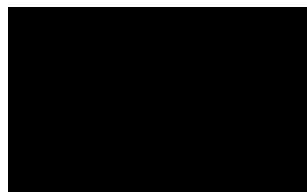




---

**Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu produktu Tysabri® (natalizumab podawany podskórnio) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby w ramach programu lekowego**

**ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA**



Kraków, październik 2021

**LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA**

<b>Nazwa firmy i dane kontaktowe wykonawcy raportu</b>	Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: <a href="mailto:centrumhta@centrumhta.com">centrumhta@centrumhta.com</a> telefon: 0 607 345 792	
<b>Autorzy niniejszego raportu z analizy wpływu na system ochrony zdrowia</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	

## SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU .....	4
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY .....	5
STRESZCZENIE .....	6
1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA .....	11
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET .....	11
2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA .....	13
2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY .....	18
2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY .....	18
2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY .....	21
2.5. CHARAKTERYSTYKA I LICZEBNOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI .....	26
2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE .....	40
2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU .....	41
2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM .....	48
2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I PARAMETRY ANALIZY .....	48
3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET .....	55
3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO .....	55
3.2. WARIANT NAJBARDZIEJ PRAWDOPODOBNY, MINIMALNY I MAKSYMALNY .....	56
3.3. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI .....	60
4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW .....	67
5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE .....	68
6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH .....	68
7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE .....	69
8. OGRANICZENIA I WALIDACJA ANALIZY .....	70
9. DYSKUSJA .....	73
10. WNIOSKI KOŃCOWE .....	74
11. BIBLIOGRAFIA .....	76
12. SPIS TABEL I RYSUNKÓW .....	86
13. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY .....	88

## 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>CI</b>	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
<b>EDSS</b>	ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i> ; Rozszerzona skala oceny niepełnosprawności Kurtzke'ego
<b>IV</b>	ang. <i>Intravenous</i> ; Dożylny
<b>JCV</b>	ang. <i>John Cunningham Virus</i> ; Poliomawirus JC
<b>LCI</b>	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>PICO</b>	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
<b>płatnik publiczny</b>	Podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia)
<b>PML</b>	ang. <i>Progressive Multifocal Leukoencephalopathy</i> ; Postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa
<b>RRMS</b>	ang. <i>Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis</i> ; Postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego
<b>SC</b>	ang. <i>Subcutaneous</i> ; Podskórny
<b>SPMS</b>	ang. <i>Secondary-Progressive Multiple Sclerosis</i> ; Postać wtórnie progresywna stwardnienia rozsianego
<b>UCI</b>	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności

---

## KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

- I. Przeprowadzona analiza pozwoliła ocenić wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie, SC) w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią 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:

[REDACTED]

[REDACTED] przeprowadzono wielokierunkową ocenę wielkości populacji pacjentów spełniających kryteria włączenia do analizowanego programu lekowego. Na podstawie modelowania uwzględniającego liczbę pacjentów leczonych w programach lekowych w Polsce w latach 2016 – 2020 (dane z uchwał Rady NFZ [186], [185], [212], [213], [214] lub portalu „Statystyka NFZ” [215]) oraz wyników analizy efektów klinicznych 11 632 pacjentów leczonych w latach 2014-2018 [216] ustalono, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy wrażliwości potwierdziły stabilność wniosków z analizy podstawowej.

## STRESZCZENIE

### CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie, SC) 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:

W opracowaniu pominięto zakres wskazań, w których natalizumab IV aktualnie objęty jest refundacją (populacje SOT i RES zgodne z obowiązującymi definicjami [37]), gdyż te wskazania stanowią przedmiot odrębnego wniosku refundacyjnego dla wnioskowanej technologii (natalizumab SC).

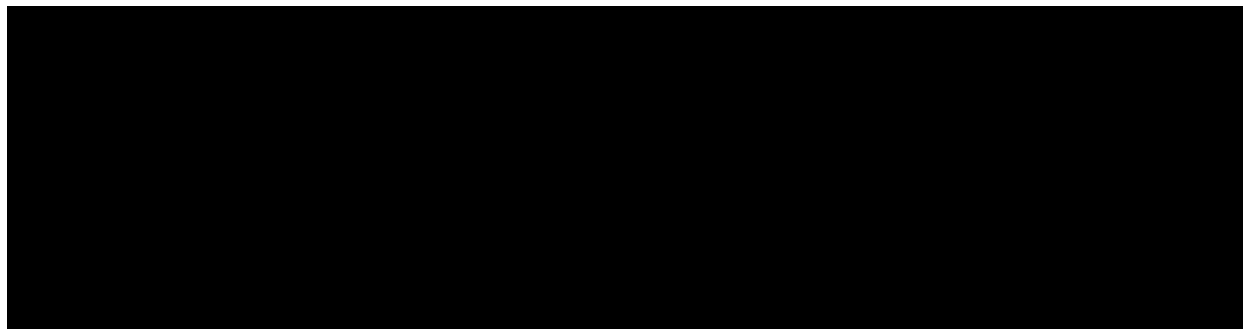
### METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

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


- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie, SC) w odstępach 4-tygodniowych (**I**);
- do opcjonalnych technologii zakwalifikowano stosowanie produktów leczniczych aktualnie refundowanych w ramach programu „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” (Avonex®, Rebif 44®, Betaferon®, Copaxone® i Remurel®, Aubagio®, Plegridy®, Tecfidera®). Z grona komparatorów wykluczono leki aktualnie refundowane wśród pacjentów spełniających obecne kryteria kwalifikacji do populacji SOT lub RES, gdyż leki te nie są refundowane wśród beneficjentów sugerowanych zmian definicji populacji SOT i RES [37], [40] (C);
- w opracowaniu uwzględniono efekty zdrowotne zastosowania porównywanych interwencji; uwzględniono następujące punkty końcowe badań klinicznych: zmiana tempa progresji choroby w skali EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale*), zmianę częstotliwości występowania rzutów choroby i częstotliwość występowania poszczególnych działań niepożądanych (w tym wystąpienia postępującej leukoencefalopatii wielogniskowej, ang. *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*; PML) – bezpośrednie dane wejściowe analizy wpływu na budżet obejmowały zmianę rocznego dodatkowego kosztu opieki nad pacjentem z analizowanej populacji wynikającą z ww. efektów zdrowotnych [249];
- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano pod postacią: liczebności populacji pacjentów, o których mowa w §6 ust 1 i 2 rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji oraz prognozowanych wydatków na pierwsze 2 lata obowiązywania decyzji Ministra Zdrowia, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

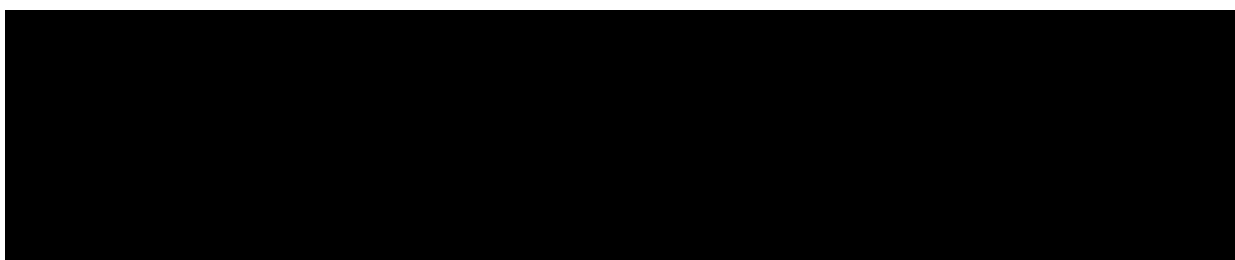
W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii („scenariusz istniejący”; brak rozszerzenia definicji SOT i RES) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji wpisania wnioskowanej technologii do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającego stosowanie produktu Tysabri® w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji – rozszerzenie definicji SOT i RES („nowy scenariusz”; por. rozdział 2.4.).

Firma Biogen Poland Sp. z o.o. wnioskuje o modyfikację kryteriów refundacji produktu leczniczego Tysabri® w leczeniu stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu leczenia I rzutu oraz w szybko rozwijającej się ciężkiej postaci choroby.



Sugerowany sposób refundacji wnioskowanej technologii obejmuje leczenie pacjentów, którzy obecnie spełniają kryteria realizacji programu wielolekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, opisanego w załączniku B.29. do obwieszczenia Ministra Zdrowia [37]. W praktyce oznacza to, że wnioskowana technologia w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej przejmie część terapii realizowanych w obrębie programu B.29. Tym samym, w opracowaniu jako schematy zastępowane przez wnioskowaną technologię uwzględniono wszystkie opcjonalne, refundowane technologie lekowe z programu B.29., tj.: *Dimethylis fumaras* (Tecfidera®), *Teriflunomidum* (Aubagio®), *Glatirameri acetat* (Copaxone®, Remurel®; 20 lub 40 mg/l), *Interferonum beta-1a* (Avonex®), *Interferonum beta-1a* (Rebif 44®), *Interferonum beta-1b* (Betaferon®), *Peginterferonum beta-1a* (Plegridy®).

Założono, że produkt leczniczy Tysabri® (natalizumab SC) będzie finansowany ze środków publicznych w ramach istniejącej grupy limitowej „1116.0, Natalizumab” zgodnie z kryteriami, o których mowa w art. 15 Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku [30], przy sugerowanej cenie zbytu netto wynoszącej 



Ponieważ pomiędzy porównywanymi scenariuszami wyniki zdrowotne oraz koszty wśród pacjentów spełniających aktualne kryteria kwalifikacji do populacji SOT i RES [37] nie są różne, oraz te wskazania stanowią przedmiot odrębnego wniosku refundacyjnego dla wnioskowanej technologii (natalizumab SC w miejsce natalizumabu IV), w opracowaniu uwzględniono wyłącznie wyniki zdrowotne oraz koszty pacjentów będących beneficjentami proponowanych zmian definicji populacji SOT i RES. Co więcej, mając na uwadze, iż wnioskowana technologia mogłaby być stosowana wyłącznie wśród chorych spełniających proponowane kryteria kwalifikacji RES i SOT wyłącznie po pozytywnej decyzji refundacyjnej Ministra Zdrowia, w analizie pominięto również pacjentów, którzy spełniali kryteria kwalifikacji RES i SOT przed tą decyzją (ci pacjenci rozpoczęli inne leczenie w latach poprzedzających

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu produktu Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby w ramach programu lekowego.



horyzont czasowy analizy i mogą być włączeni do analizy wyłącznie, jeżeli kwalifikują się do populacji SOT w horyzoncie czasowym analizy).

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy warianty oceny liczebności populacji docelowej: wariant najbardziej prawdopodobny, wariant minimalny i wariant maksymalny. Przy ocenie skrajnych wariantów uwzględniono zakres niepewności parametrów wpływających na liczebność populacji docelowej zarówno w ramach scenariusza istniejącego jak i scenariusza nowego.

Przeprowadzono wielokierunkową ocenę wielkości populacji pacjentów spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego, przy uwzględnieniu: opublikowanych informacji epidemiologicznych dotyczących Polski, liczby pacjentów leczonych w programach lekowych w Polsce w latach 2016 – 2020 (dane z uchwał Rady NFZ [186], [185], [212], [213], [214] lub portalu „Statystyka NFZ” [215]), charakterystyk pacjentów z Polski rozpoczynających leczenie w programie [230] oraz wyników analizy zdarzeń klinicznych wśród 11 632 pacjentów leczonych w programach w Polsce w latach 2014-2018 [216].

Prognozę liczby pacjentów leczonych w kolejnych latach w programie lekowym przeprowadzono przy uwzględnieniu założenia, że liczba pacjentów pierwszorazowych włączanych do programu B.29. lub bezpośrednio do programu B.46. będzie równa średniej liczbie takich pacjentów z lat 2017 – 2020.

Na podstawie ww. danych ustalono liczby pacjentów kontynuujących leczenie w ramach programów B.29. i B.46., pacjentów zmieniających leczenie w obrębie tych programów, pacjentów przechodzących z programu B.29. do programu B.46. i pacjentów rezygnujących z dalszego leczenia.

Uwzględniono pacjentów włączanych do programu B.29. po raz pierwszy (do oceny liczebności populacji RES, nowi) oraz pacjentów, którzy zmieniają leczenie w obrębie programu B.29. (do oceny liczebności populacji SOT, nowi). Przeprowadzenie obliczeń w ramach analizy na podstawie liczebności populacji pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie w programie B.29. (dane typu zapadalność, określające liczbę osób z danym zdarzeniem występującym w krótkim czasie w życiu osoby) pozwoliło uwzględnić dodatkowo długoterminowe konsekwencje różnicy w efektywności porównywanych opcji terapeutycznych, określone na podstawie wyników modelu Analizy ekonomicznej [249].

Obliczenia liczebności populacji były zgodne z wynikami innych opracowań: raportu firmy PEX uwzględniającego dane z 2018 roku [246] oraz raportu Uczelni Łazarskiego [245].

Zakres wykorzystania wnioskowanej technologii wśród beneficjentów proponowanych zmian określono na podstawie historycznego wykorzystania nowych leków w programach lekowych dla pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Polsce (tj. Tecfidera®, Aubagio®, Mavenclad® i Ocrevus®) w pierwszych latach ich refundacji.

Należy zwrócić uwagę na fakt, iż ww. obliczenia zakładają, że wyłącznie natalizumab będzie lekiem stosowanym w leczeniu pacjentów z rozszerzonych grup SOT i RES. W praktyce klinicznej inne leki z programu B.46. (np. fingolimod, kładrybina i okrelizumab) mogą mieć zmienione kryteria leczenia, uwzględniające pacjentów spełniających proponowane modyfikacje



kryteriów kwalifikacji do grup SOT i RES. Tym samym docelowo wykorzystanie samego natalizumabu będzie prawdopodobnie w praktyce niższe niż przedstawiono powyżej. Niemniej jednak z uwagi na brak informacji na temat momentu rozszerzenia kryteriów leczenia dla innych leków z programu B.46., aspekt ten nie był analizowany w opracowaniu.

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

W ramach modelowania uwzględniono efekty kliniczne poszczególnych schematów terapeutycznych pod postacią średnich dodatkowych kosztów opieki oraz ryzyka dyskontynuacji leczenia na podstawie wyników modelu Analizy ekonomicznej [249].

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

## WYNIKI I WNIOSKI

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wykazały, że podjęcie decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Tysabri® w analizowanym wskazaniu spowoduje

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu produktu Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby w ramach programu lekowego.



[REDACTED]

Objęcie refundacją produktu leczniczego Tysabri® pozwoli na zwiększenie spektrum dostępnych opcji terapeutycznych wśród chorych na stwardnienie rozsiane i udostępnienie bardziej skutecznej opcji terapeutycznej pacjentom z niekorzystnym przebiegiem stwardnienia rozsianego, [REDACTED]

[REDACTED]

W chwili obecnej refundowana jest wyłącznie postać dożylna natalizumabu. Podawanie podskórne w miejsce podawania dożylnego jest wygodniejsze dla pacjenta oraz pozwala zminimalizować czas pracy personelu medycznego (preparat jest gotowy do podania, krótszy czas podawania, brak konieczności przygotowywania aparatury do infuzji). Na tej podstawie ustalono, że refundacja wnioskowanej technologii może przełożyć się na: wzrost satysfakcji pacjentów z otrzymanej opieki medycznej, zmniejszenie obciążenia pacjenta ze względu na wygodniejszy sposób podawania natalizumabu względem aktualnie dostępnej postaci farmaceutycznej oraz zmniejszenie obciążenia systemu opieki medycznej w Polsce (uwolnienie personalnych i sprzętowych zasobów medycznych).

Wysokie zapotrzebowanie na postaci do podawania podskórnego, które zostały objęte refundacją w ostatnich latach (tocilizumab, trastuzumab, rytuksymab) świadczy o potrzebie wdrożenia technologii lekowych cechujących się drogą podawania wygodniejszą dla pacjenta i personelu medycznego niż podawanie dożylne, przy nie niższej skuteczności klinicznej i podobnym profilu bezpieczeństwa jak w przypadku dożylnego podawania. Kryteria te spełnia wnioskowana technologia o czym świadczą wyniki niniejszej analizy oraz wyniki randomizowanych badań DELIVER [233] i REFINE [234].

## 1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

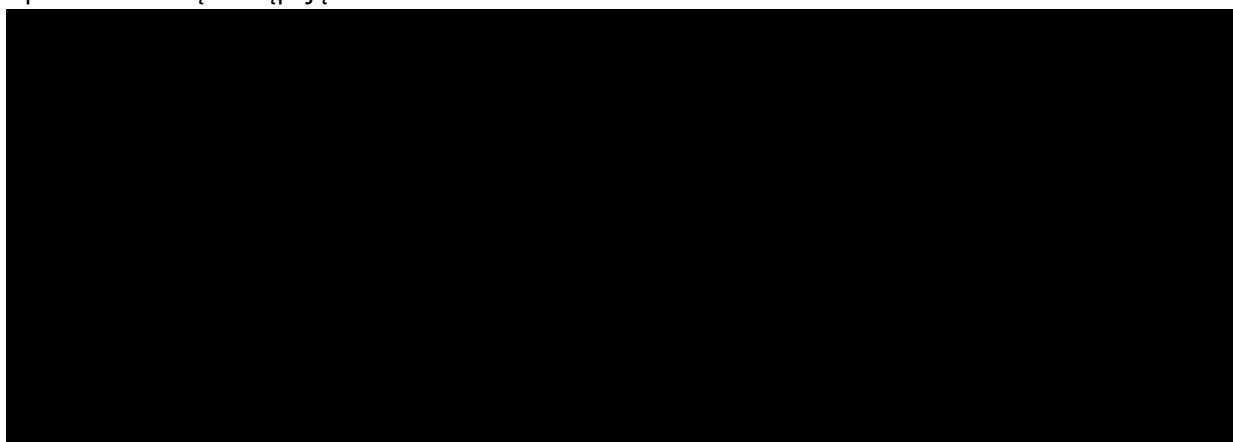
Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie, SC) w leczeniu stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu leczenia I rzutu (populacja SOT, ang. *Suboptimally Treated*) 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:



W opracowaniu pominięto zakres wskazań, w których natalizumab IV aktualnie objęty jest refundacją (populacje SOT i RES zgodne z obowiązującymi definicjami [37]), gdyż te wskazania stanowią przedmiot odrębnego wniosku refundacyjnego dla wnioskowanej technologii (natalizumab SC).

## 2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

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



- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie, SC) w odstępach 4-tygodniowych (**I**);
- do opcjonalnych technologii zakwalifikowano stosowanie produktów leczniczych aktualnie refundowanych w ramach programu „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” (Avonex®, Rebif 44®, Betaferon®, Copaxone® i Remurel®, Aubagio®, Plegridy®, Tecfidera®). Z grona

- komparatorów wykluczono leki aktualnie refundowane wśród pacjentów spełniających obecne kryteria kwalifikacji do populacji SOT lub RES, gdyż leki te nie są refundowane wśród beneficjentów sugerowanych zmian definicji populacji SOT i RES [37], [40] (C);
- w opracowaniu uwzględniono efekty zdrowotne zastosowania porównywanych interwencji; uwzględniono następujące punkty końcowe badań klinicznych: zmiana tempa progresji choroby w skali EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale*), zmianę częstotliwości występowania rzutów choroby i częstotliwość występowania poszczególnych działań niepożądanych (w tym wystąpienia postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej, ang. *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*; PML) – bezpośrednie dane wejściowe analizy wpływu na budżet obejmowały zmianę rocznego dodatkowego kosztu opieki nad pacjentem z analizowanej populacji wynikającą z ww. efektów zdrowotnych [249];
  - wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano pod postacią: liczebności populacji pacjentów, o których mowa w §6 ust 1 i 2 rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji oraz prognozowanych wydatków na pierwsze 2 lata obowiązywania decyzji Ministra Zdrowia, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii („scenariusz istniejący”; brak rozszerzenia definicji SOT i RES) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji wpisania wnioskowanej technologii do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającego stosowanie produktu Tysabri® w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji („nowy scenariusz” zakładający rozszerzenie definicji SOT i RES; por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy warianty oceny liczebności populacji docelowej: wariant najbardziej prawdopodobny, wariant minimalny i wariant maksymalny. Przy ocenie skrajnych wariantów uwzględniono zakres niepewności parametrów wpływających na wielkość populacji docelowej zarówno w ramach scenariusza istniejącego jak i scenariusza nowego.

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

Przy ocenie rocznych wydatków z budżetu płatnika publicznego, w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet wykorzystano model decyzyjny i jego dane wejściowe szczegółowo opisane na etapie Analizy ekonomicznej [249].

Przeprowadzono osobną estymację wydatków z budżetu płatnika publicznego tylko w zakresie kosztów realizacji proponowanego programu lekowego, oceniając wysokość kosztu opieki wspomagającej, kosztu leczenia rzutu choroby i kosztu leczenia działań niepożądanych na podstawie wyników modelu Analizy ekonomicznej (por. rozdziały: 2.1., 2.7. i 2.8.) [249].

W niniejszej analizie wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne.

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

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

Firma Biogen Poland Sp. z o.o. wnioskuje o modyfikację kryteriów kwalifikacji do populacji SOT i RES dla produktu leczniczego Tysabri®.

Proponowane zmiany zasad refundacji obejmują zwiększenie docelowej populacji chorych mogących stosować wnioskowaną technologię lekową [37], [40].

Mając na uwadze, iż natalizumab podawany dożylnie (IV) obecnie jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z populacji SOT i RES oraz ze stosowanie natalizumabu podawanego podskórnym (SC) w tych populacjach stanowi przedmiot odrębnego wniosku refundacyjnego, w opracowaniu uwzględniono wyłącznie beneficjentów proponowanej zmiany definicji populacji SOT i RES, tj. przede wszystkim:



W opracowaniu pominięto zakres wskazań, w których natalizumab IV aktualnie objęty jest refundacją (populacje SOT i RES zgodne z obowiązującymi definicjami [37]), gdyż te wskazania stanowią przedmiot odrębnego wniosku refundacyjnego dla wnioskowanej technologii (natalizumab SC).

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

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

- takie same zarejestrowane wskazania do stosowania [40] oraz takie same wskazania do stosowania w obrębie programu B.46. [37];
- taka sama substancja czynna i taki sam mechanizm działania z różnicą dotyczącą wyłącznie drogi podawania;
- taka sama częstotliwość podawania porównywanych leków (aspekt nie wpływa na sposób kalkulacji limitu finansowania w grupie);
- wykazany na etapie Analizy klinicznej [41] brak dodatkowego efektu klinicznego wynikającego z odmiennej drogi podawania; dostępne dowody naukowe pod postacią randomizowanych badań DELIVER [233] i REFINE [234] świadczą o takiej samej skuteczności i profilu bezpieczeństwa obydwu rozpatrywanych preparatów natalizumabu.

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

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



Podsumowanie uwzględnionego sposobu refundacji wnioskowanej technologii przedstawiono poniżej.

**Tabela 1. Uwzględnione informacje na temat wnioskowanej technologii.**

	Cena zbytu netto	RSS	Lista	Grupa limitowa	Kategoria

Założenia dawkowania i długości stosowania wnioskowanej technologii były identyczne jak w przypadku analizy ekonomicznej [249], z tą różnicą że w analizie ekonomicznej uwzględniono roczne interwały przy ocenie kosztu wnioskowanej technologii (i opcjonalnych technologii refundowanych), a w przypadku niniejszej analizy wykorzystano miesięczne interwały oceny tego kosztu na podstawie rocznego wskaźnika dyskontynuacji leczenia (roczny wskaźnik dyskontynuacji leczenia przekształcono na wskaźnik miesięczny i oceniono liczbę pacjentów leczonych porównywanymi lekami w kolejnych miesiącach horyzontu czasowego BIA przy jednoczesnej ocenie liczby pacjentów rozpoczynających leczenie każdego miesiąca).

Założenia analizy ekonomicznej [249] w zakresie dawkowania i długości stosowania leków przedstawiono poniżej.

W opracowaniu uwzględniono dawkowanie natalizumabu zgodne z: zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania wnioskowanej technologii [69], opisem proponowanego programu lekowego [37] oraz zgodne z warunkami badań klinicznych, których wyniki stanowią dowód na skuteczność wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu [41].

Uwzględniono zużycie opakowania jednostkowego wnioskowanej technologii w okresie 28-dniowej terapii natalizumabem (300 mg co 28 dni).

Powyższe założenie jest zgodne z wykorzystaniem wnioskowanej technologii w praktyce klinicznej. Definiowana dobową dawką wnioskowanej technologii wynosi 10 mg wg WHO [33], co oznacza, że przy jej kalkulacji uwzględniono interwał między podawaniem natalizumabu bliski 30 dni ( $300/28 = 10,71$ ).

