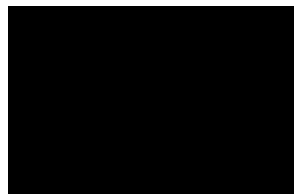




---

**Stosowanie produktu Tysabri® (natalizumab podawany dożylnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby**

**ANALIZA RACJONALIZACYJNA**



Kraków, październik 2021

**LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ**

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

---

## SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU .....	4
STRESZCZENIE.....	5
1. CEL ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ .....	6
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ .....	6
2.1. PERSPEKTYWA ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ.....	6
2.2. HORYZONT ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ.....	7
2.3. WYSOKOŚĆ DODATKOWYCH NAKŁADÓW FINANSOWYCH OKREŚLONA W RAMACH ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET .....	7
2.4. PROPOZYCJA 1. UWOLNIENIA ŚRODKÓW FINANSOWYCH .....	8
2.5. PROPOZYCJA 2. UWOLNIENIA ŚRODKÓW FINANSOWYCH .....	10
2.6. WYKAZ ZAŁOŻEŃ I PARAMETRÓW PROPONOWANYCH ROZWIĄZAŃ RACJONALIZACYJNYCH .....	16
3. WYNIKI ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ .....	17
3.1. STOPIEŃ WYKONANIA BUDŻETU NA REFUNDACJĘ W POLSCE.....	17
3.2. WYSOKOŚĆ UWOLNIONYCH ŚRODKÓW FINANSOWYCH WYNIKAJĄCA Z REALIZACJI PROPONOWANYCH ROZWIĄZAŃ RACJONALIZACYJNYCH.....	19
3.3. OCENA WYSTARCZALNOŚCI WYSOKOŚCI UWOLNIONYCH ŚRODKÓW FINANSOWYCH NA POKRYCIE DODATKOWYCH NAKŁADÓW FINANSOWYCH ZWIĄZANYCH Z FINANSOWANIEM OCENIANEJ TECHNOLOGII LEKOWEJ .....	19
4. DYSKUSJA .....	20
5. WNIOSKI KOŃCOWE .....	20
6. BIBLIOGRAFIA .....	22
7. SPIS TABEL .....	33

Stosowanie produktu Tysabri® (natalizumab podawany dożylnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza racjonalizacyjna.



## INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim	Interpretacja (pełna nazwa)
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BIA</b>	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ; Analiza wpływu na budżet
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>Płatnik publiczny</b>	Podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia i Minister Zdrowia w przypadku leków sprowadzanych w trybie importu docelowego)

## STRESZCZENIE

### CEL ANALIZY

Celem analizy racjonalizacyjnej jest przedstawienie rozwiązań, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków finansowych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi wydatków z budżetu płatnika publicznego towarzyszącemu realizacji nowego scenariusza analizy wpływu na budżet [249], uwzględniającego finansowanie produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab podawany dożylnie, IV) w leczeniu stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu leczenia I rzutu (populacja SOT, ang. *Suboptimally Treated*) lub z szybko rozwijającą się ciężką postacią choroby (populacja RES, ang. *Rapidly Evolving Severe*), będących beneficjentami proponowanych zmian kryteriów włączenia do tych populacji, w trakcie dwóch pierwszych lat obowiązywania pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia.

### METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu minimalnych wymagań stawianych ocenom technologii medycznych określonych przez Ministra Zdrowia [3]. Horyzont czasowy analizy ustalono na okres dwóch pierwszych lat finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych. Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego.

Przedstawiono propozycje rozwiązań racjonalizacyjnych pozwalających uwolnić środki finansowe płatnika publicznego z zamiarem ich przeznaczenia na pokrycie dodatkowych wydatków z budżetu płatnika publicznego, związanych z finansowaniem ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych, polegające na:

- 1) wynegocjowaniu redukcji kosztu wybranych leków przy kolejnej decyzji refundacyjnej (redukcję kosztu ustalono na poziomie średniej redukcji oficjalnej ceny leków, których okres refundacji został przedłużony w latach 2017 – 2021, tj. 15%);
- 2) objęciu refundacją wybranych produktów biopodobnych lub leków generycznych [210] z redukcją ceny zapewniającą obniżenie wydatków z budżetu przeznaczonych na refundację leku oryginalnego na poziomie 25% (na poziomie redukcji ceny pierwszego odpowiednika w grupie limitowej [30] i minimalnej redukcji kosztu leków szpitalnych obserwowanej w ostatnich latach po wprowadzeniu nowego produktu leczniczego do grupy limitowej).

W opracowaniu uwzględniono wprowadzenie leków biopodobnych i odpowiedników generycznych do Wykazu leków refundowanych w pierwszym obwieszczeniu Ministra Zdrowia opublikowanym w okresie wyprzedzającym o co najmniej 3 miesiące moment zakończenia ochrony leków oryginalnych (uwzględniono potencjalne opóźnienie wynikające z procesów administracyjnych) [210].

### WYNIKI I WNIOSKI

Określono, że realizacja proponowanych rozwiązań pozwoli uzyskać oszczędności dla płatnika publicznego [REDAKTED]

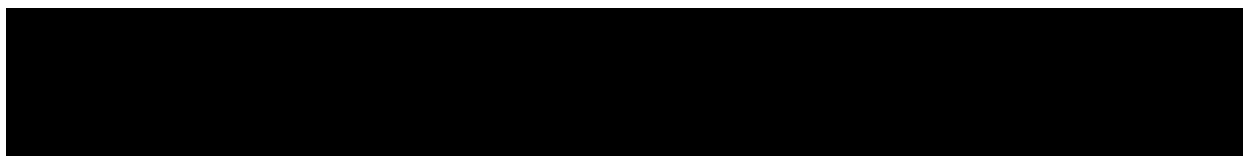
Uzyskane oszczędności towarzyszące realizacji proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych [REDAKTED]

Proponowane rozwiązania nie wymagają istotnych zmian w przepisach prawa, więc są stosunkowo łatwe do wdrożenia.

Ustalono, że w latach 2012 – 2020 nie został przekroczony budżet na refundację leków. Pozostałe środki finansowe w budżecie na refundację leków (około 357 mln PLN w 2017 roku, około 133 mln PLN w 2018 roku, około 436 mln PLN w 2019 roku i około 589 mln PLN w 2020 roku) można wykorzystać na finansowanie nowych technologii lekowych, w tym wnioskowanej technologii.

## 1. CEL ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ

Celem analizy racjonalizacyjnej jest przedstawienie rozwiązań, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków finansowych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi wydatków z budżetu płatnika publicznego towarzyszącemu finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab podawany dożylnie, IV) w leczeniu stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu leczenia I rzutu (populacja SOT, ang. *Suboptimally Treated*) lub z szybko rozwijającą się ciężką postacią choroby (populacja RES, ang. *Rapidly Evolving Severe*), będących beneficjentami proponowanych zmian kryteriów włączenia do tych populacji, tj. przede wszystkim:



Analizę przeprowadzono w związku z wynikami analizy wpływu na budżet świadczącymi o dodatkowych nakładach finansowych płatnika publicznego [249].

## 2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ

Przedstawiono propozycje rozwiązań racjonalizacyjnych pozwalających uwolnić środki finansowe płatnika publicznego z zamiarem ich przeznaczenia na pokrycie dodatkowych wydatków z budżetu płatnika publicznego, związanych z rozszerzeniem zakresu wskazań dla natalizumabu finansowanych ze środków publicznych [249].

Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu minimalnych wymagań stawianych ocenom technologii medycznych określonych przez Ministra Zdrowia [3].

### 2.1. PERSPEKTYWA ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ

Perspektywę niniejszej analizy racjonalizacyjnej stanowi płatnik publiczny (podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych).

Uwzględniono taką samą perspektywę ekonomiczną jak w ramach analizy wpływu na budżet wskazującej na wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego [249].

