



Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu produktu Tixteller® (56 tabletek po 550 mg ryfaksyminy) stosowanego w celu zmniejszenia częstości nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej w ramach programu lekowego

ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA



Kraków, luty 2016

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

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

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU	4
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY	5
STRESZCZENIE	6
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	14
2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY	15
2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY	17
2.5. CHARAKTERYSTYKA I WIELKOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI	21
2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE	32
2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU	32
2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM	34
2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I PARAMETRY ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	35
3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	36
3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO	36
3.2. SCENARIUSZ NAJBARDZIEJ PRAWDOPODOBNY	37
3.3. SCENARIUSZ MINIMALNY	39
3.4. SCENARIUSZ MAKSYMALNY	41
3.5. SYMULACJA WPŁYWU PRZERYWANEGO PODAWANIA WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII NA WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	42
3.6. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	44
3.7. PODSUMOWANIE WYNIKÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	56
4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW	57
5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE	58
6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH	58
7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE	58
8. OGRANICZENIA I WALIDACJA ANALIZY	60
9. DYSKUSJA	61
10. WNIOSKI KOŃCOWE	62
11. OCENA ZAPOTRZEBOWANIA NA ANALIZĘ RACJONALIZACYJNĄ	63
12. PROGNOZA PRZEKROCZENIA BUDŻETU NA REFUNDACJĘ LEKÓW	64
13. BIBLIOGRAFIA	65
14. SPIS TABEL I WYKRESÓW	72

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ; Analiza wpływu na budżet
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
DDD	ang. <i>Defined Daily Dose</i> ; Zdefiniowana dzienna dawka
LCI	ang. <i>lower confidence interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
Płatnik publiczny	podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia)
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> porozumienie podziału ryzyka
UCI	ang. <i>upper confidence interval</i> ; Górna granica przedziału ufności

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

- I. Przeprowadzona analiza pozwoliła ocenić wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tixteller® (56 tabletek po 550 mg ryfaksyminy) w leczeniu podtrzymującym mającym na celu zmniejszenie częstości nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej. Oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców wpisania wnioskowanej technologii do nowej grupy limitowej Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, umożliwiając realizację programu lekowego „Leczenie przewlekłej encefalopatii wątrobowej”.

- II. Przeprowadzono wielokierunkową ocenę wielkości populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Tixteller®. Ustalono, że wielkość tej populacji wynosi: [REDACTED]

- III. Wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet świadczą, że uwzględnienie sugerowanego sposobu finansowania ocenianej technologii ze środków publicznych z wysokim prawdopodobieństwem będzie wiązać się z [REDACTED]

- IV. W ramach analizy wpływu na budżet ustalono, że wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na refundację leku Tixteller® wyniosą (w nawiasach podano wyniki scenariuszy skrajnych wielkości analizowanej populacji; wariant bez RSS): [REDACTED]

- V. Finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych wymagać będzie [REDACTED]

- [REDACTED]

- VII. Wykazano, że za finansowaniem ze środków publicznych produktu Tixteller® przemawiają aspekty zdrowotne (wzrost wielkości populacji docelowej wynikający z niższego ryzyka zgonu po zastosowaniu ryfaksyminy; niższa częstotliwość jawnych epizodów encefalopatii wątrobowej [w tym niższa częstotliwość epizodów wymagających hospitalizacji połączonej z skróceniem wymaganego czasu pobytu], poprawa jakości życia [42], [123]), aspekty etyczne oraz aspekty społeczne.

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Tixteller® (550 mg ryfaksyminy; 56 tabl.) w leczeniu podtrzymującym mającym na celu zmniejszenie częstości nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej.

Oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców wpisania wnioskowanej technologii do nowej grupy limitowej części B. Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych umożliwiając realizację proponowanego programu lekowego „Leczenie przewlekłej encefalopatii wątrobowej” [41].

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:

- analizowana populacja obejmuje dorosłych pacjentów z: marskością wątroby z niewydolnością (niewydolność wątroby wyrażona encefalopatią wątrobową w skali 1-2 wg klasyfikacji Conna); nawracającą encefalopatią wątrobową (u chorych z marskością wątroby zakwalifikowanych do przeszczepu wątroby); nawracającą encefalopatią wątrobową (u chorych z prawidłową funkcją mięszu wątroby, z zakrzepicą żyły wrotnej, z obecnością zespożeń wrotno-żylnych), po hospitalizacji z powodu encefalopatii wątrobowej, u których wykluczone zostały: czynne uzależnienie od alkoholu lub narkotyków, ciąża, niedrożność jelit (nawet częściowa) i ciężkie wrzodziejące uszkodzenia jelit, zgodnie z opisem proponowanego programu lekowego [41] **(P)**,
- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu Tixteller® (ryfaksymina, 56 tabletek po 550 mg) w dawce 1100 mg na dobę, w połączeniu ze standardową opieką pacjenta z analizowanej populacji w ramach długoterminowego leczenia podtrzymującego mającego na celu zmniejszenie częstości nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej wśród pacjentów z marskością wątroby, z udokumentowanym epizodem jawnej encefalopatii wątrobowej w wywiadzie [41] **(I)**,
- wnioskowaną technologię porównano z samą standardową opieką pacjenta z analizowanej populacji (bez dodatku ryfaksyminy) [41] **(C)**,
- w opracowaniu uwzględniono finansowe konsekwencje efektów klinicznych stosowania porównywanych interwencji w analizowanym wskazaniu, tj. na podstawie wyników modelu Markowa opisanego w [123] wygenerowano średnie roczne koszty opieki nad pacjentem z analizowanej populacji uwzględniające wszystkie efekty kliniczne zastosowania wnioskowanej technologii; nie dokonano oceny efektów klinicznych w ujęciu populacyjnym **(O)**,
- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: wielkości populacji pacjentów, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji (dane dotyczące 2015 roku) oraz prognozowanych wydatków na lata 2016 – 2018, 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) i świadczeniobiorców 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 ze środków publicznych i brak stosowania ocenianego produktu) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji realizacji proponowanego programu lekowego („nowy scenariusz”; por. rozdział 2.4.).

W opracowaniu uwzględniono sugerowaną przez Zamawiającego cenę zbytu netto produktu leczniczego Tixteller® wynoszącą

Rozważono finansowanie produktu leczniczego Tixteller® ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, części B. „Leki dostępne w ramach programu lekowego” przy uwzględnieniu nowej, osobnej grupy limitowej.

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (por. rozdział 2.5.1.). Przeprowadzono symulację wysokości nakładów finansowych z jednorocznego budżetu płatnika publicznego i portfeli świadczeniobiorców oraz ocenę konsekwencji finansowych dla kolejnych lat obserwacji w odniesieniu do porównywanych ze sobą możliwych scenariuszy („nowy scenariusz” vs „scenariusz istniejący”) w okresie od 1 stycznia 2016 roku do końca 2018 roku, przy założeniu stabilizacji ocenianego rynku już w 2016 roku (założenie konserwatywne maksymalizujące inkrementalne zmiany wydatków z budżetu NFZ).

Przeprowadzono wielokierunkową ocenę wielkości populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Tixteller®. Uwzględniono opublikowane informacje, wyniki modelu ekonomicznego opisanego w Analizie ekonomicznej [123] oraz wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 3 ekspertów klinicznych z Polski.

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

Na podstawie przeprowadzonej analizy ustalono, że wielkość docelowej populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Tixteller® wynosi:

Ustalono, że określone na podstawie wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych wielkości populacji pacjentów są zbliżone do wielkości populacji określonej z wykorzystaniem wskaźników epidemiologicznych.

Na podstawie modelu zakładającego geometryczny wzrost populacji ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii, w związku z niższym ryzykiem zgonu, spowoduje wzrost wielkości populacji docelowej

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu produktu Tixteller® (56 tabletek po 550 mg ryfaksyminy) stosowanego w celu zmniejszenia częstości nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej w ramach programu lekowego.



Ustalono, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii wielkość populacji pacjentów stosujących produkt Tixteller® w ramach proponowanego programu lekowego wyniesie (wartości [REDACTED])

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa [42].

Przy ocenie rocznych wydatków z budżetu płatnika publicznego, w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet wykorzystano model decyzyjny i jego dane wejściowe szczegółowo opisane na etapie Analizy ekonomicznej [123].

Mając na uwadze brak informacji na temat częstotliwości ponownego włączenia analizowanych pacjentów do programu po zakończeniu 6-miesięcznego cyklu terapii, w ramach analizy podstawowej uwzględniono ciągłe, nieprzerwane stosowanie ryfaksyminy, zgodnie z założeniami modelu Analizy ekonomicznej [123] (por. rozdziały: 2.1., 2.7. i 2.8.). W ramach dodatkowego wariantu oceniono zakres zmian wyników analizy wpływu na budżet przy ocenie prawdopodobieństwa ponownego włączenia danego pacjenta do programu z zakresu od 0% (tylko 6-miesięczny kurs terapii u każdego pacjenta) do 100% (ciągłe podawanie).

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

OGRANICZENIA

Ograniczeniem związanym z oceną wielkości populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i poczynione założenia w odniesieniu do ekstrapolacji wielkości analizowanej populacji pacjentów na horyzont analizy wpływu na budżet. Wykorzystano opublikowane informacje, a w przypadku ich braku – wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 3 ekspertów klinicznych z Polski.

Zastosowana metoda oceny wielkości populacji wiąże się z pewnymi ograniczeniami, które wdrożono ze względu na brak precyzyjnych danych dotyczących poszczególnych pacjentów leczonych w warunkach polskich.

Ze względu na ograniczenia dostępnych informacji, w ramach analizy przyjęto szereg konserwatywnych założeń maksymalizujących dodatkowe nakłady finansowe płatnika publicznego związane z realizacją proponowanego programu lekowego: uwzględniono ciągłe podawanie ryfaksyminy w programie lekowym, wykorzystano model geometrycznego wzrostu populacji w ramach oceny wpływu różnicy w ryzyku zgonu po zastosowaniu porównywanych interwencji na wielkość populacji docelowej, przy parametryzacji geometrycznego modelu wzrostu populacji wykorzystano wyniki dotyczące pierwszego roku stosowania porównywanych interwencji (maksymalny wzrost wielkości populacji), poza wpływem różnicy w przeżyciu pomiędzy porównywanymi interwencjami odrębnie uwzględniono wpływ tej różnicy na średnie roczne koszty (możliwe zdublowanie wpływu różnic w ryzyku zgonu na wyniki analizy wpływu na budżet).

WYNIKI I WNIOSKI

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania produktu leczniczego Tixteller® ze środków publicznych [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wykazano, że za finansowaniem ze środków publicznych produktu Tixteller® przemawiają aspekty zdrowotne (wzrost wielkości populacji docelowej wynikający z niższego ryzyka zgonu po zastosowaniu ryfaksyminy; niższa częstotliwość jawnych epizodów encefalopatii wątrobowej, poprawa jakości życia [42], [123]), aspekty etyczne oraz aspekty społeczne.

1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Tixteller® (550 mg ryfaksyminy; 56 tabl.) w leczeniu podtrzymującym mającym na celu zmniejszenie częstości nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej.

Oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców wpisania wnioskowanej technologii do nowej grupy limitowej części B. Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych umożliwiając realizację proponowanego programu lekowego „Leczenie przewlekłej encefalopatii wątrobowej” [41].

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

Przeprowadzona analiza pozwoli ocenić wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tixteller® stosowanego w celu zmniejszenia częstości nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej wśród pacjentów hospitalizowanych z powodu jawnej encefalopatii wątrobowej.