W przypadku opcjonalnych technologii refundowanych, 100% adherencja do zalecanego dawkowania wiąże się koniecznością odnawiania zapasu leku (lub jego podawania) co 30 dni (Betaferon®) lub 28 dni (pozostałe leki) [249]. Dawkowanie opcjonalnych technologii refundowanych określono na podstawie załącznika B.29. do aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych [37] i dawkowania określonego w charakterystykach produktów leczniczych przedstawionych w Analizie problemu decyzyjnego [40].

W analizie założono stosowanie natalizumabu do zgonu lub do spełnienia kryteriów wyłączenia pacjenta z proponowanego programu lekowego.

Długość terapii w proponowanym programie określona zostaje przy uwzględnieniu następujących aspektów:

- nietolerancji stosowanej substancji czynnej (wystąpienia nadwrażliwości i/albo nieakceptowanych działań niepożądanych) lub wystąpieniu poważnego stanu klinicznego (np. zdekompensowana niewydolność wątroby, zaburzenia czynności tarczycy);
- ciąży;
- braku odpowiedzi na leczenie;
- przejścia w postać wtórnie postępującą (SPMS, ang. *Secondary-Progressive Multiple Sclerosis*);
- skuteczności klinicznej ocenianej w 12-miesięcznych odstępach przy uwzględnieniu liczby rzutów choroby, stopnia niepełnosprawności choroby w skali EDSS oraz liczby zmian obserwowanych w badaniu rezonansem magnetycznym [40].

Mając na uwadze brak dostępu do indywidualnych danych pacjentów włączonych do badań klinicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego [41], brak możliwości analizowania historii choroby pacjentów „poruszających się” w modelu Markowa o charakterze kohortowym (np. brak możliwości oceny skali EDSS u danego pacjenta w przeszłych cyklach lub liczby rzutów u danego pacjenta w przeszłości), w opracowaniu bezpośrednio uwzględniono następujące kryteria zaprzestania leczenia:

- progresja do stanu SPMS połączona ze wzrostem EDSS o 1 punkt;
- zgon.

Dodatkowo uwzględniono zaprzestanie stosowania wnioskowanej technologii w przypadku wystąpienia postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (ang. *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*; PML).

Pozostałe kryteria zaprzestania stosowania produktu Tysabri® (nadwrażliwość, wystąpienie działań niepożądanych, brak skuteczności leczenia) zostały uwzględnione w łącznym punkcie końcowym badań klinicznych opisanym jako „dyskontynuacja leczenia” (por. rozdział 3.6.2. analizy ekonomicznej [249]), który w przybliżeniu pozwoli odzwierciedlić warunki praktyki klinicznej w Polsce przy braku szczegółowych informacji.

Założenie, że pozostałe kryteria wyłączenia z programu lekowego (nadwrażliwość, wystąpienie działań niepożądanych, brak skuteczności leczenia, ciąża) będą odpowiadały warunkom badań klinicznych stanowi niewątpliwe ograniczenie niniejszej analizy ekonomicznej.

Niemniej, brak wiarygodnych informacji dotyczących długości leczenia stwardnienia rozsianego w Polsce, brak indywidualnych danych pacjentów włączonych do badań klinicznych oraz ograniczenia zastosowanego modelu Markowa (brak możliwości oceny historii indywidualnego pacjenta wynikający ze specyfiki zastosowanego modelu) uniemożliwiają przeprowadzenie bardziej wiarygodnych oszacowań w tym zakresie.

W opracowaniu uwzględniono takie same kryteria zaprzestania leczenia z wykorzystaniem komparatorów jak w przypadku stosowania wnioskowanej technologii. Na uwagę zasługuje, że leczenie z wykorzystaniem leków z programu B.29. aktualnie ograniczone jest dla pacjentów w stanie klinicznym ocenianym na  $\leq 5$  w skali EDSS (w trakcie remisji). Takiego ograniczenia nie ma wnioskowana technologia [37], [40]. Niemniej jednak w ramach analizy podstawowej pominięto ww. kryterium zaprzestania leczenia w programach lekowych, gdyż w opracowaniu uwzględniono wysokie tempo dyskontynuacji określone na podstawie konwersji do postaci SPMS oraz ogólnego ryzyka dyskontynuacji z badań klinicznych. W praktyce klinicznej tempo dyskontynuacji z powodu konwersji do postaci SPMS wydaje się znacznie niższe ze względu na różnice w definicji SPMS czy długi okres potwierdzenia diagnozy SPMS. Co więcej, niniejszy model decyzyjny nie umożliwia uwzględnienia kolejnych linii



leczenia, a w praktyce większość pacjentów, u których zaobserwowano by progresję choroby do EDSS $\geq$ 6, rozpoczęłyby kolejną linię leczenia. Oznacza to, że uwzględnienie kryterium zaprzestania leczenia dla komparatorów, przy braku tego kryterium dla wnioskowanej technologii wiązałoby się z osiągnięciem mało wiarygodnych wyników modelowania w przypadku braku uwzględnienia kolejnych linii leczenia.

Jednakże mając na uwadze, iż w opracowaniu uwzględniono inne kryteria zaprzestania leczenia (konwersja do SPMS, zgon oraz dyskontynuacja z innych powodów), pominięcie kryterium dyskontynuacji dla stanu EDSS $\geq$ 6 nie ma istotnego wpływu na wnioski i wyniki ze względu na niski odsetek pacjentów w trakcie leczenia osiągający stan kliniczny EDSS $\geq$ 6 i w okresie prawdopodobnie dłuższym niż horyzont czasowy niniejszej analizy. Wpływ tego założenia na wyniki analizy przetestowano w ramach deterministycznej analizy wrażliwości, wprowadzając kryterium dyskontynuacji dla stanu EDSS $\geq$ 6 albo dla wnioskowanej technologii, albo dla wszystkich komparatorów.

Ustalone na podstawie wyników modelu analizy ekonomicznej [249] roczne prawdopodobieństwo kontynuacji leczenia (dane po roku leczenia) przedstawiono poniżej.

**Tabela 2. Roczne prawdopodobieństwo kontynuacji leczenia.**

<b>Tysabri</b>	
<b>Aubagio</b>	
<b>Plegridy</b>	
<b>Avonex</b>	
<b>Betaferon</b>	
<b>Tecfidera</b>	
<b>Copaxone/Remurel</b>	
<b>Rebif 44</b>	
<b>Średnia z wszystkich leków</b>	

Mając na uwadze niewielkie różnice między lekami w prawdopodobieństwie kontynuacji leczenia po roku jego trwania, które z wysokim prawdopodobieństwem nie będą miały istotnego wpływu na wyniki inkrementalnej analizy w 2-letnim horyzoncie czasowym w ramach niniejszej analizy, przy ocenie zużycia leków i świadczeń związanych z realizacją programu lekowego, uwzględniono takie samo ryzyko dyskontynuacji dla wszystkich leków.

(średnia z wyników analizy ekonomicznej [249] dla wszystkich leków).

Na uwagę zasługuje fakt, że w opracowaniu pominięto krótkotrwałe przerwy w przyjmowaniu analizowanych leków, niezwiązane z trwałą dyskontynuacją leczenia.

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40] oraz Analizie ekonomicznej [249].

## 2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY

Analizowany problem decyzyjny dotyczy objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny dla produktu leczniczego Tysabri® stosowanego w ramach programu lekowego (por. rozdział 2.1.).

Proponowany sposób refundacji nie uwzględnia współpłacenia świadczeniobiorcy za lek Tysabri® zgodnie z art. 14 ust. 1 pkt. 1 Ustawy o refundacji [30]) [40].

Mając powyższe na uwadze, zgodnie z Wytycznymi dla przeprowadzania ocen technologii medycznych opublikowanymi przez Agencję Oceny Technologii Medycznych [1], niniejsza analiza wpływu na budżet została przeprowadzona wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych).

Nie przedstawiono wyników z perspektywy świadczeniobiorcy.

## 2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY

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

Punkt początkowy niniejszej analizy obejmuje pierwszy rok, w którym będzie możliwa realizacja programu lekowego dla Tysabri® wśród beneficjentów proponowanych zmian definicji populacji SOT i RES w ramach scenariusza nowego (przy założeniu pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia dotyczącej refundacji i ustalenia urzędowej ceny dla produktu Tysabri® stosowanego w analizowanym wskazaniu); punkt początkowy analizy został ustalony na 2023 rok.

Mając na uwadze długość okresu oceny wniosku refundacyjnego przez AOTMiT (2 lata) [30] oraz niepewną długość okresu pomiędzy zakończeniem oceny wniosku przez AOTMiT i podjęciem negocjacji cenowych przez Ministerstwo Zdrowia i Wnioskodawcę, przyjęte co najmniej roczne przesunięcie momentu finansowania wnioskowanej technologii lekowej ze środków publicznych (nie zdefiniowano dokładnego momentu podjęcia decyzji refundacyjnej) wydaje się uzasadnione.

Przeprowadzono analizę wpływu na budżet w horyzoncie obejmującym moment wystąpienia prawdopodobnej stabilizacji ocenianego rynku w warunkach polskich.

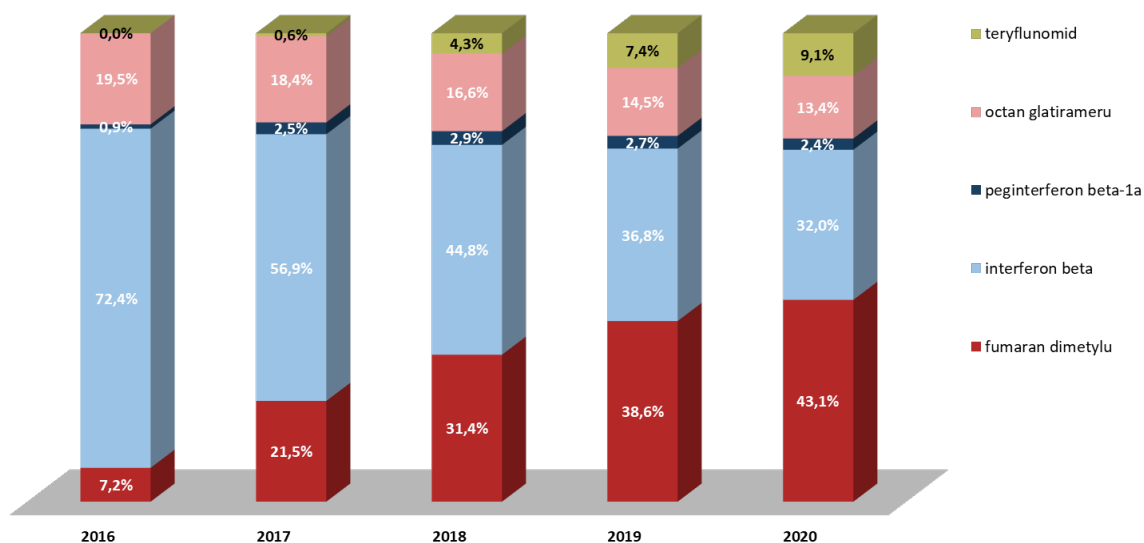
Ustalono, że ze względu na dostępność innych opcji leczenia (leki z programu B.29.) i realizację tego programu przez wszystkie specjalistyczne ośrodki medyczne w Polsce zajmujące się leczeniem pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, udostępnienie natalizumabu chorym z analizowanej populacji pozwoli szybko osiągnąć stały pułap jego wykorzystania wśród pacjentów, którzy w danym roku mogliby z niego skorzystać (tj. pacjentów rozpoczynających leczenie w programie B.29. lub pacjentów zmieniających leczenie w obrębie tego programu, z pominięciem pacjentów skutecznie leczonych innymi lekami, których stosowanie rozpoczęto przed wprowadzeniem leku do programu).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

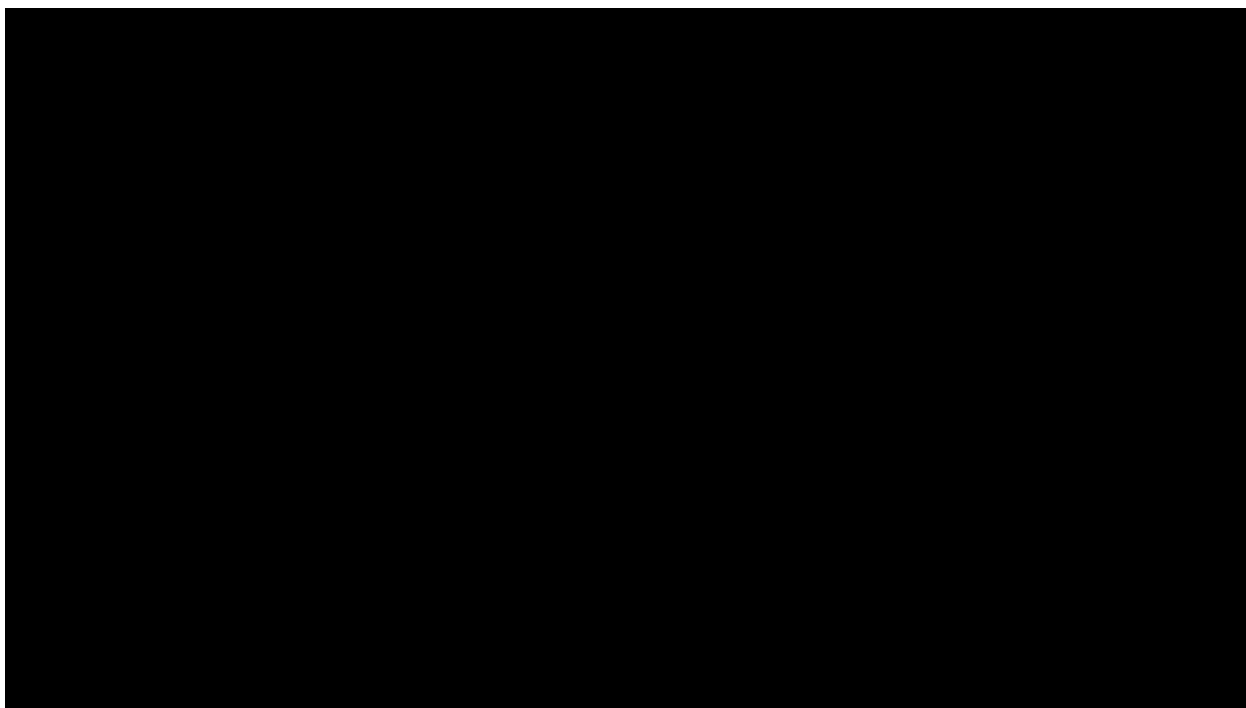
Wprawdzie udział takiego leku wśród wszystkich pacjentów w programie w kolejnych latach będzie wzrastał nawet przy stałym poziomie jego wykorzystania przez pacjentów mogących rozpocząć leczenie w danym roku (por. udział fumaranu dimetylu i teryflunomidu na wykresie poniżej), jednak wynika to tylko ze stosunkowo niskiej częstotliwości zmian terapii stwardnienia rozsianego (dyskontynuacja leczenia dotyczy około 10% pacjentów rocznie – por. rozdział 2.5.2.).



**Rysunek 2. Udział wykorzystania poszczególnych leków w programie B.29. Dane z uchwał Rady NFZ [186], [185], [212], [213], [214] lub portalu „Statystyka NFZ” [215].**

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

Niemniej jednak w analizie wykazano, że refundacja wnioskowanej technologii na sugerowanych zasadach będzie wiązała się z liczbą pacjentów stosujących w danym miesiącu natalizumab, osiągającą stan równowagi w okresie 2 lat (rysunek poniżej).



Na podstawie przedstawionych powyżej informacji horyzont czasowy niniejszej analizy wpływu na budżet został określony na poziomie 2 lat. Zasadność przyjęcia okresu dwuletniego potwierdzają informacje w art. 11. ust. 3 pkt 3 Ustawy o refundacji [30], świadczące iż pozytywne rozpatrzenie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny dla produktu Tysabri® stosowanego w analizowanym wskazaniu w ramach programu lekowego będzie obowiązywać przez 2 lata od pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia.

Tym samym w ramach analizy wpływu na budżet dotyczącej stosowania produktu leczniczego Tysabri® w analizowanym wskazaniu przeprowadzono symulację wysokości nakładów finansowych z jednorocznego budżetu płatnika publicznego oraz ocenę konsekwencji finansowych dla 2 kolejnych lat obserwacji w odniesieniu do porównywanych ze sobą możliwych scenariuszy („nowy scenariusz” vs „scenariusz istniejący”) w okresie od początku 2023 roku do końca 2024 roku, przy założeniu stabilizacji ocenianego rynku (określonego na podstawie udziału wnioskowanej technologii w rynku sprzedaży) w 2024 roku.

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

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii („scenariusz istniejący”; brak rozszerzenia definicji populacji SOT i RES) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji wpisania wnioskowanej technologii do Katalogu leków

refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającego stosowanie produktu Tysabri® w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji („nowy scenariusz”).

Wyniki analizy przedstawiono w ujęciu wszystkich pacjentów spełniających proponowane kryteria realizacji programu lekowego dla natalizumabu, przy braku różnicy w liczebności populacji oraz stosowanych schematów leczenia wśród pacjentów aktualnie spełniających kryteria populacji RES i SOT.

Wnioskowane wskazanie dotyczy poszerzenia populacji RES i SOT, w ramach której natalizumab może być stosowany (por. rozdział 2.1.). Podstawowe zmiany w kryteriach kwalifikacji do populacji RES i SOT przedstawiono poniżej.

**Tabela 3. Proponowane zmiany definicji populacji RES i SOT.**



**Tabela 4. Kryteria kwalifikacji do leczenia w obrębie programu B.29. [37].**

Populacja	Podstawowe kryteria - aktualnie realizowane programy lekowe [37]
pierwszorazowi	1) $\geq 1$ rzut kliniczny <b>lub</b> $\geq 1$ nowe ognisko GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją; 2) RRMS i EDSS od 0 do 4,5 włącznie 3) bez ograniczenia wieku <b>lub</b> $\geq 12$ r.ż.
zmiana leczenia wewnątrz programu	1) wystąpienie AE <b>lub</b> 2) opinia lekarza podyktowana korzyściami klinicznymi <b>lub</b> 3) częściowa nieskuteczność, tj.: a) $\geq 2$ rzutów umiarkowanych, <b>lub</b> b) $\geq 1$ ciężki rzut po pierwszych 6 miesiącach <b>lub</b>

Populacja	Podstawowe kryteria - aktualnie realizowane programy lekowe [37]
	c) $\geq 1$ nowa zmiana Gd+ <b>lub</b> d) $\geq 2$ nowe zmiany w sekwencji T2.

Tym samym w ramach niniejszej analizy ekonomicznej jako schematy opcjonalne, zastępowane przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji, uwzględniono stosowanie leków aktualnie finansowanych ze środków publicznych w ramach programu B.29. (interferony beta, peginterferon beta-1a, fumaran dimetylu, octan glatirameru, teryflunomid) [37]. Uwzględniono podawanie: interferonu beta-1a (Avonex<sup>®</sup>, Rebif 44<sup>®</sup>), interferonu beta-1b (Betaferon<sup>®</sup>), teryflunomidu (Aubagio<sup>®</sup>), pegylowanego interferonu beta-1a (Plegridy<sup>®</sup>), fumaranu dimetylu (Tecfidera<sup>®</sup>), octanu glatirameru (Copaxone<sup>®</sup>, Remurel<sup>®</sup>).

Z grona komparatorów wykluczono leki aktualnie refundowane wśród pacjentów spełniających obecne kryteria kwalifikacji do populacji SOT lub RES, gdyż leki te nie są refundowane wśród beneficjentów sugerowanych zmian definicji populacji SOT i RES [37], [40].

W opracowaniu uwzględniono wpływ refundacji Tysabri<sup>®</sup> na liczebność populacji pacjentów stosujących pozostałe opcje terapeutyczne, przy braku zmiany całkowitej liczby pacjentów z analizowanej populacji (pacjentów korzystających z leków z programu B.29. spełniających nowe kryteria kwalifikacji do populacji SOT i RES w danym roku).

Przy dostępie do wielu opcjonalnych technologii lekowych nie jest spodziewany wzrost liczebności populacji pacjentów leczonych w analizowanym programie lekowym wynikający z refundacji wnioskowanej technologii (brak napływu dodatkowych pacjentów).

Nie jest również spodziewany istotny wpływ różnicy w efektach zdrowotnych pomiędzy interwencjami na wielkość populacji docelowej w krótkim horyzoncie czasowym. Zgodnie z wynikami modelowania analizy ekonomicznej [249], wyższa skuteczność kliniczna wnioskowanej technologii nad opcjonalnymi technologiami refundowanymi (oceniając na podstawie wyników meta-analizy sieciowej i przy uwzględnieniu estymatorów punktowych parametrów określających skuteczność [41], [249]) może przełożyć się na wzrost docelowej populacji chorych leczonych w analizowanym programie o kilka punktów procentowych w przypadku stosowania wnioskowanej technologii u wszystkich pacjentów w programie (ze względu na wyższą skuteczność przekładającą się na dłuższe przeżycie na terapii). Niemniej jednak zmiany te nie są istotne przy założeniu stosowania wnioskowanej technologii tylko u części pacjentów aktualnie stosujących leki z programu B.29. oraz w 2-letnim horyzoncie czasowym (por. rozdział 2.1.).

Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 5. Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy.**

	<b>Scenariusz istniejący</b>	<b>Nowy scenariusz</b>
<b>Stosowanie wnioskowanej technologii (Tysabri®) wśród nowych pacjentów z SOT lub RES</b>	Nie uwzględniono	Uwzględniono
<b>Sposób finansowania wnioskowanej technologii</b>	Aktualne definicje SOT, RES	Rozszerzenie definicji SOT, RES
<b>Wzrost wykorzystania wnioskowanej technologii lekowej wynikający z refundacji</b>	Brak	Uwzględniono (kosztem wykorzystania pozostałych opcji terapeutycznych, tj. leków z programu B.29.)
<b>Uwzględnione kategorie kosztu (por. rozdziały: 2.7. i 2.8.)</b>	i) Koszt opieki uwzględniający: koszt leczenia wspomagającego, koszt leczenia rzutów choroby i koszt leczenia działań niepożądanych* ii) Koszt świadczeń towarzyszących realizacji programu (wizyty, diagnostyka) iii) Koszt leków	i) Koszt opieki uwzględniający: koszt leczenia wspomagającego, koszt leczenia rzutów choroby i koszt leczenia działań niepożądanych* ii) Koszt świadczeń towarzyszących realizacji programu (wizyty, diagnostyka) iii) Koszt leków
<b>Inne różnice pomiędzy scenariuszami</b>	Brak	Brak

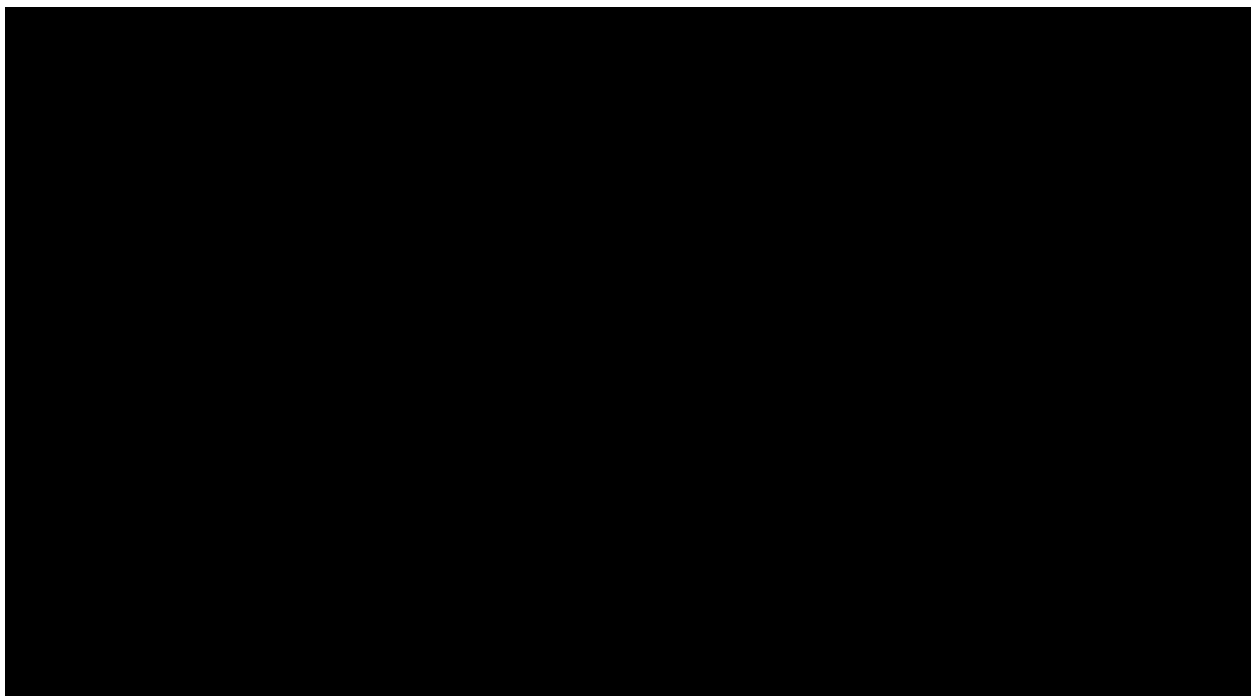
\* w ramach analizy podstawowej uwzględniono różnice w rocznym koszcie dodatkowej opieki wśród pacjentów stosujących poszczególne opcje terapeutyczne; por. rozdział 2.8.

