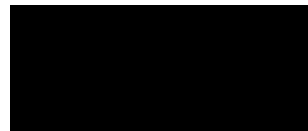




Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Briumvi[®] (ublituksymab) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego

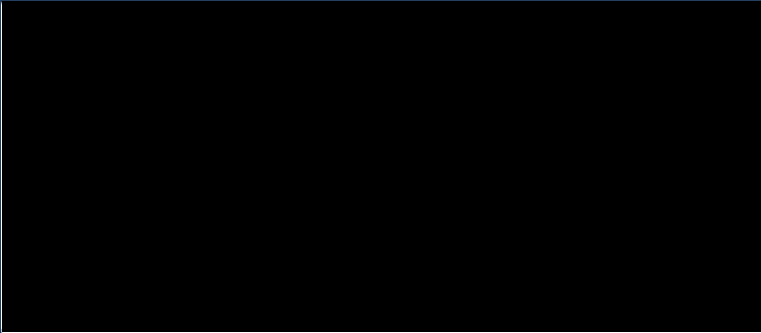
ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA



Wersja 1.5

Kraków, luty 2025

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Analizę wpływu na budżet opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792	
Autorzy analizy wpływu na budżet	Imię i nazwisko	Wkład pracy
		
Analiza wpływu na budżet została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	NEURAXPHARM PHARMACEUTICALS S.L. Av. Barcelona 69, Sant Joan Despí, Barcelona, Hiszpania	
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA	

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU	4
STRESZCZENIE.....	5
1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	10
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	10
2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA.....	12
2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY	13
2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY.....	13
2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY	18
2.5. CHARAKTERYSTYKA I LICZEBNOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI	23
2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE.....	42
2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU.....	42
2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM	49
2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	49
3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	53
3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO.....	53
3.2. WARIANT „PRAWDOPODOBNY”, „MINIMALNY” I „MAKSYMALNY”	54
3.3. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	58
4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW	61
5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE	62
6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH	62
7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE	63
8. OGRANICZENIA ANALIZY	64
9. Dyskusja	65
10. WNIOSKI KOŃCOWE	67
11. Bibliografia	68
12. SPIS TABEL	76
13. SPIS RYSUNKÓW	77
14. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY	78

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	ang. <i>Budget-Impact Analysis</i> ; Analiza wpływu na budżet
BSC	ang. <i>Best Supportive Care</i> ; najlepsza opieka wspomagająca
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
EDSS	ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i> ; Rozszerzona skala niepełnosprawności ruchowej
HR	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Względny hazard
i.m.	ang. <i>Intramuscular</i> ; domięśniowy
i.v.	ang. <i>Intravenous</i> ; Dożylny
LCI	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
LPI	ang. <i>Lower Prediction Interval</i> ; Dolna granica przedziału predykcji
MS	ang. <i>Multiple Sclerosis</i> ; Stwardnienie rozsiane
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
p.o.	łac. <i>Per os</i> ; doustny
Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia)
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
RES	ang. <i>Rapidly Evolving Severe [Multiple Sclerosis]</i> ; Szybko rozwijająca się, ciężka postać choroby [MS], zgodnie z definicją w programie B.29. (II linia leczenia)
RR	ang. <i>Rate Ratio</i> ; Iloraz wskaźników występowania zdarzeń (tu: rzutów)
RRMS	ang. <i>Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis</i> ; Postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego
RSS	ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> ; Porozumienie podziału ryzyka
s.c.	ang. <i>Subcutaneous</i> ; Podskórny
SA	ang. <i>Sensitivity Analysis</i> ; Analiza wrażliwości
SOT	ang. <i>Suboptimally treated group</i> ; Populacja pacjentów nieodpowiadających na dotychczasowe leczenie modyfikujące przebieg choroby, zgodnie z definicją w programie B.29. (II linia leczenia)
UCI	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności
UPI	ang. <i>Upper Prediction Interval</i> ; Górna granica przedziału predykcji

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

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

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

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

- populację stanowili chorzy z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, spełniający kryteria kwalifikacji do leczenia I linii programu lekowego B.29. (P);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie ublituksymabu (Briumvi®) (I);
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem wszystkich opcjonalnych, refundowanych technologii lekowych, które mogą być zastąpione przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji – uwzględniono wszystkie leki I linii programu B.29., tj.: *Dimethylis fumaras* (Tecfidera®), *Teriflunomidum* (Aubagio®, Terebyo®), *Glatirameri acetat* (Copaxone®, Remurel®; 20 lub 40 mg), *Interferonum beta-1a* (Avonex®), *Interferonum beta-1a* (Rebif 44®), *Interferonum beta-1b* (Betaferon®), *Peginterferonum beta-1a* (Plegridy®), *Cladribinum* (Mavenclad®), *Ozanimodum* (Zeposia®), *Ponesimodum* (Ponvory®), *Ofatumumabum* (Kesimpta®) i *Ocrelizumabum* (Ocrevus®). **Do grona głównych komparatorów, które w praktyce klinicznej będą zastępowane przez wnioskowaną technologię zakwalifikowano ofatumumab i okrelizumab ze względu na podobny mechanizm działania (cel molekularny wszystkich leków to antygen limfocytów B CD20) i podobne miejsce w schemacie postępowania z pacjentami ze stwardnieniem rozsianym oraz znaczne ich wykorzystanie wśród pacjentów rozpoczynających lub zmieniających terapię w programie B.29. (C);**
- zgodnie z wynikami Analizy klinicznej [40] w niniejszym opracowaniu przyjęto różnice w skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie stosowania porównywanych technologii (w analizie podstawowej w zakresie różnicy w ryzyku progresji choroby oraz różnicy w liczbie rzutów choroby) – przeprowadzono analizę uwzględniającą wyłącznie kosztowe konsekwencje tych różnic określone na podstawie wyników modelu Analizy ekonomicznej [182] (O);
- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: liczebności populacji pacjentów, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 Rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji oraz prognozowanych wydatków na 2 lata refundacji wnioskowanej technologii, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

W analizie uwzględniono sugerowany sposób finansowania wnioskowanej technologii oraz sugerowaną do Wykazu cenę zbytu netto na poziomie [REDAKTOWANE] za opakowanie zawierające 1 fiolkę o objętości 6 ml (150 mg ublituksymabu).

W opracowaniu uwzględniono również sugerowane porozumienie podziału ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme, RSS*) [REDAKTOWANE]

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i z pominięciem proponowanego RSS dla wnioskowanej technologii. [REDAKTOWANE]

Koszt leków refundowanych w Polsce określono na poziomie: średniego kosztu w Polsce w listopadzie 2024 roku [46] (dane dostępne w lutym 2025 roku) lub średniego kosztu w I połowie 2024 roku [180], [181] w przypadku leków szpitalnych oraz aktualnych cen wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] w przypadku leków nabywanych w aptece.

W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w nowej grupie limitowej, ponieważ stanowi ona nowatorską, wysoce efektywną opcję terapeutyczną, niemającą refundowanego odpowiednika w Wykazie i cechującą się wyższą skutecznością względem niektórych leków obecnie stosowanych w analizowanym wskazaniu (zgodnie z art. 15 ustawy o refundacji [30]) – analogiczne podejście zastosowano do innych przeciwciał monoklonalnych z klasy anty-CD20 (ofatumumabu i okrelizumabu). Na podstawie art. 14 ustawy o refundacji [30] określono, że wnioskowana technologia będzie podawana pacjentowi bezpłatnie (jako lek stosowany w programie lekowym).

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii (*status quo*, „scenariusz istniejący”; brak finansowania leku Briumvi® ze środków publicznych w ramach programu lekowego) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych („nowy scenariusz”; por. rozdział 2.4.).

Rozpatrywany sposób finansowania wnioskowanej technologii nie uwzględnia współpłacenia pacjenta za wnioskowaną technologię. Tym samym analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego.

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

Przeprowadzono wielokierunkową ocenę liczebności populacji docelowej uwzględniając dostępne informacje na temat liczebności populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Polsce leczonych w programie B.29.

Mając na uwadze, iż nie wszyscy pacjenci z programu B.29. będą rozpoczynać stosowanie wnioskowanej technologii, tj. część pacjentów będzie skutecznie leczona i nie będzie wymagała zmiany leczenia na Briumvi lub inny lek w programie, w pierwszej kolejności określono liczebność populacji pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, którzy w horyzoncie analizy wpływu na budżet będą rozpoczynali stosowanie leków I linii w programie B.29. Uwzględniono pacjentów włączanych do programu po raz pierwszy oraz pacjentów, którzy zmieniają leczenie w obrębie programu B.29. na leczenie z wykorzystaniem leków I linii.

Przeprowadzenie obliczeń w ramach analizy na podstawie liczebności populacji pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie w programie B.29. (dane typu zapadalność, określające liczbę osób z danym zdarzeniem występującym w krótkim czasie w życiu osoby) pozwoliła uwzględnić dodatkowo długoterminowe konsekwencje różnicy w efektywności porównywanych opcji terapeutycznych, tj. uwzględnić kolejne linie leczenia oraz opiekę po zakończeniu leczenia z wykorzystaniem leków modyfikujących przebieg choroby, zgodnie z metodami analizy ekonomicznej [182].

W obliczeniach uwzględniono informacje na temat:

- liczebności całkowitej populacji pacjentów leczonych w programach dla stwardnienia rozsianego raportowane w uchwałach Rady NFZ za lata 2016 – 2023 [42], [48], [53], [54], [55], [59], [72] i danych z portalu „Statystyka NFZ” za lata 2017 – 2022 [156]. Uwzględniono aktualnie obowiązującą klasyfikację leków do poszczególnych programów [37];
- średniego ryzyka wystąpienia analizowanych zdarzeń (tj. zakończenie leczenia, kontynuacja leczenia, rozpoczęcie kolejnej linii leczenia I linii lub przejście do II linii) określone na podstawie wyników analizy danych z Systemu Monitorowania

Programów Terapeutycznych przeprowadzonej z uwzględnieniem 11 632 pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, leczonych w Polsce w latach 2014 – 2017 [52].

Prognozę liczby pacjentów leczonych w kolejnych latach w programie lekowym przeprowadzono przy uwzględnieniu założenia, że liczba pacjentów pierwszorazowych włączanych do programu B.29. będzie równa średniej liczbie takich pacjentów z lat 2021 – 2023. Na podstawie ww. danych ustalono liczby pacjentów kontynuujących leczenie w ramach kolejnych linii leczenia programu B.29., pacjentów zmieniających leczenie w obrębie tych linii, pacjentów przechodzących z I linii do II linii i pacjentów rezygnujących (trwale lub tymczasowo) z dalszego leczenia.

Przeprowadzono obliczenia liczebności populacji docelowej z uwzględnieniem metod oceny liczebności populacji docelowej wykorzystanych w ramach analiz uprzednio przedkładanych AOTMIT (m.in. por. analizy dla ofatumumabu [61] oraz analizy dla natalizumabu [63], [64]).

Ustalono, że liczba chorych na stwardnienie rozsiane żyjących w Polsce wynosi około 45 tys. chorych [36], [73]. Dane NFZ [157] świadczą, że w zależności od przyjętych kryteriów identyfikacji pacjenta ze stwardnieniem rozsianym w Polsce w 2019 roku żyło od 51 540 do 97 511 chorych na stwardnienie rozsiane.

W ramach analizy obliczono, że całkowita liczebność populacji pacjentów leczonych w programie B.29. (z pominięciem pierwotnie postępującej postaci choroby) w dwóch kolejnych latach wyniesie:

- wszystkie leki (I i II linia, łącznie):

[REDACTED]

- tylko I linia leczenia:

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

Zakres wykorzystania wnioskowanej technologii w przypadku jej refundacji określono na podstawie informacji uzyskanych od Wnioskodawcy oraz oceny historycznego wykorzystania 7 leków, które jako ostatnie zostały włączone do programów lekowych w Polsce (ofatumumab, teryflunomidu, fumaranu dimetylu, okrelizumabu [tylko II linia], kladrybiny [tylko II linia], ponosimodu i ozanimodu).

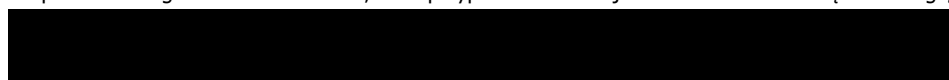
Ustalono, że ofatumumab, okrelizumab (głównie II linia) i fumaran dimetylu cechowały się w ostatnich latach najwyższym wykorzystaniem wśród pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie w danym roku.

Fumaran dimetylu był pierwszym lekiem, który w tak istotny sposób wpłynął na kształt rynku sprzedaży leków stosowanych w stwardnieniu rozsianym (lek ten praktycznie nie miał konkurencji pod tym względem w latach 2017 – 2021). W przypadku wprowadzenia kolejnego leku o podobnych oczekiwaniach w zakresie efektów klinicznych, docelowe wykorzystanie tego leku zależy będzie od decyzji lekarza prowadzącego terapię, który będzie miał większe doświadczenie w zakresie stosowania fumaranu dimetylu i prawdopodobnie na początku będzie preferował jego wykorzystanie. Aspekt ten zaobserwowano w uzyskanych danych.

Ustalono także, że kolejny lek z danej klasy cechuje się niższym wykorzystaniem niż pierwszy lek z danej klasy, refundowany w danym wskazaniu (por. m.in. ponesimod i ozanimod).

Mając na uwadze, iż ublituksymab będzie 3 w kolejności lekiem z klasy anty-CD20, refundowanym we wnioskowanym wskazaniu (po ofatumumabie refundowanym od listopada 2022 roku oraz okrelizumabie refundowanym od lipca 2023 roku) należy się spodziewać, że wykorzystanie wnioskowanej technologii będzie niższe od przytoczonego powyżej. Tym samym w ramach analizy podstawowej uwzględniono oczekiwaną sprzedaż wnioskowanej technologii określoną na podstawie prognozy Wnioskodawcy. Prognoza ta oparta była na informacjach z innych rynków europejskich i wskazywała (po konwersji na liczbę pacjentów) na przejęcie 3,0% pacjentów modyfikujących leczenie w 1. roku oraz 9,7% modyfikujących leczenie w 2. roku refundacji wnioskowanej technologii.

Na podstawie tego założenia ustalono, że w przypadku refundacji leczenie wnioskowaną technologią rozpocznie:



Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych [41]. W ramach niniejszej analizy wpływu na budżet przy ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego wykorzystano założenia, wartości parametrów wejściowych i wyniki modelu decyzyjnego szczegółowo opisanego na etapie Analizy ekonomicznej [182].

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

WYNIKI I WNIOSKI

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych będzie wymagało dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego. Niemniej jednak, wyższy koszt wnioskowanej technologii uzasadniają dowody naukowe potwierdzające jej przewagę kliniczną [41] oraz wyniki analizy ekonomicznej potwierdzające jej opłacalność.

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych będzie wymagać dodatkowych nakładów finansowych na poziomie:

- bez RSS:
 - 9 391 017 PLN (maksymalny zakres: 6 752 317 PLN - 14 044 769 PLN) w 1. roku;
 - 39 856 867 PLN (maksymalny zakres: 28 497 793 PLN - 60 060 778 PLN) w 2. roku.

- z RSS:



Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy. Największy wpływ na wyniki analizy odnotowano w przypadku zmiany źródeł informacji na temat liczebności populacji docelowej, korzystającej z produktu Briumvi®, dawkowania wnioskowanej technologii (uwzględnienie podawania co 6 miesięcy zmniejsza dodatkowe nakłady finansowe o 11% - 14%) oraz uwzględnienia oficjalnych cen komparatorów (na podstawie [37]). Realizacja pozostałych scenariuszy związanych z modelem Analizy ekonomicznej [182] nie miała istotnego wpływu na wyniki (zmiana w zakresie -1,8% do +1,5%).

Rozszerzenie grona dostępnych opcji terapeutycznych w programie B.29. o wnioskowaną technologię będzie skutkowało poprawą wyników zdrowotnych pacjentów leczonych w tym programie jak i również możliwością lepszego dopasowania leczenia do potrzeb chorego poprzez zwiększenie liczby dostępnych opcji terapeutycznych. Co więcej, stosowanie wnioskowanej technologii wiąże się też z istotnymi korzyściami dla pacjentów i/lub personelu medycznego szpitala. W przeciwieństwie do refundowanych przeciwciał anti-CD20 (ofatumumabu i okrelizumabu) stosowanie wnioskowanej technologii wymaga podawania trwającego tylko jedną godzinę (2. i kolejne podania), nie wymaga monitorowania pacjenta (3. i kolejne podania) i wymaga premedykacji dostarczonej dowolną drogą (dożylnie, doustnie lub podskórnie) [143].

Za pozytywną decyzją refundacyjną dla wnioskowanej technologii przemawiają dodatkowo: wyższa skuteczność kliniczna, dobry profil bezpieczeństwa [41] oraz opłacalność wnioskowanej technologii względem większości komparatorów [182].

Zgodnie z wynikami niniejszej analizy ustalono, że wszystkie korzyści kliniczne stosowania leku Briumvi® wymagać będą dodatkowych nakładów finansowych NFZ. Niemniej jednak, wzrost całkowitych wydatków z budżetu płatnika publicznego będzie niewspółmierny do osiągniętych wyników zdrowotnych. Od 2. roku refundacji wzrost wydatków wynosił będzie średnio około [redacted] (wariant z RSS).

[redacted]
[redacted]
[redacted] (obliczono na podstawie stopnia wykonania budżetu w okresie styczeń – listopad 2024 roku zgodnie z komunikatem DEF NFZ opublikowanym 3 stycznia 2025 roku).

1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

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

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

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

- populację stanowili chorzy z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.29. (P);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie ublituksymabu (Briumvi®) (I);
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem wszystkich opcjonalnych, refundowanych technologii lekowych, które mogą być zastąpione przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji – uwzględniono wszystkie leki I linii programu B.29., tj.: *Dimethylis fumaras* (Tecfidera®), *Teriflunomidum* (Aubagio®, Terebyo®), *Glatirameri acetat* (Copaxone®, Remurel®; 20 lub 40 mg), *Interferonum beta-1a* (Avonex®), *Interferonum beta-1a* (Rebif 44®), *Interferonum beta-1b* (Betaferon®), *Peginterferonum beta-1a* (Plegridy®), *Cladribinum* (Mavenclad®), *Ozanimodum* (Zeposia®), *Ponesimodum* (Ponvory®), *Ofatumumabum* (Kesimpta®) i *Ocrelizumabum* (Ocrevus®). **Do grona głównych komparatorów, które w praktyce klinicznej będą zastępowane przez wnioskowaną technologię zakwalifikowano ofatumumab i okrelizumab ze względu na podobny mechanizm działania (cel molekularny wszystkich leków to antygen limfocytów B CD20) i podobne miejsce w schemacie postępowania z pacjentami ze stwardnieniem rozsianym oraz znaczne ich wykorzystanie wśród pacjentów rozpoczynających lub zmieniających terapię w programie B.29. (C);**
- zgodnie z wynikami Analizy klinicznej [40] w niniejszym opracowaniu przyjęto różnice w skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie stosowania porównywanych technologii (w analizie podstawowej w zakresie różnicy w ryzyku progresji choroby oraz różnicy w liczbie rzutów choroby)

- przeprowadzono analizę uwzględniającą wyłącznie kosztowe konsekwencje tych różnic określone na podstawie wyników modelu Analizy ekonomicznej [182] (O);
- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: liczebności populacji pacjentów, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 Rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji oraz prognozowanych wydatków na 2 lata refundacji wnioskowanej technologii, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii (*status quo*, „scenariusz istniejący”; brak finansowania leku Briumvi® ze środków publicznych) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych („nowy scenariusz”; por. rozdział 2.4.).

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

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

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

Przy ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego, w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet wykorzystano wartości parametrów, założenia i wyniki modelu decyzyjnego, szczegółowo opisanego na etapie Analizy ekonomicznej [182].

