



**Stosowanie produktu leczniczego Revolade[®] (eltrombopag) w
leczeniu pacjentów z przewlekłą małopłytkowością
immunologiczną w wieku poniżej 18 lat, w ramach programu
lekowego**

ANALIZA RACJONALIZACYJNA



Wersja 1.3

Kraków, wrzesień 2016



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU	4
STRESZCZENIE.....	5
1. CEL ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ	6
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ	6
2.1. PERSPEKTYWA ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ.....	6
2.2. HORYZONT ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ.....	6
2.3. WYSOKOŚĆ DODATKOWYCH NAKŁADÓW FINANSOWYCH OKREŚLONA W RAMACH ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	7
2.4. PROPOZYCJE UWOLNIENIA ŚRODKÓW FINANSOWYCH	8
2.5. WYKAZ ZAŁOŻEŃ I PARAMETRÓW PROPONOWANYCH ROZWIĄZAŃ RACJONALIZACYJNYCH	15
3. WYNIKI ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ	15
3.1. WYSOKOŚĆ UWOLNIONYCH ŚRODKÓW FINANSOWYCH WYNIKAJĄCA Z REALIZACJI PROPONOWANYCH ROZWIĄZAŃ RACJONALIZACYJNYCH.....	16
3.2. OCENA WYSTARCZALNOŚCI WYSOKOŚCI UWOLNIONYCH ŚRODKÓW FINANSOWYCH NA POKRYCIE DODATKOWYCH NAKŁADÓW FINANSOWYCH ZWIĄZANYCH Z FINANSOWANIEM OCENIANEJ TECHNOLOGII LEKOWEJ	17
4. DYSKUSJA	18
5. WNIOSKI KOŃCOWE	19
6. BIBLIOGRAFIA	20
7. SPIS TABEL	24

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
cITP	ang. <i>Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura</i> ; Przewlekła małopłytkowość immunologiczna
ELT	Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
płatnik publiczny	podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> porozumienie podziału ryzyka

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy racjonalizacyjnej jest przedstawienie rozwiązań, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków finansowych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi wydatków z budżetu płatnika publicznego towarzyszącemu realizacji nowego scenariusza analizy wpływu na budżet [96] uwzględniającego stosowanie produktu leczniczego Revolade® (eltrombopag) w leczeniu pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną w wieku poniżej 18 lat, w trakcie trzech pierwszych lat obowiązywania pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia.

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu minimalnych wymagań stawianych ocenom technologii medycznych określonych przez Ministra Zdrowia [3]. Horyzont czasowy analizy ustalono na okres trzech pierwszych lat finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych. Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego.

[REDACTED]

[REDACTED]

WYNIKI I WNIOSKI

[REDACTED]

Uzyskane oszczędności towarzyszące realizacji proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych przekraczają wysokość dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego towarzyszących finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych każdego roku trwania programu lekowego [96].

[REDACTED]

Ustalono, że w latach 2012 – 2015 nie został przekroczony budżet na refundację leków. Dostępne dane wskazują, że również w 2016 roku budżet przeznaczony na refundację leków nie zostanie wykonany w 100%. Pozostałe środki finansowe w budżecie na refundację leków (około 270 mln PLN w 2015 roku) można wykorzystać na finansowanie nowych technologii lekowych.

1. CEL ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ

Celem analizy racjonalizacyjnej jest przedstawienie rozwiązań, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków finansowych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi wydatków z budżetu płatnika publicznego towarzyszącemu objęciu refundacją produktu leczniczego Revolade® (eltrombopag) w leczeniu pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną w wieku poniżej 18 lat [96].

Analizę przeprowadzono w związku z wynikami analizy wpływu na budżet świadczącymi o dodatkowych nakładach finansowych płatnika publicznego [96].

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ

Przedstawiono propozycje rozwiązań racjonalizacyjnych pozwalających uwolnić środki finansowe płatnika publicznego z zamiarem ich przeznaczenia na pokrycie dodatkowych wydatków z budżetu płatnika publicznego związanych z finansowaniem ze środków publicznych stosowania produktu Revolade® w ramach programu lekowego „*Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną eltrombopagiem (ICD-10 D69.3)*” [37], [39], [96].

Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu minimalnych wymagań stawianych ocenom technologii medycznych określonych przez Ministra Zdrowia [3].