Nie są dostępne precyzyjne informacje na temat aktualnego wykorzystania poszczególnych leków wśród pacjentów rozpoczynających leczenie lub zmieniających leczenie w programie B.29.

Dostępne dane dotyczące wykorzystania leków: fumaranu dimetylu (około 73%) i teryflunomidu (około 20%) wśród pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie w B.29. (por. rozdział 2.3.) uzupełniono udziałem pozostałych leków wśród wszystkich pacjentów w programie w 2020 roku [214] (dotyczy 7% pacjentów rozpoczynających leczenie lub zmieniających leczenie w programie B.29. w 2020 roku, którym przypisano strukturę leczenia taką samą jak wśród wszystkich pacjentów w programie B.29. z pominięciem fumaranu dimetylu i teryflunomidu).

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono odsetki analizowanych leków wśród wszystkich pacjentów w programie B.29. (tj. wśród pacjentów kontynuujących leczenie rozpoczęte w latach poprzednich oraz pacjentów rozpoczynających leczenie danym lekiem w danym roku). Dostępne dane z uchwał Rady NFZ [186], [185], [212], [213], [214] lub portalu „Statystyka NFZ” [215] ekstrapolowano na horyzont czasowy niniejszej analizy (rysunek poniżej). Udział poszczególnych interferonów beta określono na podstawie danych z 2020 roku [214].





Dostępne informacje na temat wykorzystania poszczególnych leków z programu B.29. wśród pacjentów z analizowanej populacji (SOT, nowi i RES, nowi) przedstawiono poniżej.

**Tabela 6. Stopień wykorzystania komparatorów.**



W ramach niniejszej analizy wpływu na system ochrony zdrowia przedstawiono:

- liczebność populacji, o której mowa w §6 ust 1 i 2 rozporządzenia [3] (por. rozdział 2.5.);
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu

refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust 4 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „scenariusz istniejący”);

- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust 5 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „nowy scenariusz”);
- oszacowania różnicy w ww. prognozach, zgodnie z §6 ust 6 rozporządzenia [3];
- zgodnie z §6 ust 7 rozporządzenia [3] przedstawiono również prognozy i różnice w ich wartościach dla dwóch skrajnych scenariuszy wielkości populacji docelowej (scenariusze opisane jako minimalny i maksymalny).

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

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

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

Charakter analizowanej populacji został określony w oparciu o zakres wnioskowanego wskazania, który zawiera się w zarejestrowanych wskazaniach do stosowania produktu leczniczego Tysabri® [69].

Zarejestrowane wskazanie do stosowania ocenianego leku obejmuje leczenie „ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności w następujących grupach pacjentów:

- pacjenci z wysoce aktywną chorobą mimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg;
- pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, definiowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonanym badaniem MRI” [69].

[REDACTED]

W opracowaniu uwzględniono populację otwartą pacjentów – obserwacji poddawano zagregowaną grupę pacjentów spełniających nowe kryteria realizacji programu dla natalizumabu aktualnie stosujących leki z programu B.29. w kolejnych latach horyzontu czasowego.

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

W opracowaniu do oceny średnich kosztów opieki pacjentów z analizowanej populacji po zastosowaniu porównywanych interwencji (por. rozdział 2.8.) uwzględniono wynik modelu opisanego w Analizie ekonomicznej [249].

Tym samym założono, że charakterystyka populacji pacjentów włączonych do ww. modelu odzwierciedla charakterystykę polskich pacjentów spełniających kryteria włączenia do analizowanego programu lekowego.

Szczegółowe informacje na temat charakterystyki pacjentów włączonych do modelu przedstawiono w rozdziałach 2.4. i 1.1. Analizy ekonomicznej [249].

### **2.5.2. LICZEBNOŚĆ POPULACJI**

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

Na podstawie informacji publikowanych przez NFZ (uchwały Rady NFZ w latach 2017 - 2020 [186], [185], [212], [213], [214] lub portalu „Statystyka NFZ” [215]) określono liczebność całkowitą pacjentów stosujących dane leki każdego roku w latach 2016 – 2020.

Liczbę pacjentów kontynuujących leczenie, rozpoczynających leczenie i kończących leczenie w każdym z programów lekowych w Polsce w latach 2017 – 2020 określono przy uwzględnieniu średnich wskaźników występowania zdarzeń z badania [216] (analiza danych z Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych przeprowadzona z uwzględnieniem 11 632 pacjentów leczonych

w programach lekowych w Polsce w latach 2014 – 2017). Następnie przy uwzględnieniu założeń dotyczących liczby pacjentów pierwszorazowych (tj. rozpoczynających leczenie w programie B.29. lub bezpośrednio w programie B.46. [tylko szybko rozwijająca się postać choroby]; przy ekstrapolacji uwzględniono średnią z lat 2018 – 2020) oraz średnich wskaźników występowania zdarzeń z badania [216] określono liczebność całkowitą pacjentów leczonych w programach lekowych w kolejnych latach. Wykorzystano w tym celu założenia procesu Markowa z jednorocznym interwałem.

Na uwagę zasługują ograniczenia opisanej powyżej oceny liczebności populacji. Uwzględnione dane przedstawiają liczebność całkowitą populacji chorych leczonych danym lekiem w danym roku. Oznacza to, że uwzględniono pacjentów, którzy w danym roku stosowali co najmniej jedną dawkę danego leku (pacjenci, którzy mogli być już po zakończeniu leczenia pod koniec roku lub stosować także inną substancję czynną w danym roku). Zastosowana metoda analityczna wymaga uwzględnienia liczby pacjentów leczonych daną substancją czynną w jednym momencie (np. 1 stycznia lub 31 grudnia danego roku), a nie są dostępne dane tego typu. Co więcej, przy ocenie sumarycznej liczby pacjentów leczonych w danym programie na podstawie sumy liczby pacjentów stosujących poszczególne substancje czynne dostępne w ramach tego programu występuje wysokie prawdopodobieństwo nawet kilkukrotnego uwzględnienia niektórych pacjentów (pacjentów zmieniających lek w danym roku).

Powyższe aspekty mogą przełożyć się na istotne zawyżenie liczebności populacji docelowej dla wnioskowanej technologii. Świadczą o tym wyniki porównania liczby pacjentów leczonych w programach lekowych na podstawie danych z uchwał Rady NFZ [186], [185], [212], [213], [214] lub portalu „Statystyka NFZ” [215] (suma liczby pacjentów stosujących poszczególne leki) oraz danych NFZ raportowanych w AWA dla leku Betaferon® [224]. Porównanie to (przedstawione w kolejnym rozdziale) wskazuje, że liczba pacjentów w programach określona na podstawie danych z uchwał Rady NFZ jest wyższa od danych NFZ o od 8,1% do 16,1%. Niemniej jednak danych z AWA dla leku Betaferon® [224] nie wykorzystano w analizie, ponieważ nie przedstawiają informacji na temat wykorzystania poszczególnych leków.

Dodatkowo, przeprowadzone obliczenia wymagają przyjęcia założeń dotyczących wysokości wskaźników występowania poszczególnych zdarzeń klinicznych (np. dyskontynuacja leczenia, rozpoczęcie leczenia innym lekiem) oraz dotyczących wysokości liczby pacjentów pierwszy raz leczonych w programach lekowych w Polsce. Przyjęcie stałego, niezależnego od leku i czasu trwania leczenia ryzyka tych zdarzeń w roku nie jest właściwe, o czym informują również sami autorzy badania [216], którzy zaobserwowali, że ryzyko niektórych zdarzeń zależy od stosowanego leczenia. Obliczenia te również mogą uwzględniać potencjalny wpływ pandemii koronawirusa na liczbę pacjentów korzystających ze świadczeń medycznych w 2020 roku. Niemniej jednak dostępne dane nie pozwalają ilościowo uchwycić potencjalnego wpływu pandemii koronawirusa na liczebność pacjentów leczonych w programach B.29. i B.46. (np. liczba pacjentów pierwszorazowych w programie B.29. konsekwentnie maleje od 2017 roku

o około od 160 do 620 pacjentów rok do roku). Co więcej, istotność wpływu pandemii na liczbę pacjentów pierwszorazowych w programie podważa liczba takich pacjentów włączanych do programu B.46. (szybko rozwijająca się postać choroby), która wzrosła nawet w 2020 roku.

Z obliczeń wykluczono także pacjentów z pierwotnie postępującą postacią choroby, którzy od 2019 roku mogą stosować okrelizumab w programie B.46. (zgodnie z aktualnym kształtem tego programu). Dokonano tego na podstawie analizy trendu liczby pacjentów leczonych lekami z programu B.46. w latach 2017 – 2020 i przy założeniu, że połowa pacjentów leczonych okrelizumabem w 2019 roku miała postać pierwotnie postępującą choroby. Określono, że w latach 2019-2020 odpowiednio 18 i 255 pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią choroby rozpoczęło stosowanie okrelizumabu (szczegóły obliczeń w arkuszu „BIAcalc” modelu dołączonego do opracowania).

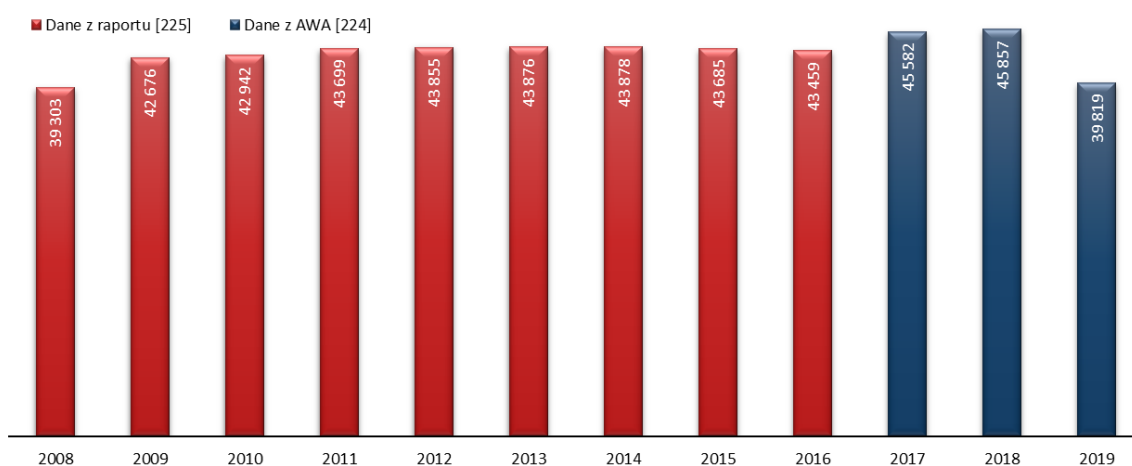
Na uwagę zasługuje fakt, że dane dla okrelizumabu nie mają wpływu na liczebność populacji docelowej dla wnioskowanej technologii i przedstawione powyżej obliczenia zostały przeprowadzone tylko na potrzeby oceny odsetka wykorzystania tego leku wśród pacjentów rozpoczynających lub zmieniających terapię w obrębie obydwu programów lekowych.

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

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

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

Szacuje się, że w Polsce żyje około 45 tysięcy chorych na stwardnienie rozsiane korzystających ze świadczeń medycznych (stwardnienie rozsiane jako główne rozpoznanie). W latach 2010 – 2016 liczba pacjentów ze stwardnieniem rozsianym korzystających ze świadczeń medycznych udzielanych przez NFZ była stosunkowo stała i oscylowała między 43 a 44 tysiące [225]; w latach 2017 – 2019 wartość ta mieściła się w zakresie od 39,8 tysięcy do 45,9 tysięcy chorych (rysunek poniżej).



**Rysunek 5. Liczba chorych na stwardnienie rozsiane w Polsce na podstawie analizy chorób wykazywanych przy realizacji świadczeń medycznych rozliczanych z NFZ.**

Aktualne dane NFZ [247] świadczą, że w zależności od przyjętych kryteriów identyfikacji pacjenta ze stwardnieniem rozsianym w Polsce w 2019 roku żyło od 51 540 do 97 511 chorych na stwardnienie rozsiane (tabela poniżej).

**Tabela 7. Chorobowość stwardnienia rozsianego w Polsce według danych administracyjnych NFZ [247], [248].**

Rok	Definicja I [247]	Definicja II [247]	Definicja III [247]	[248]*
2012	63 098	41 276	34 395	-
2013	70 498	45 420	37 773	35 939
2014	76 794	48 947	40 694	38 300
2015	81 903	52 003	43 287	40 445
2016	86 553	54 775	45 613	42 423
2017	90 580	57 154	47 651	-
2018	94 228	59 351	49 649	-
2019	97 511	61 433	51 540	-

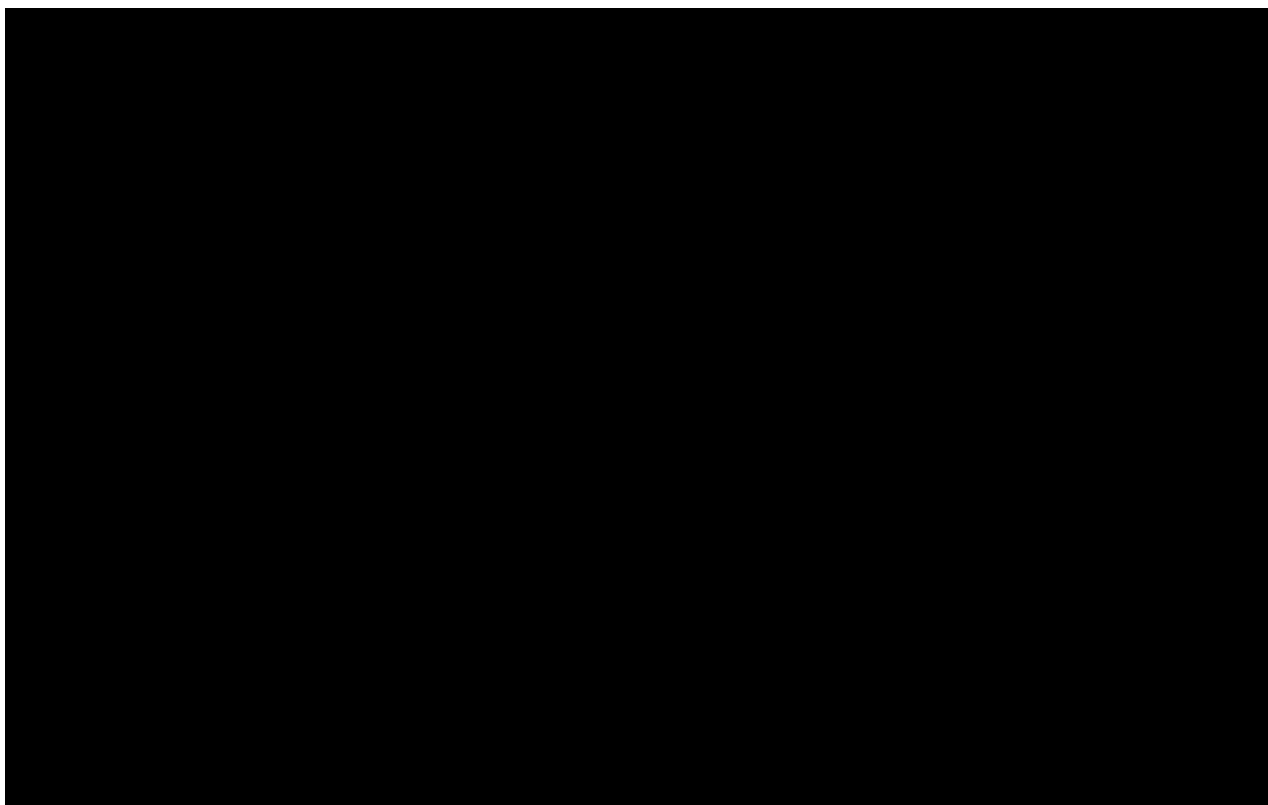
\* Za osobę chorą na stwardnienie rozsiane uznano pacjenta, który miał udzielone świadczenie w ramach co najmniej jednego z dwóch programów lekowych leczenia stwardnienia rozsianego lub w swojej historii miał co najmniej 3 świadczenia w przeciągu 3 lat z rozpoznaniem G35 w rodzaju świadczeń: ambulatoryjna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

Opublikowana analiza danych NFZ [45] wskazuje, że współczynniki zapadalności i chorobowości na stwardnienie rozsiane w Polsce wynosiły w 2019 roku odpowiednio: 6,6 i 131,2 chorych na 100 tys. osób.

Między 30% a 40% chorych korzystało ze świadczeń szpitalnych w latach 2010 – 2016, z czego od 32% w 2010 do około 63% w 2016 roku stanowili pacjenci leczeni w ramach programów lekowych [225]:

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

Liczebność całkowita<sup>†</sup> populacji pacjentów leczonych w programach lekowych B.29 i B.46 w latach 2008 – 2020 (dane z raportu SM [225], danych z uchwał Rady NFZ [186], [185], [212], [213], [214] lub portalu „Statystyka NFZ” [215] i danych AWA dla leku Betaferon® [224]) została przedstawiona poniżej.



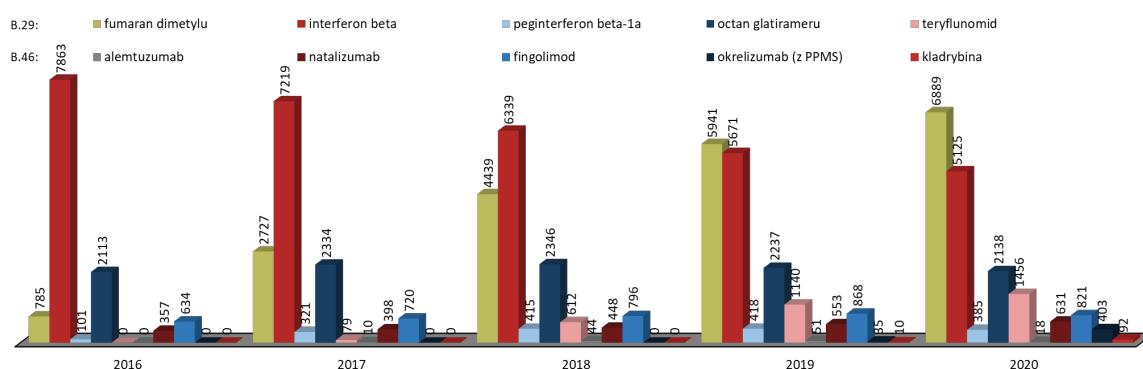
Przedstawione dane mogą sugerować odsetek pacjentów stosujących jeden lub więcej leków w danym roku (oznaczone powyżej jako „2+ leki w roku?”), ale również mogą wynikać z błędów w trakcie

<sup>†</sup> Pacjenci otrzymujący przynajmniej jedną dawkę leku lub przechodzący jedną wizytę związaną z monitorowaniem leku (w przypadku leków podawanych w cyklach z okresami bez farmakoterapii), niezależnie od długości okresu obecności pacjenta w programie.

raportowania danych (przykładowo dla danych z 2019 roku wysoki odsetek dla tego parametru może oznaczać niepełność danych) lub z braku weryfikacji danych administracyjnych w trakcie ich ekstrakcji. Tym samym korekta kilkukrotnego uwzględnienia pacjenta w obliczeniach została wdrożona wyłącznie w analizie wrażliwości. W ramach tego scenariusza w latach 2019 – 2020 przyjęto odsetek pacjentów stosujących więcej niż 1 lek na poziomie 9,4% (średnia z lat 2017 – 2018, z odrzuceniem danych dla 2019 roku).

Wzrost wykorzystania leków w ww. programach w latach 2012 – 2020 wynikał przede wszystkim ze zmiany zakresu realizacji tych programów (objęcie refundacją nowych leków, rozszerzenie kryteriów włączenia oraz zniesienie ograniczeń czasowych stosowania większości leków w tych programach).

Lekami najczęściej stosowanymi w programach wśród pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku, kończących leczenie lub kontynuujących leczenie rozpoczęte w latach poprzednich były: fumaran dimetylu, interferony beta oraz octan glatirameru (rysunek poniżej).



**Rysunek 7. Liczba pacjentów ze stwardnieniem rozsianym stosujących poszczególne leki w programach lekowych w Polsce [186], [185], [212], [213], [214], [215].**

Wychodząc od sumarycznej liczby pacjentów leczonych w każdym programie (B.29. i B.46.) w latach 2016 – 2020 możliwe było określenie liczby pacjentów kontynuujących leczenie oraz zmieniających leczenie w tym okresie. W tym celu wykorzystano dane z Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych [216].

W badaniu [216] rozpatrywano częstość występowania następujących zdarzeń:

- zdarzenie A: 1 nowa zmiana T2 lub 1 nowa zmiana GD+ oraz 1 rzut;
- zdarzenie B: 2 nowe zmiany T2 lub 1 nowa zmiana GD+ oraz 1 rzut z pogorszeniem EDSS o  $\geq 1$ ;
- zdarzenie C: 2 nowe zmiany T2 lub 1 nowa zmiana GD+ oraz 2 rzuty z pogorszeniem EDSS o  $\geq 1$ ;
- zdarzenie D: 3 nowe zmiany T2 lub 2 nowe zmiany GD+ oraz 2 rzuty z pogorszeniem EDSS o  $\geq 1$



Analiza danych z Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych przeprowadzona z uwzględnieniem 11 632 pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, leczonych w programie w latach 2014 – 2017 [216] wykazała, że:

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

W okresie obserwacji badania odnotowano 368 progresji wymagających zastosowania leków z II linii leczenia, z czego najczęściej po zastosowaniu interferonu beta (61% zmian linii leczenia) oraz octanu glatirameru (33,7%). Ustalono, że 10% pacjentów stosujących leki I linii oraz 8% pacjentów stosujących leki II linii zaprzestaje leczenia w okresie badania [216].

Analiza danych przedstawionych w publikacji [216] (szczegóły w arkuszu „BIAcalc” modelu dołączonego do opracowania) świadczy, że współczynnik występowania aktywności choroby w trakcie stosowania leków z programu B.29. mieści się w zakresie od 3,71% do 5,06% rocznie (wszystkie zdarzenia, tj. A, B, C i D w badaniu [216]; średnio 4,39%).

Wśród powyższych zdarzeń odsetek pacjentów z aktywną chorobą pozwalającą rozpocząć leczenie lekami z programu B.46. w chwili obecnej (zdarzenie D w badaniu [216]) wynosi od 8,1% do 11,1% (średnio 9,6%).

Podany w badaniu [216] ogólny udział poszczególnych przyczyn dyskontynuacji przedstawiono poniżej.

**Tabela 8. Przyczyny dyskontynuacji leczenia [216].**

	Leki I linii (B.29.)	Leki kolejnej linii (B.46.)
<b>Niska skuteczność</b>	44,9%	27,1%
<b>Zdarzenia niepożądane</b>	20,3%	27,1%
<b>Inne (zgon, ciąża, rezygnacja pacjenta, brak współpracy)</b>	34,8%	45,8%

Dysponując ww. danymi określono sumaryczny odsetek rocznej dyskontynuacji jako iloczyn ryzyka zdarzeń A, B, C i D określonego powyżej oraz odsetka dyskontynuacji spowodowanych brakiem skuteczności. Roczne ryzyko dyskontynuacji leczenia lekami z programu B.29. wynosiło średnio około

9,8%; z czego 44,9% dyskontynuacji dotyczyło braku skuteczności leków, a około 20% – nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych.

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

Na podstawie ww. danych określono liczbę pacjentów kontynuujących leczenie w danym programie, zmieniających leczenie w obrębie danego programu (skuteczność – zdarzenia A, B lub C [216] oraz zdarzenia niepożądane), zmieniających leczenie między programami (skuteczność – zdarzenie D [216]) oraz „trwale” zaprzestających stosowania leków z analizowanych programów w latach 2017 – 2020 (dane z roku 2016 wykorzystano jako bazowe). Dane te przedstawiono poniżej.

**Tabela 9. Wyniki kalkulacji liczby pacjentów w latach 2017 – 2020. Dane pozwalające określić liczbę pacjentów pierwszorazowych. Tylko pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią choroby. Wariant prawdopodobny.**



Następnie przyjęto liczbę pacjentów pierwszorazowych w programie B.29. i programie B.46. w kolejnych latach (na podstawie średniej liczby tych pacjentów w latach 2018 – 2020) i przeprowadzono analogiczne obliczenia w horyzoncie czasowym analizy BIA.

Określona tą metodą liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w wybranych programach lekowych oraz pacjentów zmieniających terapię w obrębie programów B.29 i B.46. została przedstawiona poniżej.