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

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

2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA

Wnioskowaną technologię stanowił produkt leczniczy Briumvi® (ublituksymab) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. **Lek ten celuje w unikalny epitop na CD20, który nie jest celem innych przeciwciał monoklonalnych anty-CD20, stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego, takich jak okrelizumab czy ofatumumab.**

Firma Neuraxpharm Polska Sp. z o.o. wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Briumvi® w ramach części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych („Leki dostępne w ramach programu lekowego”) umożliwiające stosowanie wnioskowanej technologii w leczeniu I linii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego B.29. [40].

Sugerowany sposób refundacji zakłada takie same kryteria stosowania wnioskowanej technologii jak w przypadku pozostałych leków I linii dostępnych w Polsce w ramach programu lekowego B.29.

W opracowaniu uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w nowej grupie limitowej.

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

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

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

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

W analizie uwzględniono sugerowany sposób finansowania wnioskowanej technologii oraz sugerowaną do Wykazu cenę zbytu netto na poziomie ██████████ za opakowanie zawierające 1 fiolkę o objętości 6 ml (150 mg ublituksymabu). Uwzględniono również sugerowane porozumienie podziału ryzyka (ang.

Risk Sharing Scheme, RSS) [REDACTED]

Podsumowanie uwzględnionego sposobu refundacji wnioskowanej technologii przedstawiono poniżej.

Tabela 1. Uwzględnione informacje na temat wnioskowanej technologii.

	Oficjalna cena zbytu netto	RSS – cena po rabacie	Lista	Grupa limitowa	Kategoria
Briumvi® (ublituksymab)	[REDACTED]	[REDACTED]	Część B	Nowa	Lek bezpłatny

2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY

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

Proponowany sposób refundacji nie uwzględnia współpłacenia świadczeniobiorcy [30].

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

2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY

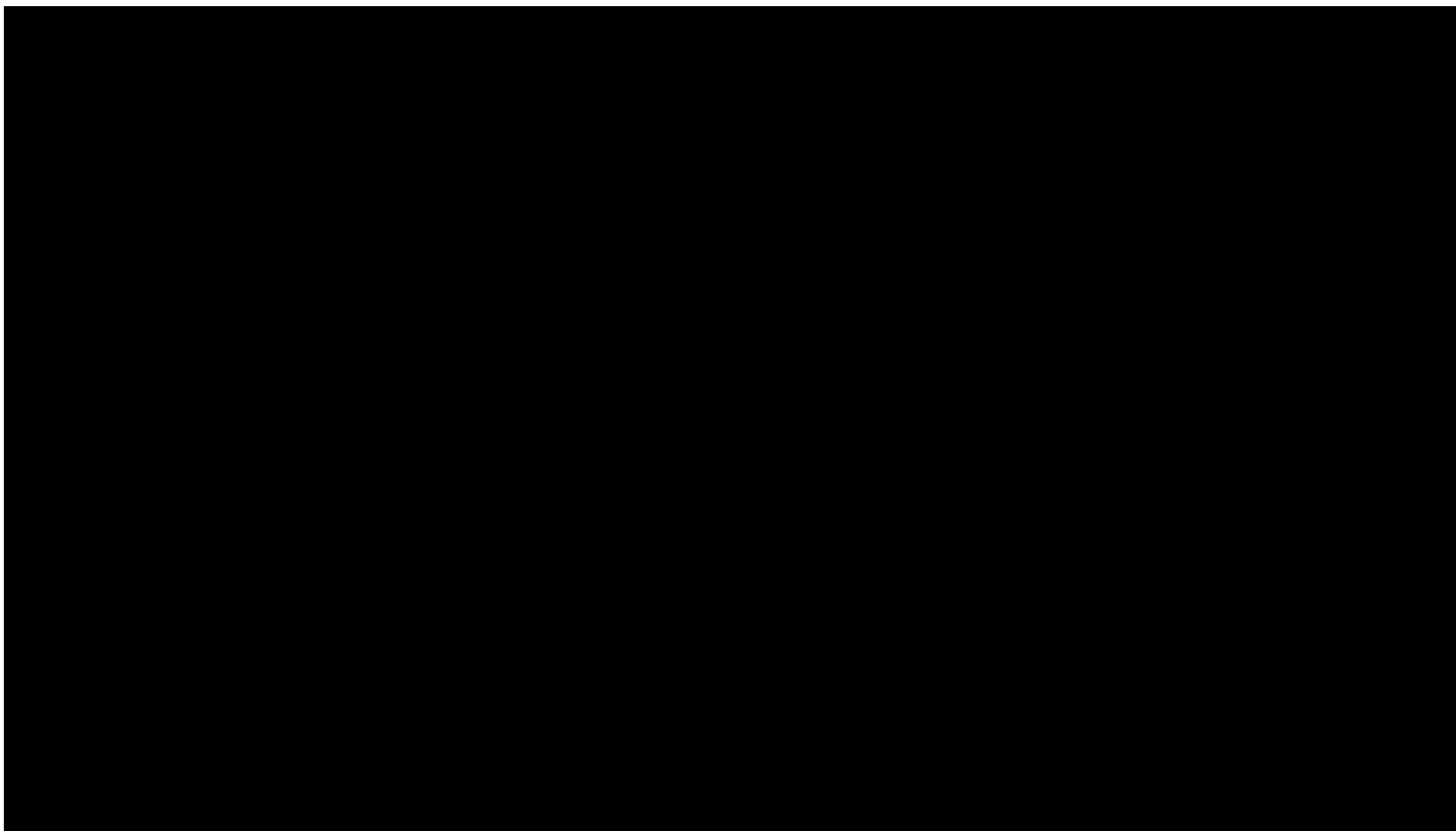
W analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w czasie kilku lat następujących po podjęciu decyzji o finansowaniu ze środków publicznych nowej technologii, zazwyczaj do ustalenia się równowagi na rynku lub co najmniej w ciągu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

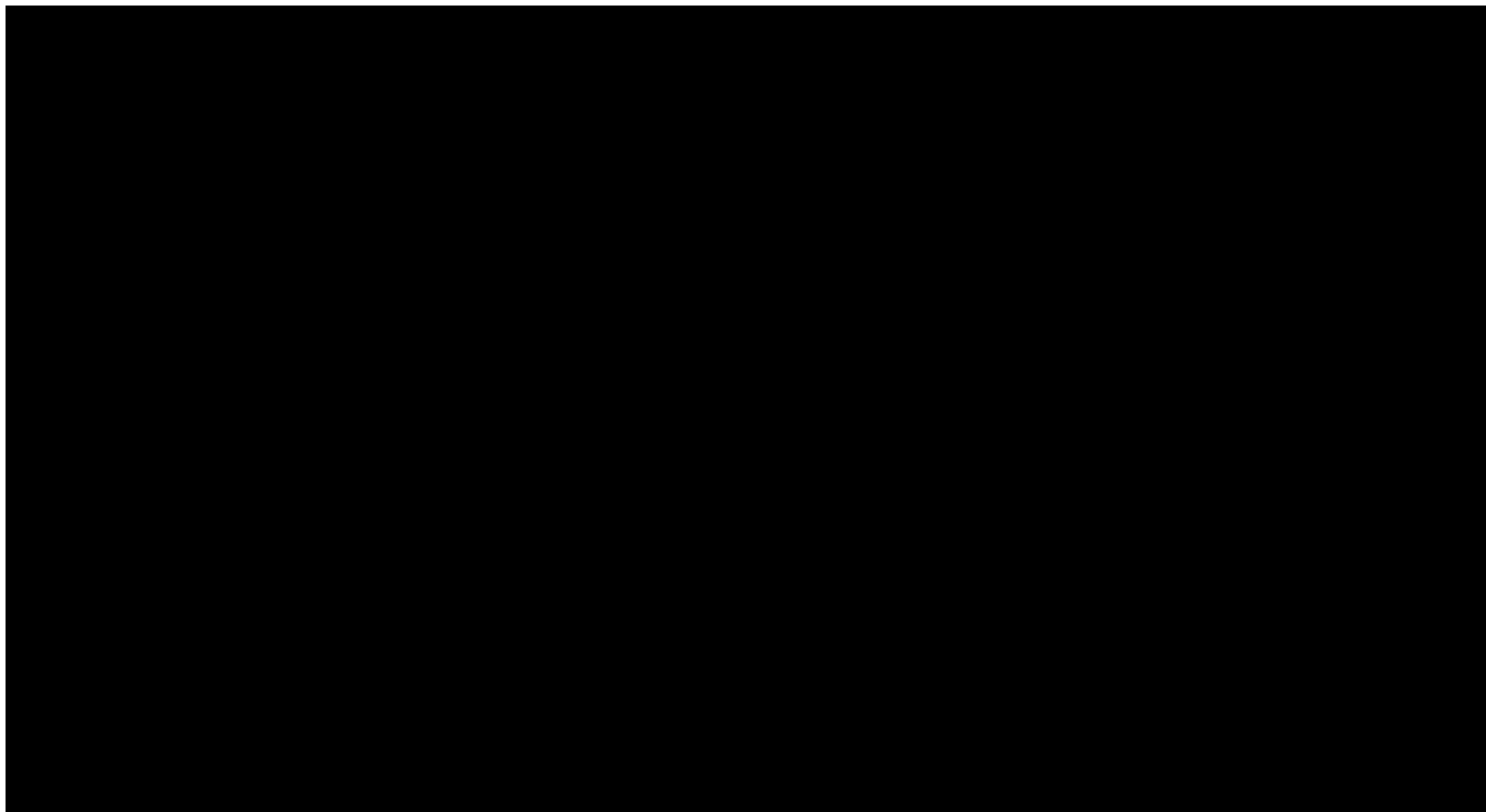
Punkt początkowy niniejszej analizy obejmuje pierwszy rok, w którym będzie możliwe stosowanie refundowanego leku Briumvi® w ramach scenariusza nowego (przy założeniu pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia dotyczącej objęcia refundacją wnioskowanej technologii i inicjalizacji proponowanego programu lekowego).

Ustalono, że ze względu na dostępność innych opcji leczenia w programie B.29. i realizację tego programu przez wszystkie specjalistyczne ośrodki medyczne w Polsce zajmujące się leczeniem

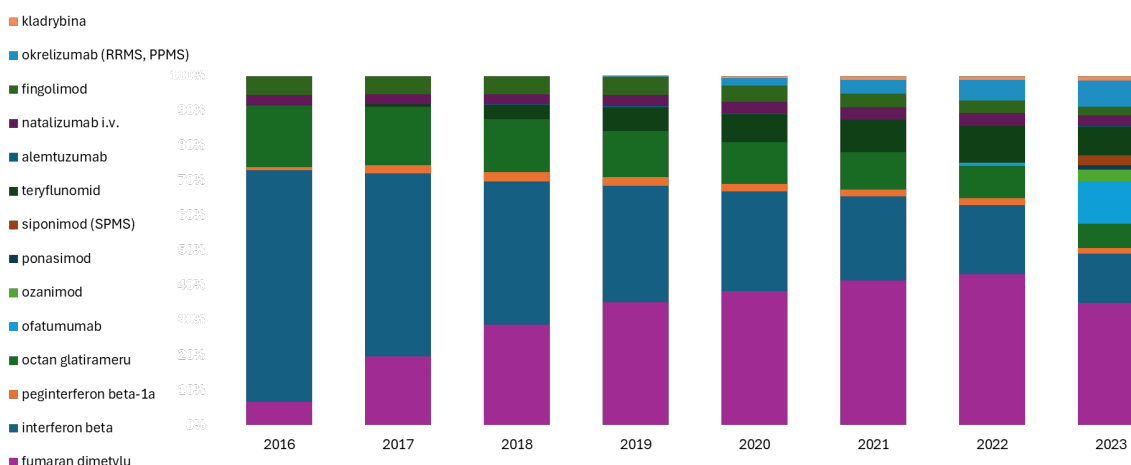
pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, wprowadzenie dodatkowego leku do programu B.29. pozwoli szybko osiągnąć stały pułap jego wykorzystania wśród pacjentów, którzy w danym roku mogliby z niego skorzystać (tj. pacjentów rozpoczynających leczenie w programie B.29. lub pacjentów zmieniających leczenie w obrębie tego programu, z pominięciem pacjentów skutecznie leczonych innymi lekami, których stosowanie rozpoczęto przed wprowadzeniem leku do programu).

O stosunkowo szybkim osiągnięciu pułapu wykorzystania nowego leku w programie świadczą dane dotyczące leków, które jako ostatnie zostały włączone do programów lekowych w Polsce.





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



Rysunek 3. Udział wykorzystania poszczególnych leków w programie B.29. Dane z uchwał Rady NFZ [42], [48], [53], [54], [55], [59], [72] i portalu Statystyka NFZ [156].

Niemniej jednak przy stałym średnim wykorzystaniu danego leku oraz niskim ryzyku dyskontynuacji stosowania tego leku stabilizacja rynku sprzedaży oceniana pod kątem stałego udziału leku w całym analizowanym rynku może w ogóle nie nastąpić ze względu na ograniczoną liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia. Potwierdzeniem tego aspektu jest analiza udziału fumaranu dimetylu w terapii: od początku 2018 roku obserwowany jest już praktycznie stały poziom wykorzystania tego leku wśród pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie, a udział tego leku w całym rynku sprzedaży nadal wzrasta w 7. roku od uzyskania refundacji; spada dopiero w 8. roku refundacji (tj. 7. pełnym roku refundacji) po wprowadzeniu nowych leków do I linii programu. Przy wysokim wykorzystaniu dimetylu fumaranu czy wnioskowanej technologii moment, w którym udział tych leków w całym rynku sprzedaży osiągnąłby względnie zadowalającą stabilność (np. względna zmiana udziału w rynku nieprzekraczająca kilku procent) liczony powinien być w dekadach nie w latach. Tak długi horyzont czasowy analizy wpływu na budżet wiązałby się z koniecznością pominięcia przyszłych, niepewnych zmian w rynku sprzedaży analizowanych leków (np. nowe leki jeszcze niezarejestrowane do programu, leki generyczne jeszcze niedostępne, modyfikacje kryteriów realizacji programów) oraz modelowania przyszłych decyzji refundacyjnych dla wszystkich leków z analizowanego rynku (np. na

każde 10 lat horyzontu czasowego przypadłoby średnio 3 decyzje Ministra Zdrowia dotyczące kontynuacji finansowania leków; każda decyzja związana jest z negocjacjami cenowymi, których wynik nie jest możliwy do przewidzenia).

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

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

Tym samym w ramach analizy wpływu na budżet refundacji ceny leku Briumvi® w analizowanym wskazaniu przeprowadzono symulację wysokości nakładów finansowych z jednorocznego budżetu płatnika publicznego w horyzoncie 2 lat. Przeprowadzono ocenę konsekwencji finansowych dla kolejnych lat obserwacji w odniesieniu do porównywanych ze sobą możliwych scenariuszy („nowy scenariusz” vs „scenariusz istniejący”) w okresie 2 pierwszych lat obowiązywania pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia, przy corocznej ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego. Pierwszy rok analizy ustalono na 2025 rok.

2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY

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

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

Uwzględniono pacjentów włączanych do programu po raz pierwszy oraz pacjentów, którzy zmieniają leczenie na to z wykorzystaniem leków I linii w obrębie programu B.29.

Przeprowadzenie obliczeń analizy na podstawie liczebności populacji pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie w programie B.29. (dane typu zapadalność określające liczbę osób z danym zdarzeniem występującym w krótkim czasie w życiu osoby) pozwoliło uwzględnić dodatkowo długoterminowe konsekwencje różnicy w efektywności porównywanych opcji terapeutycznych, tj. opiekę po zakończeniu leczenia z wykorzystaniem leków modyfikujących przebieg choroby, zgodnie z metodami analizy ekonomicznej [182].

Analizowany problem decyzyjny dotyczył objęcia refundacją leku ublituksymabu podawanego dożylnie w ramach I linii leczenia programu lekowego B.29. W chwili obecnej (lipiec 2024 roku) w ramach wspomnianego programu lekowego jest możliwość stosowania innych leków.

Wybór komparatorów tj. alternatyw dla stosowania ocenianej interwencji został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi dla przeprowadzania ocen technologii medycznych [1].

Uwzględniono technologie medyczne, które obecnie są stosowane w analizowanym wskazaniu i które będą przejmowane przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji, tj. *Dimethylis fumaras* (Tecfidera®), *Teriflunomidum* (Aubagio®, Terebyo®), *Glatirameri acetat* (Copaxone®, Remurel®; 20 lub 40 mg), *Interferonum beta-1a* (Avonex®), *Interferonum beta-1a* (Rebif 44®), *Interferonum beta-1b* (Betaferon®), *Peginterferonum beta-1a* (Plegridy®), *Cladribinum* (Mavenclad®), *Ozanimodum* (Zeposia®), *Ponesimodum* (Ponvory®), *Ofatumumabum* (Kesimpta®) i *Ocrelizumabum* (Ocrevus®).

Analiza danych z Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT), przeprowadzona z uwzględnieniem 11 632 pacjentów z RRMS leczonych w programie w latach 2014 – 2017 [52] wykazała, że lekami najczęściej stosowanymi wśród pacjentów przyjmujących leki I linii po raz pierwszy w życiu są: fumaran dimetylu (lek najczęściej wybierany w województwie małopolskim i opolskim) oraz interferony beta (leki najczęściej wybierane w województwie podkarpackim i dolnośląskim).

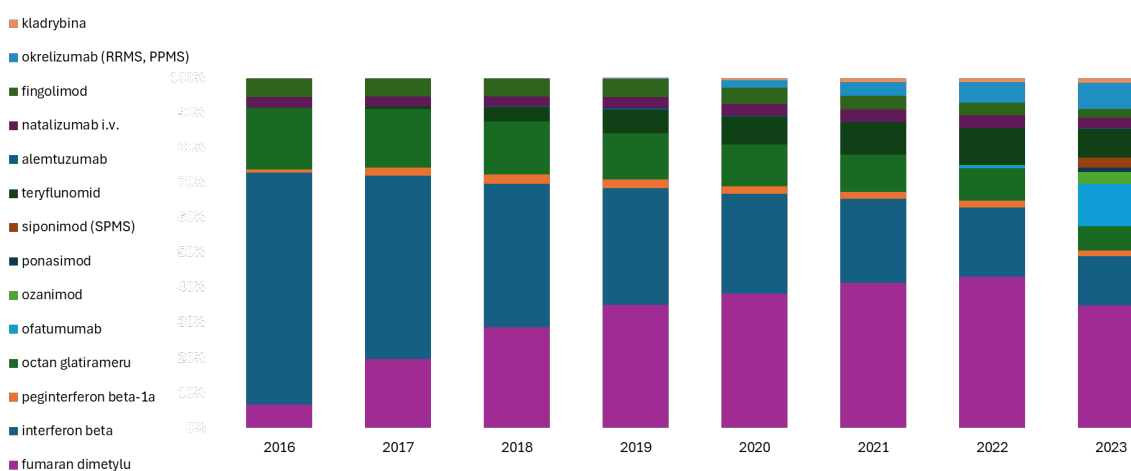
Niemniej jednak, od 2017 zaobserwowano wyraźny wzrost liczby pacjentów leczonych teryflunomidem i fumaranem dimetylu, czy ostatnio – ofatumumabem i okrelizumabem.

Tym samym do grona głównych komparatorów, które w praktyce klinicznej będą zastępowane przez wnioskowaną technologię zakwalifikowano ofatumumab i okrelizumab ze względu na podobny mechanizm działania (cel molekularny wszystkich leków to antygen limfocytów B CD20) i podobne miejsce w schemacie postępowania z pacjentami ze stwardnieniem rozsianym oraz znaczne ich wykorzystanie wśród pacjentów rozpoczynających lub zmieniających terapię w programie B.29.