2.2. Horyzont analizy racjonalizacyjnej

2.3. Wysokość dodatkowych nakładów finansowych określona w ramach analizy wpływu na budżet

2.4. Propozycja 1 uwolnienia środków finansowych



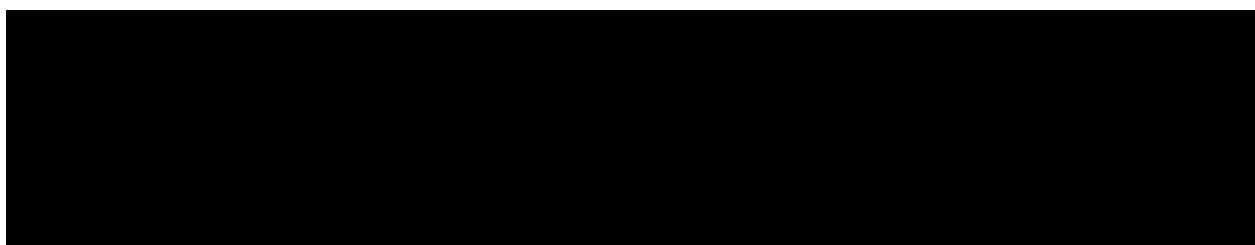
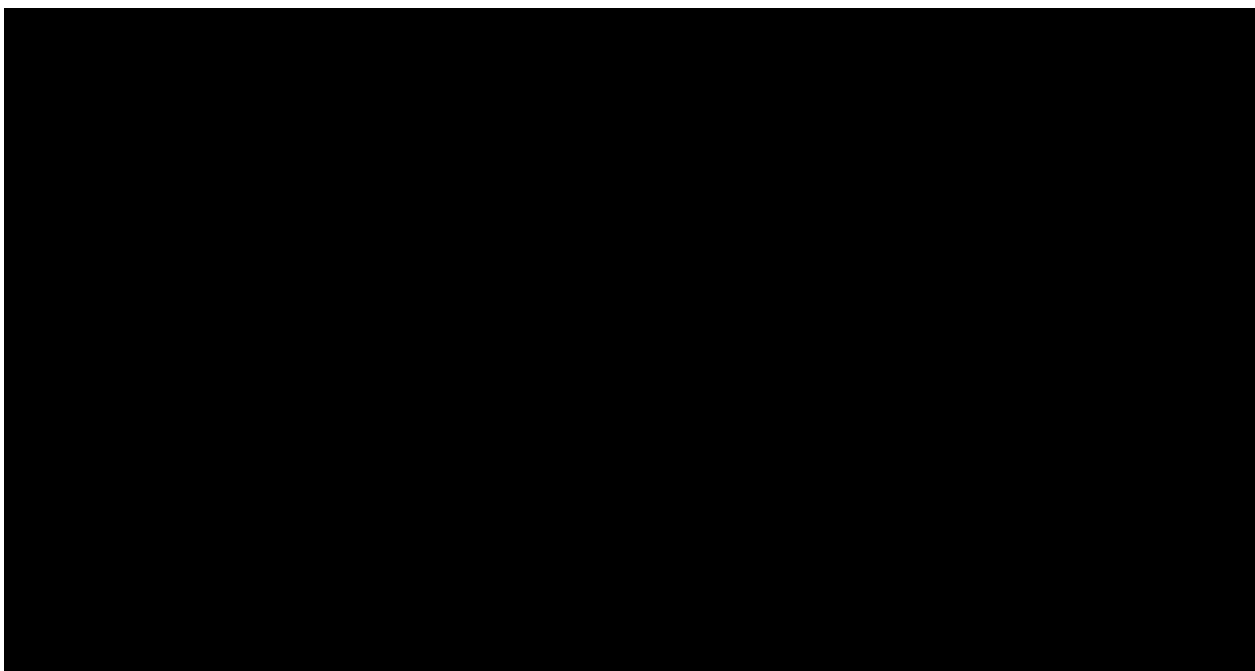
---

## **2.2. HORYZONT ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ**

Horyzont czasowy analizy obejmuje taki sam okres jak ustalony w ramach analizy wpływu na budżet wskazującej na wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego – dwa pierwsze lata refundacji wnioskowanej technologii [249].

W ramach niniejszej analizy racjonalizacyjnej oceniono wysokość uwolnionych środków finansowych związanych z realizacją proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych od momentu decyzji refundacyjnej do zakończenia 2-letniego okresu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych.

## **2.3. WYSOKOŚĆ DODATKOWYCH NAKŁADÓW FINANSOWYCH OKREŚLONA W RAMACH ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET**



Ww. maksymalne dodatkowe nakłady finansowe zostały uwzględnione w ramach niniejszej analizy.

#### **2.4. PROPOZYCJA 1. UWOLNIENIA ŚRODKÓW FINANSOWYCH**

Kolejna decyzja refundacyjna Ministra Zdrowia wydawana jest na okres maksymalnie 3 w zależności od długości dotychczasowego okresu refundacji i momentu wygaśnięcia okresu wyłączności rynkowej [30].

Na podstawie wysokości wydatków z budżetu płatnika publicznego na leki stosowane w programach lekowych w latach 2017-2021 oraz momentu wygaśnięcia obecnie trwającego okresu refundacyjnego [37], zidentyfikowano leki spełniające następujące kryteria:

- wysokie wydatki z budżetu przeznaczone na ich refundację w latach 2017-2021;
- brak możliwości wprowadzenia pierwszego odpowiednika w latach 2021 – 2023 (leki w okresie wyłączności rynkowej lub leki niemające typowych odpowiedników);
- zakończenie aktualnego okresu refundacji w latach 2021 – 2023.

Celem oszacowania możliwej do wykonania przez Ministerstwo Zdrowia redukcji kosztu w/w leków przy następnej decyzji refundacyjnej, przeanalizowano zmiany oficjalnych cen leków stosowanych w programach lekowych, których okres refundacyjny został przedłużono w latach 2017-2021.

W praktyce, redukcja kosztu leku może przebiegać w ramach niejawnego porozumienia (np. zapewnienie sprzedaży do szpitali po niższej cenie niż oficjalnej, zwrot przychodów ze sprzedaży, darmowe opakowania), redukcji oficjalnych cen stanowiących limit cen, przy których producent lub jego przedstawiciel mogą sprzedawać leki lub obydwu mechanizmów łącznie. Nie dysponując informacjami na temat niejawnych porozumień, w opracowaniu uwzględniono wyłącznie te leki, dla których zaobserwowano redukcję cen oficjalnych.

Wykluczono z analizy leki, których kolejna decyzja refundacyjna przypadała na okres, w którym zmienione zostały wskazania objęte refundacją i/lub wprowadzono inne prezentacje danego produktu leczniczego. Jak wspomniano na początku, z analizy wykluczono również leki, dla których kolejna decyzja refundacyjna nie wiązała się ze zmianą ceny oficjalnej (dla tych leków wysoce prawdopodobna jest realizacja porozumień podziału ryzyka, niezależnie od ich charakteru).

Wyniki analizy przedstawiono w tabeli poniżej.



2.2. Horyzont analizy racjonalizacyjnej

2.3. Wysokość dodatkowych nakładów finansowych określona w ramach analizy wpływu na budżet

2.4. Propozycja 1 uwolnienia środków finansowych



**Tabela 1. Obserwowana redukcja oficjalnej ceny leków przy kolejnej decyzji refundacyjnej w 2017 roku.**

Substancja czynna / estymator	Obserwowana redukcja ceny oficjalnej*
<i>Aflibercept</i>	12%
<i>Ranibizumab</i>	10%
<i>Ustekinumabum</i>	11%
<i>Wemurafenib</i>	25%
<b>Średnia (zakres)</b>	15% (10% – 25%)

\* na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia przed przedłużeniem okresu refundacji oraz obwieszczenia obowiązującego od 1 maja 2017 roku (źródło: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/>)

Przyjmując redukcję kosztu leków na poziomie 15% obliczono oszczędności wynikające z realizacji proponowanego rozwiązania w horyzoncie analizy. Założono, że negocjacje cenowe odbędą się przed wygaśnięciem obecnego okresu refundacji dla wybranych leków, co związane będzie z przedłużeniem refundacji na kolejny okres bez tymczasowego wykluczenia leku z listy leków refundowanych.

Obliczenia przedstawiono w tabelach poniżej oraz w arkuszu „AR calculations” modelu dołączonego do opracowania.

**Tabela 2. Podstawowe parametry rozwiązania 1.**

**Tabela 3. Wyniki obliczeń – rozwiązanie 1.**

## 2.5. PROPOZYCJA 2. UWOLNIENIA ŚRODKÓW FINANSOWYCH

Rozwiązanie polega na objęciu refundacją wybranych leków biopodobnych lub leków „generycznych” po wygaśnięciu okresu ochrony patentowej i przy wynegocjowaniu cen tych leków zapewniających redukcję całkowitych wydatków z budżetu przeznaczonego na refundację cen leków oryginalnych. Poziom redukcji ustalono w stopniu analogicznym do tej obowiązującej dla pierwszych odpowiedników w grupie limitowej zgodnie z art. 13 ust. 6 pkt. 1 ustawy o refundacji [30].

Zgodnie z istniejącą praktyką (tabela poniżej), Ministerstwo Zdrowia wprowadzając leki „generyczne” i biopodobne, niezależnie od ilości prezentacji w Wykazie i przyjętej definicji odpowiednika (np. inna postać farmaceutyczna czy prezentacja jednego produktu leczniczego w grupie może być interpretowana jako pierwszy i kolejny odpowiednik), zapewnia wyższą redukcję niż założono w ramach niniejszego opracowania. Niemniej jednak przyjęto poziom redukcji zapewniający takie samo traktowanie wszystkich leków niezależnie od obecności pierwszego odpowiednika w Wykazie.

**Tabela 4. Obserwowany poziom redukcji ceny leków oryginalnych po wprowadzeniu leków generycznych lub leków biopodobnych.**

Substancja czynna / estymator	Redukcja kosztu*
<i>Capecitabinum</i>	35% przy 1. Obwieszczeniu i 42% obecnie
<i>Imatinibum</i>	52% przy 1. Obwieszczeniu i 89% obecnie
<i>Infliximabum</i>	32% przy 1. Obwieszczeniu i 26% obecnie (po redukcji ceny)
<i>Cinacalcetum</i>	35-36%
<i>Etanerceptum</i>	25%
<i>Glatirameri acetat</i>	25-31%
<i>Lamivudinum</i>	25%
<i>Pemetreksedum</i>	27%
<i>Hydroxycarbamidum</i>	25%
<i>Ondansetronum PO</i>	31-54%
<i>Voriconazolom</i>	65%
<i>Tenofovirum disoproxilum</i>	32%
<i>Bendamustinum hydrochloridum</i>	40% przy 1. Obwieszczeniu i 59% obecnie
<b>Średnia (zakres)</b>	<b>35% (25% – 89%)</b>

\* źródło: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/>

Propozycja polega na przeznaczaniu uwolnionych środków finansowych na pokrycie dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego towarzyszących finansowaniu ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych.

Przeprowadzono:

- identyfikację leków, dla których zakończony będzie okres ochrony patentowej, zgodnie z informacjami przedstawionymi w publikacji [210];
- oszacowanie uwolnionych środków finansowych związanych z proponowaną redukcją wobec zidentyfikowanych produktów leczniczych.

Zgodnie z informacjami zawartymi we wspomnianej publikacji [210], dla leków uwzględniono co najmniej 3 miesięczny okres opóźnienia wejścia do Wykazu, wynikający z potencjalnych procesów administracyjnych (3 miesięczny okres zaokrąglono do całkowitej liczby dwumiesięcznych okresów pomiędzy obwieszczeniami Ministra Zdrowia).

