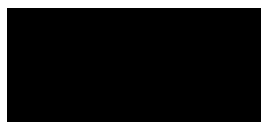




Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu produktu Tysabri® (natalizumab podawany podskórnym) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego

ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA



Kraków, czerwiec 2023 (aktualizacja: sierpień 2023)

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

Nazwa firmy i dane kontaktowe wykonawcy raportu	Centrum HTA Sp. z o.o. Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792	
Autorzy niniejszego raportu z analizy wpływu na system ochrony zdrowia	Imię i nazwisko	Wkład pracy
Analiza została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Biogen Poland Sp. z o.o. Ul. Salsy 2 02-823 Warszawa	
Konflikt interesów	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	19
2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY	20
2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY	24
2.5. CHARAKTERYSTYKA I LICZEBNOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI	31
2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE	52
2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU	53
2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM	60
2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I PARAMETRY ANALIZY	61
3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	67
3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO	67
3.2. WARIANT NAJBARDZIEJ PRAWDOPODOBNY, MINIMALNY I MAKSYMALNY	68
3.3. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	72
4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW	79
5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE	80
6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH	80
7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE	81
8. OGRANICZENIA	83
9. DYSKUSJA	85
10. WNIOSKI KOŃCOWE	86
11. BIBLIOGRAFIA	88
12. SPIS TABEL I RYSUNKÓW	99
13. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY	101

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ; Analiza wpływu na budżet
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
EDSS	ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i> ; Rozszerzona skala oceny niepełnosprawności Kurtzke'ego
IV	ang. <i>Intravenous</i> ; Dożylny
JCV	ang. <i>John Cunningham Virus</i> ; Poliomawirus JC
LCI	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
płatnik publiczny	Podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia)
PML	ang. <i>Progressive Multifocal Leukoencephalopathy</i> ; Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa
RES	ang. <i>Rapidly Evolving Severe [Multiple Sclerosis]</i> ; Szybko rozwijająca się, ciężka postać choroby [SM], zgodnie z definicją w programie B.29.
RRMS	ang. <i>Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis</i> ; Postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego
SC	ang. <i>Subcutaneous</i> ; Podskórny
SOT	ang. <i>Suboptimally treated group</i> ; Populacja pacjentów nieodpowiadających na dotychczasowe leczenie modyfikujące przebieg choroby, zgodnie z definicją w programie B.29.
SPMS	ang. <i>Secondary-Progressive Multiple Sclerosis</i> ; Postać wtórnie progresywna stwardnienia rozsianego
UCI	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 rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego [redacted] w ramach II linii leczenia programu lekowego „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)” (B.29) [40].
- II. Przeprowadzono wielokierunkową ocenę liczebności populacji pacjentów spełniających kryteria włączenia do analizowanego programu lekowego. Przeprowadzono modelowanie i ekstrapolację liczby pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych w programie lekowym. Na podstawie danych NFZ dotyczących liczby pacjentów leczonych w programach lekowych w Polsce w latach 2016 – 2022, wyników analizy efektów klinicznych, danych z badania [52], założeń innych analiz przedkładanych Agencji [254], [255], opinii ekspertów klinicznych z Polski ustalono prognozowaną liczebność populacji pacjentów leczonych w programie B.29. w kolejnych latach objętych horyzontem analizy. Określono liczebność populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia I rzutu (ang. *Suboptimally Treated*, populacja SOT) i szybko rozwijającą się, ciężką, rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (populacja RES, ang. *Rapidly Evolving Severe*) z uwzględnieniem zmiany definicji tych populacji w 2022 roku; przyjęto, że z uwagi na dostępność nowych leków I linii (ozanimod, ponestimod, ofatumumab) napływ dodatkowych pacjentów do populacji SOT i RES nie będzie znaczny i ustalony zostanie na poziomie wykorzystania leku Aubagio® w pierwszych latach refundacji (najniższy wpływ z analizowanych leków). Następnie prognozowano udział natalizumabu IV w rynku leków stosowanych w populacjach RES i SOT. Stopień wykorzystania wnioskowanej technologii [redacted] określono na podstawie opinii ekspertów klinicznych z Polski. Wyniki analizy przedstawiono w ujęciu wszystkich pacjentów, których schemat leczenia ulegnie zmianie w wyniku objęcia refundacją wnioskowanej technologii. Ustalono, że wnioskowaną technologię będzie stosować (pacjenci rozpoczynający leczenie oraz kontynuujący leczenie rozpoczęte w poprzednim roku): [redacted]

- IV. Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych na proponowanych zasadach [redacted]

Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i wyniki analizy.

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 podskórnym, SC) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego [redacted] w ramach II linii leczenia programu lekowego „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)”, opisanego w załączniku B.29. do obwieszczenia Ministra Zdrowia (program zwany dalej „programem B.29.”) [40].

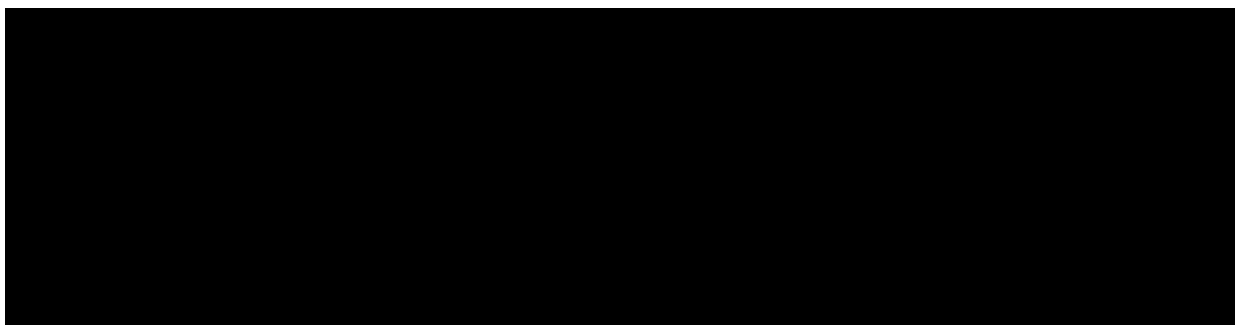
METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

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

- populację stanowią pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, którzy spełniają pozostałe kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego – pacjenci [redacted] w ramach II linii leczenia programu B.29., czyli pacjenci po niepowodzeniu leczenia I rzutu (ang. *Suboptimally Treated*, populacja SOT) i pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką, rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (populacja RES, ang. *Rapidly Evolving Severe*) u których [redacted] [37], [40].
W opracowaniu uwzględniono pacjentów spełniających aktualne kryteria stosowania natalizumabu podawanego dożylnie (IV) w programie B.29. (RES i SOT w aktualnej definicji), wg definicji obowiązujących od listopada 2022 roku [40] **(P)**;
- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab) podawanego podskórnym (ang. *Subcutaneous*, SC) w odstępach 4-tygodniowych **(I)**;
- do opcjonalnych technologii lekowych zakwalifikowano stosowanie:
 - niepodawanych dożylnie leków aktualnie refundowanych w ramach II linii leczenia programu B.29. (fingolimod, Gaxenim® lub Gilenya®; kladrybina, Mavenclad®) jako główne komparatory stosowane wśród pacjentów z analizowanej populacji i które będą zastępowane przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji;
 - niepodawanych dożylnie leków aktualnie refundowanych w ramach I linii leczenia programu B.29. (Kesimpta®, Ponvory®, Zeposia®, Avonex®, Rebif 44®, Betaferon®, Copaxone® i Remurel®, Aubagio®, Plegridy®, Tecfidera®) [37], [40] jako komparatory dodatkowe, które potencjalnie można zastosować [redacted] w II linii leczenia **(C)**;
- mając na uwadze wyniki przeglądu systematycznego badań klinicznych [41] w opracowaniu uwzględniono efekty zdrowotne zastosowania porównywanych interwencji (wykorzystano efektywność eksperymentalną, określoną w ramach randomizowanych badań klinicznych); uwzględniono następujące punkty końcowe badań klinicznych: zmianę tempa progresji choroby w skali EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale*), zmianę częstotliwości występowania rzutów choroby, częstotliwości dyskontynuacji leczenia z powodu działań niepożądanych i częstotliwość występowania poszczególnych działań niepożądanych. Przyjęto taką samą skuteczność kliniczną natalizumabu podawanego podskórnym jak natalizumabu podawanego dożylnie, zgodnie z wynikami badań DELIVER [233] i REFINE [234]. Bezpośrednie dane wejściowe analizy wpływu na budżet obejmowały zmianę rocznego dodatkowego kosztu opieki nad pacjentem z analizowanej populacji wynikającą z ww. efektów zdrowotnych [274];
- 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

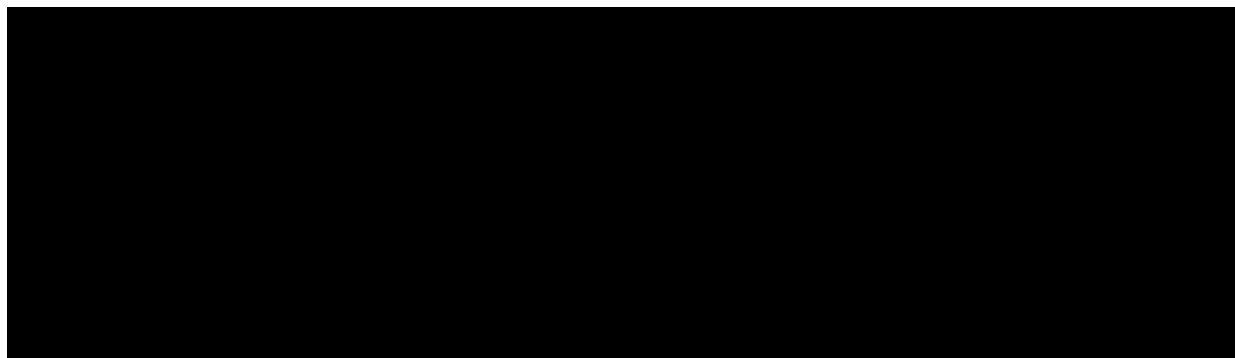
prognozowanych wydatków na pierwsze 2 lata obowiązywania decyzji Ministra Zdrowia, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

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 refundacji wnioskowanej technologii) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji wpisania wnioskowanej technologii do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającego stosowanie produktu Tysabri® (natalizumab SC) w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji („nowy scenariusz”; por. rozdział 2.4.).



Mając na uwadze uzgodniony charakter wnioskowanej technologii obejmujący pacjentów z populacji SOT lub populacji RES, u których stosowano jeden z leków II linii leczenia programu B.29. (natalizumab IV), w opracowaniu uwzględniono niepodawane dożylnie inne refundowane leki II linii leczenia programu B.29., tj. fingolimod (Gaxenim® lub Gilenya®) i kladrybinę (Mavenclad®), jako główne komparatory, które w praktyce klinicznej z wysokim prawdopodobieństwem będą zastępowane przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji.

Wśród pacjentów po [redacted] teoretycznie mogą być zastosowane niepodawane dożylnie, refundowane technologie lekowe z I linii leczenia programu B.29., tj.: *Ponesimodum* (Ponvory®), *Ozanimodum* (Zeposia®), *Ofatumumabum* (Kesimpta®), *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®). Niemniej jednak mając na uwadze wysoce prawdopodobne wykorzystanie tych technologii na wcześniejszym etapie leczenia pacjentów z populacji SOT oraz potencjalnie niższy efekt ich stosowania wśród pacjentów z populacji RES, technologie te zakwalifikowano jako komparatory dodatkowe, które w praktyce klinicznej nie będą w znacznym stopniu zastępowane przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji.



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 – 2022 (dane z uchwał Rady NFZ [186], [185], [212], [213], [214], [221] 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. (do leczenia I linii lub populacji RES) będzie równa średniej liczbie takich pacjentów z lat 2019 – 2022.

Na podstawie ww. danych ustalono liczby pacjentów kontynuujących leczenie w ramach programu B.29., pacjentów zmieniających leczenie w obrębie leków z I linii leczenia oraz leków stosowanych wśród pacjentów z populacji SOT, pacjentów przechodzących do populacji SOT i pacjentów rezygnujących z dalszego leczenia.

Mając na uwadze zwiększenie liczby ośrodków realizujących leczenie pacjentów z populacji SOT i RES oraz zmianę definicji populacji SOT i RES w listopadzie 2022 roku, w obliczeniach uwzględniono pacjentów włączanych do programu B.29. po raz pierwszy (do oceny liczebności populacji RES od 2023 roku) oraz pacjentów, którzy zmieniają leczenie w obrębie programu B.29. (do oceny liczebności populacji SOT od 2023 roku). Określono liczebność populacji SOT i RES z uwzględnieniem zmiany definicji tych populacji w listopadzie 2022 roku; przyjęto, że z uwagi na dostępność nowych leków I linii (ozanimod, ponesimod, ofatumumab) napływ dodatkowych pacjentów do populacji SOT i RES nie będzie wysoki i ustalony będzie na poziomie wykorzystania leku Aubagio® w pierwszych latach refundacji (najniższy wpływ z analizowanych leków). Następnie prognozowano udział natalizumabu IV w rynku leków stosowanych w populacjach RES i SOT.

Wykorzystanie wnioskowanej technologii [REDAKTOWANE] określono na podstawie opinii ekspertów klinicznych z Polski oraz określonej powyżej liczebności populacji pacjentów stosujących natalizumab w programie B.29.

Przeprowadzenie obliczeń w ramach analizy na podstawie liczebności populacji pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie w programie B.29. (dane typu zapadalność, określające liczbę osób z danym zdarzeniem występującym w krótkim czasie w życiu osoby) pozwoliło uwzględnić dodatkowo długoterminowe konsekwencje różnicy w efektywności porównywanych opcji terapeutycznych, określone na podstawie wyników modelu Analizy ekonomicznej [274].

Ustalono, że liczebność analizowanej populacji pacjentów mogących rozpocząć leczenie z wykorzystaniem wnioskowanej technologii w przypadku objęcia refundacją wyniesie:

[REDAKTOWANE]

Ustalono, że wnioskowaną technologię będzie stosować (pacjenci rozpoczynający leczenie i kontynuujący leczenie rozpoczęte w latach poprzednich):

[REDACTED]

Wyniki analizy przedstawiono w ujęciu wszystkich pacjentów, których schemat leczenia ulegnie zmianie w wyniku objęcia refundacją wnioskowanej technologii.

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 [274].

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® (natalizumab SC) w analizowanym wskazaniu spowoduje [REDACTED]

Ustalono, że realizacja scenariusza nowego zakładającego finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych związana będzie ze zmianą całkowitych wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na realizację świadczeń gwarantowanych pacjentom ze stwardnieniem rozsianym na poziomie (w nawiasach podano wyniki skrajnych scenariuszy oceny wielkości populacji):

[REDACTED]

[REDACTED]

W ramach analizy wrażliwości ustalono, że najwyższy wpływ na wyniki niniejszej analizy miały założenia dotyczące liczebności populacji docelowej, wysokości kosztu opcjonalnych technologii refundowanych (tj. uwzględnienie oficjalnego kosztu leków refundowanych) oraz dawkowania kładrybiny (przy uwzględnieniu maksymalnej dawki kładrybiny obserwowano oszczędności związane z finansowaniem wnioskowanej technologii). [REDACTED]

Objęcie refundacją produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab SC) pozwoli na zwiększenie spektrum dostępnych opcji terapeutycznych wśród chorych na stwardnienie rozsiane i udostępnienie bardziej skutecznej opcji terapeutycznej pacjentom z stwardnieniem rozsianym, przy zachowaniu opłacalności stosowanego schematu postępowania w [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, wymaga krótszego czasu 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).

Dodatkowa analiza przeprowadzona na etapie Analizy ekonomicznej [274] na podstawie wyników badań SISTER [264] i EASIER [267] wykazała, że zastąpienie natalizumabu podawanego dożylnie przez wnioskowaną technologię może wiązać się z redukcją:

- czasu jaki pacjent przeznacz na przyjmowanie natalizumabu o 16-20 godzin w ciągu roku (49%-55%);
- czasu jaki personel medyczny (głównie pielęgniarka) przeznacz na podawanie natalizumabu o 3,5 godziny (55%) rocznie;
- czasu zajmowania miejsca w szpitalu przez pacjenta o 16 godzin rocznie (59%).

Ustalono, że świadczeniodawca realizujący program lekowy dla natalizumabu w ciągu roku jest w stanie obsłużyć 2,5-krotnie więcej pacjentów leczonych natalizumabem podawanym podskórnie niż natalizumabem podawanym dożylnie.

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 rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego [REDACTED] [REDACTED] w ramach II linii leczenia programu lekowego „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)”, opisanego w załączniku B.29. do obwieszczenia Ministra Zdrowia (program zwany dalej „programem B.29.”) [40].

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

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

- populację stanowią pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, którzy spełniają pozostałe kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego – pacjenci po [REDACTED] w ramach II linii leczenia programu B.29., czyli pacjenci po niepowodzeniu leczenia I rzutu (ang. *Suboptimally Treated*, populacja SOT) i pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką, rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (populacja RES, ang. *Rapidly Evolving Severe*) u których [REDACTED] [REDACTED] [37], [40].

W opracowaniu uwzględniono pacjentów spełniających aktualne kryteria stosowania natalizumabu podawanego dożylnie (IV) w programie B.29. (RES i SOT w aktualnej definicji), wg definicji obowiązujących od listopada 2022 roku [40] **(P)**;

- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab) podawanego podskórnie (ang. *Subcutaneous*, SC) w odstępach 4-tygodniowych **(I)**;
- do opcjonalnych technologii lekowych zakwalifikowano stosowanie:
 - niepodawanych dożylnie leków aktualnie refundowanych w ramach II linii leczenia programu B.29. (fingolimod, Gaxenim® lub Gilenya®; kladrybina, Mavenclad®) jako główne komparatory stosowane wśród pacjentów z analizowanej populacji i które będą zastępowane przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji;
 - niepodawanych dożylnie leków aktualnie refundowanych w ramach I linii leczenia programu B.29. (Kesimpta®, Ponvory®, Zeposia®, Avonex®, Rebif 44®, Betaferon®, Copaxone® i

Remurel®, Aubagio®, Plegridy®, Tecfidera®) [37], [40] jako komparatory dodatkowe, które potencjalnie można zastosować [REDACTED] w II linii leczenia (C);

- mając na uwadze wyniki przeglądu systematycznego badań klinicznych [41] w opracowaniu uwzględniono efekty zdrowotne zastosowania porównywanych interwencji (wykorzystano efektywność eksperymentalną, określoną w ramach randomizowanych badań klinicznych); uwzględniono następujące punkty końcowe badań klinicznych: zmiana tempa progresji choroby w skali EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale*), zmianę częstotliwości występowania rzutów choroby, częstotliwości dyskontynuacji leczenia z powodu działań niepożądanych i częstotliwość występowania poszczególnych działań niepożądanych. Przyjęto taką samą skuteczność kliniczną natalizumabu podawanego podskórnie jak natalizumabu podawanego dożylnie, zgodnie z wynikami badań DELIVER [233] i REFINE [234]. Bezpośrednie dane wejściowe analizy wpływu na budżet obejmowały zmianę rocznego dodatkowego kosztu opieki nad pacjentem z analizowanej populacji wynikającą z ww. efektów zdrowotnych [274];
- 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 refundacji wnioskowanej technologii) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji wpisania wnioskowanej technologii do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającego stosowanie produktu Tysabri® (natalizumab SC) w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji („nowy scenariusz”; 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].

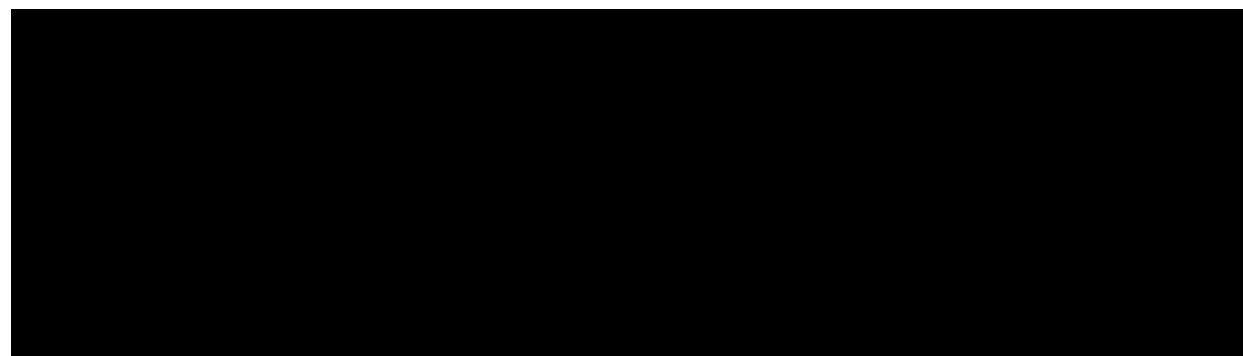
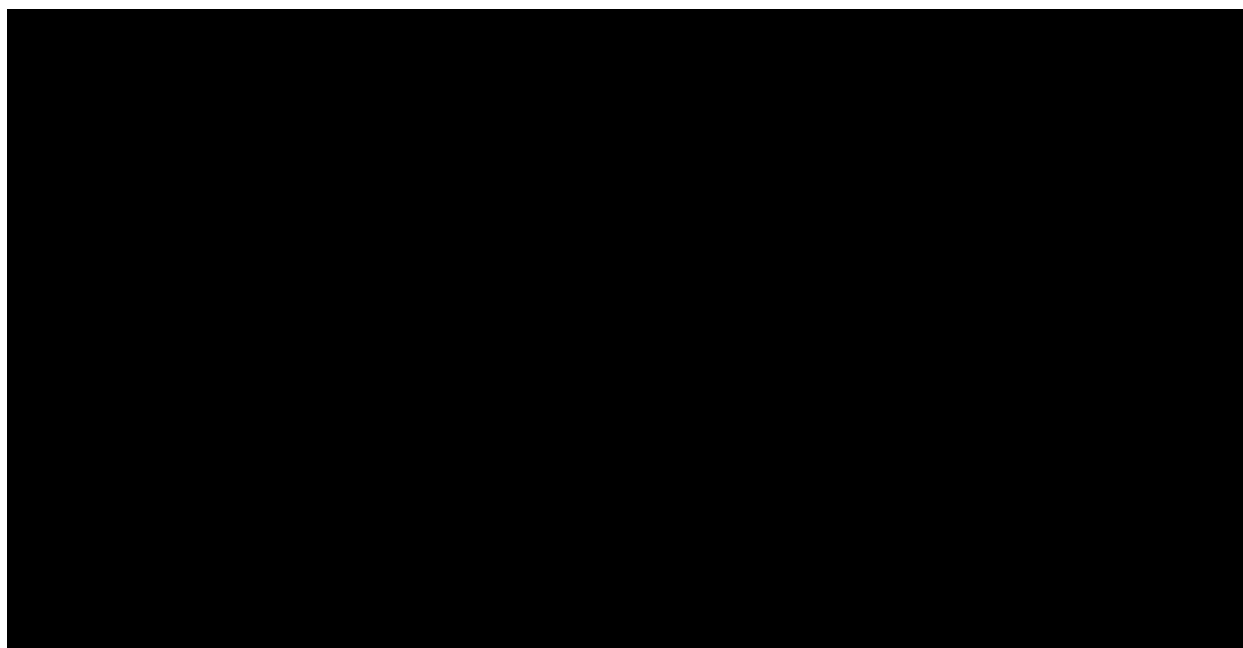
Przy ocenie rocznych wydatków z budżetu płatnika publicznego, w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet wykorzystano model decyzyjny i jego dane wejściowe szczegółowo opisane na etapie Analizy ekonomicznej [274].

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.) [274].

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].

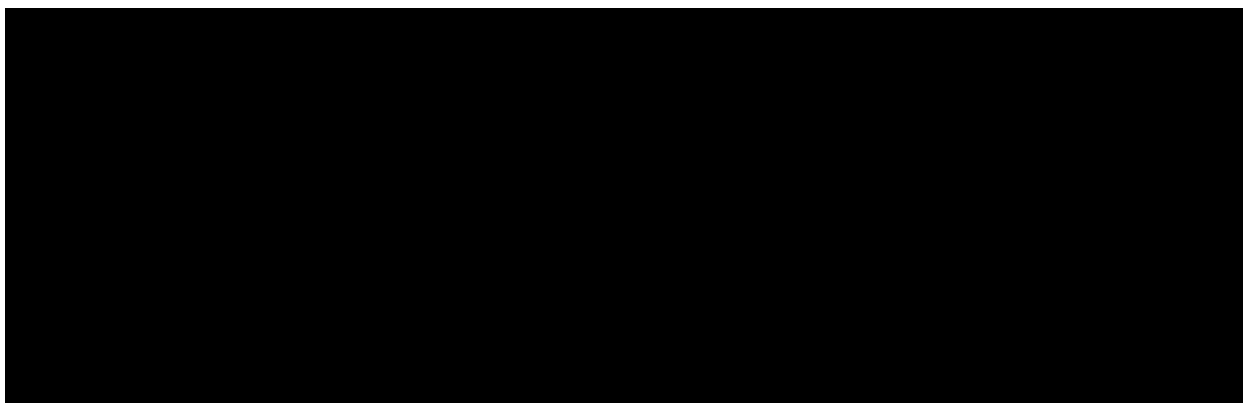
2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA

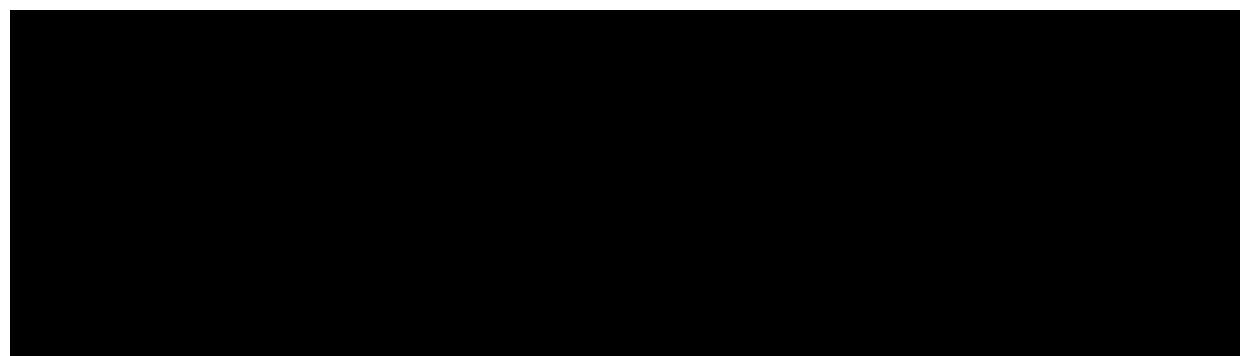
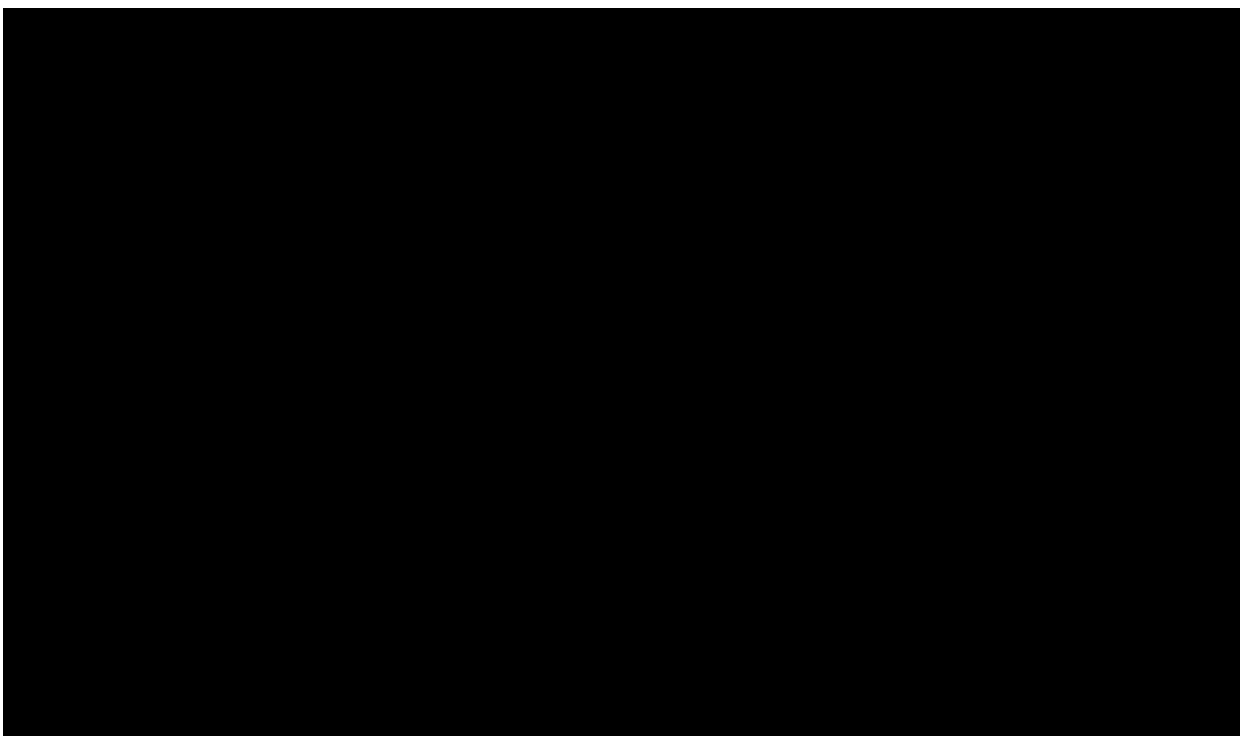


W opracowaniu rozważano refundację wnioskowanej technologii w istniejącej grupie limitowej „1116.0, Natalizumab”, w której obecnie refundowany jest preparat natalizumabu do podawania dożylnego.