Nie są dostępne precyzyjne informacje na temat aktualnego wykorzystania poszczególnych leków wśród pacjentów rozpoczynających leczenie lub zmieniających leczenie w programie B.29. dostępne dane pozwalają tylko w przybliżeniu określić ten odsetek dla 7 substancji czynnych ostatnio włączanych do programu (por. rozdział 2.5.2.1.) z odsetkiem wykorzystania pozostałych leków (interferony, octan glatirameru) u pozostałych pacjentów (100% - suma wykorzystania 7 leków) zgodnie z ich udziałem w 2023 roku [42] (szczegóły w arkuszu „BIAcalc” modelu).

Z powodu braku w pełni wiarygodnych danych dotyczących wykorzystania poszczególnych leków wśród pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie, w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dodatkowo odsetki tych leków wśród wszystkich pacjentów stosujących leki I linii w programie B.29. (tj. wśród pacjentów kontynuujących leczenie rozpoczęte w latach poprzednich oraz pacjentów rozpoczynających leczenie danym lekiem w danym roku) w 2023 roku.

Dostępne dane z uchwał Rady NFZ [42], [48], [53], [54], [55], [59], [72] i portalu Statystyka NFZ [156] przedstawiono poniżej.



Rysunek 4. Udział pacjentów stosujących poszczególne leki I linii w programie B.29. (dane z 2023 roku uwzględniają pacjentów stosujących kladrybinę i okrelizumab w ramach I i II linii leczenia).

Uwzględnione dane dotyczące struktury przejmowanego rynku sprzedaży leków (odsetka wykorzystania poszczególnych leków wśród pacjentów) przedstawiono poniżej.

Tabela 2. Struktura przejmowanego rynku sprzedaży.

	Wariant 1. Udział w programie w 2023 r. (kontynuujący leczenie i rozpoczynający leczenie, łącznie) [42]	Wariant 2. Obliczony udział wśród pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie I linii w 2023 r.

	Wariant 1. Udział w programie w 2023 r. (kontynuujący leczenie i rozpoczynający leczenie, łącznie) [42]	Wariant 2. Obliczony udział wśród pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie I linii w 2023 r.

W opracowaniu uwzględniono zalecane dawkowanie wnioskowanej technologii i opcjonalnych technologii refundowanych (szczegóły przedstawiono w Analizie ekonomicznej [182]).

Tabela 3. Dawkowanie uwzględnionych terapii stwardnienia rozsianego.

Substancja czynna	Nazwa	Podawanie	Dawkowanie
Fumaran dimetylu	Tecfidera®	Doustnie	120 mg x2/d przez 7 dni; później 240 mg x2/d
Interferon beta	Betaferon® (IFN beta-1b)	Podskórnice	250 µg (1 ml) co 2. dzień
	Avonex® (IFN beta-1a)	Domięśniowo	30 µg raz na tydzień
	Rebif® 44 µg (IFN beta-1a)	Podskórnice	12 amp.-strz.a 0,5 ml: 3x w tygodniu 4 wkł.a 1,5 ml: 1 wkł. na tydzień
Peginterferon beta-1a	Plegridy®	Podskórnice	Dzień 0: 63 µg; dzień 14: 94 µg; kolejne 125 µg co 2 tygodnie
Octan glatirameru	Copaxone®	Podskórnice	20 mg/d
	Remurel	Podskórnice	40 mg 3x w tygodniu
Teryflunomid	Aubagio®, Terebyo®	Doustnie	14 mg (1 tabl.)/d
Ofatumumab	Kesimpta®	Podskórnice	20 mg w tygodniach: 0, 1, 2, 4 i kolejne dawki co miesiąc, tj. 15 podań w 1. roku oraz 12 podań w kolejnych latach
Fingolimod	Gilenya®	Doustnie	0,5 mg (1 kaps.)/d
Okrelizumab	Ocrevus®	Dożylnie	300 mg w dniu 0. i 14.; następnie 600 mg co 6 mies., tj. 3 podania w 1 roku i po 2 podania rocznie w kolejnych latach (4 opakowania na rok)
Kladrybina	Mavenclad®	Doustnie	1,75 mg/kg na rok x2 (12,68 tabletek w 1. roku oraz 12,68 tabletek w 2. roku leczenia [66], [182])
Ponesimod	Ponvory®	Doustnie	20 mg raz na dobę z miareczkowaniem dawki w pierwszych 14 dniach (tabletki po od 2 do 10 mg)
Ozanimod	Zeposia®	Doustnie	0,92 mg raz na dobę z miareczkowaniem dawki w

Substancja czynna	Nazwa	Podawanie	Dawkowanie
			pierwszych 7 dniach (0,23 lub 0,46 mg)
Ublituksymab	Briumvi®	Dożylnie	150 mg w 1. dniu leczenia, 450 mg 2 tygodnie później, 450 mg w 24. tygodniu i następnie co 24 tygodnie, tj. 4 podania w 1 roku i po 3 podania rocznie w kolejnych latach (10 opakowań w 1. roku i po 6 opakowań na rok w kolejnych latach)

Uwzględniono stosowanie porównywanych technologii do momentu wystąpienia zgonu, osiągnięcia przez pacjenta stanu niepełnosprawności wykluczającego z leczenia (EDSS w remisji >7) lub innych przyczyn (łącznie analizowanych w ramach wskaźników dyskontynuacji leczenia) [182].

Porównywane scenariusze opierały się na następujących założeniach:

- **scenariusz istniejący** stanowił przedłużenie obecnego stanu praktyki klinicznej leczenia stwardnienia rozsianego w Polsce, w którym nie jest refundowana wnioskowana technologia (dla pacjenta z analizowanej populacji ublituksymab nie jest dostępny);
- **nowy scenariusz** przedstawiał najbardziej prawdopodobne następstwa finansowe objęcia refundacją produktu leczniczego Briumvi® w ramach nowej grupy limitowej części B Wykazu leków refundowanych w rozważanym wskazaniu (dla pacjenta z analizowanej populacji dostępny jest ublituksymab).

Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy.

	Scenariusz istniejący (<i>status quo</i>)	Nowy scenariusz
Dostępne leki	<i>Dimethylis fumaras (Tecfidera®), Teriflunomidum (Aubagio®, Terebyo®), Glatirameri acetat (Copaxone®, Remurel®; 20 lub 40 mg), Interferonum beta-1a (Avonex®), Interferonum beta-1a (Rebif 44®), Interferonum beta-1b (Betaferon®), Peginterferonum beta-1a (Plegridy®), Cladribinum (Mavenclad®), Ozanimodum (Zeposia®), Ponesimodum (Ponvory®), Ofatumumabum (Kesimpta®), Ocrelizumabum (Ocrevus®)</i>	<i>Dimethylis fumaras (Tecfidera®), Teriflunomidum (Aubagio®, Terebyo®), Glatirameri acetat (Copaxone®, Remurel®; 20 lub 40 mg), Interferonum beta-1a (Avonex®), Interferonum beta-1a (Rebif 44®), Interferonum beta-1b (Betaferon®), Peginterferonum beta-1a (Plegridy®), Cladribinum (Mavenclad®), Ozanimodum (Zeposia®), Ponesimodum (Ponvory®), Ofatumumabum (Kesimpta®), Ocrelizumabum (Ocrevus®), Ublituximabum (Briumvi®)</i>
Inne różnice	Brak	

W ramach niniejszej analizy wpływu na system ochrony zdrowia przedstawiono:

- liczebność populacji, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 rozporządzenia [3] (por. rozdział 2.5.),
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym

we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust. 4 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „scenariusz istniejący”, *status quo*);

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

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

2.5. CHARAKTERYSTYKA I LICZEBNOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI

2.5.1. CHARAKTERYSTYKA ANALIZOWANEJ POPULACJI

Zarejestrowane wskazanie do stosowania ocenianego produktu obejmuje leczenie dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego z aktywną chorobą potwierdzoną na podstawie cech klinicznych lub obrazowych [143]. Zarejestrowane wskazania do stosowania ublituksymabu obejmują więc nie tylko pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, ale również z progresywnymi postaciami choroby z aktywnością rzutową.

Wnioskowane wskazanie obejmuje wyłącznie rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozsianego i jest zgodne ze wskazaniem objętym refundacją leków I linii leczenia RRMS w ramach programu B.29. [37]. Tym samym, w ramach niniejszego opracowania przyjęto, że populacja docelowa dla wnioskowanej technologii pokrywa się z populacją pacjentów mogących korzystać z leków refundowanych w ramach programu lekowego B.29.

W opracowaniu uwzględniono założenia, parametry wyjściowe i wyniki modelu Analizy ekonomicznej [182]. Tym samym uwzględniono charakterystyki populacji pacjentów włączonych do badań, których wyniki zostały wykorzystane w modelu. Niemniej jednak, w opracowaniu nie uwzględniono żadnych charakterystyk pacjentów mających istotny wpływ na kosztowe wyniki modelu Analizy ekonomicznej. Co więcej, średnia wartość punktacji rozszerzonej skali niepełnosprawności ruchowej (ang. *Expanded Disability Status Scale*; EDSS) i średni wiek pacjenta w momencie rozpoczęcia leczenia w Polsce [52] (mediana [redacted] wśród pacjentów pierwszorazowych) zgodne są z założeniami modelu Analizy ekonomicznej (mediana [redacted] łącznie wśród pacjentów „pierwszorazowych” oraz pacjentów po niepowodzeniu innego leku) [182].

Uwzględniono populację otwartą pacjentów – obserwacji poddawano zagregowaną grupę pacjentów mogących rozpocząć leczenie ublituksymabem każdego roku horyzontu czasowego analizy.

Nie poddawano obserwacji każdego pacjenta osobno, gdyż brakuje wiarygodnych informacji umożliwiających przeprowadzenie tego typu analizy i nie jest ona zalecana w przypadku analiz dotyczących populacji chorych o wysokich liczebnościach.

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: programu B.29. dla leków I linii i programu B.46. dla leków II linii – populacji RES i SOT).

Na podstawie informacji publikowanych przez NFZ (uchwały Rady NFZ w latach 2017 - 2023 [42], [48], [53], [54], [55], [59], [72] oraz portal Statystyka NFZ [156]) określono liczebność całkowitą pacjentów stosujących dane leki każdego roku w latach 2016 – 2023.

Liczbę pacjentów kontynuujących leczenie, rozpoczynających leczenie i kończących leczenie w każdym z programów lekowych w Polsce w latach 2017 – 2023 określono przy uwzględnieniu średnich wskaźników występowania zdarzeń z badania [52] (analiza danych z Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych przeprowadzona z uwzględnieniem 11 632 pacjentów leczonych w programach lekowych w Polsce w latach 2014 – 2017).

Następnie przy uwzględnieniu założeń dotyczących liczby pacjentów pierwszorazowych (tj. rozpoczynających leczenie z wykorzystaniem leków „I linii” lub leków „II linii” [tylko szybko rozwijająca się postać choroby]) oraz średnich wskaźników występowania zdarzeń z badania [52] określono liczebność całkowitą pacjentów leczonych w programach lekowych w kolejnych latach. Wykorzystano w tym celu założenia procesu Markowa z jednorocznym interwałem. Przy ekstrapolacji liczby pacjentów rozpoczynających leczenie w programie B.29. uwzględniono średnią liczbę pacjentów rozpoczynających

leczenie w latach 2021 – 2023. Dane te uwzględniają zmiany w programie dokonane w 2022 roku (połączenie programów dla I i II linii, zmiana definicja zdarzeń związanych z leczeniem w programie) oraz w 2023 roku (nowe leki, rozszerzenie zakresu wskazań dla leków refundowanych). Niemniej jednak, uwzględnienie średniej z lat 2021 - 2023 pozwoliła ograniczyć wstępny, obserwowany w 2023 roku, wzrost liczby pacjentów włączanych do programu B.29. wynikający z napływu pacjentów z badań klinicznych do programu B.29. (dane uzyskane od Wnioskodawcy).

Przeprowadzono obliczenia liczebności populacji docelowej z uwzględnieniem metod oceny liczebności populacji docelowej wykorzystanych w ramach analiz uprzednio przedkładanych AOTMiT (m.in. por. analizy dla ofatumumabu [61] oraz analizy dla natalizumabu [63], [64]).

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 [42], [48], [53], [54], [55], [59], [72] (suma liczby pacjentów stosujących poszczególne leki) oraz danych NFZ raportowanych w AWA dla leku Betaferon® [73]. Porównanie to (przedstawione w kolejnym rozdziale) wskazuje, że liczba pacjentów w programach określona na podstawie danych z uchwał Rady NFZ jest wyższa od danych NFZ o od 8,1% do 16,1%. Niemniej jednak danych z AWA dla leku Betaferon® [73] nie wykorzystano w analizie, ponieważ nie przedstawiają informacji na temat wykorzystania poszczególnych leków.

Dodatkowo, przeprowadzone obliczenia wymagają przyjęcia założeń dotyczących wysokości wskaźników występowania poszczególnych zdarzeń klinicznych (np. dyskontynuacja leczenia, rozpoczęcie leczenia innym lekiem) oraz dotyczących wysokości liczby pacjentów pierwszy raz leczonych w programach lekowych w Polsce. Przyjęcie stałego, niezależnego od leku i czasu trwania leczenia ryzyka tych zdarzeń w roku nie jest właściwe, o czym informują również sami autorzy badania [52], którzy zaobserwowali,

że ryzyko niektórych zdarzeń zależy od stosowanego leczenia. Obliczenia te również mogą uwzględniać potencjalny wpływ pandemii koronawirusa na liczbę pacjentów korzystających ze świadczeń medycznych w 2020 roku.

Z obliczeń wykluczono także pacjentów z pierwotnie postępującą postacią choroby, którzy od 2019 roku mogą stosować okrelizumab w programie B.46. (zgodnie z aktualnym kształtem tego programu). Przyjęto, że średnio 50% (od 25% do 75% w skrajnych wariantach) pacjentów leczonych okrelizumabem ma pierwotnie postępującą postać choroby (szczegóły obliczeń w arkuszu „BIAcalc” modelu dołączonego do opracowania).

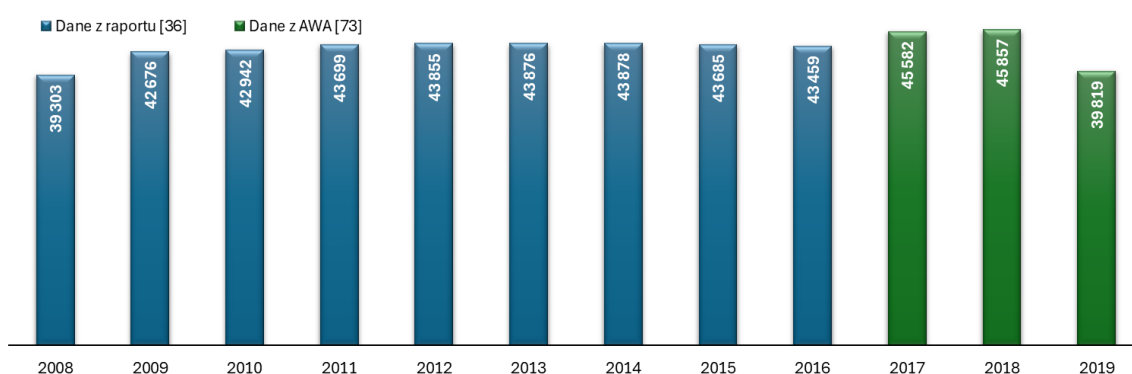
W przypadku danych z 2022 roku zaobserwowano również rozbieżności w liczebności populacji pacjentów stosujących leki „II linii” w programie B.46. (do listopada 2022) oraz pacjentów stosujących te leki w programie B.29. (od listopada 2022). Na podstawie analizy danych dotyczących natalizumabu [63] przyjęto, 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 [53].

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 [36]; 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 [157] świadczą, że w zależności od przyjętych kryteriów identyfikacji pacjenta ze stwardnieniem rozsianym w Polsce w 2019 roku żyło od 51 540 do 97 511 chorych na stwardnienie rozsiane (tabela poniżej).

Tabela 5. Chorobowość stwardnienia rozsianego w Polsce według danych administracyjnych NFZ [157], [158].

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

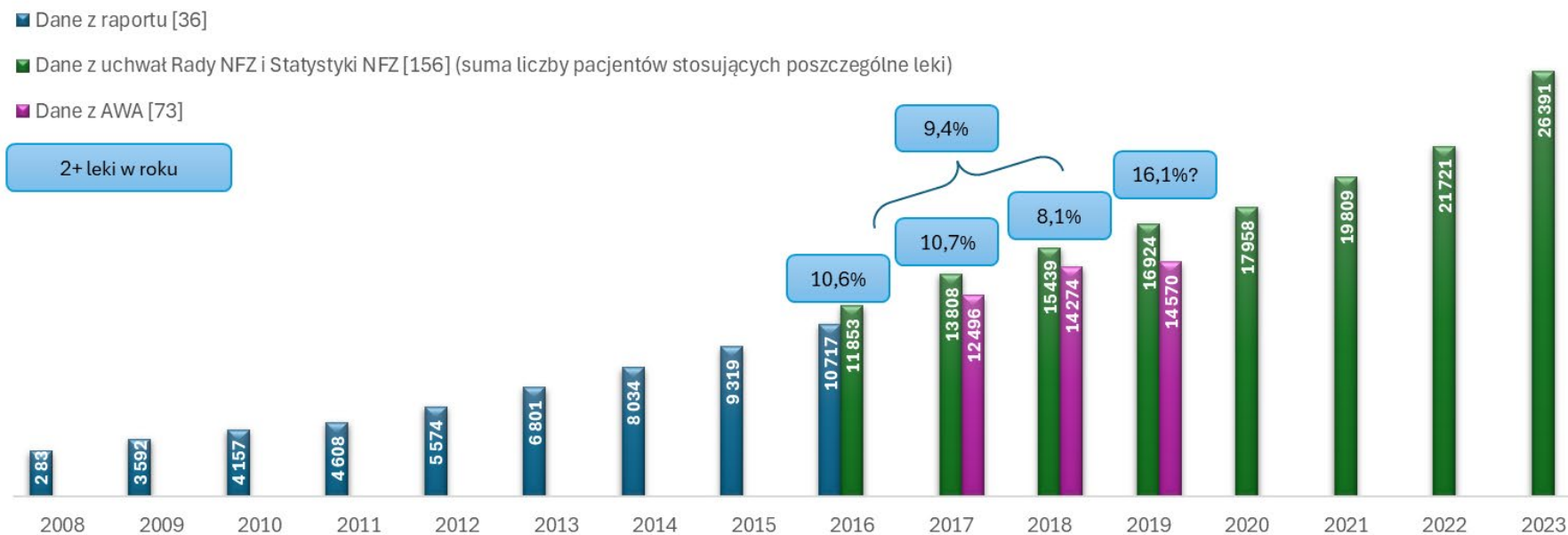
* Za osobę chorą na stwardnienie rozsiane uznano pacjenta, który miał udzielone świadczenie w ramach co najmniej jednego z dwóch programów lekowych leczenia stwardnienia rozsianego lub w swojej historii miał co najmniej 3 świadczenia w przeciągu 3 lat z rozpoznaniem G35 w rodzaju świadczeń: ambulatoryjna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

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

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

Liczebność całkowita * populacji pacjentów leczonych w programach lekowych dla stwardnienia rozsianego w latach 2008 – 2020 (dane z raportu SM [36], danych z uchwał Rady NFZ i danych AWA dla leku Betaferon® [73]) została przedstawiona poniżej.