W obliczeniach przyjęto, że obniżenie opiewać będzie na 25% wydatków z budżetu przeznaczonego na refundację zidentyfikowanych leków.

Datę wejścia w życie obwieszczenia Ministra Zdrowia wprowadzającego leki biopodobne lub leki „generyczne” generujące w/w redukcję określono na podstawie daty zakończenia okresu ochrony patentowej z uwzględnieniem opóźnienia wejścia do Wykazu wynikającego z potencjalnych procesów administracyjnych (3 miesiące [210]) oraz przy założeniu dwumiesięcznych odstępów między obwieszczeniami od daty wejścia w życie następnego obwieszczenia (1 listopada 2021 roku) [37].

Uwzględniona redukcja wydatków na refundację leków jest możliwa do osiągnięcia niezależnie od tego czy leki biopodobne lub „generyczne” będą włączone do tej samej grupy limitowej co leki oryginalne i niezależnie od ilości odpowiedników refundowanych w danym wskazaniu, o czym informują teoretyczne rozważania przedstawione w rozdziałach: 2.5.1. i 2.5.2.

### **2.5.1. SPOSÓB REFUNDACJI LEKÓW BİOPODOBNYCH/GENERYCZNYCH: WSPÓLNA GRUPA LIMITOWA Z LEKAMI ORYGINALNYMI I ZASTOSOWANIE ART. 13 UST. 6 PKT 1 I ART. 15 UST. 7 USTAWY O REFUNDACJI LEKÓW**

Zgodnie z art. 13 ust. 6 pkt. 1 ustawy o refundacji leków [30] urzędowa cena zbytu pierwszego odpowiednika w grupie limitowej nie może być wyższa od 75% urzędowej ceny zbytu jedyne go odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Zapisy art. 15 ust. 7 ustawy o refundacji leków [30] wskazują na automatyczne obniżenie limitu finansowania w grupie po objęciu refundacją pierwszego odpowiednika, co wiąże się z obniżeniem limitu refundacji leku oryginalnego do poziomu co najmniej 75% własnej ceny przed wprowadzeniem pierwszego odpowiednika.

Stosowanie produktu Tysabri® (natalizumab podawany dożylnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza racjonalizacyjna.



W przypadku obecności jedynego refundowanego odpowiednika w danej grupie limitowej w/w aspekt będzie miał bezpośrednie zastosowanie.

Przy braku zmiany cen leku oryginalnego powyższe wiązałyby się z co najmniej 25% kosztem leku dla świadczeniodawcy, co byłoby jednoznaczne z brakiem zastosowania leku oryginalnego u świadczeniobiorcy (świadczeniodawca nie zdecydowałby się na pokrywanie dodatkowego kosztu leku) lub niezgodną z ustawą o refundacji odpłatnością świadczeniobiorcy za lek w programie.

Mając na uwadze specyfikę refundacji w ramach programu lekowego (brak odpłatności świadczeniobiorcy i niechęć podmiotów odpowiedzialnych za leki oryginalne do utraty całego rynku sprzedaży) w przypadku objęcia refundacją pierwszego odpowiednika – leku biopodobnego/generycznego, należy również rozważyć jednoczesne obniżenie ceny leku oryginalnego do co najmniej poziomu limitu finansowania wyznaczanego przez pierwszy odpowiednik.

W przypadku realizacji w/w aspektów całkowite wydatki na analizowane leki spadną o co najmniej 25% niezależnie od tego jaki lek (oryginalny czy biopodobny/generyczny) będzie stosowany.

### **2.5.2. SPOSÓB REFUNDACJI LEKÓW BIOPODOBNYCH/GENERYCZNYCH: WSPÓLNA GRUPA LIMITOWA Z LEKAMI ORYGINALNYMI I BRAK ZASTOSOWANIA ART. 13 UST. 6 PKT 1 I ART. 15 UST. 7 USTAWY O REFUNDACJI LEKÓW (WIĘCEJ PREZENTACJI LEKU ORYGINALNEGO W GRUPIE – $\geq 2$ ODPOWIEDNIKÓW W GRUPIE) LUB OSOBNA GRUPA LIMITOWA**

Zgodnie z art. 15 ust. 11 ustawy o refundacji leków [30] limit w grupie dla leków stosowanych w programach lekowych (wszystkie leki uwzględnione w propozycji 2.) wyznacza ten produkt, który według deklaracji złożonej we wniosku o objęcie refundacją dopełnia 110% obrotu ilościowego grupy limitowej z roku poprzedniego.

Na tej podstawie produkt biopodobny/generyczny może wyznaczać limit finansowania w grupie leku oryginalnego w przypadku zadeklarowania wysokich dostaw dopełniających 110% obrotu ilościowego leku oryginalnego z roku poprzedniego.

Propozycja polega na skorelowaniu (najprawdopodobniej w trakcie negocjacji Komisji Ekonomicznej z wnioskodawcami za leki biopodobne/generyczne, tj. przedstawieniu odpowiednich wytycznych Komisji Ekonomicznej przed negocjacjami) cen leku biopodobnego/generycznego z deklaracją wysokości dostaw we wniosku tak, aby skłonić wnioskodawcę za leki biopodobne/generyczne do zadeklarowania wysokich dostaw i tym samym najwyższych oszczędności dla budżetu płatnika publicznego (przy dostawach na

poziomie 110% zapotrzebowania lub wyższych – tylko 25% redukcja ceny w odniesieniu do leku oryginalnego; w przypadku niższych dostaw – wyższa redukcja cen leków biopodobnych/generycznych wg algorytmu:  $25\% / \text{deklarowane pokrycie zapotrzebowania}[\%] \times 110\%$ ).

W przypadku braku dopełnienia 110% zapotrzebowania ilościowego przez lek biopodobny/generyczny limit w grupie uwzględniającej lek oryginalny i lek biopodobny/generyczny będzie wyznaczany przez lek droższy – lek oryginalny (limit finansowania dla leku biopodobnego/generycznego będzie obniżony do ceny leku biopodobnego/generycznego).

W takiej sytuacji zaproponowana korelacja ceny leków biopodobnych/generycznych i deklarowanej wysokości dostaw będzie związana z wyższą redukcją ceny leku tak, aby docelowo zrównoważyć brak obniżenia limitu (np. w przypadku zapewnienia 50% zapotrzebowania wymagana około 55% redukcja ceny w odniesieniu do leku oryginalnego).

Wydaje się prawdopodobne, iż nawet w przypadku braku zmiany limitu w grupie (pełne finansowanie leku oryginalnego) świadczeniodawca chętniej zakupi lek tańszy niż zamrozi większe środki finansowe kupując lek oryginalny (przy uwzględnieniu różnicy pomiędzy momentem zakupu leku, jego zastosowaniem i refundacją jego ceny – zwrotem kosztu przez NFZ). W takiej sytuacji nawet brak zmiany wysokości limitu w grupie przy istotnie niższej cenie leku biopodobnego/generycznego z wysokim prawdopodobieństwem przełoży się na rzeczywiste oszczędności dla płatnika publicznego.

Należy zwrócić uwagę na fakt, iż w przypadku dwóch wnioskodawców za leki biopodobne/generyczne, którzy łącznie zadeklarują dostawy dopełniające 110% zapotrzebowania, ale osobno istotnie niższe (np. po 55%) wówczas, przy wynegocjowanej redukcji ceny zgodnie z przedstawionym algorytmem dla każdego leku biopodobnego/generycznego ( $50\% = 25\%/55\% \times 110\%$ ) i wskazanych powyżej założeniach, rzeczywista redukcja wydatków będzie wyższa i będzie wynosić około 50% całkowitych wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczanego na refundację leku oryginalnego.

Powyższe wynika z sytuacji, w której wdrożone zostaną łącznie: zgodna z ustawą o refundacji redukcja limitu dla leku oryginalnego i wynegocjowanie istotnie niższych cen leków biopodobnych/generycznych. Ze względu na brak danych dotyczących liczby i skłonności do zagwarantowania wysokości dostaw przez podmioty odpowiedzialne za leki biopodobne/generyczne, w ramach niniejszej analizy nie uwzględniono ww. aspektu – uwzględniono docelową redukcję na poziomie 25% całkowitych wydatków z budżetu przeznaczanego na refundację leków oryginalnych.

W przypadku osobnej grupy limitowej dla leków biopodobnych/generycznych (np. w sytuacji innych wskazań objętych refundacją) obserwowane będą analogiczne zależności jak przedstawiono powyżej,

Stosowanie produktu Tysabri® (natalizumab podawany dożylnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza racjonalizacyjna.



przy czym nie będzie obserwowana redukcja limitu finansowania leków oryginalnych niezależnie od zadeklarowanych wysokości dostaw leków biopodobnych/generycznych.