2.1. PERSPEKTYWA ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ

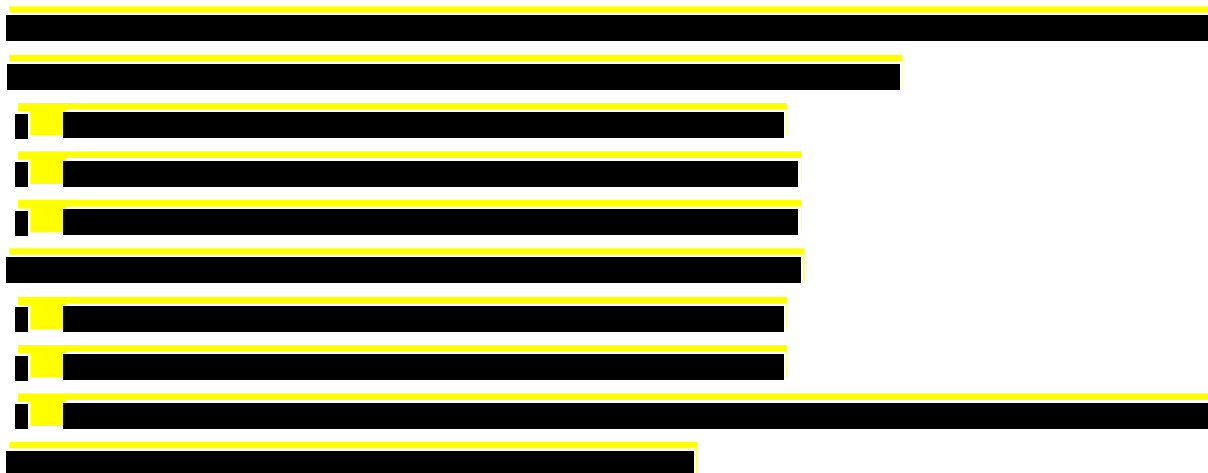
Perspektywę niniejszej analizy racjonalizacyjnej stanowi płatnik publiczny (podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych). Uwzględniono taką samą perspektywę ekonomiczną jak w ramach analizy wpływu na budżet wskazującej na wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego [96].

2.2. HORYZONT ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ

Horyzont czasowy analizy obejmuje taki sam okres jak ustalony w ramach analizy wpływu na budżet wskazującej na wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego – trzy pierwsze lata realizacji proponowanego programu lekowego [96].

W ramach niniejszej analizy racjonalizacyjnej oceniano wysokość uwolnionych środków finansowych związanych z realizacją proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych od momentu inicjalizacji proponowanego programu lekowego do zakończenia 3-letniego okresu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych.

2.3. WYSOKOŚĆ DODATKOWYCH NAKŁADÓW FINANSOWYCH OKREŚLONA W RAMACH ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET



Mając na uwadze iż nie jest spodziewane przekroczenie budżetu przeznaczanego na refundację leków i na tej podstawie uwzględnienie proponowanego porozumienia podziału ryzyka wiąże się wyłącznie z korzyściami dla płatnika publicznego [96], w ramach niniejszej analizy jako podstawowe wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniono przede wszystkim dodatkowe nakłady finansowe towarzyszące realizacji proponowanego programu lekowego w przypadku realizacji proponowanego porozumienia podziału ryzyka (ang. *Risk Sharing Agreement*, RSS). Przedstawiono również wyniki nieuwzględniające RSS.

W ramach analizy wpływu na budżet [96] przy projektowaniu skrajnych wariantów uwzględniono maksymalny zakres niepewności wszystkich parametrów niepewnych oceny wielkości populacji i parametrów wpływających na dawkowanie wnioskowanej technologii (skrajne scenariusze zaprojektowano przy uwzględnieniu granic zakresu lub 95% przedziału ufności). Prawdopodobieństwo wystąpienia wartości określanych w ten sposób jest bardzo niskie i wynosi w przybliżeniu 2,5% podniesione do potęgi określającej liczbę parametrów niepewnych (<0,001%). Niemniej jednak rozważano rozwiązania, które powinny uwolnić środki finansowe zapewniające wystarczające na pokrycie wyników wariantu maksymalnego analizy wpływu na budżet.