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

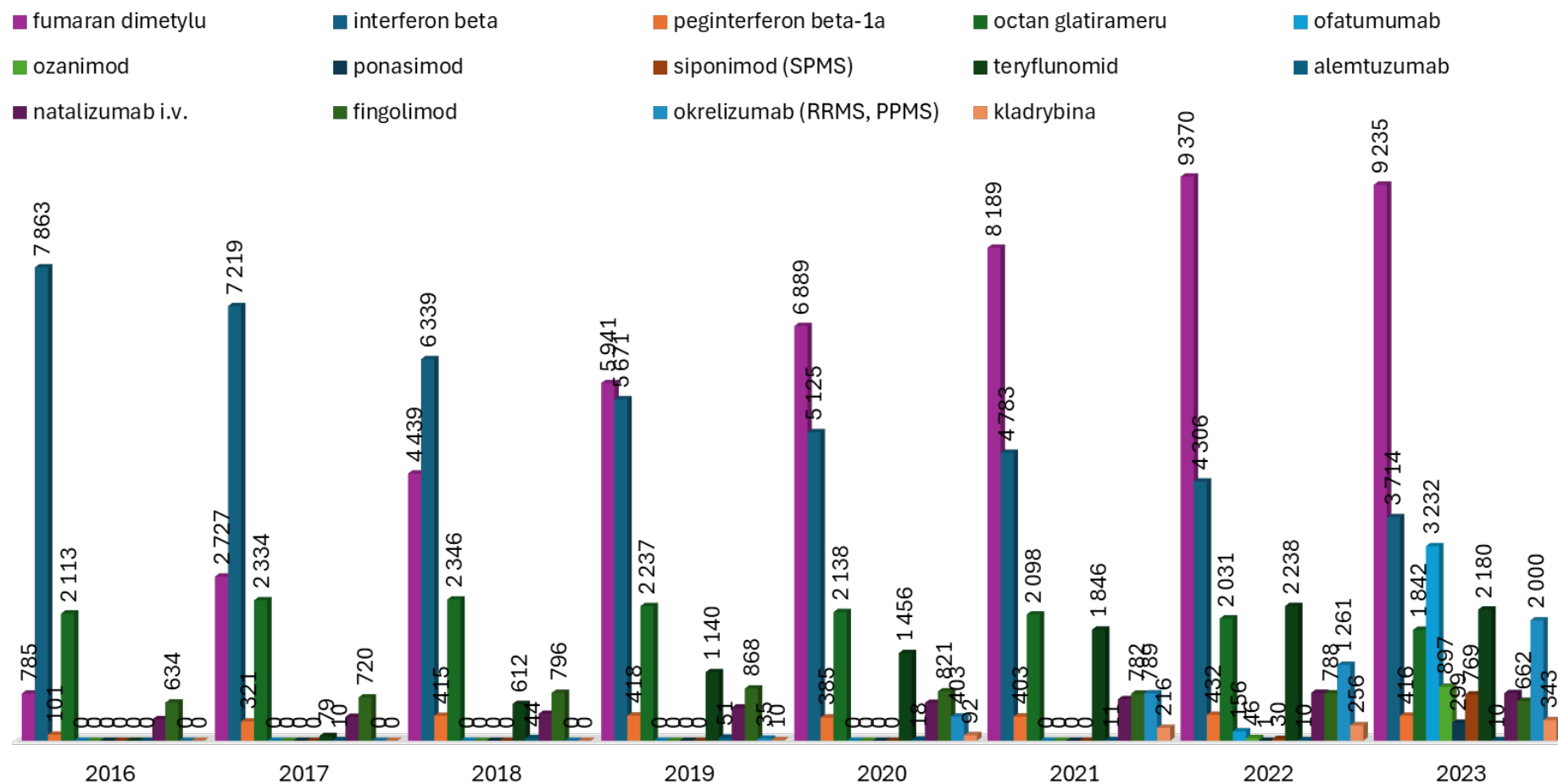


Rysunek 6. Liczebność całkowita populacji pacjentów ze stwardnieniem rozсіяnym leczonych w ramach programów lekowych w Polsce.

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. Niemniej jednak korekta kilkukrotnego uwzględnienia pacjenta w obliczeniach została wdrożona w analizie podstawowej. W ramach tego scenariusza w latach 2019 – 2026 przyjęto odsetek pacjentów stosujących więcej niż 1 lek na poziomie 9,4% (średnia z lat 2017 – 2018, z odrzuceniem danych dla 2019 roku).

Wzrost wykorzystania leków w programach lekowych dla stwardnienia rozsianego w latach 2012 – 2023 wynikał przede wszystkim ze zmiany zakresu realizacji tych programów (objęcie refundacją nowych leków, rozszerzenia kryteriów włączenia oraz zniesienia ograniczeń czasowych stosowania większości leków w tych programach).

Leki najczęściej stosowane w programach lekowych NFZ w grupie pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku, kończących leczenie lub kontynuujących leczenie rozpoczęte w latach poprzednich różniły się w zależności od roku (rysunek poniżej).



Rysunek 7. Liczba pacjentów ze stwardnieniem rozsianym stosujących poszczególne leki w programach lekowych w Polsce [48], [55], [56], [59], [72] i Statystyki NFZ [156].

Wychodząc od sumarycznej liczby pacjentów leczonych w każdym programie (B.29. i B.46.) w latach 2016 – 2020 możliwe było określenie liczby pacjentów kontynuujących leczenie oraz zmieniających leczenie w tym okresie. W tym celu wykorzystano dane z Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych [52]. W badaniu [52] 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

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

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

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

Analiza danych przedstawionych w publikacji [52] (szczegóły w arkuszu „BIAcalc” modelu dołączonego do opracowania) świadczy, że współczynnik występowania aktywności choroby w trakcie stosowania leków I linii mieści się w zakresie od [redacted] rocznie (wszystkie zdarzenia, tj. A, B, C i D w badaniu [216]; średnio [redacted]). Odsetek pacjentów z aktywną chorobą pozwalającą rozpocząć leczenie lekami II linii wynosi od [redacted]

Roczne ryzyko dyskontynuacji leczenia lekami I linii wynosiło średnio około [redacted] z czego [redacted] dyskontynuacji dotyczyło braku skuteczności leków, a około 20% – nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych.

Współczynnik dyskontynuacji był niższy wśród pacjentów leczonych lekami II linii o około [redacted] (z czego [redacted] dyskontynuacji dotyczyło braku skuteczności leków; 27,1% – nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych).

Podany w badaniu [52] ogólny udział poszczególnych przyczyn dyskontynuacji przedstawiono poniżej.

Tabela 6. Przyczyny dyskontynuacji leczenia [52].

	Leki I linii (B.29.)	Leki II linii (dawniej: program B.46.)
Niska skuteczność		
Zdarzenia niepożądane		
Inne (zgon, ciąża, rezygnacja pacjenta, brak współpracy)		

Na podstawie ww. danych określono liczbę pacjentów kontynuujących leczenie w danym programie, zmieniających leczenie w obrębie danego programu, zmieniających leczenie między programami oraz trwale zaprzestających stosowania leków z analizowanych programów w latach 2017 – 2023 (dane z roku 2016 wykorzystano jako bazowe). Dane te przedstawiono poniżej.

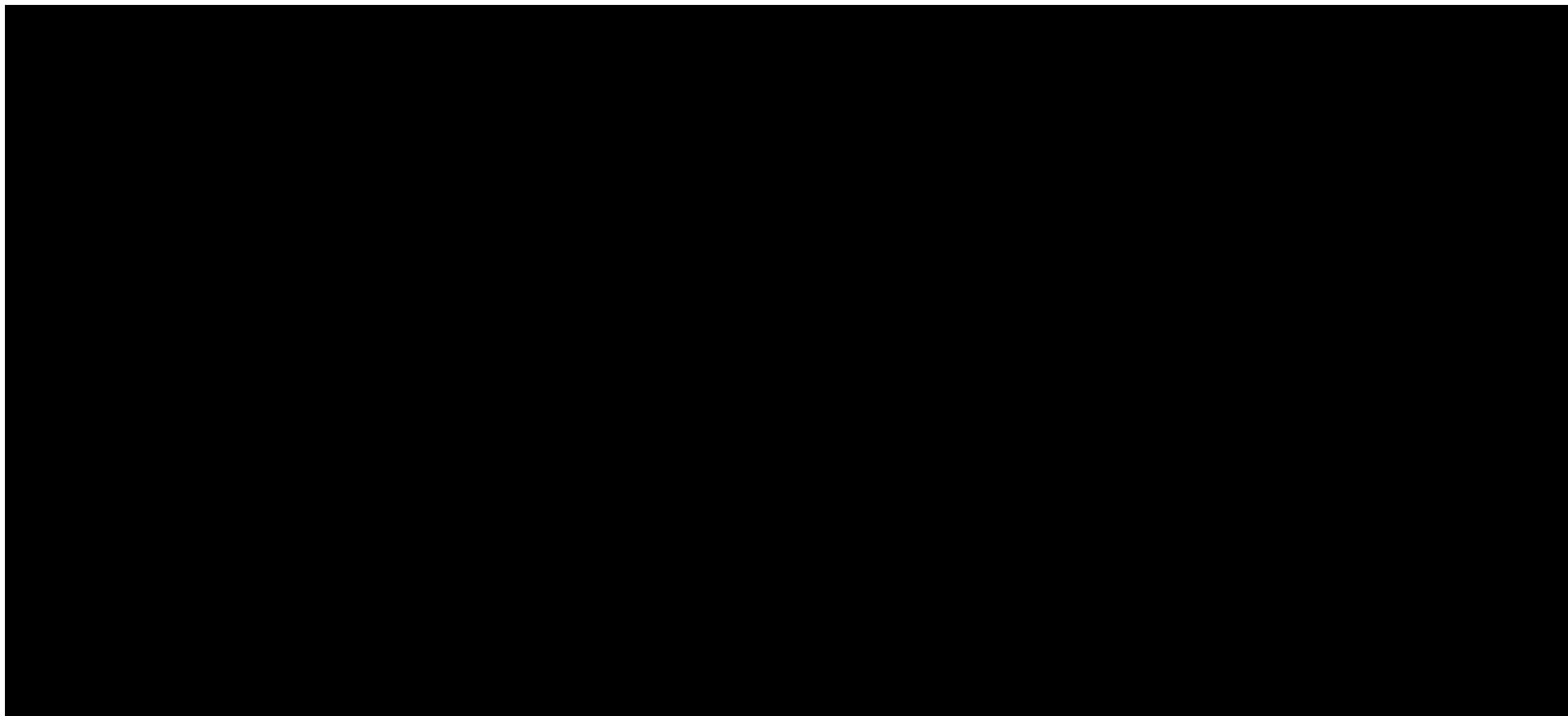
Tabela 7. Wyniki kalkulacji liczby pacjentów w latach 2017 – 2023. Dane pozwalające określić liczbę pacjentów pierwszorazowych. Tylko pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią choroby.

		Rok bazowy (2016)	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Liczba całkowita pacjentów w programie	I linia*								
	II linia*								
Kontynuujący leczenie w programie	I linia*								
	II linia*								
Wzrost netto liczby pacjentów leczonych w programie	I linia*								
	II linia*								
Zmieniający leczenie. Z leku w programie I linii do:	I linia*								
	II linia*								
	Trwałe wykluczenie [52]								
Zmieniający leczenie. Z leku II linii do:	II linia*								
	Trwałe wykluczenie [52]								
Nowi ogółem, wcześniej nieleczeni w programach lekowych	II linia*								
	II linia*								
	łącznie								

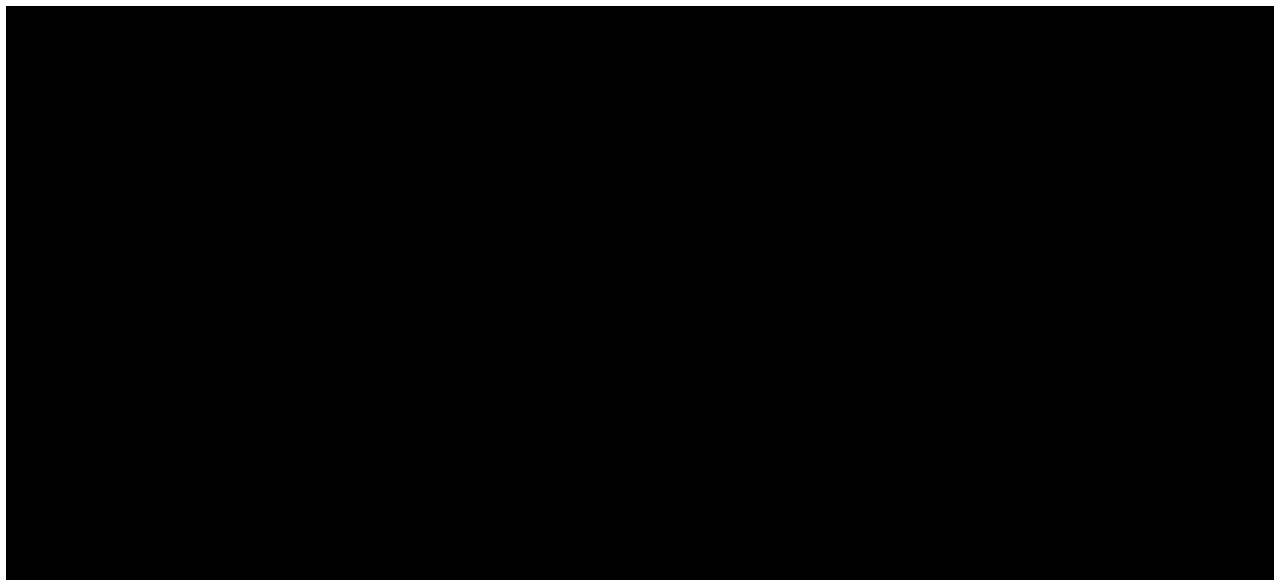
* zgodnie z aktualnym podziałem leków między liniami [37]

Następnie przyjęto liczbę pacjentów pierwszorazowych w I i II linii leczenia w kolejnych latach (na podstawie średniej liczby tych pacjentów w latach 2021 – 2023) i przeprowadzono analogiczne obliczenia w horyzoncie czasowym analizy BIA.

Określona tą metodą liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w wybranych programach lekowych oraz pacjentów zmieniających terapię w obrębie poszczególnych linii programu B.29. została przedstawiona poniżej.



Określono również liczebność całkowitą populacji pacjentów stosujących leki z I i II linii leczenia w programie B.29. (rysunek poniżej).



Zestawienie parametrów wykorzystanych w obliczeniach przedstawiono poniżej.

Tabela 8. Podstawowe parametry oceny liczebności populacji pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie w obrębie I i II linii leczenia programu B.23.

		Wariant prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło
Liczba pacjentów pierwszorazowych włączana do leczenia każdego roku	I linia				
	II linia (RES)				
Liczba pacjentów w latach 2016 - 2023					
% wykorzystania okrelizumabu w PPMS					
Roczny wskaźnik występowania niepowodzenia leczenia (wszystkie zdarzenia; leki I linii)					
% poszczególnych typów niepowodzeń leczenia niezwiązanego z przejściem do II linii leczenia	zdarzenie A**				
	zdarzenie B***				
% niepowodzeń leczenia B.29. (dyskontynuacja)					
Struktura niepowodzenia leczenia: % dotyczących skuteczności leczenia	I linia				
	II linia				
Struktura niepowodzenia leczenia: % dotyczących zdarzeń niepożądanych	I linia				
	II linia				

	Wariant prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło
h) Korekta wskaźnika zaprzestania leczenia: II linia vs I linia				
i) Korekta stosowania kilku leków w roku				

* średnia z danych dostępnych w [52] lub dla lat 2021 – 2023; ** 1 nowa zmiana GD+ lub T2 oraz 1 rzut; *** 2 nowe zmiany T2 lub 1 nowa zmiana GD+ oraz 1 rzut ze zmianą EDSS o co najmniej 1 pkt.

Na podstawie ww. parametrów określono, że całkowita liczebność populacji pacjentów leczonych w programie lekowym dla stwardnienia rozsianego (bez postaci pierwotnie postępującej leczonej okrelizumabem w programie) w dwóch kolejnych latach wyniesie:

- wszystkie leki:

[REDACTED]

- tylko I linia leczenia:

[REDACTED]

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

Niemniej jednak większość chorych na stwardnienie rozsiane żyjących w Polsce (45 tys. [73] lub od 51 540 do 97 511 [157]) mogłaby w jakimś momencie życia stosować wnioskowaną farmakoterapię zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami.

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

[REDACTED]

Populacja przedstawiona powyżej pomija pacjentów skutecznie kontynuujących leczenia w programie B.29. (bez zdarzeń wymagających w danym roku zmiany sposobu postępowania z chorym).

Pacjent z analizowanej populacji ma bezpłatny dostęp do wielu leków w programie B.29. Mając na uwadze wysoki koszt leczenia wnioskowaną technologią dla pacjenta w przypadku braku refundacji, w analizie założono, że przy braku refundacji wnioskowanej technologii lekowej nie będzie ona powszechnie wykorzystywana (pacjent musiałby ponieść pełny koszt jej zakupu). Tym samym ustalono, że **liczebność populacji, o której mowa w art. 6 ust. 1 pkt. 1 lit. c [3]** wynosi 0 pacjentów.

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

Dokonano oceny historycznego wykorzystania 7 leków, które jako ostatnie zostały włączone do programów lekowych w Polsce (ofatumumab, teryflunomidu, fumaranu dimetylu, okrelizumabu [tylko II linia], kładrybiny [tylko II linia], ponesimodu i ozanimodu).

W pierwszej kolejności określono liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie ww. lekami każdego roku refundacji. W tym celu wykorzystano analogiczne założenia jak w przypadku pełnej analizy populacyjnej, tj. stały, niezależny od leczenia odsetek dyskontynuacji na poziomie średnio 9,9% (I linia) lub 7,9% (II linia) [52].

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

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

Wyniki obliczeń przedstawiono poniżej oraz na rysunek 2 na stronie 16.

Tabela 9. Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie oraz odsetek wykorzystania leków, które jako ostatnie zostały objęte refundacją.

	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Pacjenci rozpoczynający leczenie								
Teryflunomid (I linia, od 01.05.2017)								
Kladrybina (II linia od 01.11.2019; I linia od 01.07.2023)								
Okrelizumab w RRMS (II linia od 01.11.2019; I linia od 01.07.2023)								
Fumaran dimetylu (I linia, od 01.07.2016)*								
Ozanimod (od 01.11.2022)								
Ponesimod (od 01.11.2022)								
Ofatumumab (od 01.11.2022)								
% wśród pacjentów zmieniających leczenie w danym roku - wartości przybliżone!								
Teryflunomid (I linia, od 01.05.2017)	nie ref.	3%	19%	26%	21%	20%	21%	4%
Okrelizumab w RRMS II linii (II linia od 01.11.2019; I linia od 01.07.2023)	nie ref.	nie ref.	nie ref.	8%	55%	52%	57%	85% (I i II linia łącznie)
Kladrybina w II linii (II linia od 01.11.2019; I linia od 01.07.2023)	nie ref.	nie ref.	nie ref.	3%	16%	22%	8%	15% (I i II linia łącznie)
Fumaran dimetylu (I linia, od 01.07.2016)*	28,7%	74%	69%	89%	78%	74%	72%	17%
Ozanimod (od 01.11.2022)	nie ref.	nie ref.	nie ref.	nie ref.	nie ref.	nie ref.	2%	16%
Ponesimod (od 01.11.2022)	nie ref.	nie ref.	nie ref.	nie ref.	nie ref.	nie ref.	0%	5%
Ofatumumab (od 01.11.2022)	nie ref.	nie ref.	nie ref.	nie ref.	nie ref.	nie ref.	5%	57%

RRMS: rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego;

nie ref. – nie refundowany.

Ustalono, że ofatumumab, okrelizumab (głównie II linia) i fumaran dimetylu cechowały się w ostatnich latach najwyższym wykorzystaniem wśród pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie w danym roku.