---

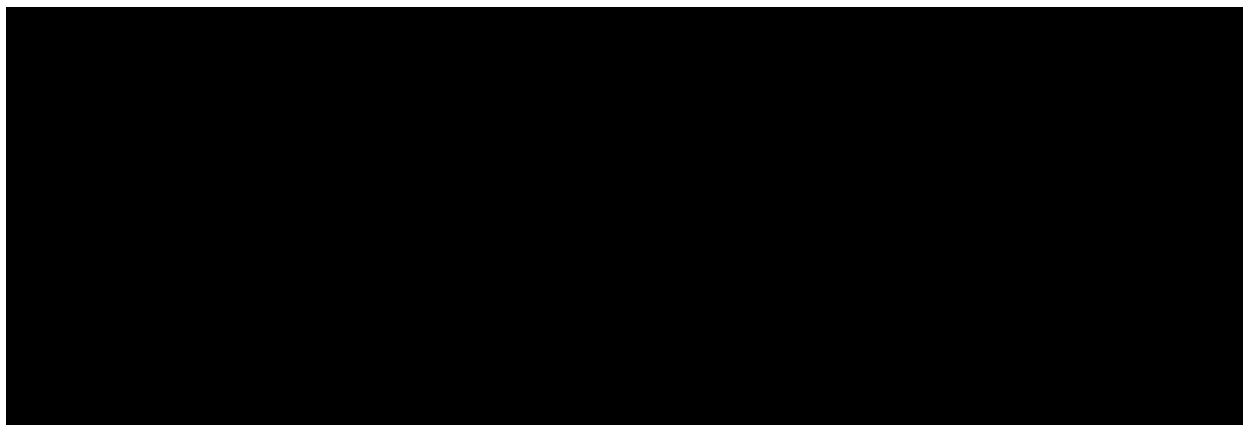
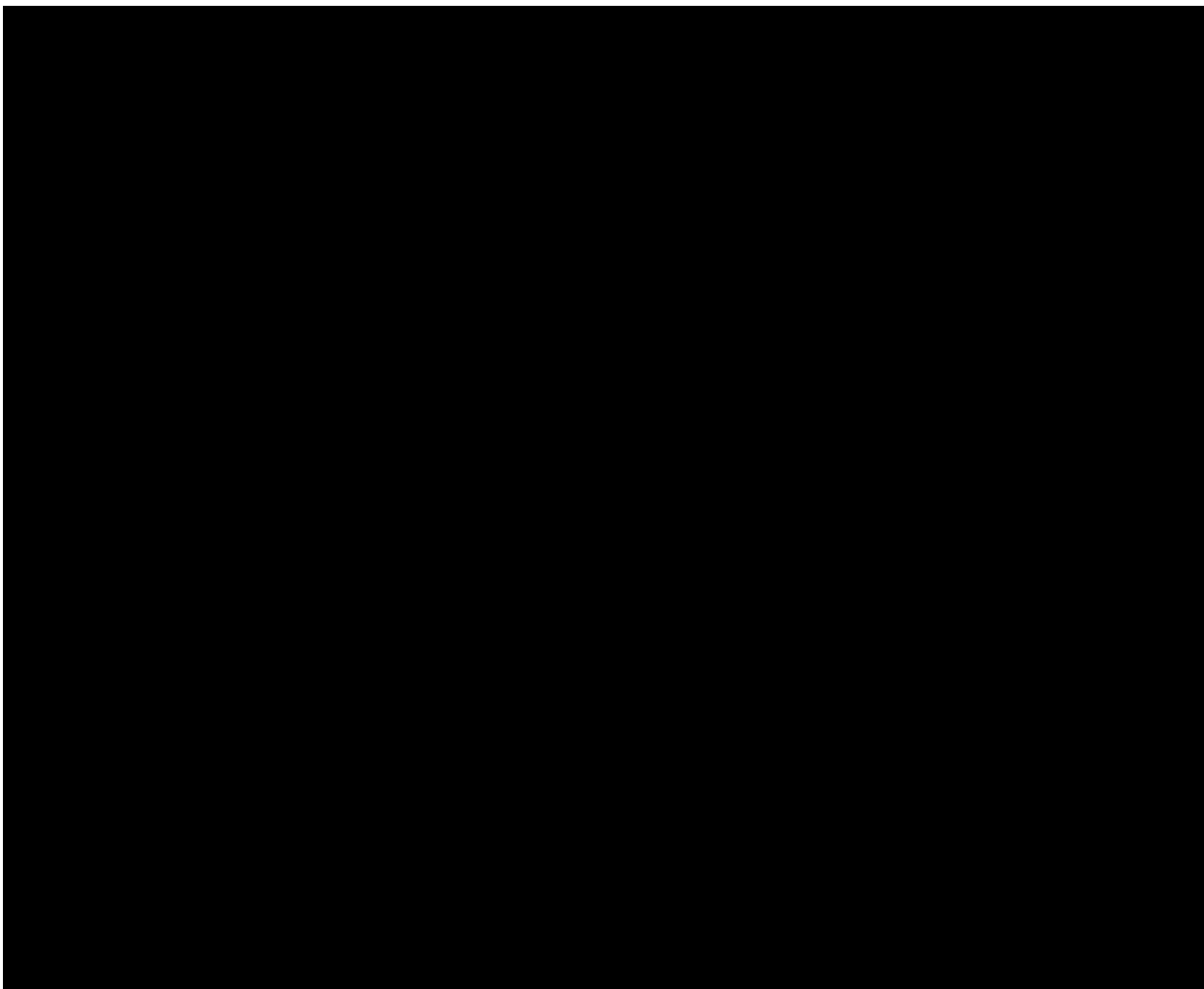
[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu produktu Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby w ramach programu lekowego.



---

[Redacted text block consisting of seven horizontal black bars]

[Large redacted text block covering the majority of the page content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wykorzystanie natalizumabu w przypadku jego refundacji określono na podstawie analizy rynku sprzedaży innych leków dostępnych w programie B.29.

Dokonano oceny historycznego wykorzystania 4 leków, które jako ostatnie zostały włączone do programów lekowych w Polsce (teryflunomid, fumaran dimetylu, okrelizumab, kladrybina).

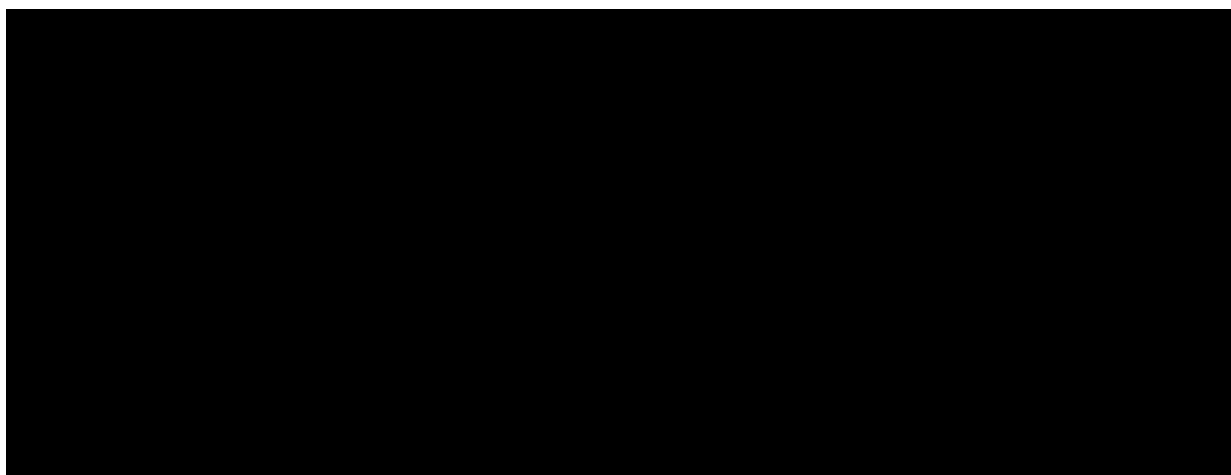
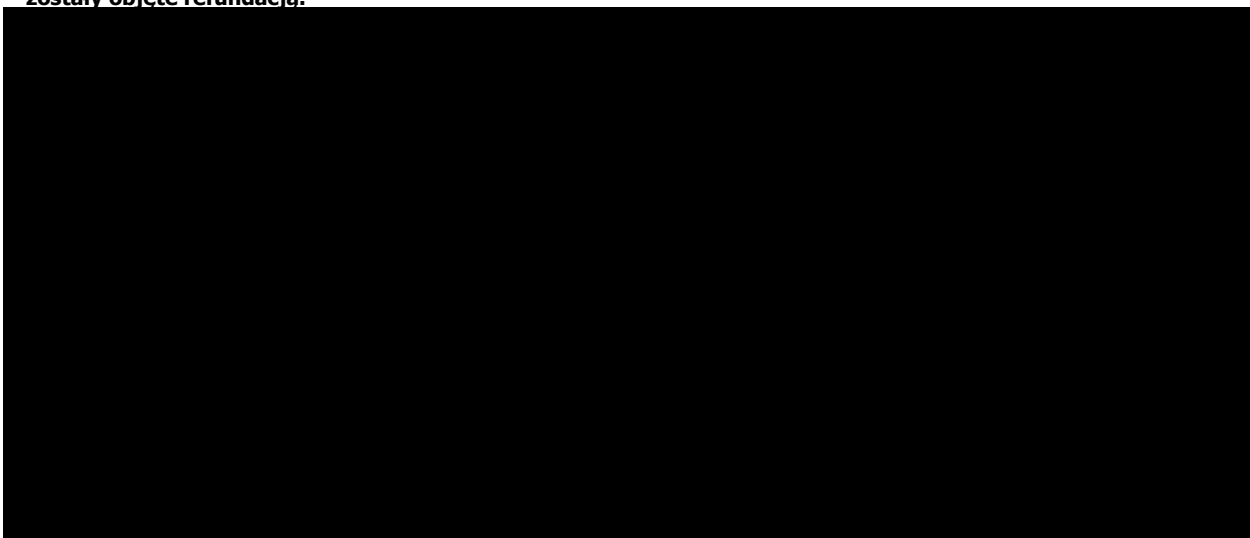
W pierwszej kolejności określono liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie ww. lekami każdego roku refundacji. W tym celu wykorzystano analogiczne założenia jak w przypadku pełnej analizy populacyjnej, tj. stały, niezależny od leczenia odsetek dyskontynuacji na poziomie średnio 9,8% (leki z B.29.) lub 7,8% (leki z B.46.).

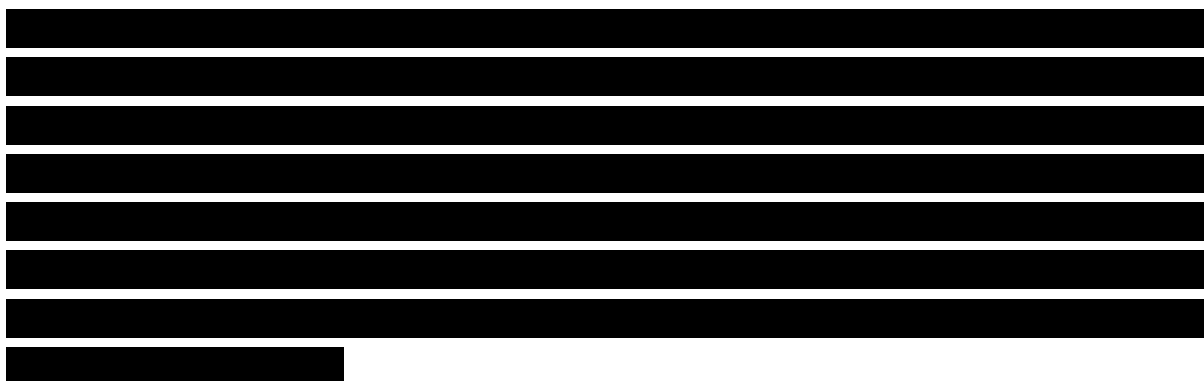
W następnej kolejności wyniki powyższych obliczeń odniesiono do całkowitej liczby pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie w obrębie programu (w przypadku roku bazowego 2016 przyjęto, że liczba ta równa jest liczbie określonej dla 2017 roku).

Szczegółowe obliczenia przedstawiono w arkuszu „BIAcalc” modelu dołączonego do opracowania.

Wyniki obliczeń przedstawiono poniżej oraz w rozdziale 2.3.

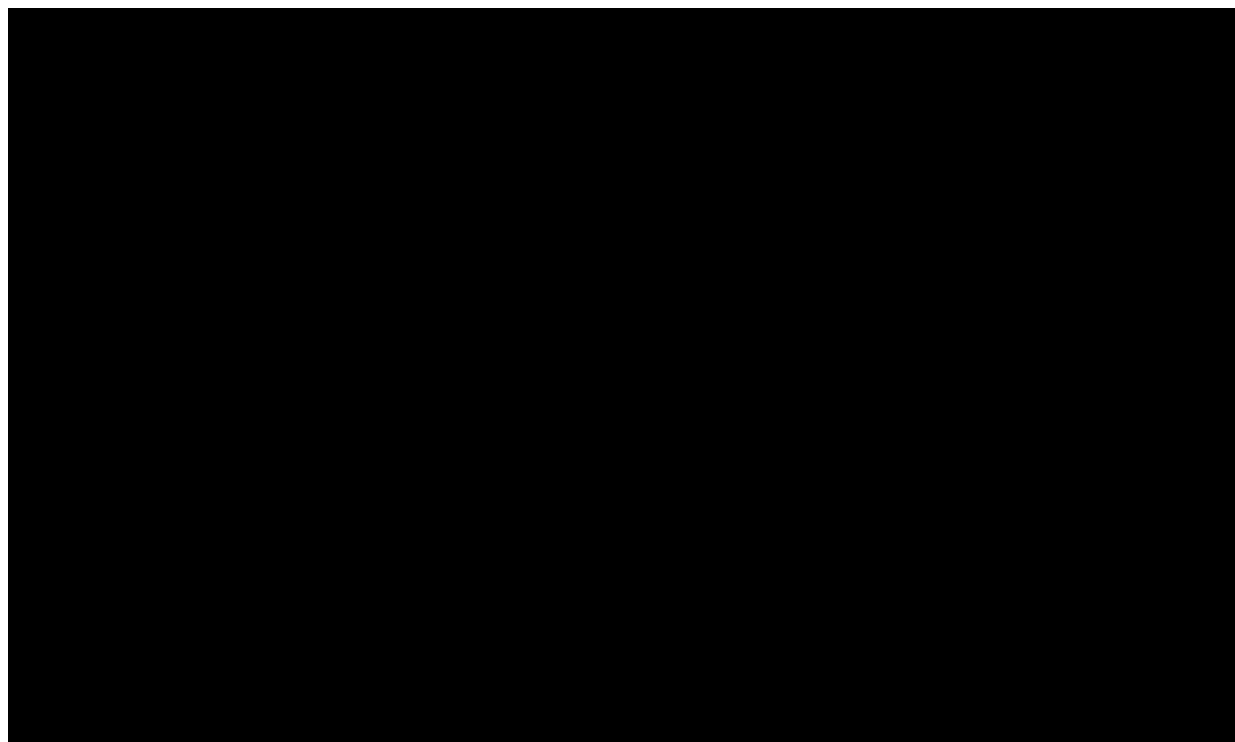
**Tabela 11. Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie oraz odsetek wykorzystania leków, które jako ostatnie zostały objęte refundacją.**





#### **2.5.2.2. PODSUMOWANIE INFORMACJI NA TEMAT LICZEBNOŚCI POPULACJI**

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



#### **2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE**

W celu uwzględnienia wszystkich aspektów zdrowotnych dotyczących pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku i związanych z nim kategorii kosztów, w niniejszym opracowaniu uwzględniono efekty zdrowotne zastosowania porównywanych technologii.



Wykorzystano efektywność eksperymentalną, określoną w ramach randomizowanych badań klinicznych [41].

Nie przeprowadzono modelowania bezpośrednio korelującego punkty końcowe badań klinicznych obrazujące bezpośrednie efekty zastosowania porównywanych opcji terapeutycznych, tylko wykorzystano średnie, niezdyskontowane roczne koszty dodatkowej opieki nad pacjentem z analizowanej populacji leczonym z wykorzystaniem leków z analizowanego rynku, określone na podstawie wyników Analizy ekonomicznej [249].

Uwzględniono wpływ poszczególnych schematów terapeutycznych na: koszt leczenia wspomagającego z perspektywy płatnika publicznego (zależne od poziomu niepełnosprawności dodatkowe koszty opieki), koszt leczenia rzutów choroby oraz koszt leczenia działań niepożądanych, uwzględniając tym samym efekty zastosowania porównywanych technologii lekowych w odniesieniu do zmiany tempa progresji stopnia niepełnosprawności, zmiany częstotliwości występowania rzutów choroby oraz ryzyka wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych [249].

Szczegóły dotyczące przeprowadzenia modelowania przedstawiono w Analizie ekonomicznej [249].

W ramach analizy nie oceniono efektów zdrowotnych w ujęciu populacyjnym, gdyż zgodnie z wynikami Analizy ekonomicznej [249], dodatkowe efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii w miejsce opcjonalnych technologii refundowanych manifestują się w długim horyzoncie czasowym ustalonym na poziomie czasu trwania życia pacjenta z analizowanej populacji. W horyzoncie analizy wpływu na budżet potencjalne różnice w skuteczności klinicznej porównywanych opcji terapeutycznej nie będą istotnie wpływać na zagregowane wyniki zdrowotne pacjentów z analizowanej populacji.

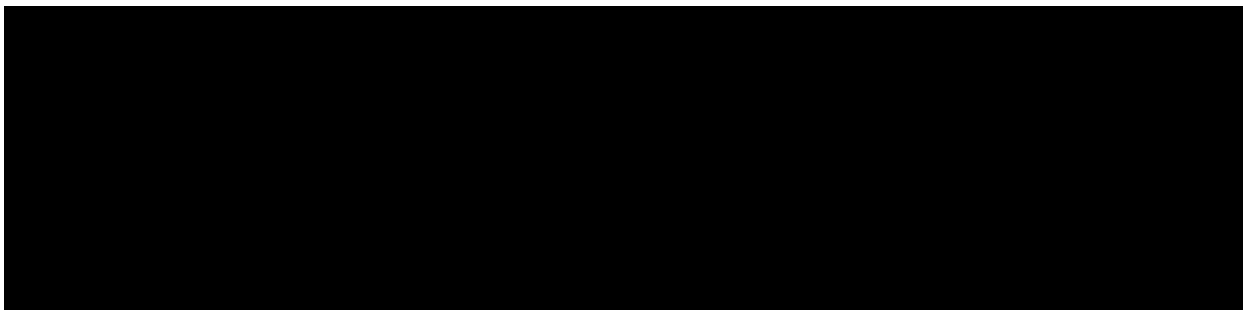
## **2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU**

Dane kosztowe zebrano w październiku 2021 roku.

W opracowaniu uwzględniono analogiczne założenia i dane wejściowe kosztów jak w przypadku Analizy ekonomicznej [249].

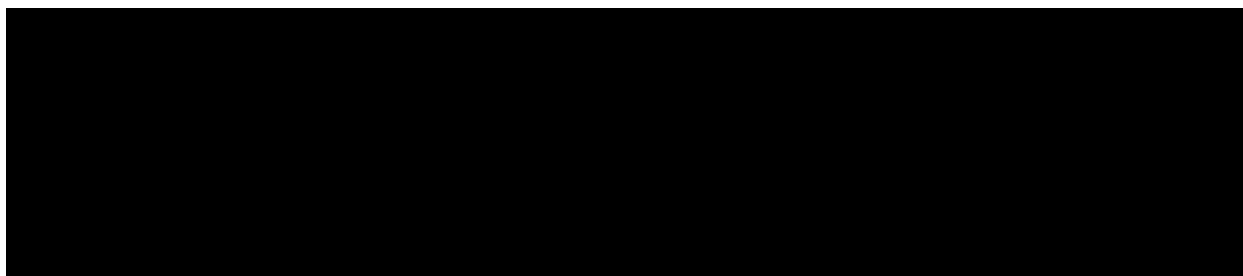
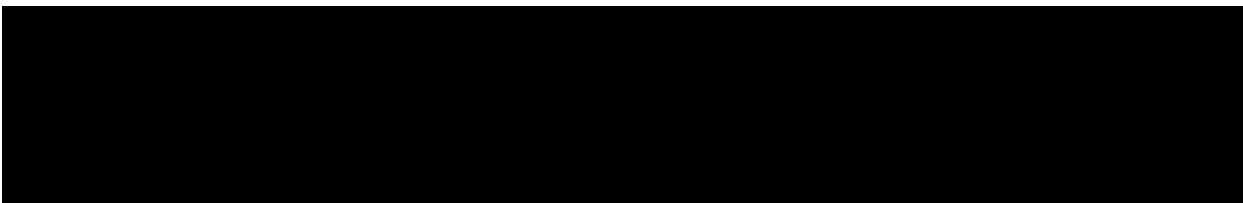
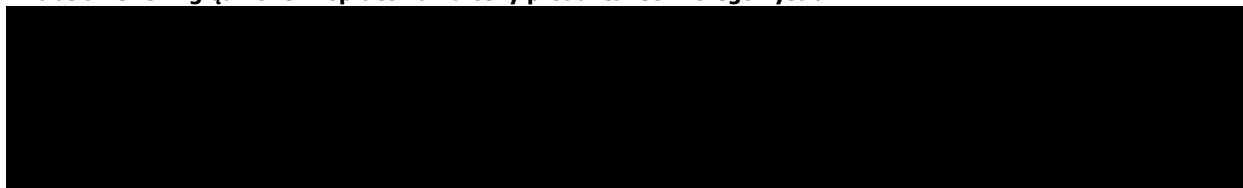
Uwzględniono wszystkie kategorie kosztu związane z leczeniem pacjentów z analizowanej populacji, zidentyfikowane na podstawie dostępnej literatury [63], [64], [65], [66], [67], [68], [217]. Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ i ich załącznikach [46]-[54] (październik 2021).

Szczegóły dotyczące oszacowań poszczególnych kosztów jednostkowych uwzględnionych w opracowaniu przedstawiono w Analizie ekonomicznej (przede wszystkim rozdziale 3.7. analizy [249]) oraz w dołączonym do raportu modelu decyzyjnym.



Przy uwzględnieniu aspektów wyceny leków refundowanych opisanych w Ustawie o refundacji [30], na podstawie sugerowanego przez Wnioskodawcę sposobu refundacji, tj. ceny zbytu netto i porozumienia podziału ryzyka (RSS), określono urzędową cenę leku i limit refundacji dla ocenianego produktu (por. tabela poniżej).

**Tabela 13. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Tysabri®.**



Zidentyfikowane ceny komparatorów przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 14. Koszt jednostkowy opakowań komparatorów.**

	Ceny oficjalne [37] *				
<b>Dimethylis fumaras 120 (Tecfidera) ***</b>	1 072,76 PLN				
<b>Dimethylis fumaras 240 (Tecfidera)</b>	4 291,06 PLN				
<b>Teriflunomidum</b>	3 141,18 PLN				
<b>Glatirameri acetat</b>	1 669,81 PLN				
<b>Interferonum beta-1a / Avonex</b>	3 075,11 PLN				
<b>Interferonum beta-1a / Rebif</b>	4 048,38 PLN				
<b>Interferonum beta-1b / Betaferon</b>	2 807,78 PLN				
<b>Peginterferonum beta-1a (Plegridy) 63 µg; 94 µg ****</b>	2 027,74 PLN				
<b>Peginterferonum beta-1a (Plegridy) 125 µg</b>	3 228,88 PLN				

\* wariant bez RSS; \*\* wariant z RSS; \*\*\* tylko pierwszy tydzień leczenia; \*\*\*\* tylko pierwsze 4 tygodnie leczenia

W opracowaniu założono, że wydanie każdego opakowania leku z analizowanego rynku będzie generować dodatkowy koszt dla płatnika publicznego na poziomie kosztu świadczenia 5.08.07.0000004 („przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”), analogicznie jak w przypadku założeń Analizy ekonomicznej [249] (szczegóły w rozdziale 3.7.2.3. Analizy ekonomicznej). Uwzględniono również koszt diagnostyki ustalony na poziomie kosztu świadczenia 5.08.08.0000036 („diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego”) lub świadczenia 5.08.08.0000053 („diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego”) [49]. Założono, że analogicznie jak w przypadku pozostałych interferonów świadczenie 5.08.08.0000053 będzie rozliczane również w przypadku stosowania produktu Tysabri® wśród dodatkowych pacjentów z grupy SOT lub grupy RES.

Istotne z perspektywy płatnika publicznego dodatkowe koszty opieki nad pacjentami z analizowanej populacji (koszt opieki wspomagającej, koszt leczenia rzutu i koszt leczenia działań niepożądanych) określono na podstawie wyników modelowania przeprowadzonego na etapie Analizy ekonomicznej [249] (szczegóły w rozdziale 3.7.4. analizy ekonomicznej z przedstawianiem podstawowych danych wejściowych w rozdziałach: 3.7. i 3.7.1. tejże analizy).