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

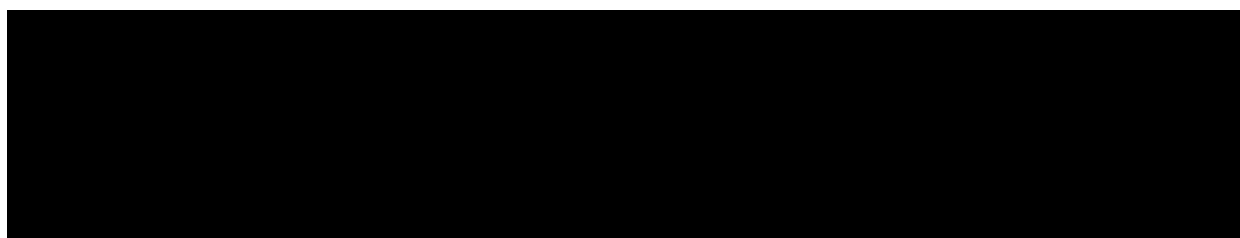
- takie same zarejestrowane wskazania do stosowania [40] oraz podobne wskazania do stosowania w obrębie programu B.29. [37];
- taka sama substancja czynna i taki sam mechanizm działania z różnicą dotyczącą wyłącznie drogi podawania;
- taka sama częstotliwość podawania porównywanych leków (aspekt nie 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 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.



Założenia dawkowania i długości stosowania wnioskowanej technologii były identyczne jak w przypadku analizy ekonomicznej [274]. Założenia analizy ekonomicznej [274] 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 jednego opakowania wnioskowanej technologii w okresie 28 dni terapii natalizumabem (300 mg co 28 dni).

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

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]. Uwzględnione dawkowanie zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Dawkowanie uwzględnionych technologii lekowych.

Produkt	Zawartość opakowania	Droga podania	Dawkowanie	Okres terapii opakowaniem
Tysabri® SC	2x150 mg	Podskórnie	300 mg co 4 tygodnie	28 dni
Główne komparatory				
Fingolimod	28 tabletek po 0,5 mg	Doustnie	0,5 mg raz na dobę	28 dni
Kladrybina (Mavenclad®)	1, 4 lub 6 tabletek po 10 mg	Doustnie	3,5 mg/kg masy ciała przez 2 lata, podawana w 1 cyklu leczenia 1,75 mg/kg na rok Przy uwzględnieniu odsetka pacjentów z odpowiednią masą ciała wg [236]: 6,4395 tabletek w 1. tygodniu oraz 6,2445 tabletek w 2. tygodniu co rok, na rok	Nie dotyczy
Komparatory dodatkowe				
Avonex®	4 amułko-strzykawki w dawce 30 µg/0,5 ml	Domięśniowo	30 µg (0,5 ml roztworu) raz w tygodniu	28 dni
	4 wstrzykiwacze w dawce 30 µg/0,5 ml		30 µg (0,5 ml roztworu) raz w tygodniu	
Rebif 44®	4 wkł. a 1,5 ml w dawce 44 µg/0,5 ml	Podskórnie	1,5 ml (44 µg/0,5 ml) podawane raz w tygodniu	28 dni
	12 amp.-strz. a 0,5 ml w dawce 44 µg/0,5		44 µg podawane trzy razy w tygodniu	
Betaferon®	15 zest. w dawce 250 µg/ml	Podskórnie	250 µg, tj. 1 ml co drugi dzień	30 dni
Copaxone® / Remurel®	28 amp.-strz. po 1 ml w dawce 20 mg/ml	Podskórnie	20 mg raz na dobę	28 dni

Produkt	Zawartość opakowania	Droga podania	Dawkowanie	Okres terapii opakowaniem
	12 amp.-strz. po 1 ml w dawce 40 mg/ml	Podskórnice	40 mg 3 razy w tygodniu	
Tecfidera®	14 kaps. 120 mg (7 dni terapii)	Doustnie	2 razy na dobę	28 dni (przez pierwsze 7 dni 2x120 mg)
	56 kaps. 240 mg			
Plegridy®	2 wstrz.po 0,5 ml, 63 µg; 94 µg	Podskórnice	Co 14 dni, ze wzrostem dawki w początkowej fazie leczenia	28 dni
	2 amp.-strz.p, 0,5 ml, 63 µg; 94 µg			
	2 wstrz.po 0,5 ml, 125 µg			
	2 amp.-strz.po 0,5 ml, 125 µg			
Aubagio®	28 tabl. po 14 mg	Doustnie	Raz (14 mg) na dobę	28 dni
Ponvory®	tabl. powł., 2 + 3 + 4 + 5 + 6 + 7 + 8 + 9 + 10 mg	Doustnie	Raz na dobę z miareczkowaniem dawki w pierwszych 14 dniach	14 dni
	tabl. powł., 20 mg	Doustnie		28 dni
Zeposia®	kaps. twarde, 0,23 + 0,46 mg	Doustnie	Raz na dobę z miareczkowaniem dawki w pierwszych 7 dniach	7
	kaps. twarde, 0,92 mg (1 mg)	Doustnie		28
Kesimpta®	roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 20 mg	Podskórnice	Etap indukcji (1. mies.): 4 podania; później co 1 miesiąc	miesiąc (w 1. miesiącu: 4 podania)

W analizie założono stosowanie natalizumabu do zgonu lub 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 dokonywanej w 12-miesięcznych odstępach przy uwzględnieniu liczby rzutów choroby, stopnia niepełnosprawności choroby w skali EDSS oraz liczby zmian obserwowanych w badaniu rezonansu magnetycznego [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”, 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 ww. leków jak w przypadku stosowania wnioskowanej technologii.

W opracowaniu nie stosowano kryteriów dyskontynuacji obejmujących progresję do EDSS powyżej 7 gdyż aspekt ten mógłby się dublować z pozostałymi kryteriami dyskontynuacji (np. progresja do SPMS). 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 7 nie ma istotnego wpływu na wnioski i wyniki ze względu na niski odsetek pacjentów w trakcie leczenia osiągający ten stan kliniczny.

Wpływ tego założenia na wyniki analizy przetestowano w ramach deterministycznej analizy wrażliwości, wprowadzając kryterium dyskontynuacji dla stanu EDSS \geq 7 albo dla wnioskowanej technologii albo dla wszystkich komparatorów.

Ustalone na podstawie wyników modelu analizy ekonomicznej [274] roczne prawdopodobieństwo kontynuacji leczenia (dane po roku leczenia) przedstawiono poniżej.

Tabela 3. Roczne prawdopodobieństwo kontynuacji leczenia.

	% kontynuujących terapię po roku leczenia
Tysabri SC	
Aubagio	
Plegridy	
Avonex	
Betaferon	
Tecfidera	
Copaxone/Remurel	
Rebif 44	
FINGOLIMOD	
Zeposia	
Ponvory	
Kesimpta	
MAVENCLAD	
Średnia dla wszystkich leków	

Mając na uwadze niewielkie różnice między lekami w odniesieniu do prawdopodobieństwa 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. Założono, że [redacted] pacjentów będzie kontynuowało leczenie po roku jego trwania (średnia z wyników analizy ekonomicznej [274] 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 [274].

2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY

Analizowany problem decyzyjny dotyczy objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny dla produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab SC) 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].

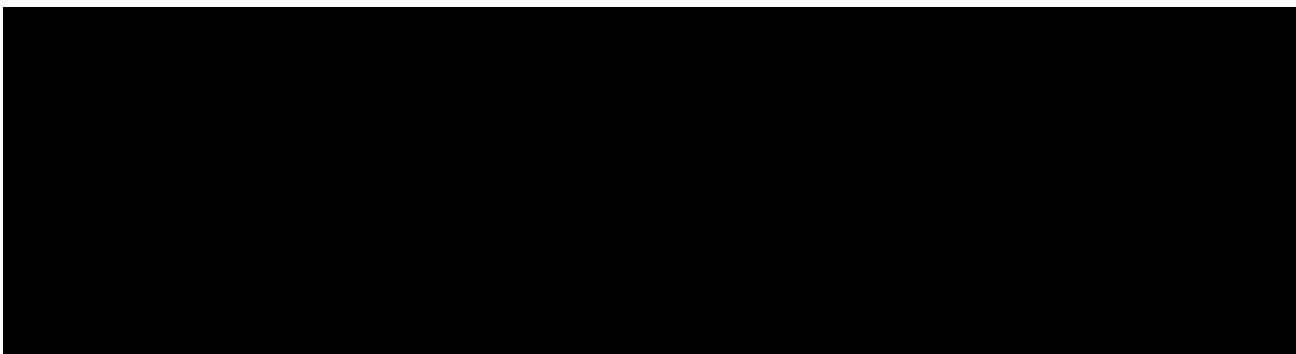
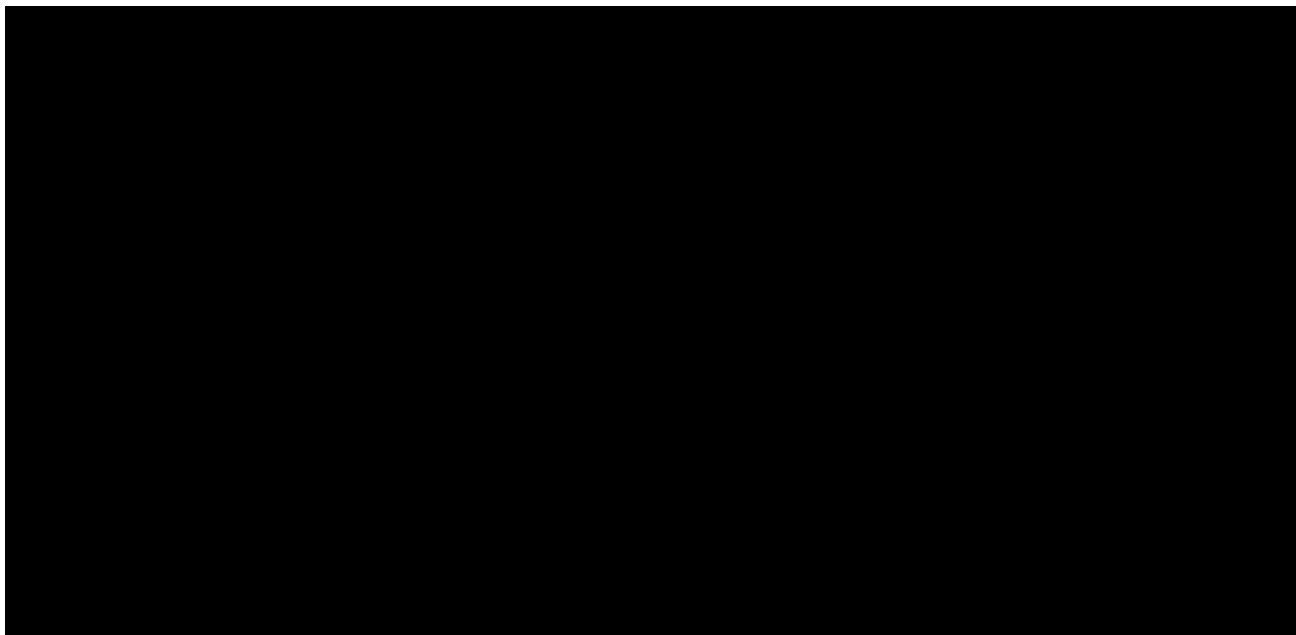
Punkt początkowy niniejszej analizy obejmuje pierwszy rok, w którym będzie możliwa realizacja programu lekowego dla Tysabri® podawanego podskórnym (przy założeniu pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia dotyczącej refundacji i ustalenia urzędowej ceny dla produktu Tysabri® stosowanego w analizowanym wskazaniu); punkt początkowy analizy został ustalony na 2024 rok.

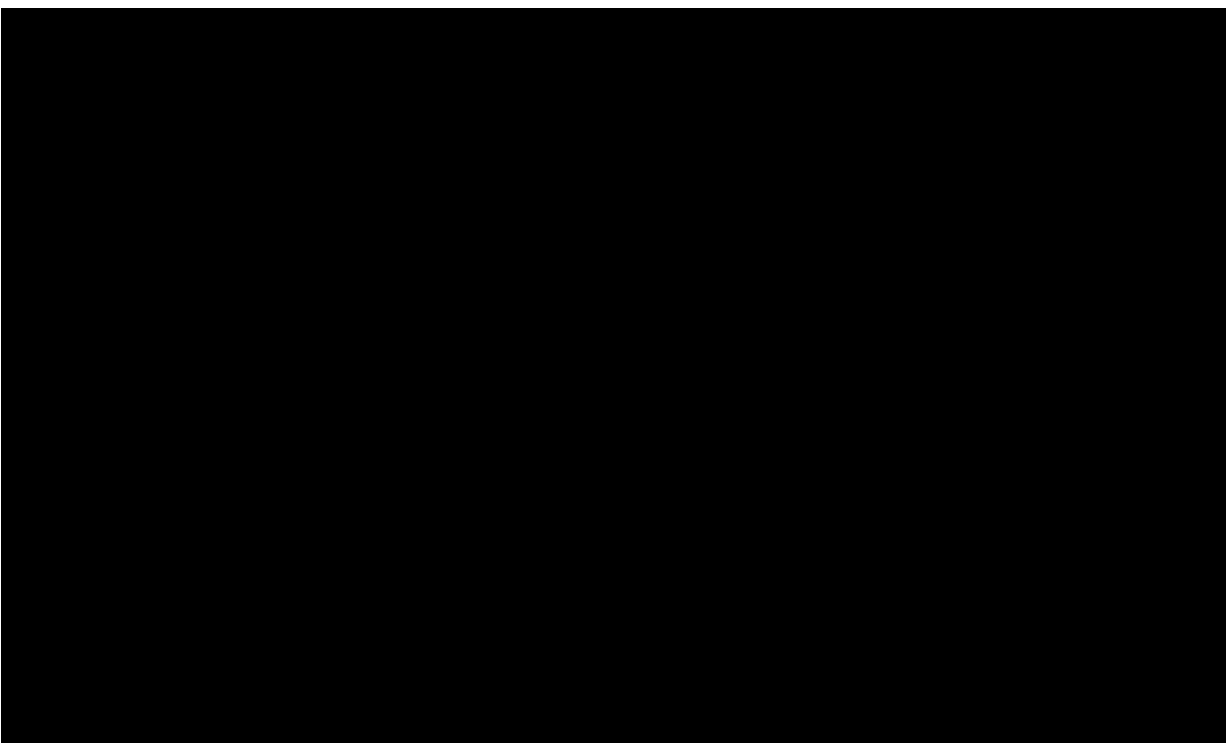
Mając na uwadze długość okresu oceny wniosku refundacyjnego przez AOTMiT [30] oraz niepewną długość okresu pomiędzy zakończeniem oceny wniosku przez AOTMiT i podjęciem negocjacji cenowych przez Ministerstwo Zdrowia i Wnioskodawcę, przyjęte co najmniej roczne przesunięcie momentu finansowania wnioskowanej 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.), [REDACTED] wśród pacjentów z analizowanej populacji i realizację tego programu przez wszystkie specjalistyczne ośrodki medyczne w Polsce zajmujące się leczeniem pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, udostępnienie natalizumabu SC chorym z analizowanej populacji pozwoli szybko osiągnąć stały pułap jego wykorzystania wśród pacjentów, którzy w danym roku mogliby z niego skorzystać (tj. pacjentów zmieniających leczenie w obrębie programu B.29., z pominięciem pacjentów skutecznie leczonych innymi lekami, których stosowanie rozpoczęto przed wprowadzeniem leku do programu).

O stosunkowo szybkim osiągnięciu pułapu wykorzystania nowego leku w programie świadczą dane dotyczące 4 leków, które jako ostatnie zostały włączone do programów lekowych w Polsce (teryflunomid, fumaran dimetylu, okrelizumab, kladrybina) oraz dla których dostępne są dane refundacyjne przez okres dłuższy niż kilka miesięcy. Dane przedstawione poniżej określono w ramach modelowania opisanego w rozdziale 2.5.2. (iloczyn liczby pacjentów rozpoczynających leczenie danym lekiem oraz liczby pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie w danym roku).

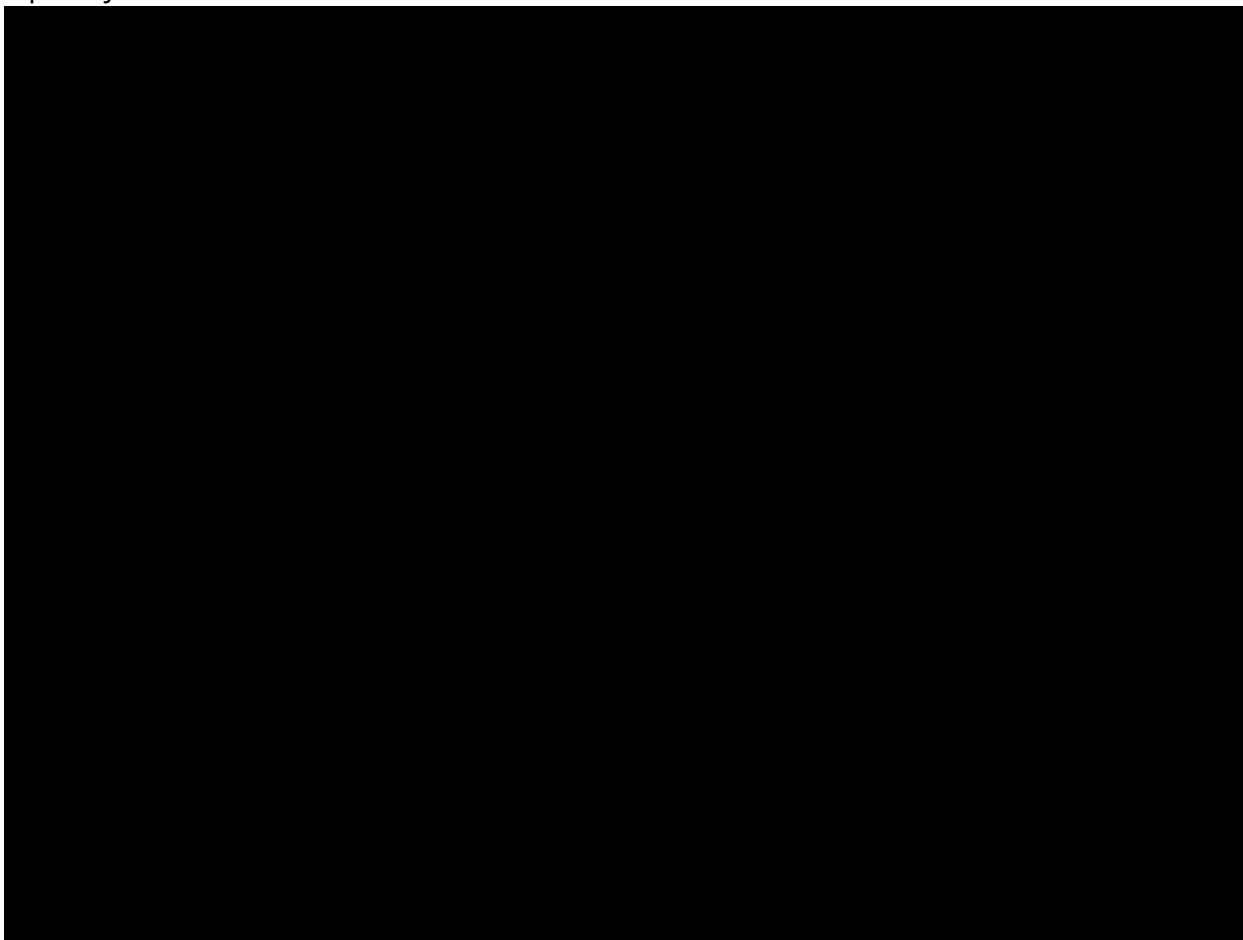




Niemniej jednak przy stałym średnim wykorzystaniu danego leku oraz niskim ryzyku dyskontynuacji stosowania tego leku stabilizacja rynku sprzedaży oceniana pod kątem stałego udziału leku w całym analizowanym rynku może w ogóle nie nastąpić ze względu na ograniczoną liczbę pacjentów kwalifikujących się 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 uwzględnienia 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).

Co więcej, ze względu na dostępność leku natalizumabu różniącego się od wnioskowanej technologii wyłącznie drogą podawania (natalizumab IV), moment równowagi analizowanego rynku po wprowadzeniu wnioskowanej technologii powinien nastąpić stosunkowo szybko.

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



W przypadku wnioskowanej technologii moment stabilizacji może wystąpić znacznie szybciej, gdyż w przeciwieństwie do przedstawionych powyżej preparatów SC, wnioskowana technologia będzie refundowana wyłącznie [redacted]

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 2024 roku do końca 2025 roku, przy założeniu stabilizacji ocenianego rynku (określonego na podstawie udziału wnioskowanej technologii w rynku sprzedaży) w 2025 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 refundacji wnioskowanej technologii) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji wpisania wnioskowanej technologii do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającego stosowanie produktu Tysabri® (natalizumab SC) w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji („nowy scenariusz”).

Wyniki analizy przedstawiono w ujęciu wszystkich pacjentów, których schemat leczenia ulegnie zmianie w wyniku objęcia refundacją wnioskowanej technologii. Pominięto tym samym pacjentów, którzy teoretycznie spełniają kryteria stosowania natalizumabu, ale nie będą podejmować leczenia z jego wykorzystaniem niezależnie od statusu refundacyjnego wnioskowanej technologii.

Wnioskowany zakres wskazań do objęcia refundacją natalizumabu SC obejmuje pacjentów:

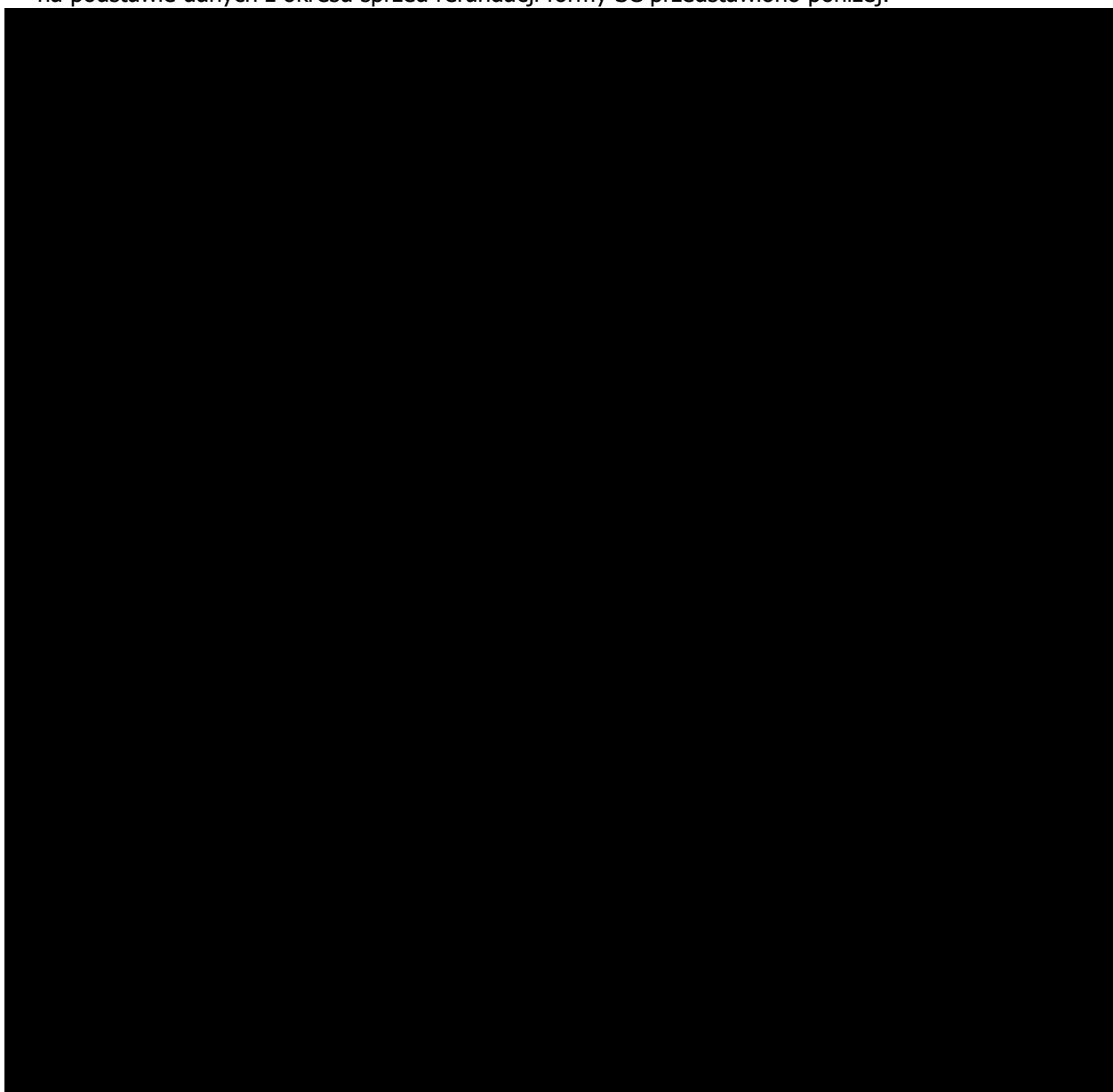
- spełniających aktualne kryteria włączenia do populacji SOT i RES oraz

Uzgodniony kształt programu lekowego dla wnioskowanej technologii zakłada refundację jej stosowania

W przypadku takich samych wskazań objętych refundacją dla postaci SC i IV daną substancją czynną nie jest spodziewany napływ dodatkowych pacjentów do leczenia daną substancją czynną o czym świadczą m.in. założenia analiz ekonomicznych dla jednego ze zidentyfikowanych analogicznych problemów decyzyjnych (np. tocilizumab podawany podskórnym porównano wyłącznie z tocilizumabem podawanym dożylnym poprzednie analizy dla natalizumabu SC [254], [255]) oraz wyniki analizy rynku sprzedaży substancji czynnych dostępnych pod postacią preparatów podawanych podskórnym i dożylnym (por. rozdział 2.5.2.1.), tj.:

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

Wykazano, że objęcie refundacją postaci do podawania podskórnego ww. substancji czynnych z wysokim prawdopodobieństwem nie zwiększyło liczby refundowanych miesięcznych terapii z ich wykorzystaniem (szczegóły oceny rynku sprzedaży tych leków przedstawiono w rozdziale 2.5.2.1.). Porównanie liczby terapii postaciami IV i SC z liczbą terapii z zastosowaniem formy IV, prognozowaną na podstawie danych z okresu sprzed refundacji formy SC przedstawiono poniżej.



W ramach wieloczynnikowej analizy regresji dostępnych półrocznych liczb miesięcznych terapii tocilizumabem w okresie od stycznia 2016 roku do końca czerwca 2022 roku wykazano, że:

- pełny model regresji (wyraz wolny + zmienna czasu + zmienna dla refundacji postaci SC) wskazywał na istotny wpływ wyrazu wolnego ($p < 0,001$) i czasu ($p < 0,001$), przy braku wpływu refundacji formy SC na liczbę przeprowadzonych miesięcznych terapii tocilizumabem ($p = 0,491$);
- model ze zmienną dla refundacji postaci SC i zmienną czasu nie był lepiej dopasowany niż model z samą zmienną czasu (ANOVA $p = 0,491$).

Brak istotnego wpływu refundacji SC na liczbę przeprowadzonych miesięcznych terapii wykazano również w przypadku rytuksymabu ($p = 0,635$). Taka analiza nie była możliwa dla trastuzumabu ze względu na brak dostępności danych sprzed 2016 roku.

Powyższe aspekty oznaczają, że refundacja natalizumabu SC w takim samym zakresie wskazań jak natalizumabu IV z wysokim prawdopodobieństwem nie wiązałyby się z napływem nowych pacjentów do leczenia natalizumabem (SC i IV łącznie).

Niemniej jednak program lekowy dla wnioskowanej technologii zawęży wskazanie objęte refundacją tylko do pacjentów z [REDACTED]

Podstawowe zmiany w kryteriach kwalifikacji do leczenia natalizumabem przedstawiono poniżej.

Tabela 4. Proponowane zmiany definicji populacji pacjentów dla natalizumabu w programie B.29.