[Redacted text block]

2.4. PROPOZYCJE UWOLNIENIA ŚRODKÓW FINANSOWYCH

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.4.3. KALKULACJE PRZEPROWADZONE W RAMACH PROPONOWANYCH ROZWIĄZAŃ

Zakres wykorzystania leków uwzględnionych określono na podstawie danych przedstawionych w [42] (styczeń – grudzień 2015 roku) i [43] (styczeń – grudzień 2014 roku).

Założono stałe w horyzoncie czasowym wykorzystanie wspomnianych produktów leczniczych (brak wzrostu rynku sprzedaży, co wiąże się z konserwatywnym podejściem).



Przyjęto również (konserwatywnie), że proponowany program lekowy zainicjowany zostanie 1 stycznia 2017 roku, skutkiem czego pierwsze 3 lata jego realizacji obejmą lata 2017 – 2019.

Uwzględnione w obliczeniach parametry oraz wyniki przeprowadzonych obliczeń przedstawiono w tabelach poniżej.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

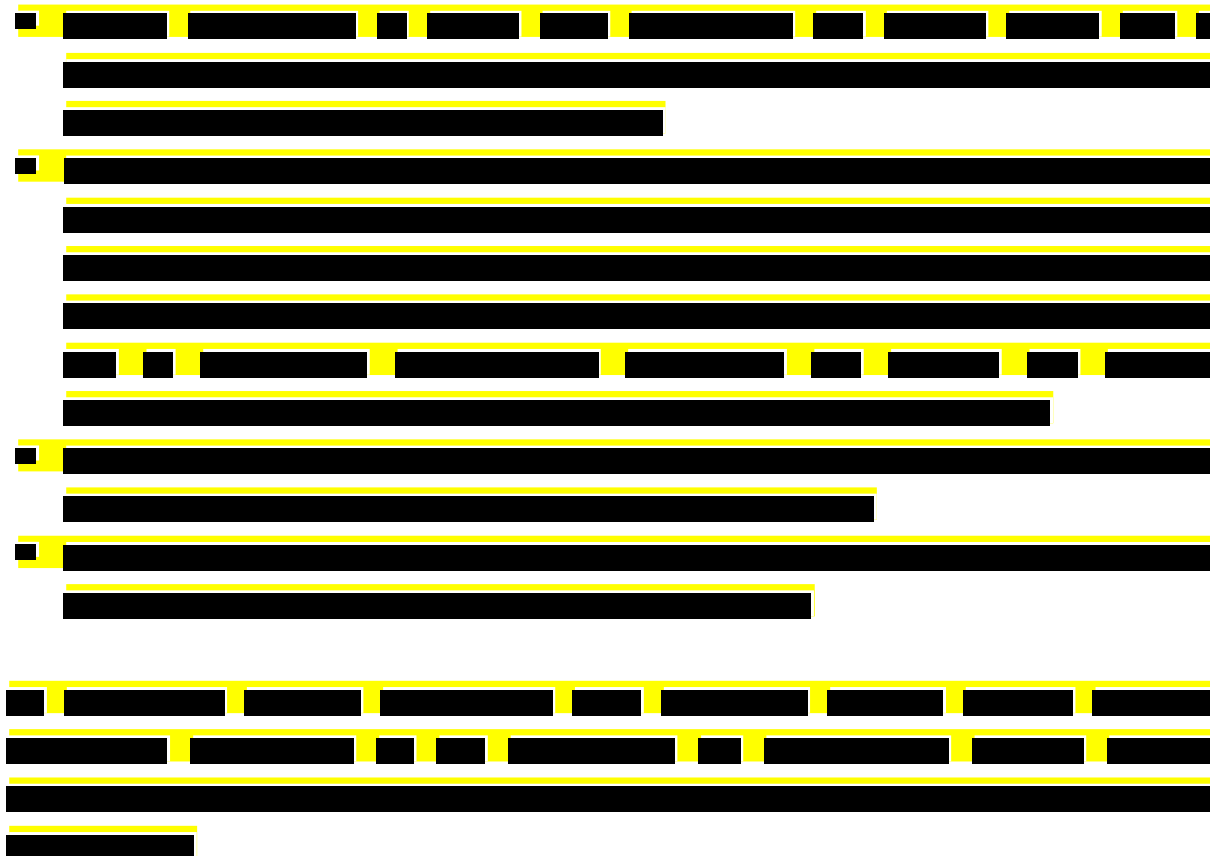
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

[REDACTED]

2.5. WYKAZ ZAŁOŻEŃ I PARAMETRÓW PROPONOWANYCH ROZWIĄZAŃ RACJONALIZACYJNYCH

Założenia i źródła danych uwzględnione w przypadku proponowanego rozwiązania racjonalizacyjnego:

- ✓ uwzględniono wycenę świadczeń zgodną z [42] (dane za 2015 rok);



The table content is completely redacted with black bars. The redaction consists of several horizontal bars of varying lengths, some with small black squares at the beginning, indicating a structured list or table of data.

Wartość poszczególnych parametrów uwzględnionych przy ww. przekształceniach przedstawiono w rozdziale 2.4. Szczegóły obliczeń przedstawiono w arkuszu „Model AR” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

3. WYNIKI ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ

Zgodnie z komunikatem DEF NFZ z 8 stycznia 2013 roku, do końca listopada 2012 roku wykonano 78,02% całkowitego budżetu płatnika publicznego przeznaczonego 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% x 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 ($79,39\% \times 12/11$).

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 przeznaczonego na refundację w 2014 roku zostało więc około 763 mln PLN.

Informacje z komunikatu DEF NFZ z 11 sierpnia 2016 roku świadczą, że do końca 2015 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację w bieżącym roku wyniósł 97,6%. Planowany budżet na refundację w 2015 roku wynosił 11 280 853 000 PLN. Niewykorzystanych środków z budżetu przeznaczonego na refundację w 2015 roku zostało więc około 270 mln PLN.

Dostępne są jedynie informacje na temat stopnia wykorzystania budżetu na refundację okresie styczeń-czerwiec 2016 roku (komunikat DEF NFZ z 4 sierpnia 2016 roku) informujący o wykorzystaniu 48,61% budżetu w tym okresie, co przy ekstrapolacji informuje o 97,2% wykorzystaniu budżetu w 2016 roku.

Wykazane powyżej nadwyżki z budżetu płatnika publicznego na refundację można wykorzystać na finansowanie nowych, dotychczas nier refundowanych technologii lekowych.

Niemniej jednak w niniejszym opracowaniu zaproponowano odrębne niezwiązane z planem finansowym NFZ rozwiązania racjonalizacyjne.

3.1. WYSOKOŚĆ UWOLNIONYCH ŚRODKÓW FINANSOWYCH WYNIKAJĄCA Z REALIZACJI PROPONOWANYCH ROZWIĄZAŃ RACJONALIZACYJNYCH

Wyniki niniejszej analizy racjonalizacyjnej pod postacią wysokości uwolnionych środków finansowych wynikających z realizacji proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych przedstawiono w tabeli poniżej.

3.1. Wysokość uwolnionych środków finansowych wynikająca z realizacji proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych

3.2. Ocena wystarczalności wysokości uwolnionych środków finansowych na pokrycie dodatkowych nakładów finansowych związanych z finansowaniem ocenianej technologii lekowej



[REDACTED]

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

3.2. OCENA WYSTARCZALNOŚCI WYSOKOŚCI UWOLNIONYCH ŚRODKÓW FINANSOWYCH NA POKRYCIE DODATKOWYCH NAKŁADÓW FINANSOWYCH ZWIĄZANYCH Z FINANSOWANIEM OCENIANEJ TECHNOLOGII LEKOWEJ

Zestawienie wyników analizy wpływu na budżet (dodatkowe nakłady finansowe związane z realizacją proponowanego programu lekowego) [96] oraz wyników niniejszej analizy racjonalizacyjnej (wysokość uwolnionych środków finansowych płatnika publicznego wynikająca z realizacji proponowanych rozwiązań) 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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zaobserwowano, że proponowane rozwiązania pozwalają uzyskać oszczędności kompensujące zawiązką dodatkowe nakłady finansowe związane z finansowaniem ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych [96].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4. DYSKUSJA

Celem analizy była ocena wystarczalności proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych potrzebnych do zniwelowania skutków finansowych podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Revolade® (eltrombopag) w leczeniu pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną w wieku poniżej 18 lat [96].

Przeprowadzona analiza racjonalizacyjna wykazała możliwość uzyskania środków finansowych w wysokości co najmniej równej wysokości dodatkowych nakładów finansowych związanych z finansowaniem ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych, określonych w ramach analizy wpływu na budżet [96].

Obliczenia związane z proponowanymi rozwiązaniami racjonalizacyjnymi uwzględniają najbardziej aktualne informacje dotyczące zużycia analizowanych leków i ich kosztów dostępne na podstawie różnych publikacji Narodowego Funduszu Zdrowia lub Ministra Zdrowia.

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

5. WNIOSKI KOŃCOWE

Przedstawiono propozycje rozwiązań, których wdrożenie pozwoli uwolnić środki finansowe z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w wysokości zapewniającej co najmniej pokrycie dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego związanych z podjęciem decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Revolade® (eltrombopag) w leczeniu pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną w wieku poniżej 18 lat, w trakcie pierwszych trzech lat realizacji proponowanego programu lekowego [96].

Uzyskane oszczędności towarzyszące realizacji proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych przekraczają wysokość dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego towarzyszących finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych każdego roku trwania programu lekowego [96].

Ustalono, że w latach 2012 – 2015 nie został przekroczony budżet na refundację leków. Dostępne dane wskazują, że również w 2016 roku budżet przeznaczony na refundację leków nie został wykonany w 100%. Pozostałe środki finansowe w budżecie na refundację leków (około 270 mln PLN w 2015 roku) można wykorzystać na finansowanie nowych technologii lekowych.

6. 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/Zarzadzenie_Nr_1.pdf (dostęp: sierpień 2016).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. 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- β 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 – Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. *Dz.U.* 2015 poz. 345.
- [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: lipiec 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 31 października 2015 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2011–2013. M.P.2015.1070.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2016 r. (*Dz. Urz. Min. Zdr.* z 2016 r. poz. 79).
- [38] AWA nr AOTM-DS-433-11/2012 dla Revolade® stosowanego w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej u dorosłych. Dostępne z: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/074/AWA/074_AWA_DS_433_11_REVOLADE_ITP_2012.09.20.pdf.
- [39] Opis proponowanego programu lekowego. Data on file.
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, wrzesień 2016 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, wrzesień 2016 roku.
- [42] Komunikat DGL 21-06-2016. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2015 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6879.html>
- [43] Komunikat DGL z 21.07.2015 r. Errata informacji 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 2014 r.; <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6715.html> oraz komunikat DGL z 23.04.2015.
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: www.cearegistry.org (ostatnia aktualizacja: 24 sierpnia 2016)
- [45] Informacje o zawartych umowach przez Wojewódzkie Oddziały NFZ w 2016 roku, aplikacje.nfz.gov.pl/umowy.
- [46] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1k do zarządzenia nr 66/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 30 czerwca 2016 roku. www.nfz.gov.pl
- [47] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 1l do zarządzenia nr 66/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 30 czerwca 2016 roku. www.nfz.gov.pl
- [48] Katalog grup. Załącznik 1a do zarządzenia Nr 71/2016/DSOZ Prezesa NFZ, z dnia 30 czerwca 2016 roku. www.nfz.gov.pl

- [49] Katalog świadczeń odrębnych. Załącznik 1b do zarządzenia Nr 71/2016/DSOZ Prezesa NFZ, z dnia 30 czerwca 2016 roku.
- [50] Katalog świadczeń do sumowania. Załącznik 1c do zarządzenia Nr 71/2016/DSOZ Prezesa NFZ, z dnia 30 czerwca 2016 roku.
- [51] Charakterystyka grup. Załącznik nr 9 do zarządzenia Nr 71/2016/DSOZ Prezesa NFZ, z dnia 30 czerwca 2016 roku.
- [52] Katalog grup AOS. Załącznik nr 5a do zarządzenia nr 62/2016/DSOZ Prezesa NFZ, z dnia 30 czerwca 2016 roku.
- [53] Charakterystyka grup AOS. Załącznik nr 7 do zarządzenia nr 62/2016/DSOZ Prezesa NFZ, z dnia 30 czerwca 2016 roku.
- [54] Rosthøj S, Rajantie J, Treutiger I, Zeller B, Tedgård U, Henter JJ; NOPHO ITP Working Group. Duration and morbidity of chronic immune thrombocytopenic purpura in children: five-year follow-up of a Nordic cohort. *Acta Paediatr.* 2012 Jul;101(7):761-6.
- [55] Bland JM, Kerry SM. Statistics notes. Weighted comparison of means. *BMJ.* 1998 Jan 10;316(7125):129.
- [56] Buchanan GR, Adix L. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr.* 2002 Nov;141(5):683-8.
- [57] Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2001 May 1;97(9):2549-54.
- [58] Charakterystyka produktu leczniczego Revolade.
- [59] Neunert C, Noroozi N, Norman G, Buchanan GR, Goy J, Nazi I, Kelton JG, Arnold DM. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. *J Thromb Haemost.* 2015 Mar;13(3):457-64.
- [60] 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
- [61] 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.
- [62] 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.
- [63] 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.
- [64] Mowatt G, Boachie C, Crowther M, Fraser C, Hernandez R, Jia X, Terner L. Romiplostim for the treatment of chronic immune or idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): A Single Technology Appraisal. Aberdeen HTA Group, Institute of Applied Health Sciences, University of Aberdeen, 2008. http://www.nets.nihr.ac.uk/__data/assets/pdf_file/0005/82517/ERGRReport-08-02-01.pdf.
- [65] Sruamsiri R, Dilokthornsakul P, Pratoonsoot C, Chaiyakunapruk N. A cost-effectiveness study of intravenous immunoglobulin in childhood idiopathic thrombocytopenia purpura patients with life-threatening bleeding. *Pharmacoeconomics.* 2014 Aug;32(8):801-13.
- [66] Cummins E, Fielding S, Scott N, Rothnie K, Crowther M, Fraser C, Brazzelli M. Eltrombopag for the treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura. Aberdeen HTA Group, Institute of Applied Health Sciences, University of Aberdeen, 2012. http://www.nets.nihr.ac.uk/__data/assets/pdf_file/0004/82606/ERGRReport-12-07-01.pdf.
- [67] Parrondo J, Grande C, Ibáñez J, Palau J, Páramo JA, Villa G. Evaluación económica del tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria crónica refractaria con agonistas del receptor de la trombopoyetina. *Farm Hosp.* 2013 May-Jun;37(3):182-91.
- [68] Iskedjian M, Tinmouth AT, Arnold DM, Deuson R, Isitt JJ, Mikhael J. Elicitation of utility scores in Canada for immune thrombocytopenia treated with romiplostim or watch and rescue. *J Med Econ.* 2012;15(2):313-31..
- [69] Snyder CF, Mathias SD, Cella D, Isitt JJ, Wu AW, Young J. Health-related quality of life of immune thrombocytopenic purpura patients: results from a web-based survey. *Curr Med Res Opin.* 2008 Oct;24(10):2767-76.
- [70] O'Brien SH, Ritchey AK, Smith KJ. A cost-utility analysis of treatment for acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Pediatr Blood Cancer.* 2007 Feb;48(2):173-80.
- [71] Arnold DM, Tinmouth A, Iskedjian M, i in. Eliciting health state utilities from immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura: results of a general public based time trade-off survey. Eliciting health state utilities from immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura: results of a general public based time trade-off survey. ISPOR 12th Annual European Congress; październik 2009; Paris. 22654.
- [72] McMillan R, Bussel JB, George JN, Lalla D, Nichol JL. Self-reported health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 2008 Feb;83(2):150-4.
- [73] Szende A, Brazier J, Schaefer C, Deuson R, Isitt JJ, Vyas P. Measurement of utility values in the UK for health states related to immune thrombocytopenic purpura. *Curr Med Res Opin.* 2010 Aug;26(8):1893-903.
- [74] Sanz MA, Aledort L, Mathias SD, Wang X, Isitt JJ. Analysis of EQ-5D scores from two phase 3 clinical trials of romiplostim in the treatment of immune thrombocytopenia (ITP). *Value Health.* 2011 Jan;14(1):90-6.
- [75] Fogarty PF, Tarantino MD, Brainsky A, Signorovitch J, Grotzinger KM. Selective validation of the WHO Bleeding Scale in patients with chronic immune thrombocytopenia. *Curr Med Res Opin.* 2012 Jan;28(1):79-87.

- [76] Khan KA, Petrou S, Rivero-Arias O, Walters SJ, Boyle SE. Mapping EQ-5D utility scores from the PedsQL™ generic core scales. *Pharmacoeconomics*. 2014 Jul;32(7):693-706.
- [77] Ankiety wypełnione przez ekspertów. Data on file.
- [78] GUS. Trwanie życia w 2015 r. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2015-r-,2,10.html>
- [79] Główny urząd statystyczny. Urząd statystyczny w Krakowie. Zdrowie dzieci i młodzieży w Polsce w 2009 r. Kraków, 2011. http://stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/zo_zdrowie_dzieci_mlodziemy_w_polsce_2009.pdf
- [80] Estymator. Wyniki badań ankietowych na temat: waga i nadwaga Polaków. Wrzesień 2006. http://www.estymator.com.pl/WYNIKI/WAGA_I_NADWAGA_POLAKOW__raport.pdf
- [81] Sprawozdanie ze spotkania Panelu Ekspertów. Data on file.
- [82] Feudjo-Tepie MA, Robinson NJ, Bennett D. Prevalence of diagnosed chronic immune thrombocytopenic purpura in the US: analysis of a large US claim database: a rebuttal. *J Thromb Haemost*. 2008 Apr;6(4):711-2;
- [83] M. Richert-Przygońska, N. Bartoszewicz, Fabian Przygoński, Mariusz Wysocki. Pierwotna małopłytkowość immunologiczna u dzieci w świetle współczesnych definicji. *Acta Haematol. Pol*. 2014 ; 45(1): 69-75.
- [84] Segal JB, Powe NR. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *J Thromb Haemost*. 2006 Nov;4(11):2377-83.
- [85] Zawilska K. Samoistna plamica małopłytkowa – skala problemu. *Acta Haematol. Pol*. 2009 ; 40(4): 843-849.
- [86] Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Cines DB, Chong BH, Cooper N, Godeau B, Lechner K, Mazzucconi MG, McMillan R, Sanz MA, Imbach P, Blanchette V, Kühne T, Ruggeri M, George JN. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009 Mar 12;113(11):2386-93.
- [87] Bussel JB, de Miguel PG, Despotovic JM, Grainger JD, Sevilla J, Blanchette VS, Krishnamurti L, Connor P, David M, Boayue KB, Matthews DC, Lambert MP, Marcello LM, Iyengar M, Chan GW, Chagin KD, Theodore D, Bailey CK, Bakshi KK. Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): a randomised, multicentre, placebo-controlled study. *Lancet Haematol*. 2015 Aug;2(8):e315-25.
- [88] Grainger JD, Locatelli F, Chotsampancharoen T, Donyush E, Pongtanakul B, Komvilaisak P, Soththikul D, Drelichman G, Sirachainan N, Holzhauser S, Lebedev V, Lemons R, Pospisilova D, Ramenghi U, Bussel JB, Bakshi KK, Iyengar M, Chan GW, Chagin KD, Theodore D, Marcello LM, Bailey CK. Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015 Oct 24;386(10004):1649-58.
- [89] Drug utilisation sub-committee. Romiplostim and eltrombopag for idiopathic thrombocytopenic purpura: predicted versus actual analysis. June 2015. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/participants/public-release-docs/2015-06-prds/tra-agents-for-itp-dusc-prd-2015-06-final.pdf>
- [90] Gajewski P. (red). *Interna Szczeklika Podręcznik Chorób Wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2014*
- [91] 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-stant-i-struktura-ludnoscioraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stant-w-dniu-30-vi-2015-r-,6,18.html>
- [92] US\$67 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020. 20/01/2014. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/US-67-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020> (24 sierpnia 2016).
- [93] IMS. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines. March 2016. https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS_Institute_Biosimilar_Brief_March_2016.pdf
- [94] PharmPro Board Public Relations. The Race to Create a Biosimilar of Rituximab. Posted on Mon, 04/04/2016. <http://www.pharmpro.com/news/2016/04/race-create-biosimilar-rituximab> (24 sierpnia 2016)
- [95] http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000129.jsp&mid=WC0b01ac0580533e0f
- [96] Analiza wpływu na budżet dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, wrzesień 2016 roku.

7. SPIS TABEL

Tabela 1. Obserwowany poziom redukcji ceny leków oryginalnych po wprowadzeniu leków generycznych lub bioodpowiedników.	8
Tabela 2. Podstawowe parametry proponowanych rozwiązań.	14
Tabela 3. Wyniki przeprowadzonych obliczeń.	14
Tabela 4. Wyniki analizy racjonalizacyjnej.	17
Tabela 5. Zestawienie wyników analizy wpływu na budżet (BIA) [112] i wyników niniejszej analizy.	17