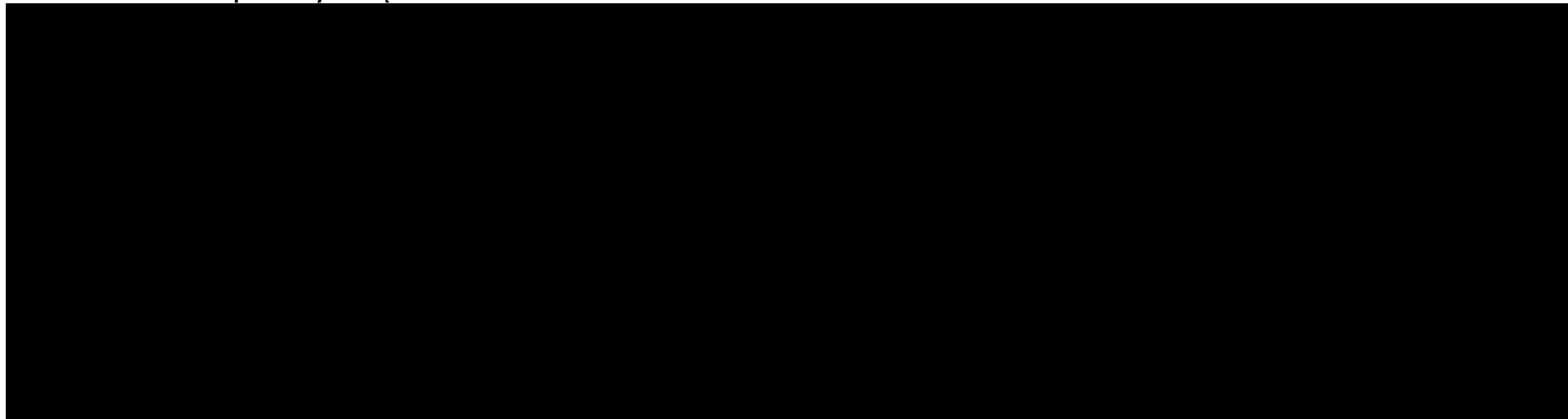
W takiej sytuacji propozycja polega wyłącznie na skorelowaniu cen leku biopodobnego/generycznego z deklaracją wysokości dostaw we wniosku z uwzględnieniem takiego samego, przedstawionego powyżej algorytmu, ale przy uwzględnieniu dodatkowo różnic we wskazaniach objętych refundacją (przy dostawach na poziomie 110% zapotrzebowania lub wyższych i przy pełnym pokryciu wskazań objętych refundacją – tylko 25% redukcja ceny w odniesieniu do leku oryginalnego; w przypadku niższych dostaw i/albo innego zakresu wskazań objętych refundacją – wyższa redukcja cen leków biopodobnych/generycznych wg algorytmu:  $25\% / \text{deklarowane pokrycie zapotrzebowania}[\%] \times 110\%$  / stopień zgodności wskazań objętych refundacją).

### **2.5.3. KALKULACJE PRZEPROWADZONE W RAMACH PROPONOWANYCH ROZWIĄZAŃ**

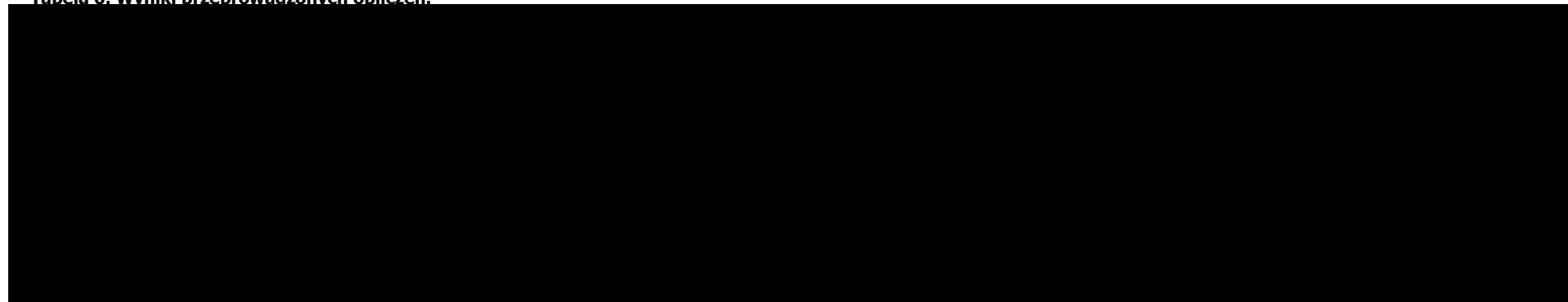
Zakres wykorzystania uwzględnionych leków określono na podstawie danych przedstawionych w [42] (styczeń – grudzień 2017 roku) i [43] (styczeń – grudzień 2016 roku). W ramach ekstrapolacji wydatków z budżetu płatnika publicznego na analizowane leki, uwzględniono aktualne dane dotyczące 2017 roku [42]. Założono stałe w horyzoncie czasowym wykorzystanie wspomnianych produktów leczniczych (brak wzrostu rynku sprzedaży, co wiąże się z konserwatywnym podejściem).

Uwzględnione w obliczeniach parametry oraz wyniki przeprowadzonych obliczeń przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 5. Podstawowe parametry rozwiązania 2.**

A large black rectangular redaction box covering the entire content of Table 5.

**Tabela 6. Wyniki przeprowadzonych obliczeń.**

A large black rectangular redaction box covering the entire content of Table 6.

## **2.6. WYKAZ ZAŁOŻEŃ I PARAMETRÓW PROPONOWANYCH ROZWIĄZAŃ RACJONALIZACYJNYCH**

Założenia i źródła danych uwzględnione w przypadku pierwszego rozwiązania racjonalizacyjnego:

- ✓ Uwzględniono wycenę świadczeń zgodną z [219] (dane refundacyjne z 2020 roku);
- ✓ Założono wynegocjowanie redukcji kosztu leku przy następnej decyzji refundacyjnej; sumaryczną redukcję wydatków skalkulowano na poziomie około 15% (średnia redukcja cen oficjalnych leków, których refundacja na kolejny okres została przedłużona do 2021 roku);
- ✓ Założono, że negocjacje cenowe odbędą się przed wygaśnięciem obecnego okresu refundacji dla wybranych leków, co związane będzie z przedłużeniem refundacji na kolejny okres bez zwłoki;
- ✓ Założono brak wzrostu rynku sprzedaży w horyzoncie obserwacji (stałe wykorzystanie substancji czynnej na takim samym poziomie jak określono na podstawie [42]);
- ✓ W horyzoncie obserwacji uwzględniono zmianę cen wynikającą wyłącznie z zakładanej redukcji (brak zmiany wielkości rynku sprzedaży poszczególnych leków).

Założenia i źródła danych uwzględnione w przypadku drugiego rozwiązania racjonalizacyjnego:

- ✓ Uwzględniono wycenę świadczeń zgodną z [219] (dane refundacyjne z 2020 roku);
- ✓ Założono wprowadzenie do Wykazu produktów biopodobnych/generycznych przy znacznej redukcji ceny w odniesieniu do produktów oryginalnych; sumaryczną redukcję wydatków skalkulowano na poziomie około 25% (minimalna redukcja obserwowana dla leków stosowanych w programach lekowych do 2021 roku);
- ✓ Obniżkę obliczono od dnia wejścia w życie pierwszego Obwieszczenia Ministra Zdrowia po dniu wygaśnięcia okresu ochrony patentowej, ustalonym na podstawie [210] (leki biopodobne/generyczne), przedłużonym o co najmniej 3 miesiące (okres przeznaczony na procesy administracyjne; wielokrotność dwumiesięcznych przedziałów); przy estymacji daty kolejnych Obwieszczeń Ministra Zdrowia założono 2 miesięczne odstępy od 1 listopada 2021 roku, przy pierwszym Obwieszczeniu wprowadzającym proponowane rozwiązania, ustalonym na moment objęcia refundacją wnioskowanej technologii (art 11 ust 3 i art 13 ust 2 ustawy [30]);
- ✓ Założono brak wzrostu rynku sprzedaży w horyzoncie obserwacji (stałe wykorzystanie substancji czynnej na takim samym poziomie jak określono na podstawie [219]);
- ✓ W horyzoncie obserwacji uwzględniono zmianę cen wynikającą wyłącznie z zakładanej redukcji (brak zmiany wielkości rynku sprzedaży poszczególnych leków).

Nie proponowano rozwiązań wymagających oceny skuteczności klinicznej, ponieważ rejestracja odpowiednika generycznego czy leku biopodobnego jest wystarczającym kryterium podobnej



skuteczności co leku oryginalnego, na co wskazuje również Prezes AOTMiT w opinii AOTM-BP-073-1(7)/GOS/2014.

Wartość poszczególnych parametrów uwzględnionych przy ww. przekształceniach przedstawiono w rozdziale 2.5. Szczegóły obliczeń przedstawiono w arkuszu „AR calculations” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

### **3. WYNIKI ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ**

#### **3.1. STOPIEŃ WYKONANIA BUDŻETU NA REFUNDACJĘ W POLSCE**

Zgodnie z komunikatem DEF NFZ z 8 stycznia 2013 roku, do końca listopada 2012 roku wykonano 78,02% całkowitego budżetu płatnika publicznego przeznaczonego na refundację. Nie są dostępne informacje na temat wykonania całkowitego budżetu na refundację w 2012 roku, jednak przeprowadzając prostą ekstrapolację ww. danych można uznać, że w 2012 roku wykonano około 85% całkowitego budżetu na refundację ( $78,02\% \times 12/11$ ).

Na podstawie komunikatu DEF NFZ z 7 stycznia 2014 roku ustalono, że do końca listopada 2013 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację w 2013 roku wyniósł 79,39%.

Przeprowadzając ekstrapolację dostępnych danych ustalono, że do końca 2013 roku wykonane zostało około 86% całkowitego budżetu na refundację ( $79,39\% \times 12/11$ ). Oznacza to, że do końca 2013 roku z 10 901 083 tys. PLN przeznaczonych na refundację niewykorzystanych zostało około 1,5 miliarda PLN.

Na podstawie komunikatu DEF NFZ z 13 stycznia 2015 roku ustalono, że do końca listopada 2014 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację w bieżącym roku wyniósł 85,25%. Ekstrapolując na cały rok, można oszacować, że w 2014 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację nie przekroczy 93% ( $85,25\% \times 12/11$ ). Niewykorzystanych środków z budżetu przeznaczonego na refundację w 2014 roku zostało więc około 763 mln PLN.