	Aktualne kryteria – natalizumab IV w programie B.29. [37]	Uzgodnione kryteria – natalizumab SC w programie B.29.
RES	1) wiek 12+; 2) definicja RES: a) co najmniej dwa rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność oraz b) co najmniej jedna nowa zmiana GD (+) lub co najmniej dwie nowe zmiany w sekwencji T2	[REDACTED]
SOT	1) wiek 12+; 2) definicja SOT: 1 lub więcej rzutów w poprzednich 12 miesiącach oraz co najmniej 1 nowe ognisko GD+ lub co najmniej 2 nowe ogniska w sekwencji T2.	
Dodatkowe kryteria	brak	

Powyższe oznacza, że refundacja wnioskowanej technologii związana będzie z rozszerzeniem grona pacjentów stosujących natalizumab w programie B.29. gdyż umożliwiające będzie stosowanie natalizumabu SC wśród pacjentów, u których wystąpi [REDACTED]. W chwili obecnej pacjenci [REDACTED] rezygnują z jego stosowania i przechodzą na inne opcje terapeutyczne.

Mając na uwadze uzgodniony charakter wnioskowanej technologii obejmujący pacjentów z populacji SOT lub populacji RES, u których stosowano jeden z leków II linii leczenia programu B.29. (natalizumab IV), w opracowaniu uwzględniono niepodawane dożylnie inne refundowane leki II linii leczenia programu B.29., tj. fingolimod (Gaxenim[®] lub Gilenya[®]) i kladrybinę (Mavenclad[®]), jako główne komparatory, które w praktyce klinicznej z wysokim prawdopodobieństwem będą zastępowane przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji.

Wśród pacjentów [REDAKTOWANE] teoretycznie mogą być zastosowane niepodawane dożylnie, refundowane technologie lekowe z I linii leczenia programu B.29., tj.: *Ponesimodum* (Ponvory[®]), *Ozanimodum* (Zeposia[®]), *Ofatumumabum* (Kesimpta[®]), *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[®]). Niemniej jednak mając na uwadze wysoce prawdopodobne wykorzystanie tych technologii na wcześniejszym etapie leczenia pacjentów z populacji SOT oraz potencjalnie niższy efekt ich stosowania wśród pacjentów z populacji RES, technologie te zakwalifikowano jako komparatory dodatkowe, które w praktyce klinicznej nie będą w znacznym stopniu zastępowane przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji.

Podsumowanie informacji na temat przejmowanego rynku sprzedaży przedstawiono poniżej.

Tabela 5. Opcjonalne technologie refundowane w zależności od zakresu wskazań.

Komparator	Główny komparator	Dodatkowy komparator
Kryteria:	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Fingolimod (Gaxenim [®] lub Gilenya [®])	Tak	-
Mavenclad [®]	Tak	-
Avonex [®]	-	Tak
Rebif 44 [®]	-	Tak
Betaferon [®]	-	Tak
Plegridy [®]	-	Tak
Tecfidera [®]	-	Tak
Copaxone [®] lub Remurel [®]	-	Tak
Aubagio [®]	-	Tak
Ponvory [®]	-	Tak
Zeposia [®]	-	Tak
Kesimpta [®]	-	Tak

W opracowaniu uwzględniono wpływ refundacji Tysabri® (natalizumab SC) na liczebność populacji pacjentów stosujących pozostałe opcje terapeutyczne, przy braku zmiany całkowitej liczby pacjentów leczonych w programie B.29., tj. wzrost liczby pacjentów stosujących natalizumab SC kosztem innych leków niepodawanych dożylnie, przy braku zmiany całkowitej liczebności populacji pacjentów w obrębie programu B.29.

Przy dostępie do wielu opcjonalnych technologii lekowych (w tym innych leków „II linii” leczenia programu B.29.) 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 liczebność populacji docelowej w krótkim horyzoncie czasowym. Zgodnie z wynikami modelowania analizy ekonomicznej [274], wyższa skuteczność kliniczna wnioskowanej technologii nad opcjonalnymi technologiami refundowanymi (oceniając na podstawie wyników meta-analiz sieciowych i przy uwzględnieniu estymatorów punktowych parametrów określających skuteczność [41], [274]) 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 6. Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy.

	Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz
Stosowanie wnioskowanej technologii (Tysabri® SC)	Nie uwzględniono	Uwzględniono
Sposób finansowania natalizumabu	Natalizumab IV: aktualne definicje SOT, RES Natalizumab SC: brak	Natalizumab IV: aktualne definicje SOT, RES Natalizumab SC: aktualne definicje SOT, RES + ██████████
Wzrost wykorzystania natalizumabu	Natalizumab IV: wzrost wynikający z rozszerzenia populacji SOT, RES w listopadzie 2022 roku oraz trendu wzrostowego udziału w SOT i RES Natalizumab SC: brak	Natalizumab IV: wzrost wynikający z rozszerzenia populacji SOT, RES w listopadzie 2022 roku oraz trendu wzrostowego udziału w SOT i RES Natalizumab SC: wzrost kosztem: kładrybiny, fingolimodu (w obrębie aktualnych populacji SOT, RES) oraz u niewielkiej części populacji kosztem niepodawanych dożylnie leków I linii programu B.29.

	Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz
Uwzględnione kategorie kosztu (por. rozdziały: 2.7. i 2.8.)	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
Inne różnice pomiędzy scenariuszami	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 obrębie I linii programu B.29.

Dostępne są jednak historyczne dane dotyczące wykorzystania leków, które wskazują na wykorzystanie fumaranu dimetylu (około 73%) i teryflunomidu (około 20%) wśród pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie w obrębie I linii programu B.29. Niemniej jednak dane te nie uwzględniają udziału w rynku nowych leków objętych refundacją od II połowy 2022 roku.

Ze względu na brak precyzyjnych, aktualnych informacji na temat odsetka wykorzystania poszczególnych leków I linii w programie B.29., w opracowaniu wykorzystano:

- dane dotyczące odsetka wykorzystania interferonów, teryflunomidu, fumaranu dimetylu, octanu glatirameru w 2022 roku (na podstawie sumarycznej liczby pacjentów leczonych w tym okresie w programie [221]) – dotyczy wykorzystania wśród wszystkich pacjentów leczonych w programie (rozpoczynających leczenie i kontynuujących leczenie);
- założenie, że zdecydowana większość pacjentów [redacted] (95%, od 90% do 100%) stosuje inne leki „II linii” programu B.29. (u pozostałych – leki „I linii”).

Dostępne informacje na temat wykorzystania poszczególnych leków z programu B.29. wśród pacjentów z analizowanej populacji przedstawiono poniżej.

Tabela 7. Stopień wykorzystania komparatorów.

	Udział w 2022 [221]	Udział grupy leków			Wypadkowy udział leku		
		Prawdo podobny	minimalny	maksymalny	Prawdo podobny	minimalny	maksymalny
Leki II linii							
Fingolimod	75%	95%	100%	90%	71,7%	75,5%	67,9%
Mavenclad	25%				23,3%	24,5%	22,1%
Leki I linii							
Aubagio	12,0%	5%	0%	10%	0,602%	0,000%	1,205%
Plegridy	2,3%				0,116%	0,000%	0,233%
Avonex	6,6%				0,328%	0,000%	0,656%
Betaferon	11,9%				0,597%	0,000%	1,194%
Tecfidera	50,4%				2,522%	0,000%	5,043%

	Udział w 2022 [221]	Udział grupy leków			Wypadkowy udział leku		
		Prawdo podobny	minimalny	maksymalny	Prawdo podobny	minimalny	maksymalny
Copaxone/R emurel	10,9%				0,547%	0,000%	1,093%
Rebif 44	4,7%				0,234%	0,000%	0,468%
Zeposia	0,2%				0,012%	0,000%	0,025%
Ponvory	0,0%				0,000%	0,000%	0,001%
Kesimpta	0,8%				0,042%	0,000%	0,084%
Aubagio	12,0%				0,602%	0,000%	1,205%

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].

W ramach uzgodnionych zasad finansowania wnioskowanej technologii zakłada się że jej wykorzystanie będzie możliwe wśród pacjentów spełniających aktualne kryteria kwalifikacji do populacji SOT i RES, którzy będą mieli wykazaną [REDAKTOWANA] [37], [40].

W opracowaniu uwzględniono populację otwartą pacjentów – obserwacji poddawano zagregowaną grupę pacjentów spełniających 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 [274].

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 [274].

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 programu lekowego B.29. (przed 2022 rokiem – również w programie B.46.).

Przeprowadzono obliczenia uwzględniające następujące etapy:

- ekstrapolację liczebności populacji pacjentów z RRMS leczonych w programie B.29. (z podziałem na pacjentów leczonych lekami I linii oraz pacjentów z populacji SOT i RES) na zasadach obowiązujących do 1 listopada 2022 roku na podstawie danych z lat 2016 – 2022;
- modelowanie wpływu połączenia programów B.29. i B.46. od listopada 2022 roku, połączonego z zakładanym wzrostem liczby pacjentów z populacji SOT i RES wynikającego ze zwiększenia liczby ośrodków realizujących leczenie tych populacji oraz modyfikacji kryteriów kwalifikacji do tych populacji. W obliczeniach przyjęto, że z uwagi na dostępność nowych leków I linii (ozanimod, ponesimod, ofatumumab) napływ dodatkowych pacjentów do populacji SOT i RES nie będzie wysoki i ustalony będzie na poziomie wykorzystania leku Aubagio w pierwszych latach refundacji (najniższy wpływ z analizowanych leków; 11,3% w 1. pełnym roku refundacji i 20,9% w 2. roku refundacji);
- prognozę udziału natalizumabu wśród pacjentów z populacji SOT i RES (na podstawie danych z lat 2017 – 2022) pozwalającą określić liczebność populacji SOT i RES stosujących natalizumab IV;
- ocenę odsetka wykorzystania wnioskowanej technologii na poziomie odsetka występowania [redacted] określonej na podstawie opinii ekspertów klinicznych z Polski.

Obliczenia przeprowadzono przede wszystkim na podstawie:

- informacji publikowanych przez NFZ (uchwały Rady NFZ w latach 2016 - 2022 [186], [185], [212], [213], [214], [221] lub portalu „Statystyka NFZ” [215]);
- 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);
- opinii ekspertów klinicznych z Polski (por. arkusz „BIAcalc” modelu);
- wyników badań [230], [232];
- założeń analiz przedkładanych AOTMiT [254], [255].

W obliczeniach wykorzystano 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], [221] 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 one 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 programie B.29. (np. liczba pacjentów pierwszorazowych dla leczenia „I linii” 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 populacji RES, 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.29. (zgodnie z aktualnym kształtem tego programu). Dokonano tego na podstawie analizy trendu liczby pacjentów z populacji SOT i RES leczonych lekami w programie w latach 2017 – 2020 i przy założeniu, że połowa pacjentów leczona okrelizumabem w 2019

roku miała postać pierwotnie postępującą choroby. Określono, że w latach 2019-2022 odpowiednio 18, 80, 139 i 149 pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią choroby rozpoczęło stosowanie okrelizumabu (szczegóły obliczeń w arkuszu „BIAcalc” modelu dołączonego do opracowania).

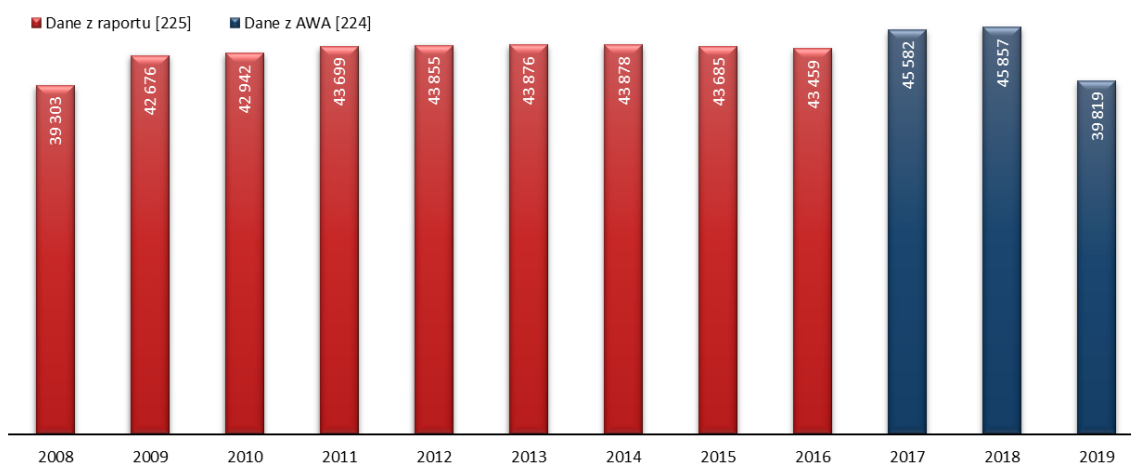
W przypadku danych z 2022 roku zaobserwowano również rozbieżności w liczebności populacji pacjentów stosujących leki „II linii” w programie B.46. (do listopada 2022) oraz pacjentów stosujących te leki w programie B.29. (od listopada 2022). Na podstawie analizy danych dotyczących natalizumabu IV ustalono, że tylko około 10% pacjentów leczona lekami „II linii” od listopada 2022 roku nie została ujęta w liczebności populacji pacjentów leczonych w programie B.46., do listopada 2022 roku. Aspekt ten wykorzystano przy ocenie liczebności populacji pacjentów stosujących poszczególne leki w 2022 roku na podstawie danych z uchwały Rady NFZ [221].

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 8. 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.

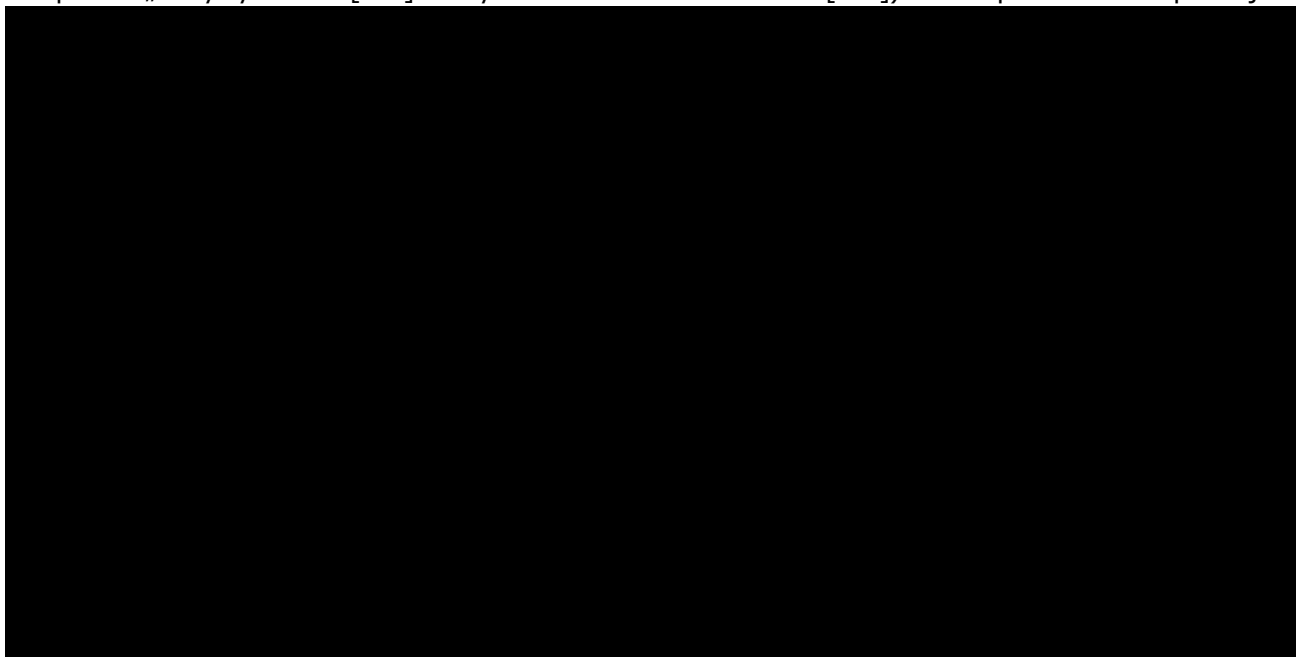
Opublikowana analiza danych NFZ [45] wskazuje, że współczynniki zapadalności i chorobowości na stwardnienie rozsiane w Polsce wynosiły w 2019 roku odpowiednio: 6,6 i 131,2 chorych na 100 tys. osób.

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

Od 1 listopada 2022 roku ww. programy połączono w jeden program: „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” opisanego w załączniku B.29. [37] (zwany dalej „program B.29.”).

Liczebność całkowita[†] populacji pacjentów leczonych w programach lekowych w latach 2008 – 2022 (dane z raportu SM [225], danych z uchwał Rady NFZ [186], [185], [212], [213], [214], [221] lub portalu „Statystyka NFZ” [215] i danych AWA dla leku Betaferon® [224]) została przedstawiona poniżej.

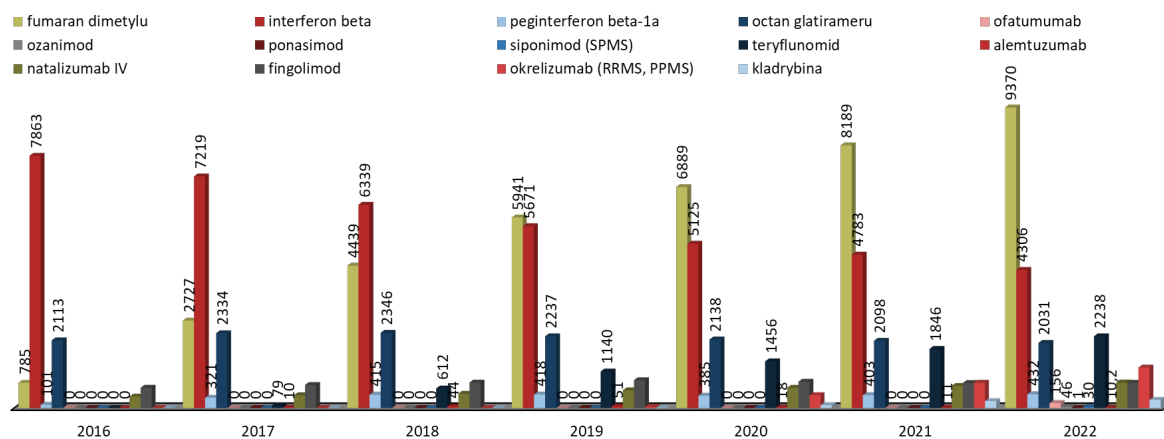


Przedstawione dane mogą sugerować odsetek pacjentów stosujących jeden lub więcej leków w danym roku (oznaczone powyżej jako „2+ leki w roku?”), ale również mogą wynikać z błędów w trakcie raportowania danych (przykładowo dla danych z 2019 roku wysoki odsetek dla tego parametru może oznaczać niepełność 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 – 2021 przyjęto odsetek pacjentów stosujących więcej niż 1 lek na poziomie 9,3% (średnia z lat 2017 – 2018, z odrzuceniem danych dla 2019 roku).

Wzrost wykorzystania leków w ww. programach w latach 2012 – 2022 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).

[†] 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.

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], [221].

Wychodząc od sumarycznej liczby pacjentów leczonych w programie B.29. (osobno: I linia i II linia, tj. SOT i RES) w latach 2016 – 2022 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 ≥ 1 ;
- zdarzenie C: 2 nowe zmiany T2 lub 1 nowa zmiana GD+ oraz 2 rzuty z pogorszeniem EDSS o ≥ 1 ;
- zdarzenie D: 3 nowe zmiany T2 lub 2 nowe zmiany GD+ oraz 2 rzuty z pogorszeniem EDSS o ≥ 1

W opracowaniu uznano, że aktualnie obowiązujące kryteria kwalifikacji do populacji SOT spełniają wszystkie ww. zdarzenia. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w badaniu [216] tylko zdarzenie D kwalifikowało pacjenta do kolejnej linii leczenia (pacjenci z populacji SOT w kształcie sprzed 2022 roku). Oznacza to, że dodatkowi pacjenci z populacji SOT (beneficjenci zmian definicji SOT przeprowadzonych w 2022 roku) są to pacjenci, u których wystąpiły zdarzenia A, B lub C w badaniu [216].

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 ≥ 1 pkt;
- u <1% rocznie od rozpoczęcia terapii w programie wykazywanych jest 2-3 nowych zmian T2 lub 1-2 nowe zmiany Gd+ łącznie z 2 rzutami z pogorszeniem EDSS o ≥ 1 pkt.

W okresie obserwacji badania odnotowano 368 progresji wymagających zastosowania leków z II linii leczenia, z czego najczęściej po zastosowaniu interferonu beta (61% zmian linii leczenia) oraz octanu glatirameru (33,7%). Ustalono, że 10% pacjentów stosujących leki I linii oraz 8% pacjentów stosujących leki II linii zaprzestaje leczenia w okresie badania [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 II linii 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 9. Przyczyny dyskontynuacji leczenia [216].

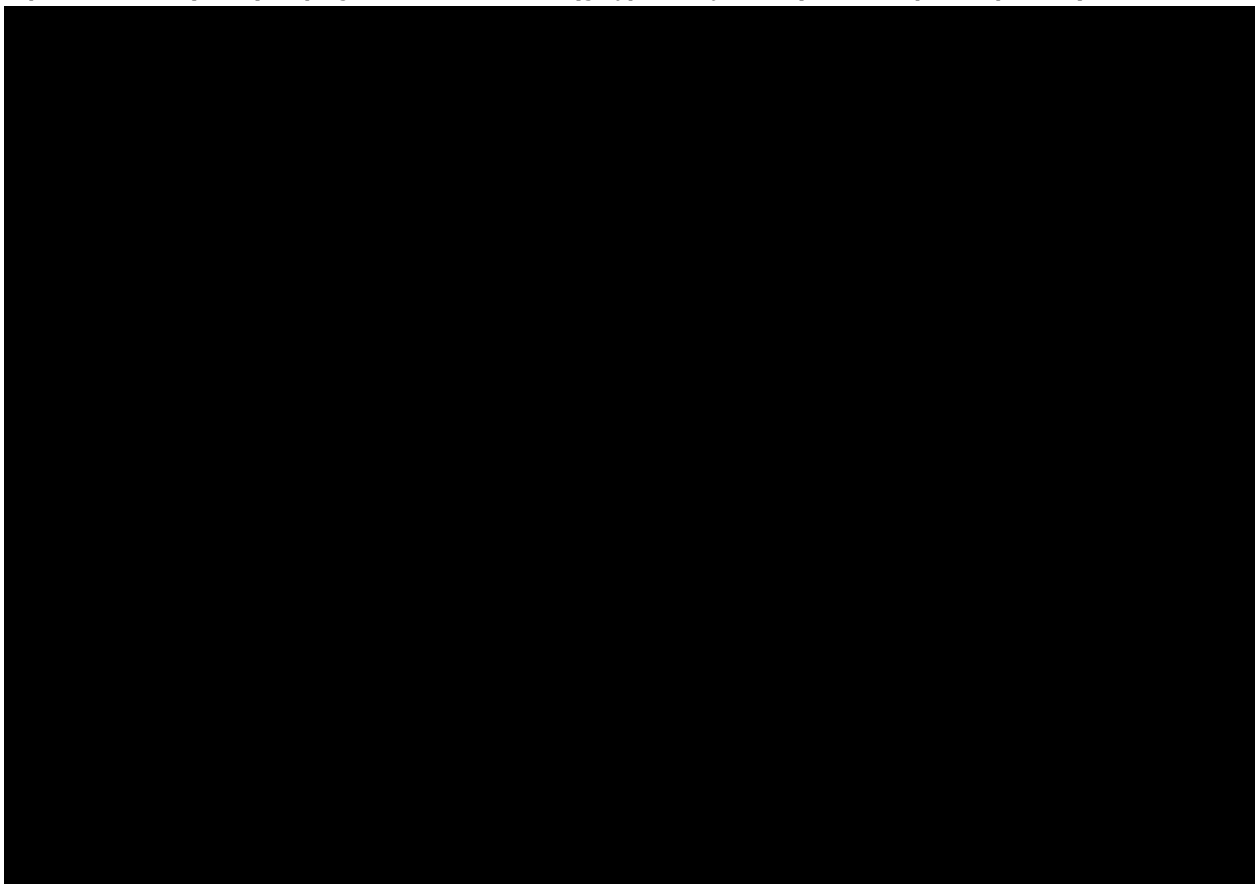
	Leki I linii (B.29.)	Leki II linii (dawniej: B.46.)
Niska skuteczność	44,9%	27,1%
Zdarzenia niepożądane	20,3%	27,1%
Inne (zgon, ciąża, rezygnacja pacjenta, brak współpracy)	34,8%	45,8%

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 lekami II linii 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 – 2022 (dane z roku 2016 wykorzystano jako bazowe; uwzględniono dane z [186], [185], [212], [213], [214], [221] lub portalu „Statystyka NFZ” [215]). Wyniki obliczeń przedstawiono poniżej.

Tabela 10. Wyniki kalkulacji liczby pacjentów w latach 2017 – 2022. Dane pozwalające określić liczbę pacjentów pierwszorazowych. Tylko pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią choroby. Wariant prawdopodobny.



Następnie przyjęto liczbę pacjentów pierwszorazowych w programie B.29. w kolejnych latach (na podstawie średniej liczby tych pacjentów w latach 2019 – 2022) i przeprowadzono analogiczne obliczenia w horyzoncie czasowym analizy BIA.

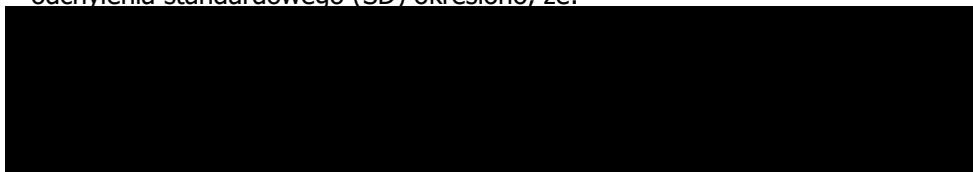
Jak wspomniano wcześniej liczebność populacji pacjentów z populacji SOT będących beneficjentami zmiany definicji tej populacji w 2022 roku została określona na podstawie danych z badania [216]: wśród wszystkich dyskontynuacji leczenia w obrębie programu B.29., niepowiązanych z przejściem do SOT (tj. wykluczeniem zdarzenia D z badania [216]) zaprzestanie leczenia w związku z wystąpieniem zdarzeń A, B, lub C stanowiło 68,9% takich dyskontynuacji (u pozostałych – zdarzenia


niepożądane). Taki odsetek kwalifikacji do populacji SOT, nowi pacjenci, uwzględniono wśród wszystkich zmieniających leczenie w obrębie programu B.29.

W przypadku zmiany realizacji programu B.29. w zakresie populacji RES, uznano, że pacjenci Ci będą rozpoczynać leczenie w obrębie RES kosztem pacjentów pierwszorazowych w programie B.29. rozpoczynających leczenie lekami z I linii.

Nie są dostępne szczegółowe charakterystyki pacjentów włączanych do I linii leczenia w obrębie programu lekowego B.29. w Polsce. Ogólnie brakuje informacji na temat odsetka osób spełniających wielorakie kryteria kwalifikacji (tj. liczby GD+, liczby rzutów i/lub liczby T2, liczby rzutów).

Tym samym w opracowaniu przeprowadzono ograniczoną ocenę liczebności tej populacji. Na podstawie informacji przedstawionych w badaniu [230] dotyczącym 297 dorosłych pacjentów rozpoczynających leczenie modyfikujące przebieg choroby w Polsce i raportującego średnią liczbę zmian GD+ przed rozpoczęciem tego leczenia określono odsetek występowania poszczególnych liczby zmian w analizowanej populacji. Przypisując rozkład gamma do danych dotyczących średniej liczby zmian GD+ oraz ich odchylenia standardowego (SD) określono, że:



Konserwatywnie zakładając, że wszyscy pacjenci z ≥ 2 zmianami GD+ aktualnie włączani są do RES, odsetek pacjentów z 1 zmianą GD+ został określony na poziomie  (wśród wszystkich pacjentów z liczbą zmian GD+ ≤ 1 przed rozpoczęciem leczenia).

Ww. odsetek uwzględniono w wariancie prawdopodobnym analizy. Niemniej jednak na uwagę zasługuje fakt, że brakuje informacji, jaki odsetek wśród ww. pacjentów stanowią pacjenci z co najmniej dwoma rzutami choroby (w analizie przyjęto 100%). Zakres zmienności odsetka populacji RES wśród pacjentów włączanych do programu B.29. określono na podstawie innych danych. Wśród pacjentów nieleczonych w badaniach klinicznych, na początku obserwacji [232] mediana liczby zmian GD+ z rozstępem kwartylnym wynosiła odpowiednio: 2 i 4. Na tej podstawie można stwierdzić, że maksymalnie 50% (średnio 1/3) może mieć 1 zmianę GD+ wśród pacjentów z liczbą zmian GD+ ≤ 1 przed rozpoczęciem leczenia.

Na tej podstawie przyjęto, że od co najmniej 5% do 33,3% pacjentów będzie kwalifikować się do populacji RES, nowi.

Zgodnie z założeniami analiz uprzednio przedkładanych AOTMiT [254], [255] uznano, że 12,1% (od 5% do 33,3%) pacjentów rozpoczynających leczenie lekami I linii (pierwszorazowych) w programie B.29. oraz 68,9% pacjentów zmieniających leczenie w obrębie leków I linii w programie B.29. stanowią beneficjenci zmian realizacji programu lekowego B.29 w 2022 roku.