Fumaran dimetylu był pierwszym lekiem, który w tak istotny sposób wpłynął na kształt rynku sprzedaży leków stosowanych w stwardnieniu rozsianym (lek ten praktycznie nie miał konkurencji pod tym względem w latach 2017 – 2021). W przypadku wprowadzenia kolejnego leku o podobnych oczekiwaniach w zakresie efektów klinicznych, docelowe wykorzystanie tego leku zależy będzie od decyzji lekarza prowadzącego terapię, który będzie miał większe doświadczenie w zakresie stosowania fumaranu dimetylu i prawdopodobnie na początku będzie preferował jego wykorzystanie. Aspekt ten zaobserwowano w uzyskanych danych. Ustalono, że kolejny lek z danej klasy cechuje się niższym wykorzystaniem niż pierwszy lek z danej klasy, refundowany w danym wskazaniu (por. m.in. ponosimod i ozanimod).

Mając na uwadze, iż ublituksymab będzie 3 w kolejności lekiem z klasy leków anti-CD20, refundowanym we wnioskowanym wskazaniu (po ofatumumabie refundowanym od listopada 2022 roku oraz okrelizumabie refundowanym od lipca 2023 roku) należy się spodziewać, że wykorzystanie wnioskowanej technologii będzie niższe od przytoczonego powyżej.

Tym samym w ramach analizy podstawowej uwzględniono oczekiwaną sprzedaż wnioskowanej technologii określoną na podstawie prognozy Wnioskodawcy. Prognoza ta oparta była na informacjach z innych rynków europejskich i wskazywała (po konwersji na liczbę pacjentów) na przejście 3,0% pacjentów modyfikujących leczenie w 1. roku oraz 9,7% modyfikujących leczenie w 2. roku refundacji wnioskowanej technologii.

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

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

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

Populacja wg [3]		Rok 1.	Rok 2.
art. 6 ust. 1 pkt. 1 lit. a (wszyscy pacjenci, u których wnioskowana technologia mogłaby teoretycznie zostać zastosowana)	Wszyscy pacjenci ze stwardnieniem rozsianym	Okolo 45 tys. rocznie [73] lub od 51 540 do 97 511 [157]	
	Pacjenci aktualnie leczeni w programie B.29. (każda linia leczenia, bez postaci pierwotnie postępującej)		
art. 6 ust. 1 pkt. 1 lit. b (populacja zgodna z wnioskiem)	Tylko pacjenci rozpoczynający leczenie lub zmieniający leczenie w programie B.29., w ramach I linii leczenia		
art. 6 ust. 1 pkt. lit. c (pacjenci aktualnie stosujący wnioskowaną technologię; scenariusz istniejący)	-		
art. 6 ust. 1 pkt 2 (pacjenci rozpoczynający stosowanie wnioskowanej technologii w przypadku jej refundacji; nowy scenariusz)	Tylko pacjenci rozpoczynający leczenie lub zmieniający leczenie w programie B.29.		

2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE

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

2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie stosowania porównywanych opcji leczenia rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.

Zasoby uwzględnione w analizie związane są przede wszystkim z kosztami z perspektywy płatnika publicznego.

Zidentyfikowano koszty bezpośrednie medyczne, różniące porównywane schematy leczenia:

- koszt zakupu porównywanych leków;

- koszt świadczeń szpitalnych towarzyszących wydaniu, przepisaniu i/lub podaniu leków modyfikujących przebieg leczenia;
- koszt diagnostyki w programie B.29.;
- koszt standardowej opieki i dodatkowy koszt leczenia rzutu choroby;
- koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.

Uwzględniono wszystkie kategorie kosztu i takie same założenia na etapie Analizy ekonomicznej [182].

Dane kosztowe zebrano w lipcu 2023 roku i zaktualizowano w lutym 2025 roku (data odjęcia 10 lutego 2025).

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

W opracowaniu uwzględniono koszt wnioskowanej technologii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.) [30].

Koszt leków refundowanych w Polsce określono na poziomie: średniego kosztu w Polsce w listopadzie 2024 roku [46] lub średniego kosztu w I połowie 2024 roku [180], [181] w przypadku leków szpitalnych oraz aktualnych cen wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] w przypadku leków nabywanych w aptece.

W analizie uwzględniono sugerowany sposób finansowania wnioskowanej technologii oraz sugerowaną do Wykazu cenę zbytu netto na poziomie ██████████ za opakowanie zawierające 1 fiolkę o objętości 6 ml (150 mg ublituksymabu).

W opracowaniu uwzględniono również sugerowane porozumienie podziału ryzyka (RSS) ██████████
██████████
██████████

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i z pominięciem proponowanego RSS dla wnioskowanej technologii. ██████████
██████████

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

Tabela 11. Kalkulacja cen i limitu produktu Briumvi®. Wartości zaokrąglone.

	Bez RSS	Z RSS
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa	
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy	Bezpłatne (0%)	
Cena zbytu netto*		
Urzędowa cena zbytu (VAT 8%)		
Cena hurtowa brutto (6% marża hurtowa, od 0,50 PLN do 2 000 PLN)		
Limit finansowania		
Kwota refundacji NFZ		
Odpłatność świadczeniobiorcy	0 PLN	0 PLN

W opracowaniu uwzględniono koszt wnioskowanej technologii na poziomie ceny hurtowej brutto [redacted] (wariant bez RSS) i RSS [redacted]

Koszt opcjonalnych technologii refundowanych przedstawiono poniżej.

Tabela 12. Koszt leków refundowanych z perspektywy płatnika publicznego.

Lek	Cena opakowania lub 1 tabletki (Mavenclad®)	Źródło
Dimethylis fumaras 120 (Tecfidera)	242,89 PLN	I poł. 2024 roku [180], [181]
Dimethylis fumaras 240 (Tecfidera)	1 943,15 PLN	I poł. 2024 roku [180], [181]
Teriflunomidum	753,12 PLN	listopad 2024 [46]
Glatirameri acetat (Copaxone 20 lub 40 mg/l)*	590,27 PLN	listopad 2024 [46]
Interferonum beta-1a (Avonex)	1 852,34 PLN	I poł. 2024 roku [180], [181]
Interferonum beta-1a (Rebif 44)	2 100,32 PLN	I poł. 2024 roku [180], [181]
Interferonum beta-1b (Betaferon)	1 988,89 PLN	I poł. 2024 roku [180], [181]
Ocrelizumabum (Ocrevus)	15 061,74 PLN	I poł. 2024 roku [180], [181]
Ponesimodum, 2wks	392,43 PLN	I poł. 2024 roku [180], [181]
Ponesimodum	2 647,70 PLN	I poł. 2024 roku [180], [181]
Ozanimodum, 1 wk	163,53 PLN	I poł. 2024 roku [180], [181]
Ozanimodum	1 831,54 PLN	I poł. 2024 roku [180], [181]
Cladribinum (Mavenclad)	6 869,27 PLN	I poł. 2024 roku [180], [181]
Peginterferonum beta-1a (Plegridy) 63 µg; 94 µg	1 198,58 PLN	I poł. 2024 roku [180], [181]
Ofatumumabum	2 088,52 PLN	I poł. 2024 roku [180], [181]
Peginterferonum beta-1a (Plegridy) 125 µg	1 908,56 PLN	I poł. 2024 roku [180], [181]

* średnia ważona sprzedażą poszczególnych opakowań w I kwartale 2019 roku [47]; brak nowszych danych

Koszt wydania lub podania pacjentowi analizowanych leków został określony przy uwzględnieniu założeń przedstawionych w ramach innych analiz przedkładanych AOTMiT [61], [62], [63], [64], [65], [66], [67], [68], [69]. Przyjęto, że podanie leku dożylnego będzie związane z hospitalizacją pacjenta i kosztem na poziomie kosztu świadczenia 5.08.07.0000001 „hospitalizacja związana z wykonaniem programu” (486,72 pkt [70]). Koszt podawania leków podawanych drogą doustną, domięśniową lub podskórną ustalono na poziomie kosztu świadczenia 5.08.07.0000004 „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (108,16 pkt [70]) z częstotliwością uwzględniającą okres trwania leczenia z wykorzystaniem jednego opakowania danego leku.

Koszt monitorowania leczenia określono na podstawie kosztu produktu o kodzie 5.08.08.0000036.

Wycenę świadczeń uwzględnionych w niniejszym opracowaniu zestawiono w tabeli poniżej oraz w arkuszach „Koszt_jedn”, „Koszt_program” i „Koszt_opieka” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

Ponieważ w Polsce nie są publikowane szczegółowe informacje na temat kosztu punktu rozliczeniowego między świadczeniodawcami a NFZ, w opracowaniu uwzględniono koszt punktu określony na podstawie informacji dotyczących świadczeniodawców o najwyższym kontrakcie na dany zakres świadczeń w 2025 roku (dane z Informatora o umowach NFZ, <https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/>). Uwzględnione koszty przedstawiono poniżej.

Tabela 13. Koszt punktu produktów rozliczeniowych.

	Koszt punktu	Kod rozliczenia
AOS, 02.1220.001.02 (neurologia)	1,79 PLN	02.1220.001.02 świadczenia w zakresie neurologii
5.11.02.9000020	1,84 PLN	05.2300.022.02 rehabilitacja ogólnoustrojowa w ośrodku/oddziale dziennym
5.11.02.9100034 (RNPS01)	2,39 PLN	05.4306.300.02 rehabilitacja neurologiczna
programy lekowe (03.0000.329.02)	1,77 PLN	03.0000.329.02
JGP (hospitalizacje, neurologia)	1,77 PLN	02.1220.001.02 świadczenia w zakresie neurologii

Mając na uwadze, iż przeprowadzono szeroką analizę wrażliwości dla wszystkich danych kosztowych, testując ich wpływ na wyniki w bardzo szerokim zakresie ($\pm 100\%$ wartości podstawowej, tj. od 0 PLN do dwukrotnie wyższej kwoty niż w analizie podstawowej), nie przeprowadzono dodatkowo analiz wrażliwości dla kosztu punktu dla poszczególnych zakresów świadczeń.

W ramach analizy kosztów z perspektywy płatnika publicznego dodatkowo uwzględniono dane przedstawione w tabelach poniżej. Szczegóły przedstawiono w Analizie ekonomicznej [182].

Tabela 14. Koszt świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie.

Kod produktu (grupa)	Nazwa świadczenia	Koszt uwzględniony (NFZ)	Źródło
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	78,76 PLN	[83]
5.30.00.0000031	W31 Porada udzielana w miejscu pobytu świadczeniobiorcy	146,78 PLN	
5.11.02.9000020	Rehabilitacja ogólnoustrojowa w ośrodku/oddziale dziennym – osobodzeń w rehabilitacji ogólnoustrojowej w ośrodku/oddziale dziennym	141,68 PLN	[84]
5.11.02.9100034 (RNPS01)	Rehabilitacja neurologiczna przewlekła w szpitalu	262,90 PLN	[85]
14.2142.026.04	Świadczenia w pielęgniarstwie w opiece długoterminowej domowej – osobodzeń	27,38 PLN	[86]
-	Świadczenie transportu sanitarnego „dalekiego” w POZ – przewóz na odległość (tam i z powrotem) 121 - 400 km	341,31 PLN	[87]
5.08.07.0000001/ 5.08.07.0000003	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu/hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	861,49 PLN	[70]
5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	191,44 PLN	
5.08.08.0000036	Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego	2 957,67 PLN	[71]
5.51.01.0001036 (A36)	Choroby demielinizacyjne	6 903,00 PLN	[89]

Tabela 15. Koszt dodatkowych leków uwzględniony w analizie.

Produkt / substancja	Jednostka	Średni koszt jednostkowy z perspektywy płatnika publicznego [37], [152]
Methylprednisolonum 1g	1 opakowanie	85,56 PLN
Fematydyna (Famogast®)	1 opakowanie	0 PLN*
Oxybutyninum	1 DDD [33]	0,6175 PLN

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

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

Tabela 16. Koszt standardowej opieki i leczenia rzutu zgodnie z wynikami badania Selmaj 2017 [81] (wartości zaktualizowane do obecnych cen [144]) prezentowanych w [69].

	Koszt (NFZ)
Zależny od EDSS koszt opieki	
0	6 820,03 PLN
1	10 392,77 PLN
2	9 417,86 PLN
3	11 729,81 PLN
4	16 211,85 PLN
5	17 140,50 PLN
6	15 721,82 PLN
7	10 490,12 PLN
8	9 872,86 PLN
9	17 624,79 PLN
Koszt leczenia rzutu	
Koszt leczenia rzutu	3 272,65 PLN

W opracowaniu uwzględniono takie same założenia i dane wejściowe dla kosztów jak w przypadku Analizy ekonomicznej [182].

Na podstawie modelu analizy ekonomicznej określono kosztowe dane wejściowe analizy wpływu na budżet.

Dane uwzględnione w analizie podstawowej przedstawiono poniżej.

Tabela 17. Dane wejściowe analizy wpływu na budżet określone na podstawie wyników modelu Analizy ekonomicznej [182] – średnie koszty w przeliczeniu na 1 pacjenta rozpoczynającego leczenie.

	Briumvi	Kesimpta	Ocrevus	Avonex	Rebif 44	Betaferon	Plegridy	Octan glatirameru	Tecfidera	Teryflunomid	Zeposia	Ponvory	Mavenclad
[Redacted content]													

Wygenerowane koszty roczne (niezdyskontowane) zostały już skorygowane w oparciu o dyskontynuację leczenia i wszystkie modelowane zdarzenia [182]. Dane te przedstawione są w przeliczeniu na 1 pacjenta rozpoczynającego leczenie na początku okresu obserwacji.

Uwzględniono dwuletni okres obserwacji z jednorocznym interwałem zgodnie z założeniami Analizy ekonomicznej [182].

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

2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM

Zastosowana w niniejszej analizie metoda estymacji wyników w ujęciu populacyjnym uwzględnia obserwację rocznej liczby pacjentów rozpoczynających leczenie danym lekiem, która pozwala określić sumaryczne zużycie danych zasobów lub sumaryczne koszty w ujęciu populacyjnym. W uproszczeniu, iloczyn liczby pacjentów rozpoczynających leczenie danym lekiem oraz średniego rocznego kosztu leczenia określonego na podstawie modelu Analizy ekonomicznej [182] dawał sumaryczny koszt danego leku w roku 1. lub roku 2. analizy.

2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

W ramach analizy podstawowej uwzględniono trzy warianty:

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

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

Tabela 18. Charakterystyka wariantów wielkości populacji docelowej, w ramach analizy podstawowej.

	Wariant prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło

* na wartość parametru wpływają wartości innych parametrów oceny liczebności populacji docelowej.

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

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

Tabela 19. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.

nr	Opis scenariusza	Wariant liczebności
SA 00	Analiza podstawowa	prawdopodobny
SA 01		minimalny
SA 02		maksymalny

nr	Opis scenariusza		Wariant liczebności
SA 03	Bez korekty stosowania kilku leków w roku		prawdopodobny
SA 04			minimalny
SA 05			maksymalny
SA 06	Kształt przejmowanego rynku na podstawie % wykorzystania leków w programie w 2023 (wszyscy pacjenci)		prawdopodobny
SA 07			minimalny
SA 08			maksymalny
SA 09	Wszyscy rozpoczynają od początku roku		prawdopodobny
SA 10			minimalny
SA 11			maksymalny
SA 12	Opcjonalne scenariusze wykorzystania wnioskowanej technologii	1. Docelowe wykorzystanie na podstawie teryflunomidu	prawdopodobny
SA 13		2. Docelowe wykorzystanie na podstawie fumaranu dimetylu	prawdopodobny
SA 14		3. Docelowe wykorzystanie na podstawie ozanimodu	prawdopodobny
SA 15		4. Docelowe wykorzystanie na podstawie ponestimodu	prawdopodobny
SA 16		5. Docelowe wykorzystanie na podstawie ofatumumabu	prawdopodobny
SA 17		6. Docelowe wykorzystanie na podstawie kladrybina (tylko II linia)	prawdopodobny
SA 18		7. Docelowe wykorzystanie na podstawie okrelizumabu (tylko II linia)	prawdopodobny
SA 19		8. Docelowe wykorzystanie na podstawie średniej z leków I linii	prawdopodobny
SA 20		9. Docelowe wykorzystanie na podstawie średniej z wszystkich leków	prawdopodobny
SA 21		10. Prognoza Wnioskodawcy na podstawie danych z innych rynków	prawdopodobny
SA 22	Charakterystyki pacjentów: 95% CI	95% LCI	prawdopodobny
SA 23		95% UCI	prawdopodobny
SA 24	Maksymalny EDSS w trakcie leczenia: 5 - 9	5	prawdopodobny
SA 25		9	prawdopodobny
SA 26	Ryzyko dyskontynuacji: 95% CI	95% LCI	prawdopodobny
SA 27		95% UCI	prawdopodobny
SA 28	Koszt podawania, wydawania i koszt monitorowania: ±100%	-100% (0 PLN)	prawdopodobny
SA 29		+100% (dwukrotnie wyższe)	prawdopodobny
SA 30	Koszt opieki standardowej: 95% CI	95% LCI	prawdopodobny
SA 31		95% UCI	prawdopodobny
SA 32	Koszt rzutu: 95% CI	95% LCI	prawdopodobny
SA 33		95% UCI	prawdopodobny
SA 34	Pomiń utratę skuteczności kladrybiny z czasem		prawdopodobny
SA 35	Wskaźniki rzutów (BSC): 95% CI	95% LCI	prawdopodobny
SA 36		95% UCI	prawdopodobny
SA 37	Redukcja wskaźnika rzutów z czasem (BSC): 95% CI	95% LCI	prawdopodobny
SA 38		95% UCI	prawdopodobny
SA 39	HR zgonu vs populacja ogólna: 95% CI	95% LCI	prawdopodobny
SA 40		95% UCI	prawdopodobny
SA 41	RR rzutów, Briumvi vs BSC: 95% CI	95% LCI	prawdopodobny
SA 42		95% UCI	prawdopodobny
SA 43	RR rzutów, Briumvi vs komparator: 95% CI	95% LCI	prawdopodobny
SA 44		95% UCI	prawdopodobny
SA 45	HR progresji, Briumvi vs BSC: 95% CI		95% LCI

nr	Opis scenariusza		Wariant liczebności
SA 46		95% UCI	prawdopodobny
SA 47	HR progresji, Briumvi vs komparatory: 95% CI	95% LCI	prawdopodobny
SA 48		95% UCI	prawdopodobny
SA 49	Opcjonalne scenariusze dla ryzyka dyskontynuacji	Założenia [61] i dostępne dane (m.in. [60])	prawdopodobny
SA 50		Takie same dla wszystkich leków [63], [80]	prawdopodobny
SA 51		Założenia [63] i dostępne dane (m.in. [60])	prawdopodobny
SA 52	Oficjalne ceny komparatorów		prawdopodobny
SA 53	Zużycia kladrybiny: opcjonalne scenariusze	Średnie zużycie Mavenclad [66]	prawdopodobny
SA 54		Minimalne zużycie Mavenclad wg ChPL	prawdopodobny
SA 55		Maksymalne zużycie Mavenclad wg ChPL	prawdopodobny
SA 56	Koszt opieki z perspektywy NFZ: opcjonalne scenariusze	Regresja na podstawie zużycia zasobów z Orlewska 2005 [77] i aktualnych (2024) kosztów jednostkowych	prawdopodobny
SA 57		Szmurło 2014 [78], zaktualizowane do cen z 2024	prawdopodobny
SA 58		Selmaj 2017 [69], [81], zaktualizowane do cen z 2024	prawdopodobny
SA 59	Koszt opieki z perspektywy pacjentów: opcjonalne scenariusze	Regresja na podstawie zużycia zasobów z Orlewska 2005 [80] i aktualnych (2024) kosztów jednostkowych	prawdopodobny
SA 60		Selmaj 2017 [69], [81], zaktualizowane do cen z 2024	prawdopodobny
SA 61	Koszt opieki z perspektywy społecznej: opcjonalne scenariusze	Szmurło 2014 [78], zaktualizowane do cen z 2024	prawdopodobny
SA 62		Regresja na podstawie zużycia zasobów z Orlewska 2005 [77] i aktualnych (2024) kosztów jednostkowych	prawdopodobny
SA 63		Selmaj 2017 [69], [81], zaktualizowane do cen z 2024	prawdopodobny
SA 64	Symuluj włączenie okresu frykcyjnego (90 dni)		prawdopodobny
SA 65	Koszt rzutu: opcjonalne scenariusze	Poprzednie analizy HTA	prawdopodobny
SA 66		Selmaj 2017 [69], [81], zaktualizowane do cen z 2024	prawdopodobny
SA 67	Macierz przejść: opcjonalne dane	Dane British Columbia (> 28 lat) [163]	prawdopodobny
SA 68		Dane London Ontario [162]	prawdopodobny
SA 69	Potencjalne różnice w skuteczności Briumvi, Kesimpta, Ocrevus		prawdopodobny
SA 70	Definicja progresji: opcjonalne dane	6-miesięczna progresja (predefiniowane definicje) [150]	prawdopodobny
SA 71		6-miesięczna progresja (korekta EDSS) [150]	prawdopodobny
SA 72	Wskaźnik rzutów: opcjonalne scenariusze	Tremlett [164]: zależne od czasu od diagnozy [61]	prawdopodobny
SA 73		Orme 2007 [127], Patzold i Pocklington 1982 [165]: zależne od EDSS	prawdopodobny
SA 74		Dane dla okrelizumabu [62]: zależne od EDSS	prawdopodobny
SA 75	Ryzyko zgonu: opcjonalne dane	niezależne od EDSS, ogólne wg Jick, 2014 [166]	prawdopodobny
SA 76		Zależne od EDSS wg Pokorski 1997 [161]	prawdopodobny
SA 77	Podawanie Briumvi co 6 miesięcy (zgodnie z oczekiwaną praktyką w Polsce, analogicznie jak w przypadku okrelizumabu z badaniami co 24 tygodnie, ale rejestracją co 6 miesięcy)		prawdopodobny

3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO

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

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

Tabela 20. Koszt substancji czynnych refundowanych w programach lekowych dla pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Polsce. Wartości w mln PLN [158].

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Koszt refundacji leków – wszystkie linie	168,74	213,6	257,87	287,91	321,71	357,5	390,95
Koszt refundacji leków – I linia (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 w programie lekowym B.29. w ramach I linii leczenia wzrastała od 303,24 mln PLN w 2019 roku [158] do 443 mln PLN w 2021 roku [54].

Po zmianie realizacji programu lekowego dla pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, kwota refundacji za leki I linii wyniosła 313,32 mln PLN w 2023 roku [43].

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

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

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet.

	<i>Rok</i>	<i>Nowy scenariusz</i>	<i>Scenariusz istniejący</i>	<i>Zmiana (nowy - istniejący)</i>
Wariant prawdopodobny				
Sumaryczne wydatki z budżetu płatnika publicznego - wariant z RSS	Rok 1			
	Rok 2			
Sumaryczne wydatki z budżetu płatnika publicznego - wariant bez RSS	Rok 1	12 766 477 PLN	3 375 459 PLN	9 391 017 PLN
	Rok 2	56 085 296 PLN	16 228 429 PLN	39 856 867 PLN
Koszt Briumvi® - wariant z RSS	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt Briumvi® - wariant bez RSS	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt podawania / wydawania leków oraz koszt monitorowania leczenia w programie	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt Kesimpta®	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt Ocrevus®	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt pozostałych leków I linii programu B.29.	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt opieki standardowej, w tym koszt leczenia rzutów choroby	Rok 1			
	Rok 2			
Wariant minimalny				
Sumaryczne wydatki z budżetu płatnika publicznego - wariant z RSS	Rok 1			
	Rok 2			
Sumaryczne wydatki z budżetu płatnika publicznego - wariant bez RSS	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt Briumvi® - wariant z RSS	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt Briumvi® - wariant bez RSS	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt podawania / wydawania leków oraz koszt monitorowania leczenia w programie	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt Kesimpta®	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt Ocrevus®	Rok 1			
	Rok 2			

	<i>Rok</i>	<i>Nowy scenariusz</i>	<i>Scenariusz istniejący</i>	<i>Zmiana (nowy - istniejący)</i>
Koszt pozostałych leków I linii programu B.29.	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt opieki standardowej, w tym koszt leczenia rzutów choroby	Rok 1			
	Rok 2			
Wariant maksymalny				
Sumaryczne wydatki z budżetu płatnika publicznego - wariant z RSS				
Sumaryczne wydatki z budżetu płatnika publicznego - wariant bez RSS				
Koszt Briumvi® - wariant z RSS				
Koszt Briumvi® - wariant bez RSS				
Koszt podawania / wydawania leków oraz koszt monitorowania leczenia w programie				
Koszt Kesimpta®				
Koszt Ocrevus®				
Koszt pozostałych leków I linii programu B.29.				
Koszt opieki standardowej, w tym koszt leczenia rzutów choroby				

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych będzie wymagać dodatkowych nakładów finansowych z perspektywy płatnika publicznego.

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych będzie wymagać dodatkowych nakładów finansowych na poziomie:

- bez RSS:
 - 9 391 017 PLN (maksymalny zakres: 6 752 317 PLN - 14 044 769 PLN) w 1. roku;
 - 39 856 867 PLN (maksymalny zakres: 28 497 793 PLN - 60 060 778 PLN) w 2. roku.
- z RSS:



3.3. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

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

Tabela 22. Wyniki analizy wrażliwości.

Nr	Liczba rozp. Briumvi		Liczba na Briumvi: koniec roku		Koszt Briumvi®, z RSS		Koszt Briumvi®, bez RSS		Wyniki BIA, z RSS		Wyniki BIA, bez RSS	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2

Nr	Liczba rozp. Briumvi		Liczba na Briumvi: koniec roku		Koszt Briumvi®, z RSS		Koszt Briumvi®, bez RSS		Wyniki BIA, z RSS		Wyniki BIA, bez RSS	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2

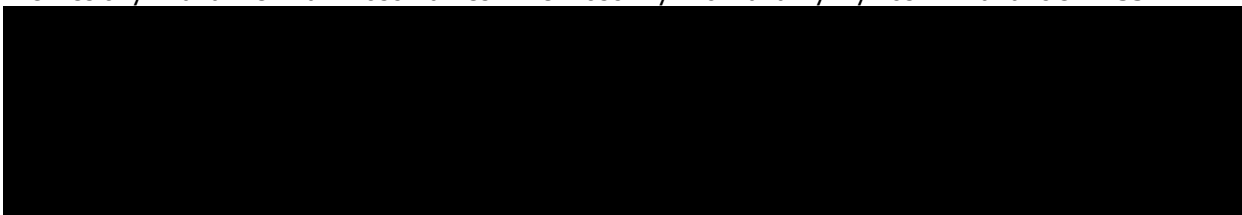
Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Briumvi® (ublitksymab) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.



Nr	Liczba rozp. Briumvi		Liczba na Briumvi: koniec roku		Koszt Briumvi®, z RSS		Koszt Briumvi®, bez RSS		Wyniki BIA, z RSS		Wyniki BIA, bez RSS	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
[Redacted content]												

Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy. Największy wpływ na wyniki analizy odnotowano w przypadku zmiany źródeł informacji na temat liczebności populacji docelowej, korzystającej z produktu Briumvi®, dawkowania wnioskowanej technologii (uwzględnienie podawania co 6 miesięcy zmniejsza dodatkowe nakłady finansowe o 11% - 15%) oraz uwzględnienia oficjalnych cen komparatorów (na podstawie [37]).

Określony w analizie wrażliwości zakres zmienności wyników analizy wyniósł w wariancie z RSS:



Poza ceną komparatorów i dawkowaniem wnioskowanej technologii, założenia i parametry modelu ekonomicznego [182] nie miały istotnego wpływu na wyniki analizy wpływu na budżet



4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW

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

Tabela 23. Analiza zużytych zasobów – liczba opakowań leku Briumvi®.

	Rok	Wariant prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
Liczba opakowań Briumvi®	Rok 1			
	Rok 2			

5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE

Nie przeprowadzono analizy wpływu na efekty zdrowotne.

6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH

Wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych będzie wymagać dodatkowych nakładów finansowych. Zgodnie z wynikami Analizy klinicznej [41] oraz Analizy ekonomicznej [182] wyższy koszt wnioskowanej technologii jest uzasadniony dodatkowymi korzyściami klinicznymi (np. vs interferony, vs octan glatirameru) lub podobnymi efektami klinicznymi ale niższym kosztem (vs okrelizumab) w odniesieniu do leków z programu B.29 stosowanych wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Stosowanie produktu Briumvi® podawanego dożylnie nie nakłada szczególnych wymogów na pacjenta czy świadczeniodawcę. Stosowanie wnioskowanej technologii nie wymaga dodatkowego wyposażenia placówek medycznych (sprzęt, personel i inne). Ewentualne wymagania związane z analizowaną technologią medyczną są już spełnione przez placówki medyczne w Polsce obejmujące opieką medyczną pacjentów z analizowanej populacji i realizujących program lekowy B.29.

Oceniana technologia obejmuje stosowanie produktu Briumvi®. Decyzja o finansowaniu ze środków publicznych ocenianej technologii nie będzie wiązała się z dodatkowymi nakładami finansowymi ze strony Narodowego Funduszu Zdrowia z tytułu finansowania dodatkowych wymagań związanych z tą technologią medyczną (jak transport pacjenta do wysoko wyspecjalizowanego ośrodka medycznego czy badania związane z podawaniem ocenianego preparatu, finansowania zakupu dodatkowego sprzętu specjalistycznego, szkoleń pracowników służby zdrowia, itp.).

Udostępnienie analizowanego leku podawanego rzadziej w odniesieniu do niektórych opcji terapeutycznych w programie B.29. (np. Kesimpta®) przyczyni się do zmniejszenia obciążenia systemu opieki zdrowotnej np. z przyczyny konieczności hospitalizowania pacjenta w związku z podawaniem leku, a więc uproszczeniu ulegną procedury związane z zastosowaniem wnioskowanej technologii w miejsce niektórych technologii opcjonalnych, co przyniesie wymierne korzyści zarówno dla świadczeniodawców jak i pacjentów.

7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE

W chwili obecnej (lipiec 2024 roku) w Polsce nie ma możliwości stosowania wnioskowanej technologii wśród pacjentów z analizowanej populacji. Pacjent z analizowanej populacji ma możliwość zastosowania innych leków dostępnych w programie B.29. (por. rozdziały 2.4. i 2.5.2.).

Zgodnie z wynikami Analizy klinicznej [41] oraz Analizy ekonomicznej [182], wnioskowana technologia jest bardziej skuteczna i cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa względem większości leków I linii programu B.29.

W ramach niniejszej analizy wykazano, że objęciu refundacją wnioskowanej technologii będzie towarzyszyć wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego w przypadku zaakceptowania sugerowanego sposobu refundacji.

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

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

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

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

Pozytywna decyzja refundacyjna nie będzie powodować istotnych problemów społecznych.

Pozytywna decyzja o finansowaniu ocenianej technologii:

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

8. OGRANICZENIA ANALIZY

W ramach niniejszej analizy część parametrów i założeń określono na podstawie modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej [182]. Tym samym niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania [182] dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet. Niemniej jednak w analizie wrażliwości wykazano, że założenia i parametry modelu Analizy ekonomicznej nie mają istotnego wpływu na wyniki niniejszej analizy.

Ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i poczynione założenia w odniesieniu do oceny liczebności analizowanej populacji pacjentów.

W ramach analizy wykorzystano dostępne informacje na temat liczebności populacji pacjentów wskazanych we wniosku. Wykorzystano metodę obliczeń populacyjnych opierającą się na stałych w czasie i takich samych dla wszystkich leków średnich wartościach ryzyka wystąpienia dyskontynuacji leczenia, określonych na podstawie danych dotyczących pacjentów z Polski leczonych do końca 2017 roku. Szczegóły ograniczeń zastosowanej metody przedstawiono w rozdziale 2.5. przy prezentowaniu poszczególnych założeń metody.

Na uwagę zasługuje 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. Podstawową jest fakt, iż metoda ta 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%).

9. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Briumvi® w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.

W ramach analizy wykorzystano opublikowane źródła informacji. Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5. analizy ekonomicznej [182] oraz w rozdziale 2. niniejszej analizy wpływu na budżet.

Pacjent z analizowanej populacji ma możliwość zastosowania innych leków dostępnych w programie B.29., z czego najczęściej wykorzystywane są w ciągu ostatnich kilku lat leki zawierające teryflunomid, fumaran dimetylu i obecnie ofatumumab oraz okrelizumab (ich łączne wykorzystanie dotyczyło zdecydowanej większości pacjentów rozpoczynających lub zmieniających terapię w obrębie I linii programu B.29.; por. rozdziały 2.4. i 2.5.2.).

Zgodnie z wynikami Analizy klinicznej [41] oraz Analizy ekonomicznej [182], wnioskowana technologia jest tak samo lub bardziej skuteczna względem ww. interwencji.

Ustalono, że są dostępne dowody naukowe potwierdzające przewagę kliniczną nad większością opcjonalnych technologii refundowanych [41].

Wyższa skuteczność kliniczna (np. niższe ryzyko progresji do wyższych stanów niepełnosprawności) powoduje, że wnioskowana technologia stosowana jest dłużej niż niektóre komparatory, zwiększając sumaryczne wydatki z budżetu płatnika publicznego w sytuacji, w której pacjent nie podejmuje kolejnych linii leczenia.

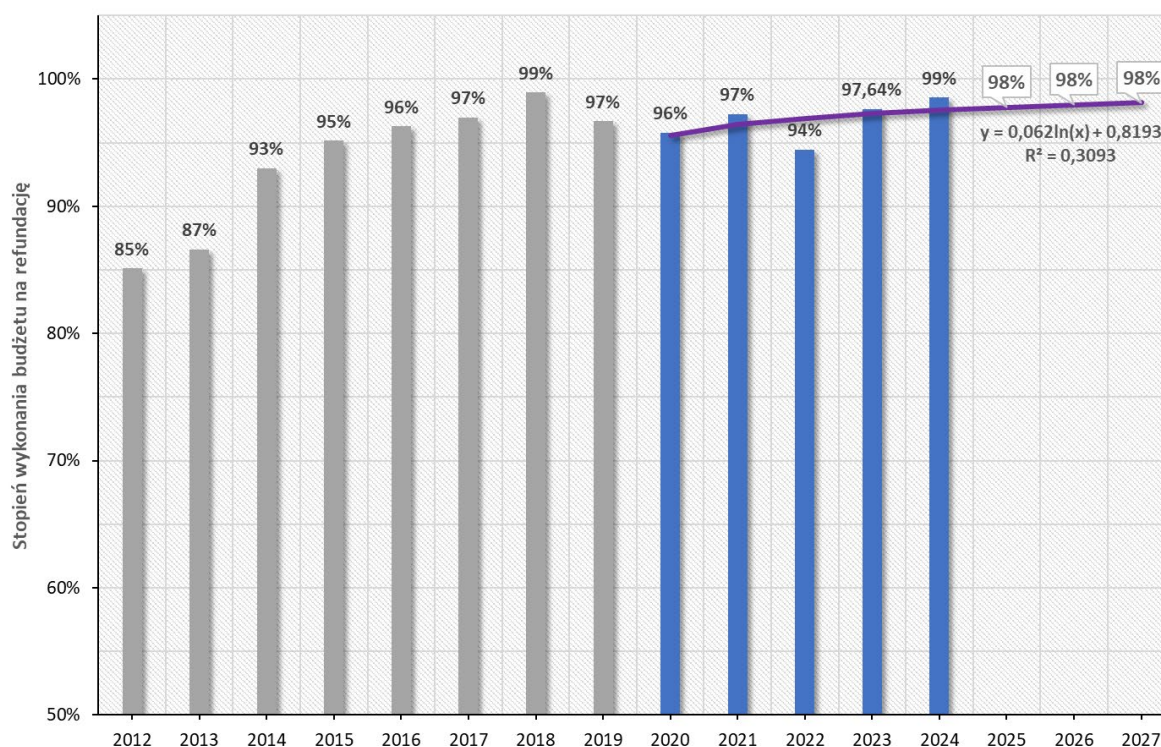
Dodatkowe nakłady finansowe w przypadku refundacji wynikają zarówno z wyższych kosztów stosowania wnioskowanej technologii względem niektórych komparatorów (co jest uzasadnione wyższą skutecznością kliniczną) jak i z przedłużenia okresu generowania kosztu stosowania leku modyfikującego przebieg choroby.

Rozszerzenie grona dostępnych opcji terapeutycznych w programie B.29. o wnioskowaną technologię może skutkować poprawą wyników zdrowotnych pacjentów leczonych w tym programie, ale poprawa ta będzie związana ze wzrostem wydatków z budżetu płatnika publicznego. Niemniej jednak, czas infuzji ublituksymabu wynosi zaledwie godzinę, zatem jest około 3-krotnie krótszy niż w przypadku innych przeciwciał anti-CD20, podawanych drogą dożylną. Ponadto po 2 pierwszych infuzjach nie ma konieczności monitorowania pacjenta po kolejnych infuzjach a także przed podaniem leku można podawać premedykację dowolną drogą (doustną, dożylną, podskórną lub domięśniową), co również pozytywnie wyróżnia wnioskowaną interwencję względem innych przeciwciał anti-CD20 [143].

Zgodnie z wynikami niniejszej analizy ustalono, że wszystkie korzyści kliniczne stosowania leku Briumvi® wymagać będą dodatkowych nakładów finansowych NFZ. Niemniej jednak, wzrost całkowitych wydatków z budżetu płatnika publicznego będzie niewspółmierny do osiągniętych wyników zdrowotnych. Od 2. roku refundacji wzrost wydatków wynosił będzie średnio około [redacted] rocznie (wariant z RSS).

Przedstawiona kwota dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego [redacted] [redacted] niewykorzystanych środków finansowych z budżetu przeznaczanego na refundację leków w 2024 roku (obliczono na podstawie stopnia wykonania budżetu w okresie styczeń – listopad 2024 roku zgodnie z komunikatem DEF NFZ opublikowanym 3 stycznia 2025 roku).

Dostępne informacje NFZ wskazują, że w latach 2012 – 2024 nie przekroczone budżetu na refundację w Polsce. Również ekstrapolacja stopnia wykorzystania budżetu na refundację sugeruje brak przekroczenia tego budżetu w najbliższych latach (rysunek poniżej).



Rysunek 10. Ekstrapolacja stopnia wykorzystania budżetu na refundację.

Wykazane powyżej kwoty niewykonania budżetu płatnika publicznego na refundację można wykorzystać na finansowanie nowych, dotychczas nierefundowanych technologii lekowych.

10. WNIOSKI KOŃCOWE

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych będzie wymagać dodatkowych nakładów finansowych z perspektywy płatnika publicznego.

Zastąpienie wykorzystania innych leków w programie B.29. oraz wyższa skuteczność wnioskowanej technologii względem innych leków z programu B.29. (np. niższe koszty leczenia rzutów choroby i niższy koszt progresji choroby) spowoduje oszczędności dla płatnika publicznego, ale wysokość oszczędności nie skompensowała sumarycznych kosztów stosowania wnioskowanej technologii.

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych będzie wymagać dodatkowych nakładów finansowych na poziomie:

- bez RSS:
 - 9,4 mln PLN (maksymalny zakres: 6,8 mln PLN – 14,0 mln PLN) w 1. roku;
 - 39,9 mln PLN (maksymalny zakres: 28,5 mln PLN – 60,1 mln PLN) w 2. roku.
- z RSS:

Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy. Największy wpływ na wyniki analizy odnotowano w przypadku zmiany źródeł informacji na temat liczebności populacji docelowej, korzystającej z produktu Briumvi®, dawkowania wnioskowanej technologii oraz uwzględnienia oficjalnych cen komparatorów (na podstawie [37]). Realizacja pozostałych scenariuszy związanych z modelem Analizy ekonomicznej [182] nie miała istotnego wpływu na wyniki (zmiana w zakresie [REDACTED]).

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

Za pozytywną decyzją refundacyjną dla wnioskowanej technologii przemawiają dodatkowo: wyższa skuteczność kliniczna, dobry profil bezpieczeństwa [41] oraz opłacalność wnioskowanej technologii względem większości komparatorów z perspektywy społecznej [182].

11. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMIT wersja 3.0, sierpień 2016. www.aotm.gov.pl (dostęp: lipiec 2024).
- [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 30 października 2023 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 2023 r. poz. 2345).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-b and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999. Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Bingefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. Pharmacoeconomics. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. Pharmacoeconomics. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. Population Biology: Concepts and Models. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. BMC Med Res Methodol. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. Pharmacoeconomics. 2013, 31:663-675.
- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. Pharmacoeconomics. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.

- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm. (tekst ujednolicony).
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: lipiec 2024).
- [34] Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs A H, Carswell C et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations *BMJ* 2022; 376 :e067975 doi:10.1136/bmj-2021-067975.
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. Methods Research Report. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- [36] Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia, Ekonomiczno-społeczne skutki stwardnienia rozsianego w aspekcie optymalizacji zarządzania chorobą w Polsce, Warszawa 2018. https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/Raport_SM_05.10.18_ISBN.pdf.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2025 r.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: lipiec 2024).
- [39] Katalog leków OSOZ (Bazy Leków i Środków Ochrony Zdrowia KS-BLOZ udostępniona przez firmę Kamssoft), <https://ktomalek.pl/l/lek/szukaj> (ostatnia aktualizacja: lipiec 2024).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, lipiec 2024 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, lipiec 2024 roku.
- [42] Uchwała Nr 5/2024/IV z dnia 02.04.2024 w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52024iv,6655.html>
- [43] Raport refundacyjny z dnia 07.06.2024. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–grudzień 2023 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8623.html>.
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: www.cearegistry.org (ostatnia aktualizacja: sierpień 2021).
- [45] Holko P. Search Embase.com for economic evaluations: translation of published OVID and PubMed query (Neyt M and Chalon PX. *Pharmacoeconomics*. 2013;31:1087-90). Jan 2014. DOI: 10.13140/RG.2.2.36545.66407.
- [46] Komunikat DGL NFZ z dnia 21-01-2025 dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do listopada 2024 r. www.nfz.gov.pl.
- [47] Komunikat DGL z 11-06-2019. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do marca 2019 r.; www.nfz.gov.pl.
- [48] Uchwała Nr 6/2020/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r. www.nfz.gov.pl.
- [49] D. Luo, X. Wan, J. Liu and T. Tong (2018), "Optimally estimating the sample mean from the sample size, median, mid-range and/or mid-quartile range", *Statistical Methods in Medical Research*, 27: 1785-1805
- [50] Wan, W. Wang, J. Liu and T. Tong (2014), "Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range", *BMC Medical Research Methodology*, 14: 135.
- [51] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. *Pharmacoeconomics*. 2013 Dec;31(12):1087-90.
- [52] Kapica-Topczewska K, Collin F, Tarasiuk J, Chorąży M, Czarnowska A, Kwaśniewski M, Broła W, Bartosik-Psujek H, Adamczyk-Sowa M, Kochanowicz J, Kułakowska A. Clinical and epidemiological characteristics of multiple sclerosis patients receiving disease-modifying treatment in Poland. *Neurol Neurochir Pol*. 2020;54(2):161-168. doi: 10.5603/PJNNS.a2020.0020.

- [53] Uchwała Nr 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/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-82023iv,6627.html>
- [54] 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.
- [55] Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. www.nfz.gov.pl.
- [56] Uchwała Nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. www.nfz.gov.pl.
- [57] Uchwała Nr 7/2016/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 marca 2016 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2015 r. www.nfz.gov.pl.
- [58] Uchwała Nr 4/2015/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 marca 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2014 r. www.nfz.gov.pl.
- [59] Uchwała Nr 3/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r. www.nfz.gov.pl.
- [60] Steinman L, Fox E, Hartung HP, Alvarez E, Qian P, Wray S, Robertson D, Huang D, Selmaj K, Wynn D, Cutter G, Mok K, Hsu Y, Xu Y, Weiss MS, Bosco JA, Power SA, Lee L, Miskin HP, Cree BAC; ULTIMATE I and ULTIMATE II Investigators. Ublituximab versus Teriflunomide in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2022 Aug 25;387(8):704-714. doi: 10.1056/NEJMoa2201904. PMID: 36001711.
- [61] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 165/2021 (Kesimpta), w tym AWA nr OT.4231.57.2021 z 2021 roku. www.aotmit.gov.pl
- [62] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 65/2021 (Ocrevus, I linia), w tym AWA nr OT.4231.20.2021 z 2021 roku. www.aotmit.gov.pl
- [63] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 63/2023 (Tysabri SC), w tym AWA nr OT.4231.28.2023 z 2023 roku. www.aotmit.gov.pl
- [64] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 087/2016 (Kesimpta), w tym AWA nr OT.4351.10.2016 z 2016 roku. www.aotmit.gov.pl
- [65] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 135/2018 (Lemtrada), w tym AWA nr OT.4311.22.2018 z 2018 roku. www.aotmit.gov.pl
- [66] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 121/2018 (Mavenclad), w tym AWA nr OT.4331.17.2018 z 2018 roku. www.aotmit.gov.pl
- [67] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 114/2017 (Gilenya), w tym AWA nr OT.4351.37.2017 z 2017 roku. www.aotmit.gov.pl
- [68] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 228/2014 (Tecfidera), w tym AWA nr OT.4351.30/2014 z 2014 roku. www.aotmit.gov.pl
- [69] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 157/2018 (Ocrevus), w tym AWA nr OT.4331.31.2018 z 2018 roku. www.aotmit.gov.pl
- [70] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1k do zarządzenia Nr 9/2025/DGL Prezesa NFZ z dnia 30 stycznia 2025 r. www.nfz.gov.pl.
- [71] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 1l do zarządzenia Nr 9/2025/DGL Prezesa NFZ z dnia 30 stycznia 2025 r. www.nfz.gov.pl.
- [72] Uchwała Nr 5/2021/IV RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 12 marca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 r.
- [73] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 83/2020 (Betaferon), w tym AWA nr OT.4331.16.2020 z 2020 roku. www.aotmit.gov.pl
- [74] Członkowska A. Stwardnienie rozsiane - współczesna diagnostyka i leczenie. *Przew Lek* 2003, 6, 1, 6-15
- [75] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 53/2017 (tocilizumab), w tym AWA nr OT.4351.12.2017 z 2017 roku. www.aotmit.gov.pl
- [76] Hassan-Smith G, Douglas MR. Management and prognosis of multiple sclerosis. *Br J Hosp Med (Lond).* 2011;72(11):M174-6.
- [77] Orlewska E, Mierzejewski P, Zaborski J, Kruszewska J, Wicha W, Fryze W, Drozdowski W, Skibicka I, Mirowska-Guzel D, Członkowska A, Członkowska A. A prospective study of the financial costs of multiple sclerosis at different stages of the disease. *Eur J Neurol.* 2005;12(1):31-9.
- [78] Szmurło D, Fundament T, Ziobro M, Kruntorádová K, Doležal T, Głogowski C. Costs of multiple sclerosis - extrapolation of Czech data to Polish patients. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2014 Jun;14(3):451-8. doi: 10.1586/14737167.2014.906305.
- [79] Blahova Dusankova J, Kalincik T, Dolezal T, Kobelt G, Havrdova E. Cost of multiple sclerosis in the Czech Republic: the COMS study. *Mult Scler.* 2012 May;18(5):662-8. doi: 10.1177/1352458511424422.
- [80] Agencja Oceny Technologii Medycznych i School of Health and Related Research – SCHARR. Analiza kosztów-użyteczności terapii immunomodulujących w stwardnieniu rozsianym w Polsce. Warszawa, marzec 2007. www.aotm.gov.pl
- [81] Selmaj K, Kobelt G, Berg J, Orlewska E, Capsa D, Dalén J; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Poland. *Mult Scler.* 2017 Aug;23(2_suppl):130-142. doi: 10.1177/1352458517708666. PMID: 28643586.
- [82] Materiały do zlecenia Ministra Zdrowia nr 070/2012. <http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2012/193-zlecenie-070-2012>
- [83] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 5a do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 132/2024/DSOZ z dnia 31.12.2024 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń

- opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43457/Zarzadzenie-132_2024_DSOZ
- [84] Katalog zakresów świadczeń (1n). Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 94/2024/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 23 września 2024 r. www.nfz.gov.pl.
- [85] Katalog Jednorodnych Grup Pacjentów w stacjonarnej rehabilitacji leczniczej. Załącznik nr 1r do zarządzenia Nr 155/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 11 grudnia 2020 r. www.nfz.gov.pl.
- [86] Katalog świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych dla świadczeń gwarantowanych. Załącznik 1 do zarządzenia Nr 55/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2022 roku. www.nfz.gov.pl.
- [87] Wartości stawek kapitacyjnych, porad i ryczałtów w POZ. Załącznik Nr 1 do zarządzenia Nr 84/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23 sierpnia 2024 roku. www.nfz.gov.pl.
- [88] Katalog zakresów świadczeń opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 55/2024/DSOZ Prezesa NFZ, z dnia 6 czerwca 2024 r. www.nfz.gov.pl.
- [89] Katalog grup 1a (leczenie szpitalne). Załącznik 1 do Zarządzenia Prezesa NFZ nr 120/2024/DSOZ z dnia 17 grudnia 2024 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43431/Zarzadzenie-120_2024_DSOZ
- [90] Wytyczne dotyczące stosowania jednolitych wskaźników makroekonomicznych będących podstawą oszacowania skutków finansowych projektowanych ustaw. Aktualizacja maj 2024. <https://www.gov.pl/web/finanse/wytyczne-sytuacja-makroekonomiczna>.
- [91] Kobelt G. Costs and quality of life for patients with multiple sclerosis in Belgium. *Eur J Health Econ.* 2006 Sep;7 Suppl 2:S24-33.
- [92] Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Plesnilla C, Baumhackl U, Berger T, Kolleger H, Vass K. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Austria. *Eur J Health Econ.* 2006 Sep;7 Suppl 2:S14-23.
- [93] Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Elias WG, Flachenecker P, Freidel M, König N, Limmroth V, Straube E. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Germany. *Eur J Health Econ.* 2006 Sep;7 Suppl 2:S34-44.
- [94] Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Battaglia M, Lucioni C, Uccelli A. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Italy. *Eur J Health Econ.* 2006 Sep;7 Suppl 2:S45-54.
- [95] Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Izquierdo G, Sánchez-Soliño O, Pérez-Miranda J, Casado MA; Asociación Española de Esclerosis Múltiple. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Spain. *Eur J Health Econ.* 2006 Sep;7 Suppl 2:S65-74.
- [96] Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Gerfin A, Lutz J. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Switzerland. *Eur J Health Econ.* 2006 Sep;7 Suppl 2:S86-95.
- [97] Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Kerrigan J, Russell N, Nixon R. Costs and quality of life of multiple sclerosis in the United Kingdom. *Eur J Health Econ.* 2006 Sep;7 Suppl 2:S96-104.
- [98] Kobelt G, Berg J, Atherly D, Hadjimichael O. Costs and quality of life in multiple sclerosis: a cross-sectional study in the United States. *Neurology.* 2006 Jun 13;66(11):1696-702.
- [99] Kobelt G1, Berg J, Lindgren P, Anten B, Ekman M, Jongen PJ, Polman C, Uitdehaag B. Costs and quality of life in multiple sclerosis in The Netherlands. *Eur J Health Econ.* 2006 Sep;7 Suppl 2:S55-64.
- [100] Kobelt G, Texier-Richard B, Lindgren P. The long-term cost of multiple sclerosis in France and potential changes with disease-modifying interventions. *Mult Scler.* 2009 Jun;15(6):741-51.
- [101] Berg J, Lindgren P, Fredrikson S, Kobelt G. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Sweden. *Eur J Health Econ.* 2006 Sep;7 Suppl 2:S75-85.
- [102] Fisk JD, Brown MG, Sketris IS, Metz LM, Murray TJ, Stadnyk KJ. A comparison of health utility measures for the evaluation of multiple sclerosis treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005 Jan;76(1):58-63.
- [103] Grima DT, Torrance GW, Francis G, Rice G, Rosner AJ, Lafortune L. Cost and health related quality of life consequences of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2000 Apr;6(2):91-8.
- [104] Henriksson F, Fredrikson S, Masterman T, Jönsson B. Costs, quality of life and disease severity in multiple sclerosis: a cross-sectional study in Sweden. *Eur J Neurol.* 2001 Jan;8(1):27-35.
- [105] Kobelt G, Jönsson L, Henriksson F, Fredrikson S, Jönsson B. Cost-utility analysis of interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis. *Int J Technol Assess Health Care.* 2000 Summer;16(3):768-80.
- [106] Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, Kindundu CM, Selchen DH. Treatment experience, burden, and unmet needs (TRIBUNE) in multiple sclerosis: the costs and utilities of MS patients in Canada. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2012;19(1):e11-25. Epub 2012 Jan 10.
- [107] Karampampa K, Gustavsson A, van Munster ET, Hupperts RM, Sanders EA, Mostert J, Sinnige OL, de Graaf J, Pop P, Miltenburger C, Groot MT, Relleke M, van der Hel WS. Treatment experience, burden, and unmet needs (TRIBUNE) in Multiple Sclerosis study: the costs and utilities of MS patients in The Netherlands. *J Med Econ.* 2013 Jul;16(7):939-50.
- [108] Karabudak R, Karampampa K, Caliskan Z. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from Turkey. *J Med Econ.* 2015 Jan;18(1):69-75.
- [109] Moore F, Wolfson C, Alexandrov L, Lapierre Y. Do general and multiple sclerosis-specific quality of life instruments differ? *Can J Neurol Sci.* 2004 Feb;31(1):64-71.

- [110] Parkin D, Jacoby A, McNamee P, Miller P, Thomas S, Bates D. Treatment of multiple sclerosis with interferon beta: an appraisal of cost-effectiveness and quality of life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Feb;68(2):144-9.
- [111] Prosser LA, Kuntz KM, Bar-Or A, Weinstein MC. Patient and community preferences for treatments and health states in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2003 Jun;9(3):311-9.
- [112] Putzki N, Fischer J, Gottwald K, Reifschneider G, Ries S, Siever A, Hoffmann F, Käfferlein W, Kausch U, Liedtke M, Kirchmeier J, Gmünd S, Richter A, 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.
- [113] Tappenden P, McCabe C, Chilcott J, Simpson E, Nixon R, Madan J, Fisk JD, Brown M. Cost-effectiveness of disease-modifying therapies in the management of multiple sclerosis for the Medicare population. *Value Health*. 2009 Jul-Aug;12(5):657-65. doi: 10.1111/j.1524-4733.2008.00485.x.
- [114] Fogarty E, Walsh C, Adams R, McGuigan C, Barry M, Tubridy N. Relating health-related Quality of Life to disability progression in multiple sclerosis, using the 5-level EQ-5D. *Mult Scler*. 2013 Aug;19(9):1190-6. doi: 10.1177/1352458512474860. Epub 2013 Feb 11.
- [115] Łabuz-Roszak B, Kubicka-Baczyk K, Pierzchała K, Horyniecki M, Machowska-Majchrzak A, Augustyńska-Mutryn D, Kosałka K, Michalski K, Pyszak D, Wach J. Quality of life in multiple sclerosis--association with clinical features, fatigue and depressive syndrome. *Psychiatr Pol*. 2013 May-Jun;47(3):433-42.
- [116] Péntek M, Gulácsi L, Rózsa C, Simó M, Iljicsov A, Komoly S, Brodszky V. Health status and costs of ambulatory patients with multiple sclerosis in Hungary. *Ideggyogy Sz*. 2012 Sep 30;65(9-10):316-24.
- [117] Mitosek-Szewczyk K, Kułakowska A, Bartosik-Psujek H, Hożejowski R, Drozdowski W, Stelmasiak Z. Quality of life in Polish patients with multiple sclerosis. *Adv Med Sci*. 2014 Mar;59(1):34-8. doi: 10.1016/j.advms.2013.07.002.
- [118] Kohn CG, Sidovar MF, Kaur K, Zhu Y, Coleman CI. Estimating a minimal clinically important difference for the EuroQol 5-Dimension health status index in persons with multiple sclerosis. *Health Qual Life Outcomes*. 2014 May 5;12:66. doi: 10.1186/1477-7525-12-66.
- [119] Kwiatkowski A, Marissal JP, 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.
- [120] Chruzander C, Ytterberg C, Gottberg K, Einarsson U, Widén Holmqvist L, Johansson S. A 10-year follow-up of a population-based study of people with multiple sclerosis in Stockholm, Sweden: changes in health-related quality of life and the value of different factors in predicting health-related quality of life. *J Neurol Sci*. 2014 Apr 15;339(1-2):57-63. doi: 10.1016/j.jns.2014.01.020.
- [121] Tosh J, Dixon S, Carter A, Daley A, Petty J, Roalfe A, Sharrack B, Saxton J. Cost effectiveness of a pragmatic exercise intervention (EXIMS) for people with multiple sclerosis: economic evaluation of a randomised controlled trial. *Mult Scler*. 2014 Jan 13;20(8):1123-1130.
- [122] Kappos L, Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, Sarda SP, Agarwal S, Zhang A, Sheikh SI, Seidman E, Dawson KT. Quality of life outcomes with BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the DEFINE study. *Mult Scler*. 2014 Feb;20(2):243-52. doi: 10.1177/1352458513507817.
- [123] Kita M, Fox RJ, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Sarda SP, Agarwal S, Kong J, Zhang A, Viglietta V, Sheikh SI, Seidman E, Dawson KT. Effects of BG-12 (dimethyl fumarate) on health-related quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: findings from the CONFIRM study. *Mult Scler*. 2014 Feb;20(2):253-7. doi: 10.1177/1352458513507818.
- [124] Reese JP, Wienemann G, John A, Linnemann A, Balzer-Geldsetzer M, Mueller UO, Eienbröker C, Tackenberg B, Dodel R. Preference-based Health status in a German outpatient cohort with multiple sclerosis. *Health Qual Life Outcomes*. 2013 Oct 3;11:162. doi: 10.1186/1477-7525-11-162.
- [125] Acaster S, Perard R, Chauhan D, Lloyd AJ. A forgotten aspect of the NICE reference case: an observational study of the health related quality of life impact on caregivers of people with multiple sclerosis. *BMC Health Serv Res*. 2013 Sep 9;13:346. doi: 10.1186/1472-6963-13-346.
- [126] Jones KH, Ford DV, Jones PA, John A, Middleton RM, Lockhart-Jones H, Peng J, Osborne LA, Noble JG. How people with multiple sclerosis rate their quality of life: an EQ-5D survey via the UK MS register. *PLoS One*. 2013 Jun 11;8(6):e65640.
- [127] Orme M, Kerrigan J, Tyas D, Russell N, Nixon R. The effect of disease, functional status, and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. Jan-Feb 2007;10(1):54-60
- [128] Liu Y, Vollmer T, Havrdova E, Riester K, Lee A, Phillips G, Wang P, Sabatella G. Impact of daclizumab versus interferon beta-1a on patient-reported outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2017 Jan;11:18-24.
- [129] Lee A, Pike J, Edwards MR, Petrillo J, Waller J, Jones E. Quantifying the Benefits of Dimethyl Fumarate Over β Interferon and Glatiramer Acetate Therapies on Work Productivity Outcomes in MS Patients. *Neurol Ther*. 2017 Jan 16. doi: 10.1007/s40120-016-0061-5.

- [130] Arroyo González R, Kita M, Crayton H, Havrdova E, Margolin DH, Lake SL, Giovannoni G; CARE-MS I and II Investigators.. Alemtuzumab improves quality-of-life outcomes compared with subcutaneous interferon beta-1a in patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016 Nov 1;1352458516677589. doi: 10.1177/1352458516677589.
- [131] Versteegh M. Impact on the Incremental Cost-Effectiveness Ratio of Using Alternatives to EQ-5D in a Markov Model for Multiple Sclerosis. *Pharmacoeconomics*. 2016 Nov;34(11):1133-1144.
- [132] Ahmad H, Taylor BV, van der Mei I, Colman S, O'Leary BA, Breslin M, Palmer AJ. The impact of multiple sclerosis severity on health state utility values: Evidence from Australia. *Mult Scler*. 2016 Oct 3. pii: 1352458516672014. [Epub ahead of print]. PubMed PMID: 27698247.
- [133] 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.
- [134] Hawton A, Green C. Health Utilities for Multiple Sclerosis. *Value Health*. 2016 Jun;19(4):460-8.
- [135] Mäurer M, Comi G, Freedman MS, Kappos L, Olsson TP, Wolinsky JS, Miller AE, Dive-Pouletty C, Bozzi S, O'Connor PW. Multiple sclerosis relapses are associated with increased fatigue and reduced health-related quality of life - A post hoc analysis of the TEMSO and TOWER studies. *Mult Scler Relat Disord*. 2016 May;7:33-40.
- [136] Afolabi D, Albor C, Zalewski L, Altmann DR, Baker D, Schmierer K. Positive impact of cladribine on quality of life in people with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017 Aug 1;1352458517726380. doi: 10.1177/1352458517726380.
- [137] Ruutiainen J, Viita AM, Hahl J, Sundell J, Nissinen H. Burden of illness in multiple sclerosis (DEFENSE) study: the costs and quality-of-life of Finnish patients with multiple sclerosis. *J Med Econ*. 2016;19(1):21-33. doi: 10.3111/13696998.2015.1086362.
- [138] Phillips G, Guo S, Bender R, Havrdová E, Proskorovsky I, Vollmer T. Assessing the impact of multiple sclerosis disease activity and daclizumab HYP treatment on patient-reported outcomes: Results from the SELECT trial. *Mult Scler Relat Disord*. 2016 Mar;6:66-72.
- [139] Takemoto ML, Lopes da Silva N, Ribeiro-Pereira AC, Schilithz AO, Suzuki C. Differences in utility scores obtained through Brazilian and UK value sets: a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes*. 2015 Aug 6;13:119. doi: 10.1186/s12955-015-0318-1.
- [140] Goodwin E, Green C, Spencer A. Estimating a Preference-Based Index for an Eight-Dimensional Health State Classification System for Multiple Sclerosis. *Value Health*. 2015 Dec;18(8):1025-36.
- [141] GUS. Trwanie życia w 2022 r. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2022-roku,2,17.html>
- [142] Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. *Pol Arch Intern Med*. 2021; 131: 484-486. doi:10.20452/pamw.15943.
- [143] Charakterystyka produktu leczniczego Brumvi. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/briumvi-epar-product-information_pl.pdf
- [144] Główny Urząd Statystyczny. Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 roku <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-/roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych/>.
- [145] Visser LA, Louapre C, Uyl-de Groot CA, Redekop WK. Health-related quality of life of multiple sclerosis patients: a European multi-country study. *Arch Public Health*. 2021 Mar 20;79(1):39. doi: 10.1186/s13690-021-00561-z. PMID: 33743785; PMCID: PMC7980344.
- [146] Hernandez L, O'Donnell M, Postma M; for MSOAC. Predictors of Health Utility in Relapsing-Remitting and Secondary-Progressive Multiple Sclerosis: Implications for Future Economic Models of Disease-Modifying Therapies. *Pharmacoeconomics*. 2021 Feb;39(2):243-256. doi: 10.1007/s40273-020-00964-w. Epub 2020 Sep 29. PMID: 32989685; PMCID: PMC7867536.
- [147] Campbell JA, Jelinek GA, Weiland TJ, Nag N, Neate SL, Palmer AJ, Mulhern B, De Livera A, Simpson-Yap S. SF-6D health state utilities for lifestyle, sociodemographic and clinical characteristics of a large international cohort of people with multiple sclerosis. *Qual Life Res*. 2020 Sep;29(9):2509-2527. doi: 10.1007/s11136-020-02505-6. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32488685.
- [148] Purmonen T, Hakkarainen T, Tervomaa M, Ruutiainen J. Impact of multiple sclerosis phenotypes on burden of disease in Finland. *J Med Econ*. 2020 Feb;23(2):156-165. doi: 10.1080/13696998.2019.1682004. Epub 2019 Nov 7. PMID: 31617776.
- [149] Eriksson J, Kobelt G, Gannedahl M, Berg J. Association between Disability, Cognition, Fatigue, EQ-5D-3L Domains, and Utilities Estimated with Different Western European Value Sets in Patients with Multiple Sclerosis. *Value Health*. 2019 Feb;22(2):231-238. doi: 10.1016/j.jval.2018.08.002. Epub 2018 Oct 12. PMID: 30711069.
- [150] Samjoo IA, Drudge C, Walsh S, Tiwari S, Brennan R, Boer I, Häring DA, Klotz L, Adlard N, Banhazi J. Comparative efficacy of therapies for relapsing multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *J Comp Eff Res*. 2023 Jul;12(7):e230016. doi: 10.57264/ceer-2023-0016. Epub 2023 Jun 2. PMID: 37265062; PMCID: PMC10508312.
- [151] Smets I, Versteegh M, Huygens S, Corsten C, Wokke B, Smolders J. Health-economic benefits of anti-CD20 treatments in relapsing multiple sclerosis estimated using a treatment-sequence model. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2023 Jul 24;9(3):20552173231189398. doi: 10.1177/20552173231189398. PMID: 37529628; PMCID: PMC10387699.

- [152] Raport refundacyjny z dnia 03.02.2025. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–listopad 2024. www.nfz.gov.pl.
- [153] Tramacere I, Virgili G, Perduca V, Lucenteforte E, Benedetti MD, Capobussi M, Castellini G, Frau S, Gonzalez-Lorenzo M, Featherstone R, Filippini G. Adverse effects of immunotherapies for multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 Nov 30;11(11):CD012186. doi: 10.1002/14651858.CD012186.pub2. PMID: 38032059; PMCID: PMC10687854.
- [154] Uchwała Nr 24/2023/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 6 października 2023 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2023 r. www.nfz.gov.pl.
- [155] Raport refundacyjny z dnia 01.09.2024. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–czerwiec 2023 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8462.html>
- [156] <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms>. Dostęp: lipiec 2024.
- [157] Portal Wiedzy o Stwardnieniu Rozsianym. <https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3454>. Dostęp: maj 2021.
- [158] NFZ o zdrowiu. Stwardnienie rozsiane. <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-stwardnienie-rozsiane>. Data publikacji 2021-05-17. Dostęp: lipiec 2024.
- [159] NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/ta533/evidence/committee-papers-pdf-4909622509> (lipiec 2024)
- [160] EPAR Plegridy https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/plegridy-epar-public-assessment-report_en.pdf (lipiec 2024)
- [161] Pokorski RJ. Long-term survival experience of patients with multiple sclerosis. *Journal of insurance medicine.* 1997;29(2):101-106.
- [162] 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
- [163] Palace J, Bregenzer T, Tremlett H, et al. UK multiple sclerosis risk-sharing scheme: a new natural history dataset and an improved Markov model. *BMJ open.* 2014;4(1):e004073.
- [164] Tremlett, H., Zhao, Y., Joseph, J. and Devonshire, V. (2008) Relapses in multiple sclerosis are age- and time-dependent. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 79(12), pp. 1368-1374
- [165] Patzold U, Pocklington PR. Course of multiple sclerosis. First results of a prospective study carried out of 102 MS patients from 1976-1980. *Acta neurologica Scandinavica.* Apr 1982;65(4):248-266.
- [166] Jick, S. S., Li, L., Falcone, G. J., Vassilev, Z. P. and Wallander, M.-A. (2014) Mortality of patients with multiple sclerosis: a cohort study in UK primary care. *Journal of Neurology*, 261(8), pp. 1508-1517.
- [167] AOTM. Terapeutyczny Program Zdrowotny „Leczenie stwardnienia rozsianego” Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej Nr: AOTM-OT-431-9/2011 AOTM-OT-430-7/2011. Warszawa, wrzesień 2011.
- [168] Biogen Idec. Natalizumab (Tysabri®) for the Treatment of Adults with Highly Active Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. Manufacturer submission of evidence to NICE, 2007:TA127. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta127>
- [169] Claffin 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
- [170] Benedict RHB, Vo P, Adlard N, Grennan O, Enstone A, Bridge D, Wyn R, Cohan SL. Disutility of Cognitive Processing Speed (CPS) Impairment in the Context of Multiple Sclerosis: A Time Trade-Off (TTO) Elicitation Study. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2024 Feb 8;16:55-67. doi: 10.2147/CEOR.S433294. PMID: 38348373; PMCID: PMC10860390
- [171] Wnuk M, Maluchnik M, Perwieniec J, Podwojciec K, Szelać M, Walkiewicz D, Zakrzewski M, Kulakowska A, Broła W, Rejdak K, Slowik A. Multiple sclerosis incidence and prevalence in Poland: Data from administrative health claims. *Mult Scler Relat Disord.* 2021 Jul 22;55:103162. doi: 10.1016/j.msard.2021.103162. Epub ahead of print. PMID: 34332458.
- [172] Małeczka I, Przybek-Skrzypecka J, Kurowska K, Mirowska-Guzel D, Członkowska A. Clinical and laboratory parameters by age for patients diagnosed with multiple sclerosis between 2000 and 2015. *Neurol Neurochir Pol.* 2021 Aug 6. doi: 10.5603/PJNNS.a2021.0055. Epub ahead of print. PMID: 34355789.
- [173] Bonek R, Guenter W, Jałowiński R, Karbicka A, Litwin A, Maciejowski M, Zajdel R, Zajdel K, Petit V, Rejdak K. JC Virus Seroprevalence and JCVAb Index in Polish Multiple Sclerosis Patients Treated with Immunomodulating or Immunosuppressive Therapies. *J Clin Med.* 2021 May 6;10(9):1998. doi: 10.3390/jcm10091998. PMID: 34066624; PMCID: PMC8124193.
- [174] Rzepiński Ł, Zawadka-Kunikowska M, Kucharczuk J, Newton J, Zalewski P. New insights into the socio-economic aspects of multiple sclerosis in a cohort of Polish patients. *Ann Agric Environ Med.* 2021 Mar 18;28(1):99-106. doi: 10.26444/aaem/117962. Epub 2020 Feb 24. PMID: 33775074.
- [175] Ahmad H, Campbell JA, van der Mei I, Taylor BV, Xia Q, Zhao T, Palmer AJ. Estimating the disutility of relapse in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis using the EQ-5D-5L, AQL-8D, EQ-5D-5L-psycho-social, and SF-6D:

- implications for health economic evaluation models. *Qual Life Res.* 2023 Dec;32(12):3373-3387. doi: 10.1007/s11136-023-03486-y. Epub 2023 Jul 31. PMID: 37522942; PMCID: PMC10624739.
- [176] Dahham J, Hiligsmann M, Kremer I, Khoury SJ, Darwish H, Hosseini H, Hallit S, Evers S, Rizk R. Health-related quality of life and utilities among Lebanese patients with Multiple Sclerosis: A cross-sectional study. *Mult Scler Relat Disord.* 2024 Jun;86:105635. doi: 10.1016/j.msard.2024.105635. Epub 2024 Apr 16. PMID: 38640585.
- [177] Dillon P, Heer Y, Karamasioti E, Muros-Le Rouzic E, Marcelli G, Di Maio D, Braune S, Kobelt G, Wasem J. The socioeconomic impact of disability progression in multiple sclerosis: A retrospective cohort study of the German NeuroTransData (NTD) registry. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2023 Jul 24;9(3):20552173231187810. doi: 10.1177/20552173231187810. PMID: 37529629; PMCID: PMC10387702.
- [178] Heather A, Goodwin E, Green C, Morrish N, Ukoumunne OC, Middleton RM, Hawton A. Multiple sclerosis health-related quality of life utility values from the UK MS register. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2023 Jun 2;9(2):20552173231178441. doi: 10.1177/20552173231178441. PMID: 37324245; PMCID: PMC10265354.
- [179] 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>
- [180] Uchwała Rady NFZ nr 29/2024/IV z w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2024 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-292024iv,6679.html>
- [181] Raport refundacyjny z dnia 02.09.2024. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–czerwiec 2024. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8668.html>.
- [182] Analiza ekonomiczna dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, luty 2025 roku.

12. SPIS TABEL

Tabela 1. Uwzględnione informacje na temat wnioskowanej technologii.....	13
Tabela 2. Struktura przejmowanego rynku sprzedaży.	20
Tabela 3. Dawkowanie uwzględnionych terapii stwardnienia rozsianego.....	21
Tabela 4. Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy.	22
Tabela 5. Chorobowość stwardnienia rozsianego w Polsce według danych administracyjnych NFZ [157], [158]. ..	27
Tabela 6. Przyczyny dyskontynuacji leczenia [52].....	33
Tabela 7. Wyniki kalkulacji liczby pacjentów w latach 2017 – 2023. Dane pozwalające określić liczbę pacjentów pierwszorazowych. Tylko pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią choroby.	34
Tabela 8. Podstawowe parametry oceny liczebności populacji pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie w obrębie I i II linii leczenia programu B.23.	37
Tabela 9. Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie oraz odsetek wykorzystania leków, które jako ostatnie zostały objęte refundacją.....	40
Tabela 10. Podsumowanie liczebności populacji uwzględnionej w ramach analizy podstawowej; wartości zaokrąglone do liczb całkowitych. W nawiasie podano liczebności określone w ramach skrajnych wariantów analizy podstawowej.	42
Tabela 11. Kalkulacja cen i limitu produktu Briumvi®. Wartości zaokrąglone.	44
Tabela 12. Koszt leków refundowanych z perspektywy płatnika publicznego.....	44
Tabela 13. Koszt punktu produktów rozliczeniowych.	45
Tabela 14. Koszt świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie.....	46
Tabela 15. Koszt dodatkowych leków uwzględniony w analizie.	46
Tabela 16. Koszt standardowej opieki i leczenia rzutu zgodnie z wynikami badania Selmaj 2017 [81] (wartości zaktualizowane do obecnych cen [144]) prezentowanych w [69].....	47
Tabela 17. Dane wejściowe analizy wpływu na budżet określone na podstawie wyników modelu Analizy ekonomicznej [182] – średnie koszty w przeliczeniu na 1 pacjenta rozpoczynającego leczenie.	48
Tabela 18. Charakterystyka wariantów wielkości populacji docelowej, w ramach analizy podstawowej.....	50
Tabela 19. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.....	50
Tabela 20. Koszt substancji czynnych refundowanych w programach lekowych dla pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Polsce. Wartości w mln PLN [158].	53
Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet.	55
Tabela 22. Wyniki analizy wrażliwości.	58
Tabela 23. Analiza zużytych zasobów – liczba opakowań leku Briumvi®.....	61
Tabela 24. Ocena zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTMiT.....	78

13. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Odsetek wykorzystania nowych leków w programie B.23. wśród pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie w obrębie programu, w kolejnych latach ich refundacji. Dane z lat 2016 – 2023. Opracowanie własne na podstawie wyników modelowania populacyjnego i danych NFZ [42], [48], [53], [54], [55], [59], [72], [156] (szczegóły w rozdziale 2.5.2.).	15
Rysunek 2. Odsetek wykorzystania nowych leków w programie B.23. wśród pacjentów rozpoczynających lub zmieniających leczenie w obrębie programu, w kolejnych latach ich refundacji. Dane z lat 2016 – 2023 w ujęciu okresu jaki minął od objęciem refundacją. Opracowanie własne na podstawie wyników modelowania populacyjnego i danych NFZ [42], [48], [53], [54], [55], [59], [72], [156] (szczegóły w rozdziale 2.5.2.).	16
Rysunek 3. Udział wykorzystania poszczególnych leków w programie B.29. Dane z uchwał Rady NFZ [42], [48], [53], [54], [55], [59], [72] i portalu Statystyka NFZ [156].	17
Rysunek 4. Udział pacjentów stosujących poszczególne leki I linii w programie B.29. (dane z 2023 roku uwzględniają pacjentów stosujących kładrybinę i okrelizumab w ramach I i II linii leczenia).	20
Rysunek 5. Liczba chorych na stwardnienie rozsiane w Polsce na podstawie analizy chorób wykazywanych przy realizacji świadczeń medycznych rozliczanych z NFZ.	27
Rysunek 6. Liczebność całkowita populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych w ramach programów lekowych w Polsce.	29
Rysunek 7. Liczba pacjentów ze stwardnieniem rozsianym stosujących poszczególne leki w programach lekowych w Polsce [48], [55], [56], [59], [72] i Statystyki NFZ [156].	31
Rysunek 8. Przybliżona liczebność populacji pacjentów zmieniających terapię w ramach programów lekowych dotyczących leczenia stwardnienia rozsianego w Polsce. Dane z lat 2024 – 2026 określono w ramach modelowania zakładającego stałą liczbę pacjentów pierwszorazowych (na poziomie średniej z lat 2021 – 2023). DMT – lek modyfikujący przebieg choroby.	36
Rysunek 9. Liczebność populacji pacjentów leczonych w programach lekowych w Polsce (dane z uchwał Rady NFZ [42], [48], [53], [54], [55], [59], [72], portalu Statystyki NFZ [156] i wyniki modelowania farmakoepidemiologicznego).	37
Rysunek 10. Ekstrapolacja stopnia wykorzystania budżetu na refundację.	66

14. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 24. Ocena zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia 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.	lutu 2025; 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 stycznia 2025 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 rozdziale 2.5.2.2.	-
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 rozdziale 2.5.2.2.	-
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 rozdziale 2.5.2.2.	-
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 rozdziale 2.5.2.2.	-
§ 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 dla każdego roku horyzontu czasowego w tym zakresie) 	TAK	w rozdziale 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"> minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt 6 – różnica pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 (<u>różnicę w całkowitych wydatkach na pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>)? 	TAK	Rozdziały 3.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt 6 – różnica pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 w zakresie wydatków dotyczących refundacji ceny wnioskowanej technologii (<u>różnicę 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.	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.	-
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-2 (wielkość populacji), przedstawiono w następujących wariantach:			

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
pkt 1	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 2.5.	
pkt 2	• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 2.5.	-
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 3 (aktualne wydatki), przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.1.	-
pkt 2	• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.1.	-
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5 (całkowite wydatki dla porównywanych prognoz) przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 2	• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.2.	-
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 6 i 7 (różnice w całkowitych wydatkach, różnice w wydatkach na refundację wnioskowanej technologii – wariant średni, minimalny, maksymalny) przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.2.-3.3.	-
pkt 2	• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.2.-3.3.	-
§ 6. ust 5.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy?	TAK	Rozdział 2.1.	-
§ 6. ust 6.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	TAK	Rozdział 2.1.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy obliczenia przedstawione w analizie wpływu na budżet uwzględniają procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.4.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy obliczenia przedstawione w analizie wpływu na budżet uwzględniają refundowane na terenie Polski procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.4.	-
§ 8.	Czy analiza zawiera:			

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
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 12.	-
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.;	-
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.	Szczegóły w analizie racjonalizacyjnej
AWA	Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	-	Nie stwierdzono

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

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

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
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.	-
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 Wytycznymi AOTMiT z 2016 roku; ^b numer rozdziału, tabeli, wykresu i/albo strony umożliwiające identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia