



IGNORANTIA NOCET

Sirturo[®] (bedakilina) jako element odpowiedniego skojarzonego schematu leczenia wielolekoopornej gruźlicy płuc

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
Wersja 1.0

Wykonawca:

MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 3 grudnia 2014 r.

Osoby do kontaktu:

[Redacted contact information]

[Redacted contact information]

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości;
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Zdefiniowanie populacji; ⊗ Oszacowanie wielkości populacji docelowej; ⊗ Aspekty etyczne i społeczne ⊗ Wnioski końcowe
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Zdefiniowanie populacji; ⊗ Oszacowanie wielkości populacji docelowej; ⊗ Opracowanie możliwych scenariuszy; ⊗ Aspekty etyczne i społeczne ⊗ Ocena kosztów; ⊗ Wnioski końcowe

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [Redacted]

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	6
1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia.....	10
2. Analiza wpływu na budżet	10
2.1. Metodyka analizy.....	10
2.2. Horyzont czasowy	11
2.3. Perspektywa	12
2.4. Scenariusze porównywane.....	12
2.5. Populacja.....	13
2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana	13
2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku.....	15
2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana	16
2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	17
2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją	17
2.6. Analiza kosztów.....	17
2.6.1. Koszt leków.....	18
2.6.2. Koszt hospitalizacji	20
2.6.3. Podsumowanie kosztów	20
2.7. Podsumowanie danych wejściowych	21
2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy	22
2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe	22
2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe	23

3. Analiza wrażliwości	26
4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	30
5. Aspekty etyczne i społeczne	30
6. Założenia i ograniczenia	32
7. Podsumowanie i wnioski końcowe	33
8. Załączniki	35
8.1. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej	35
8.2. Kryteria włączenia i wykluczenia chorych w projekcie programu lekowego, uwzględniającym technologię wnioskowaną	36
8.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	37
8.4. Wyniki badania ankietowego	39
8.5. Parametry przyjęte z <i>Analizy ekonomicznej</i>	43
9. Spis tabel	44
10. Spis rysunków	45
11. Bibliografia.....	46

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BED	bedakilina
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
GUS	Główny Urząd Statystyczny
IGiCHP	Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc
INH	izoniazyd
MDR	ang. <i>multidrug-resistant</i> – wielolekooporność
MDR-TB	ang. <i>multidrug-resistant tuberculosis</i> – gruźlica wielolekooporna
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PLC	placebo
RIF	ryfampicyna
TB	ang. <i>tuberculosis</i> - gruźlica
WHO	ang. <i>World Health Organisation</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL I ZAKRES

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych Sirturo[®] (bedakiliny) jako elementu odpowiedniego skojarzonego schematu leczenia dorosłych chorych na wielolekooporną gruźlicę płuc, finansowanego w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej leki dostępne w programie lekowym *Leczenie wielolekoopornej gruźlicy płuc z zastosowaniem bedakiliny* (zwanego dalej *Programem lekowym*).

Dokument składa się z analizy wpływu na budżet, analizy wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz zestawienia aspektów etycznych i społecznych.

METODYKA

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy płatnika publicznego. Przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od września 2015 do sierpnia 2017 roku.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej, określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Sirturo[®]*, stanowią dorośli chorzy z wielolekooporną postacią gruźlicy płuc (MDR-TB, ang. *multidrug-resistant tuberculosis*), u których nie można zastosować innej skutecznej terapii wynikającej z oporności lub nietolerancji. Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z publikacji *Korzeniewska-Koseła 2013*, *Korzeniewska-Koseła 2014*.

W analizie wpływu na budżet rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której bedakilina nie jest refundowana z budżetu płatnika publicznego. W scenariuszu tym, w leczeniu wielolekoopornej gruźlicy płuc, na podstawie opinii eksperta klinicznego stosowane są głównie indywidualnie dobrane schematy wielolekowe, a proces leczenia chorego na wielolekooporną gruźlicę płuc odbywa się w warunkach szpitalnych. W scenariuszu prognozowanym (nowym) analizowano sytuację, w której Sirturo[®] jako element odpowiedniego skojarzonego schematu leczenia dorosłych chorych na wielolekooporną gruźlicę płuc będzie finansowany ze środków publicznych w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności leki dostępne w programie lekowym.

Z uwagi na fakt, że bedakilina jest zawsze stosowana w skojarzeniu z co najmniej trzema produktami leczniczymi z podstawowego schematu leków przeciwgruźliczych, w dalszej części dokumentu przyjęto uproszczenie, w którym pod pojęciem bedakiliny (BED) rozumiano bedakilinę w skojarzeniu z co najmniej trzema produktami leczniczymi, na które wyizolowany od chorego patogen wykazał wrażliwość *in vitro*, z wyjątkiem sytuacji, w których wyraźnie zaznaczono, że odnosimy się wyłącznie do substancji bedakilina.

Komparator, tj. podstawowy schemat leków przeciwgruźliczych oznaczony będzie skrótem PLC, ze względu na przyjęcie takiego oznaczenia w badaniach klinicznych (placebo stosowane było w badaniach w celu zaślepienia).

Prognozowane rozpowszechnienie technologii wnioskowanej przyjęto na podstawie opinii eksperta klinicznego, zgodnie z którą lek Sirturo® będzie stosowany u wszystkich chorych z MDR-TB po objęciu refundacją.

Całkowite koszty (wynikające z kosztów różniących leczenia), wyznaczono na podstawie: kosztu leku Sirturo®, kosztów hospitalizacji i oceny skuteczności leczenia w perspektywie płatnika publicznego. Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych schematów postępowania terapeutycznego przyjęto na podstawie wyników przeprowadzonej *Analizy ekonomicznej*. Koszty jednostkowe technologii wnioskowanej przyjęto na podstawie informacji uzyskanych od Zamawiającego.

Wydatki płatnika publicznego określono w sytuacji braku finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w uwzględnianym wskazaniu, to jest w przypadku utrzymania obecnej sytuacji na rynku (scenariusz istniejący), a także po uwzględnieniu zakładanego sposobu refundowania technologii wnioskowanej (scenariusz nowy). Finalnie wyznaczono inkrementalne wydatki płatnika publicznego, czyli różnicę pomiędzy scenariuszem prognozowanym (nowym) a scenariuszem istniejącym. Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości zakładającą zmienność: rozpowszechnienia stosowania technologii wnioskowanej oraz parametrów wykorzystanych na podstawie *Analizy ekonomicznej*.

WYNIKI

Prognozowana łączna liczba chorych w populacji docelowej wynosi w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [REDACTED]

Wydatki inkrementalne

Realizacja scenariusza nowego w porównaniu do sytuacji obecnej spowoduje wzrost wydatków (wynikających z kosztów różniących leczenia, biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń) z perspektywy płatnika publicznego w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) o [REDACTED]

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane z refundacją ceny leku Sirturo[®] w analizowanym wskazaniu wyniosą w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [REDACTED]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W niniejszej pracy dążono do dokonania oceny wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu Sirturo[®] (bedakilina) do finansowania w ramach *Wykazu leków refundowanych*.