Informacje z komunikatu DEF NFZ z 5 stycznia 2016 roku świadczą, że do końca listopada 2015 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację w bieżącym roku wyniósł 87,23%. Ekstrapolując na cały rok, można oszacować, że w 2015 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację nie przekroczy 95,2% ( $87,23\% \times 12/11$ ). Niewykorzystanych środków z budżetu przeznaczonego na refundację w 2015 roku zostało więc około 546 mln PLN.

Stosowanie produktu Tysabri® (natalizumab podawany dożylnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza racjonalizacyjna.



Informacje z komunikatu DEF NFZ z 5 stycznia 2017 roku świadczą, że do końca listopada 2016 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację w bieżącym roku wyniósł 88,26%. Ekstrapolując na cały rok, można oszacować, że w 2016 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację nie przekroczy 96,3% ( $88,26\% \times 12/11$ ). Niewykorzystanych środków z budżetu przeznaczonego na refundację w 2016 roku zostało około 439 mln PLN.

Dostępne dane wskazują, że w 2017 roku nie został przekroczony budżet na refundację. Zgodnie z komunikatem DEF NFZ 8 stycznia 2018 roku, w okresie do końca listopada 2017 wykonano 88,9% budżetu przeznaczonego na refundację na rok 2017. Ekstrapolując w/w wartość na cały rok ustalono, że w 2017 roku wydatki z budżetu na refundację leków wyniosą około 97%. Niewykorzystanych zostanie więc około 357 mln PLN.

W 2018 roku nie został przekroczony budżet na refundację. Zgodnie z komunikatem DEF NFZ 10 października 2019 roku, w tym roku wykonano 98,93% budżetu przeznaczonego na refundację. Niewykorzystanych zostanie więc około 133 mln PLN.

Zgodnie z komunikatem DEF NFZ 8 stycznia 2020 roku, w okresie do końca listopada 2019 wykonano 88,64% budżetu przeznaczonego na refundację na rok 2019. Ekstrapolując w/w wartość na cały rok ustalono, że w 2019 roku wydatki z budżetu na refundację leków wyniosą około 96,7%. Niewykorzystanych zostanie więc około 436 mln PLN.

Na podstawie komunikatu DGL z 4 stycznia 2021 roku ustalono, że również w 2020 roku przekroczono budżet na refundację (87,81% do końca listopada 2020; ekstrapolacja wskazuje na wykorzystanie budżetu w 2020 roku na poziomie 95,8% i brak wykorzystania około 586 mln PLN).

Również w 2021 roku nie jest spodziewane przekroczenie budżetu, z wykorzystaniem 61,36% do końca sierpnia zgodnie z komunikatem DGL NFZ z dnia 5 października 2021 roku (92% w roku).

Wykazane powyżej kwoty niewykonania budżetu płatnika publicznego na refundację można wykorzystać na finansowanie nowych, dotychczas nier refundowanych technologii lekowych. Niemniej jednak w niniejszym opracowaniu zaproponowano odrębne, niezwiązane z planem finansowym NFZ, rozwiązania racjonalizacyjne.

3.1. Stopień wykonania budżetu na refundację w Polsce

3.2. Wysokość uwolnionych środków finansowych wynikająca z realizacji proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych

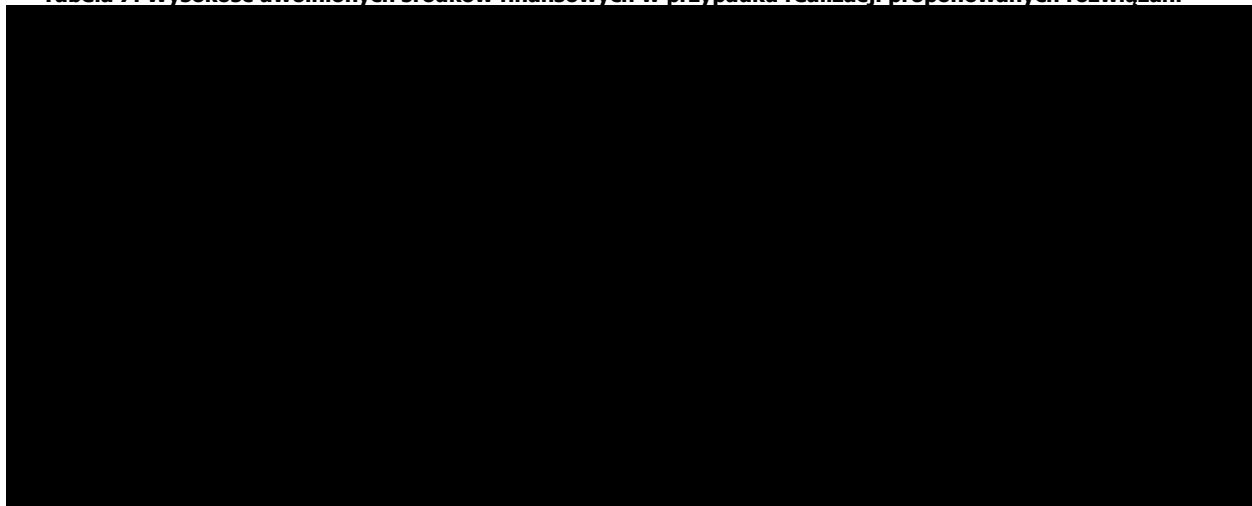
3.3. Ocena wystarczalności wysokości uwolnionych środków finansowych na pokrycie dodatkowych nakładów finansowych związanych z finansowaniem ocenianej technologii lekowej



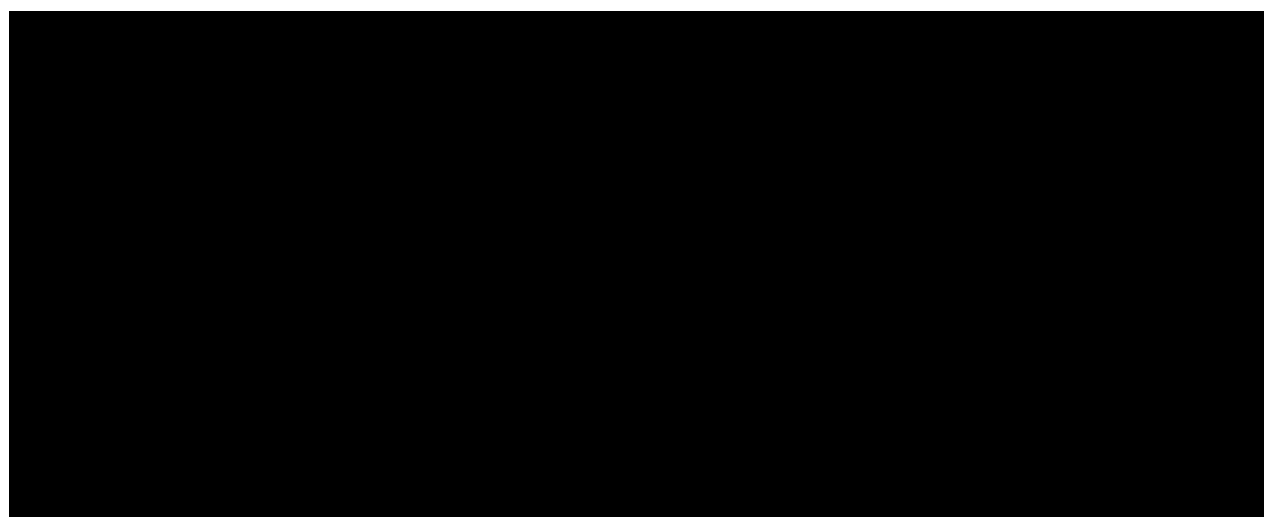
---

### **3.2. WYSOKOŚĆ UWOLNIONYCH ŚRODKÓW FINANSOWYCH WYNIKAJĄCA Z REALIZACJI PROPONOWANYCH ROZWIĄZAŃ RACJONALIZACYJNYCH**

**Tabela 7. Wysokość uwolnionych środków finansowych w przypadku realizacji proponowanych rozwiązań.**

The table content is completely redacted with a solid black rectangle.

### **3.3. OCENA WYSTARCZALNOŚCI WYSOKOŚCI UWOLNIONYCH ŚRODKÓW FINANSOWYCH NA POKRYCIE DODATKOWYCH NAKŁADÓW FINANSOWYCH ZWIĄZANYCH Z FINANSOWANIEM OCENIANEJ TECHNOLOGII LEKOWEJ**

The table content is completely redacted with a solid black rectangle.The table content is completely redacted with a solid black rectangle.

Stosowanie produktu Tysabri® (natalizumab podawany dożylnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza racjonalizacyjna.



#### **4. DYSKUSJA**

Celem analizy była ocena wystarczalności proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych potrzebnych do zniwelowania skutków finansowych podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania natalizumabu IV w leczeniu beneficjentów proponowanych zmian definicji populacji SOT i RES [249].

Przeprowadzona analiza racjonalizacyjna wykazała możliwość uzyskania środków finansowych w wysokości [redacted] [redacted] [redacted] [249].

Obliczenia związane z proponowanymi rozwiązaniami racjonalizacyjnymi uwzględniają najbardziej aktualne informacje dotyczące zużycia analizowanych leków i ich kosztów, dostępne na podstawie różnych publikacji Narodowego Funduszu Zdrowia lub Ministra Zdrowia.

Proponowane rozwiązania nie wymagają istotnych zmian w przepisach prawa, więc są stosunkowo łatwe do wdrożenia. Nie proponowano rozwiązań wymagających oceny skuteczności klinicznej. Rejestracja odpowiednika generycznego czy leku biopodobnego jest wystarczającym kryterium podobnej skuteczności co leku oryginalnego, na co wskazuje również Prezes AOTMiT w opinii AOTM-BP-073-1(7)/GOS/2014 ([www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl)).

#### **5. WNIOSKI KOŃCOWE**

Przedstawiono propozycje rozwiązań racjonalizacyjnych, których wdrożenie pozwoli uwolnić środki finansowe z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi wydatków z budżetu płatnika publicznego, towarzyszącemu realizacji nowego scenariusza analizy wpływu na budżet [249], uwzględniającego refundację stosowania produktu leczniczego Tysabri® w leczeniu beneficjentów proponowanych zmian definicji populacji SOT i RES, w trakcie dwóch pierwszych lat obowiązywania pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia.

---

[Redacted text]

Uzyskane oszczędności towarzyszące realizacji proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych

[Redacted text]

Proponowane rozwiązania nie wymagają istotnych zmian w przepisach prawa, więc są stosunkowo łatwe do wdrożenia.

Ustalono, że w latach 2012 – 2020 nie został przekroczony budżet na refundację leków. Pozostałe środki finansowe w budżecie na refundację leków (około 357 mln PLN w 2017 roku, około 133 mln PLN w 2018 roku, około 436 mln PLN w 2019 roku i około 589 mln PLN w 2020 roku) można wykorzystać na finansowanie nowych technologii lekowych, w tym wnioskowanej technologii.

## 6. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT, wersja 3.0, sierpień 2016. [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl) (dostęp: październik 2021).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy 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 – Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2015 poz. 345.
- [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.
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (ostatnia aktualizacja: luty 2018).
- [34] Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics*. 2013 May;31(5):361-7.
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. *Methods Research Report*. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm).
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2021 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2017–2019.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia 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](http://www.mp.pl) (ostatnia aktualizacja: październik 2021).
- [39] Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, Lublin FD, Weinstock-Guttman B, Wynn DR, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW; SENTINEL Investigators. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006 Mar 2;354(9):911-23.
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, październik 2021 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, październik 2021 roku.
- [42] Komunikat DGL z 23-03-2018. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2017 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [43] Komunikat DGL z 23-03-2017. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2016 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl) (dane z komunikatu DGL z 14 cze 2017 dotyczą 2015 roku).
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: [www.cearegistry.org](http://www.cearegistry.org) (ostatnia aktualizacja: październik 2021).
- [45] Wnuk M, Maluchnik M, Perwieńec J, Podwojciec K, Szelać M, Walkiewicz D, Zakrzewski M, Kulakowska A, Broła W, Rejdać K, Słowik 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.
- [46] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 129/2021/DSOZ Prezesa NFZ. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [47] Katalog grup. Załącznik nr 1a do zarządzenia nr 55/2021/DSOZ Prezesa NFZ z późn. zm. (tekst jednolity opublikowany 5 sierpnia 2021 roku). [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [48] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1k do zarządzenia nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ z późn. zm. (196/2020/DGL, 29/2021/DGL, 59/2021/DGL, 102/2021/DGL, 136/2021/DGL). [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [49] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 1l do zarządzenia nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ z późn. zm. (196/2020/DGL, 29/2021/DGL, 59/2021/DGL, 102/2021/DGL, 136/2021/DGL). [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [50] 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](http://www.nfz.gov.pl)
- [51] 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](http://www.nfz.gov.pl)
- [52] Wartości stawek kapitałowych, 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](http://www.nfz.gov.pl)

- [53] 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](http://www.nfz.gov.pl)
- [54] 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](http://www.nfz.gov.pl).
- [55] GUS. Trwanie życia w 2020 r. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html>.
- [56] Główny Urząd Statystyczny, GUS. Biuletyn Statystyczny nr 12/2020, 12/2019, 12/201712/2016, 12/2014, 12/2012, 12/2010, 12/2008 i 12/2007. [stat.gov.pl](http://stat.gov.pl).
- [57] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Teriflunomide for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. NICE technology appraisal guidance 303. Published January 22. 2014; <https://www.nice.org.uk/Guidance/ta303>
- [58] Komunikat Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 10 sierpnia 2021 r. w sprawie przeciętnego wynagrodzenia w II kwartale 2021 r..
- [59] Wytyczne dotyczące stosowania jednolitych wskaźników makroekonomicznych będących podstawą oszacowania skutków finansowych projektowanych ustaw. Aktualizacja sierpień 2021. <https://www.gov.pl/web/finanse/wytyczne-sytuacja-makroekonomiczna>
- [60] NFZ. Statystyka JGP. <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a>
- [61] Członkowska A. Stwardnienie rozsiane - współczesna diagnostyka i leczenie. *Przew Lek* 2003, 6, 1, 6-15
- [62] Hassan-Smith G, Douglas MR. Management and prognosis of multiple sclerosis. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2011;72(11):M174-6.
- [63] Orlewska E, Mierzejewski P, Zaborski J, Kruszewska J, Wicha W, Fryze W, Drozdowski W, Skibicka I, Mirowska-Guzel D, Członkowska A, Członkowska 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.
- [64] 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.
- [65] Bláhova Dusaneková J, Kalincik T, Doležal 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.
- [66] 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](http://www.aotm.gov.pl)
- [67] Materiały do zlecenia Ministra Zdrowia nr 070/2012. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=191>
- [68] 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.
- [69] Charakterystyka Produktu Leczniczego Tysabri. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000603/WC500044686.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf)
- [70] Kappos L, Wiendl H, Selmaj K i wsp. Daclizumab HYP versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2015;373(15):1418-28.
- [71] Krueger JG, Kircik L, Hougeir F i wsp. Cutaneous Adverse Events in the Randomized, Double-Blind, Active-Comparator DECIDE Study of Daclizumab High-Yield Process Versus Intramuscular Interferon Beta-1a in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Advances in therapy* 2016;33 (7):1231-45.
- [72] Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, Eckert B. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from five European countries. *Multiple Sclerosis Journal*. June 1, 2012 2012;18(2 suppl):7-15.
- [73] Pokorski RJ. Long-term survival experience of patients with multiple sclerosis. *Journal of insurance medicine*. 1997;29(2):101-106.
- [74] Barendregt JJ. The half-cycle correction: banish rather than explain it. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*. Jul-Aug 2009;29(4):500-502.
- [75] Barendregt JJ. The life table method of half cycle correction: getting it right. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*. Apr 2014;34(3):283-285.
- [76] Weinschenker 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.
- [77] Cottrell DA, Kremenchutzky M, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*. Apr 1999;122 ( Pt 4):625-639.
- [78] Kremenchutzky M, Rice GP, Baskerville J, Wingerchuk DM, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. *Brain : a journal of neurology*. Mar 2006;129(Pt 3):584-594
- [79] NICE. NICE technology appraisal guidance 32: Beta interferon and glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis 2002. [www.nice.org.uk/guidance/ta32/resources/guidance-beta-interferon-and-glatiramer-acetate-for-the-treatment-of-multiple-sclerosis-pdf](http://www.nice.org.uk/guidance/ta32/resources/guidance-beta-interferon-and-glatiramer-acetate-for-the-treatment-of-multiple-sclerosis-pdf)



- [80] CRD and CHE Technology Assessment Group: Fingolimod for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. Centre for Reviews and Dissemination/Centre for Health Economics; 2011. [www.nets.nihr.ac.uk/\\_data/assets/pdf\\_file/0003/82569/ERGReport-08-247-01.pdf](http://www.nets.nihr.ac.uk/_data/assets/pdf_file/0003/82569/ERGReport-08-247-01.pdf)
- [81] NICE. NICE technology appraisal guidance 254: Fingolimod for the treatment of highly active relapsing–remitting multiple sclerosis April 2012. [www.nice.org.uk/guidance/ta254/resources/guidance-fingolimod-for-the-treatment-of-highly-active-relapsing-remitting-multiple-sclerosis-pdf](http://www.nice.org.uk/guidance/ta254/resources/guidance-fingolimod-for-the-treatment-of-highly-active-relapsing-remitting-multiple-sclerosis-pdf)
- [82] Guo S, Pelligra C, Saint-Laurent Thibault C, Hernandez L, Kansal A. Cost-effectiveness analyses in multiple sclerosis: a review of modelling approaches. *Pharmacoeconomics*. 2014 Jun;32(6):559-72.
- [83] 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
- [84] Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012 Sep 20;367(12):1087-97
- [85] Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012 Sep 20;367(12):1098-107.
- [86] 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.
- [87] 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.
- [88] Vollmer TL, Sorensen PS, Selmaj K, et al. A randomized placebo-controlled phase III trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *Journal of neurology*. Apr 2014;261(4):773-783.
- [89] Lublin FD, Cofield SS, Cutter GR, et al. Randomized study combining interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. Mar 2013;73(3):327-340.
- [90] Schwid SR, Panitch HS. Full results of the Evidence of Interferon Dose-Response-European North American Comparative Efficacy (EVIDENCE) study: a multicenter, randomized, assessor-blinded comparison of low-dose weekly versus high-dose, high-frequency interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *Clinical therapeutics*. Sep 2007;29(9):2031-2048
- [91] Calabrese M, Bernardi V, Atzori M, et al. Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. Apr 2012;18(4):418-424.
- [92] Ebers GCR G, Lesaux J, Paty D, Oger J, Li DKB, Beall S, et al. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon (beta)-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet*. 1998;352(9139):1498-1504.
- [93] Mikol DD, Barkhof F, Chang P, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol*. Oct 2008;7(10):903-914.
- [94] Vermersch P, Czonkowska A, Grimaldi LM, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler*. May 2014;20(6):705-716.
- [95] Cadavid D, Wolansky LJ, Skurnick J, et al. Efficacy of treatment of MS with IFNbeta-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. *Neurology*. Jun 9 2009;72(23):1976-1983
- [96] O'Connor P, Filippi M, Arnason B, et al. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol*. Oct 2009;8(10):889-897.
- [97] Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging--measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. *Ann Neurol*. Mar 2001;49(3):290-297.
- [98] Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol*. Mar 1996;39(3):285-294.
- [99] Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V. Comparison of Betaferon, Avonex, and Rebif in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Acta neurologica Scandinavica*. May 2006;113(5):283-287.
- [100] Sibley WA. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology*. Jul 1995;45(7):1277-1285.
- [101] Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. Jul 1995;45(7):1268-1276.
- [102] Bornstein MB, Miller A, Slagle S, et al. A pilot trial of Cop 1 in exacerbating-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med*. Aug 13 1987;317(7):408-414.
- [103] Parsons S, Carnes D, Pincus T, et al. Measuring troublesomeness of chronic pain by location. *BMC musculoskeletal disorders*. 2006;7:34.
- [104] NICE. NICE technology appraisal guidance 90: Depression in adults. The treatment and management of depression in Adults October 2009. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg90/resources/guidance-depression-in-adults-pdf>

- [105] van Hoek AJ, Underwood A, Jit M, Miller E, Edmunds WJ. The impact of pandemic influenza H1N1 on health-related quality of life: a prospective population-based study. *PLoS One*. 2011;6(3):e17030.
- [106] NICE. NICE technology appraisal guidance 61: Irritable bowel syndrome in adults. Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care. February 2008. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg61/resources/guidance-irritable-bowel-syndrome-in-adults-pdf>
- [107] Xu R, Insinga RP, Golden W, Hu XH. EuroQol (EQ-5D) health utility scores for patients with migraine. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. May 2011;20(4):601-608.
- [108] Loveman E, Green C, Kirby J, et al. The clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine for Alzheimer's disease. *Health technology assessment (Winchester, England)*. Jan 2006;10(1):iii-iv, ix-xi, 1-160.
- [109] Gani R, Giovannoni G, Bates D, Kemball B, Hughes S, Kerrigan J. Cost-effectiveness analyses of natalizumab (Tysabri) compared with other disease-modifying therapies for people with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(7):617-627.
- [110] Biogen Idec Single Technology Appraisal (STA) Submission to The NICE. Natalizumab (Tysabri®) for the Treatment of Adults with Highly Active Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta127/resources/multiple-sclerosis-natalizumab-manufacturer-submissions-biogen-idec-uk-and-elan-pharma-international-ltd-joint-development-agreement-confidential-information-removed2>
- [111] Getsios D, Blume S, Ishak KJ, Maclaime GD. Cost effectiveness of donepezil in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease: a UK evaluation using discrete-event simulation. *Pharmacoeconomics*. 2010;28(5):411-427
- [112] Guo S, Getsios D, Hernandez L, et al. Florbetaben PET in the Early Diagnosis of Alzheimer's Disease: A Discrete Event Simulation to Explore Its Potential Value and Key Data Gaps. *International journal of Alzheimer's disease*. 2012;2012:548157.
- [113] Kingwell E, van der Kop M, Zhao Y, et al. Relative mortality and survival in multiple sclerosis: findings from British Columbia, Canada. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Jan 2012;83(1):61-66
- [114] NICE. NICE technology appraisal guidance 127: Natalizumab for the treatment of adults with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis. August 2007. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta127/resources/guidance-natalizumab-for-the-treatment-of-adults-with-highly-active-relapsingremitting-multiple-sclerosis-pdf>
- [115] Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for the treatment of recurrent ovarian cancer: A Multiple Technology Appraisal. *BMJ-TAG, London*, 2013. (Review of TA 91 & TA 222). <http://guidance.nice.org.uk/TA/WaveR/139>
- [116] 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.
- [117] Glanville J, Kaunelis D, Mensinkai S. How well do search filters perform in identifying economic evaluations in MEDLINE and EMBASE. *Int J Technol Assess Health Care*. 2009 Oct;25(4):522-9.
- [118] McKinlay RJ, Wilczynski NL, Haynes RB; Hedges Team. Optimal search strategies for detecting cost and economic studies in EMBASE. *BMC Health Serv Res*. 2006 Jun 6;6:67.
- [119] NICE. NICE technology appraisal guidance 320: Dimethyl fumarate for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. August 2014. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta320/resources/guidance-dimethyl-fumarate-for-treating-relapsingremitting-multiple-sclerosis-pdf>
- [120] Charakterystyka produktu leczniczego Ranigast. [http://leki.urpl.gov.pl/files/Ranigast\\_talpowl\\_150mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Ranigast_talpowl_150mg.pdf).
- [121] Pickin M, Cooper CL, Chater T, O'Hagan A, Abrams KR, Cooper NJ, Boggild M, Palace J, Ebers G, Chilcott JB, Tappenden P, Nicholl J. The Multiple Sclerosis Risk Sharing Scheme Monitoring Study—early results and lessons for the future. *BMC Neurol*. 2009 Jan 6;9:1. doi: 10.1186/1471-2377-9-1.
- [122] Norman G, Rice S, O'Connor J, Lewis-Light K, Craig D, McDaid C. Dimethyl fumarate for treating relapsing-remitting multiple sclerosis: A Single Technology Appraisal, CRD and CHE Technology Assessment Group, 2013. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta320/documents/multiple-sclerosis-relapsingremitting-dimethyl-fumarate-evaluation-report4>
- [123] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Alemtuzumab for treating relapsing remitting multiple sclerosis. NICE technology appraisal guidance 312. Published May 28. 2014; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta312>
- [124] Ashaye A.O., Cadarette S., Kinter E.T. Multiple sclerosis and variation in health utilities: A systematic review of the literature. *Multiple Sclerosis* 2014 20:1 SUPPL. 1 (74).
- [125] 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.
- [126] 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.
- [127] 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.

- [128] 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.
- [129] 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.
- [130] 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.
- [131] 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.
- [132] 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.
- [133] 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.
- [134] 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.
- [135] 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.
- [136] 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.
- [137] 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.
- [138] 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.
- [139] 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.
- [140] 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.
- [141] 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.
- [142] 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.
- [143] 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.
- [144] 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, Schickmaier 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.
- [145] 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.
- [146] 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.
- [147] Łabuz-Roszak B, Kubicka-Baczyk K, Pierzchała K, Horyniecki M, Machowska-Majchrzak A, Augustyńska-Mutryn D, Kosalka 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.
- [148] 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.
- [149] 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.
- [150] 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.
- [151] 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.
- [152] 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.

- [153] Kwiatkowski A, Marissal JP, Pouyfaucou 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.
- [154] 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.
- [155] 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.
- [156] 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.
- [157] Kita M, Fox RJ, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Sarda SP, Agarwal S, Kong J, Zhang A, Vigiotta 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.
- [158] 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.
- [159] 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.
- [160] 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.
- [161] Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354(9):899-910.
- [162] Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362(5):387-401.
- [163] Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362(5):402-15.
- [164] Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko A, Pelletier J, et al. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol* 2014;13(7):657-65.
- [165] Durelli L, Verdun E, Barbero P, Bergui M, Versino E, Ghezzi A, et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet* 2002;359(9316):1453-60.
- [166] Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996;39(3):285-94.
- [167] Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367(12):1087-97.
- [168] Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367(12):1098-107.
- [169] CAMMS223 Trial Investigators, Coles AJ, Compston DAS, Selmaj KW, Lake SL, Moran S, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008;359(17):1786-801.
- [170] Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380(9856):1819-28.
- [171] Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380(9856):1829-39.
- [172] Sander B HF, Gyldmark M, Garrison LP Jr. Post-exposure influenza prophylaxis with oseltamivir: cost effectiveness and cost utility in families in the UK. *Pharmacoeconomics.* 2006;24(4):373-386.
- [173] Beusterien KM, Davies J, Leach M, et al. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. *Health Qual Life Outcomes.* 2010;8(50):50.
- [174] Beusterien K.M, SSM, Kotapati S., Mukherjee J., Hoos A., Hersey P., Middleton M.R., Levy A.R. Societal preference values for advanced melanoma health states in the United Kingdom and Australia. *Br. J. Cancer.* 2009;101(3):387-389.
- [175] 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.

- [176] Lee A, Pike J, Edwards MR, Petrillo J, Waller J, Jones E. Quantifying the Benefits of Dimethyl Fumarate Over  $\beta$  Interferon and Glatiramer Acetate Therapies on Work Productivity Outcomes in MS Patients. *Neurol Ther*. 2017 Jan 16. doi: 10.1007/s40120-016-0061-5.
- [177] 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.
- [178] 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.
- [179] 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.
- [180] Broła 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.
- [181] Hawton A, Green C. Health Utilities for Multiple Sclerosis. *Value Health*. 2016 Jun;19(4):460-8.
- [182] 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.
- [183] 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.
- [184] 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.
- [185] Uchwała Nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [186] Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [187] Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2012; 380(9856):1819-28
- [188] O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*. 2011; 365(14):1293-303.
- [189] Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*. 2006; 354(9):899-910.
- [190] Katalog produktów do sumowania. Załącznik nr 1c do zarządzenia nr 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 listopada 2017 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [191] Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Hoyt T, Gross CC, Meuth SG, Klotz L, Foley JF, Wiendl H. Anti-JCV serology during natalizumab treatment: Review and meta-analysis of 17 independent patient cohorts analyzing anti-John Cunningham polyoma virus sero-conversion rates under natalizumab treatment and differences between technical and biological sero-converters. *Mult Scler*. 2017 Aug 1;1352458517728814. doi: 10.1177/1352458517728814.
- [192] Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Pignolet B, Breuer J, Gross CC, Göbel K, Brassat D, Wiendl H. Therapy with natalizumab is associated with high JCV seroconversion and rising JCV index values. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016 Jan 27;3(1):e195. doi: 10.1212/NXI.0000000000000195.
- [193] Ho PR, Koendgen H, Campbell N, Haddock B, Richman S, Chang I. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol*. 2017 Nov;16(11):925-933.
- [194] 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.
- [195] 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. (abstract)
- [196] Dong-Si T, Richman S, Wattjes MP, Wenten M, Gheuens S, Philip J, Datta S, McIninch J, Bozic C, Bloomgren G, Richert N. Outcome and survival of asymptomatic PML in natalizumab-treated MS patients. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014 Oct;1(10):755-64.
- [197] Analiza weryfikacyjna nr AOTM-OT-4351-24/2012. [www.aotmit.gov.pl](http://www.aotmit.gov.pl)
- [198] Analiza weryfikacyjna nr OT.4351.10.2016. [www.aotmit.gov.pl](http://www.aotmit.gov.pl)
- [199] Analiza weryfikacyjna nr AOTM-OT-4351-30/2014. [www.aotmit.gov.pl](http://www.aotmit.gov.pl)
- [200] Analiza weryfikacyjna nr AOTMIT-OT-4351-12/2015. [www.aotmit.gov.pl](http://www.aotmit.gov.pl)
- [201] Zlecenie 103/2017. [www.aotmit.gov.pl](http://www.aotmit.gov.pl)

- [202] Mäurer M, Daxsel R, Domke S, Ries S, Reifschneider G, Friedrich A, Knorn P, Landefeld H, Niemczyk G, Schicklmaier P, Wernsdörfer C, Windhagen S, Albrecht H, Schwab S; TYPIC Study Investigators. Health care situation of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving immunomodulatory therapy: a retrospective survey of more than 9000 German patients with MS. *Eur J Neurol*. 2011 Aug;18(8):1036-45.
- [203] 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.
- [204] 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
- [205] Crespo C, Izquierdo G, García-Ruiz A, Granell M, Brosa M. Cost minimisation analysis of fingolimod vs natalizumab as a second line of treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurologia*. 2014 May;29(4):210-7.
- [206] Natalizumab for multiple sclerosis. ERG raport. <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/programmes/hta/066501/#/>
- [207] <http://www.ncepe.ie/wp-content/uploads/2012/03/Natalizumab-Tysabri-summary.pdf>
- [208] 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.
- [209] 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf)
- [210] 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>.
- [211] 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](https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS_Institute_Biosimilar_Brief_March_2016.pdf).
- [212] Uchwała Nr 6/2020/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [213] Uchwała Nr 3/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [214] 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.
- [215] <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms>. Dostęp: październik 2021.
- [216] Kapica-Topczewska K, Collin F, Tarasiuk J, Chorąży M, Czarnowska A, Kwaśniewski M, Broła W, Bartosik-Psujek H, Adamczyk-Sowa M, Kochanowicz J, Kułakowska A. Clinical and epidemiological characteristics of multiple sclerosis patients receiving disease-modifying treatment in Poland. *Neurol Neurochir Pol*. 2020;54(2):161-168. doi: 10.5603/PJNNS.a2020.0020.
- [217] 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.
- [218] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 157/2018 (Ocrevus), w tym AWA nr OT.4331.31.2018 z 2018 roku. [www.aotmit.gov.pl](http://www.aotmit.gov.pl)
- [219] 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>
- [220] Komunikat DGL z 11-06-2019. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do marca 2019 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [221] Uchwała Nr 5/2021/IV RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 14 września 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2021 r.
- [222] Komunikat dotyczący refundacji leków w I połowie 2021. 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 czerwca 2021 r.; <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/zestawienia/komunikat-o-refundacji-aptecznej-programach-lekowych-chemioterapii-za-okres-i-vi-2021>
- [223] Liu Z, Liao Q, Wen H, Zhang Y. Disease modifying therapies in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and network meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2021 Jun;20(6):102826. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102826. Epub 2021 Apr 18. PMID: 33878488.
- [224] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 83/2020 (Betaferon), w tym AWA nr OT.4331.16.2020 z 2020 roku. [www.aotmit.gov.pl](http://www.aotmit.gov.pl)

- [225] 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](https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/Raport_SM_05.10.18_ISBN.pdf)
- [226] Małecką 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.
- [227] Fernández Ó. Is there a change of paradigm towards more effective treatment early in the course of apparent high-risk MS? *Mult Scler Relat Disord.* 2017 Oct;17:75-83. doi: 10.1016/j.msard.2017.07.003. Epub 2017 Jul 3. PMID: 29055479.
- [228] EMA. Raport dla ofatymumabu. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kesimpta-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kesimpta-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- [229] Giovannoni G, Lang S, Wolff R, Duffy S, Hyde R, Kinter E, Wakeford C, Sormani MP, Kleijnen J. A Systematic Review and Mixed Treatment Comparison of Pharmaceutical Interventions for Multiple Sclerosis. *Neurol Ther.* 2020 Dec;9(2):359-374. doi: 10.1007/s40120-020-00212-5. Epub 2020 Sep 28. PMID: 32989721; PMCID: PMC7606402.
- [230] Wawrzyniak S, Koziarska D, Kułakowska A, Bartosik-Psujek H, Adamczyk-Sowa M. Early predictors of injectable disease modifying drugs suboptimal response based on clinical and radiological data assessment in Polish Multiple Sclerosis patients. *Neurol Neurochir Pol.* 2019;53(2):131-137. doi: 10.5603/PJNNS.a2019.0010. Epub 2019 Mar 11. PMID: 30855704.
- [231] Guger M, Enzinger C, Leutmezer F, Di Pauli F, Kraus J, Kalcher S, Kvas E, Berger T; Austrian MS Treatment Registry (AMSTR). Long-term outcome and predictors of long-term disease activity in natalizumab-treated patients with multiple sclerosis: real life data from the Austrian MS Treatment Registry. *J Neurol.* 2021 Apr 22. doi: 10.1007/s00415-021-10559-w. Epub ahead of print. PMID: 33890167.
- [232] Kappos L, Moeri D, Radue EW, Schoetzau A, Schweikert K, Barkhof F, Miller D, Guttman CR, Weiner HL, Gasperini C, Filippi M. Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Gadolinium MRI Meta-analysis Group. Lancet.* 1999 Mar 20;353(9157):964-9. doi: 10.1016/s0140-6736(98)03053-0. PMID: 10459905.
- [233] Plavina T, Fox EJ, Lucas N, Muralidharan KK, Mikol D. A Randomized Trial Evaluating Various Administration Routes of Natalizumab in Multiple Sclerosis (DELIVER). *J Clin Pharmacol.* 2016 Oct;56(10):1254-62. doi: 10.1002/jcph.707. Epub 2016 Mar 3. PMID: 26835603.
- [234] Trojano M, Ramio-Torrenta L, LME G. i wsp. Subcutaneous Natalizumab 300 mg Every 4 Weeks is Comparable to Standard Intravenous Dosing in REFINE: A Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of Multiple Natalizumab Treatment Regimens in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis. 67th Annual Meeting of the American Academy of Neurology. 2015; kwiecień 18-25. Waszyngton.
- [235] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 135/2018 (Lemtrada), w tym AWA nr OT.4311.22.2018 z 2018 roku. [www.aotmit.gov.pl](http://www.aotmit.gov.pl)
- [236] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 121/2018 (Mavenclad), w tym AWA nr OT.4331.17.2018 z 2018 roku. [www.aotmit.gov.pl](http://www.aotmit.gov.pl)
- [237] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 114/2017 (Gilenya), w tym AWA nr OT.4351.37.2017 z 2017 roku. [www.aotmit.gov.pl](http://www.aotmit.gov.pl)
- [238] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 157/2018 (Ocrevus), w tym AWA nr OT.4331.31.2018 z 2018 roku. [www.aotmit.gov.pl](http://www.aotmit.gov.pl)
- [239] 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.
- [240] 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.
- [241] 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.
- [242] 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.
- [243] 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.
- [244] Mazdeh M, Hosseini S, Taheri M, Ghafouri-Fard S. The effect of natalizumab on disability score and relapse rate of multiple sclerosis patients: a prospective cohort study. *Clin Trans Med* 2018; 7:38.
- [245] IZWOZ. Ścieżka pacjenta z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego w placówkach publicznej opieki zdrowotnej w Polsce. Kierunki optymalizacji. 2021. <https://izwoz.lazarski.pl/projekty-badawcze/sciezka-pacjenta-z-postacia-rzutowo-remisyjna-stwardnienia-rozsianego-w-placowkach-publicznej-opieki-zdrowotnej-w-polsce-kierunki-optymalizacji/>

Stosowanie produktu Tysabri® (natalizumab podawany dożylnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby. Analiza racjonalizacyjna.



- [246] PEX. ECONOMEDICA SM. 2019. [https://www.pexps.pl/files/upload/files/PEX\\_Economedica-SM\\_wybrane-wyniki-projektu\\_20190606.pdf](https://www.pexps.pl/files/upload/files/PEX_Economedica-SM_wybrane-wyniki-projektu_20190606.pdf)
- [247] Portal Wiedzy o Stwardnieniu Rozsianym. <https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3454>. Dostęp: październik 2021.
- [248] 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: październik 2021.
- [249] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, październik 2021 roku.



---

## 7. SPIS TABEL

Tabela 1. Obserwowana redukcja oficjalnej ceny leków przy kolejnej decyzji refundacyjnej w 2017 roku. ....	9
Tabela 2. Podstawowe parametry rozwiązania 1. ....	9
Tabela 3. Wyniki obliczeń – rozwiązanie 1. ....	9
Tabela 4. Obserwowany poziom redukcji ceny leków oryginalnych po wprowadzeniu leków generycznych lub leków biopodobnych. ....	10
Tabela 5. Podstawowe parametry rozwiązania 2. ....	15
Tabela 6. Wyniki przeprowadzonych obliczeń.....	15
Tabela 7. Wysokość uwolnionych środków finansowych w przypadku realizacji proponowanych rozwiązań. ....	19
Tabela 8. Zestawienie maksymalnych wyników analizy wpływu na budżet (BIA) [249] i wyników niniejszej analizy. Wartości zaokrąglone do pełnych PLN.....	19