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:

- analizowana populacja obejmuje dorosłych pacjentów z: marskością wątroby z niewydolnością (niewydolność wątroby wyrażona encefalopatią wątrobową w skali 1-2 wg klasyfikacji Conna); nawracającą encefalopatią wątrobową (u chorych z marskością wątroby zakwalifikowanych do przeszczepu wątroby); nawracającą encefalopatią wątrobową (u chorych z prawidłową funkcją mięszu wątroby, z zakrzepicą żyły wrotnej, z obecnością zespoleń wrotno-żylnych), po hospitalizacji z powodu encefalopatii wątrobowej, u których wykluczone zostały: czynne uzależnienie od alkoholu lub narkotyków, ciąża, niedrożność jelit (nawet częściowa) i ciężkie wrzodziejące uszkodzenia jelit, zgodnie z opisem proponowanego programu lekowego [41] (P),
- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu Tixteller® (ryfaksymina, 56 tabletek po 550 mg) w dawce 1 100 mg na dobę, w połączeniu ze standardową opieką pacjenta z analizowanej populacji w ramach długoterminowego leczenia podtrzymującego mającego na celu zmniejszenie

- częstości nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej wśród pacjentów z marskością wątroby, z udokumentowanym epizodem jawnej encefalopatii wątrobowej w wywiadzie [41] **(I)**,
- wnioskowaną technologię porównano z samą standardową opieką pacjenta z analizowanej populacji (bez dodatku ryfaksyminy) [41] **(C)**,
 - w opracowaniu uwzględniono finansowe konsekwencje efektów klinicznych stosowania porównywanych interwencji w analizowanym wskazaniu, tj. na podstawie wyników modelu Markowa opisanego w [123] wygenerowano średnie roczne koszty opieki nad pacjentem z analizowanej populacji uwzględniające wszystkie efekty kliniczne zastosowania wnioskowanej technologii; nie dokonano oceny efektów klinicznych w ujęciu populacyjnym **(O)**,
 - wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: wielkości populacji pacjentów, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji (dane dotyczące 2015 roku) oraz prognozowanych wydatków na lata 2016 – 2018, 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) i świadczeniobiorców 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 ze środków publicznych i brak stosowania ocenianego produktu) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji realizacji proponowanego programu lekowego („nowy scenariusz”; por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy scenariusze oceny zakresu wpływu finansowania ocenianego produktu na budżet płatnika publicznego i wielkość populacji docelowej: scenariusz najbardziej prawdopodobny, scenariusz minimalny i scenariusz maksymalny.

Przy ocenie skrajnych scenariuszy uwzględniono zakres niepewności parametrów wpływających na wielkość populacji docelowej zarówno w ramach scenariusza istniejącego, jak i scenariusza nowego.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa [42].

Przy ocenie rocznych wydatków z budżetu płatnika publicznego, w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet wykorzystano model decyzyjny i jego dane wejściowe szczegółowo opisane na etapie Analizy ekonomicznej [123].

Mając na uwadze brak informacji na temat częstotliwości ponownego włączenia analizowanych pacjentów do programu po zakończeniu 6-miesięcznego cyklu terapii, w ramach analizy podstawowej

uwzględniono ciągłe, nieprzerwane stosowanie ryfaksyminy, zgodnie z założeniami modelu Analizy ekonomicznej [123] (por. rozdziały: 2.1., 2.7. i 2.8.). W ramach dodatkowego wariantu oceniono zakres zmian wyników analizy wpływu na budżet przy ocenie prawdopodobieństwa ponownego włączenia danego pacjenta do programu z zakresu od 0% (tylko 6-miesięczny kurs terapii u każdego pacjenta) do 100% (ciągłe podawanie).

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 Wytocznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA

Firma Alfa Wassermann Polska Sp. z o.o. wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Tixteller® w leczeniu podtrzymującym pacjentów z analizowanej populacji mającym na celu zmniejszenie częstości wystąpienia jawnych epizodów encefalopatii wątrobowej.

Proponowany sposób refundacji obejmuje finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, części B. „Leki dostępne w ramach programu lekowego” [41].

Wniosek dotyczy inicjalizacji i realizacji proponowanego programu lekowego „Leczenie przewlekłej encefalopatii wątrobowej” [41].

Założono, że produkt leczniczy Tixteller® będzie finansowany ze środków publicznych w ramach nowej, osobnej grupy limitowej, zgodnie z aktualną praktyką finansowania substancji czynnych w programach lekowych [37], [41].

Analiza aspektów ustawy o refundacji leków [30] dotycząca kwalifikacji do osobnej lub istniejącej grupy limitowej została zestawiona w tabeli poniżej.

Tabela 1. Ocena zasadności kwalifikacji Tixteller® do nowej, osobnej grupy limitowej.

Ustawowe kryteria kwalifikacji - art. 15 ust. 2 i 3 [30]	Aspekty związane z refundacją Tixteller®
Ta sama nazwa międzynarodowa lub inna nazwa międzynarodowa, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania leków we wspólnej grupie	Kryterium niespełnione: żaden lek stosowany w analizowanym wskazaniu (doustne preparaty laktulozy, Hepa-Merz®) [37], [55] nie jest refundowany; tylko w części A1 Wykazu [37] refundowane są antybiotyki z innych grup (brak rifamycyn), ale w odrębnych wskazaniach niż wnioskowane
Taki sam zakres wskazań objętych refundacją leków we wspólnej grupie	Kryterium niespełnione: żaden lek stosowany w analizowanym wskazaniu (doustne preparaty laktulozy, Hepa-Merz®) [37], [55] nie jest refundowany; tylko w części A1 Wykazu [37] refundowane są antybiotyki z innych grup (brak rifamycyn), ale w odrębnych wskazaniach niż wnioskowane
Podobna skuteczność leków we wspólnej grupie	Kryterium niespełnione: żaden lek stosowany w analizowanym wskazaniu (doustne preparaty laktulozy, Hepa-Merz®) [37], [55] nie jest refundowany; zgodnie z wynikami Analiz klinicznej [42] oczekiwana jest wyższa skuteczność wnioskowanej technologii nad opcjonalnymi, nierefundowanymi
Droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny – oddzielna grupa	Kryterium niespełnione – brak możliwości oceny ponieważ żaden lek stosowany w analizowanym wskazaniu (doustne preparaty laktulozy, Hepa-Merz®) [37], [55] nie jest refundowany
Podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny pomimo odmiennych mechanizmów działania leków we wspólnej grupie	Kryterium niespełnione – brak możliwości oceny ponieważ żaden lek stosowany w analizowanym wskazaniu (doustne preparaty laktulozy, Hepa-Merz®) [37], [55] nie jest refundowany

O zasadności kwalifikacji ocenianego produktu do osobnej grupy limitowej świadczy przede wszystkim brak odpowiedników/zamienników w Wykazie dla wnioskowanej technologii zgodnie z art. 15 ust. 2 pkt. 2 oraz ust. 3 pkt. 1 ustawy o refundacji [30].

Zgodnie z art. 6 ust. 8 ustawy o refundacji [30] założono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie.

Uwzględniono jedną prezentację produktu leczniczego Tixteller® zawierającą 56 tabletek po 550 mg ryfaksyminy. Uwzględniono dobową dawkę leku na poziomie 2 tabletek (1100 mg), zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego [74] oraz warunkami badań klinicznych dostarczających informacji na temat efektywności wnioskowanej technologii [76]-[80].

Średnie zużycie wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu (po uwzględnieniu śmiertelności pacjentów i okresu hospitalizacji w wyniku wystąpienia jawnego epizodu encefalopatii wątrobowej) określono na podstawie wyników modelu Markowa opisanego szczegółowo w raporcie z Analizy ekonomicznej [123] – szczegóły w rozdziałach 2.7. i 2.8. niniejszego opracowania.

Proponowany program lekowy zakłada podawanie wnioskowanej technologii w cyklach 6-miesięcznych, z możliwością ponownego włączenia pacjenta w przypadku hospitalizacji z powodu jawnego epizodu encefalopatii wątrobowej. Mając na uwadze brak wiarygodnych informacji w zakresie prawdopodobieństwa ponownego włączenia pacjenta do programu, w ramach analizy podstawowej

uwzględniono ciągłe, nieograniczone czasowo stosowanie wnioskowanej technologii. W ramach analizy wrażliwości (scenariusz AW4) uwzględniono stosowanie wnioskowanej technologii przez 6 miesięcy w roku u każdego pacjenta spełniającego kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

W ramach dodatkowego wariantu oceniono zakres zmian wyników analizy wpływu na budżet przy ocenie prawdopodobieństwa ponownego włączenia danego pacjenta do programu z zakresu od 0% (tylko 6-miesięczny kurs terapii u każdego pacjenta) do 100% (ciągłe podawanie). Wyniki tych symulacji zaprezentowano w rozdziale 3.5. niniejszego opracowania.

Mając na uwadze wyniki w/w symulacji w ramach analizy podstawowej przyjęto założenie konserwatywne – maksymalizujące wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego wynikający z realizacji proponowanego programu lekowego.

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [41].

2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY

Analizowany problem decyzyjny dotyczy objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny dla produktu leczniczego Tixteller® w ramach nowej grupy limitowej części B. „Leki dostępne w ramach programu lekowego” Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [41] (por. rozdział 2.1.).

Proponowany sposób refundacji nie uwzględnia współpłacenia świadczeniobiorcy za lek, niemniej jednak wnioskowana technologia przejmie lub zmodyfikuje dawkowanie także części rynku sprzedaży nierefundowanych preparatów laktulozy, co będzie związane ze zmianą wydatków świadczeniobiorców.

Mając powyższe na uwadze, zgodnie z Wytocznymi dla przeprowadzania ocen technologii medycznych opublikowanymi przez AOTMiT [1], niniejsza analiza wpływu na budżet została przeprowadzona osobno z perspektywy:

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych – Narodowy Fundusz Zdrowia oraz Minister Zdrowia w przypadku importu docelowego),
- świadczeniobiorców.

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 produktu leczniczego Tixteller® w ramach scenariusza nowego (przy założeniu pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia dotyczącej refundacji i ustalenia urzędowej ceny dla produktu Tixteller® stosowanego w analizowanym wskazaniu). Założono objęcie refundacją wnioskowanej technologii w 2016 roku (wejście w życie Obwieszczenia Ministra Zdrowia umieszczającego wnioskowaną technologię w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz modyfikacja odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ wprowadzająca proponowany program lekowy).

Mając na uwadze długość okresu oceny wniosku refundacyjnego przez AOTMiT [4] oraz niepewną długość okresu pomiędzy zakończeniem oceny wniosku przez AOTMiT i podjęciem negocjacji cenowych przez Ministerstwo Zdrowia i wnioskodawcę, przyjęte co najmniej kilkumiesięczne przesunięcie momentu finansowania wnioskowanej technologii lekowej ze środków publicznych wydaje się uzasadnione.

Wybór innego punktu początkowego analizy nie wpłynie na wyniki ponieważ nie odnaleziono dowodów potwierdzających wzrost rozpowszechnienia stanu klinicznego uwzględnionego we wniosku w kolejnych latach.

Przeprowadzono analizę wpływu na budżet w horyzoncie obejmującym moment wystąpienia prawdopodobnej stabilizacji ocenianego rynku w warunkach polskich, niemniej jednak uwagę zwraca brak szczegółowych informacji na temat struktury analizowanej populacji i wynikający z tego aspektu brak możliwości dokładnego określenia dynamiki zmian wielkości populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (por. rozdział 2.5.).

Przy określeniu momentu stabilizacji rynku w przypadku stosowania wnioskowanej technologii uwzględniono następujące aspekty:

- pierwszy dotyczy skłonności lekarzy prowadzących terapię do zastosowania wnioskowanej technologii (aspekt wpływa na wielkość populacji docelowej rozpoczynającej stosowanie wnioskowanej technologii w danym roku);

- drugi dotyczy długości trwania terapii wśród pacjentów z analizowanej populacji (aspekt wpływa na wielkość populacji docelowej w danym momencie roku – rozpowszechnienie stanu klinicznego wskazanego we wniosku w kolejnych latach obowiązywania pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia dotyczącej refundacji wnioskowanej technologii).

Opisane w rozdziale 2.5. informacje świadczą, że w Polsce wielkość analizowanej populacji można oszacować na około [REDAKTOWANE] ustalono także, że w chwili obecnej ryfaksymina nie jest stosowana wśród pacjentów z analizowanej populacji i z wysokim prawdopodobieństwem nie będzie powszechnie stosowana w przypadku braku refundacji.

Zgodnie z założeniami programu lekowego wnioskowana technologia będzie stosowana w cyklach 6-miesięcznych, z odstępami wyznaczanymi przez zakończenie cyklu terapii i ponowną hospitalizacją wynikającą z jawnego epizodu encefalopatii wątrobowej, być może do końca życia pacjenta, braku spełniania kryterium włączenia do programu z innych przyczyn (np. decyzja lekarza uwarunkowana brakiem tolerancji lub skuteczności terapii) lub przeszczepu wątroby.

Mając na uwadze charakter populacji wymagający wystąpienia epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej wymagającej hospitalizacji, po zakończeniu którego lekarz może poinformować pacjenta lub jego opiekuna o możliwości włączenia do proponowanego programu lekowego, wydaje się, że w przypadku refundacji wnioskowanej technologii lekowej będzie ona szeroko wykorzystywana, jeżeli stosowanie wnioskowanej technologii będzie zaproponowane przez lekarza prowadzącego terapię.

Z drugiej strony informacje na temat objęcia refundacją wnioskowanej technologii nie muszą być dostępne dla wszystkich lekarzy prowadzących terapię od momentu wpisania wnioskowanej technologii do Wykazu i wejścia w życie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ. Co więcej, lekarz prowadzący terapię pacjentów z analizowanej populacji może stopniowo przekonywać się do wnioskowanej technologii lekowej, proponować ją na początku tylko wybranym świadczeniobiorcom. W takiej sytuacji moment stabilizacji analizowanego rynku może się przesunąć.

Eksperti kliniczni wskazują na potrzebę wprowadzenia wnioskowanej technologii do praktyki klinicznej. Na tej podstawie należy sądzić, iż stabilizacja ocenianego rynku sprzedaży (osiągnięcie docelowego udziału wnioskowanej technologii wśród schematów terapeutycznych stosowanych u pacjentów z analizowanej populacji) może nastąpić bardzo szybko, już w pierwszym pełnym roku obowiązywania pozytywnej decyzji refundacyjnej Ministra Zdrowia, czyli już w 2016 roku.

Na podstawie przedstawionych powyżej informacji horyzont czasowy niniejszej analizy wpływu na budżet został określony na poziomie 3 lat. Zasadność przyjęcia okresu nie krótszego niż dwuletni

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 Tixteller® stosowanego w analizowanym wskazaniu będzie obowiązywać przez 2 lata od decyzji Ministra Zdrowia.

W ramach analizy wpływu na budżet dotyczącej stosowania produktu leczniczego Tixteller® w analizowanym wskazaniu przeprowadzono symulację wysokości nakładów finansowych z jednorocznego budżetu płatnika publicznego i portfeli świadczeniobiorców oraz ocenę konsekwencji finansowych dla kolejnych lat obserwacji w odniesieniu do porównywanych ze sobą możliwych scenariuszy („nowy scenariusz” vs „scenariusz istniejący”) w okresie od 1 stycznia 2016 roku do końca 2018 roku, przy założeniu stabilizacji ocenianego rynku już w 2016 roku (założenie konserwatywne maksymalizujące inkrementalne zmiany wydatków z budżetu NFZ).

2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy świadczeniobiorców 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”) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji wpisania wnioskowanej technologii do Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, części B. „Leki dostępne w ramach programu lekowego”, umożliwiającego stosowanie ocenianego produktu w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie przewlekłej encefalopatii wątrobowej” [41] („nowy scenariusz”).

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (por. rozdział 2.5.1.).

W opracowaniu uwzględniono opcjonalne technologie możliwe do stosowania wśród pacjentów z analizowanej populacji i powszechnie wykorzystywane w analizowanym wskazaniu w Polsce.

Charakter i udział schematów aktualnie stosowanych w analizowanym wskazaniu w Polsce określono na podstawie wyników 1. części badania kwestionariuszowego, w którym uczestniczyło 3 ekspertów klinicznych z Polski [55].

Ekspertcy wskazali stosowanie w analizowanym wskazaniu:

■ [REDACTED]
[REDACTED]

- [REDACTED]

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono dodanie ryfaksyminy do standardowej opieki uwzględniającej stosowanie laktulozy u [REDACTED] i brak interwencji u pozostałych, co odzwierciedla warunki badania klinicznego, którego wyniki posłużyły do parametryzacji modelu ekonomicznego, zgodnie z założeniami Analizy ekonomicznej [123].

Porównanie zakresu wykorzystania schematów stosowanych w analizowanym wskazaniu przedstawiono poniżej.

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

Ponieważ w niniejszym opracowaniu uwzględniono bezpośrednie wyniki modelu Markowa, uwzględniono również średnie dzienne zużycie laktulozy na takim samym poziomie jak w badaniu 3001 [81]-[84], tj. 47,10 ml/d w grupie pacjentów stosujących ryfaksyminę oraz 52,65 ml/d w grupie pacjentów nie stosujących wnioskowanej technologii [123].

Mając na uwadze, że w ramach analizy podstawowej wykorzystano charakterystykę poszczególnych schematów leczenia zgodną z wynikami badania klinicznego 3001, w ramach analizy wrażliwości uwzględniono:

- [REDACTED]

- koszt opcjonalnej technologii na poziomie kosztu laktulozy i Hepa-Merz®, zgodnie z wynikami badania kwestionariuszowego – scenariusz AW2.

W ramach obydwu w/w scenariuszy analizy wrażliwości założono brak poczynionych zmian na wypadkową efektywność porównywanych schematów. Tym samym założono, że stosowanie Hepa-

Merz® zamiast laktulozy oraz stosowanie laktulozy w dawce o 14-20 ml/d niższej nie zmienia efektów w odniesieniu do wyników badania klinicznego 3001, tj. nie wiąże się ze zmianą ryzyka wystąpienia jawnych epizodów encefalopatii wątrobowej.

Przedstawione ograniczenie, wprowadzone ze względu na brak odpowiednich danych klinicznych, nie ma istotnego wpływu na wyniki analizy wpływu na budżet ze względu na następujące fakty:

- preparaty laktulozy i Hepa-Merz® generują koszt wyłącznie dla świadczeniobiorcy;
- udział różnicy w kosztach dodatkowej opieki nad pacjentem z analizowanej populacji uwzględniający konsekwencje finansowe różnych efektów klinicznych stosowania porównywanych interwencji ma znikomy udział nieprzekraczający [redacted] całkowitej inkrementalnej zmiany netto rocznych wydatków z budżetu płatnika publicznego (por. rozdział 3.2.).

W opracowaniu uwzględniono wpływ zmiany statusu refundacyjnego produktu leczniczego Tixteller® na wielkość populacji pacjentów stosujących opcjonalne technologie lekowe. Uwzględniono wzrost liczby pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we Wniosku wynikający z niższego ryzyka zgonu po zastosowaniu wnioskowanej technologii (tj. niższego ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z podwyższonym ryzykiem zgonu, co przekłada się na niższe ryzyko zgonu [123]).

Odsetek pacjentów, u których zastosowana zostanie wnioskowana technologia został określony na podstawie wyników 1. części badania kwestionariuszowego [55]. Uzyskane informacje zostały przedstawione w tabeli poniżej.

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Iloraz średnich wartości z tabeli powyżej oraz tabeli przedstawiającej wykorzystanie poszczególnych schematów (Tabela 2.) pozwolił określić docelowe wykorzystanie wnioskowanej technologii – określono, że [redacted] analizowanej populacji będzie stosować wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji. Przedstawioną wartość uwzględniono w ramach scenariusza najbardziej prawdopodobnego wielkości analizowanej populacji.

W ramach scenariusza minimalnego uwzględniono wartość obliczoną analogicznie, ale nieuwzględniającą przejęcia rynku sprzedaży preparatów Hepa-Merz®, co gwarantuje brak uwzględnienia tych pacjentów w inkrementalnych wydatkach oszacowanych w analizie wpływu na budżet) – wypadkowe przejęcie rynku oszacowano na [REDACTED]

W ramach scenariusza maksymalnego uwzględniono wykorzystanie wnioskowanej technologii u wszystkich pacjentów (100%).

Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy.

	Scenariusz istniejący (<i>status quo</i>)	Nowy scenariusz
Stosowanie wnioskowanej technologii	Nie uwzględniono	Uwzględniono
Sposób finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych	Nie dotyczy	Program lekowy Nowa, osobna grupa limitowa
Wzrost wykorzystania wnioskowanej technologii lekowej wynikający z refundacji	Nie dotyczy	Uwzględniono dodanie ryfaksyminy do istniejącej praktyki klinicznej
Wielkość populacji uwzględnionej przy estymacji wyników BIA	Stan kliniczny wskazany we wniosku	Stan kliniczny wskazany we wniosku powiększony o pacjentów z dłuższym życiem po zastosowaniu wnioskowanej technologii
Inne różnice pomiędzy scenariuszami	Brak	Brak

W ramach niniejszej analizy wpływu na system ochrony zdrowia przedstawiono:

- wielkość populacji, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 rozporządzenia [3] (por. rozdział 2.5.),
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust. 4 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „scenariusz istniejący”),
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust. 5 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „nowy scenariusz”),
- oszacowanie różnicy w w/w prognozach, zgodnie z §6 ust. 6 rozporządzenia [3],

- zgodnie z §6 ust. 7 rozporządzenia [3] przedstawiono również prognozy i różnice w ich wartościach dla dwóch skrajnych scenariuszy wielkości populacji docelowej (scenariusze opisane jako minimalny i maksymalny).

W ramach niniejszej analizy przedstawiono również 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], ale z ograniczeniami. Z uwagi na brak jakichkolwiek informacji na temat wydatków płatnika publicznego na leczenie pacjentów z analizowanej populacji, przy ocenie całkowitych wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na finansowanie opieki pacjentów z analizowanej populacji uwzględniono metody analogiczne jak w przypadku w/w prognoz (dane dotyczące 2015 roku).

2.5. CHARAKTERYSTYKA I WIELKOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI

2.5.1. CHARAKTERYSTYKA ANALIZOWANEJ POPULACJI

Charakter analizowanej populacji został określony w oparciu o zakres wnioskowanego wskazania, który zawiera się w zarejestrowanym wskazaniu do stosowania produktu leczniczego Tixteller® (szczegóły w [41]).

Zarejestrowane wskazanie do stosowania wnioskowanej technologii obejmuje stosowanie ryfaksyminy w celu zmniejszenia częstości nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej u pacjentów w wieku ≥ 18 lat [74]. Zarejestrowane wskazanie obejmuje więc pacjentów z encefalopatią wątrobową z epizodem jawnej encefalopatii wątrobowej w wywiadzie o czym świadczy stwierdzenie dotyczące „zmniejszenia nawrotów”.

Proponowany program lekowy uwzględnia również pacjentów z encefalopatią wątrobową z epizodem jawnej encefalopatii wątrobowej w wywiadzie, niemniej jednak kryterium włączenia do programu obejmuje również hospitalizację z powodu wystąpienia jawnego epizodu encefalopatii wątrobowej.

W opracowaniu uwzględniono populację otwartą pacjentów – obserwacji poddawano zagregowaną grupę pacjentów leczonych z wykorzystaniem porównywanych interwencji w kolejnych latach horyzontu czasowego. Pominięto tym samym koszty wśród pacjentów kończących leczenie z

wykorzystaniem porównywanych technologii oraz wśród pacjentów niespełniających kryteriów ich stosowania.

Nie poddawano obserwacji każdego pacjenta osobno, gdyż brakuje wiarygodnych informacji umożliwiających przeprowadzenie tego typu analizy. W pierwszej kolejności oceniono rozpowszechnienie stanu klinicznego wskazanego we Wniosku i następnie na podstawie sumarycznej średniej w roku liczby pacjentów kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego określono wydatki z budżetu płatnika publicznego przy uwzględnieniu wyników modelu Markowa opisanego na etapie Analizy ekonomicznej [123].

2.5.2. WIELKOŚĆ POPULACJI

Przeprowadzono wielokierunkową ocenę wielkości populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

Uwzględniono opublikowane informacje oraz wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 3 ekspertów klinicznych z Polski (szczegóły w rozdziale 12.1. Analizy ekonomicznej [123] oraz arkuszach „Experts survey 1” i „Experts survey 2” modelu dołączonego do niniejszego opracowania).

2.5.2.1. WIELKOŚĆ POPULACJI, O KTÓREJ MOWA W § 6 UST. 1 PKT. 1 I 2 ROZPORZĄDZENIA [3]

Nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku w Polsce.

Liczba dorosłych osób żyjących w Polsce z marskością wątroby lub innym zaburzeniem czynności wątroby jest szacowana na około 571,1 tys. (580,5 tys. wszystkich pacjentów – 9,4 tys. pacjentów w wieku poniżej 19 roku życia; dane dotyczące łącznie wszystkich zaburzeń czynności wątroby w 2009 roku) [65].

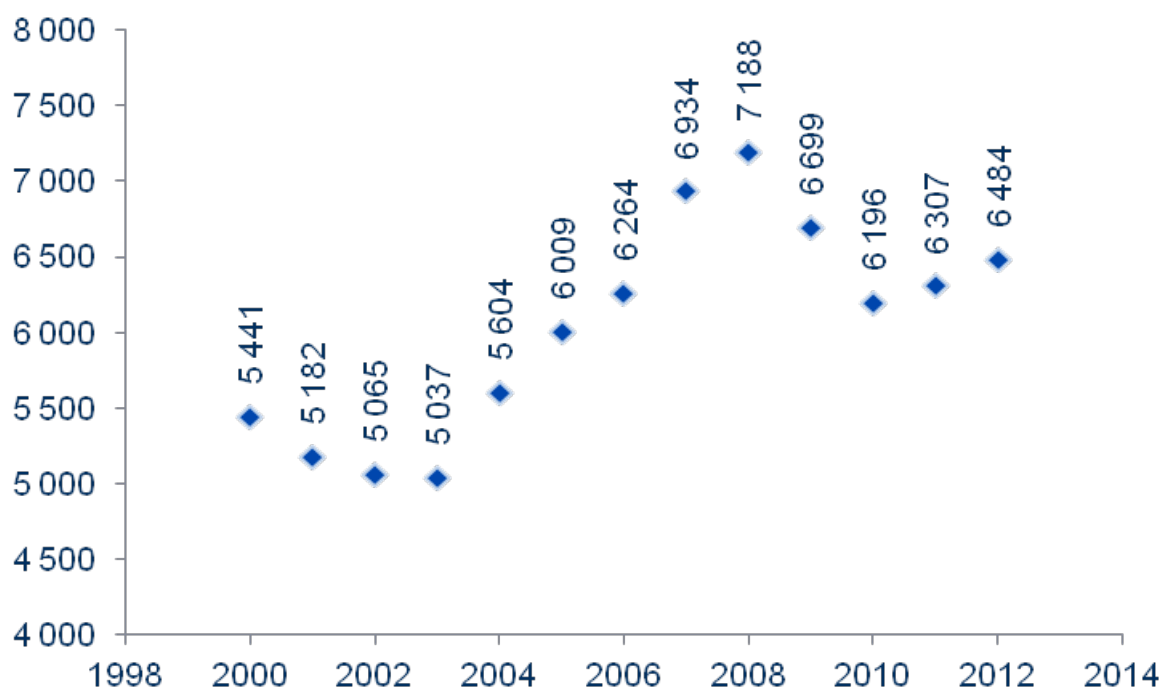
Łączna liczba pacjentów z długookresowym inwalidztwem spowodowanym chorobą żołądka, wątroby lub nerek jest szacowana na około 416 247 osób w Polsce (dane z 2011 roku) [66].

Wystąpienie jawnego epizodu encefalopatii wątrobowej wiąże się z niekorzystnym rokowaniem (por. szczegóły w Analizie problemu decyzyjnego [41]). Od wystąpienia jawnego epizodu encefalopatii wątrobowej przeżycie pacjenta ulega znacznemu skróceniu [71]-[73]. Uznając, że stan kliniczny wskazany we Wniosku o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej produktu Tixteller® dotyczy

końca życia pacjentów, wielkość populacji docelowej można oszacować na podstawie liczby zgonów w Polsce z powodu przewlekłych chorób wątroby.

Określona na podstawie danych EUROSTAT roczna liczba zgonów z powodu przewlekłych chorób wątroby została przedstawiona na wykresie poniżej. Prezentowane informacje dotyczą zgonów zakwalifikowanych do następujących jednostek ICD-10: K70 alkoholowa choroba wątroby, K73 przewlekłe zapalenie wątroby niesklasyfikowane gdzie indziej, K74 zwłóknienie i marskość wątroby [67], [68].

Ze względu na brak innych danych w ramach opracowania uwzględniono szerszą definicję niż wynika z projektu programu lekowego.



Wykres 1. Roczna liczba zgonów z powodu przewlekłych chorób wątroby [67], [68].

Na podstawie prezentowanych danych ustalono, że średnia liczba zgonów z analizowanych powodów w latach 2000 - 2012 wyniosła 6 032 (zakres: od 5 037 do 7 188). Średnia w trakcie ostatnich 5 i 3 lat wyniosła odpowiednio 6 575 i 6 329.

Analiza szeregu czasowego nie wykazała istotnej asocjacji roku i rocznej liczby zgonów: dla okresu uwzględniającego lata 2000 – 2012 ($p=0,1594$), dla lat 2008 – 2012 ($p=0,3187$) oraz dla lat 2010 – 2012 ($p=0,0837$).

Na tej podstawie wahania rocznej liczby zgonów z analizowanych powodów uznano za przypadkowe.

Dostępne informacje świadczą, że jawne epizody encefalopatii wątrobowej dotyczą od 30% do 45% wszystkich pacjentów z marskością wątroby (średnia ze wskazanego zakresu wynosi 37,5%) [69], [70].

Ekstrapolując w/w wartość na wszystkich pacjentów można określić, że co roku umiera 2 262 pacjentów z jawnymi epizodami encefalopatii wątrobowej (zakres: 1 511 – 3 235; określono jako iloczyn rocznej liczby zgonów i odsetka występowania jawnej encefalopatii wątrobowej).

Mając na uwadze fakt, iż encefalopatia wątrobowa nie występuje wyłącznie w ostatnim roku życia pacjenta z przewlekłymi chorobami wątroby, określono średni okres przeżycia pacjenta od momentu wystąpienia pierwszego jawnego epizodu encefalopatii wątrobowej.

Uwzględniono wyniki dwóch opublikowanych badań: Bustamante i wsp. [72] oraz Huang i wsp. [71]. Zidentyfikowane informacje przedstawiono w tabeli poniżej (wykorzystano estymatory przeżycia w najdłuższym okresie z raportowanych w badaniu).

Tabela 5. Ocena długości przeżycia pacjenta od wystąpienia pierwszego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej.

Badanie	Lata	Liczba pacjentów	Estymator przeżycia	Populacja badania	Średnia długość życia*
[72]	3	111	23,0%	Cała	■
[71]	3	411	11,0%	Z zaburzeniami czynności nerek	■
	3	4 521	29,9%	Bez zaburzeń czynności nerek	■
	3	4 932	28,3%**	Cała	■

Na podstawie zaprezentowanych danych ustalono, że pacjent od wystąpienia pierwszego jawnego epizodu encefalopatii wątrobowej żyje średnio [redacted]

Przedstawione dane świadczą, że w 2015 roku żyją pacjenci z jawnym epizodem encefalopatii wątrobowej w wywiadzie, którzy umrą w [redacted]

Uwzględniając przedstawione informacje można oszacować, że liczba żyjących w Polsce chorych, u których występują jawne epizody encefalopatii wątrobowej wynosi [redacted] określono jako iloczyn średniej długości życia, odsetka manifestacji jawnych epizodów encefalopatii wątrobowej oraz rocznej liczby zgonów z powodu przewlekłych chorób wątroby).

Przedstawiona wielkość określa w przybliżeniu populację, o której mowa w § 6 ust. 1 pkt. 1 lit. a rozporządzenia [3], tj. wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (w danym roku lub w kolejnych latach).

Nie są dostępne dokładne informacje na temat rocznego ryzyka wystąpienia jawnych epizodów encefalopatii wątrobowej w przekrojowej grupie pacjentów. Autorzy przeglądu [69] sugerują, że roczne ryzyko wystąpienia jawnego epizodu encefalopatii wątrobowej u pacjenta z marskością wątroby wynosi 20%.

Przyjmując w/w wartość można oszacować, że co roku liczba pacjentów, u których występuje co najmniej jeden jawny epizod encefalopatii wątrobowej wynosi około [redacted]

Parametry wykorzystane do obliczenia w/w populacji zostały przedstawione w tabeli poniżej.

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Na podstawie zaprezentowanych informacji epidemiologicznych ustalono, że co roku do leczenia ryfaksyminą kwalifikować się może około [redacted] przy pominięciu wymogu hospitalizacji pacjenta z jawnym epizodem encefalopatii wątrobowej.

Zgodnie z wynikami badania klinicznego 3001 tylko 52,9% pacjentów z jawnym epizodem encefalopatii wątrobowej jest hospitalizowanych [76]-[84],

Uwzględniając w/w dane na temat odsetka hospitalizacji należy uznać, że co roku do programu włączanych może być około [redacted]

Przedstawione dane mają charakter danych dotyczących zapadalności i określają liczbę pacjentów włączanych do programu na jeden lub więcej cykli terapii (niezależnie od historii leczenia w poprzednich latach, tj. czy byli poprzednio włączani, czy kwalifikują się do programu po raz pierwszy w danym roku).

Zbliżoną wielkość populacji docelowej, aczkolwiek różniącą się typem parametru (chorobowość; dane powyżej określają zapadalność) uzyskano w ramach badania kwestionariuszowego [55] (por. rozdział 12.1. Analizy ekonomicznej [123] i arkusz „Experts survey 1” modelu decyzyjnego).

Wyniki badania kwestionariuszowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Ustalono, że w chwili obecnej żyje w Polsce [redacted] pacjentów spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego. Oznacza to, że spodziewana liczba pacjentów leczona w ramach programu lekowego w danym roku zdaniem ekspertów klinicznych i przy założeniu [redacted]

Przedstawiona wielkość określa populację, o której mowa w § 6 ust. 1 pkt. 1 lit. b rozporządzenia [3], tj. populację docelową wskazaną we wniosku.

[REDACTED]

W opracowaniu założono, że wartości wskazane przez ekspertów klinicznych [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] określać będą liczbę pacjentów kwalifikujących się każdego roku do proponowanego programu lekowego – liczbę pacjentów włączanych do programu każdego roku, niezależnie od historii ich leczenia ryfaksyminą (łącznie: pacjenci włączani w latach poprzednich do programu jak i pacjenci włączani po raz pierwszy do programu).

Mając na uwadze, iż stosowanie wnioskowanej technologii wpływa na ryzyko wystąpienia zdarzeń, które związane są z podwyższonym ryzykiem zgonu [42], [123], w ramach niniejszej analizy przeprowadzono symulację wpływu zmniejszenia ryzyka zgonu po zastosowaniu wnioskowanej technologii na wielkość populacji docelowej.

Z uwagi na brak dokładnych danych dotyczących struktury analizowanej populacji oraz dynamiki zmian jej charakteru i wielkości, przy ocenie w/w aspektu uwzględniono konserwatywne założenia oparte na heurystycznych modelach wzrostu wielkości populacji dynamicznej, tj. przyjęto założenia i metody maksymalizujące inkrementalne zmiany netto całkowitych wydatków z budżetu płatnika publicznego po zastosowaniu wnioskowanej technologii. Wykorzystano zarówno techniki tablic trwania życia jak i techniki oceny wielkości populacji dynamicznej (geometryczny model wielkości populacji) [99].

Oceny wpływu stosowania wnioskowanej technologii na przeżycia analizowanych pacjentów i tym samym wielkość populacji docelowej dokonano w ramach następującego algorytmu:

[Redacted text block containing the algorithm description]

[Redacted text block]

Na uwagę zasługuje, że przedstawione obliczenia mają charakter konserwatywny (maksymalizujący liczbę dodatkowych pacjentów i w konsekwencji dodatkowe nakłady finansowe płatnika publicznego) i opierają się na założeniach, które przyjęto ze względu na brak danych dotyczących struktury analizowanej populacji chorych. Uwzględniono wyłącznie wpływ porównywanych interwencji na pierwszoroczne ryzyko zgonu, podczas gdy w kolejnych latach ryzyko w obydwu grupach maleje i maleje również wpływ wnioskowanej technologii [Redacted text]

Mając na uwadze, iż ocena wpływu różnic w ryzyku zgonu pomiędzy porównywanymi interwencjami na wielkość populacji docelowej opiera się na modelu geometrycznego wzrostu populacji, stosowane podejście nie powinno być wykorzystane dla horyzontu czasowego dłuższego niż kilkuletni. Przeprowadzając w/w symulację założono, że stabilizacja wielkości populacji docelowej w zakresie wpływu różnic w ryzyku zgonu nastąpi w 3. roku realizacji proponowanego programu lekowego (stabilizacja dotycząca zakresu wykorzystania wnioskowanej technologii została przyjęta już w 1. roku; por. rozdział 2.3.).

Podsumowanie wielkości populacji docelowej zostało przedstawione w tabeli poniżej.

[Redacted text]

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

Ustalono, że wielkość docelowej populacji pacjentów dla wnioskowanej technologii wynosi w przybliżeniu:

■ [redacted]
■ [redacted]
■ [redacted]

Określona na podstawie danych epidemiologicznych wielkość populacji docelowej [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Niemniej jednak mając na uwadze, iż określone dane dotyczące zapadalności odnoszą się zarówno do pacjentów leczonych w latach poprzednich jak i pacjentów z pierwszym epizodem jawnej encefalopatii wątrobowej w danym roku (kalkulacji danych dotyczących zapadalności dokonano z uwzględnieniem danych dotyczących zarówno liczby pacjentów, u których spodziewane jest wystąpienie jawnej encefalopatii wątrobowej jak i pacjentów z jawnym epizodem w wywiadzie) w ramach analizy wrażliwości (scenariusz AW3) uwzględniono wielkość populacji docelowej określoną na podstawie danych epidemiologicznych [redacted] traktując te dane jak informacje uzyskane w ramach badania kwestionariuszowego (dane dotyczące chorobowości), pomijając tym samym pacjentów, u których pierwszy w życiu jawny epizod encefalopatii wątrobowej występuje w danym roku.

Zgodnie z informacjami uzyskanymi od Zamawiającego, w chwili obecnej wielkość populacji, o której mowa w § 6 ust. 1 pkt. 1 lit. c rozporządzenia [3] (wielkość populacji pacjentów stosujących produkt Tixteller® w chwili obecnej) wynosi 0 pacjentów. Z uwagi na wysoki koszt wnioskowanej technologii w odniesieniu do pozostałych opcji terapeutycznych stosowanych w analizowanym wskazaniu, nie należy się spodziewać wykorzystania wnioskowanej technologii wśród pacjentów z analizowanej populacji w przypadku braku refundacji.

Ze względu na brak refundacji ryfaksyminy w chwili obecnej można się spodziewać istotnego wzrostu wykorzystania wnioskowanej technologii w przypadku zmiany statusu refundacyjnego.

Określona w ramach analizy podstawowej liczba „przejmowanych” pacjentów przez refundowany produkt leczniczy Tixteller[®], tj. wielkość populacji, o której mowa w § 6 ust. 1 pkt. 2 rozporządzenia [3] została przedstawiona w tabeli poniżej (dane uwzględniające iloczyn liczby pacjentów ze scenariusza istniejącego i wskazanego przez ekspertów stopnia wykorzystania wnioskowanej technologii – por. rozdział 2.4., powiększone o estymowany wzrost wielkości populacji pacjentów wynikający ze zmniejszonego ryzyka zgonu po zastosowaniu wnioskowanej technologii).

[Redacted content]

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

Ustalono, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii wielkość populacji pacjentów stosujących produkt Tixteller[®] w ramach proponowanego programu lekowego wyniesie (wartości zaokrąglone):

[Redacted content]

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

W opracowaniu pominięto estymację wskaźnika adherencji do zalecanego schematu dawkowania, gdyż nie zidentyfikowano informacji określających adherencję do leczenia pacjentów z analizowanej populacji (dane z badania klinicznego 3001 [123] dotyczą wyłącznie odsetka pacjentów cechujących się wysoką adherencją, tj. z reguły wyższą od 80% - nie są dostępne informacje na temat średniego wykorzystania leków z analizowanego rynku). Założono tym samym, że wskaźnik adherencji będzie bliski 100%.

2.5.2.2. PODSUMOWANIE INFORMACJI NA TEMAT WIELKOŚCI POPULACJI PACJENTÓW

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE

W opracowaniu nie przedstawiono efektów zdrowotnych stosowania porównywanych interwencji w ujęciu populacyjnym – uwzględniono wyłącznie finansowe konsekwencje efektów klinicznych stosowania porównywanych interwencji oraz osobno przeanalizowano wpływ dodania ryfaksyminy do grona schematów terapeutycznych dostępnych dla pacjentów z analizowanej populacji na przeżycie całkowite w ujęciu wielkości populacji docelowej.

2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

Dane kosztowe zebrano w lipcu 2015 roku oraz zaktualizowano w lutym 2016 roku (z datą odcięcia 23 luty 2016 roku).

W opracowaniu uwzględniono analogiczne założenia i dane wejściowe kosztów jak w przypadku Analizy ekonomicznej [123].

Na podstawie wyników modelu ekonomicznego określono średnie roczne koszty stosowania ryfaksyminy, laktulozy (lub laktulozy i Hepa-Merz® w ramach scenariusza AW2 analizy wrażliwości) oraz pozostałe koszty opieki nad pacjentem z analizowanej populacji (koszty leczenia jawnej i utajonej encefalopatii wątrobowej).

Szczegóły dotyczące oszacowań poszczególnych kosztów jednostkowych uwzględnionych w opracowaniu przedstawiono w Analizie ekonomicznej (przede wszystkim w rozdziałach: 3.7. i 12.1.) [123] oraz w dołączonym do raportu modelu decyzyjnym.

Poniżej przedstawiono tylko podstawowe informacje dotyczące kosztów uwzględnionych w opracowaniu – nie duplikowano opisu metod Analizy ekonomicznej.

W analizie uwzględniono ceny detaliczne nierefundowanych leków określone w ramach przeglądu internetowych baz danych (PHARMINDEX, mp.pl i KS-BLOZ) [38]-[40] – uwzględniono średnie wartości z wszystkich 3 baz danych.

Koszt leków refundowanych uwzględnionych w opracowaniu określono na podstawie danych z Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37].

[REDACTED]

Na podstawie wyników 2. części badania kwestionariuszowego ustalono miesięczny koszt dodatkowej opieki nad pacjentem z analizowanej populacji wynoszący [REDACTED]

[REDACTED]

W opracowaniu uwzględniono sugerowaną przez Zamawiającego cenę zbytu netto produktu leczniczego Tixteller® wynoszącą [REDACTED] za opakowanie 56 tabletek zawierających 550 mg

[REDACTED]

Bezpośrednie dane wejściowe analizy wpływu na budżet przedstawiono w tabeli poniżej.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM

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

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

2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I PARAMETRY ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

W ramach analizy podstawowej uwzględniono trzy scenariusze:

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

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

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

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

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

Tabela 13. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.

Scenariusz	Opis
AW0	Wyniki analizy podstawowej
AW1	[REDACTED]
AW2	Koszt opcjonalnej technologii na poziomie kosztu laktulozy i Hepa-Merz®, zgodnie z wynikami badania kwestionariuszowego
AW3	Wielkość populacji na podstawie danych epidemiologicznych
AW4	6-miesięczny okres leczenia u wszystkich pacjentów w danym roku (horyzont czasowy dla oceny wszystkich kategorii kosztów równy 6 miesięcy)
AW5 – AW15	Symulacja wydatków w przypadku przerywanego stosowania wnioskowanej technologii z zakresu od 0% (AW5) do 100% (AW15) ponownych włączeń do programu, ze zmianą w kolejnych scenariuszach o 10%

3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO

Obecnie produkt leczniczy Tixteller® nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce i tym samym składowa kosztów opieki pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku uwzględniająca podawanie analizowanego produktu nie występuje.

Nie są dostępne informacje na temat aktualnych wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczanych na opiekę nad pacjentami w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

Wykorzystując metody niniejszej analizy (por. rozdziały 2.5. i 2.7.) określono aktualne wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na finansowanie świadczeń medycznych wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (tabela poniżej).

[Redacted header information]

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

Obliczono, że wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na finansowanie świadczeń medycznych wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku wyniosą około [Redacted]

Szczegóły dotyczące w/w obliczeń znajdują się w arkuszu „BIA calculation” modelu decyzyjnego.

3.2. SCENARIUSZ NAJBARDZIEJ PRAWDOPODOBNY

Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniające najbardziej prawdopodobny scenariusz wielkości populacji w latach 2016-2018 przedstawiono poniżej.

Ponieważ proponowane porozumienie podziału ryzyka (RSS) wpływa wyłącznie na wydatki z budżetu płatnika publicznego, wyniki z perspektywy świadczeniobiorców są takie same dla wariantu uwzględniającego i nieuwzględniającego proponowanego porozumienia podziału ryzyka.

[Redacted header information]

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

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

[Redacted]

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

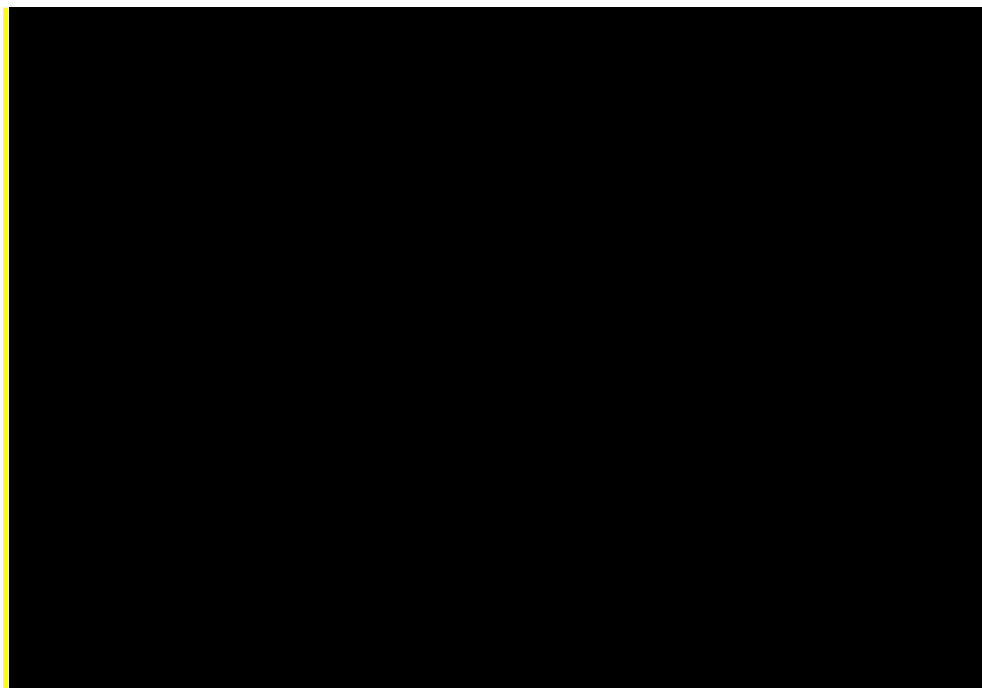
[Redacted]

[Redacted]

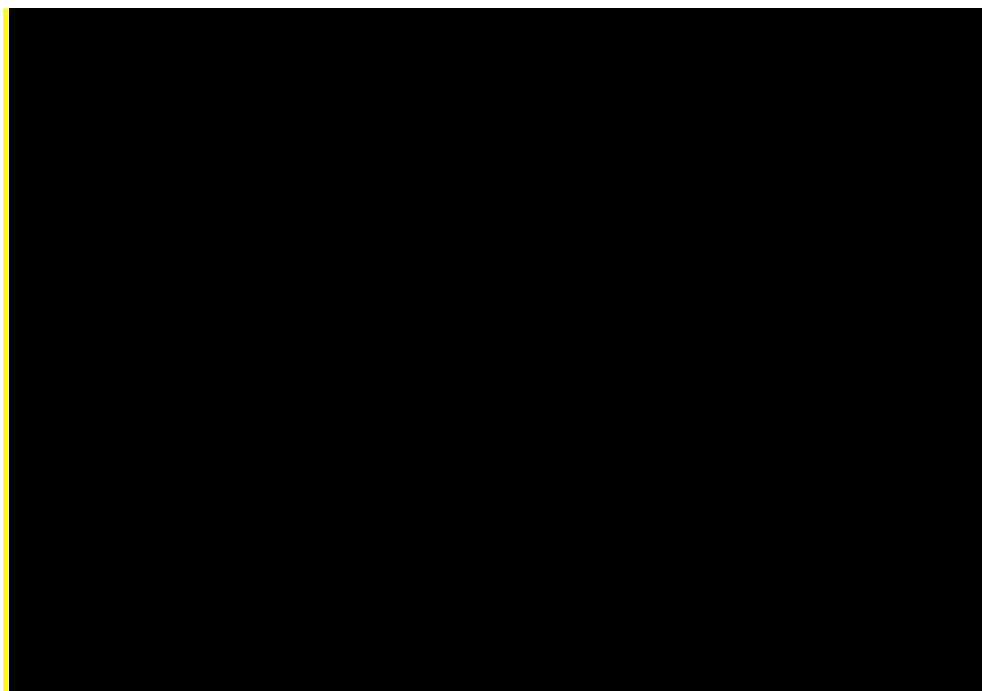
3.5. SYMULACJA WPŁYWU PRZERYWANEGO PODAWANIA WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII NA WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

Symulacja wyników analizy wpływu na budżet dotycząca przerywanego, w cyklach 6-miesięcznych, podawania wnioskowanej technologii została przedstawiona na wykresach poniżej.

Uwzględniono zmianę wydatków z budżetu płatnika publicznego (wszystkie wyniki dotyczące przeprowadzonej symulacji znajdują się w kolejnym rozdziale – scenariusze AW5 do AW15).



Wykres 2. Symulacja wpływu cyklicznego podawania ryfaksyminy w programie lekowym na wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant bez RSS.



Wykres 3. Symulacja wpływu cyklicznego podawania ryfaksyminy w programie lekowym na wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant z RSS.

Przedstawione wyniki świadczą, że ograniczenie stosowania ryfaksyminy w programie do 6 miesięcy z możliwością ponownego włączenia pacjenta po zakończonym cyklu, w przypadku hospitalizacji z powodu jawnego epizodu encefalopatii wątrobowej, może zmniejszyć wysokość dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego wymaganych przy realizacji scenariusza nowego [REDACTED]

Zakładając, że połowa pacjentów po zakończonym 6-miesięcznym kursie leczenia ryfaksyminą zostanie ponownie włączona do proponowanego programu lekowego każdego roku, obserwowane w ramach analizy podstawowej dodatkowe nakłady finansowe płatnika publicznego spadną [REDACTED]

3.6. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW

Mając na uwadze metody przeprowadzenia niniejszej analizy oparte o estymowany na podstawie wyników modelu ekonomicznego średni roczny koszt stosowania porównywanych interwencji oraz średni roczny koszt opieki nad pacjentem z analizowanej populacji, nie przeprowadzono analizy zużycia zasobów.

5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE

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

6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH

Wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet świadczą, że uwzględnienie sugerowanego sposobu finansowania ocenianej technologii ze środków publicznych z wysokim prawdopodobieństwem będzie wiązać się z [REDAKTOWANE]

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

Oceniana technologia obejmuje stosowanie produktu Tixteller® – uważa się, że 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, na wizyty czy badania związane z podawaniem ocenianego preparatu, finansowania zakupu dodatkowego sprzętu specjalistycznego, szkoleń pracowników służby zdrowia, itp.).

7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE

W chwili obecnej pacjent z analizowanej populacji poddawany jest terapii z wykorzystaniem przede wszystkim nierefundowanych preparatów laktulozy.

Stosowanie preparatów ryfaksyminy może istotnie poprawić wyniki zdrowotne pacjentów z analizowanej populacji [42], [123].

[REDACTED]

[REDACTED]

Dodatkowe efekty kliniczne po udostępnieniu pacjentom wnioskowanej technologii mogą przełożyć się na istotny wzrost poziomu satysfakcji pacjentów z analizowanej populacji z otrzymanej opieki medycznej.

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

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

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

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

Pozytywna decyzja refundacyjna nie będzie powodować istotnych problemów społecznych.

Pozytywna decyzja o finansowaniu ocenianej technologii lekowej:

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

W ramach oceny aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Tixteller® w analizowanym wskazaniu nie przeprowadzono identyfikacji przeciwników czy zwolenników rozważanej decyzji.

8. OGRANICZENIA I WALIDACJA ANALIZY

Ze względu na brak opublikowanych informacji na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji w ramach niniejszej analizy dane wejściowe dotyczące kosztów określono na podstawie wyników modelu opisanego w Analizie ekonomicznej [123]. Tym samym większość ograniczeń modelu ekonomicznego dotyczy również niniejszego opracowania.

Ograniczeniem związanym z oceną wielkości populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i poczynione założenia w odniesieniu do ekstrapolacji wielkości analizowanej populacji pacjentów na horyzont analizy wpływu na budżet. Wykorzystano opublikowane informacje, a w przypadku ich braku – wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 3 ekspertów klinicznych z Polski.

Zastosowana metoda oceny wielkości populacji wiąże się z pewnymi ograniczeniami, które wdrożono ze względu na brak precyzyjnych danych dotyczących poszczególnych pacjentów leczonych w warunkach polskich.

Ze względu na ograniczenia dostępnych informacji, w ramach analizy przyjęto szereg konserwatywnych założeń maksymalizujących dodatkowe nakłady finansowe płatnika publicznego związane z realizacją proponowanego programu lekowego: uwzględniono ciągłe podawanie ryfaksyminy w programie lekowym, wykorzystano model geometrycznego wzrostu populacji w ramach oceny wpływu różnicy w ryzyku zgonu po zastosowaniu porównywanych interwencji na wielkość populacji docelowej, przy parametryzacji geometrycznego modelu wzrostu populacji wykorzystano wyniki dotyczące pierwszego roku stosowania porównywanych interwencji (maksymalny wzrost wielkości populacji), poza wpływem różnicy w przeżyciu pomiędzy porównywanymi interwencjami odrębnie uwzględniono wpływ tej różnicy na średnie roczne koszty (możliwe zdublowanie wpływu różnic w ryzyku zgonu na wyniki analizy wpływu na budżet).

Wykorzystanie średnich rocznych kosztów opieki nad pacjentem z analizowanej populacji na podstawie wyników modelu ekonomicznego dla pierwszego roku może również nieznacznie zawyżać oszczędności związane z wprowadzeniem wnioskowanej technologii do praktyki klinicznej (najwyższe ryzyko wystąpienia jawnych epizodów w grupie placebo w pierwszym roku analizy [123], co może świadczyć o przyjęciu najwyższych oszczędności wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii). Niemniej jednak brak informacji na temat struktury analizowanej populacji oraz niski udział innych kategorii kosztowych niż koszt ryfaksyminy w inkrementalnych zmianach netto całkowitych wydatków z budżetu NFZ świadczy, że w/w ograniczenie nie ma istotnego wpływ na wyniki niniejszej analizy.

Przeszukano medyczne bazy danych (Polska Biblioteka Lekarska, MEDLINE, EMBASE®, Google Scholar) w celu odnalezienia analogicznej analizy wpływu na budżet przeprowadzonej w warunkach

polskich (por. informacje na temat przeprowadzonego przeglądu systematycznego przedstawione w rozdziale 6.2. Analizy ekonomicznej [123]). Nie odnaleziono analizy wpływu na budżet dotyczącej analizowanej populacji z Polski.

9. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania jest ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców finansowania ze środków publicznych produktu Tixteller®.

W ramach analizy wykorzystano opublikowane źródła informacji, a w przypadku ich braku informacje uzyskane od ekspertów klinicznych.

Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5. Analizy ekonomicznej [123] oraz w rozdziale 2. niniejszej analizy wpływu na budżet.

W chwili obecnej produkt leczniczy Tixteller® w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji nie jest finansowany ze środków publicznych.

[REDACTED]

Analiza SWOT (ang. *Strengths, Weaknesses, Opportunities, and Threats*; Mocne Strony, Słabe Strony, Szanse, Zagrożenia) uwzględniająca przedstawione w niniejszej analizie aspekty dotyczące finansowania ze środków publicznych produktu Tixteller® została przedstawiona w tabeli poniżej.

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

11. OCENA ZAPOTRZEBOWANIA NA ANALIZĘ RACJONALIZACYJNĄ

Zgodnie z zapisami ustawy o refundacji [30] uzasadnienie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku zawiera analizę racjonalizacyjną jedynie w przypadku, gdy analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

[REDACTED]

12. PROGNOZA PRZEKROCZENIA BUDŻETU NA REFUNDACJĘ LEKÓW

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

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

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

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

Informacje z komunikatu DEF NFZ z 5 stycznia 2016 roku świadczą, że do końca listopada 2015 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację w bieżącym roku wyniósł 87,23%. Ekstrapolując na cały rok, można oszacować, że w 2015 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację nie przekroczy 95,16% ($87,23\% \times 12/11$).

Na podstawie przedstawionych informacji, w ramach niniejszej analizy nie przeprowadzono oceny potencjalnego udziału produktu leczniczego Tixteller® w kwocie przekroczenia budżetu płatnika publicznego przeznaczanego na refundację leków w horyzoncie niniejszej analizy.

Niezależnie od wdrożenia proponowanego porozumienia podziału ryzyka, z wysokim prawdopodobieństwem wnioskowana technologia nie będzie uczestniczyć w kwocie przekroczenia budżetu na refundację leków, gdyż nie jest spodziewane przekroczenie planowanego budżetu na refundację leków w najbliższych latach. [REDACTED]

13. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych. Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 roku. www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarządzenie_Nr_1.pdf (dostęp: luty 2016).
- [2] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia 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 2012 r. poz. 388).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-b and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48

- [23] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. *Pharmacoeconomics*. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E, Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics*. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. *Population Biology: Concepts and Models*. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. *BMC Med Res Methodol*. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. *Pharmacoeconomics*. 2013, 31:663–675.
- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. *Pharmacoeconomics*. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.
- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm., tj. Dz.U. 2012 poz. 95, 742 i Dz.U. 2013 poz. 766, 1290, z 2014 r. poz. 1136, 1138.
- [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. tj. Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, Nr 216, poz. 1367, Nr 225, poz. 1486, Nr 227, poz. 1505, Nr 234, poz. 1570, Nr 237, poz. 1654, z 2009 r. Nr 6, poz. 33, Nr 22, poz. 120, Nr 26, poz. 157, Nr 38, poz. 299, Nr 92, poz. 753, Nr 97, poz. 800, Nr 98, poz. 817, Nr 111, poz. 918, Nr 118, poz. 989, Nr 157, poz. 1241, Nr 161, poz. 1278, Nr 178, poz. 1374, z 2010 r. Nr 50, poz. 301, Nr 107, poz. 679, Nr 125, poz. 842 i Nr 127, poz. 857, Nr 165, poz. 1116, Nr 182, poz. 1228, Nr 205, poz. 1363, Nr 225, poz. 1465, Nr 238, poz. 1578, Nr 257, poz. 1723 i 1725, z 2011 r. Nr 45, poz. 235, Nr 73, poz. 390, Nr 81, poz. 440, Nr 106, poz. 622, Nr 112, poz. 654, Nr 113, poz. 657, Nr 122, poz. 696, Nr 138, poz. 808, Nr 149, poz. 887, Nr 171, poz. 1016, Nr 205, poz. 1203, Nr 232, poz. 1378, z 2012 r. poz. 123, poz. 1016, 1342, 1548, z 2013 r. poz. 154, 879, 983, 1290, 1623, 1646, 1650, z 2014 r. poz. 24, 295, 496, 567, 619, 773, 1004, 1136, 1138, 1146, 1175, 1188, 1491, 1831 (tekst ujednolicony).
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: luty 2016).
- [34] Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics*. 2013 May;31(5):361-7.
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. *Methods Research Report*. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2015 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2011–2013. M.P. 2015.1070. <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2011-2013-na-poziomie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,2.html>.

- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 r. (Dz.Urz.Min.Zdr. z 2016 r, poz. 27).
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: luty 2016).
- [39] Baza produktów leczniczych firmy PHARMINDEX, pharmindex.pl (ostatnia aktualizacja: luty 2016).
- [40] Katalog produktów leczniczych OSOZ (Bazy Leków i Środków Ochrony Zdrowia KS-BLOZ udostępniona przez firmę Kamsoft), <https://www.osoz.pl/osoz-www/leki/> (ostatnia aktualizacja: luty 2016).
- [41] Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, luty 2016.
- [42] Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, luty 2016.
- [43] Komunikat DGL z 24.06.2015 r. Kwoty refundacji i liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do grudnia 2014 r. www.nfz.gov.pl.
- [44] Komunikat DGL z 07.07.2014 r. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do grudnia 2013 r.; www.nfz.gov.pl.
- [45] Informacje o zawartych umowach przez Wojewódzkie Oddziały NFZ w 2016 roku, aplikacje.nfz.gov.pl/umowy (luty 2016).
- [46] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 5a do zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r.
- [47] Katalog świadczeń do sumowania. Załącznik nr 3 do zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ. Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniający załącznik nr 1c do zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ
- [48] Katalog grup. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 88/2015/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 grudnia 2014 r.
- [49] Katalog zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK). Załącznik nr 1 część b do zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r.
- [50] GUS. Trwanie życia w 2014 r. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2014-r-,2,9.html>.
- [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] Glanville J, Kaunelis D, Mensinkai S. How well do search filters perform in identifying economic evaluations in MEDLINE and EMBASE. *Int J Technol Assess Health Care*. 2009 Oct;25(4):522-9.
- [53] McKinlay RJ, Wilczynski NL, Haynes RB; Hedges Team. Optimal search strategies for detecting cost and economic studies in EMBASE. *BMC Health Serv Res*. 2006 Jun 6;6:67.
- [54] GUS. Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym. Stan w dniu 30 VI 2015 r. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stand-i-struktura-ludnosci-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stand-w-dniu-30-vi-2015-r-,6,18.html>.
- [55] Holko P, Kawalec P. Długotrwałe leczenie podtrzymujące mające na celu zapobieganie nawrotom epizodów jawniej encefalopatii wątrobowej. Badanie kwestionariuszowe. Kraków, maj 2015 roku. Data on file.
- [56] Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Pol Arch Med Wewn*. 2015 Feb 27;125(1-2):18-26
- [57] G17 PRZEWLEKŁE CHOROBY WĄTROBY Z PW >5 DNI, Rok 2014. <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/Grupa.aspx?id=y5TclawGen4%3d>
- [58] <http://pozwolenia.urpl.gov.pl/index.php>
- [59] Nowe rejestracje. Centrum Informacji o Leku. www.leki-informacje.pl.

- [60] <http://leki-informacje.pl/2014,1,rejestracje,pazdziernik.html> (Valganciclovir Teva).
- [61] <http://leki-informacje.pl/2015,1,rejestracje,luty.html> (Ceglar, Sandoz GmbH)
- [62] US\$54 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020. 30/09/2011. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/Research/US-54-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020>.
- [63] Charakterystyka produktu leczniczego Pregabalin Teva. <http://www.leki-informacje.pl/content/pregabalin-teva>.
- [64] Charakterystyka produktu leczniczego Ceglar. http://leki-informacje.pl/jamnik/img/galeriaplikow/2/chpl_ceglar.pdf
- [65] Stan zdrowia ludności Polski w 2009 r. http://stat.gov.pl/download/cps/rde/xbcr/gus/ZO_stan_zdrowia_2009.pdf
- [66] Eurostat. Population by type of longstanding health problem, sex and age. <http://ec.europa.eu/eurostat/web/health/disability/data/database>
- [67] Eurostat. General Mortality. Causes of death - Deaths by country of residence and occurrence. K70_K73_K74 - Chronic liver disease <http://ec.europa.eu/eurostat/web/health/causes-death/data/database>.
- [68] Eurostat. Historical Data. Causes of death - absolute number - annual data. K70_K73_K74 - Chronic liver disease. <http://ec.europa.eu/eurostat/web/health/causes-death/data/database>
- [69] Bajaj JS. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Mar;31(5):537-47.
- [70] Poordad FF. Review article: the burden of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Feb;25 Suppl 1:3-9.
- [71] Hung TH1, Tseng CW, Tseng KC, Hsieh YH, Tsai CC, Tsai CC. Effect of renal function impairment on the mortality of cirrhotic patients with hepatic encephalopathy: a population-based 3-year follow-up study. *Medicine (Baltimore).* 2014 Sep;93(14):e79. doi: 10.1097/MD.0000000000000079.
- [72] Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, Navasa M, Cirera I, Reggiardo V, Rodés J. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 1999 May;30(5):890-5.
- [73] Cordoba J, Ventura-Cots M, Simón-Talero M, Amorós À, Pavesi M, Vilstrup H, Angeli P, Domenicali M, Ginés P, Bernardi M, Arroyo V; CANONIC Study Investigators of EASL-CLIF Consortium. Characteristics, risk factors, and mortality of cirrhotic patients hospitalized for hepatic encephalopathy with and without acute-on-chronic liver failure (ACLF). *J Hepatol.* 2014 Feb;60(2):275-81.
- [74] Charakterystyka produktu leczniczego Tixteller. http://leki-informacje.pl/jamnik/img/galeriaplikow/2/Chpl_tixteller.pdf
- [75] Załącznik nr 6 do zarządzenia nr 21/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 30 kwietnia 2015 r.
- [76] Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, Sigal S, Sheikh MY, Beavers K, Frederick T, Teperman L, Hillebrand D, Huang S, Merchant K, Shaw A, Bortey E, Forbes WP. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2010 Mar 25;362(12):1071-81.
- [77] Sanyal A, Younossi ZM, Bass NM, Mullen KD, Poordad F, Brown RS, Vemuru RP, Mazen Jamal M, Huang S, Merchant K, Bortey E, Forbes WP. Randomised clinical trial: rifaximin improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy - a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Oct;34(8):853-61.
- [78] Mullen KD, Sanyal AJ, Bass NM, Poordad FF, Sheikh MY, Frederick RT, Bortey E, Forbes WP. Rifaximin is safe and well tolerated for long-term maintenance of remission from overt hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014 Aug;12(8):1390-7.e2.
- [79] Bajaj JS, Barrett AC, Bortey E, Paterson C, Forbes WP. Prolonged remission from hepatic encephalopathy with rifaximin: results of a placebo crossover analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Jan;41(1):39-45.
- [80] Ali B, Zaidi YA, Alam A, Anjum HS. Efficacy of Rifaximin in prevention of recurrence of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of liver. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2014 Apr;24(4):269-73.
- [81] NICE technology appraisal guidance 337. Rifaximin for preventing episodes of overt hepatic encephalopathy. Issued: March 2015. guidance.nice.org.uk/ta337
- [82] Bacelar M, Bertranou E, Cooper C, Hyde C, Venkatachalam, M. The clinical and cost effectiveness of rifaximin for maintaining remission from episodes of hepatic encephalopathy. Single Technology Appraisal NIHR HTA Programme

- (11/38/01), Matrix and Peninsula Technology Assessment Group, 2013. http://www.nets.nihr.ac.uk/__data/assets/pdf_file/0004/82633/ERGRReport-11-38-01.pdf
- [83] Rifaximin- α (TARGAXAN[®] 550). Single technology appraisal. Specification for manufacturer/sponsor submission of evidence. 15th February 2013. Data on file.
- [84] Further Submission NICE STA: Hepatic encephalopathy – rifaximin (maintenance) [ID496]. FINAL WITH APPENDICES 26th November 2014. Data on file.
- [85] Younossi ZM, Boparai N, McCormick M, Price LL, Guyatt G. Assessment of utilities and health-related quality of life in patients with chronic liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2001 Feb;96(2):579-83.
- [86] Coretti S, Ruggeri M, McNamee P. The minimum clinically important difference for EQ-5D index: a critical review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2014 Apr;14(2):221-33.
- [87] Walters SJ, Brazier JE. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. *Qual Life Res*. 2005 Aug;14(6):1523-32.
- [88] Guest JF, Nanuwa K, Barden R. Utility values for specific hepatic encephalopathy health states elicited from the general public in the United Kingdom. *Health Qual Life Outcomes*. 2014 Jun 10;12:89.
- [89] Arguedas MR, DeLawrence TG, McGuire BM. Influence of hepatic encephalopathy on health-related quality of life in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2003 Aug;48(8):1622-6.
- [90] Montagnese S, Middleton B, Skene DJ, Morgan MY. Night-time sleep disturbance does not correlate with neuropsychiatric impairment in patients with cirrhosis. *Liver Int*. 2009 Oct;29(9):1372-82.
- [91] Ara, R. and J. Brazier. Deriving an algorithm to convert the eight mean SF-36 dimension scores into a mean EQ-5D preference-based score from published studies (where patient level data are not available). *Value Health* 2008, 11(7): 1131-1143.
- [92] Wong JB, Bennett WG, Koff RS, Pauker SG. Pretreatment evaluation of chronic hepatitis C: risks, benefits, and costs. *JAMA*. 1998 Dec 23-30;280(24):2088-93.
- [93] Bennett WG, Inoue Y, Beck JR, Wong JB, Pauker SG, Davis GL. Estimates of the cost-effectiveness of a single course of interferon-alpha 2b in patients with histologically mild chronic hepatitis C. *Ann Intern Med*. 1997 Nov 15;127(10):855-65.
- [94] Shawcross DL, Sharifi Y, Canavan JB, Yeoman AD, Abeles RD, Taylor NJ, et al. Infection and systemic inflammation, not ammonia, are associated with Grade 3/4 hepatic encephalopathy, but not mortality in cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2011 Apr;54(4):640-9.
- [95] Huang E, Esrailian E, Spiegel BM. The cost-effectiveness and budget impact of competing therapies in hepatic encephalopathy - a decision analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Oct 15;26(8):1147-61.
- [96] Bajaj JS, Pinkerton SD, Sanyal AJ, Heuman DM. Diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy to prevent motor vehicle accidents: a cost-effectiveness analysis. *Hepatology*. 2012 Apr;55(4):1164-71.
- [97] Neff GW, Kemmer N, Duncan C, Alsina A. Update on the management of cirrhosis - focus on cost-effective preventative strategies. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2013 Apr 12;5:143-52.
- [98] Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for advanced recurrent or refractory ovarian cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2015;19(7). http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/__data/assets/pdf_file/0013/134203/FullReport-hta19070.pdf
- [99] Alan Hastings. *Population Biology: Concepts and Models*. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [100] Neff GW, Kemmer N, Zacharias VC, Kaiser T, Duncan C, McHenry R, Jonas M, Novick D, Williamson C, Hess K, Thomas M, Buell J. Analysis of hospitalizations comparing rifaximin versus lactulose in the management of hepatic encephalopathy. *Transplant Proc*. 2006 Dec;38(10):3552-5.
- [101] Bozkaya D., Barrett A.C., Migliaccio-Walle K. Cost-effectiveness of rifaximin treatment in patients with hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2014 60 SUPPL. 1 (389A-390A).

- [102] Berni E., Bannister C., Poole C.D., Conway P., Nanuwa K., Currie C.J. The first evaluation of the relationship between the chronic liver disease questionnaire and the EQ-5D index in hepatic encephalopathy patients treated with rifaximin-a. *Gut* 2014 63 SUPPL. 1 (A192).
- [103] Orr J.G., Goel A., Moriarty K.J., Sinha A., Gordon F.H., Dethier A., Dillon J., Patel V.C., Shawcross D., Clark K., Richardson P., Preedy H., Aspinall R.J., Currie C., Hudson M. The impact on hospital resource utilization of rifaximin-a for hepatic encephalopathy in routine clinical practice: Real world data from seven UK liver centres. *Gastroenterology* 2015 148:4 SUPPL. 1 (S988).
- [104] CDEC FINAL RECOMMENDATION. RIFAXIMIN (Zaxine — Salix Pharmaceuticals Inc.). https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0388_Zaxine-Apr-20-15.pdf
- [105] PBAC. Rifaximin, tablet, 550 mg, Xifaxan® - April 2013. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-04/rifaximin-psd-04-2013.pdf>
- [106] SMC. Rifaximin 550mg film-coated tablets (Targaxan®) SMC No. (893/13) http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/rifaximin_Targaxan_FINAL_August_2013_for_website.pdf
- [107] Sharma BC, Sharma P, Lunia MK, et al. A randomized, double-blind, controlled trial comparing rifaximin plus lactulose with lactulose alone in treatment of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:1458-1463.
- [108] Kimer N, Krag A, Moller S, et al. Systematic review with meta-analysis: the effects of rifaximin in hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40:123-132.
- [109] Vlachogiannakos J, Viazis N, Vasianopoulou P, et al. Long-term administration of rifaximin improves the prognosis of patients with decompensated alcoholic cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28:450-455.
- [110] Neff G, Christian M, Ramirez M, et al. Long-term survival following overt hepatic encephalopathy. *American Journal of Gastroenterology.* 2012;107 (Suppl 1):S606 Abstract 1516
- [111] Sidhu SS, Goyal O, Mishra BP, Sood A, Chhina RS, Soni RK. Rifaximin improves psychometric performance and health-related quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy (the RIME Trial). *Am J Gastroenterol.* 2011 Feb;106(2):307-16.
- [112] Bajaj JS, Heuman DM, Wade JB, et al. Rifaximin improves driving simulator performance in a randomized trial of patients with minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology.* 2011;140:478-487 e471.
- [113] Gray AM, Rivero-Arias O, Clarke PM. Estimating the association between SF-12 responses and EQ-5D utility values by response mapping. *Med Decis Making.* 2006;26:18-29.
- [114] Bianchi G, Giovagnoli M, Sasdelli AS, et al. Hepatic encephalopathy and health-related quality of life. *Clinics in liver disease.* 2012;16:159-170.
- [115] Kantola T, Mäklin S, Koivusalo AM, Räsänen P, Rissanen A, Roine R, Sintonen H, Höckerstedt K, Isoniemi H. Cost-utility of molecular adsorbent recirculating system treatment in acute liver failure. *World J Gastroenterol.* 2010 May 14;16(18):2227-34.
- [116] E. Berni, P. Conway, K. Nanuwa, C.J. Currie. PRM8 – Difficulty in establishing the impact of drugs on quality of life in cognitively impaired patients: Example of attempting to derive utility in patients treated with rifaximin-a for the reduction of recurrence of episodes of hepatic encephalopathy. *Value in Health* 2014 17:3 (A182)
- [117] Wunsch E, Naprawa G, Koziarska D, Milkiewicz M, Nowacki P, Milkiewicz P. Serum natremia affects health-related quality of life in patients with liver cirrhosis: a prospective, single centre study. *Ann Hepatol.* 2013 May-Jun;12(3):448-55.
- [118] HERC database of mapping studies. <http://www.herc.ox.ac.uk/downloads/herc-database-of-mapping-studies>
- [119] Wunsch E, Szymanik B, Post M, Marlicz W, Mydłowska M, Milkiewicz P. Minimal hepatic encephalopathy does not impair health-related quality of life in patients with cirrhosis: a prospective study. *Liver Int.* 2011 Aug;31(7):980-4. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02465.x.
- [120] Hanmer J. Predicting an SF-6D preference-based score using MCS and PCS scores from the SF-12 or SF-36. *Value Health.* 2009 Sep;12(6):958-66. doi: 10.1111/j.1524-4733.2009.00535.x.

-
- [121] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załączniki do zarządzenia nr 10/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 18 lutego 2016 r. www.nfz.gov.pl
- [122] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 10/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 18 lutego 2016 r. www.nfz.gov.pl
- [123] Analiza ekonomiczna dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, luty 2016.

14. SPIS TABEL I WYKRESÓW

Spis tabel

Tabela 1. Ocena zasadności kwalifikacji Tixteller® do nowej, osobnej grupy limitowej.	13
Tabela 2. Schematy stosowane w analizowanym wskazaniu w Polsce [55] oraz w randomizowanym kontrolowanym badaniu klinicznym (RCT) 3001 [76]-[80].	18
Tabela 3. Docelowy stopień wykorzystania wnioskowanej technologii u pacjentów stosujących wskazane schematy terapeutyczne w chwili obecnej [55].	19
Tabela 4. Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy.	20
Tabela 5. Ocena długości przeżycia pacjenta od wystąpienia pierwszego epizodu jawnej encefalopatii wątrobowej.	24
Tabela 6. Ocena wielkości populacji docelowej na podstawie opublikowanych danych epidemiologicznych. Wartości zaokrąglone.	25
Tabela 7. Wyniki badania kwestionariuszowego – liczba chorych spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego w Polsce (chorobowość stanu klinicznego wskazanego we wniosku) [55]. .	26
Tabela 8. Wielkość populacji, o której mowa w § 6 ust. 1 pkt. 1 lit. b rozporządzenia [3]. Wyniki zaokrąglone. Wariant analizy podstawowej.	29
Tabela 9. Liczba pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji. Wariant analizy podstawowej.	31
Tabela 10. Podsumowanie wielkości populacji pacjentów uwzględnionej w ramach analizy podstawowej. W nawiasach podano wyniki skrajnych scenariuszy: minimalnego i maksymalnego (dane typu chorobowość).	32
Tabela 11. Koszty uwzględnione w opracowaniu – wyniki modelu [123].	33
Tabela 12. Charakterystyka scenariuszy wielkości populacji docelowej uwzględnionej w ramach analizy podstawowej i wykaz wszystkich parametrów Analizy wpływu na budżet.	35
Tabela 13. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.	36
Tabela 14. Estymowane zużycie zasobów medycznych i wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na finansowanie świadczeń medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji w 2015 roku.	37
Tabela 15. Wyniki scenariusza najbardziej prawdopodobnego analizy wpływu na budżet.	37
Tabela 16. Wyniki scenariusza minimalnego analizy wpływu na budżet.	39
Tabela 17. Wyniki scenariusza maksymalnego analizy wpływu na budżet.	41
Tabela 18. Wyniki analizy wrażliwości. Wariant z RSS.	45
Tabela 19. Wyniki analizy wrażliwości. Wariant bez RSS.	50
Tabela 20. Analiza SWOT.	61

Spis wykresów

Wykres 1. Roczna liczba zgonów z powodu przewlekłych chorób wątroby [67], [68].	23
Wykres 2. Symulacja wpływu cyklicznego podawania ryfaksyminy w programie lekowym na wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant bez RSS.	43
Wykres 3. Symulacja wpływu cyklicznego podawania ryfaksyminy w programie lekowym na wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant z RSS.	44

Informacja o Centrum HTA

www.centrumhta.com

Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 11 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 400 różnych projektów.

Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; www.aotm.gov.pl)**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
 - analizę problemu decyzyjnego,
 - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analiza finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.