Na uwagę zasługuję, że nie wszyscy ww. pacjenci będą od razu stosować leki dedykowane populacjom SOT i RES. W wyniku zmian realizacji programu lekowego stwardnienia rozsianego w listopadzie 2022 roku oczekiwana jest zmiana liczby pacjentów z populacji SOT i RES. Niemniej jednak, z uwagi na dostępność nowych leków (ofatumumab, ozanimod, ponesimod) jak i inne aspekty (np. decyzja lekarza zakładająca wykorzystanie mniej skutecznych leków w pierwszej kolejności) leki dedykowane SOT i RES z wysokim prawdopodobieństwem nie zostaną zastosowane wśród wszystkich pacjentów stosujących do 2022 roku leki I linii.

Obliczenia w niniejszej analizie uwzględniały historyczny odsetek wykorzystania 4 ostatnich leków włączonych do programu B.29. dla których dostępne są dane refundacyjne (teryflunomid, fumaran dimetylu, okrelizumab, kladrybina),

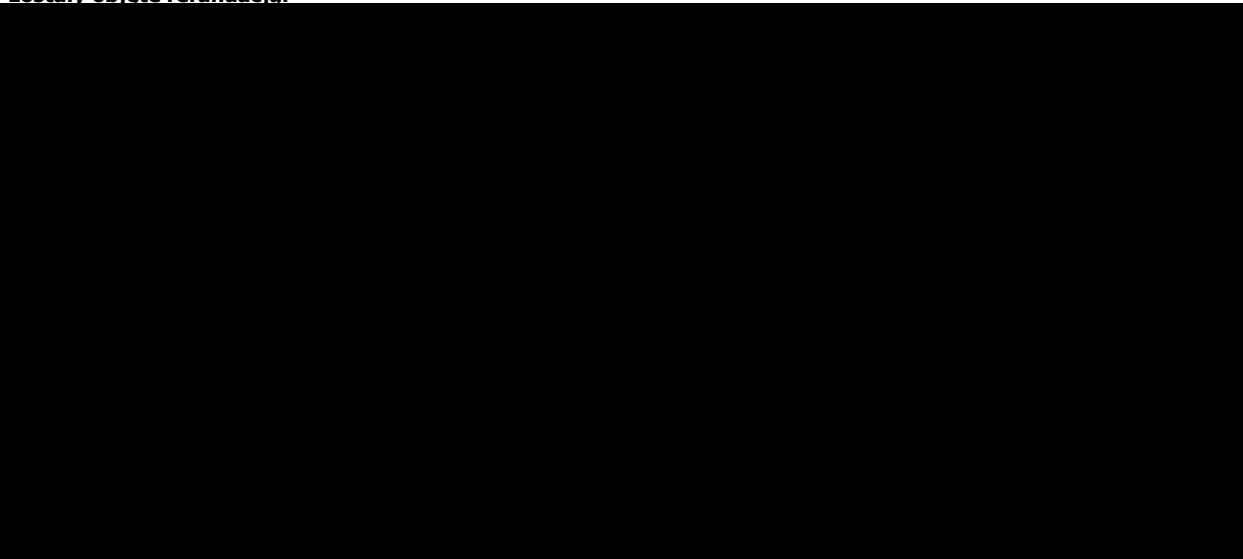
W pierwszej kolejności określono liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie ww. lekami każdego roku refundacji. W tym celu wykorzystano analogiczne założenia jak w przypadku pełnej analizy populacyjnej, tj. stały, niezależny od leczenia odsetek dyskontynuacji na poziomie średnio 9,8% (leki I linii) lub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

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.



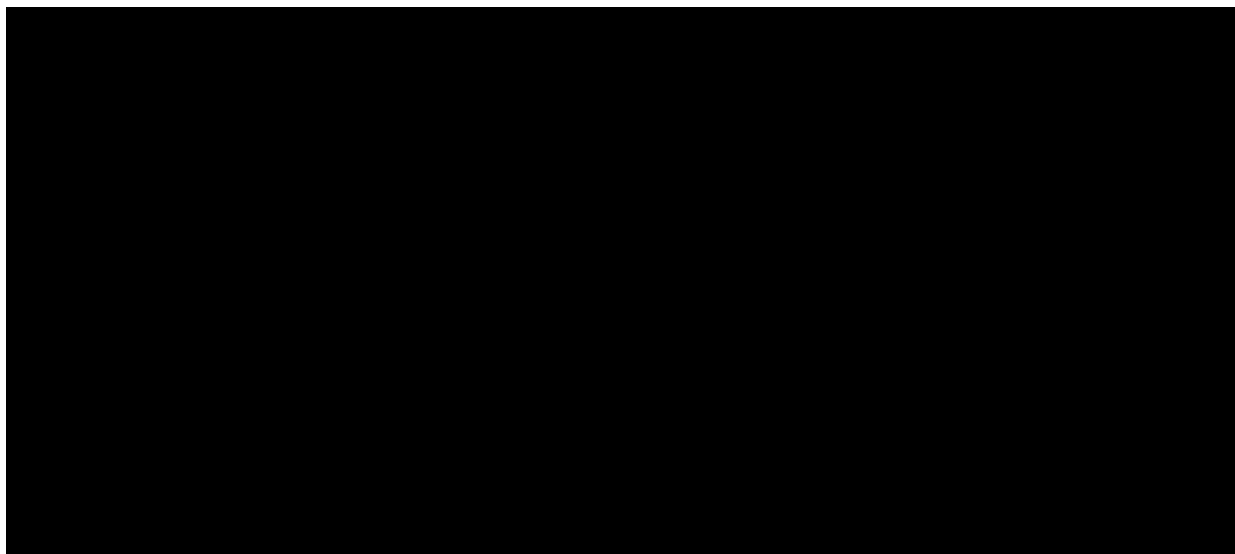
Ustalono, że fumaran dimetylu cechował się w ostatnich latach najwyższym wykorzystaniem, sięgającym nawet do 73% pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie w obrębie programu B.29. w

latach 2018 – 2020. Pozostałe leki miały istotnie niższe wykorzystanie (teryflunomid: do 22% w programie B.29.; okrelizumab: do 24% z rzutowo-remisyjną postacią choroby; kladrybina: do 23% w nierealizowanym już programie B.46. – lek II linii).

W obliczeniach przyjęto, że z uwagi na dostępność nowych leków I linii (ozanimod, poniesimod, ofatumumab) napływ dodatkowych pacjentów do populacji SOT i RES (po zmianie programu w 2022 roku) nie będzie wysoki i ustalony będzie na poziomie wykorzystania leku Aubagio® w pierwszych latach refundacji (najniższy wpływ z analizowanych leków; 11,3% w 1. pełnym roku refundacji [średnia z lat 2017-2018] i 20,9% [średnia z lat 2019 - 2020] w 2. roku refundacji).

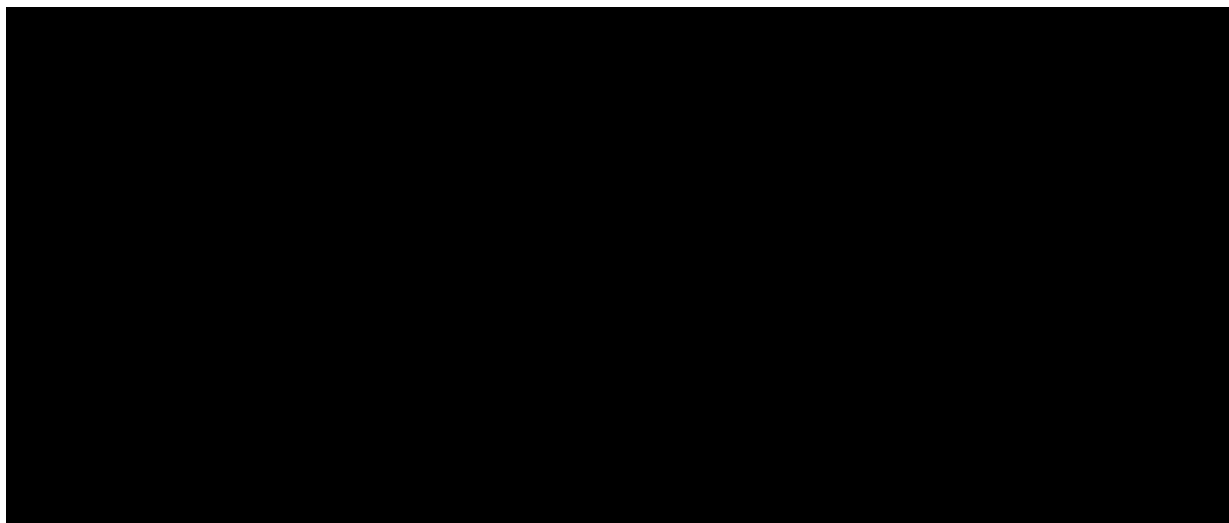
Tym samym zwiększono liczebność populacji SOT i RES w programie o: 11,3% pacjentów rozpoczynających leczenie lekami I linii lub zmieniających to leczenie w 2023 roku oraz 20,9% pacjentów rozpoczynających leczenie lekami I linii lub zmieniających to leczenie w 2024 roku i w kolejnych latach.

Określona tą metodą liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w wybranych programach lekowych oraz pacjentów zmieniających terapię w obrębie programu B.29 została przedstawiona poniżej (szczegóły w arkuszu „BIAcalc” modelu).



Rysunek 8. Przybliżona liczebność populacji pacjentów zmieniających terapię w ramach programu lekowego B.29 dotyczących leczenia stwardnienia rozsianego w Polsce. Dane z lat 2023 – 2025 określono w ramach modelowania zakładającego stałą liczbę pacjentów pierwszorazowych (na poziomie średniej z lat 2018 – 2022). Wariant prawdopodobny.

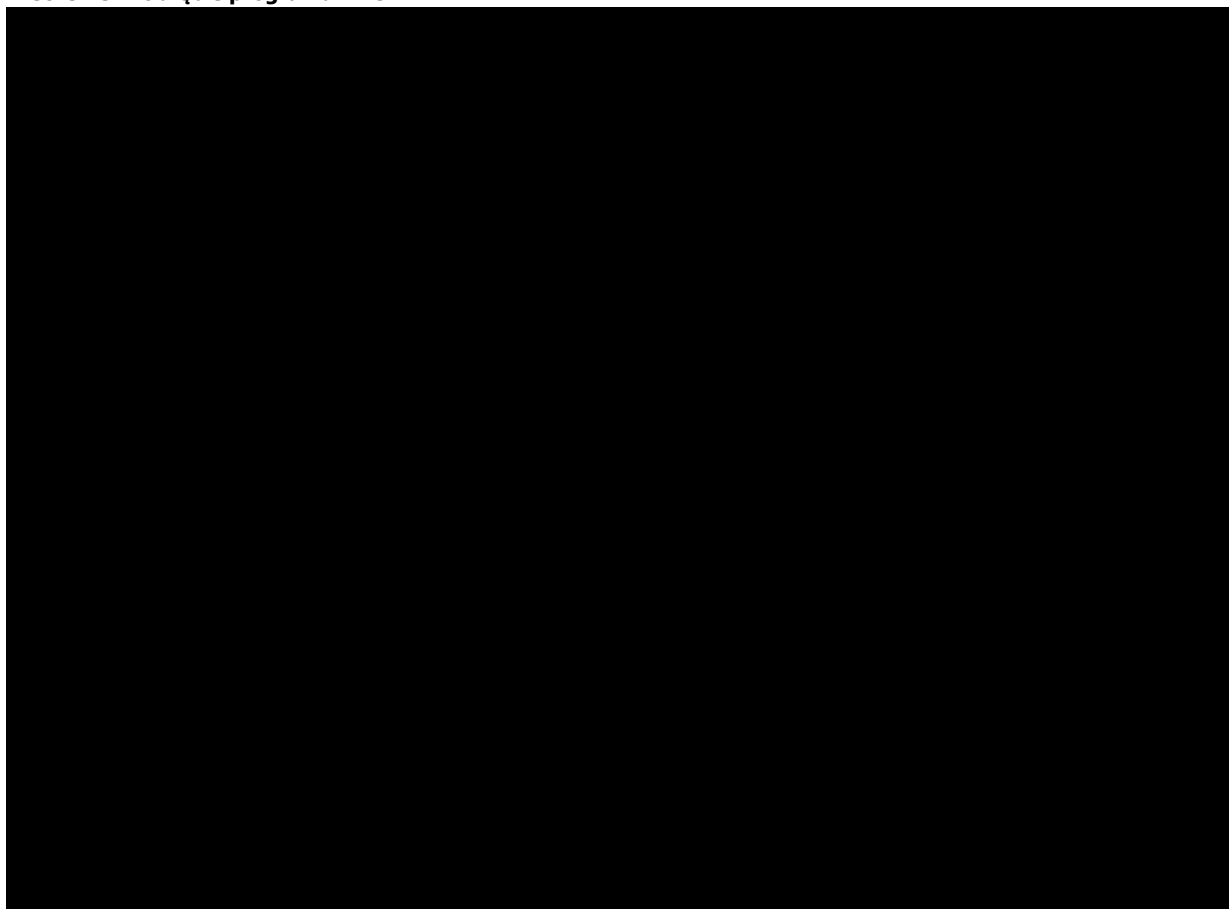
Określono również liczebność całkowitą populacji pacjentów stosujących leki w programie B.29. (rysunek poniżej).

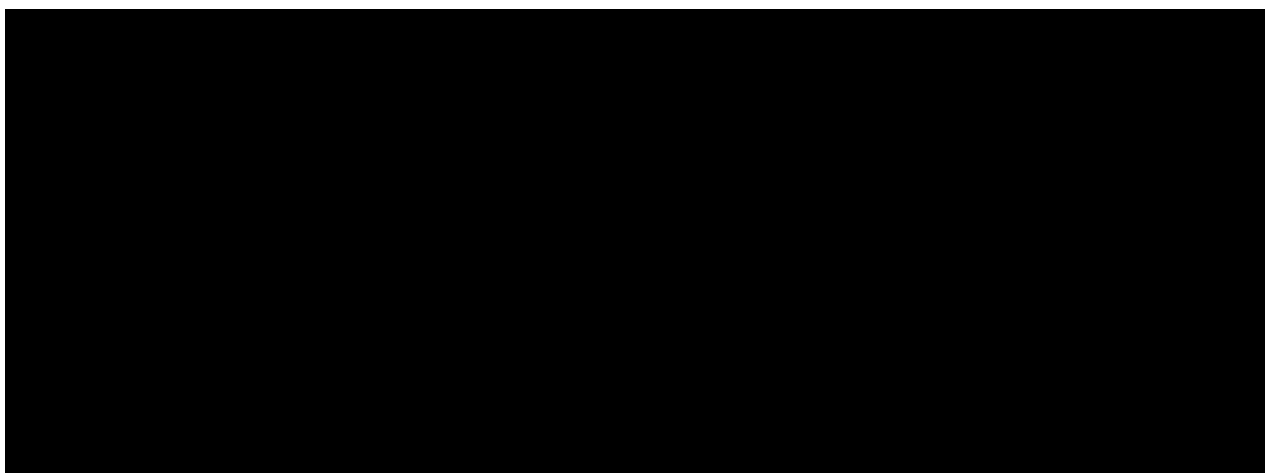
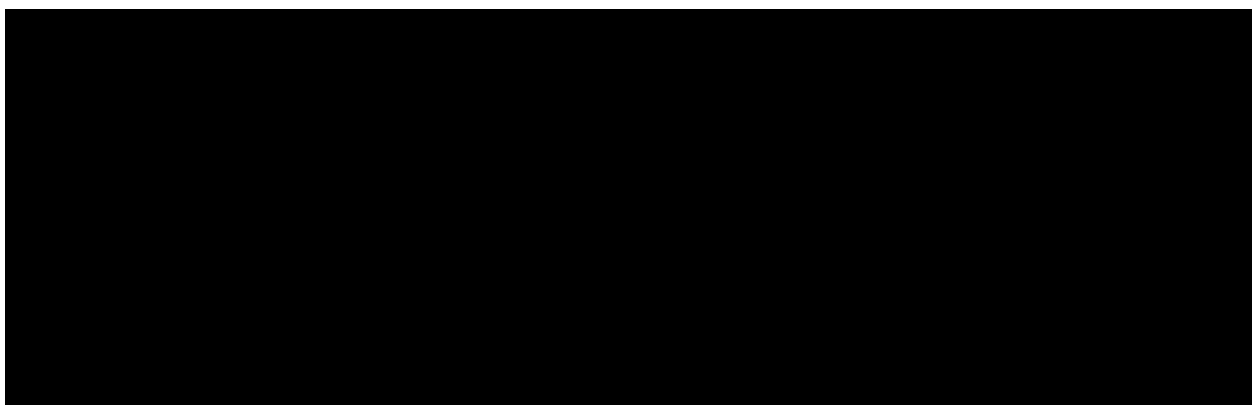


Rysunek 9. Liczebność populacji pacjentów leczonych w programach lekowych w Polsce (dane z uchwał Rady NFZ [186], [186], [212], [213], [214], [221], portalu Statystyki NFZ [215] i wyniki modelowania farmakoepidemiologicznego).

Zestawienie parametrów wykorzystanych w obliczeniach przedstawiono poniżej.

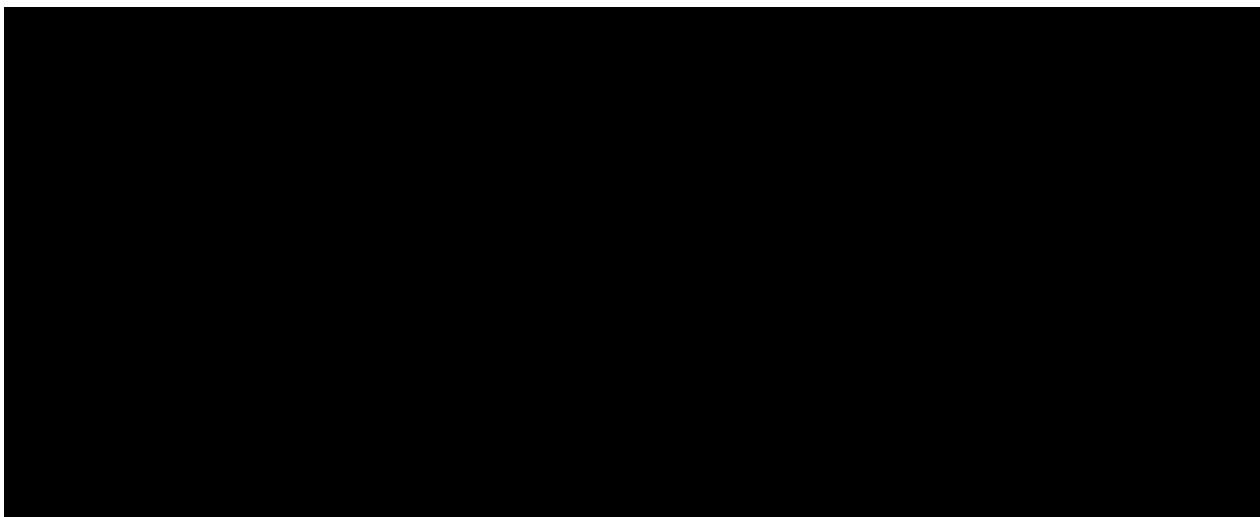
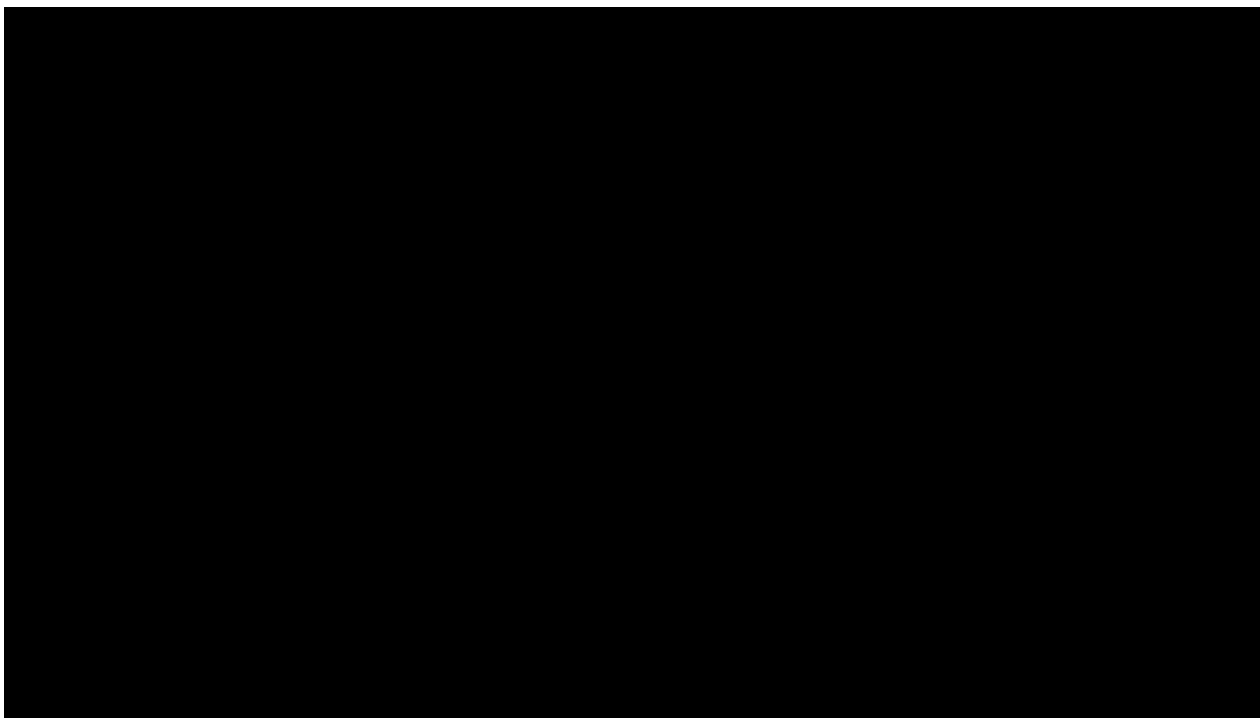
Tabela 12. Podstawowe parametry oceny liczebności populacji pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie w obrębie programu B.29.





W praktyce klinicznej tylko część pacjentów z populacji RES i SOT stosuje natalizumab podawany dożylnie; u pozostałych mogą być stosowane inne leki (przede wszystkim fingolimod i okrelizumab). Odsetek wykorzystania natalizumabu IV w programie B.29., w obrębie leków II linii (RES i SOT) określono na podstawie dostępnych danych z lat 2017 – 2022.

W latach 2017 – 2022 odsetek wykorzystania natalizumabu IV w populacjach SOT i RES był stosunkowo stały i mieścił się w zakresie od 34,8% do 39,8% (pominięto dane z 2016 roku ze względu na inne kryteria zastosowania natalizumabu). Niemniej jednak z uwagi na obserwowalny trend wzrostu wykorzystania natalizumabu IV w kolejnych latach, ekstrapolowano dostępne dane na horyzont czasowy analizy (rysunek poniżej).



Nie zidentyfikowano opublikowanych danych pozwalających określić odsetek występowania [redacted] [redacted] w warunkach polskich. Tym samym, podczas spotkania wnioskodawcy z ekspertami klinicznymi z Polski, od 5 ekspertów uzyskano odpowiedź na pytanie dotyczące tego odsetka (szczegóły w arkuszu „BIAcalc” modelu).



- rytuksymabu w programie B.12. (leczenie chorych na chłoniaki złośliwe; forma SC do niedawna refundowana).

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

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

Przy ocenie liczby miesięcznych terapii uwzględniono dane przedstawione poniżej.

Tabela 13. Uwzględnione średnie wykorzystanie referencyjnych leków.

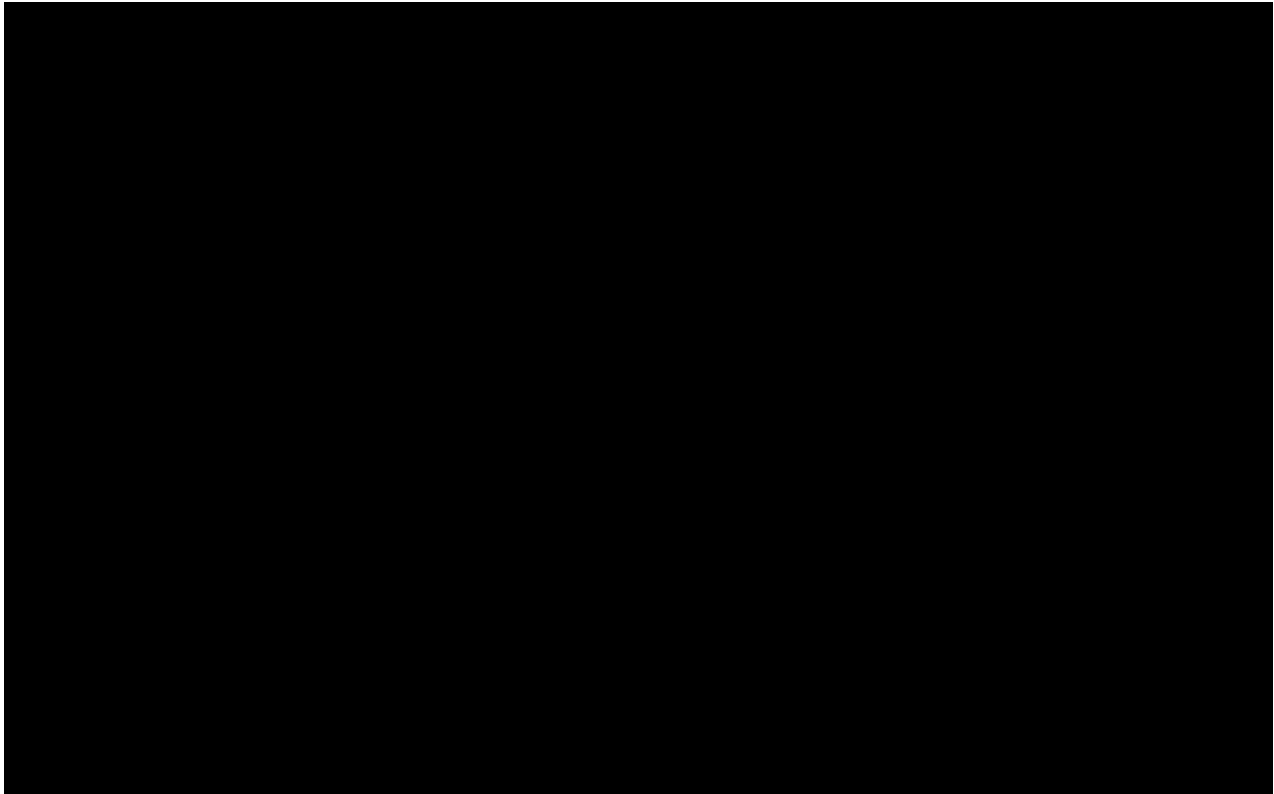
Produkt rozliczeniowy	Przyjęta liczba mg na miesiąc leczenia	Dawkowanie
TOCILIZUMABUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	608,75	8 mg/kg do 800 mg co 28 dni (70 kg m.c)
TOCILIZUMABUM - SC - PODSKÓRNIE - 1 MG	704,41	1 amp.-strz. (162 mg), podawane podskórnice raz w tygodniu.
TRASTUZUMABUM - P - POZAJELITOWO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

W obliczeniach przyjęto masę ciała pacjenta leczonego w programie B.33. na poziomie 70 kg; masę ciała pacjenta leczonego w programie B.09. na poziomie 60 kg; powierzchnię ciała pacjenta leczonego w programie B.12. na poziomie 1,9 m².