Na podstawie informacji z arkusza „Tx1-Calculations” modelu wygenerowano ww. dane (por. informacje przedstawione w arkuszu „BIA\_założenia” modelu). Uwzględniono informacje dotyczące pierwszego i drugiego roku leczenia.

Przedstawione w tabeli poniżej wyniki modelowania wygenerowano przy ustawieniach analizy podstawowej [249].

**Tabela 15. Roczny koszt dodatkowej opieki nad pacjentem z analizowanej populacji z perspektywy płatnika publicznego; wartości w PLN zaokrąglone do pełnych groszy.**



Przedstawione powyżej dane dotyczą kosztu w przeliczeniu na 1. pacjenta rozpoczynającego leczenie. Oznacza to, że dane z roku 2 uwzględniają potencjalne zmiany leczenia i zmiany stanu zdrowia pacjentów zgodnie z modelowanym przebiegiem choroby w analizie ekonomicznej.

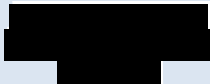



Dane wejściowe oraz podstawowe założenia wykorzystane przy kalkulacji ww. kosztów przedstawiono w rozdziale 3.10. analizy ekonomicznej [249]. Poniżej przedstawiono najważniejsze parametry.

**Tabela 16. Podstawowe parametry modelu.**

Parametr	Wartość		Źródło
<b>Okres terapii z wykorzystaniem 1 opakowania leków</b>	<b>Okres terapii opakowaniem</b>		Obwieszczenie Min.Zdr. [37]; Charakterystyki produktów leczniczych [40]
	<b>Avonex®</b>	28 dni	
	Rebif 44®	28 dni	
	Betaferon®	30 dni	
	<b>Copaxone®</b>	28 dni	
	<b>Remurel®</b>		
	<b>Tecfidera®</b>	28 dni (7 dni 120 mg)	
	Plegridy®	28 dni	
	Tysabri®	28 dni	
Aubagio®	28 dni		
<b>Wejściowa charakterystyka pacjentów</b>	<b>Parametr</b>	<b>Wartość</b>	Badanie SELECT
	Średni wiek	36 lat	
	Odsetek mężczyzn	35%	
	% EDSS 0	2,0%	
	% EDSS 1 – 1,5	5,0%	
	% EDSS 2 – 2,5	35,0%	
	% EDSS 3 – 3,5	21,0%	
	% EDSS 4 – 4,5	27,0%	
	% EDSS 5 – 5,5	10,0%	

Parametr	Wartość	Źródło																																	
<b>Macierz prawdopodobieństw przejść między EDSS stanu RRMS</b>	Dane w Tabela 12 analizy ekonomicznej [249]	Badanie SELECT i informacje z bazy danych obejmujących pacjentów z Kanady rozpoznanych po 28. roku życia (baza University of British Columbia) [86]																																	
<b>Prawdopodobieństwo przejść między RRMS a SPMS</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>EDSS</th> <th>Prawdopodobieństwo konwersji do SPMS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>0,0000</td></tr> <tr><td>1-1,5</td><td>0,0030</td></tr> <tr><td>2-2,5</td><td>0,0321</td></tr> <tr><td>3-3,5</td><td>0,1166</td></tr> <tr><td>4-4,5</td><td>0,2104</td></tr> <tr><td>5-5,5</td><td>0,2987</td></tr> <tr><td>6-6,5</td><td>0,2372</td></tr> <tr><td>7-7,5</td><td>0,2535</td></tr> <tr><td>8-8,5</td><td>0,1525</td></tr> <tr><td>9-9,5</td><td>1,0000</td></tr> </tbody> </table>	EDSS	Prawdopodobieństwo konwersji do SPMS	0	0,0000	1-1,5	0,0030	2-2,5	0,0321	3-3,5	0,1166	4-4,5	0,2104	5-5,5	0,2987	6-6,5	0,2372	7-7,5	0,2535	8-8,5	0,1525	9-9,5	1,0000	Baza Londyn, Ontario MS [76]											
EDSS	Prawdopodobieństwo konwersji do SPMS																																		
0	0,0000																																		
1-1,5	0,0030																																		
2-2,5	0,0321																																		
3-3,5	0,1166																																		
4-4,5	0,2104																																		
5-5,5	0,2987																																		
6-6,5	0,2372																																		
7-7,5	0,2535																																		
8-8,5	0,1525																																		
9-9,5	1,0000																																		
<b>Macierz prawdopodobieństw przejść między EDSS stanu SPMS</b>	Dane w Tabela 12 analizy ekonomicznej [249]	Baza Londyn, Ontario MS [76]																																	
<b>Bazowa częstotliwość rzutów choroby</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>EDSS</th> <th>RRMS</th> <th>SPMS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>0,709</td><td>0,000</td></tr> <tr><td>1-1,5</td><td>0,729</td><td>0,000</td></tr> <tr><td>2-2,5</td><td>0,676</td><td>0,465</td></tr> <tr><td>3-3,5</td><td>0,720</td><td>0,875</td></tr> <tr><td>4-4,5</td><td>0,705</td><td>0,545</td></tr> <tr><td>5-5,5</td><td>0,591</td><td>0,524</td></tr> <tr><td>6-6,5</td><td>0,490</td><td>0,453</td></tr> <tr><td>7-7,5</td><td>0,508</td><td>0,340</td></tr> <tr><td>8-8,5</td><td>0,508</td><td>0,340</td></tr> <tr><td>9-9,5</td><td>0,508</td><td>0,875</td></tr> </tbody> </table>	EDSS	RRMS	SPMS	0	0,709	0,000	1-1,5	0,729	0,000	2-2,5	0,676	0,465	3-3,5	0,720	0,875	4-4,5	0,705	0,545	5-5,5	0,591	0,524	6-6,5	0,490	0,453	7-7,5	0,508	0,340	8-8,5	0,508	0,340	9-9,5	0,508	0,875	Baza UK MS Survey [110] i badanie Patzold 1982 [87]
EDSS	RRMS	SPMS																																	
0	0,709	0,000																																	
1-1,5	0,729	0,000																																	
2-2,5	0,676	0,465																																	
3-3,5	0,720	0,875																																	
4-4,5	0,705	0,545																																	
5-5,5	0,591	0,524																																	
6-6,5	0,490	0,453																																	
7-7,5	0,508	0,340																																	
8-8,5	0,508	0,340																																	
9-9,5	0,508	0,875																																	
<b>Bazowe prawdopodobieństwo zgonu</b>	Zależne od wieku i płci roczne prawdopodobieństwa zgonu osoby z populacji generalnej Polski w 2020 roku (Tabela 67. analizy ekonomicznej [249])	GUS [55]																																	
<b>Wzrost śmiertelności pacjentów ze stwardnieniem rozsianym względem populacji generalnej</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>EDSS</th> <th>SMR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>1,0000</td></tr> <tr><td>1-1,5</td><td>1,4320</td></tr> <tr><td>2-2,5</td><td>1,6000</td></tr> <tr><td>3-3,5</td><td>1,6370</td></tr> <tr><td>4-4,5</td><td>1,6740</td></tr> <tr><td>5-5,5</td><td>1,8420</td></tr> <tr><td>6-6,5</td><td>2,2730</td></tr> <tr><td>7-7,5</td><td>3,0970</td></tr> <tr><td>8-8,5</td><td>4,4470</td></tr> <tr><td>9-9,5</td><td>6,4540</td></tr> </tbody> </table>	EDSS	SMR	0	1,0000	1-1,5	1,4320	2-2,5	1,6000	3-3,5	1,6370	4-4,5	1,6740	5-5,5	1,8420	6-6,5	2,2730	7-7,5	3,0970	8-8,5	4,4470	9-9,5	6,4540	Pokorski 1997 [73]											
EDSS	SMR																																		
0	1,0000																																		
1-1,5	1,4320																																		
2-2,5	1,6000																																		
3-3,5	1,6370																																		
4-4,5	1,6740																																		
5-5,5	1,8420																																		
6-6,5	2,2730																																		
7-7,5	3,0970																																		
8-8,5	4,4470																																		
9-9,5	6,4540																																		
<b>Skuteczność leków względem placebo</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>HR dla progresji stopnia niepełnosprawności</th> <th>IRR dla ARR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	HR dla progresji stopnia niepełnosprawności	IRR dla ARR			Meta-analiza sieciowa [229]																													
HR dla progresji stopnia niepełnosprawności	IRR dla ARR																																		

Parametr	Wartość		Źródło																														
	Tysabri	0,46	0,31																														
	Aubagio	0,75	0,74																														
	Plegridy	1,00	0,64																														
	Avonex	0,73	0,81																														
	Betaferon	1,00	0,65																														
	Tecfidera	0,71	0,50																														
	Copaxone/Remurel	0,93	0,66																														
	Rebif 44	0,67	0,65																														
	[redacted]		[redacted]																														
<b>Ryzyko występowania poszczególnych działań niepożądanych</b>	Tabela 22. analizy ekonomicznej [249]		Synteza wyników badań klinicznych (rozdział. 3.6.2.2. analizy ekonomicznej [249])																														
<b>Odsetek poważnych działań niepożądanych</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Odsetek poważnych działań niepożądanych</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tysabri®</td> <td>12,84%</td> </tr> <tr> <td>Avonex®</td> <td>10,21%</td> </tr> <tr> <td>Betaferon®</td> <td>0,00%</td> </tr> <tr> <td>Copaxone®</td> <td>10,27%</td> </tr> <tr> <td>Rebif 44®</td> <td>9,36%</td> </tr> <tr> <td>Tecfidera®</td> <td>12,24%</td> </tr> <tr> <td>Plegridy®</td> <td>12,23%</td> </tr> <tr> <td>Aubagio®</td> <td>10,81%</td> </tr> </tbody> </table>			Odsetek poważnych działań niepożądanych	Tysabri®	12,84%	Avonex®	10,21%	Betaferon®	0,00%	Copaxone®	10,27%	Rebif 44®	9,36%	Tecfidera®	12,24%	Plegridy®	12,23%	Aubagio®	10,81%	Synteza wyników badań klinicznych (rozdział. 3.6.2.2. analizy ekonomicznej [249])												
	Odsetek poważnych działań niepożądanych																																
Tysabri®	12,84%																																
Avonex®	10,21%																																
Betaferon®	0,00%																																
Copaxone®	10,27%																																
Rebif 44®	9,36%																																
Tecfidera®	12,24%																																
Plegridy®	12,23%																																
Aubagio®	10,81%																																
[redacted]	[redacted]		[redacted]																														
<b>Koszt opakowania opcjonalnych technologii</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Wariant bez RSS</th> <th>[redacted]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dimethylis fumaras 120 (Tecfidera)</td> <td>1 072,76 PLN</td> <td>[redacted]</td> </tr> <tr> <td>Dimethylis fumaras 240 (Tecfidera)</td> <td>4 291,06 PLN</td> <td>[redacted]</td> </tr> <tr> <td>Teriflunomidum</td> <td>3 141,18 PLN</td> <td>[redacted]</td> </tr> <tr> <td>Glatirameri acetat</td> <td>1 669,81 PLN</td> <td>[redacted]</td> </tr> <tr> <td>Interferonum beta-1a / Avonex</td> <td>3 075,11 PLN</td> <td>[redacted]</td> </tr> <tr> <td>Interferonum beta-1a / Rebif</td> <td>4 048,38 PLN</td> <td>[redacted]</td> </tr> <tr> <td>Interferonum beta-1b / Betaferon</td> <td>2 807,78 PLN</td> <td>[redacted]</td> </tr> <tr> <td>Peginterferonum beta-1a (Plegridy) 63 µg; 94 µg</td> <td>2 027,74 PLN</td> <td>[redacted]</td> </tr> <tr> <td>Peginterferonum beta-1a (Plegridy) 125 µg</td> <td>3 228,88 PLN</td> <td>[redacted]</td> </tr> </tbody> </table>			Wariant bez RSS	[redacted]	Dimethylis fumaras 120 (Tecfidera)	1 072,76 PLN	[redacted]	Dimethylis fumaras 240 (Tecfidera)	4 291,06 PLN	[redacted]	Teriflunomidum	3 141,18 PLN	[redacted]	Glatirameri acetat	1 669,81 PLN	[redacted]	Interferonum beta-1a / Avonex	3 075,11 PLN	[redacted]	Interferonum beta-1a / Rebif	4 048,38 PLN	[redacted]	Interferonum beta-1b / Betaferon	2 807,78 PLN	[redacted]	Peginterferonum beta-1a (Plegridy) 63 µg; 94 µg	2 027,74 PLN	[redacted]	Peginterferonum beta-1a (Plegridy) 125 µg	3 228,88 PLN	[redacted]	Obwieszczenie Min.Zdr. [37]; dane NFZ [221], [222]
	Wariant bez RSS	[redacted]																															
Dimethylis fumaras 120 (Tecfidera)	1 072,76 PLN	[redacted]																															
Dimethylis fumaras 240 (Tecfidera)	4 291,06 PLN	[redacted]																															
Teriflunomidum	3 141,18 PLN	[redacted]																															
Glatirameri acetat	1 669,81 PLN	[redacted]																															
Interferonum beta-1a / Avonex	3 075,11 PLN	[redacted]																															
Interferonum beta-1a / Rebif	4 048,38 PLN	[redacted]																															
Interferonum beta-1b / Betaferon	2 807,78 PLN	[redacted]																															
Peginterferonum beta-1a (Plegridy) 63 µg; 94 µg	2 027,74 PLN	[redacted]																															
Peginterferonum beta-1a (Plegridy) 125 µg	3 228,88 PLN	[redacted]																															

Parametr	Wartość	Źródło																																
	<table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>																																	
<b>Koszt leczenia działań niepożądanych</b>	Tabela 43. analizy ekonomicznej [249]	Założenia, jgp.uhc.com.pl																																
	<table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> </tr> </table>																																	
<b>Koszt rzutu choroby</b>	2 419,72 PLN z perspektywy płatnika publicznego, dodatkowo 1 825,40 PLN z perspektywy społecznej	Selmaj 2017 [217], [218]																																
<b>Ryzyko PML</b>	Tabela 24. analizy ekonomicznej [249]	[193]																																
<b>% anty-JCV(+)</b>	58,0%	[193]																																
<b>% rocznej konwersji do anty-JCV(+)</b>	8,9%	[192]																																
<b>% po leczeniu immunosupresyjnym</b>	13,5%	[193]																																
<b>CFR dla PML</b>	22,8%	[196]																																
<b>Progresja EDSS związana z PML</b>	2	[196]																																

Opierając się na Wytycznych przeprowadzania Ocen Technologii Medycznych [1], w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet nie uwzględniono dyskontowania.

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

Zastosowana w niniejszej analizie metoda estymacji wyników w ujęciu populacyjnym uwzględnia obserwację rocznej liczby osobołat terapii, która pozwala określić sumaryczne zużycie danych zasobów w ujęciu populacyjnym.

W uproszczeniu, iloczyn rocznej liczby osobołat terapii oraz średniego rocznego zużycia danego zasobu medycznego (lub średniego rocznego kosztu) pozwala określić całkowite zużycie zasobów medycznych (lub kosztów) wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

W analizie założono, że każdy pacjent z analizowanej populacji może zostać włączony do analizy w dowolnym momencie. Przyjęto, że prawdopodobieństwo włączenia w każdym miesiącu danego roku jest takie same. Mając na uwadze incydentalny charakter analizowanego stanu klinicznego uwzględniono włączenie pacjentów do leczenia natalizumabem (nowy scenariusz) lub lekami z programu B.29. (nowy scenariusz i scenariusz istniejący) w miesiącu wystąpienia analizowanego stanu klinicznego.

W następnej kolejności oszacowano liczbę pacjentów kontynuujących leczenie w kolejnych miesiącach uwzględniając prawdopodobieństwo kontynuacji leczenia określone na podstawie modelu analizy ekonomicznej [249] (rocznie 89,1% rok do roku, co daje około 99,0% miesiąc do miesiąca; por. rozdział 2.1.).

Na podstawie opisanego powyżej modelowania określono (z dokładnością do 1 miesiąca), że pacjent rozpoczynający leczenie w danym roku leczony jest przez 0,523 roku w roku rozpoczęcia leczenia oraz 0,892 roku w kolejnym roku.

Ww. dane posłużyły do określenia sumarycznej liczby osobołat terapii w danym roku, która została wykorzystana do oceny liczby opakowań poszczególnych leków, liczby świadczeń związanych z podaniem/wydaniem leków oraz liczby rocznych ryczałtów za diagnostykę.

## **2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I PARAMETRY ANALIZY**

W ramach analizy podstawowej uwzględniono trzy warianty:

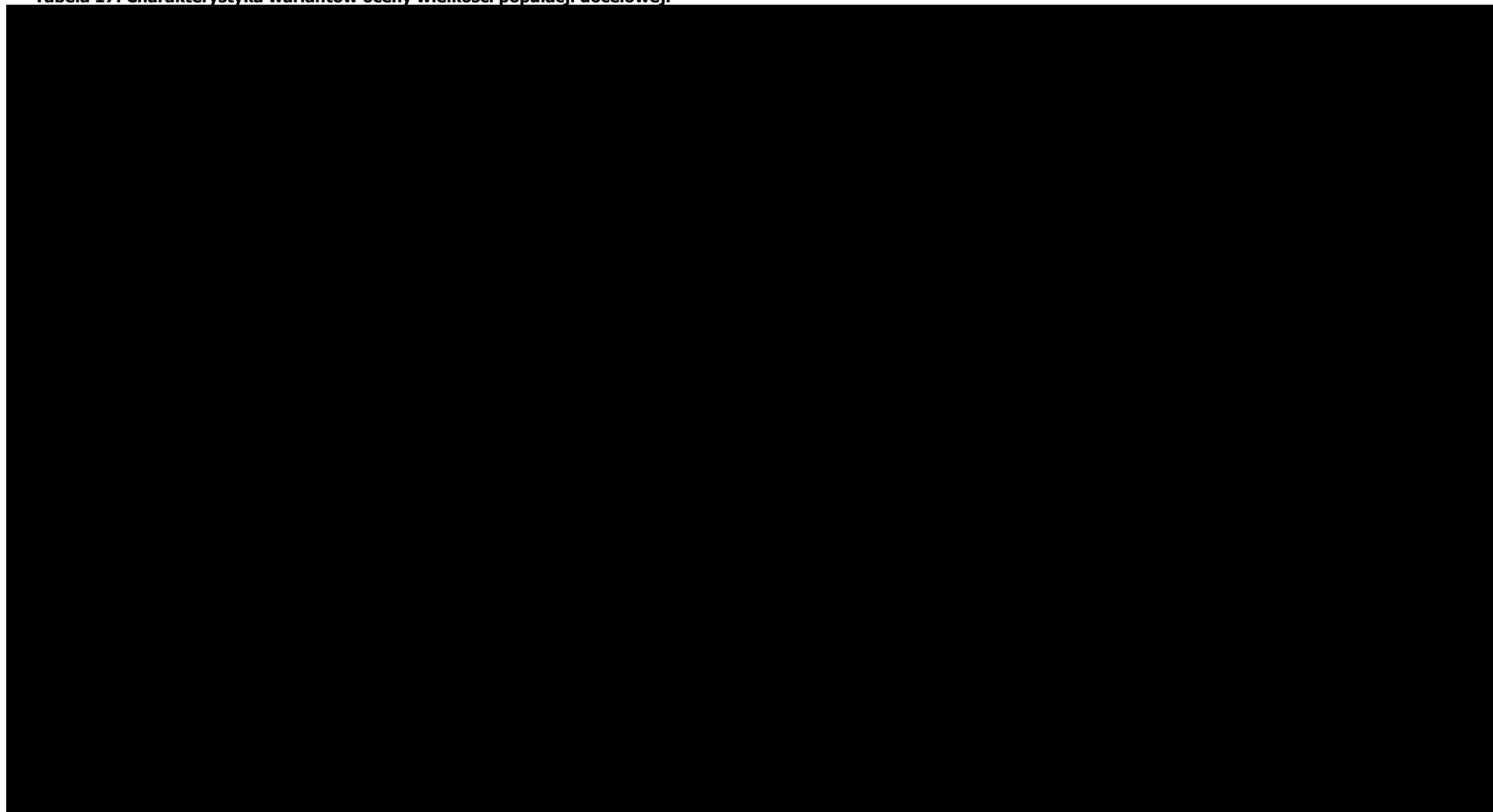
- wariant najbardziej prawdopodobny, uwzględniający realistyczne wartości parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji i wpływu refundacji wnioskowanej technologii na budżet płatnika publicznego;
- wariant minimalny, uwzględniający skrajne założenia i wartości z zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące minimalny wpływ ocenianej decyzji na budżet płatnika publicznego;



- 
- wariant maksymalny, uwzględniający skrajne założenia i wartości zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące maksymalny wpływ ocenianej decyzji na budżet płatnika publicznego.

Parametry poszczególnych wariantów zostały przedstawione w tabeli poniżej (szczegóły przedstawiono w rozdziałach 2.5. i 2.7.).

**Tabela 17. Charakterystyka wariantów oceny wielkości populacji docelowej.**

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

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano dodatkowe scenariusze opisane w tabeli poniżej.

**Tabela 18. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.**

Nr	Scenariusz analizy wrażliwości		Wariant liczebności
SA 00	Analiza podstawowa		Prawdopodobny
SA 01			Minimalny
SA 02			Maksymalny
SA 03	Uwzględnij korektę stosowania kilku leków przez 1 pacjenta raportowanego w danych NFZ		Prawdopodobny
SA 04			Minimalny
SA 05			Maksymalny
SA 06	Struktura wykorzystania komparatorów: cały rynek w 2020 roku		Prawdopodobny
SA 07			Minimalny
SA 08			Maksymalny
SA 09	Struktura wykorzystania komparatorów: cały rynek, ekstrapolacja na lata 2023-2024		Prawdopodobny
SA 10			Minimalny
SA 11			Maksymalny
SA 12	Wszyscy pacjenci włączani na początku każdego roku (test struktury)		Prawdopodobny
SA 13			Minimalny
SA 14			Maksymalny
SA 15	Koszt podania Tysabri: hospitalizacja jednodniowa		Prawdopodobny
SA 16			Minimalny
SA 17			Maksymalny
SA 18	Koszt komparatorów w wariancie z RSS na podstawie obwieszczenia [37]		Prawdopodobny
SA 19			Minimalny
SA 20			Maksymalny
<b>Testowanie założeń i parametrów modelu analizy ekonomicznej (szczegóły w [249])</b>			
SA 21	<i>Half cycle correction (1=Yes, 2=No)</i>	<i>Lower Bound</i>	Prawdopodobny
SA 22		<i>Upper Bound</i>	Prawdopodobny
SA 23	<i>Male population percentage</i>	<i>Lower Bound</i>	Prawdopodobny
SA 24		<i>Upper Bound</i>	Prawdopodobny
SA 25	<i>Patient age (years)</i>	<i>Lower Bound</i>	Prawdopodobny
SA 26		<i>Upper Bound</i>	Prawdopodobny
SA 27	<i>EDSS stopping - tysabri</i>	<i>Lower Bound</i>	Prawdopodobny
SA 28		<i>Upper Bound</i>	Prawdopodobny
SA 29	<i>EDSS stopping - other treatments</i>	<i>Lower Bound</i>	Prawdopodobny
SA 30		<i>Upper Bound</i>	Prawdopodobny
SA 31	<i>Stop treatment on progression to SPMS</i>	<i>Lower Bound</i>	Prawdopodobny
SA 32		<i>Upper Bound</i>	Prawdopodobny
SA 33	<i>Relapse Rate ratio - 1st trt</i>	<i>Lower Bound</i>	Prawdopodobny
SA 34		<i>Upper Bound</i>	Prawdopodobny
SA 35	<i>Relapse Rate ratio - other treatments</i>	<i>Lower Bound</i>	Prawdopodobny
SA 36		<i>Upper Bound</i>	Prawdopodobny
SA 37	<i>Disability progression HR - 1st trt</i>	<i>Lower Bound</i>	Prawdopodobny
SA 38		<i>Upper Bound</i>	Prawdopodobny
SA 39	<i>Disability progression HR - other treatments</i>	<i>Lower Bound</i>	Prawdopodobny
SA 40		<i>Upper Bound</i>	Prawdopodobny

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu produktu Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby w ramach programu lekowego.