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych technologii wnioskowanej spowoduje wzrost wydatków płatnika o około [REDACTED] (w stosunku do wydatków ponoszonych w scenariuszu istniejącym).

Wzrost ten jest spowodowany kosztem terapii technologią wnioskowaną, która byłaby stosowana dodatkowo jako element skojarzonego schematu leczenia wielolekoopornej gruźlicy płuc u wszystkich chorych z MDR-TB w Polsce (rozpoczynających leczenie). Z uwagi na charakter niniejszej analizy rozpatrywano krótki horyzont czasowy i pierwszy etap leczenia chorych, dlatego też zaobserwować można wzrost kosztów w przypadku realizacji scenariusza nowego. Jednak na podstawie *Analizy ekonomicznej* wnioskowana technologia

jest technologią dominującą, ponieważ stosowanie bedakiliny w horyzoncie *Analizy ekonomicznej* generuje oszczędności (oszczędności związane z hospitalizacją chorych). Podkreślić również należy, że finansowanie bedakiliny przyczyni się do zwiększenia spektrum terapeutycznego w leczeniu wielolekoopornej gruźlicy płuc i tym samym umożliwi specjalistom w tej dziedzinie wybór terapii najkorzystniejszej dla określonego chorego. Odpowiednio dobrana terapia do określonego stanu klinicznego chorego przyczyni się do zwiększenia skuteczności jej leczenia, a tym samym do poprawy sytuacji chorych, wzrostu ich jakości życia, skrócenia długości hospitalizacji i tym samym obniżenia wynikających z niej kosztów.

1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych Sirturo[®] (bedakiliny) jako elementu odpowiedniego skojarzonego schematu leczenia dorosłych chorych na wielolekooporną gruźlicę płuc, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej leki dostępne w ramach programu lekowego *Leczenie wielolekoopornej gruźlicy płuc z zastosowaniem bedakiliny* (zwanego dalej *Programem lekowym*).

Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych Sirturo[®] (bedakiliny) w przedstawionym wskazaniu.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel 2013, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń.

2. Analiza wpływu na budżet

2.1. Metodyka analizy

1. Zdefiniowano populację docelową dla technologii wnioskowanej na podstawie odnalezionych źródeł danych: publikacji *Korzeniewska-Koseła 2013* [11], *Korzeniewska-Koseła 2014* [12].
 2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji w kolejnych latach horyzontu czasowego, począwszy od 2015 roku.
 3. Oszacowano rozpowszechnienie technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej oraz przeprowadzono prognozę rozpowszechnienia interwencji po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tej interwencji.
 4. Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej oszacowano koszty terapii technologii wnioskowanej oraz pozostałych opcji terapeutycznych (schematy aktualnie
-

stosowane w Polsce w ramach hospitalizacji ze względu na to, iż proces leczenia chorych na wielolekooporną gruźlicę płuc odbywa się w Polsce w warunkach szpitalnych).

5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach ujętych w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku braku finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
7. Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym, a wydatkami w scenariuszu istniejącym. W tym przypadku, wydatki inkrementalne przyjmują wartości wyższe od zera oznacza to dodatkowe obciążenia finansowe związane z podjęciem pozytywnej decyzji refundacyjnej.
8. W niniejszym dokumencie wyniki oraz wartości parametrów podawano najczęściej z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku, natomiast obliczenia wykonano na wartościach bez zaokrągleń (w celu uzyskania bardziej dokładnych wyników).
9. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla oszacowania populacji docelowej oraz kluczowych parametrów uwzględnianych w niniejszej analizie.

2.2.Horyzont czasowy

Zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu)*, horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi oraz co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [1, 19].

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od września 2015 roku do sierpnia 2017 roku. Uzasadnieniem przyjęcia takiego horyzontu czasowego jest wskazanie przez eksperta klinicznego, że po rozpoczęciu refundacji wnioskowanej technologii

medycznej będzie ona stosowana u wszystkich chorych z MDR-TB (lek jest innowacyjny i jego udział po rozpoczęciu refundacji będzie stabilny; dodatkowo czas leczenia – faza intensywna oraz faza wyjąławiająca trwają ok. 2 lat, a więc 2 – letni horyzont czasowy obejmie pełny cykl leczenia).

Dodatkowo, zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696, dalej zwaną *Ustawą o refundacji*) [22], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata, co potwierdza zasadność przyjętego horyzontu czasowego analizy.

2.3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*, dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy wpływu na budżet, analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [22])

2.4. Scenariusze porównywane

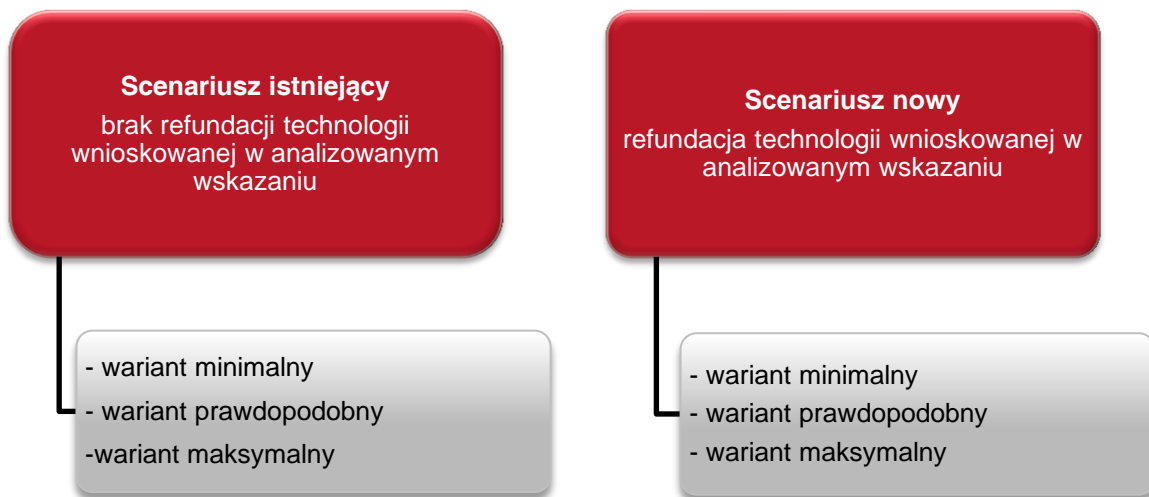
W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz scenariusz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego (na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 roku*, zwanego dalej *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [16]). Chorzy w tym scenariuszu leczeni są za pomocą schematu podstawowego i zgodnie z opinią eksperta klinicznego cały proces leczenia odbywa się w warunkach szpitalnych (hospitalizacja) (patrz rozdział 8.4).

W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana jako elementu odpowiedniego skojarzonego schematu leczenia dorosłych chorych na wielolekooporną gruźlicę płuc w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej leki dostępne w ramach programu lekowego. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w załączniku (rozdział 8.1.).

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty, zależne od szacowanej na kolejne lata, wielkości populacji docelowej. Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

Analizowane scenariusze (istniejący, nowy) oraz ich warianty (minimalny, prawdopodobny, maksymalny) przedstawiono na poniższym schemacie.

Rysunek 1.
Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet



Źródło: opracowanie własne

2.5. Populacja

2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana

Populację badaną w analizie wpływu na budżet stanowią chorzy, u których oceniania technologia może być zastosowana [1]. Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Sirturo[®]*, bedakilina wskazana jest w leczeniu [3]:

- ⊕ dorosłych, jako element odpowiedniego skojarzonego schematu leczenia wielolekoopornej gruźlicy płuc, gdy nie można zastosować innego skutecznego leczenia z powodu oporności lub nietolerancji.

Wielkość populacji, w której wnioskowana technologia może być stosowana określono na podstawie danych z publikacji *Korzeniewska-Koseła 2013* [11], *Korzeniewska-Koseła 2014* [12].

Ze względu na fakt, że lek Sirturo®, jest stosowany w fazie intensywnej, która trwa ok. 8 miesięcy, tj. zamyka się w okresie jednego roku w analizie uwzględniono, że tę interwencję otrzymają chorzy rozpoczynający leczenie w danym roku. W związku z tym oszacowania liczby chorych kwalifikujących się do terapii oparto na danych dotyczących zachorowalności. W analizie uwzględniono dane dotyczące zachorowalności, ponieważ to one będą miały znaczenie w oszacowaniu wydatków inkrementalnych.

Według zebranych danych, leczenie z powodu MDR-TB w latach 2011-2013 rozpoczęło:

- ⊕ [REDACTED]
- ⊕ [REDACTED]
- ⊕ [REDACTED]

Dane te pokazują, że zachorowalność na MDR-TB nie charakteryzuje się, wyraźnym trendem wzrostowym lub spadkowym. Na tej podstawie w analizie uwzględniono, że liczba chorych rozpoczynających leczenie w wariacie prawdopodobnym będzie średnią z lat 2011-2013, a w wariacie minimalnym i maksymalnym będzie równa odpowiednio najmniejszej i największej wartości z lat 2011-2013.

Założono, że liczby te reprezentują chorych w wieku ponad 18 lat, zarówno chorych, u których potwierdzono posiewem płwociny MDR-TB po raz pierwszy jak i z nawrotem oraz gruźliczym zajęciem płuc. Założenia te są konserwatywne.

Całkowitą liczbę chorych, u których technologia może być zastosowana przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne

2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku

Populacja wskazana we wniosku refundacyjnym oraz oceniana w niniejszej analizie pokrywa się z populacją wskazaną w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Sirturo®*, a więc jest zbieżna z populacją chorych, u których technologia wnioskowana może być stosowana [3]. Wielkość tej populacji przedstawiono powyżej (rozdział 2.5.1., Tabela 1).

Przyjęte w niniejszej analizie dane dotyczące populacji w której wnioskowana technologia może być stosowana, zbieżnej z populacją docelową wskazaną we wniosku są zgodne z oszacowaniami epidemiologicznymi przedstawionymi w *Analizie klinicznej* [5]. Nie uwzględniono tych danych w niniejszej analizie (dane szacowane), ponieważ do obliczeń w analizie wybrano dane bezpośrednio przedstawiające liczbę zachorowań w analizowanym wskazaniu, a więc obarczone najmniejszą niepewnością [11, 12]. Dodatkowo przedstawione dane potwierdzają jedynie wykorzystane w analizie dane dotyczące liczby nowych zachorowań na MDR-TB w Polsce.

Według informacji **Głównego Urzędu Statystycznego** (GUS) na podstawie danych z Krajowego Rejestru Zachorowań na Gruźlicę, w 2012 roku gruźlicę (ogółem) zdiagnozowano u ponad 7,5 tys. osób czyli o blisko 1 tys. osób mniej niż w 2011 roku. 93% (około 7 tys.) przypadków stanowiła gruźlica płuc. Wskaźnik zachorowalności wynosił 20/100 tys. mieszkańców [8].

W Polsce w 2011 roku oporność na INH (izoniazyd) i RIF (ryfampicyna) była stwierdzana u [REDACTED] chorych na gruźlicę (ogółem) ze znanym wynikiem lekowrażliwości (tj. spośród 89,5% przypadków z dodatnim wynikiem posiewu) [25]. Przyjmując te same proporcje można oszacować, że wśród chorych na gruźlicę płuc, oporność na INH i RIF stwierdza się u [REDACTED]

Według raportów **WHO** dotyczących gruźlicy w Polsce, w 2012 roku całkowita liczba zgłoszonych chorych na gruźlicę wynosiła 7 542, w tym 6 665 nowych przypadków i 877 chorych ze wznowionym leczeniem (nowi chorzy rozpoczynający leczenie oraz chorzy rozpoczynający leczenie po nawrocie). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie powyższych danych oraz sposób szacowania liczby chorych na wielolekooporną gruźlicę płuc w zależności od źródła danych (w przypadku dokonywanych obliczeń podano liczby w przybliżeniu do 1 chorego).

Tabela 2.
Oszacowanie populacji docelowej na podstawie danych GUS, WHO

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana

Obecnie bedakilina nie jest w Polsce stosowana.

¹ podane przedziały wartości wskazują na niepewność wyników

2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

W scenariuszu nowym uwzględniono udział w rynku dla leku Sirturo[®] wynoszący 100%, co jest założeniem konserwatywnym i zgodnym z opinią eksperta klinicznego. Tym samym populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją jest zbieżna z populacją chorych, u których technologia wnioskowana może być stosowana [3]. Wielkość tej populacji przedstawiono powyżej (rozdział 2.5.1., Tabela 1).

2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją

W przypadku braku wydania pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji wnioskowanej technologii, lek Sirturo[®] nie będzie stosowany.

2.6. Analiza kosztów

Kategorie kosztów zaczerpnięto z *Analizy ekonomicznej* [10]. Zauważyć tutaj należy, że wpływ na wynik końcowy, a więc na wartość wydatków inkrementalnych płatnika publicznego, mają całkowite koszty różniące. Całkowite koszty różniące należy tutaj zdefiniować jako koszty występujące w ramach jednego ze scenariuszy, a więc różniące oceniane technologie medyczne.

W analizie z perspektywy płatnika publicznego uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊗ koszty leku bedakiliny;
- ⊗ koszty hospitalizacji.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich uznano za nieróżniące zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli (Tabela 3.) wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 3.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt kwalifikacji chorych do leczenia w Programie lekowym	Koszt zawarty w koszcie hospitalizacji
Koszt podstawowych schematów wielolekowych	Koszt zawarty w koszcie hospitalizacji
Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia	Dotyczy wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą i komparatorem w tej samej wysokości. Również koszt zawarty w koszcie hospitalizacji
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii na podstawie wyników w <i>Analizie klinicznej</i> można przypuszczać że profile bezpieczeństwa BED w skojarzeniu z terapią podstawową i standardowego sposobu leczenia gruźlicy wielolekoopornej są porównywalne (dodanie BED do schematu standardowego nie pogarsza bezpieczeństwa leczenia). Dodatkowo leczenie chorych w analizowanym wskazaniu odbywa się w warunkach szpitalnych, dlatego koszty leczenia zdarzeń niepożądanych zawierają się w kosztach hospitalizacji

Źródło: opracowanie własne

2.6.1. Koszt leków

2.6.1.1. Dawkowanie leków

BEDAKILINA

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było wyznaczenie dawki leku. Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Sirturo®* [3] określono, że w leczeniu wielolekoopornej gruźlicy płuc bedakilina podawana jest w dawce:

- tygodnie 1-2: 400 mg (4 tabletki po 100 mg) raz na dobę;
- tygodnie 3-24: 200 mg (2 tabletki po 100 mg) trzy razy w tygodniu (z co najmniej 48-godzinnym odstępem pomiędzy dawkami).

2.6.1.2. Ceny leków

BEDAKILINA

Obecnie lek nie jest finansowany w Polsce. Niniejsza analiza dotyczy opłacalności stosowania BED jako elementu odpowiedniego skojarzonego schematu leczenia dorosłych chorych na wielolekooporną gruźlicę płuc w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności leki dostępne w ramach programu lekowego. W analizie uwzględniono finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.1. Rozważono poziom odpłatności leku, zgodny z zapisami *Ustawy o refundacji*, tj. lek wydawany bezpłatnie [23].

Cenę zbytu netto BED otrzymano od Zamawiającego, wynosi ona [REDACTED]. Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu oraz cenę hurtową brutto (biorąc pod uwagę finansowanie w odrębnej grupie limitowej) [23].

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje tabela poniżej (Tabela 4.).

Tabela 4.
Ceny leków uwzględnionych w analizie (PLN)

Substancja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania	Wysokość opłaty świadczeniobiorcy
BED	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych od Zamawiającego [4]

Na podstawie wskazanego dawkowania oraz cen wyznaczono koszt jednostkowy BED w cyklu (cykl 28 dniowy, przyjęto, że rok składa się z trzynastu 28-dniowych cykli) oraz koszt roczny. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)

Substancja	Koszt w pierwszym cyklu	Koszt w cyklach 2-6	Koszt roczny (6 cykli stosowania)
BED	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne

2.6.2. Koszt hospitalizacji

Na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ 89/2013/DSOZ jeden osobodzień hospitalizacji w ramach produktu 5.52.01.0001459 *Gruźlica wielolekooporna, mykobakteriozy – leczenie długoterminowe* ma wartość 5 punktów [26]. Cenę punktu dla hospitalizacji przyjęto na podstawie Informatora o umowach NFZ [9] (52 PLN). Koszt hospitalizacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6.
Koszt hospitalizacji w analizowanym wskazaniu

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt punktu SZP (PLN)	Koszt tygodniowy (PLN)	Koszt w cyklu (PLN)	Koszt roczny (PLN)
5.52.01.0001459	Gruźlica wielolekooporna, mykobakteriozy - leczenie długoterminowe	5	52	1 820	7 280	94 640

Źródło: opracowanie własne

2.6.3. Podsumowanie kosztów

Całkowite roczne koszty leków oraz hospitalizacji wyznaczono wykorzystując wyniki z modelu wykorzystanego w *Analizie ekonomicznej* [10] dotyczące skuteczności i przeżycia chorych w analizowanym wskazaniu. Na podstawie modelu obliczono oczekiwaną wartość niezdyktowanych wydatków płatnika publicznego związanych z leczeniem nowozdiagnozowanych chorych na MDR-TB w kolejnych latach leczenia. W obliczeniach uwzględniono, długość hospitalizacji po uzyskaniu konwersji posiewu płwociny odpowiadającą długości fazy wyjąłwiającej w leczeniu MDR-TB równą 13 miesięcy zgodnie z *Szczeklik 2012* [15]. W poniższej tabeli, przedstawiono wartość oczekiwanych wydatków płatnika związanych z leczeniem nowozdiagnozowanego chorego na MDR-TB w horyzoncie 3 lat.

Tabela 7.
Całkowite oraz z podziałem na kategorie kosztowe roczne koszty różniące, z perspektywy płatnika publicznego

Rok leczenia	Koszt hospitalizacji		Koszt leku Sirturo®	Koszt całkowity	
	BED	PLC		BED	PLC
1	██████	██████	██████	██████	██████
2	██████	██████	██	██████	██████
3	██████	██████	██	██████	██████

Źródło: opracowanie własne

Szczegółowy opis modelowania kosztów zawarto w *Analizie ekonomicznej* [10]. Należy przy tym zaznaczyć, że ze względu na ekstrapolację danych z badania C208 poza horyzont obserwacji, krzywe prawdopodobieństw wykorzystane w modelu mogą wygasać wolniej niż ma to miejsce w rzeczywistości, co skutkuje zawyżeniem kosztów w późniejszych latach leczenia. W niniejszej analizie uwzględniono jednakże wszystkie koszty wynikające z hospitalizacji chorych nowozdiagnozowanych w okresie od września 2015 roku do sierpnia 2017, tj. koszty pierwszego, drugiego oraz trzeciego roku leczenia, co jest spójne z podejściem zastosowanym w *Analizie ekonomicznej*. Zgodnie z podręcznikiem chorób wewnętrznych *Szczeklik 2012* [15] leczenie MDR-TB trwa ponad 20 miesięcy, w przypadku odpowiedzi na leczenie potwierdzonej dwoma ujemnymi wynikami posiewu płwociny, dlatego też, można uznać, że uwzględnienie kosztów drugiego a nawet trzeciego roku nie jest nieuzasadnione i nie stanowi poważnego obciążenia prognozy wydatków.

2.7. Podsumowanie danych wejściowych

Podsumowanie danych wejściowych przedstawiono w poniższej tabeli, uwzględniając przy tym parametry wykorzystane w *Analizie ekonomicznej* do modelowania skuteczności oraz przeżycia chorych.

Tabela 8.
Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet

Parametr	Wartość	Źródło
Dawkowanie Sirturo®	400 mg/dzień, codziennie, tygodnie 1-2, 200 mg/dzień, 3 razy w tygodniu, tygodnie 3-24.	<i>Charakterystyka produktu leczniczego Sirturo®</i> [3]
Cena zbytu netto Sirturo®	██████████	<i>Dane dostarczone przez Zamawiającego</i> [4]
Koszt hospitalizacji w cyklu	7 280 PLN	Zarządzenie nr 89/2013/DSOZ Prezesa NFZ [26]
Udziały w rynku BED w scenariuszu nowym w kolejnych latach horyzontu analizy	100%	Założenie na podstawie opinii eksperta klinicznego
Populacja docelowa	Tabela 1	<i>Korzeniewska-Koseła 2013</i> [11]; <i>Korzeniewska-Koseła 2014</i> [12]
Długość hospitalizacji po konwersji posiewu płwociny	13 miesięcy	<i>Szczeklik 2012</i> [15]

Parametr	Wartość	Źródło
Parametry funkcji prawdopodobieństwa konwersji posiewu płwociny	Tabela 14	<i>Dane dostarczone przez Zamawiającego [4] (z badania C208)</i>
Prawdopodobieństwo zgonu	Tabela 15	<i>Liu 2011 [14], Tiemersma 2011 [21], Tablice trwania życia dla 2012 roku [6], Prognoza ludności na lata 2008-2035 [7], Korzeniewska-Koseła 2013 [11]</i>

Źródło: opracowanie własne

2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy

Zgodnie z *Ustawą o refundacji* w sytuacji, gdy budżet na refundację przekroczy 17% całkowitego budżetu na refundację świadczeń gwarantowanych, powinna być prowadzona analiza kwot przekroczenia. Na podstawie sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) wnioskować można [20], że w horyzoncie analizy warunek powyższy nie zostanie spełniony (w 2013 roku wydano na refundację leków mniej, niż zakładano w budżecie – wykonano 88% planowanego budżetu na refundację). Ponadto, budżet Narodowego Funduszu Zdrowia na rok 2014 jest wyższy niż na rok 2013 [17, 18]. W związku z tym, w analizie wpływu na budżet nie brano pod uwagę kwot przekroczenia.

Na podstawie oszacowania wielkości populacji chorych leczonych, wykorzystując szacunkowe udziały w rynku leków oraz całkowite koszty różniące leczenia jednego chorego w ciągu roku, wyznaczono roczne wydatki budżetowe w perspektywie płatnika publicznego (wynikające z kosztów różniących oceniane technologie medyczne). Wydatki te będą się różnić w zależności od przyjętego scenariusza oraz jego wariantu.

2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe

Aktualne wydatki budżetowe, związane z leczeniem populacji docelowej oszacowano biorąc pod uwagę liczbę chorych rozpoczynających leczenie w 2013 roku na podstawie publikacji *Korzeniewska-Koseła 2013* [11] (44 chorych) oraz liczbę chorych z roku 2012 kontynuujących leczenie (35 chorych w 2012 roku na podstawie publikacji *Korzeniewska-Koseła 2013* [11]). Podobnie jak w scenariuszu istniejącym koszty wyznaczono w oparciu o wyniki dotyczące skuteczności i przeżycia chorych pochodzące z modelu zastosowanego w *Analizie ekonomicznej*. Leczenie MDR-TB odbywa się w warunkach szpitalnych, dlatego też uwzględniono koszty hospitalizacji, które zawierają koszty stosowanych technologii

medycznych. Oszacowane w ten sposób aktualne wydatki budżetowe wynoszą około ██████████ w 2013 roku.

Obecnie bedakilina nie jest stosowana w analizowanej populacji chorych. Koszt leku jest zatem zerowy.

2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe

Wyniki analizy przedstawiono w uwzględnianym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego. Dodatkowo wyniki przedstawiono w wariantach (minimalny, prawdopodobny, maksymalny).

Tabela 9.
Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego

Wariant	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy			Wydatki inkrementalne		
	wrzesień- grudzień 2015	2016	styczeń- sierpień 2017	wrzesień- grudzień 2015	2016	styczeń-sierpień 2017	wrzesień- grudzień 2015	2016	styczeń- sierpień 2017
Całkowite koszty różniące*									
minimalny	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
prawdopodobny	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
maksymalny	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszt bedakiliny (Sirturo®)									
minimalny	██	██	██	████████	████████	████████	████████	████████	████████
prawdopodobny	██	██	██	████████	████████	████████	████████	████████	████████
maksymalny	██	██	██	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszt hospitalizacji									
minimalny	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
prawdopodobny	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████7
maksymalny	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████

* biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń
Źródło: opracowanie własne

Realizacja scenariusza nowego w porównaniu do sytuacji obecnej spowoduje wzrost wydatków (wynikających z kosztów różniących leczenia, biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń) z perspektywy płatnika publicznego w wariantach prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) o [REDACTED]

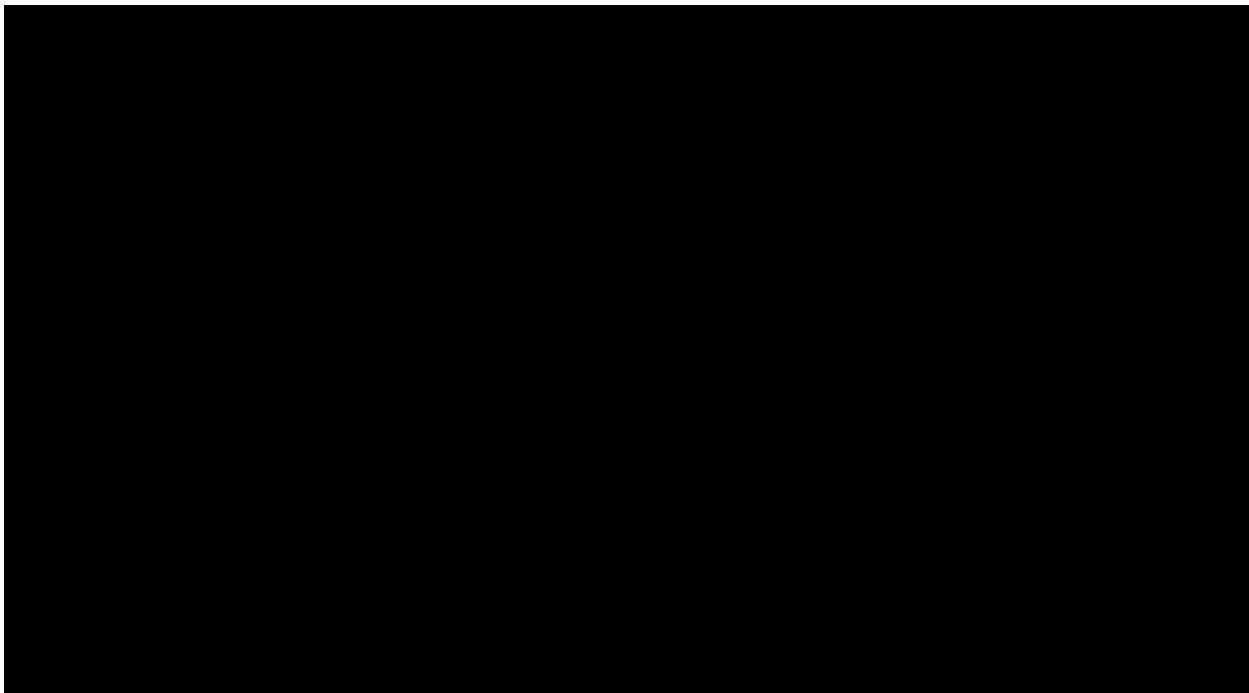
[REDACTED] w okresie styczeń-sierpień 2017.

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane z refundacją ceny leku Sirturo[®] w analizowanym wskazaniu wyniosą w wariantach prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [REDACTED]

[REDACTED] w okresie styczeń-sierpień 2017.

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono również graficznie na poniższym wykresie.

[REDACTED]



[REDACTED]

3. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie wrażliwości oraz zakres ich zmienności i źródła danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10.

Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Źródło
		min	max	
Udział w rynku w kolejnych latach horyzontu analizy	100%	min	50%	Założenie
Odsetek chorych umierających na miesiąc (ujemny posiew płwociny)	0,18%	min	0,15%	Tiemersma 2011 [21]
	0,18%	max	0,21%	
Odsetek chorych umierających na miesiąc (dodatni posiew płwociny)	1,30%	min	1,23%	
	1,30%	max	1,33%	
Czas do konwersji posiewu płwociny (HR)	2,44	min	1,87	Dane od Zamawiającego [4] (z badania C208)
	2,44	max	3,01	
Wzrost śmiertelności (HR), MDR-TB vs. TB	1	max	1,81	Liu 2011 [14]
Długość hospitalizacji po konwersji posiewu płwociny	13	max	26	Założenie (co najmniej 2 lata)
Parametr funkcji prawdopodobieństwa konwersji posiewu płwociny-tygodnie 0-8 (stała β)	4,99	min	4,78	Dane od Zamawiającego [4] (z badania C208)
	4,99	max	5,19	
Parametr funkcji prawdopodobieństwa konwersji posiewu płwociny-tygodnie 0-8 (odchylenie standardowe σ)	0,73	min	0,62	
	0,73	max	0,85	
Parametr funkcji prawdopodobieństwa konwersji posiewu płwociny-tygodnie 8-24 (stała β)	5,68	min	5,28	
	5,68	max	6,08	
Parametr funkcji prawdopodobieństwa konwersji posiewu płwociny-tygodnie 8-24 (odchylenie standardowe σ)	1,90	min	1,64	
	1,90	max	2,17	
Parametr funkcji	8,28	min	7,19	

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Źródło
prawdopodobieństwa konwersji posiewu płwociny-tygodnie 24+ (stała β)	8,28	max	9,37	
Parametr funkcji prawdopodobieństwa konwersji posiewu płwociny-tygodnie 24+ (odchylenie standardowe σ)	2,70	min	1,88	
	2,70	max	3,52	

Źródło: opracowanie własne

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli. Podkreślić należy, że największy wpływ na zmianę wyników inkrementalnych analizy ma parametr dotyczący udziałów w rynku wnioskowanej technologii, w scenariuszu nowym, w kolejnych latach horyzontu analizy. Pozostałe parametry nie mają znaczącego wpływu na wyniki inkrementalne.

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Wynik inkrementalny (mln PLN) wariant minimalny			Wynik inkrementalny (mln PLN) wariant prawdopodobny			Wynik inkrementalny (mln PLN) wariant maksymalny		
				XI-XII 2015	2016	I-VII 2017	XI-XII 2015	2016	I-VII 2017	XI-XII 2015	2016	I-VII 2017
standardowe σ)												
Parametr funkcji prawdopodobieństwa konwersji posiewu płwociny-tygodnie 8-24 (stała β)	5,68	min	5,28	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	5,68	max	6,08	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Parametr funkcji prawdopodobieństwa konwersji posiewu płwociny-tygodnie 8-24 (odchylenie standardowe σ)	1,90	min	1,64	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	1,90	max	2,17	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Parametr funkcji prawdopodobieństwa konwersji posiewu płwociny-tygodnie 24+ (stała β)	8,28	min	7,19	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	8,28	max	9,37	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Parametr funkcji prawdopodobieństwa konwersji posiewu płwociny-tygodnie 24+ (odchylenie standardowe σ)	2,70	min	1,88	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	2,70	max	3,52	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Źródło: opracowanie własne

4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Decyzja dotycząca refundacji produktu Sirturo[®] (bedakilina) jako elementu odpowiedniego skojarzonego schematu leczenia dorosłych chorych na wielolekooporną gruźlicę płuc, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej leki dostępne w ramach programu lekowego., nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń zdrowotnych.

W związku z powyższym, w wyniku rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii medycznej, nie wystąpi konieczność dodatkowych szkoleń personelu medycznego, czy też tworzenia nowych wytycznych określających sposób podawania leku. Objęcie refundacją technologii wnioskowanej nie będzie zatem mieć istotnego wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

5. Aspekty etyczne i społeczne

Decyzja dotycząca objęcia refundacją produktu Sirturo[®] w ramach *Wykazu leków refundowanych*, dotyczy wyłącznie chorych kwalifikujących się do programu lekowego, a zatem pacjentów spełniających wszystkie kryteria włączenia, co zapewnia, że technologia będzie stosowana w populacji chorych, u których spodziewane są największe korzyści kliniczne.

Analiza skuteczności bedakiliny skojarzonej ze standardową terapią przeciwgruźliczą względem stosowania jedynie standardowej terapii (wykonana w *Analizie klinicznej* [5]), wykazała znamienne przewagę bedakiliny dla kluczowych efektów zdrowotnych (tj. czas do konwersji posiewu płwociny oraz odsetek chorych u których wystąpiła konwersja posiewu płwociny). [5]. Generuje więc istotne klinicznie dodatkowe efekty zdrowotne, w porównaniu do obecnie stosowanej w praktyce klinicznej standardowej terapii przeciwgruźliczej. W zakresie profilu bezpieczeństwa stwierdzono, iż można przypuszczać, że profile bezpieczeństwa BED w skojarzeniu z terapią podstawową i standardowego sposobu leczenia gruźlicy wielolekoopornej są porównywalne (dodanie BED do schematu standardowego nie pogarsza bezpieczeństwa leczenia) [5].

Ponadto, zastosowanie u chorych BED wpływa korzystnie na poprawę jakości ich życia (na podstawie *Analizy ekonomicznej* chorzy zyskują 1,61 roku życia w pełnym zdrowiu).

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania technologii wnioskowanej, nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie nakłada na chorego dodatkowych wymogów związanych z rozpoczęciem leczenia.

Poniższa tabela (Tabela 12.) przedstawia ocenę aspektów społecznych i etycznych dotyczącej stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu.

Tabela 12.
Aspekty społeczne i etyczne

Warunek	Wartość
Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej;	Żadne
Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach;	Tak
Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna;	Duża korzyść dla wąskiej grupy chorych
Czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych;	Nie
Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia.	Tak/Nie*
Należy rozważyć czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne, w tym:	
wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej;	Nie
grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych;	Nie
powodować lub zmieniać stygmatyzację;	Nie
wywoływać lęk;	Nie
powodować dylematy moralne;	Nie
stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne.	Nie
Konieczne jest też przeanalizowanie, czy decyzja dotycząca rozważanej technologii:	
nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka.	Nie
Należy określić, czy stosowanie technologii nakłada szczególne wymogi, takie jak:	
konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania;	Nie
potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału	Nie

Warunek	Wartość
pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania.	

*chorzy mają dostęp do standardowej terapii przeciwgruźliczej, jednak jest ona najczęściej niewystarczająca

Źródło: opracowanie własne

6. Założenia i ograniczenia

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach odrębnej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.1. Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie Sirturo[®] (opakowanie 188 tabl.) w związku z tym, że będzie jedynym lekiem w nowej grupie limitowej. Podejście takie jest zgodne z zapisami *Ustawy o refundacji*.

Założono, że liczba populacji uwzględniona w niniejszej analizie reprezentuje chorych w wieku ponad 18 lat, zarówno chorych, u których potwierdzono posiewem plwociny MDR-TB po raz pierwszy jak i z nawrotem oraz gruźliczym zajęciem płuc.

W analizie założono, że koszty diagnostyki, monitorowania oraz podania leku oraz działań niepożądanych rozliczane są w ramach hospitalizacji.

W obliczeniach uwzględniono, długość hospitalizacji po uzyskaniu konwersji posiewu plwociny odpowiadającą długości fazy wyjąłwiającej w leczeniu MDR-TB równą 13 miesięcy zgodnie z *Szczeklik 2012* [15].

Koszty wyznaczono w oparciu wyniki dotyczące skuteczności i przeżycia chorych pochodzące z modelu zastosowanego w *Analizie ekonomicznej*. Wiąże się z tym niepewność wynikająca z parametrów przyjętych w *Analizie ekonomicznej* oraz danych od Zamawiającego. Parametry te jednak testowane były w ramach analizy wrażliwości. Należy przy tym zaznaczyć, że ze względu na ekstrapolację danych z badania C208 poza horyzont obserwacji, krzywe prawdopodobieństw wykorzystane w modelu mogą wygasać wolniej niż ma to miejsce w rzeczywistości, co skutkuje zawyżeniem kosztów w późniejszych latach leczenia. W niniejszej analizie uwzględniono jednakże wszystkie koszty wynikające z hospitalizacji chorych nowozdiagnozowanych w okresie od września 2015 do sierpnia 2017, tj. koszty pierwszego, drugiego oraz trzeciego roku leczenia, co jest spójne z podejściem zastosowanym w *Analizie ekonomicznej*.

Dodatkowo przyjęto, że przeciętny rok trwa dokładnie 364 dni (w analizie ekonomicznej uwzględniono bowiem 13 cykli 28 dniowych w roku w celu uproszczenia obliczeń w modelu [10]).

7. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszej pracy dążono do dokonania oceny wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu leku Sirturo[®] (bedakilina) do *Wykazu leków refundowanych*.

Prognozowana łączna liczba chorych w populacji docelowej wynosi w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [REDACTED] chorych rocznie w latach 2015-2015. Prognozowana łączna liczba chorych leczonych technologią wnioskowaną wynosi także [REDACTED] chorych rocznie w latach 2015-2015.

Realizacja scenariusza nowego w porównaniu do sytuacji obecnej spowoduje wzrost wydatków (wynikających z kosztów różniących leczenia, biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń) z perspektywy płatnika publicznego w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [REDACTED]

[REDACTED] w okresie styczeń-sierpień 2017.

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane z refundacją ceny leku Sirturo[®] w analizowanym wskazaniu wyniosą w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [REDACTED]

[REDACTED] w okresie styczeń-sierpień 2017.

Wzrost ten jest spowodowany kosztem terapii technologią wnioskowaną, która byłaby stosowana dodatkowo jako element skojarzonego schematu leczenia wielolekoopornej gruźlicy płuc u wszystkich chorych z MDR-TB w Polsce. Z uwagi na charakter niniejszej analizy rozpatrywano krótki horyzont czasowy i pierwszy etap leczenia chorych, dlatego też zaobserwować można wzrost kosztów w przypadku realizacji scenariusza nowego. Jednak na podstawie *Analizy ekonomicznej* wnioskowana technologia jest technologią dominującą, ponieważ stosowanie bedakiliny w horyzoncie *Analizy ekonomicznej* generuje oszczędności (oszczędności związane z hospitalizacją chorych). Podkreślić należy, że finansowanie bedakiliny przyczyni się do zwiększenia spektrum terapeutycznego w leczeniu wielolekoopornej gruźlicy płuc i tym samym umożliwi specjalistom w tej dziedzinie wybór

terapii najkorzystniejszej dla określonego chorego. Odpowiednio dobrana terapia do określonego stanu klinicznego chorego przyczyni się do zwiększenia skuteczności jej leczenia, a tym samym do poprawy sytuacji chorych, wzrostu ich jakości życia.

8. Załączniki

8.1. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* należy stwierdzić, że leku Sirturo® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych [23]. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

Objęcie refundacją bedakiliny może nastąpić tylko w drodze utworzenie nowej grupy limitowej, w której podstawę limitu będzie stanowił lek Sirturo®. Nie jest możliwe włączenie leku Sirturo® do jednej z już istniejących grup limitowych gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*.

8.2. Kryteria włączenia i wykluczenia chorych w projekcie programu lekowego, uwzględniającą technologię wnioskowaną

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego *Leczenia wielolekoopornej gruźlicy płuc z zastosowaniem bedakiliny*

Bedakilinę można stosować u dorosłych pacjentów, jako element odpowiedniego skojarzonego schematu leczenia wielolekoopornej gruźlicy płuc (MDR-TB), gdy nie można zastosować innego skutecznego leczenia z powodu oporności lub nietolerancji. Bedakilinę należy stosować w skojarzeniu, co najmniej z 3 produktami leczniczymi, na które wyizolowany od pacjenta patogen wykazał wrażliwość in vitro. Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania antybiotyków. Po zakończeniu leczenia bedakiliną należy kontynuować przyjmowanie pozostałych leków ze schematu. W razie braku wyników badań in vitro, można rozpocząć leczenie bedakiliną w skojarzeniu z co najmniej z 4 produktami leczniczymi, na które wyizolowany od pacjenta patogen będzie prawdopodobnie wrażliwy.

Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Bedakiliny nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lappa) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Zaleca się unikanie stosowania bedakiliny w okresie ciąży, chyba, że korzyści z leczenia przeważają nad ryzykiem.

Nie należy rozpoczynać leczenia bedakiliną u pacjentów z poniższymi stanami, chyba że korzyści ze stosowania bedakiliny przeważają nad ryzykiem:

- niewydolność serca;
- skorygowany odstęp QT wg metody Fridericia (QTcF) > 450 ms (potwierdzony w powtórnych EKG);
- wrodzone lub dziedziczne wydłużenie odstępu QT;
- niedoczynność tarczycy obecnie lub w wywiadzie;

- bradyarytmia obecnie lub w wywiadzie;
- częstoskurcze komorowe typu torsade de pointes w wywiadzie;
- jednoczesne stosowanie antybiotyków fluorochinolonowych, które wykazują tendencję do wydłużania odstępu QT (np. gatyfloksacyna, moksyflokscacyna i sparfloksacyna);
- hipokaliemia.

Dane kliniczne dotyczące stosowania bedakiliny u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) są ograniczone

Nie badano bedakiliny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i nie zaleca się jego stosowania w tej populacji.

Kryteria wyłączenia z programu lekowego Leczenia wielolekoopornej gruźlicy płuc z zastosowaniem bedakiliny

Leczenie bedakiliną należy przerwać, gdy u pacjenta wystąpi:

- istotna klinicznie arytmia komorowa;
- odstęp QTcF > 500 ms (potwierdzony w powtórny EKG)

W razie przekroczenia wartości AIAT lub AspAT o 5 razy powyżej górnej granicy normy należy zweryfikować schemat dawkowania oraz odstawić bedakilinę i (lub) każdy hepatotoksyczny produkt leczniczy ze schematu.

8.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 13.

Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	n/d
1.1.	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	TAK, rozdział 2.5.1.
1.2.	docelowej, wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 2.5.2.
1.3.	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	TAK, rozdział 2.5.3.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.4.	w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.5.4.
2.	Oszacowanie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.
2.1.	aktualnych	TAK, rozdział 2.8.1.
2.2.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje	TAK, rozdział 2.8.1.
3.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.
3.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.
4.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.
4.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii,	TAK, rozdział 2.8.
5.	Oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.
5.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.
6.	Minimalny i maksymalny wariant oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK, rozdział 2.8.
8.	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 2.7.
9.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 6.
9.1.	wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu	TAK, rozdział 8.1.
10.	Do analizy dołączono dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji oraz prognoz	TAK
11.	Oszacowań analizy oraz prognoz dokonano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet	TAK
12.	Oszacowań oraz prognoz w analizie dokonano w szczególności na podstawie rocznej liczebności populacji	TAK
12.1.	w analizie wpływu na budżet przedstawiono dodatkowy wariant, w którym oszacowania i prognozy uzyskano w oparciu o inne	n/d, obliczenia w analizie przeprowadzono na podstawie

■ [Redacted text block]

- [Redacted text block]
- [Redacted text block]
- [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

■ [Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted text block]
- [Redacted text block]

■ [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

		Obecne terapie	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

8.5. Parametry przyjęte z Analizy ekonomicznej

Tabela 14.
Oszacowania parametrów funkcji prawdopodobieństwa konwersji posiewu płwociny

Parametr	Wartość	Błąd Standardowy	Dolna granica CI ² 95%	Górna granica CI 95%	Statystyka Chi-kwadrat	P-value
Tygodnie 0-8 (odpowiadające cyklom 1 i 2)						
Stała (β)	4,9888	0,2055	4,5860	5,3915	589,53	<.0001
Odchylenie standardowe (σ)	0,7339	0,1126	0,5432	0,9914	n/d	n/d
Tygodnie 8-24 (odpowiadające cyklom od 3 do 6)						
Stała (β)	5,6801	0,3960	4,9040	6,4563	205,74	<.0001
Odchylenie standardowe (σ)	1,9038	0,2651	1,4491	2,5012	n/d	n/d
Tygodnie 24+ (odpowiadające cyklom od 7 do 260)						
Stała (β)	8,2779	1,0894	6,1427	10,4131	57,74	<.0001
Odchylenie standardowe (σ)	2,699	0,8216	1,4863	4,9013	n/d	n/d

Źródło: dane od Zamawiającego [4, 10]

Tabela 15.
Prawdopodobieństwo zgonu na cykl

Stan		Prawdopodobieństwo na cykl
BRAK KONWERSJI		1,30%
KONWERSJA		0,18%
KONIEC LECZENIA	Wiek 53-57	0,10%
	Wiek 58-62	0,14%
	Wiek 63-67	0,20%
	Wiek 68-72	0,27%

Źródło: opracowanie własne na podstawie Analizy ekonomicznej [10]

Opisy stanów i modelowania efektów zdrowotnych przedstawiono w Analizie ekonomicznej [10].

² ang. *confidence interval* – przedział ufności.

9. Spis tabel

Tabela 1. Oszacowanie populacji, w której technologia wnioskowana może być zastosowana	14
Tabela 2. Oszacowanie populacji docelowej na podstawie danych GUS, WHO	16
Tabela 3. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	18
Tabela 4. Ceny leków uwzględnionych w analizie (PLN)	19
Tabela 5. Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)	19
Tabela 6. Koszt hospitalizacji w analizowanym wskazaniu	20
Tabela 7. Całkowite oraz z podziałem na kategorie kosztowe roczne koszty różniące, z perspektywy płatnika publicznego	20
Tabela 8. Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet.....	21
Tabela 9. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego.....	24
Tabela 10. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych	26
Tabela 11. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego (mln PLN)	28
Tabela 12. Aspekty społeczne i etyczne	31
Tabela 13. Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	37
Tabela 14. Oszacowania parametrów funkcji prawdopodobieństwa konwersji posiewu plwociny	43
Tabela 15. Prawdopodobieństwo zgonu na cykl	43

10. Spis rysunków

Rysunek 1. Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet.....	13
Rysunek 2. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego (PLN)	25

14. Liu C., Li L., Chen Z. i in. *Characteristics and treatment outcomes of patients with MDR and XDR tuberculosis in a TB referral hospital in Beijing: a 13-year experience*, PLOS One 2011, 6(4), e19399
15. Niżankowska-Mogilnicka E., *Choroby układu oddechowego*, red. Gajewski P., *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*, Kraków 2012, pp. 707-717
16. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 roku, <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>
17. Plan finansowy NFZ na 2013 r. stanowiący załącznik do zarządzenia nr 64/2012/DEF Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 października 2012 r. w sprawie zmiany planu finansowego Narodowego Funduszu Zdrowia na 2013 rok
18. Plan finansowy NFZ na 2014 r. stanowiący załącznik do zarządzenia nr 46/2013/DEF Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2013 r. w sprawie zmiany planu finansowego Narodowego Funduszu Zdrowia na 2014 rok
19. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf
20. Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2013 rok
21. Tiemersma E., van der Werf M., Borgdorff M. i in., *Natural history of tuberculosis: duration and fatality of untreated pulmonary tuberculosis in HIV negative patients: a systematic review*, PLOS One 2011, 6(4), e17601
22. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. Nr. 210, poz. 2135, z poz. zm.)
23. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696, z poz. zm.)

-
24. WHO, *Tuberculosis country profiles, Poland profile* 2012, https://extranet.who.int/sree/Reports?op=Replet&name=%2FWHO_HQ_Reports%2FG2%2FPROD%2FEXT%2FTBCountryProfile&ISO2=PL&LAN=EN&outtype=html, (data dostępu: 19.05.2014 r.)
 25. *Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania, leczenia i zapobiegania gruźlicy u dorosłych i dzieci*, *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2013, 81 (4): 323-379
 26. Zarządzenie Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne, z późniejszymi zmianami
-