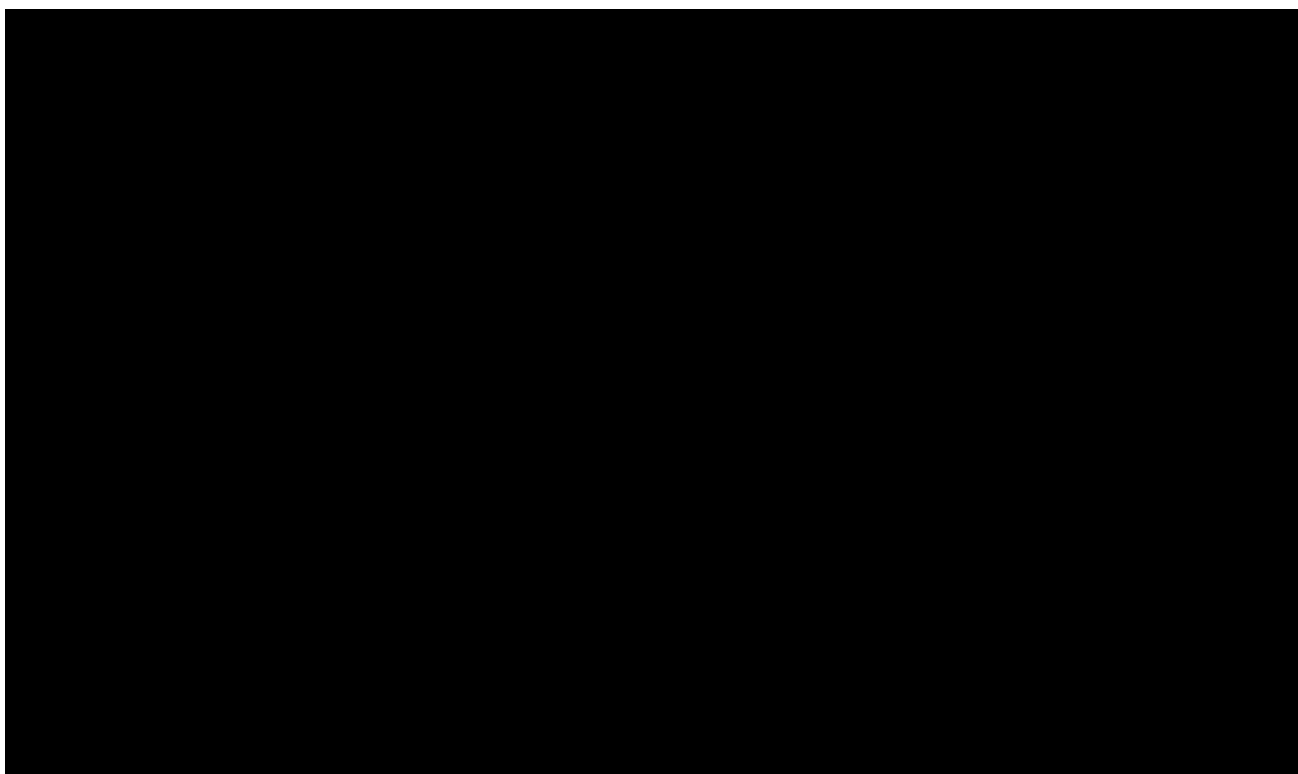
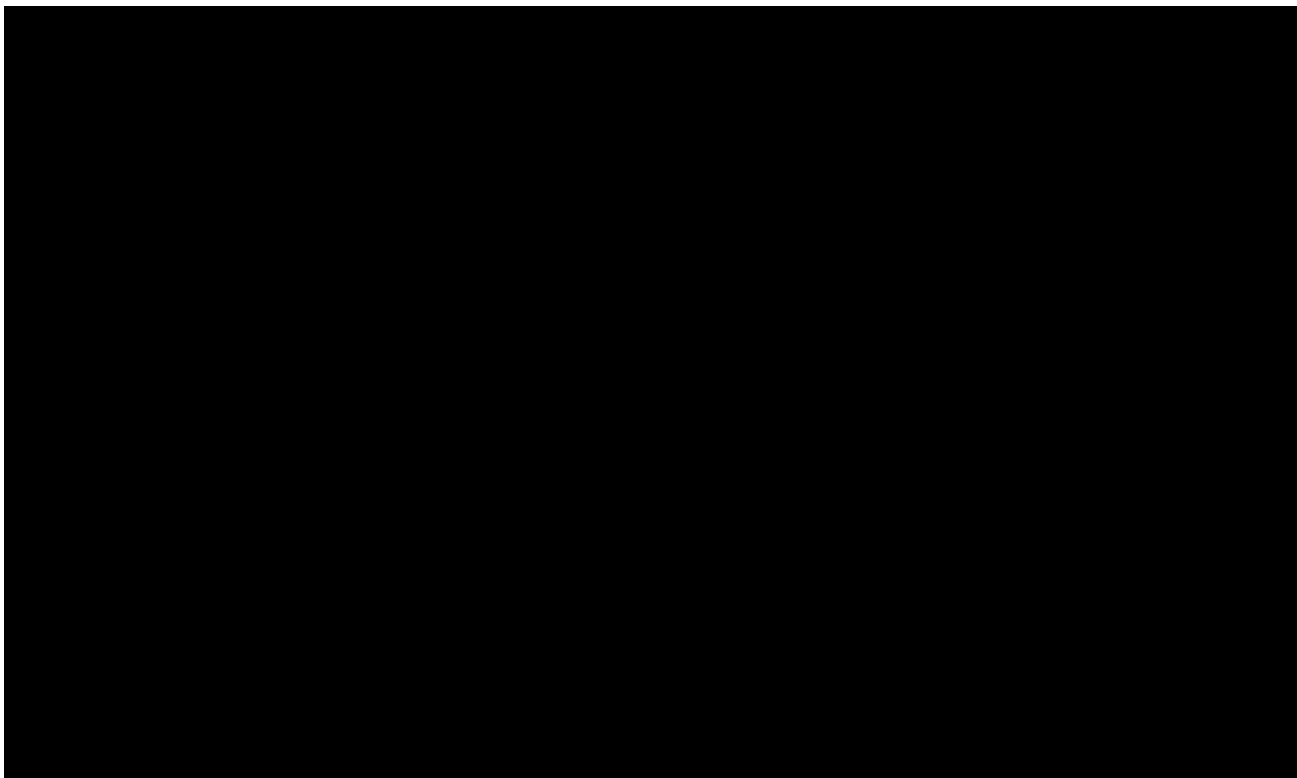
W następnej kolejności określono odsetek wykorzystania postaci SC każdego półrocza w okresie od początku 2016 roku do końca czerwca 2022 roku.

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

Wyniki obliczeń przedstawiono poniżej.

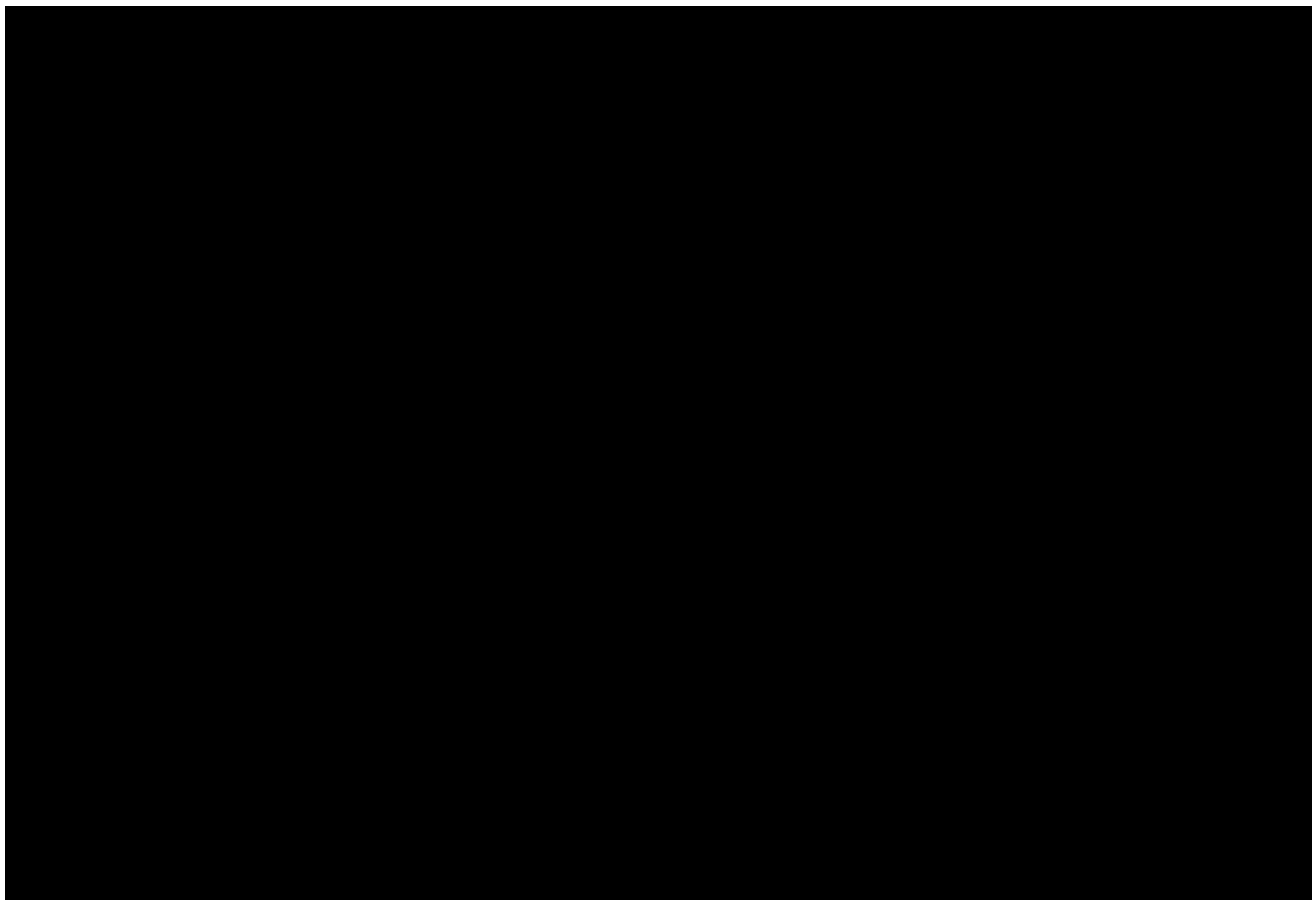


Tocilizumab SC został wpisany do Wykazu 1 listopada 2017 roku. Oznacza to, że w II połowie 2017 roku sprzedaż tego leku była bardzo niska (0,1% całkowitej liczby zrefundowanych terapii miesięcznych). Na tej podstawie II półrocze 2017 roku odrzucono z dalszych obliczeń.



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

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



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

Na podstawie przedstawionych informacji ustalono, że:

- postaci SC wszystkich analizowanych substancji czynnych cechują się podobnym udziałem w rynku;
- wzrost wykorzystania postaci SC zamiast IV obserwowany jest niezależnie od schematu dawkowania. Postacie SC trastuzumabu i rytuksymabu cechują się takim samym schematem podawania jako postaci IV, ale analogiczny wzrost zaobserwowano również dla tocilizumabu pomimo zmiany częstotliwości podawania (SC co tydzień, IV co 4 tygodnie);
- po około 2 pełnych latach refundacji następuje stabilizacja analizowanego rynku sprzedaży; po tym okresie udział postaci SC nie zmienia się znacznie.

Roczne dane (średnia z dwóch pierwszych półroczy dla 1. roku oraz średnia z pozostałych półroczy refundacji dla 2. roku) dotyczące wykorzystania postaci SC przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Odsetek wykorzystania postaci SC w poszczególnych latach refundacji.

		Średnia	Minimum	Maksimum
Tocilizumab - program B.33. (leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym)	Rok 1			
	Rok 2			
Trastuzumab - program B.09. (leczenie raka piersi)	Rok 1			
	Rok 2			
Rytuksymab - program B.12. (leczenie chorych na chłoniaki złośliwe)	Rok 1			
	Rok 2			
Wszystkie ww. leki	Rok 1			
	Rok 2			

Na uwagę zasługują następujące informacje dotyczące uwzględnionych leków referencyjnych:

1) w przypadku tocilizumabu:

- brak refundacji postaci IV w innym programie lekowym (zapotrzebowanie na postać IV z innego programu lekowego może wpłynąć na fakt przeprowadzania zamówień i przetargów);
- uwzględnione dane dotyczą choroby nienowotworowej (jak w przypadku analizowanego wskazania);
- postać SC podawana jest 4-krotnie częściej niż postać IV (niemniej jednak wydaje się, że aspekt ten nie ma wpływu na stopień wykorzystania postaci SC – osiągnięto podobny udział postaci SC każdego z leków niezależnie od zmiany częstotliwości ich podawania względem postaci IV);

2) w przypadku trastuzumabu i rytuksymabu:

- postacie IV refundowane są również w innych programach lekowych (może mieć wpływ na zamówienia i przetargi: szpital zamawia lek z zamiarem wykorzystania w kilku programach lekowych; potrzeba zaopatrzenia programu lekowego bez formy do podawania podskórnego może wpływać na zakres wykorzystania postaci do podawania dożylnego w programie, w którym SC jest dostępny, np. w sytuacji chwilowego braku postaci SC);
- uwzględnione dane dotyczą chorób nowotworowych;
- rytuksymab SC aktualnie nie jest refundowany;
- rytuksymab SC wymaga wcześniejszego podawania postaci IV;
- postacie IV i SC cechują się taką samą częstotliwością podawania.

Przedstawione powyżej informacje świadczą o wysokiej potrzebie stosowania form SC leków w warunkach polskich. Oznacza to, że udostępnienie wnioskowanej technologii spowoduje wysokie jej wykorzystanie w praktyce klinicznej. Tym samym ustalono, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, leczenie wnioskowaną technologią zaczną stosować wszyscy (100%) pacjenci z

[REDAKTURA] (liczebność populacji pacjentów, o której mowa w art. 6 ust. 1 pkt 2 [3]), tj.:

[REDAKTURA]

Ustalono, że wnioskowaną technologię będzie stosować (pacjenci rozpoczynający leczenie i kontynuujący leczenie rozpoczęta w latach poprzednich):

[REDAKTURA]

2.5.2.2. PODSUMOWANIE INFORMACJI NA TEMAT LICZEBNOŚCI POPULACJI

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

Tabela 15. Podsumowanie liczebności populacji uwzględnionej w ramach analizy podstawowej; wartości zaokrąglone do liczb całkowitych. W nawiasie podano liczebności określone w ramach skrajnych wariantów analizy podstawowej.

[REDAKTURA]

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 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 [274].

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 [274].

Szczegóły dotyczące przeprowadzenia modelowania przedstawiono w Analizie ekonomicznej [274].

W ramach analizy nie oceniono efektów zdrowotnych w ujęciu populacyjnym, gdyż zgodnie z wynikami Analizy ekonomicznej [274], 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 lutym 2023 roku z aktualizacją przeprowadzoną w czerwcu 2023 roku.

W opracowaniu uwzględniono analogiczne założenia i dane wejściowe kosztów jak w przypadku Analizy ekonomicznej [274].

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] (luty 2023).

Szczegóły dotyczące oszacowań poszczególnych kosztów jednostkowych uwzględnionych w opracowaniu przedstawiono w Analizie ekonomicznej (przede wszystkim rozdziale 3.7. analizy [268]) oraz w dołączonym do raportu modelu decyzyjnym.

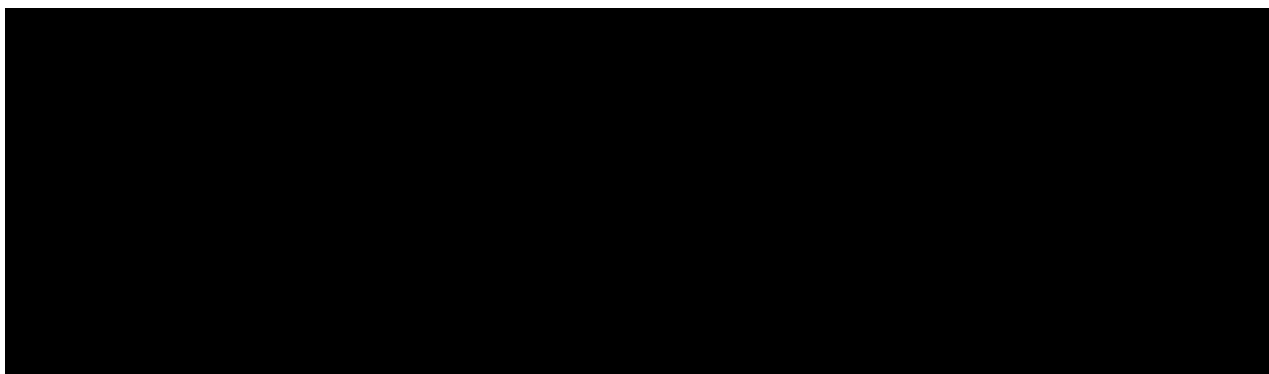
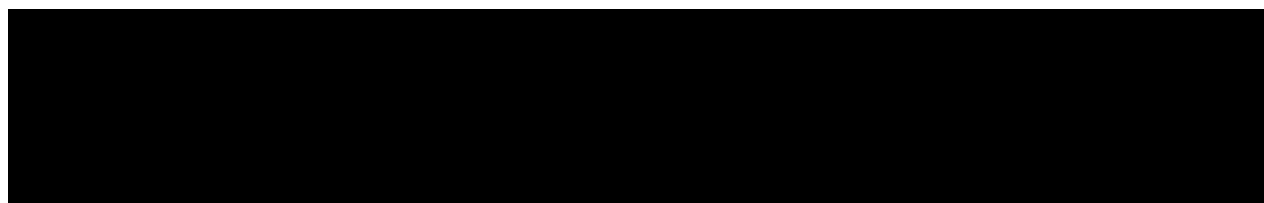
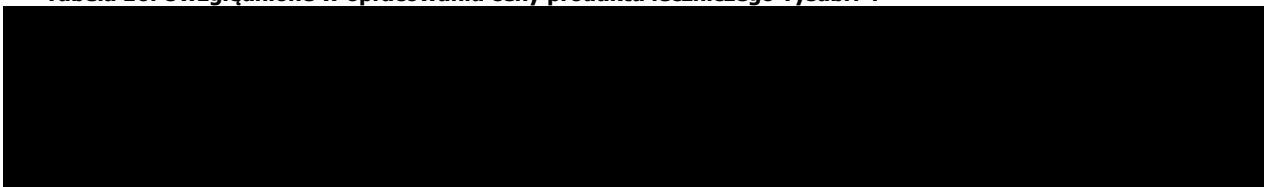


Tabela 16. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Tysabri®.



uwzględniono oficjalne ceny urzędowe i limity finansowania produktów Avonex®, Rebif® 44, Kesimpta®, Ponvory®, Zeposia®, Betaferon®, Copaxone® i Remurel®, Plegridy®, Tecfidera®, Aubagio®, przedstawione w aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia [37].

efektywne ceny leków refundowanych określone na podstawie danych NFZ z okresu od stycznia do czerwca 2022 [221], [222].

Zidentyfikowane ceny komparatorów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Koszt jednostkowy opakowań komparatorów.

	Ceny oficjalne [37]	Ceny realne: [221], [222] lub [268]*
<i>Dimethylis fumaras 120 (Tecfidera) **</i>	1 072,76 PLN	484,83 PLN
<i>Dimethylis fumaras 240 (Tecfidera)</i>	4 291,06 PLN	1 939,32 PLN
<i>Teriflunomidum</i>	3 141,18 PLN	1 763,55 PLN

	Ceny oficjalne [37]	Ceny realne: [221], [222] lub [268]*
<i>Glatirameri acetat</i>	1 669,81 PLN	470,79 PLN
<i>Interferonum beta-1a</i> Avonex	3 075,11 PLN	1 852,45 PLN
<i>Interferonum beta-1a</i> Rebif	3 643,54 PLN	2 177,26 PLN
<i>Interferonum beta-1b</i> Betaferon	2 433,56 PLN	2 052,55 PLN
<i>Peginterferonum beta-1a</i> (Plegridy) 63 µg; 94 µg ***	3 228,88 PLN	1 901,00 PLN
<i>Peginterferonum beta-1a</i> (Plegridy) 125 µg	3 228,88 PLN	1 901,00 PLN
<i>Ofatumumabum</i>	6 297,50 PLN	1 945,01 PLN
<i>Ponesimodum</i> (2 tygodnie)#	607,60 PLN	252,31 PLN
<i>Ponesimodum</i>	4 099,53 PLN	1 702,37 PLN
<i>Ozanimodum</i> (1 tydzień)**	1 467,10 PLN	455,12 PLN
<i>Ozanimodum</i>	5 868,41 PLN	1 820,49 PLN
<i>Cladribinum</i> , 1 tabl. 10 mg	9 812,50 PLN	7 310,96 PLN
<i>Fingolimodum</i>	2 835,00 PLN	2 814,51 PLN

*** tylko pierwszy tydzień leczenia; ** tylko pierwsze 4 tygodnie leczenia; # tylko pierwsze 2 tygodnie

Mając na uwadze sposób podawania porównywanych leków (z reguły pacjent sam przyjmuje lek po przeszkoleniu przez personel szpitala) w opracowaniu założono, że wydanie (i/lub podanie pierwszej dawki) każdego leku doustnego, domięśniowego i podskórnego będzie wiązało się z dodatkowym kosztem ustalonym na poziomie kosztu świadczenia o kodzie 5.08.07.0000004 („przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”) [48].

Uwzględniono również koszt diagnostyki ustalony na poziomie kosztu świadczenia 5.08.08.0000036 („diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego”) [49]. Założono, że analogicznie jak w przypadku pozostałych leków świadczenie 5.08.08.0000036 będzie rozliczane również w przypadku stosowania wnioskowanej technologii.

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 [274] (szczegóły w rozdziale 3.7.4. analizy ekonomicznej z przedstawianiem podstawowych danych wejściowych w rozdziałach: 3.7. i 3.7.1. te same 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 [274].

Tabela 18. Roczny koszt dodatkowej opieki nad pacjentem z analizowanej populacji z perspektywy płatnika publicznego; wartości w PLN zaokrąglone do pełnych groszy.


	Dodatkowy koszt - rok 1	Dodatkowy koszt - rok 2
Tysabri SC	10 995,10	11 246,01
Aubagio	11 167,94	11 816,25
Plegridy	11 237,88	11 783,60
Avonex	11 409,17	12 074,96
Betaferon	11 114,84	11 712,46
Tecfidera	11 086,55	11 612,95
Copaxone/Remurel	11 215,64	11 773,24
Rebif 44	11 275,25	11 835,93
FINGOLIMOD	11 023,47	11 403,01
Zeposia	10 927,23	11 380,44
Ponvory	11 077,69	11 617,46
Kesimpta	10 897,18	11 203,94
MAVENCLAD	10 874,36	11 254,43

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 [268]. Poniżej przedstawiono najważniejsze parametry.

Tabela 19. Podstawowe parametry modelu.

Parametr	Wartość		Źródło
Okres terapii z wykorzystaniem 1 opakowania leków	Okres terapii opakowaniem		Obwieszczenie Min. Zdr. [37]; Charakterystyki produktów leczniczych [40]
	Avonex®	28 dni	
	Rebif 44®	28 dni	
	Betaferon®	30 dni	
	Copaxone®	28 dni	
	Remurel®		
	Tecfidera®	28 dni (7 dni 120 mg)	
	Plegridy®	28 dni	
	Tysabri®	28 dni	
	Aubagio®	28 dni	
	Kesimpta®	30,44 dnia	
	Zeposia®	28 dni	
	Ponvory®	28 dni	
ingolimod	28 dnia		
kladrybina	12,68 tabletek na rok [236]		
Wejściowa charakterystyka pacjentów	Parametr	Wartość	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%	

Parametr	Wartość		Źródło				
	% EDSS 3 – 3,5	21,0%					
	% EDSS 4 – 4,5	27,0%					
	% EDSS 5 – 5,5	10,0%					
Macierz prawdopodobieństw przejść między EDSS stanu RRMS	Dane w Tabeli 13 analizy ekonomicznej [268]		Badanie SELECT i informacje z bazy danych obejmujących pacjentów z Kanady rozpoznanych po 28. roku życia (baza University of British Columbia) [86]				
Prawdopodobieństwo przejść między RRMS a SPMS	<table border="1"> <thead> <tr> <th>EDSS</th> <th>Prawdopodobieństwo konwersji do SPMS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" style="background-color: black; height: 100px;"></td> </tr> </tbody> </table>	EDSS	Prawdopodobieństwo konwersji do SPMS				Baza Londyn, Ontario MS [76]
EDSS	Prawdopodobieństwo konwersji do SPMS						
Macierz prawdopodobieństw przejść między EDSS stanu SPMS	Dane w Tabeli 13 analizy ekonomicznej [268]		Baza Londyn, Ontario MS [76]				
Bazowa częstotliwość rzutów choroby			Baza UK MS Survey [110] i badanie Patzold 1982 [87]				
Bazowe prawdopodobieństwo zgonu	Zależne od wieku i płci roczne prawdopodobieństwa zgonu osoby z populacji generalnej Polski w 2021 roku (Tabela 71. analizy ekonomicznej [268])		GUS [55]				
Wzrost śmiertelności pacjentów ze stwardnieniem rozsianym względem populacji generalnej	<table border="1"> <thead> <tr> <th>EDSS</th> <th>SMR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" style="background-color: black; height: 100px;"></td> </tr> </tbody> </table>	EDSS	SMR				Pokorski 1997 [73]
EDSS	SMR						

Parametr	Wartość	Źródło																																													
Skuteczność leków względem placebo	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>HR dla progresji stopnia niepełnosprawności</th> <th>IRR dla ARR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Tysabri SC</td><td>0,46</td><td>0,31</td></tr> <tr><td>Aubagio</td><td>0,79</td><td>0,70</td></tr> <tr><td>Plegridy</td><td>0,70</td><td>0,64</td></tr> <tr><td>Avonex</td><td>0,70</td><td>0,83</td></tr> <tr><td>Betaferon</td><td>0,70</td><td>0,70</td></tr> <tr><td>Tecfidera</td><td>0,71</td><td>0,51</td></tr> <tr><td>Copaxone/Remurel</td><td>0,75</td><td>0,65</td></tr> <tr><td>Rebif 44</td><td>0,78</td><td>0,66</td></tr> <tr><td>Tysabri IV</td><td>0,46</td><td>0,31</td></tr> <tr><td>Zeposia</td><td>0,99</td><td>0,46</td></tr> <tr><td>Ponvory</td><td>0,66</td><td>0,59</td></tr> <tr><td>Kesimpta</td><td>0,53</td><td>0,31</td></tr> <tr><td>Fingolimod</td><td>0,43</td><td>0,46</td></tr> <tr><td>Mavenclad®</td><td>0,67</td><td>0,43</td></tr> </tbody> </table>		HR dla progresji stopnia niepełnosprawności	IRR dla ARR	Tysabri SC	0,46	0,31	Aubagio	0,79	0,70	Plegridy	0,70	0,64	Avonex	0,70	0,83	Betaferon	0,70	0,70	Tecfidera	0,71	0,51	Copaxone/Remurel	0,75	0,65	Rebif 44	0,78	0,66	Tysabri IV	0,46	0,31	Zeposia	0,99	0,46	Ponvory	0,66	0,59	Kesimpta	0,53	0,31	Fingolimod	0,43	0,46	Mavenclad®	0,67	0,43	Meta-analizy sieciowe [41], [229]
		HR dla progresji stopnia niepełnosprawności	IRR dla ARR																																												
	Tysabri SC	0,46	0,31																																												
	Aubagio	0,79	0,70																																												
	Plegridy	0,70	0,64																																												
	Avonex	0,70	0,83																																												
	Betaferon	0,70	0,70																																												
	Tecfidera	0,71	0,51																																												
	Copaxone/Remurel	0,75	0,65																																												
	Rebif 44	0,78	0,66																																												
	Tysabri IV	0,46	0,31																																												
	Zeposia	0,99	0,46																																												
	Ponvory	0,66	0,59																																												
	Kesimpta	0,53	0,31																																												
Fingolimod	0,43	0,46																																													
Mavenclad®	0,67	0,43																																													
Roczne ryzyko dyskontynuacji	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Roczne ryzyko dyskontynuacji</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Tysabri®</td><td></td></tr> <tr><td>Avonex®</td><td></td></tr> <tr><td>Betaferon®</td><td></td></tr> <tr><td>Copaxone®</td><td></td></tr> <tr><td>Rebif 44®</td><td></td></tr> <tr><td>Tecfidera®</td><td></td></tr> <tr><td>Plegridy®</td><td></td></tr> <tr><td>Aubagio®</td><td></td></tr> <tr><td>Zeposia®</td><td></td></tr> <tr><td>Ponvory®</td><td></td></tr> <tr><td>Kesimpta®</td><td></td></tr> <tr><td>Fingolimod</td><td></td></tr> <tr><td>Mavenclad®</td><td></td></tr> </tbody> </table>		Roczne ryzyko dyskontynuacji	Tysabri®		Avonex®		Betaferon®		Copaxone®		Rebif 44®		Tecfidera®		Plegridy®		Aubagio®		Zeposia®		Ponvory®		Kesimpta®		Fingolimod		Mavenclad®		Synteza wyników badań klinicznych (rozdział. 3.6.2.1. analizy ekonomicznej [268])																	
		Roczne ryzyko dyskontynuacji																																													
	Tysabri®																																														
	Avonex®																																														
	Betaferon®																																														
	Copaxone®																																														
	Rebif 44®																																														
	Tecfidera®																																														
	Plegridy®																																														
	Aubagio®																																														
	Zeposia®																																														
	Ponvory®																																														
	Kesimpta®																																														
Fingolimod																																															
Mavenclad®																																															
Ryzyko występowania poszczególnych działań niepożądanych	Tabela 23. analizy ekonomicznej [268]	Synteza wyników badań klinicznych (rozdział. 3.6.2.2. analizy ekonomicznej [268])																																													
Odsetek poważnych działań niepożądanych	<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> <tr><td>Fingolimod</td><td>11,25%</td></tr> <tr><td>Mavenclad®</td><td>10,38%</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%	Fingolimod	11,25%	Mavenclad®	10,38%	Synteza wyników badań klinicznych (rozdział. 3.6.2.2. analizy ekonomicznej [268])																							
		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%																																													
Fingolimod	11,25%																																														
Mavenclad®	10,38%																																														

Parametr	Wartość				Źródło																																																				
Koszt opakowania opcjonalnych technologii	<table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>								dane NFZ [221], [222], [268]																																																
	Dimethylis fumaras 120 (Tecfidera)	484,83 PLN																																																							
	Dimethylis fumaras 240 (Tecfidera)	1 939,32 PLN																																																							
	Teriflunomidum	1 763,55 PLN																																																							
	Glatirameri acetat	470,79 PLN																																																							
	Interferonum beta-1a / Avonex	1 852,45 PLN																																																							
	Interferonum beta-1a / Rebif	2 177,26 PLN																																																							
	Interferonum beta-1b / Betaferon	2 052,55 PLN																																																							
	Peginterferonum beta-1a (Plegridy) 63 µg; 94 µg	1 901,00 PLN																																																							
	Peginterferonum beta-1a (Plegridy) 125 µg	1 901,00 PLN																																																							
	Ofatumumabum	1 945,01 PLN																																																							
	Ponesimodum, 2 tyg.	252,31 PLN																																																							
	Ponesimodum	1 702,37 PLN																																																							
	Ozanimodum, 1 tydz.	455,12 PLN																																																							
Ozanimodum	1 820,49 PLN																																																								
<i>Cladribinum</i> , 1 tabl. 10 mg	7 310,96 PLN																																																								
<i>Fingolimodum</i>	2 814,51 PLN																																																								
Dodatkowe koszty realizacji programu lekowego	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Roczny koszt wizyt (PLN) – 1. rok</th> <th>Roczny koszt wizyt (PLN) – kolejne lata</th> <th>Roczny koszt diagnostyki (PLN)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tysabri SC</td> <td>1 410,91 PLN</td> <td>1 410,91 PLN</td> <td>1 671,00 PLN</td> </tr> <tr> <td>Aubagio</td> <td>1 410,91 PLN</td> <td>1 410,91 PLN</td> <td>1 671,00 PLN</td> </tr> <tr> <td>Plegridy</td> <td>1 410,91 PLN</td> <td>1 410,91 PLN</td> <td>1 671,00 PLN</td> </tr> <tr> <td>Avonex</td> <td>1 410,91 PLN</td> <td>1 410,91 PLN</td> <td>1 671,00 PLN</td> </tr> <tr> <td>Betaferon</td> <td>1 316,85 PLN</td> <td>1 316,85 PLN</td> <td>1 671,00 PLN</td> </tr> <tr> <td>Tecfidera</td> <td>1 519,07 PLN</td> <td>1 410,91 PLN</td> <td>1 671,00 PLN</td> </tr> <tr> <td>Copaxone/Remurel</td> <td>1 410,91 PLN</td> <td>1 410,91 PLN</td> <td>1 671,00 PLN</td> </tr> <tr> <td>Rebif 44</td> <td>1 410,91 PLN</td> <td>1 410,91 PLN</td> <td>1 671,00 PLN</td> </tr> <tr> <td>Tysabri IV</td> <td>6 349,09 PLN</td> <td>6 349,09 PLN</td> <td>1 671,00 PLN</td> </tr> <tr> <td>Zeposia</td> <td>1 519,07 PLN</td> <td>1 410,91 PLN</td> <td>1 671,00 PLN</td> </tr> <tr> <td>Ponvory</td> <td>1 519,07 PLN</td> <td>1 410,91 PLN</td> <td>1 671,00 PLN</td> </tr> <tr> <td>Kesimpta</td> <td>1 622,40 PLN</td> <td>1 297,92 PLN</td> <td>1 671,00 PLN</td> </tr> </tbody> </table>					Roczny koszt wizyt (PLN) – 1. rok	Roczny koszt wizyt (PLN) – kolejne lata	Roczny koszt diagnostyki (PLN)	Tysabri SC	1 410,91 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN	Aubagio	1 410,91 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN	Plegridy	1 410,91 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN	Avonex	1 410,91 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN	Betaferon	1 316,85 PLN	1 316,85 PLN	1 671,00 PLN	Tecfidera	1 519,07 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN	Copaxone/Remurel	1 410,91 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN	Rebif 44	1 410,91 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN	Tysabri IV	6 349,09 PLN	6 349,09 PLN	1 671,00 PLN	Zeposia	1 519,07 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN	Ponvory	1 519,07 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN	Kesimpta	1 622,40 PLN	1 297,92 PLN	1 671,00 PLN	Założenia
		Roczny koszt wizyt (PLN) – 1. rok	Roczny koszt wizyt (PLN) – kolejne lata	Roczny koszt diagnostyki (PLN)																																																					
	Tysabri SC	1 410,91 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN																																																					
	Aubagio	1 410,91 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN																																																					
	Plegridy	1 410,91 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN																																																					
	Avonex	1 410,91 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN																																																					
	Betaferon	1 316,85 PLN	1 316,85 PLN	1 671,00 PLN																																																					
	Tecfidera	1 519,07 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN																																																					
	Copaxone/Remurel	1 410,91 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN																																																					
	Rebif 44	1 410,91 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN																																																					
	Tysabri IV	6 349,09 PLN	6 349,09 PLN	1 671,00 PLN																																																					
	Zeposia	1 519,07 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN																																																					
	Ponvory	1 519,07 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN																																																					
	Kesimpta	1 622,40 PLN	1 297,92 PLN	1 671,00 PLN																																																					

Parametr	Wartość			Źródło																						
	Fingolimod	1 410,91 PLN	1 410,91 PLN	1 671,00 PLN																						
	Mavenclad®	1 297,92 PLN	1 297,92 PLN	1 671,00 PLN																						
Koszt leczenia działań niepożądanych	Tabela 44. analizy ekonomicznej [268]			Założenia, jgp.uhc.com.pl																						
Koszt opieki wspomagającej	<table border="1"> <thead> <tr> <th>EDSS</th> <th>Koszt z perspektywy NFZ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>5 698,90 PLN</td></tr> <tr><td>1–1,5</td><td>8 684,33 PLN</td></tr> <tr><td>2–2,5</td><td>7 869,68 PLN</td></tr> <tr><td>3–3,5</td><td>9 801,57 PLN</td></tr> <tr><td>4–4,5</td><td>13 546,82 PLN</td></tr> <tr><td>5–5,5</td><td>14 322,81 PLN</td></tr> <tr><td>6–6,5</td><td>13 137,35 PLN</td></tr> <tr><td>7–7,5</td><td>8 765,67 PLN</td></tr> <tr><td>8–8,5</td><td>8 249,88 PLN</td></tr> <tr><td>9–9,5</td><td>14 727,49 PLN</td></tr> </tbody> </table>			EDSS	Koszt z perspektywy NFZ	0	5 698,90 PLN	1–1,5	8 684,33 PLN	2–2,5	7 869,68 PLN	3–3,5	9 801,57 PLN	4–4,5	13 546,82 PLN	5–5,5	14 322,81 PLN	6–6,5	13 137,35 PLN	7–7,5	8 765,67 PLN	8–8,5	8 249,88 PLN	9–9,5	14 727,49 PLN	Selmaj 2017 [217], [218]
EDSS	Koszt z perspektywy NFZ																									
0	5 698,90 PLN																									
1–1,5	8 684,33 PLN																									
2–2,5	7 869,68 PLN																									
3–3,5	9 801,57 PLN																									
4–4,5	13 546,82 PLN																									
5–5,5	14 322,81 PLN																									
6–6,5	13 137,35 PLN																									
7–7,5	8 765,67 PLN																									
8–8,5	8 249,88 PLN																									
9–9,5	14 727,49 PLN																									
Koszt rzutu choroby	2 734,67 PLN z perspektywy płatnika publicznego			Selmaj 2017 [217], [218]																						
Ryzyko PML	Tabela 25. analizy ekonomicznej [268]			[193]																						
% anty-JVC(+)	58,0%			[193]																						
% rocznej konwersji do anty-JCV(+)	8,9%			[192]																						
% po leczeniu immunosupresyjnym	13,5%			[193]																						
CFR dla PML	22,8%			[196]																						
Progresja EDSS związana z PML	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 pacjentów, która pozwala określić sumaryczne zużycie danych zasobów w ujęciu populacyjnym.

W uproszczeniu, iloczyn rocznej liczby pacjentów 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 pierwszej kolejności oceniono liczbę pacjentów mogących rozpocząć leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji każdego roku należącego do horyzontu czasowego analizy i następnie

określono wydatki z budżetu płatnika publicznego przy uwzględnieniu danych wejściowych i wyników modelu Analizy ekonomicznej [274].

Wykorzystano wyniki modelu Analizy ekonomicznej [274] pod postacią rocznego zużycia zasobów lub kosztu przypadającego na pacjenta rozpoczynającego leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji. W obliczeniach przyjęto włączenie do obserwacji wszystkich grup pacjentów 1 stycznia każdego roku horyzontu czasowego analizy.

Przykładowo dla pacjentów włączonych w pierwszym roku koszt wnioskowanej technologii określono dla pierwszych 12 miesięcy (Z_{1-12}) oraz między 13 a 24 miesiącem (Z_{13-24}) na podstawie modelu Analizy ekonomicznej [274]. Ww. dane przedstawiono w przeliczeniu na pacjenta rozpoczynającego leczenie na początku horyzontu czasowego analizy (dane uwzględniają zdarzenia wykluczające z leczenia, tj. rezygnacja z powodu zdarzeń niepożądanych, progresja choroby lub zgon).

Następnie dysponując informacjami na temat liczby pacjentów rozpoczynających leczenie wnioskowaną technologią każdego roku ($P_{rok.1}$) określono sumaryczny koszt stosowania wnioskowanej technologii w tej grupie chorych zgodnie z algorytmem:

- w roku 1.: $P_{rok.1} \cdot Z_{1-12}$
- w roku 2.: $P_{rok.1} \cdot Z_{13-24}$.

Analogiczne obliczenia przeprowadzono dla kolejnych lat horyzontu czasowego analizy i pozostałych kategorii kosztów. Przykładowo dla pacjentów rozpoczynających leczenie w 2. roku horyzontu czasowego ww. algorytm przyjmuje postać:

- w roku 1.: $P_{rok.2} \cdot 0 = 0$ (pacjenci nie włączeni jeszcze do modelu)
- w roku 2.: $P_{rok.2} \cdot Z_{1-12}$.

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 20. Charakterystyka wariantów oceny wielkości populacji docelowej.

	Wariant prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło

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

Tabela 21. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.

Nr	Scenariusz analizy wrażliwości		Wariant liczebności
	Parametr(y)	Wartość	
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	Docelowy wzrost wykorzystania leków "II linii" na poziomie wzrostu wykorzystania Tecfidera		Prawdopodobny
SA 07			Minimalny
SA 08			Maksymalny
SA 09	Docelowy wzrost wykorzystania leków "II linii" na poziomie wzrostu wykorzystania Tecfidera, Aubagio, Mavenclad, Ocrevus		Prawdopodobny
SA 10			Minimalny
SA 11			Maksymalny
SA 12	Koszt komparatorów na podstawie obwieszczenia [37]		Prawdopodobny
SA 13			Minimalny
SA 14			Maksymalny
Testowanie założeń i parametrów modelu analizy ekonomicznej (szczegóły w [268])			
SA 15	<i>Half cycle correction (1=Yes, 2=No)</i>	<i>Lower Bound</i>	Prawdopodobny
SA 16		<i>Upper Bound</i>	Prawdopodobny
SA 17	<i>Male population percentage</i>	<i>Lower Bound</i>	Prawdopodobny
SA 18		<i>Upper Bound</i>	Prawdopodobny
SA 19	<i>Patient age (years)</i>	<i>Lower Bound</i>	Prawdopodobny
SA 20		<i>Upper Bound</i>	Prawdopodobny
SA 21	<i>EDSS stopping - tysabri</i>	<i>Lower Bound</i>	Prawdopodobny
SA 22		<i>Upper Bound</i>	Prawdopodobny
SA 23	<i>EDSS stopping - other treatments</i>	<i>Lower Bound</i>	Prawdopodobny
SA 24		<i>Upper Bound</i>	Prawdopodobny
SA 25	<i>Stop treatment on progression to SPMS</i>	<i>Lower Bound</i>	Prawdopodobny
SA 26		<i>Upper Bound</i>	Prawdopodobny
SA 27	<i>Relapse Rate ratio - 1st trt</i>	<i>Lower Bound</i>	Prawdopodobny
SA 28		<i>Upper Bound</i>	Prawdopodobny
SA 29	<i>Relapse Rate ratio - other treatments</i>	<i>Lower Bound</i>	Prawdopodobny
SA 30		<i>Upper Bound</i>	Prawdopodobny
SA 31	<i>Disability progression HR - 1st trt</i>	<i>Lower Bound</i>	Prawdopodobny
SA 32		<i>Upper Bound</i>	Prawdopodobny
SA 33	<i>Disability progression HR - other treatments</i>	<i>Lower Bound</i>	Prawdopodobny
SA 34		<i>Upper Bound</i>	Prawdopodobny
SA 35	<i>Annual discontinuation rate - Tysabri</i>	<i>Lower Bound</i>	Prawdopodobny
SA 36		<i>Upper Bound</i>	Prawdopodobny
SA 37	<i>Annual discontinuation rate - other treatments</i>	<i>Lower Bound</i>	Prawdopodobny
SA 38		<i>Upper Bound</i>	Prawdopodobny
SA 39	<i>Annual risk of PML</i>	<i>Lower Bound</i>	Prawdopodobny
SA 40		<i>Upper Bound</i>	Prawdopodobny

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

Nr	Scenariusz analizy wrażliwości		Wariant liczebności
	Parametr(y)	Wartość	
SA 86		Upper Bound	Prawdopodobny
SA 87	Cost of relapse	Lower Bound	Prawdopodobny
SA 88		Upper Bound	Prawdopodobny
SA 89	Management Cost - RRMS	Lower Bound	Prawdopodobny
SA 90		Upper Bound	Prawdopodobny
SA 91	Management Cost - SPMS	Lower Bound	Prawdopodobny
SA 92		Upper Bound	Prawdopodobny
SA 93	Cost of Administration - Tysabri	Lower Bound	Prawdopodobny
SA 94		Upper Bound	Prawdopodobny
SA 95	Cost of Administration - other treatments	Lower Bound	Prawdopodobny
SA 96		Upper Bound	Prawdopodobny
SA 97	Mortality calculation (1= MS RR, 2=EDSS RR)	Lower Bound	Prawdopodobny
SA 98		Upper Bound	Prawdopodobny
SA 99	EDSS relative risk - RRMS	Lower Bound	Prawdopodobny
SA 100		Upper Bound	Prawdopodobny
SA 101	EDSS relative risk - SPMS	Lower Bound	Prawdopodobny
SA 102		Upper Bound	Prawdopodobny
SA 103	Extreme efficacy scenarios	optimistic	Prawdopodobny
SA 104		pessimistic	Prawdopodobny
SA 105	Cost of relapse scenario	DRG A36, methylprednisolone 1g/d for 5 days, ranitidine	Prawdopodobny
SA 106		58% DRG A36; 42% W11	Prawdopodobny
SA 107	Management Cost scenarios	Orlewska 2005	Prawdopodobny
SA 108		Szurlo 2014	Prawdopodobny
SA 109	Discontinuation risk scenarios	No risk	Prawdopodobny
SA 110		The same risks (Polish HTA)	Prawdopodobny
SA 111		Chen 2022	Prawdopodobny
SA 112	Patients characteristics	DECIDE Trial - ITT	Prawdopodobny
SA 113		AFFIRM Trial - ITT	Prawdopodobny
SA 114		DECIDE Trial - SOT patients	Prawdopodobny
SA 115		SELECT Trial - ITT	Prawdopodobny
SA 116		SENTINEL Trial - SOT patients	Prawdopodobny
SA 117		SELECT Trial - SOT patients	Prawdopodobny
SA 118		UK MS Survey	Prawdopodobny
SA 119		ADVANCE Trial	Prawdopodobny
SA 120		DEFINE and CONFIRM trials	Prawdopodobny
SA 121	ARR for RRMS	UK MS Survey & Patzold, 1982. Option 2	Prawdopodobny
SA 122		DECIDE Trial (avonex as reference)	Prawdopodobny
SA 123		DEFINE and CONFIRM trials extrapolated w/ UK MS Survey & Patzold, 1982	Prawdopodobny
SA 124		ADVANCE Trial Extrapolated w/ UK MS Survey & Patzold, 1982	Prawdopodobny
SA 125		ADVANCE Trial (0-5) + UK MS Survey & Patzold, 1982	Prawdopodobny

Nr	Scenariusz analizy wrażliwości		Wariant liczebności
	Parametr(y)	Wartość	
SA 126		<i>DEFINE and CONFIRM trials (0-5) + UK MS Survey & Patzold, 1982</i>	Prawdopodobny
SA 127	<i>ARR for SPMS</i>	<i>UK MS Survey & Patzold, 1982. Option 2</i>	Prawdopodobny
SA 128	<i>Transition probability matrix</i>	<i>DECIDE Trial (Avonex as reference treatment)</i>	Prawdopodobny
SA 129		<i>AFFIRM Trial + London Ontario</i>	Prawdopodobny
SA 130		<i>DEFINE and CONFIRM trials + London Ontario</i>	Prawdopodobny
SA 131		<i>ADVANCE Trial + London Ontario</i>	Prawdopodobny
SA 132		<i>London Ontario</i>	Prawdopodobny
SA 133		<i>British Columbia (Age at onset < 28 years)</i>	Prawdopodobny
SA 134		<i>British Columbia (Age at onset ≥ 28 years)</i>	Prawdopodobny
SA 135	<i>Disability progression HR</i>	<i>CDP-6M: NMA (OPERA), 2022 [41]</i>	Prawdopodobny
SA 136		<i>CDP-3M: NMA, 2022 [41]</i>	Prawdopodobny
SA 137	<i>Mavenclad: no efect wanning</i>	-	Prawdopodobny
SA 138	<i>Mavenclad: min. dose</i>	-	Prawdopodobny
SA 139	<i>Mavenclad: max. dose</i>	-	Prawdopodobny
SA 140	<i>All treatments: efect wanning</i>	-	Prawdopodobny

3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO

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

Nie są dostępne informacje na temat aktualnych wydatków wśród chorych, którzy będą mogli stosować wnioskowaną technologię w przypadku refundacji.

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

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

Ustalono, że koszt refundacji leków stosowanych aktualnie w programie lekowym B.29. wyniósł w 2019 r. 390,95 mln PLN [248].

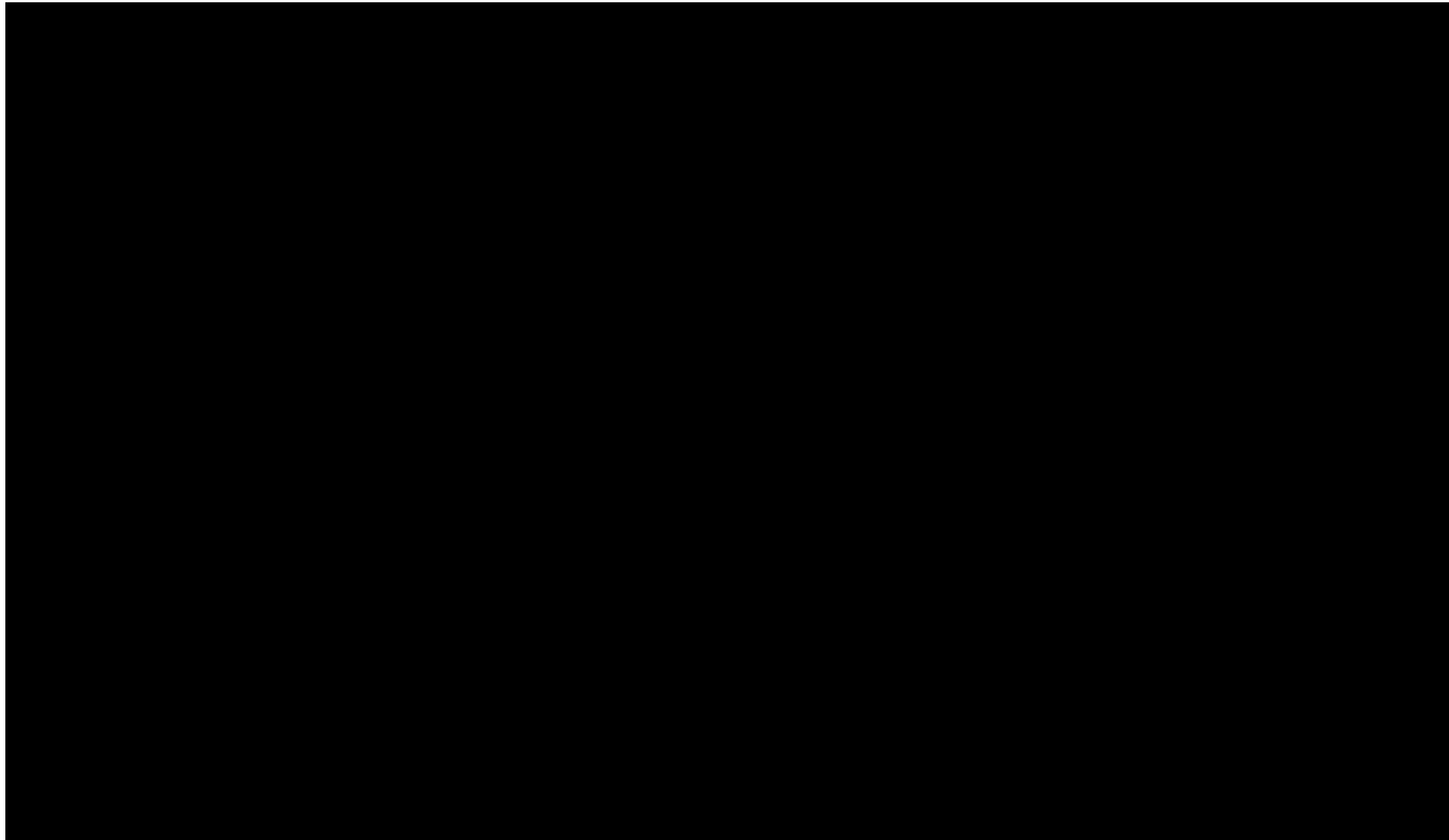
Kwota refundacji za wszystkie leki stosowane w aktualnym programie B.29. wyniosła: 442 938 207,87 PLN w 2021 roku [260] oraz 409 899 174,86 PLN w okresie styczeń – październik 2022 roku [261].

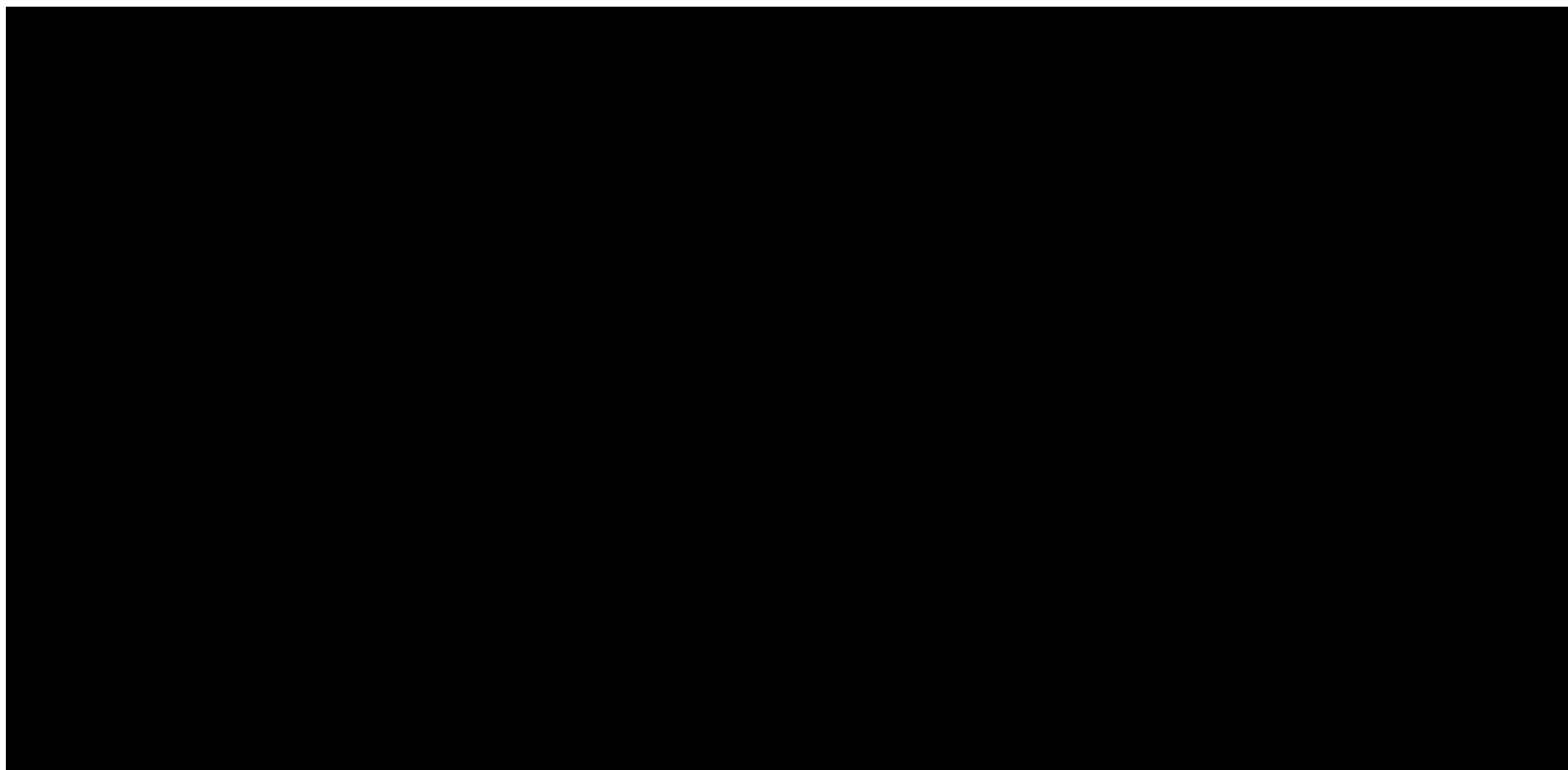
Nie są dostępne żadne inne informacje na temat innych wydatków wśród chorych, którzy będą mogli stosować wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji. Prognozy wszystkich wydatków na lata horyzontu czasowego analizy przedstawiono w kolejnym rozdziale (scenariusz istniejący).

3.2. WARIANT NAJBARDZIEJ PRAWDOPODOBNY, MINIMALNY I MAKSYMALNY

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono poniżej.

Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wyniki w PLN zaokrąglone do pełnych złotych.

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



Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wykazały, że podjęcie decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab SC) w analizowanym wskazaniu spowoduje [REDACTED]

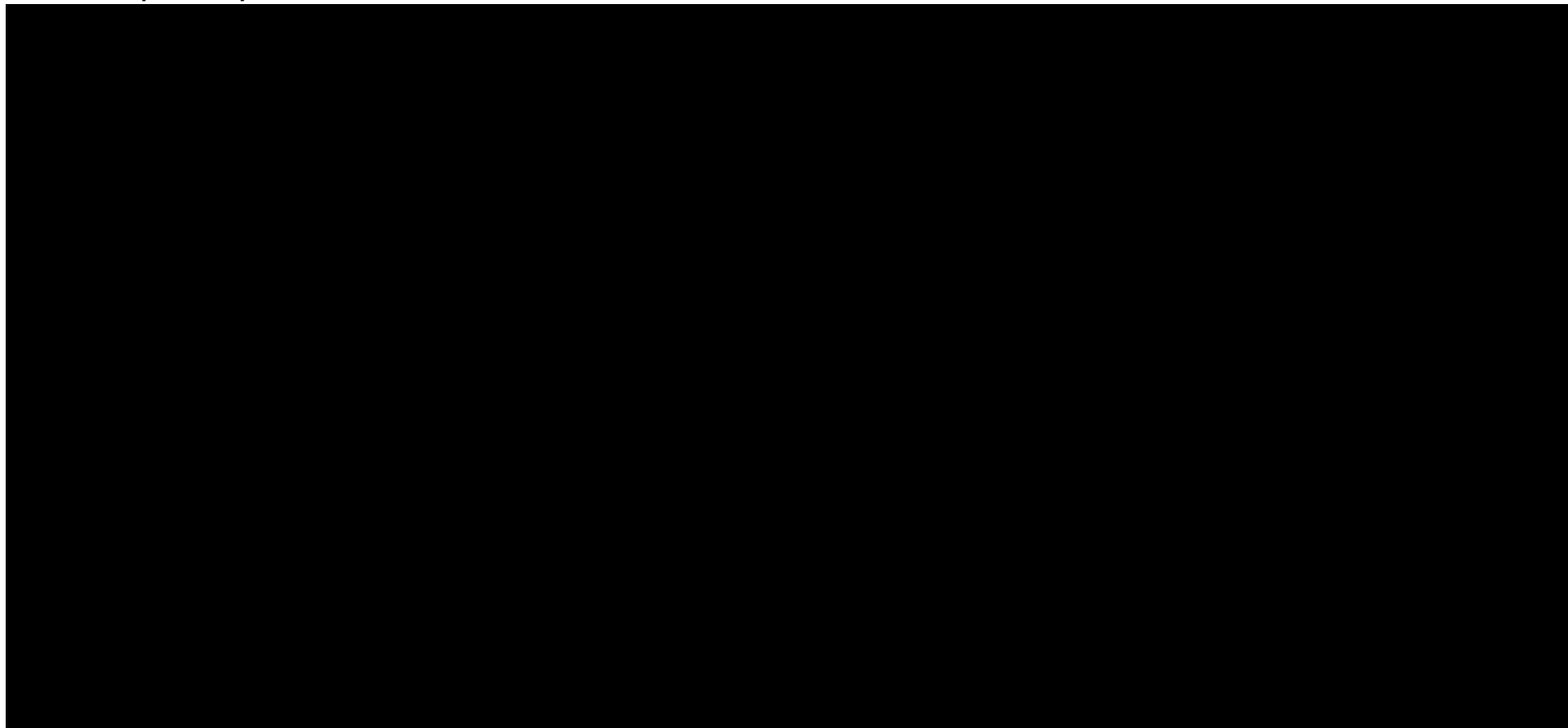
Ustalono, że realizacja scenariusza nowego zakładającego finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych związana będzie ze zmianą całkowitych wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na realizację świadczeń gwarantowanych pacjentom ze stwardnieniem rozsianym na poziomie (w nawiasach podano wyniki skrajnych scenariuszy oceny wielkości populacji):

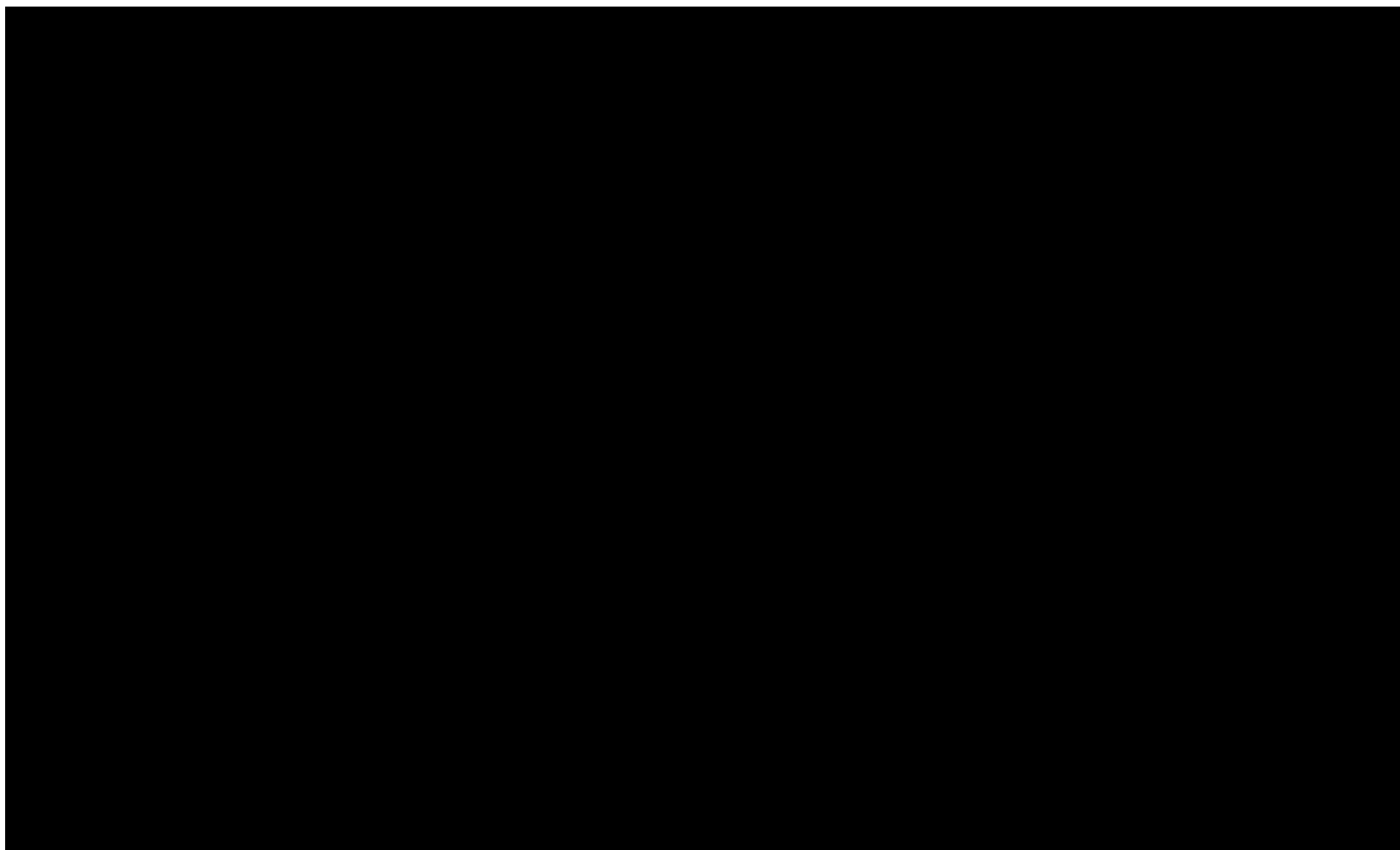
[REDACTED]

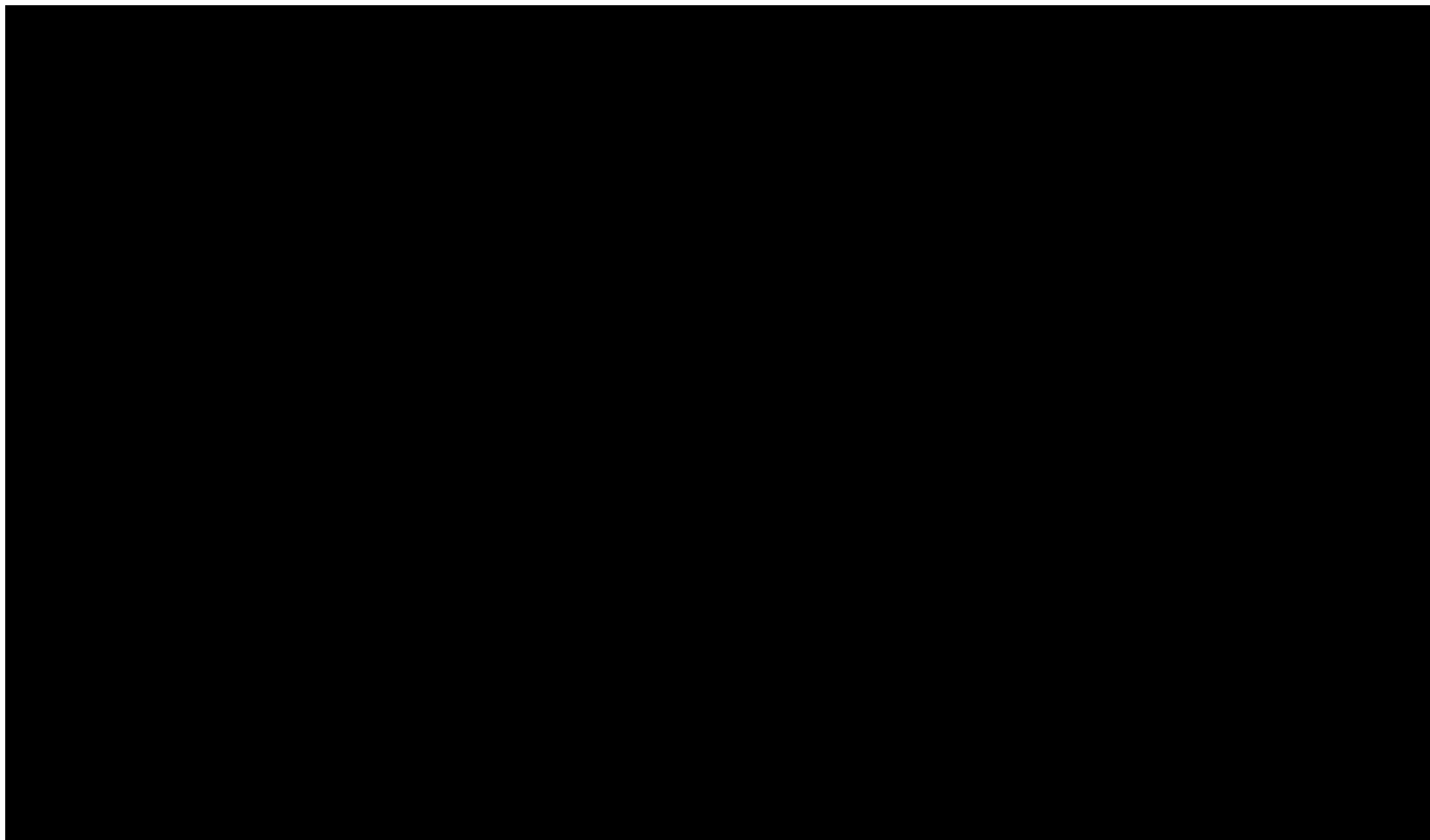
3.3. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

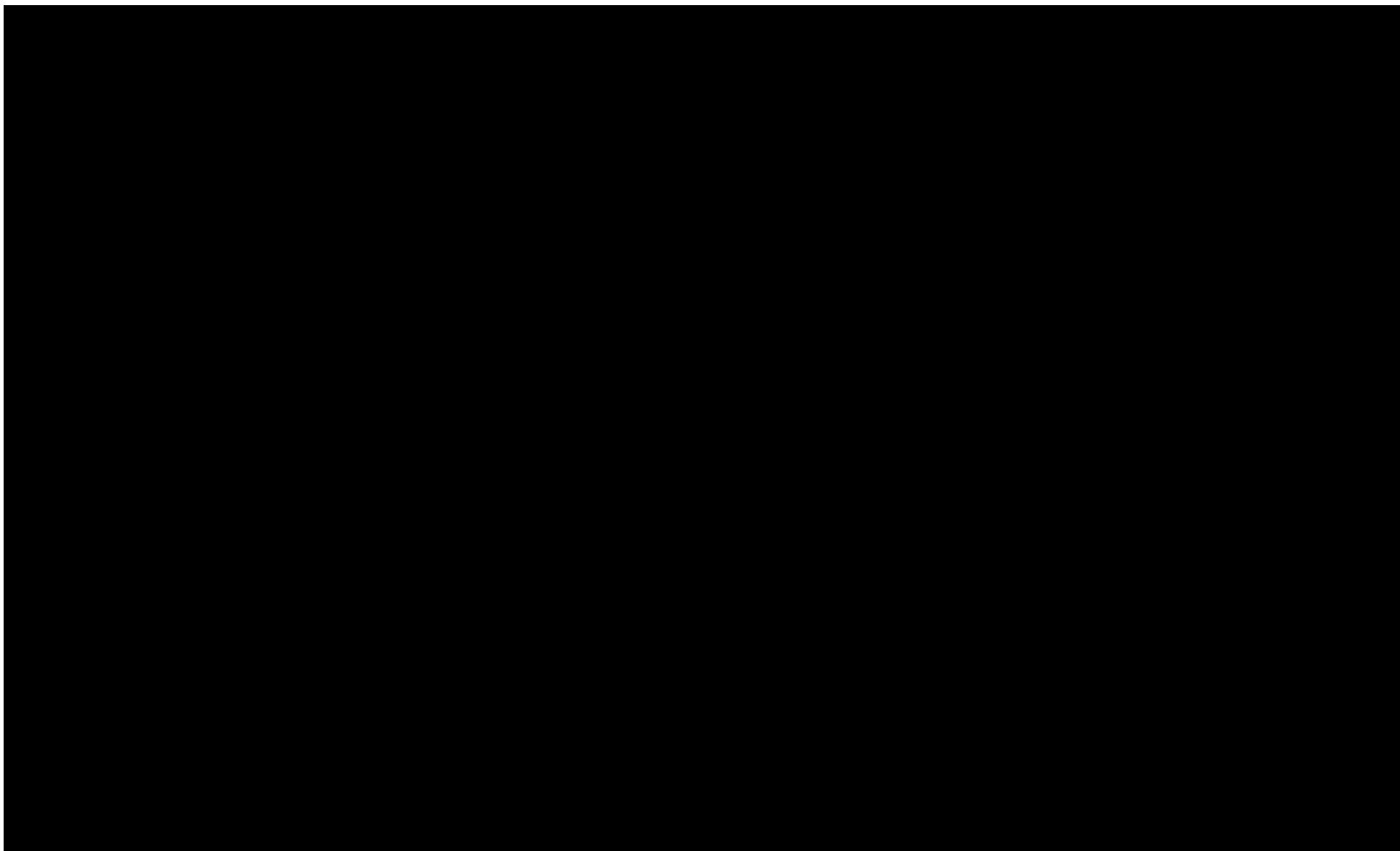
Wyniki analizy wrażliwości dla analizy wpływu na budżet przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości.

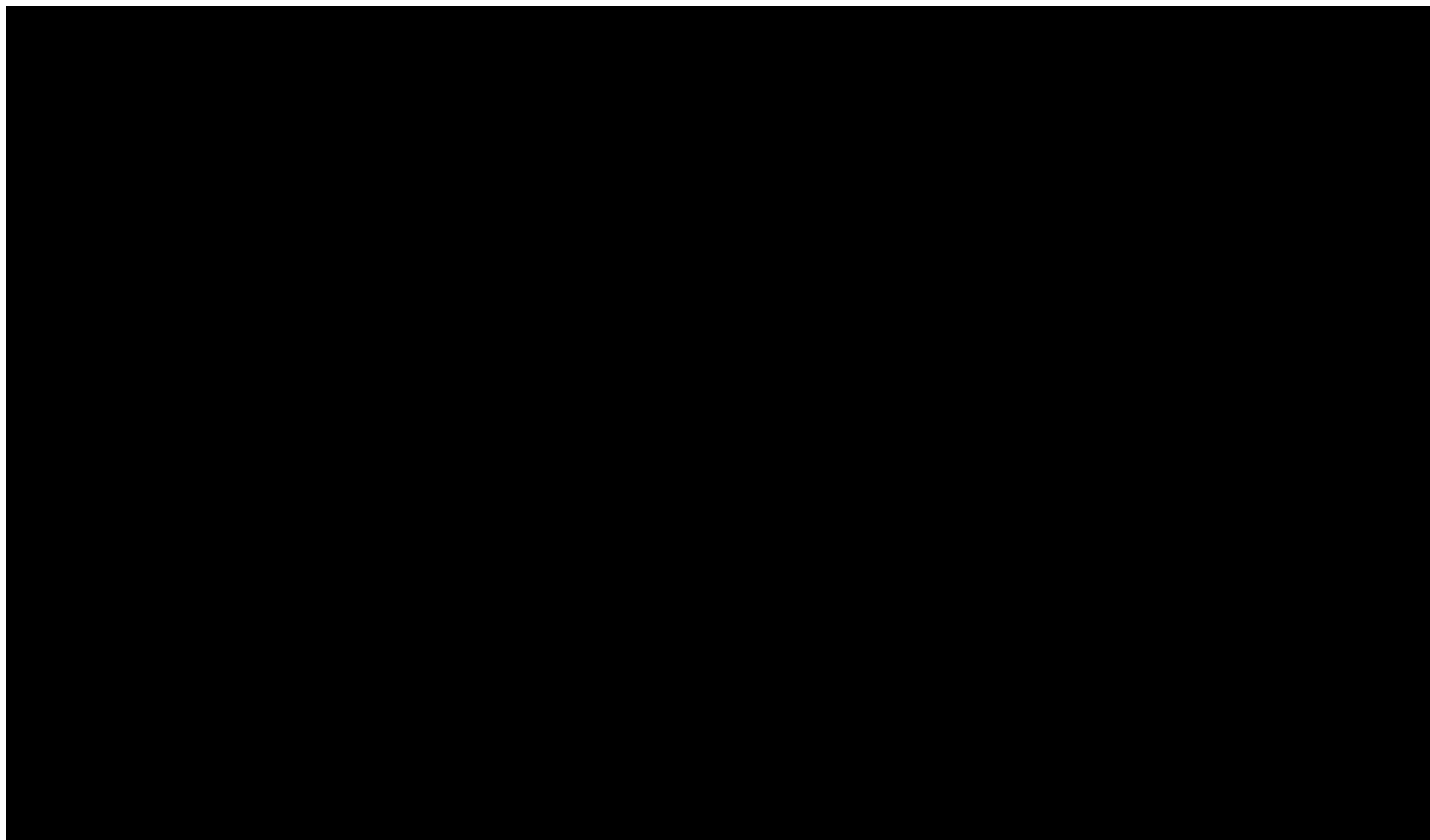
The content of the table is completely redacted with a solid black rectangle.

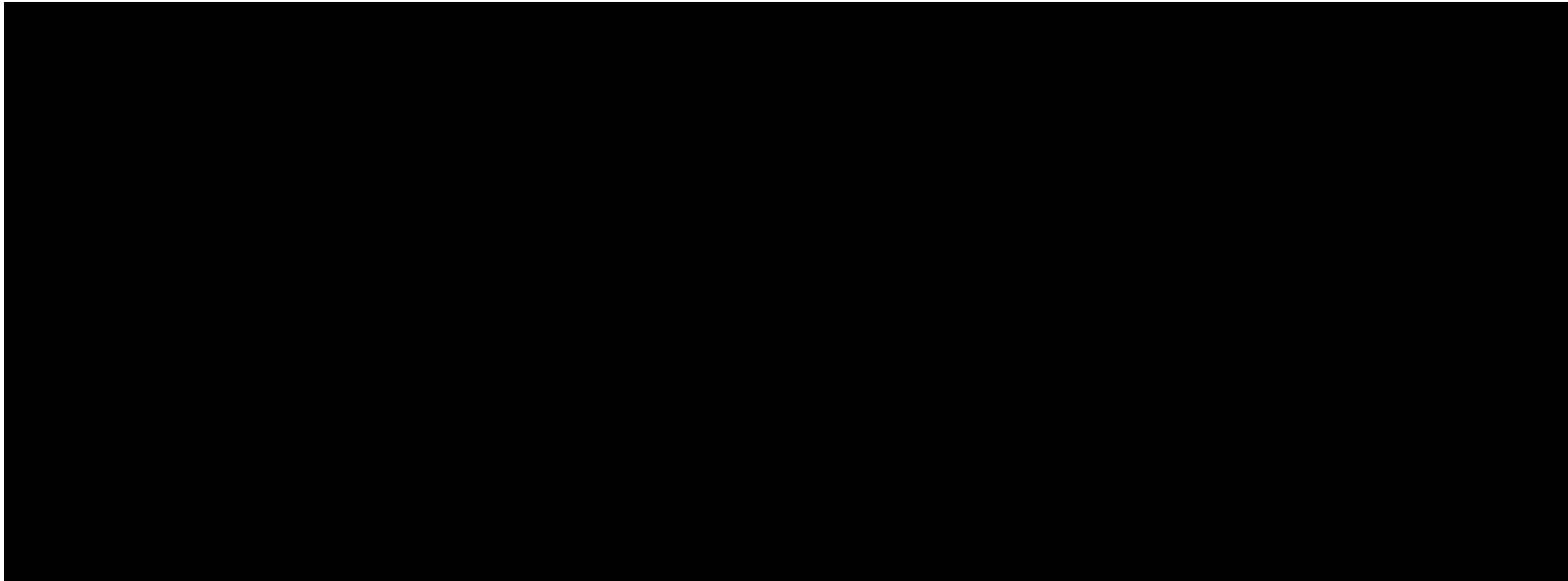






Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu produktu Tysabri® (natalizumab podawany podskórnym) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego.





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

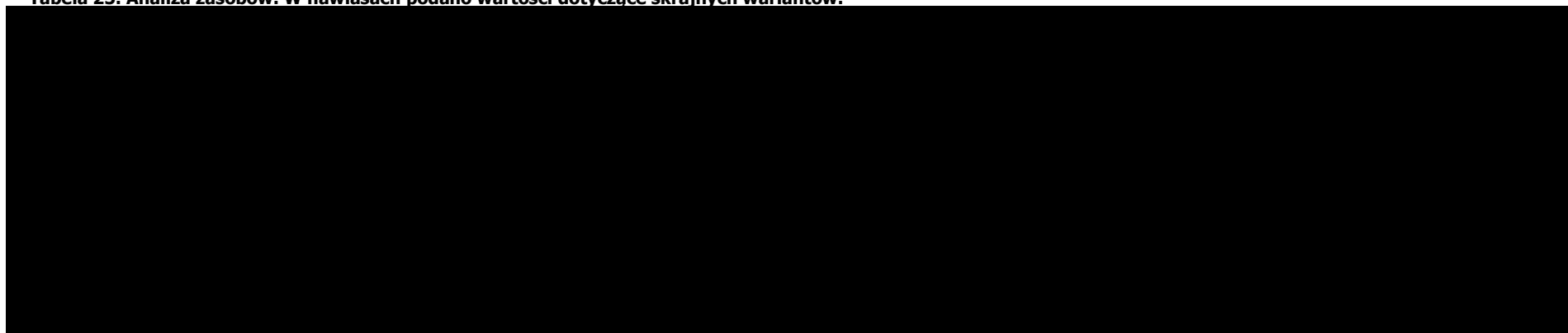
W ramach analizy wrażliwości wykazano wysoką stabilność wyników analizy podstawowej z [REDACTED] wydatków z budżetu płatnika publicznego określonym w ramach maksymalnych wariantów liczebności nieprzekraczającym [REDACTED]

W ramach analizy wrażliwości ustalono, że najwyższy wpływ na wyniki niniejszej analizy miały założenia dotyczące liczebności populacji docelowej, wysokości kosztu opcjonalnych technologii refundowanych (przy uwzględnieniu oficjalnego kosztu leków refundowanych [REDACTED] oraz dawkowania kladrybiny (przy uwzględnieniu maksymalnej dawki kladrybiny obserwowano oszczędności związane z finansowaniem wnioskowanej technologii). Realizacja pozostałych scenariuszy analizy wrażliwości powodowała zmianę wyników analizy podstawowej w zakresie [REDACTED]

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

4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW

Tabela 25. 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 niewielkimi dodatkowymi nakładami finansowymi płatnika publicznego.

Stosowanie produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab SC) 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).

Dodatkowa analiza [268] przeprowadzono na podstawie wyników badań SISTER [264] i EASIER [267] wykazała, że zastąpienie natalizumabu podawanego dożylnie przez wnioskowaną technologię może wiązać się z redukcją:

- czasu jaki pacjent przeznaczą na przyjmowanie natalizumabu o 16-20 godzin w ciągu roku (49%-55%);
- czasu jaki personel medyczny (głównie pielęgniarka) przeznaczą na podawanie natalizumabu o 3,5 godziny (55%) rocznie;
- czasu zajmowania miejsca w szpitalu przez pacjenta o 16 godzin rocznie (59%).

Ustalono, że świadczeniodawca realizujący program lekowy dla natalizumabu w ciągu roku jest w stanie obsłużyć 2,5-krotnie więcej pacjentów leczonych natalizumabem podawanym podskórnie niż natalizumabem podawanym dożylnie.

Wysokie zapotrzebowanie na postacie 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].

Uważa się, że decyzja o finansowaniu ze środków publicznych ocenianej technologii (natalizumab SC) nie będzie wiązała się z dodatkowymi nakładami finansowymi ze strony Narodowego Funduszu Zdrowia z tytułu finansowania dodatkowych wymagań związanych z tą technologią medyczną (jak transport pacjenta do wysoko wyspecjalizowanego ośrodka medycznego, na wizyty czy badania związane z podawaniem ocenianego preparatu, finansowania zakupu dodatkowego sprzętu specjalistycznego, szkoleń pracowników służby zdrowia, itp.).

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 [268]).

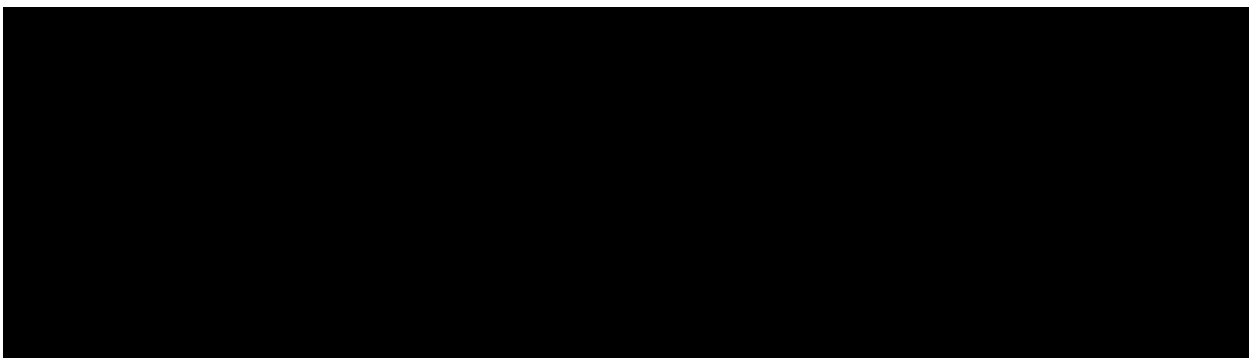
Dodatkowo stosowanie natalizumabu, poprzez poprawę stanu zdrowia pacjenta z analizowanej populacji, może zwiększyć aktywność zawodową opiekunów chorych lub samych chorych. Jednakże brakuje bezpośrednich dowodów potwierdzających ww. aspekt i na tej podstawie nie przedstawiono stosowanych obliczeń w tym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

7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE

W chwili obecnej pacjent z analizowanej populacji poddawany jest terapii z wykorzystaniem natalizumabu podawanego dożylnie lub leków I linii leczenia 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.



Powyższe obliczono na podstawie oceny stopnia wykorzystania budżetu na refundacje do końca listopada 2022 roku wg komunikatu NFZ z dnia 01.06.2023 (29,61% wykonanego budżetu na refundację przez 4 miesiące daje około 89% wykonanego budżetu w całym roku, czyli około 2,3 mld PLN niewykorzystanych środków finansowych).

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

Objęcie refundacją produktu leczniczego Tysabri® podawanego podskórnie pozwoli na zwiększenie spektrum dostępnych opcji terapeutycznych wśród chorych na stwardnienie rozsiane, przy zachowaniu opłacalności stosowanego schematu postępowania przy zaakceptowaniu proponowanego porozumienia podziału ryzyka dla wnioskowanej technologii [268].

Co więcej, zmiana drogi podawania natalizumabu pozwoli uwolnić zasoby niezbędne do funkcjonowania systemu opieki zdrowotnej w Polsce oraz zwiększyć poziom satysfakcji pacjentów z otrzymanej opieki medycznej.

Badanie SISTER wykazało, że stosowanie natalizumabu podawanego podskórnie w miejsce natalizumabu podawanego dożylnie wiązało się ze skróceniem czasu podawania leku średnio o 1,5 godziny [264]. Analogicznie, badanie EASIER [267] wykazało, że natalizumab podawany podskórnie wiązał się ze zmniejszeniem czasu podawania leku o 49% oraz zmniejszeniem czasu jaki personel medyczny przeznaczają na pacjenta o 55% względem natalizumabu podawanego dożylnie. Aspekty te mogą przełożyć się na istotne oszczędności dla świadczeniodawcy i pacjenta.

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 uwzględniania 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

W ramach niniejszej analizy część parametrów określono na podstawie wyników modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej [274]. Tym samym niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania [274] 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 I linii (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.

9. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego realizacji programu lekowego umożliwiającego zastosowanie natalizumabu SC wśród pacjentów z populacji 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 [274] (niektóre dane wejściowe modelu określono na podstawie indywidualnych danych pacjentów włączonych do badań klinicznych sponsorowanych przez firmę Biogen) oraz opinie ekspertów klinicznych z Polski.

Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5. Analizy ekonomicznej [274] oraz w rozdziale 2. niniejszej analizy wpływu na budżet.

W chwili obecnej natalizumab SC 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).

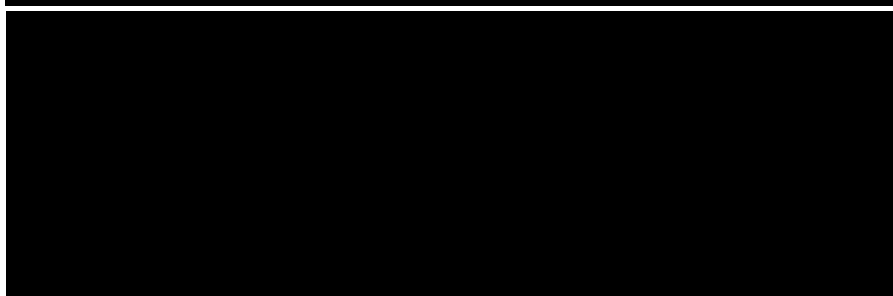
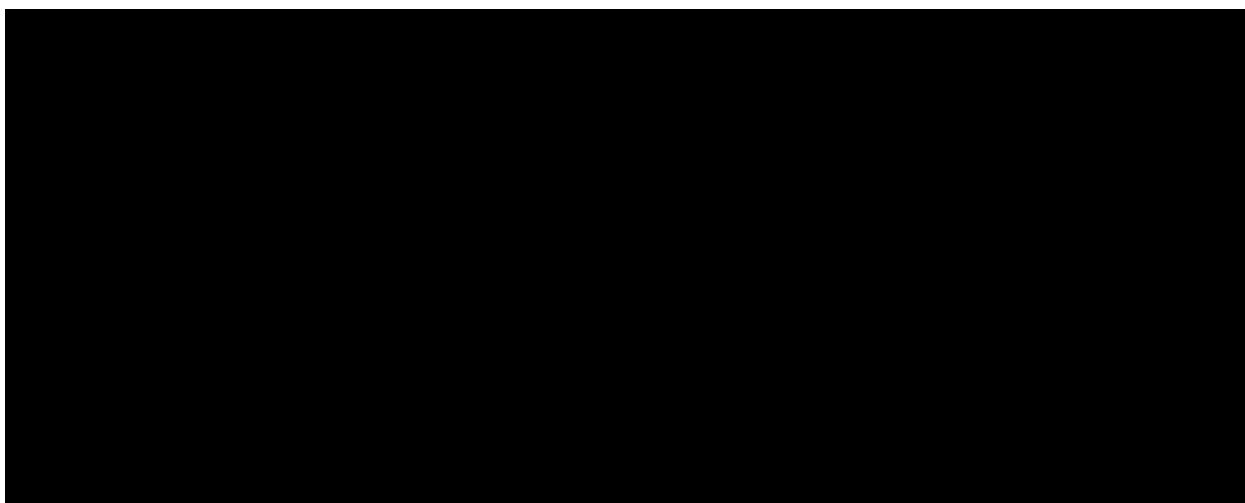
Objęcie refundacją produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab SC) pozwoli na zwiększenie spektrum dostępnych opcji terapeutycznych wśród chorych na stwardnienie rozsiane i udostępnienie bardziej skutecznej opcji terapeutycznej pacjentom z niekorzystnym przebiegiem stwardnienia rozsianego (tj. SOT lub RES), przy zachowaniu opłacalności stosowanego schematu postępowania

W chwili obecnej refundowana jest postać dożylna natalizumabu w leczeniu pacjentów z populacji SOT i RES wg aktualnych definicji [37].



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 nie będzie wiązała się z napływem dodatkowych pacjentów do grupy leczonych daną substancją czynną. 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 (por. rozdział 2.5.2.1.). dane te potwierdzają potrzebę udostępnienia pacjentom form podawania leków innych niż dożylna.

10. WNIOSKI KOŃCOWE



Wyniki analizy wrażliwości potwierdziły stabilność wniosków z analizy podstawowej.

Wykazano, że za finansowaniem ze środków publicznych produktu Tysabri® stosowanego   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 (dostęp: luty 2023).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2021 r. poz. 74.).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-b and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999. Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Binglefors 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/ (ostatnia aktualizacja: luty 2023).
- [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 2022 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018–2020.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2023 r.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: luty 2023).
- [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, luty 2023 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, luty 2023 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
- [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 (dane z komunikatu DGL z 14 cze 2017 dotyczą 2015 roku).
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: www.cearegistry.org (ostatnia aktualizacja: luty 2023).
- [45] Wnuk M, Maluchnik M, Perwieniec J, Podwojciec K, Szelaż M, Walkiewicz D, Zakrzewski M, Kulakowska A, Broła W, Rejda 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 12/2023/DSOZ Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl
- [47] Katalog grup. Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 10/2023/DSOZ Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl
- [48] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 160/2022/DGL Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl
- [49] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 160/2022/DGL Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl.
- [50] Katalog zakresów świadczeń (1n). Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 7/2023/DSOZ Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl
- [51] Katalog Jednorodnych Grup Pacjentów w stacjonarnej rehabilitacji leczniczej. Załącznik nr 1r do zarządzenia Nr 155/2020/DSOZ Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl.
- [52] Wartości stawek kapitałowych, porad i ryczałtów w POZ. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 3/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. www.nfz.gov.pl
- [53] Katalog świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych dla świadczeń gwarantowanych. Załącznik 1 do zarządzenia Nr 55/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. www.nfz.gov.pl.
- [54] Katalog zakresów świadczeń opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 164/2022/DSOZ Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl.
- [55] GUS. Trwanie życia w 2021 r. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2021-roku,2,16.html>.
- [56] Główny Urząd Statystyczny, GUS. Biuletyn Statystyczny nr 11/2022, 12/2020, 12/2019, 12/2017/12/2016, 12/2014, 12/2012, 12/2010, 12/2008 i 12/2007. 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 20 stycznia 2023 r. w sprawie przeciętnego wynagrodzenia w IV kwartale 2022 r.
- [59] Wytyczne dotyczące stosowania jednolitych wskaźników makroekonomicznych będących podstawą oszacowania skutków finansowych projektowanych ustaw. Aktualizacja październik 2022. <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, Członkowski 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
- [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
- [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
- [80] CRD and CHE Technology Assessment Group: Fingolimod for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. Centre for Reviews and Dissemination/Centre for Health Economics; 2011. www.nets.nihr.ac.uk/_data/assets/pdf_file/0003/82569/ERGReport-08-247-01.pdf
- [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-relapsingremitting-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, Czlankowska A, Grimaldi LM, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler*. May 2014;20(6):705-716.
- [95] Cadavid D, Wolansky LJ, Skurnick J, et al. Efficacy of treatment of MS with IFNbeta-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. *Neurology*. Jun 9 2009;72(23):1976-1983
- [96] O'Connor P, Filippi M, Arnason B, et al. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol*. Oct 2009;8(10):889-897.
- [97] Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging--measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. *Ann Neurol*. Mar 2001;49(3):290-297.
- [98] Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol*. Mar 1996;39(3):285-294.
- [99] Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V. Comparison of Betaferon, Avonex, and Rebif in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Acta neurologica Scandinavica*. May 2006;113(5):283-287.
- [100] Sibley WA. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology*. Jul 1995;45(7):1277-1285.
- [101] Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. Jul 1995;45(7):1268-1276.
- [102] Bornstein MB, Miller A, Slagle S, et al. A pilot trial of Cop 1 in exacerbating-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med*. Aug 13 1987;317(7):408-414.
- [103] Parsons S, Carnes D, Pincus T, et al. Measuring troublesomeness of chronic pain by location. *BMC musculoskeletal disorders*. 2006;7:34.
- [104] NICE. NICE technology appraisal guidance 90: Depression in adults. The treatment and management of depression in Adults October 2009. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg90/resources/guidance-depression-in-adults-pdf>
- [105] van Hoek AJ, Underwood A, Jit M, Miller E, Edmunds WJ. The impact of pandemic influenza H1N1 on health-related quality of life: a prospective population-based study. *PLoS One*. 2011;6(3):e17030.
- [106] NICE. NICE technology appraisal guidance 61: Irritable bowel syndrome in adults. Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care. February 2008. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg61/resources/guidance-irritable-bowel-syndrome-in-adults-pdf>
- [107] Xu R, Insinga RP, Golden W, Hu XH. EuroQol (EQ-5D) health utility scores for patients with migraine. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. May 2011;20(4):601-608.

- [108] Loveman E, Green C, Kirby J, et al. The clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine for Alzheimer's disease. *Health technology assessment (Winchester, England)*. Jan 2006;10(1):iii-iv, ix-xi, 1-160.
- [109] Gani R, Giovannoni G, Bates D, Kemball B, Hughes S, Kerrigan J. Cost-effectiveness analyses of natalizumab (Tysabri) compared with other disease-modifying therapies for people with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(7):617-627.
- [110] Biogen Idec Single Technology Appraisal (STA) Submission to The NICE. Natalizumab (Tysabri®) for the Treatment of Adults with Highly Active Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta127/resources/multiple-sclerosis-natalizumab-manufacturer-submissions-biogen-idec-uk-and-elan-pharma-international-ltd-joint-development-agreement-confidential-information-removed2>
- [111] Getsios D, Blume S, Ishak KJ, 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, Chalou 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.
- [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-Solillo 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, Lapiere Y. Do general and multiple sclerosis-specific quality of life instruments differ? *Can J Neurol Sci.* 2004 Feb;31(1):64-71.
- [142] Parkin D, Jacoby A, McNamee P, Miller P, Thomas S, Bates D. Treatment of multiple sclerosis with interferon beta: an appraisal of cost-effectiveness and quality of life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000 Feb;68(2):144-9.
- [143] Prosser LA, Kuntz KM, Bar-Or A, Weinstein MC. Patient and community preferences for treatments and health states in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2003 Jun;9(3):311-9.
- [144] Putzki N, Fischer J, Gottwald K, Reifschneider G, Ries S, Siever A, Hoffmann F, Käfferlein W, Kausch U, Liedtke M, Kirchmeier J, Gmünd S, Richter A, Schickmaier P, Niemczyk G, Wernsdörfer C, Hartung HP; "Mensch im Mittelpunkt" Study Group. Quality of life in 1000 patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2009 Jun;16(6):713-20.
- [145] Tappenden P, McCabe C, Chilcott J, Simpson E, Nixon R, Madan J, Fisk JD, Brown M. Cost-effectiveness of disease-modifying therapies in the management of multiple sclerosis for the Medicare population. *Value Health.* 2009 Jul-Aug;12(5):657-65. doi: 10.1111/j.1524-4733.2008.00485.x.
- [146] Fogarty E, Walsh C, Adams R, McGuigan C, Barry M, Tubridy N. Relating health-related Quality of Life to disability progression in multiple sclerosis, using the 5-level EQ-5D. *Mult Scler.* 2013 Aug;19(9):1190-6. doi: 10.1177/1352458512474860. Epub 2013 Feb 11.
- [147] Łabuz-Roszak B, Kubicka-Baczyk K, Pierzchała K, Horyniecki M, Machowska-Majchrzak A, Augustyńska-Mutryn D, Kosałka K, Michalski K, Pyszak D, Wach J. Quality of life in multiple sclerosis--association with clinical features, fatigue and depressive syndrome. *Psychiatr Pol.* 2013 May-Jun;47(3):433-42.
- [148] Péntek M, Gulácsi L, Rózsa C, Simó M, Iljcsov 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, Hozejowski R, Drozdowski W, Stelmasiak Z. Quality of life in Polish patients with multiple sclerosis. *Adv Med Sci.* 2014 Mar;59(1):34-8. doi: 10.1016/j.advms.2013.07.002.
- [150] Berg J, Lindgren P, Fredrikson S, Kobelt G. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Sweden. *Eur J Health Econ.* 2006 Sep;7 Suppl 2:S75-85.
- [151] Karabudak R, Karampampa K, Calışkan Z. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from Turkey. *J Med Econ.* 2015 Jan;18(1):69-75.
- [152] Kohn CG, Sidovar MF, Kaur K, Zhu Y, Coleman CI. Estimating a minimal clinically important difference for the EuroQol 5-Dimension health status index in persons with multiple sclerosis. *Health Qual Life Outcomes.* 2014 May 5;12:66. doi: 10.1186/1477-7525-12-66.
- [153] Kwiatkowski A, Marissal JP, Pouyfaucou M, Vermersch P, Hautecoeur P, Dervaux B. Social participation in patients with multiple sclerosis: correlations between disability and economic burden. *BMC Neurol.* 2014 May 27;14:115. doi: 10.1186/1471-2377-14-115.
- [154] Chruzander C, Ytterberg C, Gottberg K, Einarsson U, Widén Holmqvist L, Johansson S. A 10-year follow-up of a population-based study of people with multiple sclerosis in Stockholm, Sweden: changes in health-related quality of life and the value of different factors in predicting health-related quality of life. *J Neurol Sci.* 2014 Apr 15;339(1-2):57-63. doi: 10.1016/j.jns.2014.01.020.
- [155] Tosh J, Dixon S, Carter A, Daley A, Petty J, Roalfe A, Sharrack B, Saxton J. Cost effectiveness of a pragmatic exercise intervention (EXIMS) for people with multiple sclerosis: economic evaluation of a randomised controlled trial. *Mult Scler.* 2014 Jan 13;20(8):1123-1130.

- [156] Kappos L, Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, Sarda SP, Agarwal S, Zhang A, Sheikh SI, Seidman E, Dawson KT. Quality of life outcomes with BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the DEFINE study. *Mult Scler.* 2014 Feb;20(2):243-52. doi: 10.1177/1352458513507817.
- [157] Kita M, Fox RJ, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Sarda SP, Agarwal S, Kong J, Zhang A, Vigiotta V, Sheikh SI, Seidman E, Dawson KT. Effects of BG-12 (dimethyl fumarate) on health-related quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: findings from the CONFIRM study. *Mult Scler.* 2014 Feb;20(2):253-7. doi: 10.1177/1352458513507818.
- [158] Reese JP, Wienemann G, John A, Linnemann A, Balzer-Geldsetzer M, Mueller UO, 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 β Interferon and Glatiramer Acetate Therapies on Work Productivity Outcomes in MS Patients. *Neurol Ther.* 2017 Jan 16. doi: 10.1007/s40120-016-0061-5.
- [177] Arroyo González R, Kita M, Crayton H, Havrdova E, Margolin DH, Lake SL, Giovannoni G; CARE-MS I and II Investigators. Alemtuzumab improves quality-of-life outcomes compared with subcutaneous interferon beta-1a in patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2016 Nov 1:1352458516677589. doi: 10.1177/1352458516677589.
- [178] Versteegh M. Impact on the Incremental Cost-Effectiveness Ratio of Using Alternatives to EQ-5D in a Markov Model for Multiple Sclerosis. *Pharmacoeconomics.* 2016 Nov;34(11):1133-1144.
- [179] Ahmad H, Taylor BV, van der Mei I, Colman S, O'Leary BA, Breslin M, Palmer AJ. The impact of multiple sclerosis severity on health state utility values: Evidence from Australia. *Mult Scler.* 2016 Oct 3. pii: 1352458516672014. [Epub ahead of print]. PubMed PMID: 27698247.

- [180] Broła W, Sobolewski P, Fudala M, Flaga S, Jantarski K, Ryglewicz D, Potemkowski A. Self-reported quality of life in multiple sclerosis patients: preliminary results based on the Polish MS Registry. *Patient Prefer Adherence*. 2016 Aug 26;10:1647-56.
- [181] Hawton A, Green C. Health Utilities for Multiple Sclerosis. *Value Health*. 2016 Jun;19(4):460-8.
- [182] Mäurer M, Comi G, Freedman MS, Kappos L, Olsson TP, Wolinsky JS, Miller AE, Dive-Pouletty C, Bozzi S, O'Connor PW. Multiple sclerosis relapses are associated with increased fatigue and reduced health-related quality of life - A post hoc analysis of the TEMSO and TOWER studies. *Mult Scler Relat Disord*. 2016 May;7:33-40.
- [183] Phillips G, Guo S, Bender R, Havrdová E, Proskorovsky I, Vollmer T. Assessing the impact of multiple sclerosis disease activity and daclizumab HYP treatment on patient-reported outcomes: Results from the SELECT trial. *Mult Scler Relat Disord*. 2016 Mar;6:66-72.
- [184] Takemoto ML, Lopes da Silva N, Ribeiro-Pereira AC, Schilithz AO, Suzuki C. Differences in utility scores obtained through Brazilian and UK value sets: a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes*. 2015 Aug 6;13:119. doi: 10.1186/s12955-015-0318-1.
- [185] Uchwała Nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. www.nfz.gov.pl.
- [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.
- [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
- [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
- [198] Analiza weryfikacyjna nr OT.4351.10.2016. www.aotmit.gov.pl
- [199] Analiza weryfikacyjna nr AOTM-OT-4351-30/2014. www.aotmit.gov.pl
- [200] Analiza weryfikacyjna nr AOTMiT-OT-4351-12/2015. www.aotmit.gov.pl
- [201] Zlecenie 103/2017. www.aotmit.gov.pl
- [202] Mäurer M, Daxsel R, Domke S, Ries S, Reifschneider G, Friedrich A, Knorn P, Landefeld H, Niemczyk G, Schicklmaier P, Wernsdörfer C, Windhagen S, Albrecht H, Schwab S; TYPIC Study Investigators. Health care situation of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving immunomodulatory therapy: a retrospective survey of more than 9000 German patients with MS. *Eur J Neurol*. 2011 Aug;18(8):1036-45.
- [203] Goodwin E, Green C, Spencer A. Estimating a Preference-Based Index for an Eight-Dimensional Health State Classification System for Multiple Sclerosis. *Value Health*. 2015 Dec;18(8):1025-36.
- [204] Holko P. Search Embase.com for economic evaluations: translation of published OVID and PubMed query (Neyt M and Chalon PX. *Pharmacoeconomics*. 2013;31:1087-90). Jan 2014. DOI: 10.13140/RG.2.2.36545.66407
- [205] Crespo C, Izquierdo G, García-Ruiz A, Granell M, Brosa M. Cost minimisation analysis of fingolimod vs natalizumab as a second line of treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurologia*. 2014 May;29(4):210-7.
- [206] Natalizumab for multiple sclerosis. ERG raport. <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/programmes/hta/066501/#/>
- [207] <http://www.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
- [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.
- [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.
- [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.
- [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: luty 2023.
- [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
- [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.
- [221] Uchwała Nr 8/2023/IV z dnia 20.03.2023 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-82023iv,6627.html>
- [222] Raport refundacyjny z dnia 01.03.2023. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–grudzień 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8350.html>
- [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
- [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
- [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
- [229] Chen C, Zhang E, Zhu C, et al. Comparative efficacy and safety of disease-modifying therapies in patients with relapsing multiple sclerosis: A systematic review and network meta-analysis [published online ahead of print, 2022 Aug 1]. *J Am Pharm Assoc* (2023). 2022;S1544-3191(22)00241-2. doi:10.1016/j.japh.2022.07.009.
- [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
- [236] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 121/2018 (Mavenclad), w tym AWA nr OT.4331.17.2018 z 2018 roku. 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
- [238] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 157/2018 (Ocrevus), w tym AWA nr OT.4331.31.2018 z 2018 roku. 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
- [247] Portal Wiedzy o Stwardnieniu Rozsianym. <https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3454>. Dostęp: luty 2023.
- [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: luty 2023.
- [249] Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, et al. Ofatumumab versus teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2020;383(6):546e557
- [250] Olsson T, Boster A, Fernandez O, et al. Oral ponesimod in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised phase II trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85(11):1198e1208
- [251] Kappos L, Fox RJ, Burcklen M, et al. Ponesimod compared with teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis in the activecomparator Phase 3 OPTIMUM study: A randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2021;78(5):558e567
- [252] Cohen JA, Comi G, Selmaj KW, et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2019;18(11):1021e1033
- [253] Comi G, Kappos L, Selmaj KW, et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (sunbeam): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2019;18(11):1009e1020.

- [254] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 26/2022 (Tysabri SC). www.aotmit.gov.pl
- [255] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 123/2021 (Tysabri SC). www.aotmit.gov.pl
- [256] 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.
- [257] Uchwała Nr 3/2022/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 marca 2022 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r. www.nfz.gov.pl.
- [258] Samjoo IA, Worthington E, Drudge C, et al. Comparison of ofatumumab and other disease-modifying therapies for relapsing multiple sclerosis: a network meta-analysis. *J Comp Eff Res.* 2020;9(18):1255-1274. doi:10.2217/cer-2020-0122
- [259] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 165/2021 (Kesimpta). www.aotmit.gov.pl
- [260] Raport refundacyjny z dnia 03-11-2022 za 2021 rok. <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/komunikat-o-refundacji-aptecznej-programach-lekowych-i-chemioterapii-za-okres-i-xii-2021>
- [261] Raport refundacyjny z dnia 16-01-2023 za sty-paź 2021 roku. <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/refundacja-apteczna-programy-lekowe-i-chemioterapia-zai-x-2022>
- [262] Clafin S, Campbell JA, Norman R, et al. Using the EQ-5D-5L to investigate quality-of-life impacts of disease-modifying therapy policies for people with multiple sclerosis (MS) in New Zealand [published online ahead of print, 2022 Sep 23]. *Eur J Health Econ.* 2022;10.1007/s10198-022-01518-x. doi:10.1007/s10198-022-01518-x
- [263] Martins P, Vandewalle B, Félix J, et al. Cost-effectiveness Analysis of Ocrelizumab for the Treatment of Relapsing and Primary Progressive Multiple Sclerosis in Portugal [published online ahead of print, 2022 Dec 1]. *Pharmacoecoon Open.* 2022;10.1007/s41669-022-00381-z. doi:10.1007/s41669-022-00381-z
- [264] R. Gold, S. Schmidt, J. Motte1, H.C. Salmen, K. Taipale, A. Baumgart, K. Schirduan. SISTER – Subcutaneous: Non-interventional, observational, prospective, German multicenter, open label study over 12 months for Tysabri Patient Preference. P1122. Presented at: 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS 2022). 26th - 28th October, 2022. Amsterdam, Netherlands.
- [265] Hadj-Rabia H, Avot D, Latreche L, Doutriaux A. Organizational Impact Model Associated with Switching from Intravenous (IV) to Subcutaneous (SC). Presented at: ISPOR EUROPE 2022; 6-9 November 2022; Vienna, Austria.
- [266] Gianinazzi, M, Soderbarg K, Jomaa K, Ralph, L, Davison, N, Fink, K. A cost-minimization analysis shows significant resource savings associated with the introduction of natalizumab by subcutaneous injection in Sweden, from a socio-economic perspective. P275. Presented at: 37th Congress of the European Committee for Treatment & Research in Multiple Sclerosis, October 13-15, 2021.
- [267] Filippi M, Grimaldi L, Conte A et al. Natalizumab administration in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis: the EASIER study. EP1254. Presented at: 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS 2022). 26th - 28th October, 2022. Amsterdam, Netherlands.
- [268] Komunikat DGL z dnia 30-05-2023. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do marca 2023 r. www.nfz.gov.pl
- [269] Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *CLARITY.* *N Engl J Med.* 2010;362(5):416e426
- [270] Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362(5):387e401
- [271] Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet Neurol.* 2013;13(6):536]. *Lancet Neurol.* 2014;13(6):545e556
- [272] Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362(5):402e415
- [273] Cladribine for treating relapsing-remitting multiple sclerosis (nice.org.uk). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta616/resources/cladribine-for-treating-relapsingremitting-multiple-sclerosis-pdf-82608960149701>
- [274] Analiza ekonomiczna dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, czerwiec 2023 roku.

12. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

Tabela 1. Uwzględnione informacje na temat wnioskowanej technologii.....	15
Tabela 2. Dawkowanie uwzględnionych technologii lekowych.....	16
Tabela 3. Roczne prawdopodobieństwo kontynuacji leczenia.....	19
Tabela 4. Proponowane zmiany definicji populacji pacjentów dla natalizumabu w programie B.29.	26
Tabela 6. Opcjonalne technologie refundowane w zależności od zakresu wskazań.	27
Tabela 7. Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy.	28
Tabela 8. Stopień wykorzystania komparatorów.....	29
Tabela 9. Chorobowość stwardnienia rozsianego w Polsce według danych administracyjnych NFZ [247], [248]. .	35
Tabela 10. Przyczyny dyskontynuacji leczenia [216].	38
Tabela 11. Wyniki kalkulacji liczby pacjentów w latach 2017 – 2022. Dane pozwalające określić liczbę pacjentów pierwszorazowych. Tylko pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią choroby. Wariant prawdopodobny.	39
Tabela 12. Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie oraz odsetek wykorzystania leków, które jako ostatnie zostały objęte refundacją.....	41
Tabela 13. Podstawowe parametry oceny liczebności populacji pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie w obrębie programu B.29.....	43
Tabela 14. Uwzględnione średnie wykorzystanie referencyjnych leków.....	47
Tabela 15. Odsetek wykorzystania postaci SC w poszczególnych latach refundacji.	51
Tabela 16. Podsumowanie liczebności populacji uwzględnionej w ramach analizy podstawowej; wartości zaokrąglone do liczb całkowitych. W nawiasie podano liczebności określone w ramach skrajnych wariantów analizy podstawowej.	52
Tabela 17. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Tysabri®.....	54
Tabela 18. Koszt jednostkowy opakowań komparatorów.....	54
Tabela 19. Roczny koszt dodatkowej opieki nad pacjentem z analizowanej populacji z perspektywy płatnika publicznego; wartości w PLN zaokrąglone do pełnych groszy.	56
Tabela 20. Podstawowe parametry modelu.	56
Tabela 21. Charakterystyka wariantów oceny wielkości populacji docelowej.	62
Tabela 22. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.	63
Tabela 23. Koszt substancji czynnych refundowanych w programach lekowych dla pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Polsce. Wartości w mln PLN [248].	67
Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wyniki w PLN zaokrąglone do pełnych złotych.....	69
Tabela 25. Wyniki analizy wrażliwości.	72
Tabela 26. Analiza zasobów. W nawiasach podano wartości dotyczące skrajnych wariantów.	79
Tabela 27. 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.	101
 Rysunek 1. Odsetek wykorzystania nowych leków w programach lekowych wśród pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie w obrębie tych programów, w kolejnych latach ich refundacji. Dane z lat 2016 – 2020. ..	21

Rysunek 2. Udział wykorzystania poszczególnych leków I linii w programie B.29. w trakcie pierwszych 5 lat refundacji fumaranu dimetylu. Dane z uchwał Rady NFZ [186], [185], [212], [213], [214], [221] lub portalu „Statystyka NFZ” [215].	22
Rysunek 3. Odsetek wykorzystania postaci podskórnych innych substancji czynnych, które posiadają prezentacje podawane dożylnie i podskórnice.	23
Rysunek 4. Ocena wpływu refundacji postaci SC na liczbę przeprowadzonych miesięcznych terapii tocilizumabem (górny panel) i rytuksymabem (dolny panel) na podstawie zestawienia liczby terapii postaciami SC i IV z liczbą terapii IV prognozowaną na podstawie danych sprzed refundacji postaci SC. Brak możliwości oceny trendu wykorzystania trastuzumabu IV w programie B.9. – dostępne tylko dane z 2016 roku; przed 2016 rokiem NFZ nie raportował danych z programów z wyszczególnieniem leków – tylko jednostek organizacyjnych świadczeniodawcy (oceniono sprzedaż leków tylko od 2016 roku).	25
Rysunek 5. Liczba chorych na stwardnienie rozsiane w Polsce na podstawie analizy chorób wykazywanych przy realizacji świadczeń medycznych rozliczanych z NFZ.	35
Rysunek 6. Liczebność całkowita populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych w ramach programów lekowych w Polsce.	36
Rysunek 7. Liczba pacjentów ze stwardnieniem rozsianym stosujących poszczególne leki w programach lekowych w Polsce [186], [185], [212], [213], [214], [215], [221].	37
Rysunek 8. Przybliżona liczebność populacji pacjentów zmieniających terapię w ramach programu lekowego B.29 dotyczących leczenia stwardnienia rozsianego w Polsce. Dane z lat 2023 – 2025 określono w ramach modelowania zakładającego stałą liczbę pacjentów pierwszorazowych (na poziomie średniej z lat 2018 – 2022). Wariant prawdopodobny.	42
Rysunek 9. Liczebność populacji pacjentów leczonych w programach lekowych w Polsce (dane z uchwał Rady NFZ [186], [186], [212], [213], [214], [221], portalu Statystyki NFZ [215] i wyniki modelowania farmakoepidemiologicznego).	43
Rysunek 10. Odsetek wykorzystania natalizumabu IV wśród pacjentów z populacji SOT, RES w programie B.29.	45
Rysunek 11. Udział postaci SC tocilizumabu w ogólnym zużyciu tocilizumabu w programie lekowym.	48
Rysunek 12. Udział postaci SC trastuzumabu w ogólnym zużyciu trastuzumabu w programie lekowym.	49
Rysunek 13. Udział postaci SC rytuksymabu w ogólnym zużyciu rytuksymabu w programie lekowym.	49
Rysunek 14. Zależny od okresu refundacji udział formy SC w rynku sprzedaży leków IV i SC.	50

13. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 26. 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 ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań				
§ 2.	Czy informacje zawarte w analizie wpływu na budżet są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2.4. – 2.8.	cze 2023; 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 maja 2023 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"> oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana lub komentarz stwierdzający zgodność wskazanej populacji z populacją z pkt 1 lit b? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w tabelach 5. i 6..	-
pkt 1 lit b	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w tabelach 5. i 6..	-
pkt 1 lit c	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w tabelach 5. i 6..	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w tabelach 5. i 6.	-
§ 6. ust 1. pkt 1 i 2	<ul style="list-style-type: none"> tabelkę ze wskazaniem rocznej liczebności populacji o której mowa w § 6. ust 1. pkt 1 i 2 rozporządzenia (informacje w <u>stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje? 	TAK	Rozdział 2.5.2.2.	-
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> 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? 	TAK	Rozdział 3.1.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> 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? 	TAK	Rozdział 3.2.	Prognoza opisana jako „scenariusz istniejący” lub <i>status quo</i>
	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii ww. prognozy? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 5	<ul style="list-style-type: none"> 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? 	TAK	Rozdział 3.2.	Prognoza opisana jako „nowy scenariusz”; założono pozytywną decyzję w ramach tego scenariusza
	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii ww. prognozy? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 6	<ul style="list-style-type: none"> 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>)? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych związanych z refundacją ceny wnioskowanej technologii (<u>różnicę w wydatkach na refundację ceny wnioskowanej technologii</u>)? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 7	<ul style="list-style-type: none"> <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>)? 	TAK	Rozdziały 3.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> <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>)? 	TAK	Rozdziały 3.2.	-

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

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

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii? 	TAK	Rozdział 2.;	Szczegóły na temat badania ankietowego w analizie ekonomicznej
Część II. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
AWA	Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-
AWA	Czy uzasadniono wybór horyzontu czasowego?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.7.	Szczegóły przedstawiono w Analizie ekonomicznej;
AWA	Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.5.2.	-
AWA	Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.5.2.	-
AWA	Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-
AWA	Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Rozdział 2.5.2.; 4.	-
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
Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytocznych AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	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. Wytucznych 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 ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	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"> kosztów lub wyników zdrowotnych dotyczących osób innych niż w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (wpływy zewnętrzne)? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> faworyzowania niektórych grup pacjentów na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> równego dostępu do wnioskowanej technologii przy jednakowych potrzebach? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> zakresu korzyści w odniesieniu do wielkości populacji (duża korzyść dla wąskiej grupy osób; korzyść mała, ale powszechna)? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> niezaspokojonych dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedzi dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia? 	TAK	Rozdział 7.	-

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

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

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