Nr	Scenariusz analizy wrażliwości		Wariant liczebności
SA 41	<i>Annual discontinuation rate -Tysabri</i>	<i>Lower Bound</i>	Prawdopodobny
SA 42		<i>Upper Bound</i>	Prawdopodobny
SA 43	<i>Annual discontinuation rate - other treatments</i>	<i>Lower Bound</i>	Prawdopodobny
SA 44		<i>Upper Bound</i>	Prawdopodobny
SA 45	<i>Annual risk of PML</i>	<i>Lower Bound</i>	Prawdopodobny
SA 46		<i>Upper Bound</i>	Prawdopodobny
SA 47	<i>Initial share of Anti-JCV(+)</i>	<i>Lower Bound</i>	Prawdopodobny
SA 48		<i>Upper Bound</i>	Prawdopodobny
SA 49	<i>Annual seroconversion rate to Anti-JCV(+)</i>	<i>Lower Bound</i>	Prawdopodobny
SA 50		<i>Upper Bound</i>	Prawdopodobny
SA 51	<i>Share of prior immunosupresants users</i>	<i>Lower Bound</i>	Prawdopodobny
SA 52		<i>Upper Bound</i>	Prawdopodobny
SA 53	<i>PML, CFR:</i>	<i>Lower Bound</i>	Prawdopodobny
SA 54		<i>Upper Bound</i>	Prawdopodobny
SA 55	<i>EDSS score progression for PML survivors:</i>	<i>Lower Bound</i>	Prawdopodobny
SA 56		<i>Upper Bound</i>	Prawdopodobny
SA 57	<i>Cost per adverse event</i>	<i>Lower Bound</i>	Prawdopodobny
SA 58		<i>Upper Bound</i>	Prawdopodobny
SA 59	<i>Disutility - non serious event</i>	<i>Lower Bound</i>	Prawdopodobny
SA 60		<i>Upper Bound</i>	Prawdopodobny
SA 61	<i>Duration of adverse events (days)</i>	<i>Lower Bound</i>	Prawdopodobny
SA 62		<i>Upper Bound</i>	Prawdopodobny
SA 63	<i>Incidence rate AEs - Tysabri</i>	<i>Lower Bound</i>	Prawdopodobny
SA 64		<i>Upper Bound</i>	Prawdopodobny
SA 65	<i>Incidence rate AEs - other treatments</i>	<i>Lower Bound</i>	Prawdopodobny
SA 66		<i>Upper Bound</i>	Prawdopodobny
SA 67	<i>Proportion serious AEs - Tysabri</i>	<i>Lower Bound</i>	Prawdopodobny
SA 68		<i>Upper Bound</i>	Prawdopodobny
SA 69	<i>Proportion serious AEs - other treatments</i>	<i>Lower Bound</i>	Prawdopodobny
SA 70		<i>Upper Bound</i>	Prawdopodobny
SA 71	<i>Tysabri: AE Cost Include</i>	<i>Lower Bound</i>	Prawdopodobny
SA 72		<i>Upper Bound</i>	Prawdopodobny
SA 73	<i>Other treatments: AE Cost Include</i>	<i>Lower Bound</i>	Prawdopodobny
SA 74		<i>Upper Bound</i>	Prawdopodobny
SA 75	<i>Tysabri: AE Disutility Include</i>	<i>Lower Bound</i>	Prawdopodobny
SA 76		<i>Upper Bound</i>	Prawdopodobny
SA 77	<i>Other treatments: AE Disutility Include</i>	<i>Lower Bound</i>	Prawdopodobny
SA 78		<i>Upper Bound</i>	Prawdopodobny
SA 79	<i>Utility by EDSS: No relapse, RRMS</i>	<i>Lower Bound</i>	Prawdopodobny
SA 80		<i>Upper Bound</i>	Prawdopodobny
SA 81	<i>Utility by EDSS: No relapse, SPMS</i>	<i>Lower Bound</i>	Prawdopodobny
SA 82		<i>Upper Bound</i>	Prawdopodobny
SA 83	<i>Utility by EDSS: Relapse, RRMS</i>	<i>Lower Bound</i>	Prawdopodobny
SA 84		<i>Upper Bound</i>	Prawdopodobny
SA 85	<i>Utility by EDSS: Relapse, SPMS</i>	<i>Lower Bound</i>	Prawdopodobny

Nr	Scenariusz analizy wrażliwości		Wariant liczebności
SA 86		<i>Upper Bound</i>	Prawdopodobny
SA 87	<i>Disutility for caregivers -include</i>	<i>Lower Bound</i>	Prawdopodobny
SA 88		<i>Upper Bound</i>	Prawdopodobny
SA 89	<i>Disutility for caregivers - RRMS</i>	<i>Lower Bound</i>	Prawdopodobny
SA 90		<i>Upper Bound</i>	Prawdopodobny
SA 91	<i>Disutility for caregivers - SPMS</i>	<i>Lower Bound</i>	Prawdopodobny
SA 92		<i>Upper Bound</i>	Prawdopodobny
SA 93	<i>Cost of relapse</i>	<i>Lower Bound</i>	Prawdopodobny
SA 94		<i>Upper Bound</i>	Prawdopodobny
SA 95	<i>Management Cost - RRMS</i>	<i>Lower Bound</i>	Prawdopodobny
SA 96		<i>Upper Bound</i>	Prawdopodobny
SA 97	<i>Management Cost - SPMS</i>	<i>Lower Bound</i>	Prawdopodobny
SA 98		<i>Upper Bound</i>	Prawdopodobny
SA 99	<i>Cost of Administration - Zinbryta</i>	<i>Lower Bound</i>	Prawdopodobny
SA 100		<i>Upper Bound</i>	Prawdopodobny
SA 101	<i>Cost of Administration - other treatments</i>	<i>Lower Bound</i>	Prawdopodobny
SA 102		<i>Upper Bound</i>	Prawdopodobny
SA 103	<i>Mortality calculation (1= MS RR, 2=EDSS RR)</i>	<i>Lower Bound</i>	Prawdopodobny
SA 104		<i>Upper Bound</i>	Prawdopodobny
SA 105	<i>EDSS relative risk - RRMS</i>	<i>Lower Bound</i>	Prawdopodobny
SA 106		<i>Upper Bound</i>	Prawdopodobny
SA 107	<i>EDSS relative risk - SPMS</i>	<i>Lower Bound</i>	Prawdopodobny
SA 108		<i>Upper Bound</i>	Prawdopodobny
SA 109	<i>Extreme efficacy scenarios</i>	<i>optimistic</i>	Prawdopodobny
SA 110		<i>pessimistic</i>	Prawdopodobny
SA 111	<i>Cost of relapse scenario</i>	<i>DRG A36, methylprednisolone 1g/d for 5 days, ranitidine</i>	Prawdopodobny
SA 112		<i>58% DRG A36; 42% W11</i>	Prawdopodobny
SA 113	<i>Management Cost scenarios</i>	<i>Orlewska 2005</i>	Prawdopodobny
SA 114		<i>Szmurlo 2014</i>	Prawdopodobny
SA 115	<i>Discontinuation risk scenarios</i>	<i>No risk</i>	Prawdopodobny
SA 116		<i>The same risks (Polish HTA)</i>	Prawdopodobny
SA 117	<i>Patients characteristics</i>	<i>DECIDE Trial - ITT</i>	Prawdopodobny
SA 118		<i>AFFIRM Trial - ITT</i>	Prawdopodobny
SA 119		<i>DECIDE Trial - SOT patients</i>	Prawdopodobny
SA 120		<i>SELECT Trial - ITT</i>	Prawdopodobny
SA 121		<i>SENTINEL Trial - SOT patients</i>	Prawdopodobny
SA 122		<i>SELECT Trial - SOT patients</i>	Prawdopodobny
SA 123		<i>UK MS Survey</i>	Prawdopodobny
SA 124		<i>ADVANCE Trial</i>	Prawdopodobny
SA 125		<i>DEFINE and CONFIRM trials</i>	Prawdopodobny
SA 126	<i>ARR for RRMS</i>	<i>UK MS Survey &amp; Patzold, 1982. Option 2</i>	Prawdopodobny
SA 127		<i>DECIDE Trial (avonex as reference)</i>	Prawdopodobny

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu produktu Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby w ramach programu lekowego.



Nr	Scenariusz analizy wrażliwości		Wariant liczebności
SA 128		<i>DEFINE and CONFIRM trials extrapolated w/ UK MS Survey &amp; Patzold, 1982</i>	Prawdopodobny
SA 129		<i>ADVANCE Trial Extrapolated w/ UK MS Survey &amp; Patzold, 1982</i>	Prawdopodobny
SA 130		<i>ADVANCE Trial (0-5) + UK MS Survey &amp; Patzold, 1982</i>	Prawdopodobny
SA 131		<i>DEFINE and CONFIRM trials (0-5) + UK MS Survey &amp; Patzold, 1982</i>	Prawdopodobny
SA 132	<i>ARR for SPMS</i>	<i>UK MS Survey &amp; Patzold, 1982. Option 2</i>	Prawdopodobny
SA 133	<i>Transition probability matrix</i>	<i>DECIDE Trial (Avonex as reference treatment)</i>	Prawdopodobny
SA 134		<i>AFFIRM Trial + London Ontario</i>	Prawdopodobny
SA 135		<i>DEFINE and CONFIRM trials + London Ontario</i>	Prawdopodobny
SA 136		<i>ADVANCE Trial + London Ontario</i>	Prawdopodobny
SA 137		<i>London Ontario</i>	Prawdopodobny
SA 138		<i>British Columbia (Age at onset &lt; 28 years)</i>	Prawdopodobny
SA 139		<i>British Columbia (Age at onset ≥ 28 years)</i>	Prawdopodobny
SA 140	<i>Disability progression HR</i>	<i>MTC, Giovannoni 2020 [229]: CDP3M</i>	Prawdopodobny

### 3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

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

Obecnie produkt leczniczy Tysabri® nie jest finansowany ze środków publicznych w analizowanej populacji chorych i tym samym składowa kosztów opieki pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku uwzględniająca podawania natalizumabu nie występuje.

Nie są dostępne informacje na temat aktualnych wydatków wśród chorych, którzy będą mogli stosować wnioskowaną technologię w przypadku proponowanych zmian realizacji programu lekowego dla natalizumabu.

Summary koszt refundacji leków stosowanych w programach lekowych w Polsce w latach 2013 – 2019 [248] został przedstawiony w tabeli poniżej.

**Tabela 19. Koszt substancji czynnych refundowanych w programach lekowych dla pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Polsce. Wartości w mln PLN [248].**

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
<b>Koszt refundacji leków - B.29. i B.46.</b>	168,74	213,6	257,87	287,91	321,71	357,5	390,95
<b>Koszt refundacji leków - B.29. (aktualny kształt)</b>	160,27	181,27	208,87	224,81	250,2	278,78	303,24
<b>Glatirameri acetat - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg</b>	23,58	31,73	40,9	42,84	42,92	42,38	29,88
<b>Interferonum beta 1a a 22 mcg - p - pozajelitowo (parenteral) - 0.001 mg</b>	0,5	0,54	0,79	0	0	0	0
<b>Interferonum beta 1a a 30 mcg - p - pozajelitowo (parenteral) - 0.001 mg</b>	30,38	39,89	54,29	56,7	44,03	37,68	32,91
<b>Interferonum beta 1a a 44 mcg - p - pozajelitowo (parenteral) - 0.001 mg</b>	22,43	25,99	28,31	32,18	31,05	31,29	30,15
<b>Interferonum beta-1b - p - pozajelitowo (parenteral) - 0.001 mg</b>	83,38	83,12	84,58	87,3	77,67	67,73	62,02
<b>Fingolimodum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg</b>	6,97	21,37	33,3	43,97	48,86	51,91	55,33
<b>Natalizumabum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg</b>	1,5	10,96	15,7	19,13	22,21	23,79	27,65
<b>Dimethylis fumaras - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg</b>	0	0	0	5,22	49,14	84,37	120,82
<b>Peginterferonum beta-1a - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mcg</b>	0	0	0	0,57	5,03	7,59	8,32
<b>Teriflunomidum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg</b>	0	0	0	0	0,36	7,74	19,14
<b>Alemtuzumab - pi - pozajelitowo dożylnie (parentera-intravesicular) - 1 mg</b>	0	0	0	0	0,44	3,02	3,54
<b>Ocrelizumabum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg</b>	0	0	0	0	0	0	0,63
<b>Cladribinum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg</b>	0	0	0	0	0	0	0,56

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu produktu Tysabri® (natalizumab podawany podskórnym) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby w ramach programu lekowego.

---



Ustalono, że koszt refundacji leków stosowanych aktualnie w programie lekowym B.29. wyniósł w 2019 r. 303,24 mln PLN [248].

Kwota refundacji za wszystkie leki stosowane w B.29. w 2020 roku wyniosła 283,31 mln PLN [219].

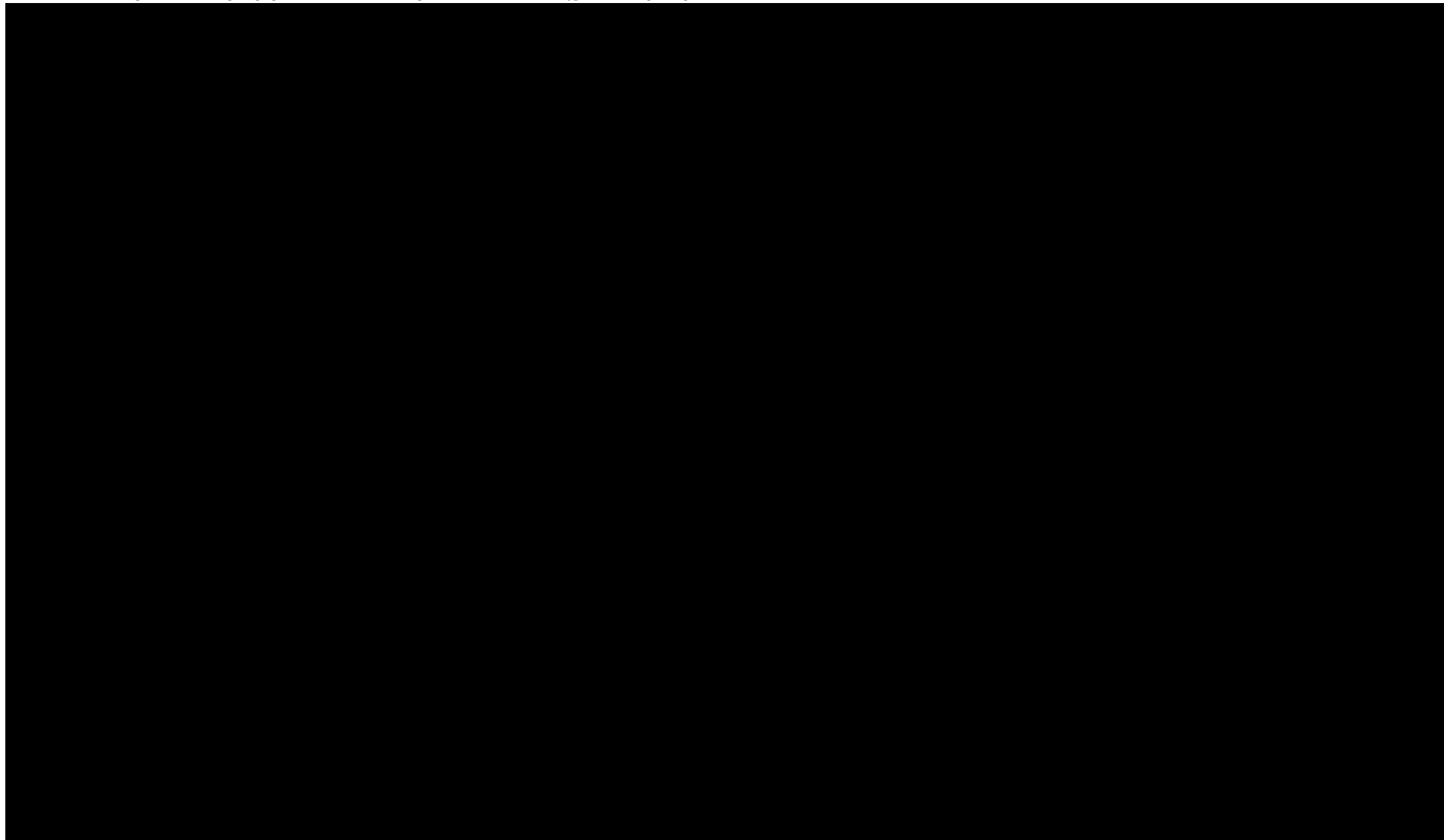
Nie są dostępne żadne inne informacje na temat innych wydatków wśród chorych, którzy będą mogli stosować wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji. Prognozy wszystkich wydatków na lata horyzontu czasowego analizy przedstawiono w kolejnym rozdziale (scenariusz istniejący).

### **3.2. WARIANT NAJBARDZIEJ PRAWDOPODOBNY, MINIMALNY I MAKSYMALNY**

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono poniżej.



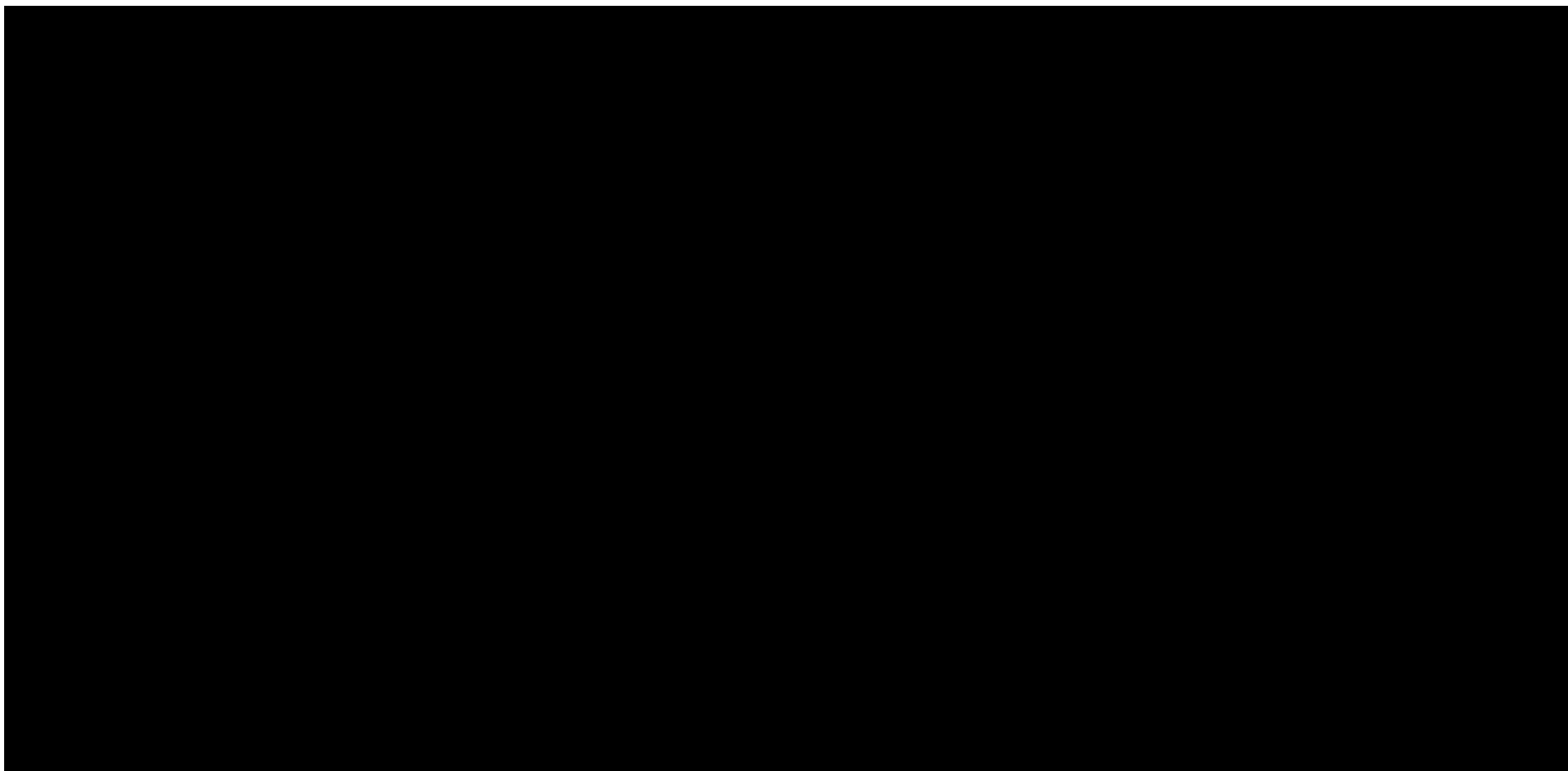
**Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wyniki w PLN zaokrąglone do pełnych złotych.**



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

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu produktu Tysabri® (natalizumab podawany podskórnym) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby w ramach programu lekowego.

---



---

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wykazały, że podjęcie decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Tysabri® w analizowanym [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

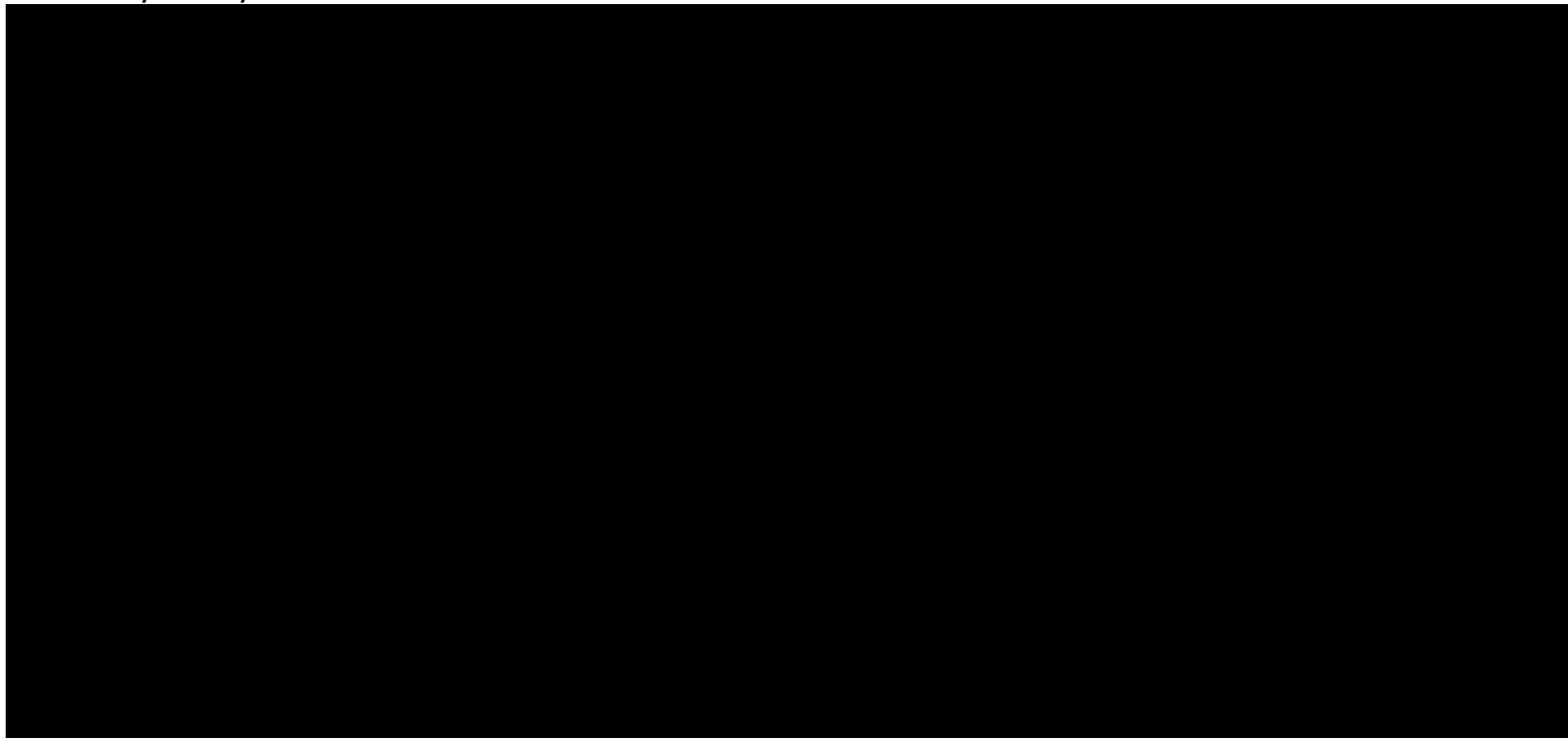
[REDACTED]

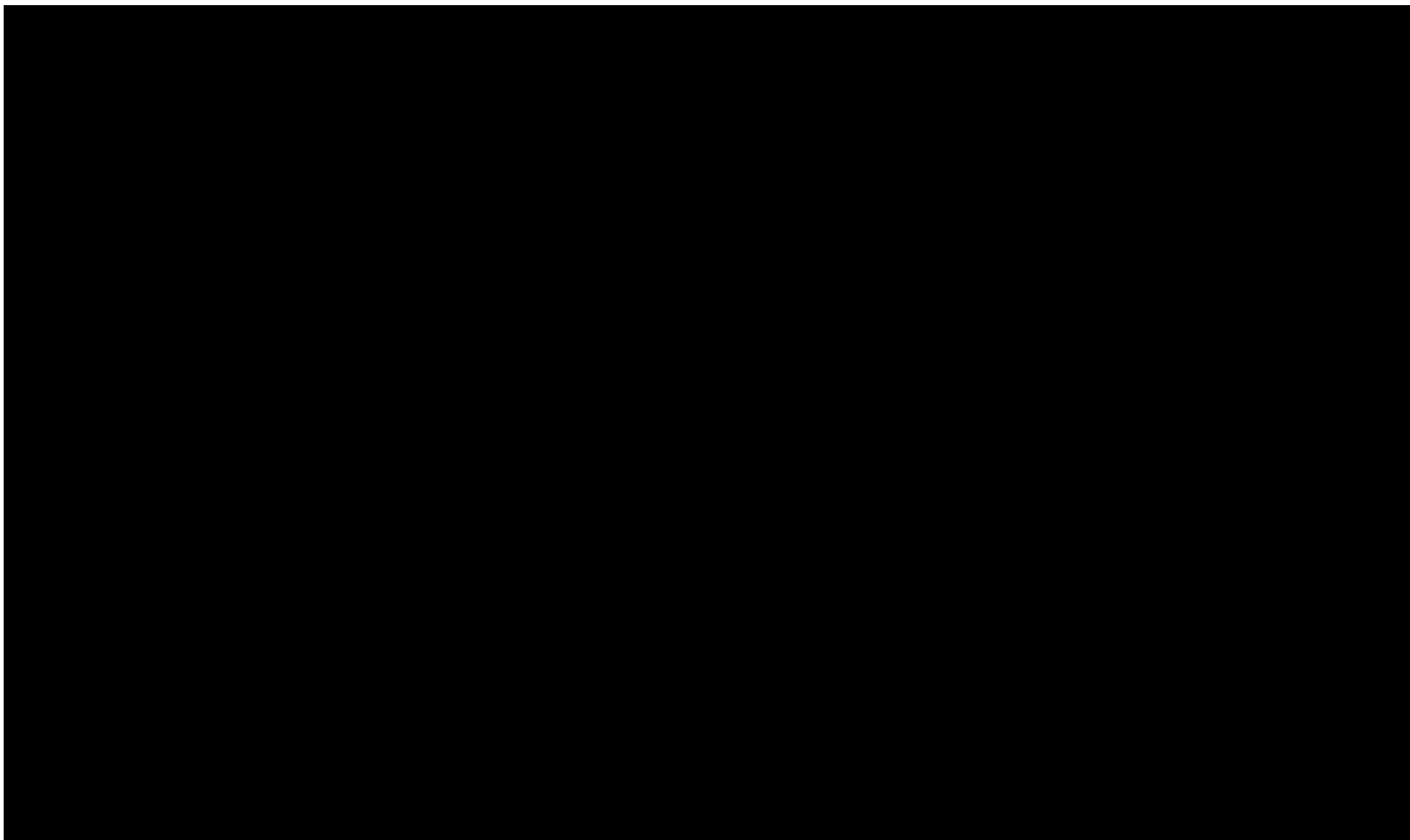
[REDACTED]

### **3.3. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI**

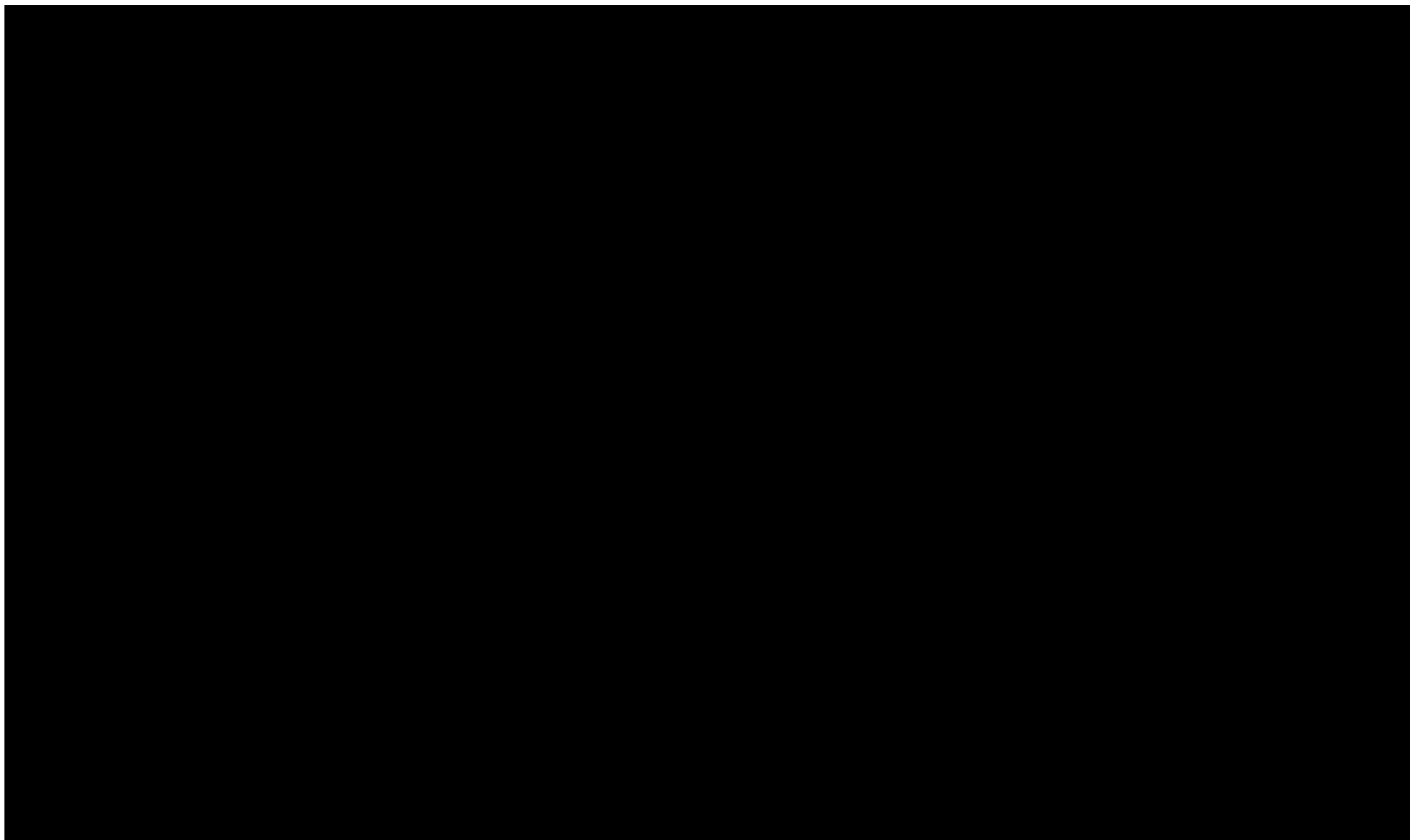
Wyniki analizy wrażliwości dla analizy wpływu na budżet przedstawiono w tabeli poniżej.

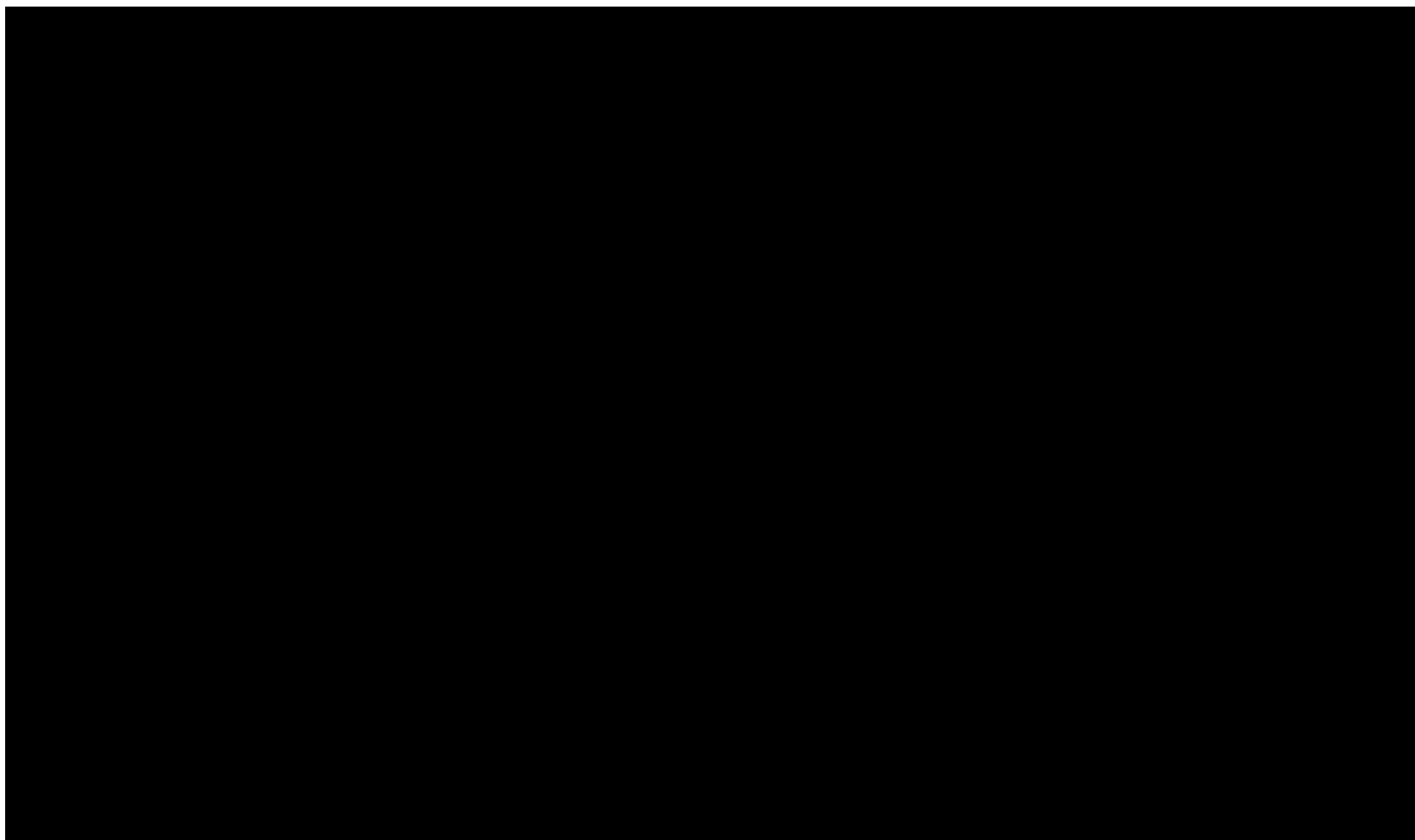
**Tabela 21. Wyniki analizy wrażliwości.**

The content of Table 21 is completely redacted with a solid black rectangle.



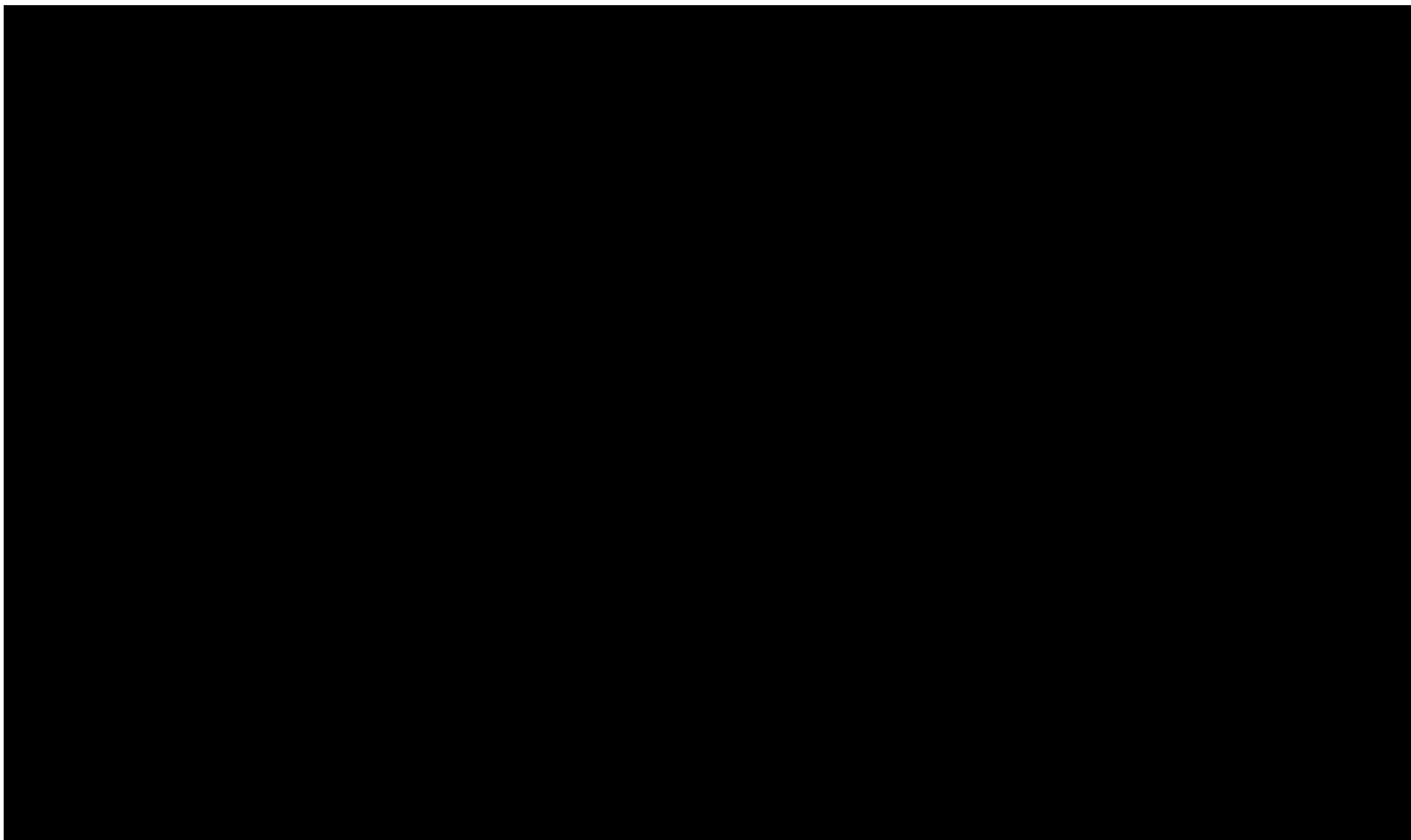
Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu produktu Tysabri® (natalizumab podawany podskórnym) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby w ramach programu lekowego.



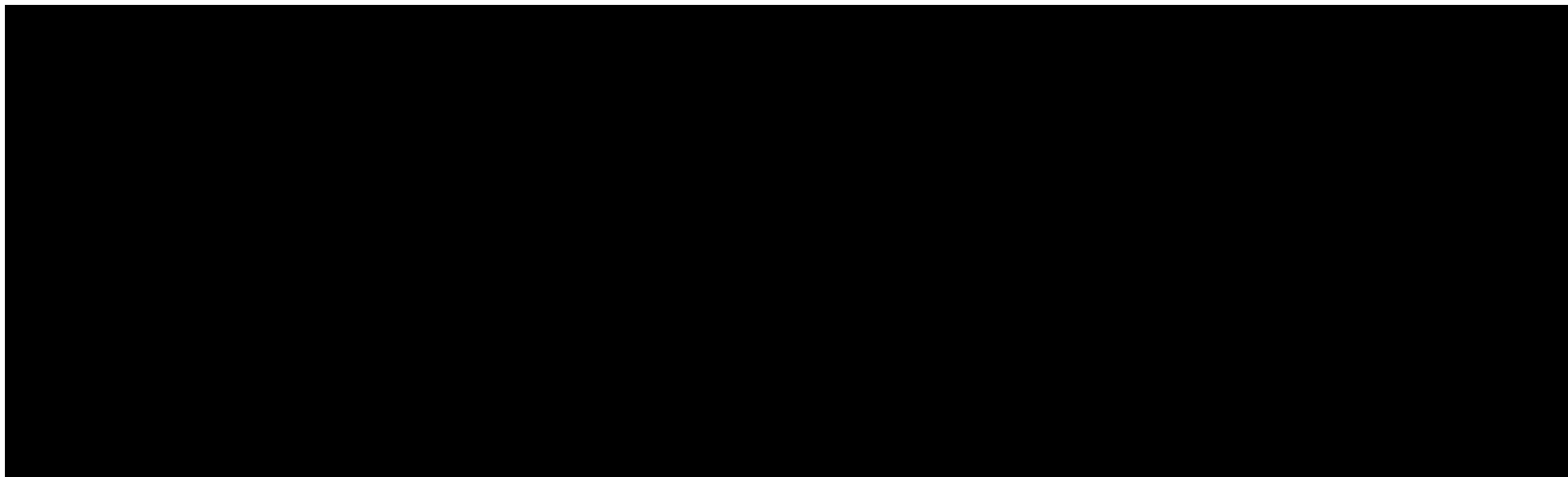


Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu produktu Tysabri® (natalizumab podawany podskórnym) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby w ramach programu lekowego.

---







Nie zaobserwowano istotnego wpływu na zakres wyników inkrementalnych analizy podstawowej realizacji większości scenariuszy analizy wrażliwości.

W ramach analizy wrażliwości wykazano wysoką stabilność wyników analizy podstawowej z maksymalnym wzrostem wydatków z budżetu płatnika publicznego określonym w ramach maksymalnych wariantów

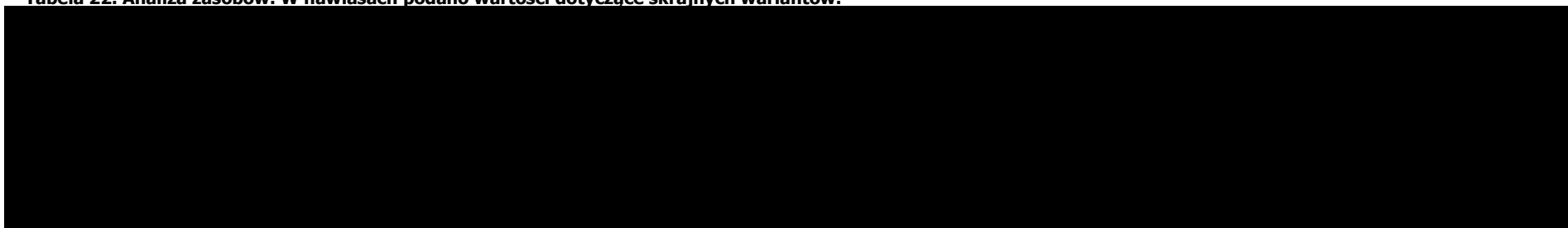
[Redacted text block]

[Redacted text block]

Nie zidentyfikowano przesłanek do zmiany wniosków w odniesieniu do analizy podstawowej.

#### **4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW**

**Tabela 22. Analiza zasobów. W nawiasach podano wartości dotyczące skrajnych wariantów.**

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

## 5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE

W ramach niniejszej analizy nie przeprowadzono oceny skutków zdrowotnych w ujęciu populacyjnym (por. rozdział 2.6.).

## 6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH

Wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet świadczą, że uwzględnienie sugerowanego sposobu finansowania ocenianej technologii ze środków publicznych z wysokim prawdopodobieństwem będzie wiązać się z dodatkowymi nakładami finansowymi płatnika publicznego.

Stosowanie produktu leczniczego Tysabri® w analizowanym wskazaniu nie nakłada szczególnych wymogów na pacjenta czy świadczeniodawcę. Leczenie natalizumabem pacjentów z analizowanej populacji nie wymaga dodatkowego wyposażenia placówek medycznych (sprzęt, personel i inne) czy stosowania dodatkowych środków ostrożności. Wszystkie ewentualne wymagania związane z analizowaną technologią medyczną są już spełnione przez placówki medyczne obejmujące opieką medyczną pacjentów z analizowanej populacji.

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

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

Oceniana technologia obejmuje stosowanie produktu Tysabri® (natalizumab IV), aktualnie refundowanego w innych wskazaniach, o które ubiega się Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii (SC, por. AWA nr OT.4231.41.2021) –

██  
██  
██  
██

[REDACTED]

Pozytywna decyzja odnośnie finansowania produktu leczniczego Tysabri® z dużym prawdopodobieństwem wpłynie na wydatki publiczne w sektorach innych niż ochrona zdrowia. Niemniej jednak dodatkowe oszczędności wynikające ze zmniejszonej utraty produktywności będą manifestować się w dłuższym horyzoncie czasowym niż uwzględniono w niniejszym opracowaniu (zmniejszone koszty utraconej produktywności [249]).

Dodatkowo stosowanie natalizumabu, poprzez poprawę stanu zdrowia pacjenta z analizowanej populacji, może zwiększyć aktywność zawodową opiekunów chorych lub samych chorych. Jednakże brakuje bezpośrednich dowodów potwierdzających ww. aspekt i na tej podstawie nie przedstawiono stosowanych obliczeń w tym zakresie.

## 7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE

W chwili obecnej pacjent z analizowanej populacji poddawany jest terapii z wykorzystaniem interferonu beta-1a, interferonu beta-1b lub octanu glatirameru w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” [37].

Finansowanie substancji czynnych w programie lekowym oznacza precyzyjne i jednorodne dla całego kraju kryteria i zasady kwalifikacji pacjentów do leczenia oraz jasne zdefiniowanie kryteriów monitorowania i odpowiedzi pacjenta na leczenie. Pozwala to płatnikowi publicznemu lepiej kontrolować wydatki na leczenie. W przypadku jasno zdefiniowanej populacji chorych taka właściwość zasad funkcjonowania programów lekowych wydaje się mieć duże znaczenie, biorąc pod uwagę ograniczony budżet płatnika publicznego.

Wykazano, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii, jako kolejnej opcji terapeutycznej, będzie wiązało się ze stosunkowo niewielkim [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyższy efekt kliniczny stosowania wnioskowanej technologii może przełożyć się na istotny wzrost poziomu satysfakcji pacjentów z analizowanej populacji z otrzymanej opieki medycznej.

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

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

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

W przypadku uwzględnienia rozważanego sposobu finansowania dostęp do ocenianej technologii medycznej będzie równy wśród osób, u których jest ona zalecana.

Pozytywna decyzja refundacyjna nie będzie powodować istotnych problemów społecznych.

Pozytywna decyzja o finansowaniu ocenianej technologii lekowej:

- zwiększy poziom satysfakcji pacjentów z analizowanej populacji z otrzymanej opieki medycznej ze względu na rozszerzenie dostępu do skutecznej i wygodnej dla pacjenta opcji terapeutycznej;
- nie grozi nieakceptowaniem postępowania pacjentów z analizowanej populacji;
- nie będzie powodować lub wpływać na stygmatyzację;
- nie będzie wywoływać lęku lub dylematów moralnych wśród pacjentów z analizowanej populacji, ich opiekunów oraz lekarzy prowadzących ich terapię;
- nie będzie stwarzać problemów społecznych dotyczących płci lub rodziny.

## **8. OGRANICZENIA I WALIDACJA ANALIZY**

W ramach niniejszej analizy część parametrów określono na podstawie wyników modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej [249]. Tym samym niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania [249] dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet.

Ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i poczynione założenia w odniesieniu do ekstrapolacji wielkości analizowanej populacji pacjentów na horyzont analizy wpływu na budżet (por. informacje w rozdziale 2.5.2.1.).

W ramach analizy wykorzystano dostępne informacje na temat liczebności populacji pacjentów wskazanych we wniosku. Wykorzystano metodę obliczeń populacyjnych opierającą się na stałych

w czasie i takich samych dla wszystkich leków średnich wartościach ryzyka wystąpienia dyskontynuacji leczenia, określonych na podstawie danych dotyczących pacjentów z Polski leczonych do 2017 roku. Od tego momentu wzrosło wykorzystanie bardziej skutecznych technologii (np. fumaran dimetylu), które prawdopodobnie przełożyły się na niższy wskaźnik występowania niepowodzenia leczenia w programie B.29. (konserwatywnie przyjęto w opracowaniu średnie wskaźniki raportowane w badaniu [216]).

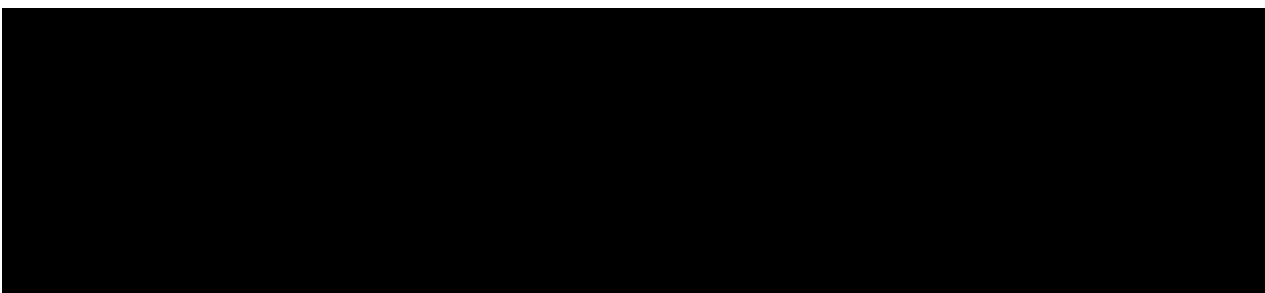
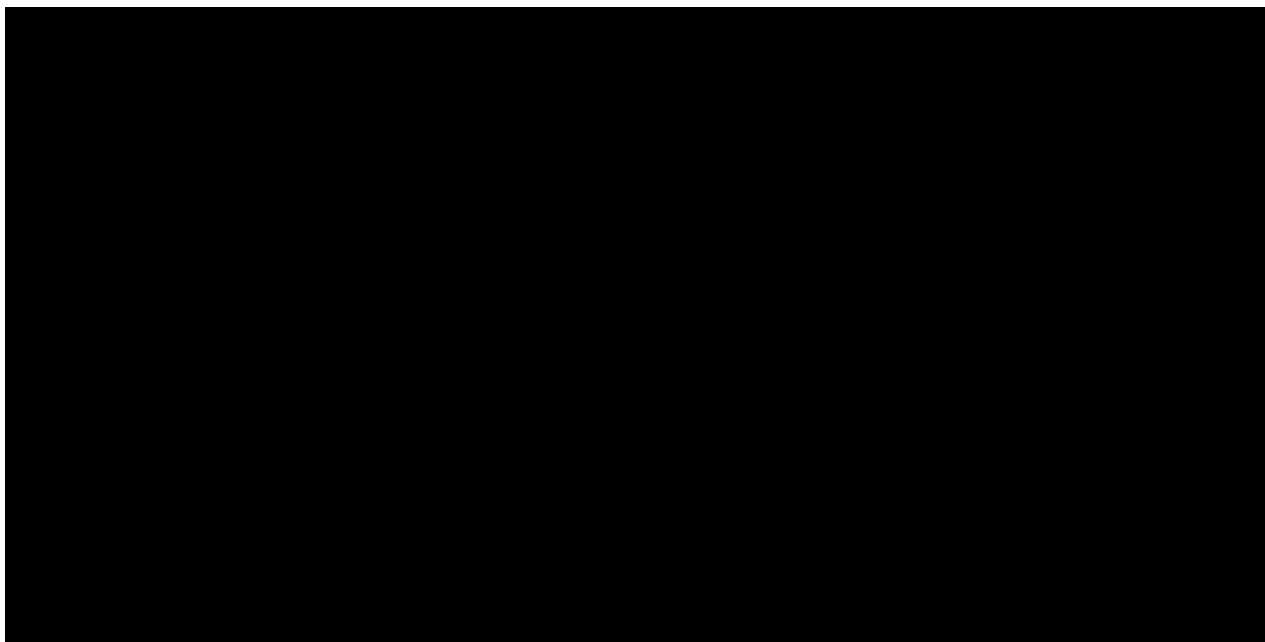
Co więcej, w opracowaniu pominięto przerwy w przyjmowaniu porównywanych leków wynikających np. ze zdarzeń niepożądanych lub leczenia rzutu choroby. Sprawilo to, że raportowane w analizie wyniki nieznacznie zawyżają dodatkowe nakłady finansowe poprzez zwiększenie zużycia wszystkich porównywanych leków.

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

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

[Redacted text]

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu produktu Tysabri® (natalizumab podawany podskórnie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu oraz w szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby w ramach programu lekowego.





## 9. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego realizacji programu lekowego umożliwiającego zastosowanie natalizumabu wśród pacjentów z populacji nowych pacjentów z SOT i RES, w warunkach polskich.

W ramach analizy wykorzystano opublikowane źródła informacji, a w przypadku ich braku użyto informacje dostarczone wraz z modelem oryginalnym wykorzystanym w analizie ekonomicznej [249] (niektóre dane wejściowe modelu określono na podstawie indywidualnych danych pacjentów włączonych do badań klinicznych sponsorowanych przez firmę Biogen).

Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5. Analizy ekonomicznej [249] oraz w rozdziale 2. niniejszej analizy wpływu na budżet.

W chwili obecnej natalizumab w analizowanej grupie chorych nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce. Realizacja proponowanego sposobu finansowania zapewni ścisłą kontrolę płatnika publicznego w zakresie wskazań, w jakich lek będzie stosowany (i finansowany ze środków publicznych).

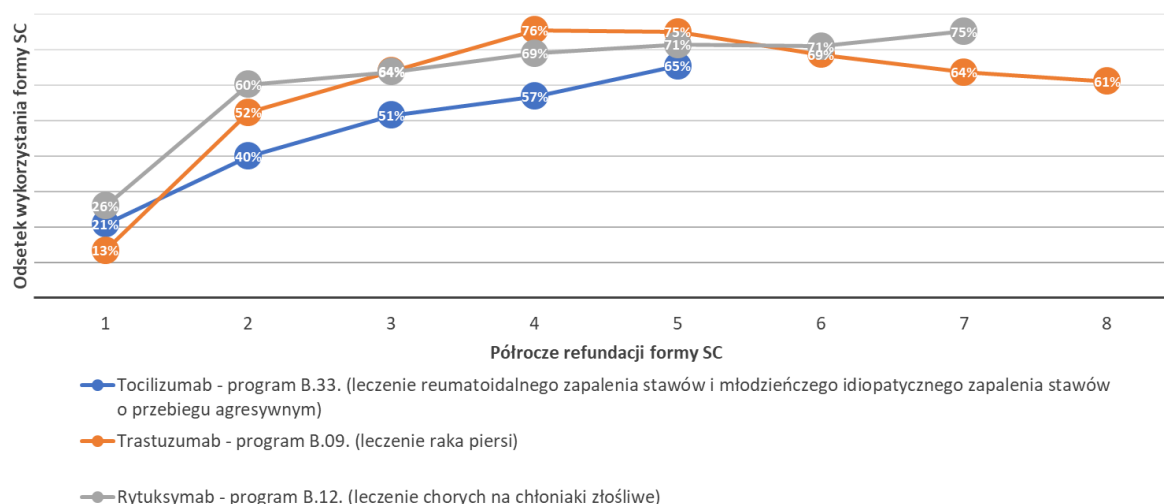
Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Tysabri® spowoduje [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

Objęcie refundacją produktu leczniczego Tysabri® pozwoli na zwiększenie spektrum dostępnych opcji terapeutycznych wśród chorych na stwardnienie rozsiane i udostępnienie bardziej skutecznej opcji terapeutycznej pacjentom z niekorzystnym przebiegiem stwardnienia rozsianego, [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

W chwili obecnej refundowana jest postać dożylna natalizumabu w leczeniu pacjentów z populacji SOT i RES wg aktualnych definicji [37]. Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Tysabri® podawanego podskórnie jest obecnie procesowany przez AOTMiT i Ministerstwo Zdrowia. W ramach tego wniosku ustalono, że refundacja natalizumabu SC będzie wiązała się z zastąpieniem aktualnie refundowanej postaci natalizumabu (IV). Na podstawie analizy danych dla trastuzumabu w programie

B.09. (leczenie raka piersi), tocilizumabu w programie B.33. (leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym) oraz rytuksymabu w programie B.12. (leczenie chorych na chłoniaki złośliwe; forma SC do niedawna refundowana) wykazano, że refundacja nowej postaci farmaceutycznej w tym samym wskazaniu

Co więcej, na podstawie historycznych danych dla ww. leków wykazano, że w przypadku dostępności obydwu postaci farmaceutycznych (SC i IV) stosowanie postaci SC jest wysoce pożądane przez lekarzy i pacjentów – docelowo od  $\frac{2}{3}$  do  $\frac{3}{4}$  pacjentów stosuje postać SC danej substancji czynnej (rysunek poniżej).



**Rysunek 11. Zależny od okresu refundacji udział formy SC w rynku sprzedaży leków IV i SC (źródło: materiały do zlecenia, do którego wydano AWA nr OT.4231.41.2021).**

## 10. WNIOSKI KOŃCOWE

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wykazały, że podjęcie decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Tysabri® w analizowanym wskazaniu, przy uwzględnieniu sugerowanego sposobu finansowania

---

Wyniki analizy wrażliwości potwierdziły stabilność wniosków z analizy podstawowej.

Wykazano, że za finansowaniem ze środków publicznych produktu Tysabri® stosowanego po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia stwardnienia rozsianego przemawiają aspekty zdrowotne, etyczne oraz społeczne.

W chwili obecnej w Polsce refundowana jest wyłącznie dożylna postać natalizumabu. Podawanie podskórne w miejsce podawania dożylnego jest wygodniejsze dla pacjenta oraz pozwala zminimalizować czas pracy personelu medycznego (preparat gotowy do podania, krótszy czas podawania, brak konieczności przygotowywania aparatury do infuzji).

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

## 11. 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 spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczo 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. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm. - Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 23 sierpnia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2016 poz. 1536.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm. (tekst ujednolicony).
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (ostatnia aktualizacja: wrzesień 2017).
- [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] Gold R, Giovannoni G, Selmaj K, Havrdova E, Montalban X, Radue EW, Stefoski D, Robinson R, Riester K, Rana J, Elkins J, O'Neill G; SELECT study investigators. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013 Jun 22;381(9884):2167-75.
- [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 z 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] Blahova Dusankova J, Kalincik T, Dolezal T, Kobelt G, Havrdova E. Cost of multiple sclerosis in the Czech Republic: the COMS study. *Mult Scler*. 2012 May;18(5):662-8. doi: 10.1177/1352458511424422.
- [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.nhr.ac.uk/\\_data/assets/pdf\\_file/0003/82569/ERGReport-08-247-01.pdf](http://www.nets.nhr.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 D.K.B, Beall S, Devonshire V, Hashimoto 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, Czlonskowska 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, Kembal 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, Maclaine 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, Schicklmaier P, Niemczyk G, Wernsdörfer C, Hartung HP; "Mensch im Mittelpunkt" Study Group. Quality of life in 1000 patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2009 Jun;16(6):713-20.
- [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, Çalışkan 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, Eienbröcker 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;352458516677589. 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, Dachsel 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.ncpe.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] Małecka I, Przybek-Skrzypecka J, Kurowska K, Mirowska-Guzel D, Członkowska A. Clinical and laboratory parameters by age for patients diagnosed with multiple sclerosis between 2000 and 2015. *Neurol Neurochir Pol*. 2021 Aug 6. doi: 10.5603/PJNNS.a2021.0055. Epub ahead of print. PMID: 34355789.
- [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/>
- [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 ekonomiczna dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, październik 2021 roku.

## 12. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

Tabela 1. Uwzględnione informacje na temat wnioskowanej technologii.....	14
Tabela 2. Roczne prawdopodobieństwo kontynuacji leczenia.....	17
Tabela 3. Proponowane zmiany definicji populacji RES i SOT. ....	22
Tabela 4. Kryteria kwalifikacji do leczenia w obrębie programu B.29. [37].....	22
Tabela 5. Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy.....	24
Tabela 6. Stopień wykorzystania komparatorów.....	25
Tabela 7. Chorobowość stwardnienia rozsianego w Polsce według danych administracyjnych NFZ [247], [248].	30
Tabela 8. Przyczyny dyskontynuacji leczenia [216].....	33
Tabela 9. Wyniki kalkulacji liczby pacjentów w latach 2017 – 2020. Dane pozwalające określić liczbę pacjentów pierwszorazowych. Tylko pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią choroby. Wariant prawdopodobny.....	34
Tabela 10. Podstawowe parametry oceny liczebności populacji pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie w obrębie programów B.29. i B.46. ....	36
Tabela 11. Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie oraz odsetek wykorzystania leków, które jako ostatnie zostały objęte refundacją.....	39
Tabela 12. Podsumowanie liczebności populacji uwzględnionej w ramach analizy podstawowej; wartości zaokrąglone do liczb całkowitych. W nawiasie podano liczebności określone w ramach skrajnych wariantów analizy podstawowej.....	40
Tabela 13. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Tysabri®.....	42
Tabela 14. Koszt jednostkowy opakowań komparatorów.....	43
Tabela 15. Roczny koszt dodatkowej opieki nad pacjentem z analizowanej populacji. Perspektywy płatnika publicznego; wartości w PLN zaokrąglone do pełnych groszy. ....	44
Tabela 16. Podstawowe parametry modelu. ....	44
Tabela 17. Charakterystyka wariantów oceny wielkości populacji docelowej. ....	50
Tabela 18. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.....	51
Tabela 19. Koszt substancji czynnych refundowanych w programach lekowych dla pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Polsce. Wartości w mln PLN [248]. ....	55
Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wyniki w PLN zaokrąglone do pełnych złotych.....	57
Tabela 21. Wyniki analizy wrażliwości. ....	60
Tabela 22. Analiza zasobów. W nawiasach podano wartości dotyczące skrajnych wariantów.....	67
Tabela 23. Opcjonalne źródła informacji na temat liczebności populacji docelowej.....	72
Tabela 24. Ocena zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTMiT.....	88
Rysunek 1. Odsetek wykorzystania nowych leków w programach B.29. i B.46. wśród pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie w obrębie tych programów, w kolejnych latach ich refundacji. Dane z lat 2016 – 2020. ....	19
Rysunek 2. Udział wykorzystania poszczególnych leków w programie B.29. Dane z uchwał Rady NFZ [186], [185], [212], [213], [214] lub portalu „Statystyka NFZ” [215].....	20

---

Rysunek 3. Miesięczna liczba pacjentów leczonych natalizumabem oraz względny wzrost tej liczby w trakcie 2 lat realizacji proponowanej zmiany definicji RES i SOT – wariant prawdopodobny modelowania; tylko pacjenci z populacji RES, nowi oraz SOT, nowi. ....	21
Rysunek 4. Ekstrapolacja udziału pacjentów stosujących poszczególne leki w programie B.29. (dane wśród wszystkich pacjentów leczonych w programie: rozpoczynających i kontynuujących dane leczenie w danym roku). ....	25
Rysunek 5. Liczba chorych na stwardnienie rozsiane w Polsce na podstawie analizy chorób wykazywanych przy realizacji świadczeń medycznych rozliczanych z NFZ.....	30
Rysunek 6. Liczebność całkowita populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych w ramach programów lekowych w Polsce. ....	31
Rysunek 7. Liczba pacjentów ze stwardnieniem rozsianym stosujących poszczególne leki w programach lekowych w Polsce [186], [185], [212], [213], [214], [215]. ....	32
Rysunek 8. Przybliżona liczebność populacji pacjentów zmieniających terapię w ramach programów lekowych dotyczących leczenia stwardnienia rozsianego w Polsce. Dane z lat 2021 – 2023 określono w ramach modelowania zakładającego stałą liczbę pacjentów pierwszorazowych (na poziomie średniej z lat 2018 – 2020). Wariant prawdopodobny. DMT – lek modyfikujący przebieg choroby.....	35
Rysunek 9. Liczebność populacji pacjentów leczonych w programach lekowych w Polsce (dane z uchwał Rady NFZ [186], [186], [212], [213], [214], portalu Statystyki NFZ [215] i wyniki modelowania farmakoepidemiologicznego). ....	35
Rysunek 10. Określona w ramach niniejszej analizy liczebność populacji docelowej.....	72

### 13. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

**Tabela 24. Ocena zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTMiT.**

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
<b>Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań</b>				
§ 2.	Czy informacje zawarte w analizie wpływu na budżet są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2.4. – 2.8.	Październik 2021; część informacji przedstawiono w Analizie ekonomicznej
	Czy informacje w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2.1. i 2.7.	Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia (na 1 wrz 2021 roku)
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.6. i 2.8.	Aktualny przegląd systematyczny
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	-	Szczegóły w Analizie ekonomicznej
§ 6. ust 1.	Czy analiza wpływu na budżet zawiera:			
pkt 1 lit a	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana lub komentarz stwierdzający zgodność wskazanej populacji z populacją z pkt 1 lit b?</li> </ul>	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w tabelach 5. i 6..	-
pkt 1 lit b	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku?</li> </ul>	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w tabelach 5. i 6..	-
pkt 1 lit c	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie rocznej liczebności populacji w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana?</li> </ul>	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w tabelach 5. i 6..	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy?</li> </ul>	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w tabelach 5. i 6.	-
§ 6. ust 1. pkt 1 i 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>tabelkę ze wskazaniem rocznej liczebności populacji o której mowa w § 6. ust 1. pkt 1 i 2 rozporządzenia (informacje dla każdego roku horyzontu czasowego w tym zakresie)</li> </ul>	TAK	Rozdział 2.5.2.2.	-
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów <u>w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.1.	-



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

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
pkt 8	<ul style="list-style-type: none"> <li>zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5;</li> </ul>	TAK	Rozdziały 2. i 3., podsumowanie w rozdz.2.9	Szczegóły dotyczące danych wejściowych w Analizie ekonomicznej
pkt 9	<ul style="list-style-type: none"> <li>wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5?</li> </ul>	TAK	Rozdział 2., podsumowanie w rozdziale 2.9.	Część informacji przedstawiona w Analizie ekonomicznej (nie duplikowano przedstawionych informacji)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu?</li> </ul>	TAK	Rozdział 2.1.	-
pkt 10	<ul style="list-style-type: none"> <li>dokument elektroniczny, umożliwiający <u>powtórzenie</u> wszystkich kalkulacji, w wyniku, których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt 4 i 5. oraz komentarz w raporcie stwierdzający obecność takiego dokumentu?</li> </ul>	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 2.5.	-
§ 6. ust 2.	Czy przeprowadzone oszacowania przeprowadzono w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 3. pkt 4.	Czy przeprowadzone oszacowania obejmują przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku od zajścia zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 3. pkt 4.	Czy przeprowadzone oszacowania obejmują przewidywany przedział czasu nie krótszy niż 2 lata?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 6. ust 3.	Czy szacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonano na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
	Czy jeżeli nie było możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet zawiera <u>dotatkowy wariant</u> , w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane?	TAK	Rozdział 2.5.	-
§ 6. ust 1.	Czy opisano metody analizy w zakresie: rodzaju parametrów epidemiologicznych określających wielkość populacji (zapadalność vs. rozpowszechnienie), okresu generowania wyników zdrowotnych i kosztów (np. przesunięcie w czasie wynikające z takiego samego prawdopodobieństwa włączenia do obserwacji pacjentów), estymacji wyników BIA z uwzględnieniem wyników analizy ekonomicznej (wyniki w ujęciu populacyjnym na podstawie wyników modelowania kohortowego), jeżeli dotyczy?	TAK	Rozdziały 2.5., 2.6. i 2.8.	-
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-2 (wielkość populacji), przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?</li> </ul>	TAK	Rozdział 2.5.	

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?</li> </ul>	TAK	Rozdział 2.5.	-
<b>§ 6. ust 4.</b>	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 3 (aktualne wydatki), przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.1.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.1.	-
<b>§ 6. ust 4.</b>	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5 (całkowite wydatki dla porównywanych prognoz) przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	-
<b>§ 6. ust 4.</b>	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 6 i 7 (różnice w całkowitych wydatkach, różnice w wydatkach na refundację wnioskowanej technologii – wariant średni, minimalny, maksymalny) przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	-
<b>§ 6. ust 5.</b>	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy?	TAK	Rozdział 2.1.	-
<b>§ 6. ust 6.</b>	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	TAK	Rozdział 2.1.	-
<b>§ 3. pkt 7 i 9</b>	Czy obliczenia przedstawione w analizie wpływu na budżet uwzględniają procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.4.	-
<b>§ 3. pkt 7 i 9</b>	Czy obliczenia przedstawione w analizie wpływu na budżet uwzględniają refundowane na terenie Polski procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.4.	-
<b>§ 8.</b>	Czy analiza zawiera:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznacznie identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?</li> </ul>	TAK	Rozdział 11.	-

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

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
5.1.1. W.AOTM	Czy zdefiniowano charakter populacji (otwarta/zamknięta) i czy przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia poszczególnych pacjentów z analizy wpływu na budżet (generowania raportowanych kosztów i efektów)?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
5.1.1. W.AOTM	Czy w przypadku współpłacenia przedstawiono koszty ponoszone przez pacjenta, ich wartości średnie, a w uzasadnionych przypadkach także zakres?	TAK	Rozdział 2.2.	-
5.1.1. W.AOTM	Czy analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy świadczeniobiorcy lub przedstawiono komentarz argumentujący brak tej perspektywy?	TAK	Rozdział 2.2.	-
5.1.2. W.AOTM	Czy uwzględniono horyzont czasowy wystarczający do ustalenia równowagi na rynku lub obejmujący co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych?	TAK	Rozdział 2.3.	-
5.1.3. W.AOTM	Czy zdefiniowano punkt początkowy analizy wpływu na budżet i czy przedstawiono wyniki oceny wpływu wnioskowanej technologii na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej (podział horyzontu czasowego na okresy związane z planowanym budżetem płatnika publicznego)?	TAK	Rozdział 2.3.	-
5.1.3. W.AOTM	Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Rozdział 2.9.	-
5.1.3. W.AOTM	Czy uwzględniono scenariusz przedstawiający aktualną praktykę („scenariusz istniejący”) oraz scenariusz przewidywany po wprowadzeniu nowej/usunięciu obecnie refundowanej technologii („scenariusz nowy”), koszty ww. scenariuszy oraz wyniki inkrementalne?	TAK	Rozdział 2.4.	-
5.1.4. W.AOTM	Czy uwzględniono źródła danych zgodne z opisem przedstawionym w rozdziale 5.1.4. Wytycznych oraz czy przedstawiono sposób ich wyszukiwania?	TAK	Rozdział 2.	-
5.1.5. W.AOTM	Czy wzięto pod uwagę możliwe zwiększenie liczebności populacji indukowane dostępnością nowej technologii na rynku?	TAK	Rozdziały 2.4., 2.5.	-
5.1.5. W.AOTM	Czy liczebność populacji oceniono poprzez: (1) określenie rozpowszechnienia rozważanego stanu chorobowego, (2) oszacowanie liczby osób, dla których istniałyby wskazania do zastosowania technologii, (3) oszacowanie pozycji rynkowej technologii w poszczególnych wskazaniach na podstawie spodziewanego odsetka populacji, który będzie używać rozważanej technologii, w zestawieniu z częścią populacji, która będzie używać technologii opcjonalnych w danym wskazaniu?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
5.1.5. W.AOTM	Czy skonstruowano alternatywne warianty do oceny liczebności populacji?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
5.1.6. W.AOTM	Czy opisano i uzasadniono założenia dotyczące „scenariusza istniejącego” oraz „scenariusza nowego”?	TAK	Rozdział 2.4.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy zostało przeanalizowane stwierdzenie, że skalkulowane wydatki będą zauważalne w rzeczywistej praktyce?	TAK	Rozdział 3.2.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy przedstawiono wyniki oceny zużycia poszczególnych świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie?	TAK	Rozdział 3. i 4.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy nie uwzględniono dyskontowania wraz z komentarzem uzasadniającym to podejście?	TAK	Rozdział 2.7.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy w ocenie kosztów całkowitych uwzględniono: wydatki związane z ocenianą technologią, koszt dodatkowych nakładów w systemie ochrony zdrowia związanych z wdrożeniem ocenianej technologii, zmniejszenie nakładów związanych ze zmniejszonym stosowaniem dotychczasowych technologii w przypadku przejścia na ocenianą technologię, zmniejszenie kosztów związanych z oszczędnościami w zakresie innych świadczeń (np. redukcją hospitalizacji)?	TAK	Rozdziały 2.6., 2.7.	
- W.AOTM	Czy przedstawiono komentarz związany z opisem warunków wprowadzenia wnioskowanej technologii i związanych z tym kosztów (potrzeba przeszkolenia personelu, opracowania nowych wytycznych klinicznych bądź zmiany zasad diagnostyki)?	TAK	Rozdział 6.	-
- W.AOTM	Czy przedstawiono wpływ rozważanej decyzji na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych (wydatki publiczne w sektorach innych niż ochrona zdrowia)?	TAK	Rozdział 6.	-
Czy przeanalizowano aspekty etyczne i społeczne rozważanej decyzji, w zakresie:				
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> <li>kosztów lub wyników zdrowotnych dotyczących osób innych niż w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (wpływy zewnętrzne)?</li> </ul>	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> <li>faworyzowania niektórych grup pacjentów na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej?</li> </ul>	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> <li>równego dostępu do wnioskowanej technologii przy jednakowych potrzebach?</li> </ul>	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> <li>zakresu korzyści w odniesieniu do wielkości populacji (duża korzyść dla wąskiej grupy osób; korzyść mała, ale powszechna)?</li> </ul>	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> <li>niezaspokojonych dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych?</li> </ul>	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> <li>odpowiedzi dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia?</li> </ul>	TAK	Rozdział 7.	-

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

<sup>a</sup> fragment tekstu Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] do którego odnoszą się wskazane pytania; AWA – pytania zaczerpnięte z analiz weryfikacyjnych AOTMiT; W.AOTM – dodatkowe pytania zgodności analizy z Wytycznymi AOTMiT z 2016 roku;

<sup>b</sup> numer rozdziału, tabeli, wykresu i/albo strony umożliwiający identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia