of multiple sclerosis. Mult Scler. 2000 Apr;6(2):91-8.
[104] Henriksson F, Fredrikson S, Masterman T, Jönsson B. Costs, quality of life and disease severity in multiple sclerosis: a cross-sectional study in Sweden. Eur J Neurol. 2001 Jan;8(1):27-35.
[105] Kobelt G, Jönsson L, Henriksson F, Fredrikson S, Jönsson B. Cost-utility analysis of interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis. Int J Technol Assess Health Care. 2000 Summer;16(3):768-80.
[106] Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, Kindundu CM, Selchen DH. Treatment experience, burden, and unmet needs (TRIBUNE) in multiple sclerosis: the costs and utilities of MS patients in Canada. J Popul Ther Clin Pharmacol. 2012;19(1):e11-25. Epub 2012 Jan 10.
[107] Karampampa K, Gustavsson A, van Munster ET, Hupperts RM, Sanders EA, Mostert J, Sinnige OL, de Graaf J, Pop P, Miltenburger C, Groot MT, Relleke M, van der Hel WS. Treatment experience, burden, and unmet needs (TRIBUNE) in Multiple Sclerosis study: the costs and utilities of MS patients in The Netherlands. J Med Econ. 2013 Jul;16(7):939-50.

[108] Karabudak R, Karampampa K, Calışkan Z. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from Turkey. J Med Econ. 2015 Jan;18(1):69-75.
[109] Moore F, Wolfson C, Alexandrov L, Lapierre Y. Do general and multiple sclerosis-specific quality of life instruments differ? Can J Neurol Sci. 2004 Feb;31(1):64-71.
[110] Parkin D, Jacoby A, McNamee P, Miller P, Thomas S, Bates D. Treatment of multiple sclerosis with interferon beta: an appraisal of cost-effectiveness and quality of life. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000 Feb;68(2):144-9.
[111] Prosser LA, Kuntz KM, Bar-Or A, Weinstein MC. Patient and community preferences for treatments and health states in multiple sclerosis. Mult Scler. 2003 Jun;9(3):311-9.
[112] Putzki N, Fischer J, Gottwald K, Reifschneider G, Ries S, Siever A, Hoffmann F, Käfferlein W, Kausch U, Liedtke M, Kirchmeier J, Gmünd S, Richter A, Schicklmaier P, Niemczyk G, Wernsdörfer C, Hartung HP; "Mensch im Mittelpunkt" Study Group. Quality of life in 1000 patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2009 Jun;16(6):713-20.
[113] Tappenden P, McCabe C, Chilcott J, Simpson E, Nixon R, Madan J, Fisk JD, Brown M. Cost-effectiveness of disease-modifying therapies in the management of multiple sclerosis for the Medicare population. Value Health. 2009 Jul-Aug;12(5):657-65. doi: 10.1111/j.1524-4733.2008.00485.x.
[114] Fogarty E, Walsh C, Adams R, McGuigan C, Barry M, Tubridy N. Relating health-related Quality of Life to disability progression in multiple sclerosis, using the 5-level EQ-5D. Mult Scler. 2013 Aug;19(9):1190-6. doi: 10.1177/1352458512474860. Epub 2013 Feb 11.
[115] Łabuz-Roszak B, Kubicka-Baczyk K, Pierzchała K, Horyniecki M, Machowska-Majchrzak A, Augustyńska-Mutryn D, Kosałka K, Michalski K, Pyszak D, Wach J. Quality of life in multiple sclerosis--association with clinical features, fatigue and depressive syndrome. Psychiatr Pol. 2013 May-Jun;47(3):433-42.
[116] Péntek M, Gulácsi L, Rózsa C, Simó M, Iljicsov A, Komoly S, Brodszky V. Health status and costs of ambulatory patients with multiple sclerosis in Hungary. Ideggyogy Sz. 2012 Sep 30;65(9-10):316-24.
[117] Mitosek-Szewczyk K, Kułakowska A, Bartosik-Psujek H, Hożejowski R, Drozdowski W, Stelmasiak Z. Quality of life in Polish patients with multiple sclerosis. Adv Med Sci. 2014 Mar;59(1):34-8. doi: 10.1016/j.advms.2013.07.002.
[118] Kohn CG, Sidovar MF, Kaur K, Zhu Y, Coleman CI. Estimating a minimal clinically important difference for the EuroQol 5-Dimension health status index in persons with multiple sclerosis. Health Qual Life Outcomes. 2014 May 5;12:66. doi: 10.1186/1477-7525-12-66.
[119] Kwiatkowski A, Marissal JP, Pouyfaucon M, Vermersch P, Hautecoeur P, Dervaux B. Social participation in patients with multiple sclerosis: correlations between disability and economic burden. BMC Neurol. 2014 May 27;14:115. doi: 10.1186/1471-2377-14-115.
[120] Chruzander C, Ytterberg C, Gottberg K, Einarsson U, Widén Holmqvist L, Johansson S. A 10-year follow-up of a population-based study of people with multiple sclerosis in Stockholm, Sweden: changes in health-related quality of life and the value of different factors in predicting health-related quality of life. J Neurol Sci. 2014 Apr 15;339(1-2):57-63. doi: 10.1016/j.jns.2014.01.020.
[121] Tosh J, Dixon S, Carter A, Daley A, Petty J, Roalfe A, Sharrack B, Saxton J. Cost effectiveness of a pragmatic exercise intervention (EXIMS) for people with multiple sclerosis: economic evaluation of a randomised controlled trial. Mult Scler. 2014 Jan 13;20(8):1123-1130.
[122] Kappos L, Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, Sarda SP, Agarwal S, Zhang A, Sheikh SI, Seidman E, Dawson KT. Quality of life outcomes with BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the DEFINE study. Mult Scler. 2014 Feb;20(2):243-52. doi: 10.1177/1352458513507817.
[123] Kita M, Fox RJ, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Sarda SP, Agarwal S, Kong J, Zhang A, Viglietta V, Sheikh SI, Seidman E, Dawson KT. Effects of BG-12 (dimethyl fumarate) on health-related quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: findings from the CONFIRM study. Mult Scler. 2014 Feb;20(2):253-7. doi: 10.1177/1352458513507818.
[124] Reese JP, Wienemann G, John A, Linnemann A, Balzer-Geldsetzer M, Mueller UO, Eienbröker C, Tackenberg B, Dodel R. Preference-based Health status in a German outpatient cohort with multiple sclerosis. Health Qual Life Outcomes. 2013 Oct 3;11:162. doi: 10.1186/1477-7525-11-162.
[125] Acaster S, Perard R, Chauhan D, Lloyd AJ. A forgotten aspect of the NICE reference case: an observational study of the health related quality of life impact on caregivers of people with multiple sclerosis. BMC Health Serv Res. 2013 Sep 9;13:346. doi: 10.1186/1472-6963-13-346.
[126] Jones KH, Ford DV, Jones PA, John A, Middleton RM, Lockhart-Jones H, Peng J, Osborne LA, Noble JG. How people with multiple sclerosis rate their quality of life: an EQ-5D survey via the UK MS register. PLoS One. 2013 Jun 11;8(6):e65640.
[127] Orme M, Kerrigan J, Tyas D, Russell N, Nixon R. The effect of disease, functional status, and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. Jan-Feb 2007;10(1):54-60
[128] Liu Y, Vollmer T, Havrdova E, Riester K, Lee A, Phillips G, Wang P, Sabatella G. Impact of daclizumab versus interferon beta-1a on patient-reported outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord. 2017 Jan;11:18-24.

[129] Lee A, Pike J, Edwards MR, Petrillo J, Waller J, Jones E. Quantifying the Benefits of Dimethyl Fumarate Over β Interferon and Glatiramer Acetate Therapies on Work Productivity Outcomes in MS Patients. Neurol Ther. 2017 Jan 16. doi: 10.1007/s40120-016-0061-5.
[130] Arroyo González R, Kita M, Crayton H, Havrdova E, Margolin DH, Lake SL, Giovannoni G; CARE-MS I and II Investigators.. Alemtuzumab improves quality-of-life outcomes compared with subcutaneous interferon beta-1a in patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis. Mult Scler. 2016 Nov 1:1352458516677589. doi: 10.1177/1352458516677589.
[131] Versteegh M. Impact on the Incremental Cost-Effectiveness Ratio of Using Alternatives to EQ-5D in a Markov Model for Multiple Sclerosis. Pharmacoeconomics. 2016 Nov;34(11):1133-1144.
[132] Ahmad H, Taylor BV, van der Mei I, Colman S, O'Leary BA, Breslin M, Palmer AJ. The impact of multiple sclerosis severity on health state utility values: Evidence from Australia. Mult Scler. 2016 Oct 3. pii: 1352458516672014. [Epub ahead of print]. PubMed PMID: 27698247.
[133] Brola W, Sobolewski P, Fudala M, Flaga S, Jantarski K, Ryglewicz D, Potemkowski A. Self-reported quality of life in multiple sclerosis patients: preliminary results based on the Polish MS Registry. Patient Prefer Adherence. 2016 Aug 26;10:1647-56.
[134] Hawton A, Green C. Health Utilities for Multiple Sclerosis. Value Health. 2016 Jun;19(4):460-8.
[135] Mäurer M, Comi G, Freedman MS, Kappos L, Olsson TP, Wolinsky JS, Miller AE, Dive-Pouletty C, Bozzi S, O'Connor PW. Multiple sclerosis relapses are associated with increased fatigue and reduced health-related quality of life - A post hoc analysis of the TEMSO and TOWER studies. Mult Scler Relat Disord. 2016 May;7:33-40.
[136] Afolabi D, Albor C, Zalewski L, Altmann DR, Baker D, Schmierer K. Positive impact of cladribine on quality of life in people with relapsing multiple sclerosis. Mult Scler. 2017 Aug 1:1352458517726380. doi: 10.1177/1352458517726380.
[137] Ruutiainen J, Viita AM, Hahl J, Sundell J, Nissinen H. Burden of illness in multiple sclerosis (DEFENSE) study: the costs and quality-of-life of Finnish patients with multiple sclerosis. J Med Econ. 2016;19(1):21-33. doi: 10.3111/13696998.2015.1086362.
[138] Phillips G, Guo S, Bender R, Havrdová E, Proskorovsky I, Vollmer T. Assessing the impact of multiple sclerosis disease activity and daclizumab HYP treatment on patient-reported outcomes: Results from the SELECT trial. Mult Scler Relat Disord. 2016 Mar;6:66-72.
[139] Takemoto ML, Lopes da Silva N, Ribeiro-Pereira AC, Schilithz AO, Suzuki C. Differences in utility scores obtained through Brazilian and UK value sets: a cross-sectional study. Health Qual Life Outcomes. 2015 Aug 6;13:119. doi: 10.1186/s12955-015-0318-1.
[140] Goodwin E, Green C, Spencer A. Estimating a Preference-Based Index for an Eight-Dimensional Health State Classification System for Multiple Sclerosis. Value Health. 2015 Dec;18(8):1025-36.
[141] GUS. Trwanie życia w 2020 roku. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2020-roku,2,15.html
[142] NICE. Dokumenty refundacyjne dla Kesimpta. https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10557/documents/committee-papers
[143] Charakterystyka produktu leczniczego Kesimpta.
[144] CADTH https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/sr0657-kesimpta-pharmacoeconomic-review-report.pdf.
[145] Visser LA, Louapre C, Uyl-de Groot CA, Redekop WK. Health-related quality of life of multiple sclerosis patients: a European multi-country study. Arch Public Health. 2021 Mar 20;79(1):39. doi: 10.1186/s13690-021-00561-z. PMID: 33743785; PMCID: PMC7980344.
[146] Hernandez L, O'Donnell M, Postma M; for MSOAC. Predictors of Health Utility in Relapsing-Remitting and Secondary-Progressive Multiple Sclerosis: Implications for Future Economic Models of Disease-Modifying Therapies. Pharmacoeconomics. 2021 Feb;39(2):243-256. doi: 10.1007/s40273-020-00964-w. Epub 2020 Sep 29. PMID: 32989685; PMCID: PMC7867536.
[147] Campbell JA, Jelinek GA, Weiland TJ, Nag N, Neate SL, Palmer AJ, Mulhern B, De Livera A, Simpson-Yap S. SF-6D health state utilities for lifestyle, sociodemographic and clinical characteristics of a large international cohort of people with multiple sclerosis. Qual Life Res. 2020 Sep;29(9):2509-2527. doi: 10.1007/s11136-020-02505-6. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32488685.
[148] Purmonen T, Hakkarainen T, Tervomaa M, Ruutiainen J. Impact of multiple sclerosis phenotypes on burden of disease in Finland. J Med Econ. 2020 Feb;23(2):156-165. doi: 10.1080/13696998.2019.1682004. Epub 2019 Nov 7. PMID: 31617776.
[149] Eriksson J, Kobelt G, Gannedahl M, Berg J. Association between Disability, Cognition, Fatigue, EQ-5D-3L Domains, and Utilities Estimated with Different Western European Value Sets in Patients with Multiple Sclerosis. Value Health. 2019 Feb;22(2):231-238. doi: 10.1016/j.jval.2018.08.002. Epub 2018 Oct 12. PMID: 30711069.
[150] Dyrektywa 2004/27/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. zmieniająca dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Dz.U. L 136 z 30.4.2004, str. 34—57.

[151] EMA. Data exclusivity, market protection and paediatric rewards. Workshop for Micro, Small and Medium Sized Enterprises EMA. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf
[152] US$67 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020. 20/01/2014. http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/US-67-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020.
[153] IMS. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines. March 2016. https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS_Institute_Biosimilar_Brief_March_2016.pdf.
[154] Komunikat dotyczący refundacji leków w 2020. Wielkość kwoty refundacji 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 2020 r.; https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/zestawienia/komunikat-o-refundacji-aptecznej-programach-lekowych-i-chemioterapii-i-xii-2020
[155] Komunikat DGL z 20-03-2020. 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 2019 r.; www.nfz.gov.pl
[156] https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms. Dostęp: sierpień 2021.
[157] Portal Wiedzy o Stwardnieniu Rozsianym. https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3454. Dostęp: maj 2021.
[158] NFZ o zdrowiu. Stwardnienie rozsiane. https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-stwardnienie-rozsiane. Data publikacji 2021-05-17. Dostęp: sierpień 2021.
[159] NICE https://www.nice.org.uk/guidance/ta533/evidence/committee-papers-pdf-4909622509 (sierpień 2021)
[160] EPAR Plegridy https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/plegridy-epar-public-assessment-report_en.pdf (sierpień 2021)
[161] Pokorski RJ. Long-term survival experience of patients with multiple sclerosis. Journal of insurance medicine. 1997;29(2):101-106.
[162] Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. Brain : a journal of neurology. Dec 1989;112 (Pt 6):1419-1428
[163] Palace J, Bregenzer T, Tremlett H, et al. UK multiple sclerosis risk-sharing scheme: a new natural history dataset and an improved Markov model. BMJ open. 2014;4(1):e004073.
[164] Tremlett, H., Zhao, Y., Joseph, J. and Devonshire, V. (2008) Relapses in multiple sclerosis are age- and time-dependent. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 79(12), pp. 1368-1374
[165] Patzold U, Pocklington PR. Course of multiple sclerosis. First results of a prospective study carried out of 102 MS patients from 1976-1980. Acta neurologica Scandinavica. Apr 1982;65(4):248-266.
[166] Jick, S. S., Li, L., Falcone, G. J., Vassilev, Z. P. and Wallander, M.-A. (2014) Mortality of patients with multiple sclerosis: a cohort study in UK primary care. Journal of Neurology, 261(8), pp. 1508-1517.
[167] AOTM. Terapeutyczny Program Zdrowotny „Leczenie stwardnienia rozsianego" Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej Nr: AOTM-OT-431-9/2011 AOTM-OT-430-7/2011. Warszawa, wrzesień 2011.
[168] Novartis. Cost Effectiveness Model for Ofatumumab for thetreatment of MS. Technical Report. 2020. Data on file.
[169] PBAC. https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-03/files/ofatumumab-psd-03-2021.pdf
[170] SMC. https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6108/ofatumumab-kesimpta-final-june-2021-for-website.pdf
[171] Wnuk M, Maluchnik M, Perwieniec J, Podwojcic K, Szelag M, Walkiewicz D, Zakrzewski M, Kulakowska A, Brola W, Rejdak K, Slowik A. Multiple sclerosis incidence and prevalence in Poland: Data from administrative health claims. Mult Scler Relat Disord. 2021 Jul 22;55:103162. doi: 10.1016/j.msard.2021.103162. Epub ahead of print. PMID: 34332458.
[172] Małecka I, Przybek-Skrzypecka J, Kurowska K, Mirowska-Guzel D, Członkowska A. Clinical and laboratory parameters by age for patients diagnosed with multiple sclerosis between 2000 and 2015. Neurol Neurochir Pol. 2021 Aug 6. doi: 10.5603/PJNNS.a2021.0055. Epub ahead of print. PMID: 34355789.
[173] Bonek R, Guenter W, Jałowiński R, Karbicka A, Litwin A, Maciejowski M, Zajdel R, Zajdel K, Petit V, Rejdak K. JC Virus Seroprevalence and JCVAb Index in Polish Multiple Sclerosis Patients Treated with Immunomodulating or Immunosuppressive Therapies. J Clin Med. 2021 May 6;10(9):1998. doi: 10.3390/jcm10091998. PMID: 34066624; PMCID: PMC8124193.
[174] Rzepiński Ł, Zawadka-Kunikowska M, Kucharczuk J, Newton J, Zalewski P. New insights into the socio-economic aspects of multiple sclerosis in a cohort of Polish patients. Ann Agric Environ Med. 2021 Mar 18;28(1):99-106. doi: 10.26444/aaem/117962. Epub 2020 Feb 24. PMID: 33775074.
[175] Analiza ekonomiczna dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, sierpień 2021 roku.

13. SPIS TABEL

Tabela 1. Uwzględnione informacje na temat wnioskowanej technologii. 13
Tabela 2. Dawkowanie uwzględnionych terapii stwardnienia rozsianego. 19
Tabela 3. Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy. 20
Tabela 4. Chorobowość stwardnienia rozsianego w Polsce według danych administracyjnych NFZ [157], [158]. ..25
Tabela 5. Wyniki kalkulacji liczby pacjentów w latach 2017 – 2020. Dane pozwalające określić liczbę pacjentów pierwszorazowych. Tylko pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią choroby. 28
Tabela 6. Podstawowe parametry oceny liczebności populacji pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie w obrębie programów B.29. i B.46. 30
Tabela 7. Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie oraz odsetek wykorzystania leków, które jako ostatnie zostały objęte refundacją. 31
Tabela 8. Podsumowanie liczebności populacji uwzględnionej w ramach analizy podstawowej; wartości zaokrąglone do liczb całkowitych. W nawiasie podano liczebności określone w ramach skrajnych wariantów analizy podstawowej. 36
Tabela 9. Kalkulacja cen i limitu produktu Kesimpta®. Wartości zaokrąglone, w PLN. Nowa grupa limitowa. 38
Tabela 10. Koszt leków refundowanych z perspektywy płatnika publicznego. 38
Tabela 11. Koszt świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie. 39
Tabela 12. Koszt dodatkowych leków uwzględniony w analizie. 40
Tabela 13. Koszt standardowej opieki i leczenia rzutu zgodnie z wynikami badania Selmaj 2017 [81] (wartości zaktualizowane do obecnych cen) prezentowanych w [69]. 40
Tabela 14. Dane wejściowe analizy wpływu na budżet określone na podstawie wyników modelu Analizy ekonomicznej [175]. 41
Tabela 15. Charakterystyka wariantów wielkości populacji docelowej, w ramach analizy podstawowej. 42
Tabela 16. Opis scenariuszy analizy wrażliwości. 43
Tabela 17. Koszt substancji czynnych refundowanych w programach lekowych dla pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Polsce. Wartości w mln PLN [158]. 45
Tabela 18. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant z RSS. PLN 47
Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant bez RSS. PLN. 48
Tabela 20. Wyniki analizy wrażliwości. Wariant z RSS. 51
Tabela 21. Wyniki analizy wrażliwości. Wariant bez RSS. 54
Tabela 22. Analiza zużytych zasobów – liczba opakowań leku Kesimpta®. 58
Tabela 23. 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. 74

14. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Odsetek wykorzystania nowych leków w programach B.29. i B.46. wśród pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie w obrębie tych programów, w kolejnych latach ich refundacji. Dane z lat 2016 – 2020. 14
Rysunek 2. Udział wykorzystania poszczególnych leków w programie B.29. Dane z uchwał Rady NFZ [48], [55], [56], [59], [72] i portalu Statystyka NFZ [156]. 15
Rysunek 3. Ekstrapolacja udziału pacjentów stosujących poszczególne leki w programie B.29.....18
Rysunek 4. Liczba chorych na stwardnienie rozsiane w Polsce na podstawie analizy chorób wykazywanych przy realizacji świadczeń medycznych rozliczanych z NFZ.....24
Rysunek 5. Liczebność całkowita populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych w ramach programów lekowych w Polsce. 26
Rysunek 6. Liczba pacjentów ze stwardnieniem rozsianym stosujących poszczególne leki w programach lekowych w Polsce [48], [55], [56], [59], [72] i Statystyki NFZ [156].....27
Rysunek 7. Przybliżona liczebność populacji pacjentów zmieniających terapię w ramach programów lekowych dotyczących leczenia stwardnienia rozsianego w Polsce. Dane z lat 2021 – 2023 określono w ramach modelowania zakładającego stałą liczbę pacjentów pierwszorazowych (na poziomie średniej z lat 2018 – 2020). DMT – lek modyfikujący przebieg choroby. 29
Rysunek 8. Liczebność populacji pacjentów leczonych w programach lekowych w Polsce (dane z uchwał Rady NFZ 48], [55], [56], [59], [72], portalu Statystyki NFZ [156] i wyniki modelowania farmakoepidemiologicznego). 29
Rysunek 9. Przybliżona struktura populacji pacjentów leczonych w programie B.29. Wariant prawdopodobny. ...34
Rysunek 10. Przybliżona struktura populacji pacjentów leczonych w programie B.29. Wariant minimalny. 34
Rysunek 11. Przybliżona struktura populacji pacjentów leczonych w programie B.29. Wariant maksymalny. 35

15. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 23. 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 [a]	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie [b]	Uwagi
Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań				
§ 2.	Czy informacje zawarte w analizie wpływu na budżet są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2.4. – 2.8.	sierpień 2021; 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 lipca 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	• 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?	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.2.	-
pkt 1 lit b	• oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku?	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.2.	-
pkt 1 lit c	• oszacowanie rocznej liczebności populacji w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana?	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.2.	-
pkt 2	• 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?	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.2.	-
§ 6. ust 1. pkt 1 i 2	• 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)	TAK	w rozdziale 2.5.2.2.	-

Nr [a]	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie [b]	Uwagi
pkt 3	• oszacowanie 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?	TAK	Rozdział 3.1.	-
pkt 4	• 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 nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa wart. 11 ust. l ustawy, lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa wart. 11 ust. 4 ustawy?	TAK	Rozdział 3.2.	Prognoza opisana jako „scenariusz istniejący" lub *status quo*
	• wyszczególnienie składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii ww. prognozy?	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 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, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa wart. 11 ust. l ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa wart. 11 ust. 4 ustawy?	TAK	Rozdział 3.2.	Prognoza opisana jako „nowy scenariusz"; założono pozytywną decyzję w ramach tego scenariusza
	• wyszczególnienie składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii ww. prognozy?	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 6	• 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 (różnica w całkowitych wydatkach na pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku)?	TAK	Rozdział 3.2.	-
	• oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych związanych z refundacją ceny wnioskowanej technologii (różnicę w wydatkach na refundację ceny wnioskowanej technologii)?	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 7	• minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt 6 – różnica pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 (różnicy w całkowitych wydatkach na pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku)?	TAK	Rozdziały 3.2.	-

Nr [a]	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie [b]	Uwagi
	• minimalny i maksymalny wariant oszacowania, 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 (różnicy w wydatkach na refundację ceny wnioskowanej technologii)?	TAK	Rozdziały 3.2.	-
pkt 8	• 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;	TAK	Rozdziały 2. i 3.	Szczegóły dotyczące danych wejściowych w analizie ekonomicznej
pkt 9	• 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?	TAK	Rozdział 2., podsumowanie w rozdziale 2.9.	Część informacji przedstawiona w analizie ekonomicznej (nie duplikowano przedstawionych informacji)
	• wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu?	TAK	Rozdział 2.1.	-
pkt 10	• dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie 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?	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 dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane?	TAK	Rozdział 2.5.	-

Nr [a]	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie [b]	Uwagi
§ 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.	-
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa wart. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-2 (wielkość populacji), przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 2.5.	
pkt 2	• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 2.5.	-
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa wart. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. l pkt 3 (aktualne wydatki), przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.1.	-
pkt 2	• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.1.	-
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa wart. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5 (całkowite wydatki dla porównywanych prognoz) przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 2	• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.2.	-
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 6 i 7 (różnice w całkowitych wydatkach, różnice w wydatkach na refundację wnioskowanej technologii – wariant średni, minimalny, maksymalny) przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.2.-3.3.	-
pkt 2	• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.2.-3.3.	-
§ 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.	-

Nr [a]	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie [b]	Uwagi
§ 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 teranie 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:			
pkt 1	• dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?	TAK	Rozdział 12.	-
pkt 2	• wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	TAK	Rozdział 2.;	-
Część II. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
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.	-

Nr [a]	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie [b]	Uwagi
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.	Szczegóły w analizie racjonalizacyjnej
AWA	Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	-	Nie stwierdzono
AWA	Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	-	Nie stwierdzono
Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
5.1.1. W.AOTM	Czy zdefiniowano charakter populacji (otwarta/zamknięta) i czy przedstawiono kryteria włączenia i wyłączania 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.	-

Nr [a]	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie [b]	Uwagi
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.	-
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	• kosztów lub wyników zdrowotnych dotyczących osób innych niż w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (wpływy zewnętrzne)?	TAK	Rozdział 7.	-

Nr [a]	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie [b]	Uwagi
5.2. W.AOTM	• faworyzowania niektórych grup pacjentów na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej?	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	• równego dostępu do wnioskowanej technologii przy jednakowych potrzebach?	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	• zakresu korzyści w odniesieniu do wielkości populacji (duża korzyść dla wąskiej grupy osób; korzyść mała, ale powszechna)?	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	• niezaspokojonych dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych?	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	• odpowiedzi dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia?	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	• 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)	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	• braku sprzeczności rozważanej decyzji z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	• konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach w wyniku podjęcia rozważanej decyzji?	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	• oddziaływania rozważanej decyzji na prawa pacjenta lub prawa człowieka?	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	• 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?	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.	-

[a] fragment tekstu Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 (Dz. U. Min. Zdr. 2021, poz. 74) 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; [b] numer rozdziału, tabeli, wykresu i/albo strony umożliwiający identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia