



IGNORANTIA NOCET

Prolastin[®] (ludzki inhibitor alfa-1-proteinazy)
w długotrwałym leczeniu wspomagającym u dorosłych
chorych z niedoborem inhibitora alfa-1-proteinazy i
obturacyją dróg oddechowych (FEV1 35-60%) oraz na
podstawie klinicznej oceny stanu chorego

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
Wersja 1.1

Wykonawca:

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

Przygotowano dla:

Grifols Deutschland GmbH

Warszawa, 26 kwietnia 2017

[Redacted text block]

[Redacted text block]

26 kwietnia 2017 r. analiza wpływu na budżet została uzupełniona w związku z uwagami zawartymi w Piśmie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji OT.4351.9.2017.JW.AKJ.3 z dnia 5 kwietnia 2017 r. Pierwotnie analiza została zakończona 28 listopada 2016 r.

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

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Grifols Deutschland GmbH, która finansowała pracę. Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	6
1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia.....	10
2. Analiza wpływu na budżet	10
2.1. Metodyka analizy	10
2.2. Horyzont czasowy	11
2.3. Perspektywa	12
2.4. Scenariusze porównywane	12
2.5. Populacja.....	14
2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana	14
2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku.....	16
2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana	16
2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	16
2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją	18
2.6. Analiza kosztów.....	18
2.6.1. Koszt leków	19
2.6.2. Koszt badań diagnostycznych	21
2.6.3. Koszt podania leku	23
2.6.4. Koszt monitorowania leczenia i oceny skuteczności.....	24
2.6.5. Koszty związane z terapią standardową (BSC)	25
2.7. Podsumowanie danych wejściowych	32
2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy	32

2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe	32
2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe	33
3. Analiza wrażliwości	39
3.1. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	39
4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	40
5. Aspekty etyczne i społeczne	41
6. Założenia i ograniczenia	42
7. Podsumowanie i wnioski końcowe	43
8. Załączniki	45
8.1. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej	45
8.2. Prognozowane wielkości dostaw leku Prolastin [®]	45
8.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	46
9. Spis tabel	48
10. Spis rysunków	49
11. Bibliografia.....	50

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
A1-PI	ang. <i>alpha-1 proteinase inhibitor</i> – ludzki inhibitor alfa-1-proteinazy
AATD	ang. <i>alpha-1 antitrypsin deficiency</i> – niedobór inhibitora alfa-1 proteinazy (alfa-1 antytrypsyny)
ADMAPP	Ang. <i>Alpha-1 Disease Management and Prevention Program</i> , model działania wprowadzony w Stanach Zjednoczonych, polegający na zbudowaniu relacji chorych na AATD na zasadzie wzajemnego wsparcia
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AW	analiza wrażliwości
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – ludzki inhibitor alfa-1-proteinazy
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRP	ang. <i>C reactive protein</i> – białko ostrej fazy, białko C-reaktywne
FEV ₁	ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i> – natężona objętość wydechu pierwszosekundowa
GKS	Glikokortykosteroid
ICS	ang. <i>inhaled corticosteroids</i> – wziewne kortykosteroidy
IgA	ang. <i>immunoglobulin A</i> – immunoglobulina A
IS	istotność statystyczna
LABA	ang. <i>long-acting beta-2 agonist</i> – długodziałające leki beta-2 agonistyczne
LAMA	ang. <i>long-acting muscarinic antagonist</i> – długodziałający lek cholinolityczny
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
POChP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
PTChP	Polskie Towarzystwo Chorób Płuc
■	■
SABA	ang. <i>short-acting beta-2 agonist</i> – krótkodziałające leki beta-2 agonistyczne
SAMA	ang. <i>short-acting muscarinic antagonist</i> – krótkodziałający cholinolityk
SGRQ	ang. <i>St George's Respiratory Questionnaire</i> – Kwestionariusz Szpitala Św. Jerzego (kwestionariusz oceny jakości życia w chorobach układu oddechowego)
TK	tomografia komputerowa
wGKS	wziewny glikokortykosteroid

Streszczenie

CEL I ZAKRES

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Prolastin[®] (ludzki inhibitor alfa-1-proteinazy) w leczeniu dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa-1 proteinazy (AATD¹) i obturacją dróg oddechowych (FEV₁ 35-60%) w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w *Programie Lekowym*: leczenie niedoboru inhibitora alfa-1-proteinazy (ICD-10 E88.0).

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

METODYKA

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej. Przyjęto 3-letni horyzont czasowy od lipca 2017 roku do czerwca 2020 r.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej stanowią chorzy z niedoborem inhibitora alfa-1 proteinazy (AATD) i obturacją dróg oddechowych (FEV₁ 35-60%). Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z ankiet uzupełnionych przez ekspertów klinicznych.

W analizie wpływu na budżet rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której Prolastin[®] nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu tym, w leczeniu chorych z niedoborem inhibitora alfa-1 proteinazy (AATD) i obturacją dróg oddechowych (FEV₁ 35-60%) stosowane jest standardowe leczenie objawowe, a lek Prolastin[®] nie jest refundowany. W scenariuszu prognozowanym (nowym) analizowano sytuację, w której lek Prolastin[®] będzie stosowany w leczeniu AATD i będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego.

¹ ang. *alpha-1 antitrypsin deficiency*

Całkowite koszty (wynikające z kosztów różniących leczenia), wyznaczono na podstawie następujących kategorii kosztowych:

1. koszty leku Prolastin®,
2. koszt testów diagnostycznych potwierdzających niedobór alfa-1 antytrypsyny u chorych
3. koszty przepisania i podania leków,
4. koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia,
5. koszty standardowej terapii (w tym hospitalizacji, wizyt ambulatoryjnych, tlenoterapii, wizyt pielęgniarki środowiskowej oraz farmakoterapii).

Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych schematów postępowania terapeutycznego przyjęto na podstawie wyników przeprowadzonej *Analizy ekonomicznej*. Koszty jednostkowe technologii wnioskowanej przyjęto na podstawie danych od Podmiotu odpowiedzialnego.

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

[Redacted content]

[Redacted text block]

WYDATKI INKREMENTALNE

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W niniejszej pracy dokonano oceny wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu leku Prolastin® (ludzki inhibitor alfa-1 proteinazy) do programu lekowego.

[REDACTED]

Podkreślić jednak należy, że finansowanie A1-PI alfa oznacza wprowadzenie nowego standardu w leczeniu dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa-1 proteinazy (AATD) i obturacją dróg oddechowych (FEV₁ 35-60%), gdyż lek ten oferuje leczenie przyczynowe w przeciwieństwie do standardowej terapii objawowej odpowiadającej leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Obecnie nie istnieje technologia refundowana w omawianym wskazaniu toteż refundacja leku Prolastin® umożliwi specjalistom w tej dziedzinie wybór terapii korzystniejszej dla chorego od obecnie dostępnych. Udowodniono, że terapia z zastosowaniem leku Prolastin® spowalnia proces rozedmy płuc. Dodatkowo, w *Analizie ekonomicznej* dla chorych stosujących A1-PI wykazano wyższość terapii wnioskowanej w kontekście lat życia skorygowanych o jakość..

[REDACTED]

1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Prolastin® (ludzki inhibitor alfa-1-proteinazy) w leczeniu dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa-1 proteiny (AATD²) i obturacją dróg oddechowych (FEV₁ 35-60%) w *Programie Lekowym*: leczenie niedoboru inhibitora alfa-1-proteinazy (ICD-10 E88.0).

Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Prolastin® w przedstawionym wskazaniu.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel 2010, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń.

2. Analiza wpływu na budżet

2.1. Metodyka analizy

1. Zdefiniowano populację docelową dla technologii wnioskowanej na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych [11].
2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji w kolejnych 3 latach horyzontu czasowego.
3. Oszacowano rozpowszechnienie technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej oraz przeprowadzono prognozę rozpowszechnienia interwencji po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tej interwencji.

² ang. *alpha-1 antitrypsin deficiency*

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

2.2. Horyzont czasowy

Zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu)*, horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi oraz co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [1, 17].

W analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od lipca 2017 do czerwca 2020. Zasadnym jest stwierdzenie, że dopiero po około 3 latach rynek ustabilizuje się.

Obecnie, w omawianym wskazaniu, nie jest refundowana żadna substancja czynna.

2.3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*, dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy wpływu na budżet, analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [19]).

2.4. Scenariusze porównywane

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz scenariusz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego (na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada*, zwanego dalej *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [13]).

W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w leczeniu dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa-1 proteinazy (AATD) i obturacją dróg oddechowych (FEV₁ 35-60%). W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w załączniku (rozdział 8.1.).

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



[Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

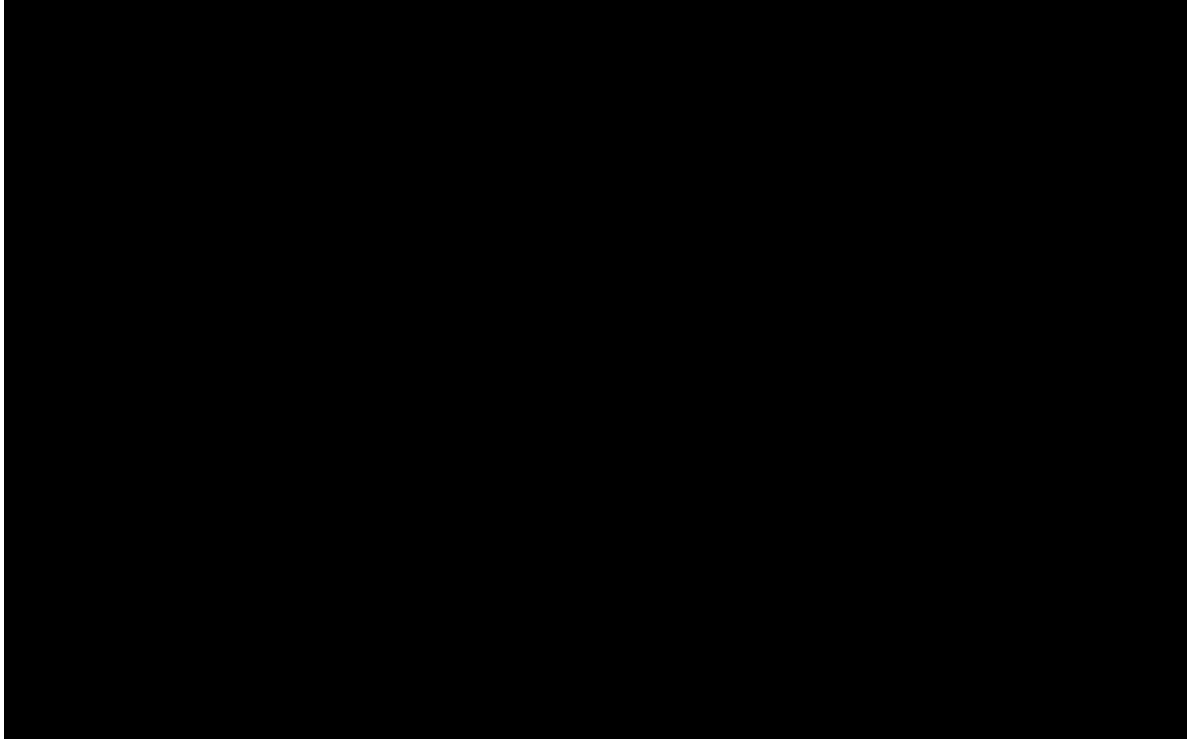
⊕ [Redacted text block]

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

3 [Redacted text block]

Rysunek 1.

Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet



2.5. Populacja

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

Populację badaną w analizie wpływu na budżet stanowią chorzy, u których oceniania technologia może być zastosowana [1]. Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Prolastin®*, lek wskazany jest w leczeniu dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa-1-proteinazy (AATD) i obturacją dróg oddechowych (FEV₁ 35-60%). Wielkość populacji, w której wnioskowana technologia może być stosowana określono na podstawie wyników badania ankietowego.

W analizie podstawowej przyjęto oszacowanie oparte na opinii wiodącego⁴ eksperta klinicznego, który został poproszony o wypełnienie ankiety i określenie liczby chorych, u których można będzie zastosować lek Prolastin® w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej. Chorzy spełniający kryterium włączenia to chorzy ze wskaźnikiem FEV1 w przedziale 35-60%.

[Redacted text block]

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie populacji, w której technologia wnioskowana może być stosowana w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej. [Redacted]

[Redacted text block]

W analizie założono, że udział chorych ze wskaźnikiem FEV1 w przedziałach 35-50% i 50-60% rozkładać będzie się po równo i wyniesie w obu przypadkach 50%.

⁴ [Redacted footnote text]

Tabela 1.
Oszacowanie populacji, w której technologia wnioskowana może być zastosowana

	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■

2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku

Populacja, zarówno ta wskazana we wniosku refundacyjnym jak i ta oceniana w niniejszej analizie, są spójne z populacją zawartą w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Prolastin®*, a stanowią ją chorzy z niedoborem inhibitora alfa-1 proteinazy (AATD) i obturacją dróg oddechowych (FEV₁ 35-60%). Populacja docelowa jest tożsama z populacją chorych, u których technologia wnioskowana może być zastosowana (wskazaną w rozdziale 2.5.1).

2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana

Obecnie lek Prolastin® nie jest w Polsce stosowany (liczebność populacji wynosi zero).

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

Biorąc pod uwagę wskazane kryteria włączenia chorych do nowego *Programu Lekowego*: leczenie niedoboru inhibitora alfa-1-proteinazy (ICD-10 E88.0) oraz na podstawie odnalezionych publikacji, stwierdzono, że w przypadku finansowania A1-PI, zostanie on wprowadzony zamiast standardowego leczenia objawowego (terapia A1-PI jest trapią przyczynową) u chorych spełniających kryteria kliniczne. Zakłada się, że w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej leczeni będą wszyscy chorzy z populacji docelowej (rozdział 2.5.2.), a więc chorzy spełniający kryterium FEV₁ 35-60%.

2.5.4.1. Udziały w rynku

Udziały w rynku technologii wnioskowanej oceniono na podstawie oceny obecnej praktyki klinicznej. Z uwagi na fakt, że lek Prolastin® nie jest obecnie stosowany, udział w rynku w scenariuszu istniejącym wynosi 0%. Na podstawie opinii eksperta klinicznego wyznaczono udział terapii enzymatycznej wśród chorych kwalifikujących się obecnie do leczenia pod względem fenotypu (szczegółowe obliczenia przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do analizy). Udziały rynkowe obliczono na podstawie informacji o chorych kwalifikujących się klinicznie do leczenia oraz na podstawie ogólnej liczby chorych kwalifikujących się fenotypowo. Odsetki przedstawiono w poniższej tabeli. Pozostali chorzy kontynuują leczenie w ramach terapii standardowej.

Tabela 2.
Udziały technologii wnioskowanej w pierwszych trzech latach analizy (procent chorych kwalifikujących się klinicznie do leczenia względem chorych kwalifikujących się fenotypowo)

Tabela 3.
Liczba chorych kwalifikujących się do leczenia pod względem fenotypu w kolejnych latach analizy

2.5.4.2. Oszacowanie wielkości populacji chorych leczonych technologią wnioskowaną

Populacja chorych leczonych technologią wnioskowaną pokrywa się z populacją określoną w podrozdziale 2.5.1

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

W przypadku braku wydania pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji dla leku Prolastin[®], lek ten nie będzie stosowany.

2.6. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej, w analizie uwzględniono koszty, odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W analizie, w celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne).

W *Analizie ekonomicznej* rozważano uwzględnienie następujących kategorii kosztowych, jako potencjalnie najistotniejszych z punktu widzenia oceny opłacalności stosowania technologii medycznych: 1. koszty leku Prolastin[®], 2. koszt testów diagnostycznych potwierdzających niedobór alfa-1 antytrypsyny u chorych 3. koszty przepisania i podania leków, 4. koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia, 5. koszty standardowej terapii (w tym hospitalizacji, wizyt ambulatoryjnych, tlenoterapii, wizyt pielęgniarki środowiskowej oraz farmakoterapii).

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia (w tym projektu *Programu Lekowego*), w analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊕ koszty leku Prolastin[®],
- ⊕ koszt diagnostyki niedoboru alfa-1 antytrypsyny,
- ⊕ koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w programie lekowym,
- ⊕ koszt podania leku Prolastin[®],
- ⊕ koszty związane z terapią BSC, w tym:
 - ⊕ koszt hospitalizacji w grupie JGP D46,
 - ⊕ koszt wizyty w poradni/ambulatorium

- ⊗ koszt tlenoterapii w warunkach domowych,
- ⊗ koszt opieki paliatywnej,
- ⊗ koszt farmakoterapii stosowanej w ramach leczenia standardowego.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne. Uwzględnione koszty różniące pokrywane będą przede wszystkim przez płatnika publicznego. Różnice w wynikach pomiędzy perspektywą wspólną a perspektywą płatnika publicznego występują jedynie w przypadku kategorii kosztowej: farmakoterapia związana ze standardowym leczeniem.

Ponieważ w analizie klinicznej nie stwierdzono występowania poważniejszych zdarzeń niepożądanych, założono, że leczenie jakichkolwiek komplikacji związanych z podaniem leku Prolastin[®] odbędzie się w ramach podania leku przez wykwalifikowany personel medyczny. Dlatego koszty leczenia działań niepożądanych nie są uwzględniane jako osobna kategoria kosztowa.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z: badania *Boros 2012* [3] oraz badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych [11].

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) związanych z farmakoterapią związaną ze stosowaniem BSC przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ oraz *Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [13]. Cenę za opakowanie 1 000 mg leku Prolastin[®] uzyskano od Zamawiającego [7].

2.6.1. Koszt leków

2.6.1.1. Dawkowanie leku Prolastin[®]

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było wyznaczenie dawki leku. Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Prolastin[®]* [5] określono, że w leczeniu dorosłych chorych z niedoborem alfa-1 antytrypsyny Prolastin[®] podawany jest w przedstawionym poniżej schemacie.

Podanie leku Prolastin[®] następuje najczęściej według schematu 60 mg/kg masy ciała w cotygodniowym wlewie dożylnym. [5]. Dawkowanie to jest zgodne ze schematem dawkowania zamieszczonym projekcie *Programu lekowego*.

Dawka ta była również stosowana u chorych w badaniach odnalezionych w przebiegu przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*.

2.6.1.2.Cena leku Prolastin®

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. Niniejsza analiza dotyczy opłacalności stosowania leku Prolastin® w leczeniu dorosłych chorych z niedoborem alfa-1 antytrypsyny stosowanego w ramach *Programu lekowego*. W analizie uwzględniono finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.1. Rozważono poziom odpłatności leku, zgodny z zapisami *Ustawy o refundacji*, tj. lek wydawany jest bezpłatnie w ramach programu lekowego [18].

Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu oraz cenę hurtową brutto leku, biorąc pod uwagę, finansowanie w odrębnej grupie limitowej [18].

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

Tabela 4.
Ceny wnioskowanej technologii uwzględnione w analizie – opakowanie 1 000 mg (PLN)

Liczba zużytych fiolek leku Prolastin® została oparta o rozkład normalny wagi chorych. Chorym przyporządkowano prawdopodobieństwa w zależności od posiadanej masy ciała zgodnie z rozkładem normalnym, a następnie przemnożono je przez liczbę fiolek zużytych dla konkretnej masy ciała. Tak oszacowana średnia ważona wskazuje, że w terapii jeden chory zużywa średnio 4,84 fiolek leku Prolastin®. Na tej podstawie oszacowano ostateczny

koszt terapii lekiem Prolastin[®] uwzględniany w analizie. Obliczenia oparto na średniej masie ciała Polaków, którą raportowano w badaniu Estymator [8]. oraz odchyleniu standardowym masy ciała zaczerpniętemu z publikacji *Portier 2007* [16]. Jest to badanie przeprowadzone na populacji amerykańskiej, jednak założono, że odchylenie standardowe w obu populacjach (amerykańskiej oraz polskiej) jest zbliżone. Średnia masa ciała dorosłych Polaków wyniosła we wspomnianym badaniu 72,5 kg, natomiast odchylenie standardowe 13,17 kg. Jest to wartość obliczona dla grupy osób w wieku 50-51 lat, czyli wieku wejścia chorego do modelu. Inna wartość odchylenia standardowego raportowana w publikacji została uwzględniona w analizie wrażliwości. W kalkulacjach kosztu rocznego uwzględniono zgodnie z ChPL, że podanie następuje raz na tydzień.

Należy podkreślić, że lek Prolastin[®] stanowi terapię enzymatyczną, która jest uzupełnieniem standardowego postępowania medycznego. Dlatego w ramieniu chorych leczonych lekiem naliczany jest koszt związany z BSC oraz z samą terapią augmentacyjną.

Tabela 5.
Koszt terapii A1-PI (PLN)

2.6.2. Koszt badań diagnostycznych

Warunkiem kwalifikacji do *Programu Lekowego* jest potwierdzony w certyfikowanym ośrodku niedobór alfa-1 antytrypsyny. Potwierdzenie niedoboru odbywa się dwustopniowo: w pierwszym etapie bada się poziom stężenia AAT we krwi wraz z oznaczeniem poziomu CRP, następnie w przypadku wyniku sugerującego niedobór przeprowadza się badanie genetyczne metodą genotypowania i/lub fenotypowania. Wspomniane metody badania genetycznego są stosowane najczęściej, jednakże możliwe jest także przeprowadzenie analizy sekwencji DNA.

Ponadto w ramach diagnostyki wykonuje się:

- ⊗ Oznaczenie stężenia przeciwciał klasy A (Immunoglobuliny A – IgA);
- ⊗ Badanie spirometryczne z próbą rozkurczową;
- ⊗ Badanie objętości płuc metodą pletyzmograficzną;
- ⊗ Tomografia komputerowa klatki piersiowej;
- ⊗ Test na obecność kotyniny mający na celu określenie, czy chory stosuje nikotynę (pali papierosy).

Koszt pierwszego etapu badania diagnostycznego określono na podstawie załącznika nr 1b oraz 5a do zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa NFZ wraz z późniejszymi zmianami [22]. W poniższej tabeli podsumowano koszty wymienionych powyżej badań. Z uwagi na fakt, że test na obecność kotyniny nie został zawarty w koszyku świadczeń gwarantowanych postanowiono pominąć ten koszt w analizie. Biorąc pod uwagę, że test ten może zostać przeprowadzony z użyciem urządzenia, tak zwanego smokolizera, koszt ten jest znikomy i może zostać pominięty w analizie, ponieważ nie przyczyni się on do wygenerowania znacznych kosztów i tym samym nie wpłynie znacząco na wynik analizy.

Koszt badania genetycznego określono na podstawie Załącznika nr 1 do zarządzenia Nr 73/2016/DSOZ Prezesa NFZ. Jest to koszt zryczałtowany i nie zależy od typu badania genetycznego. W jego zakresie mieści się genotypowanie, fenotypowanie oraz analiza sekwencji łańcucha. Wartość jednego punktu określono na podstawie *Informatora o umowach NFZ* obliczając średnią cenę za punkt w 5 losowo wybranych kontraktowanych placówkach na terenie kraju. Na podstawie publikacji *Greulich 2016* [9] liczba wykonywanych testów potrzebnych do zdiagnozowania jednego chorego z niedoborem inhibitora alfa-1-proteinazy wynosi średnio 10,16. Wartość ta została uwzględniona w ogólnym koszcie badania genetycznego przypadającym na jednego chorego.

Tabela 6.
Koszt badań diagnostycznych przy kwalifikowaniu chorego do programu lekowego

Badanie	Kod produktu	Wartość punktowa	Wartość punktu (PLN)	Koszt (PLN)
CRP	5.30.00.0000011	3,50	9,00	31,50

Badanie	Kod produktu	Wartość punktowa	Wartość punktu (PLN)	Koszt (PLN)
Immunoglobuliny A (IgA)	5.30.00.0000011	3,50	9,00	31,50
I65 α-1-Antytrypsyna	5.30.00.0000012	7,00	9,00	63,00
Badanie spirometryczne z próbą rozkurczową				
Badanie objętości płuc metodą pletyzmograficzną				
TK: badanie innej okolicy anatomicznej 1) bez wzmocnienia kontrastowego	5.03.00.0000070	30,00	9,00	270,00
Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych	5.10.00.0000043	90,00	11,35	10 372,74

2.6.3. Koszt podania leku

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych terapia ludzkim inhibitorem alfa-1 proteinazy ma sens jedynie wtedy, gdy lek podawany jest w bliskiej odległości od miejsca zamieszkania chorego. W analizie przyjęto w ten sposób na podstawie zapisu w ChPL, że pierwsze trzy podania leku odbędą się w przystosowanym do tego ośrodku, tzn. w szpitalu lub przychodni/ambulatorium. Ponieważ wlew dożylny leku Prolastin® jest wlewem krótkotrwałym i trwa około 1 godziny przyjęto, że dalsze podania odbędą się w domu chorego w ramach wizyty pielęgniarki środowiskowej.

Koszt wizyty pielęgniarki środowiskowej jest kosztem zryczałtowanym i zależy od stawki kapitałowej. Tym samym każdy ośrodek wysyłający pielęgniarki do domu chorego ma zapewnioną stałą kwotę przeznaczoną na realizację opisywanego świadczenia. W związku z tym, koszt wizyty pokryty jest przez ośrodek wysyłający, a sama wizyta nie generuje kosztu dla systemu.

Tym samym w analizie uwzględniono jedynie koszt związany z trzykrotnym podaniem leku w warunkach pozadomowych. Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Koszt podania leku Prolastin®

Produkt	Wartość punktowa	Wartość punktu	Liczba świadczeń	Koszt (PLN)
Przyjęcie w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2,0	52,0	3	312,00

2.6.4. Koszt monitorowania leczenia i oceny skuteczności

Na podstawie projektu *Programu lekowego* oraz opinii ekspertów klinicznych określono, że w ramach monitorowania i oceny skuteczności leczenia lekiem Prolastin® będą wykonywane następujące badania:

- ⊕ Oznaczenie stężenia alfa-1 antytrypsyny (dwa razy w roku);
- ⊕ Test na obecność kotyniny (dwa razy w roku);
- ⊕ Ocena objętości płuc metodą pletyzmograficzną (raz do roku).

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych ocena objętości płuc metodą pletyzmograficzną odbywać będzie się raz do roku. Dla pozostałych badań przyjęto, że odbywać będą się one raz na 6 miesięcy, co jest zgodne z wymogami monitorowania i oceny skuteczności w programach lekowych.

Ponownie, z uwagi na fakt, że test na obecność kotyniny nie został zawarty w koszyku świadczeń gwarantowanych postanowiono pominąć ten koszt w analizie. Biorąc pod uwagę, że test ten może zostać przeprowadzony z użyciem urządzenia, tak zwanego smokolizera, koszt ten jest znikomy i może zostać pominięty w analizie, ponieważ nie przyczyni się on do wygenerowania znacznych kosztów i tym samym nie wpłynie znacząco na wynik analizy.

Koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia podsumowano w poniższej tabeli. Koszty monitorowania i oceny skuteczności dotyczą chorych leczonych lekiem Prolastin®. Monitorowanie chorych leczonych standardowo odbywa się w ramach wizyt w poradni/ambulatorium.

Tabela 8.
Koszty związane z monitorowaniem i oceną skuteczności leczenia

Badanie	Kod produktu	Wartość punktowa	Wartość punktu (PLN)	Koszt jednorazowy (PLN)	Koszt roczny* (PLN)
I65 α-1-Antytrypsyna	5.30.00.0000012	7,00	9,00	63,00	126,00
Badanie objętości płuc metodą pletyzmograficzną					

*założono, iż pletyzmografia będzie odbywała się w trakcie tej samej wizyty ambulatoryjnej co pomiar stężenia A1-PI – stąd 2 wizyty w ciągu roku

2.6.5. Koszty związane z terapią standardową (BSC)

Na podstawie publikacji *Boros 2012* oraz opinii ekspertów klinicznych określono, że w ramach aktualnie stosowanej praktyki klinicznej chorzy z niedoborem alfa-1 antytrypsyny korzystają z następujących świadczeń, dla których częstość użycia oraz procent chorych korzystających z zasobów są zależne od stanu zdrowia:

- ⊗ hospitalizacja,
- ⊗ wizyta w poradni/ambulatorium,
- ⊗ terapia tlenowa w warunkach domowych,
- ⊗ pobyt w hospicjum,
- ⊗ wizyta pielęgniarki środowiskowej,
- ⊗ farmakoterapia.

W poniższej tabeli podsumowano korzystanie przez chorych podlegających terapii BSC z zasobów i świadczeń opieki zdrowotnej. Dane pochodzą ze wspomnianej wcześniej publikacji *Boros 2012* oraz z badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych.

Na podstawie publikacji *Liebermann 2000* [12] założono, iż chorzy przyjmujący terapię lekiem Prolastin® (FEV1 od 35% do 60%) będą mieć niższą częstotliwość przyjmowania świadczeń opieki medycznej. W analizie utożsamiono infekcje raportowane w publikacji

Liebermann 2000 z cięższymi zaostrzeniami choroby i oszacowano ryzyko względne występowania zaostrzeń w grupie leczonej w stosunku do grupy nieleczonej ($RR^5 = 0,33$).

Tabela 9.
Zużycie zasobów związanych z aktualną praktyką kliniczną

Stan zdrowia	Świadczenie	Odsetek chorych	Liczba wizyt/świadczeń
Łagodny (FEV1 \geq 80%)	Wizyta w poradni/ambulatorium	■	■
	Hospitalizacja	■	■
Umiarkowany (50% \leq FEV1 < 80%)	Wizyta w poradni/ambulatorium	■	■
	Hospitalizacja	■	■
Ciężki (30% \leq FEV1 < 50%)	Terapia tlenowa	■	■
	Wizyta w poradni/ambulatorium	■	■
	Hospitalizacja	■	■
	Wizyta środowiskowej pielęgniarki	■	■
Bardzo ciężki (FEV1 < 30%)	Terapia tlenowa	■	■
	Wizyta w poradni/ambulatorium	■	■
	Hospitalizacja	■	■
	Wizyta środowiskowej pielęgniarki	■	■
	Pobyt w hospicjum	■	■

2.6.5.1. Koszt związany z hospitalizacją

Koszt hospitalizacji chorego w ramach standardowej terapii określony został na podstawie Załącznika nr 1 do zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. oraz Załącznika nr 3 do zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. wraz z późniejszymi zmianami [23]. Przyjęto, że pobyt chorego w szpitalu nie przekroczy liczby dni pobytu finansowanej grupą. Pobyt chorego na oddziale finansowany jest w ramach grupy JGP D46: POChP i inne obturacyjne choroby układu oddechowego (rozedma płuc spowodowana niedoborem alfa-1 antytrypsyny zaliczana jest do chorób obturacyjnych).

⁵ ang. *risk ratio*

Tabela 10.
Koszt hospitalizacji w ramach BSC

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa hospitalizacja	Liczba dni pobytu finansowana grupą	Wartość punktu	Koszt jednorazowy
D46	5.51.01.0004046	POChP i inne obturacyjne choroby układu oddechowego	36,00	20,00	52,00	1 872,00

2.6.5.2. Wizyta w poradni/ambulatorium

Koszt wizyty chorego w poradni/ambulatorium wyznaczono na podstawie zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa NFZ wraz z późniejszymi zmianami [22]. Średnią wartość punktu wyznaczono na podstawie *Informatora o umowach NFZ*. Z informatora wybrano 6 losowych placówek kontraktowanych i na tej podstawie obliczono średnią wartość 1 punktu.

Tabela 11.
Koszt wizyty w poradni/ambulatorium związanej z terapią BSC

Świadczenie	Wycena punktowa świadczenia specjalistycznego I typu	Wartość punktu	Koszt jednorazowy
Wizyta w poradni/ambulatorium: Świadczenia w zakresie gruźlicy i chorób płuc	3,50	9,63	33,70

2.6.5.3. Terapia tlenowa

W analizie uwzględniono koszt terapii tlenowej w warunkach domowych. Świadczenie to rozliczane jest według wartości punktowych i kosztów określonych w ramach katalogu zakresu świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie. Średnią wartość punktu określono na podstawie *Informatora o umowach NFZ*. Z informatora wybrano 6 losowych placówek kontraktowanych i na tej podstawie obliczono średnią wartość 1 punktu. W tabeli poniżej przedstawiono uwzględnione koszty.

Tabela 12.
Koszt terapii tlenowej w warunkach domowych.

Świadczenie	Wycena punktowa świadczenia specjalistycznego I typu	Koszt jednorazowy
Tlenoterapia w warunkach domowych	1,00	11,35

W poniższej tabeli podsumowano średni roczny koszt wizyt tlenoterapii w warunkach domowych w podziale na poszczególne stany zdrowia wyróżnione w modelu przedstawionym w *Analizie ekonomicznej*. W analizie przyjęto, że roczna liczba tlenoterapii wynosi 4.

Tabela 13.
Średni roczny koszt wizyty w poradni/ambulatorium w ramach BSC w zależności od stanu zdrowia chorego

Stan	Koszt roczny z uwzględnieniem odsetka chorych i liczbą terapii w roku (PLN)
Ciężki ($30\% \leq FEV1 < 50\%$)	4,54
Bardzo ciężki ($FEV1 < 30\%$)	22,69

2.6.5.4. Pobyt w hospicjum

Chorzy w stanie terminalnym (chorzy w stanie $FEV1 < 30\%$) mogą podlegać opiece paliatywnej w ramach pobytu w hospicjum. Eksperci kliniczni w ankiecie wskazali, że takiej opiece podlegają pojedynczy chorzy oraz nie wskazali średniego czasu pobytu w hospicjum. Dlatego w analizie przyjęto, że 5% chorych podlega opiece paliatywnej w hospicjum oraz że ich pobyt trwa 83 dni. Inne warianty testowane są w ramach przedstawionej w kolejnych częściach dokumentu analizie wrażliwości.

Koszt pobytu w hospicjum rozliczany jest za osobodzień. Koszt ten ustalono na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ 73/2013/DSOZ wraz z późniejszymi zmianami. Wartość 1 punktu określono na podstawie Informatora o umowach NFZ [21], z którego losowo wybrano 6 placówek kontraktowanych i na podstawie danych o kontraktach obliczono średnią wartość wspomnianego 1 punktu.

Koszt pobytu chorego w hospicjum określony został w poniższej tabeli. Średni koszt roczny w najcięższym stanie choroby na chorego określono z uwzględnieniem odsetka chorych przebywających w hospicjum (5%).

Tabela 14.
Koszt pobytu chorego w hospicjum

Świadczenie	Wycena punktowa świadczenia specjalistycznego I typu	Koszt jednorazowy	Średni koszt roczny w stanie FEV1 < 30% na chorego
Pobyt w hospicjum	osobodzień	211,83	879,08

2.6.5.5. Koszt farmakoterapii

Chorzy w ramach standardowej terapii podlegają farmakoterapii zgodnej z leczeniem objawowym rozedmy płuc w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc [11]. W ramach farmakoterapii stosowane są określone przez ekspertów klinicznych w ramach badania ankietowego schematy terapeutyczne, których dawkowanie określono dokładnie w analizie klinicznej. Udział poszczególnych schematów terapeutycznych w zależności od stanu zdrowia chorego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15.
Udział schematów terapeutycznych w zależności od stanu zdrowia chorego.

Stan	Schemat	Udział
Umiarkowany ($50\% \leq FEV1 < 80\%$)	LABA	■
	LABA+iCS	■
	LABA+SABA	■
	LAMA	■
	SAMA	■
Ciężki ($30\% \leq FEV1 < 50\%$)	ICS+LABA+LAMA +SABA	■
	LABA+LAMA+SABA	■
	SAMA	■
	teofilina	■
Bardzo ciężki ($FEV1 < 30\%$)	ICS+LABA+LAMA +teofilina	■

W poniższej tabeli przedstawiono substancje czynne, które składają się na dane schematy terapeutyczne. Ceny leków zaczerpnięto z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada

2016 r [13]. Na tej podstawie obliczone ceny za 1mg leku, które posłużyły do wyceny dziennej i rocznej dawki w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszej analizy.

Tabela 16.
Substancje czynne w schematach terapeutycznych w zależności od stanu zdrowia chorego.

Schemat	Substancje czynne (wymienne)
SABA	Fenoterol
	Salbutamol
LABA	Formoterol
	Salmeterol
LAMA	Bromek triotropium
	Bromek aklidynium
	Bromek glikopironium
wGKS	Flutikazon
	Budezonid
	Cyklezonid
	Balkometazon
	Mometazon
SABA+LAMA	Fenoterol + bromek ipratropium
LABA+LAMA	Formoterol+aklidyinium
LABA+wGKS	Salmeterol+ flutikazon
	Formeterol+ budezonid
	Formoterol + beklometazon

W poniższej tabeli podsumowano koszt jednodniowy oraz roczny stosowania leków z wyżej wymienionych schematów terapeutycznych w podziale na stan zdrowia chorego z uwzględnieniem odsetków chorych podlegających danym schematom.

Tabela 17.

Koszt jednodniowy i roczny stosowania danych schematów terapeutycznych w BSC w perspektywie wspólnej i płatnika publicznego

Stan	Schemat	Koszt dobowy perspektywa NFZ	Koszt dobowy perspektywa wspólna	Koszt roczny perspektywa NFZ	Koszt roczny perspektywa wspólna	Koszt roczny całkowity NFZ	Koszt roczny całkowity wspólna
Umiarkowany (50% ≤ FEV1 < 80%)	LABA	1,80	1,91	657,88	696,84	■	■
	LABA+iCS	6,95	7,22	2 538,12	2 635,52		
	LABA+SABA	2,04	2,22	746,88	812,14		
	LAMA	3,18	4,54	1 160,76	1 658,24		
	SAMA	0,69	0,84	253,34	305,35		
Ciężki (30% ≤ FEV1 < 50%)	ICS+LABA+LAMA+SABA	10,37	12,07	3 787,89	4 409,06	■	■
	LABA+LAMA+SABA	5,22	6,76	1 907,64	2 470,37		
	SAMA	0,69	0,84	253,34	305,35		
	Teofilina	0,48	0,72	175,32	262,98		
Bardzo ciężki (FEV1 < 30%)	ICS+LABA+LAMA+teofilina	10,61	12,48	3 874,21	4 556,74	■	■
	tlenoterapia	obliczona osobno					

2.7. Podsumowanie danych wejściowych

Podsumowanie danych wejściowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18.
Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet

Parametr	Wartość	Źródło
CZN leku Prolastin® (PLN)	████████	<i>Dane dostarczone przez Zamawiającego [7]</i>
Średnia ważona liczba zużytych fiolek leku Prolastin® podczas 1 podania	4,84	<i>Obliczenia własne autorów analizy</i>
Koszt badań diagnostycznych	Rozdział 2.6.2	<i>Oszacowanie własne na podstawie Zarządzeń Prezesa NFZ [22]</i>
Koszt związany z podaniem leku	Rozdział 2.6.3	<i>Oszacowanie własne na podstawie Zarządzeń Prezesa NFZ [20]</i>
Koszty związane z monitorowaniem i oceną skuteczności leczenia	Rozdział 2.6.4	<i>Oszacowanie własne na podstawie Zarządzeń Prezesa NFZ [20]</i>
Koszt związane z BSC	Rozdział 2.6.5	<i>Oszacowanie własne na podstawie Zarządzeń Prezesa NFZ oraz Informatora o umowach NFZ [10]</i>
Koszt farmakoterapii stosowanej w ramach BSC	Rozdział 2.6.5.5.	<i>Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. [13]</i>
Udział schematów farmakoterapii stosowanych w BSC	Rozdział 2.6.5.5.	<i>Badanie ankietowe [11]</i>
████████	██	<i>Dane dostarczone przez Zamawiającego [7]</i>

2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy

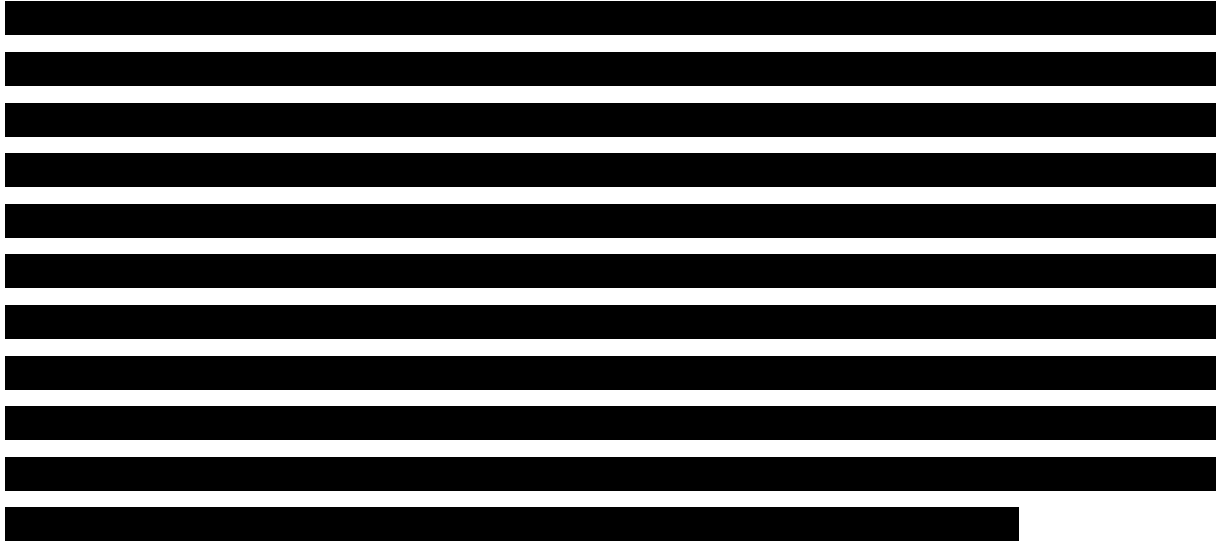
2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe

Aktualne wydatki budżetowe, związane z leczeniem populacji docelowej oszacowano biorąc pod uwagę całkowity koszt standardowej terapii objawowej (w tym koszt hospitalizacji, wizyt w poradni/ambulatorium, koszt terapii tlenowej w warunkach domowych oraz koszt pobytu w hospicjum). Przyjęto, że trendy zmiany liczebności populacji w roku obecnym będą spójne z tymi przyjętymi w analizie na lata następne.

Obecnie Prolastin® nie jest stosowany w analizowanej populacji chorych. Koszt leku jest zatem zerowy.

2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe

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

The table content is completely redacted with black bars, obscuring all data and text within the table structure.

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

Tabela 20.
Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej [REDACTED] (PLN)

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Tabela 23.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości [REDACTED]

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

4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Decyzja dotycząca refundacji produktu Prolastin® (ludzki inhibitor alfa-1 proteinazy) w leczeniu chorych z niedoborem inhibitora alfa-1-proteinazy i obturacją dróg oddechowych (FEV1 35-60%), w ramach *Programu Lekowego*, nie spowoduje poważnych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń zdrowotnych. Wystąpi konieczność przyjmowania chorych do placówek medycznych w celu podania leku oraz konieczność wysyłania pielęgniarek środowiskowych do domu chorego, co także związane jest z cotygodniowym podaniem leku w postaci krótkotrwałego wlewu dożylnego.

W związku z powyższym, w wyniku rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii medycznej, może wystąpić konieczność dodatkowych szkoleń personelu medycznego. W *Charakterystyce Produktu Leczniczego*, również są zawarte instrukcje dotyczące podawania leku czy ewentualnych reakcji alergicznych. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5. Aspekty etyczne i społeczne

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

Na podstawie *Analizy klinicznej* stwierdzić można, że wnioskowana technologia spowalnia proces rozedmy płuc [11], generuje więc istotne klinicznie dodatkowe efekty zdrowotne, w porównaniu do obecnie stosowanego w praktyce klinicznej standardowego leczenia objawowego. W zakresie profilu bezpieczeństwa nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a komparatorem (także w kontekście śmiertelności).

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

Poniższa tabela (Tabela 24.) przedstawia ocenę aspektów społecznych i etycznych dotyczącej stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu.

Tabela 24.
Aspekty społeczne i etyczne

Warunek	Wartość
Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej;	Żadne
Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach;	Tak
Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna;	Duża korzyść dla wąskiej grupy chorych
Czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych;	Tak
Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia.	Tak
Należy rozważyć czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne, w tym:	
wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej;	Nie
grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych;	Nie

Warunek	Wartość
powodować lub zmieniać stygmatyzację;	Nie
wywoływać lęk;	Nie
powodować dylematy moralne;	Nie
stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne.	Nie
Konieczne jest też przeanalizowanie, czy decyzja dotycząca rozważanej technologii:	
nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka.	Nie
Należy określić, czy stosowanie technologii nakłada szczególne wymogi, takie jak:	
konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Tak*
potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania;	Nie
potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania.	Nie

*przyjęto, że z uwagi na podawanie leku w formie wlewu dożylnego potrzebna jest zgoda chorego

6. Założenia i ograniczenia

W analizie zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- ⊕ W analizie kosztów pominięto koszt testu na obecność kotyniny. Jednakże z uwagi na fakt, że badanie może zostać wykonane za pomocą smokolizera, można przypuszczać, że koszt badania jest znikomy i nie wpływa znacząco na wynik analizy
- ⊕ W analizie kosztowej założono, że 5% chorych w stanie terminalnym znajdzie się pod opieką hospicjum przez 83 dni w roku;
- ⊕ W analizie podstawowej przyjęto, że rozkład chorych pomiędzy stanami FEV1 35-50% oraz FEV1 50-60% wynosi odpowiednio 50%;
- ⊕ W przypadku kosztu wizyty pielęgniarki środowiskowej – związanej z wykonaniem programu lub z opieką nad chorym w standardowym leczeniu nie jest możliwe dokładne oszacowanie kosztów generowanych dla systemu opieki zdrowotnej jako całości z uwagi na rozliczenie ryczałtowe przy pomocy stawki kapitałowej. W związku z tym w analizie nie przedstawiono kosztów wizyty i opieki pielęgniarki środowiskowej;

- ⊗ W analizie przedstawiono dwa różne sposoby kalkulacji populacji kwalifikującej się do leczenia lekiem Prolastin®, z uwagi na znaczne różnice pomiędzy wynikiem analizy we wspomnianych wariantach jest to kwestia obarczona największą niepewnością.

7. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu leku Prolastin® (ludzki inhibitor alfa-1 proteiny) do *Wykazu leków refundowanych* w ramach kategorii dostępności lek stosowany w *Programie Lekowym*.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

Obecnie nie istnieje żadna technologia refundowana, będąca terapią przyczynową, w omawianym wskazaniu, toteż refundacja leku Prolastin® umożliwi specjalistom w tej dziedzinie wybór terapii korzystniejszej dla chorego od obecnie dostępnego leczenia objawowego. Udowodniono, że stosowanie leku Prolastin® zamiast standardowego leczenia objawowego poprawia skuteczność leczenia, spowalniając progresję rozedmy płuc oraz w porównaniu z komparatorem wydłuża przeżycie chorych skorygowane o jakość.

8. Załączniki

8.1. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* należy stwierdzić, że leku Prolastin® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych [18]. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak jakiegokolwiek komparatora w zakresie technologii lekowych.

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

8.2. Prognozowane wielkości dostaw leku Prolastin®

Tabela 25.

Określenie rocznej wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku

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

Tabela 26.

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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	n/d
1.1.	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	TAK, rozdział 2.5.1.
1.2.	docelowej, wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 2.5.2.
1.3.	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	TAK, rozdział 2.5.3.
1.4.	w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.5.4.
2.	Oszacowanie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.
2.1.	aktualnych	TAK, rozdział 2.8.1
2.2.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje	n/d
3.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.
3.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.
4.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.
4.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii,	TAK, rozdział 2.8.
5.	Oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.
5.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
6.	Minimalny i maksymalny wariant oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK, rozdział 2.8.
8.	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 2.7.
9.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 6.
9.1.	wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu	TAK, rozdział 6.
10.	Do analizy dołączono dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji oraz prognoz	TAK
11.	Oszacowań analizy oraz prognoz dokonano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet	TAK
12.	Oszacowań oraz prognoz w analizie dokonano w szczególności na podstawie rocznej liczebności populacji	TAK
12.1.	w analizie wpływu na budżet przedstawiono dodatkowy wariant, w którym oszacowania i prognozy uzyskano w oparciu o inne dane (w przypadku braku wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji)	n/d
13.	Oszacowania analizy oraz prognozy przedstawiono w następujących wariantach <ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	■
13.1.	Wskazano dowody spełnienia wymagań, o których mowa: <ul style="list-style-type: none"> w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej) w art. 15 ust. 2. 15 ust. 3 pkt 2 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej) 	TAK, rozdział 8.1.

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*

9. Spis tabel

Tabela 1. Oszacowanie populacji, w której technologia wnioskowana może być zastosowana	16
Tabela 2. Udziały technologii wnioskowanej w pierwszych trzech latach analizy (procent chorych kwalifikujących się klinicznie do leczenia względem chorych kwalifikujących się fenotypowo).....	17
Tabela 3. Liczba chorych kwalifikujących się do leczenia pod względem fenotypu w kolejnych latach analizy.....	17
Tabela 4. Ceny wnioskowanej technologii uwzględnione w analizie – opakowanie 1 000 mg (PLN).....	20
Tabela 5. Koszt terapii A1-PI (PLN).....	21
Tabela 6. Koszt badań diagnostycznych przy kwalifikowaniu chorego do programu lekowego.....	22
Tabela 7. Koszt podania leku Prolastin®	23
Tabela 8. Koszty związane z monitorowaniem i oceną skuteczności leczenia.....	25
Tabela 9. Zużycie zasobów związanych z aktualną praktyką kliniczną	26
Tabela 10. Koszt hospitalizacji w ramach BSC	27
Tabela 11. Koszt wizyty w poradni/ambulatorium związanej z terapią BSC	27
Tabela 12. Koszt terapii tlenowej w warunkach domowych.	28
Tabela 13. Średni roczny koszt wizyty w poradni/ambulatorium w ramach BSC w zależności od stanu zdrowia chorego.....	28
Tabela 14. Koszt pobytu chorego w hospicjum.....	29
Tabela 15. Udział schematów terapeutycznych w zależności od stanu zdrowia chorego.....	29
Tabela 16. Substancje czynne w schematach terapeutycznych w zależności od stanu zdrowia chorego.....	30
Tabela 17. Koszt jednodniowy i roczny stosowania danych schematów terapeutycznych w BSC w perspektywie wspólnej i płatnika publicznego.....	31
Tabela 18. Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet.....	32
Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej ██████████ (PLN).....	34
Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej ██████████ (PLN).....	35

Tabela 21. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych	39
Tabela 22. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości [REDACTED]	39
Tabela 23. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości [REDACTED]	40
Tabela 24. Aspekty społeczne i etyczne	41
Tabela 25. Określenie rocznej wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku	45
Tabela 26. Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	46

10. Spis rysunków

Rysunek 1. Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet	14
--	----

11. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych, wersja 3.0, Warszawa sierpień 2016*
 2. ██████████ *Prolastin® (ludzki inhibitor alfa-1-proteinazy) w długotrwałym leczeniu wspomagającym u dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa-1-proteinazy i obturacją dróg oddechowych (FEV1 35-60%) oraz na podstawie klinicznej oceny stanu chorego – analiza ekonomiczna*
 3. Boros P., Lubiński W., *Health state and the quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease in Poland: a study using the EuroQoL-5D questionnaire*, Pol Arch Med Wewn. 2012;122(3):73-81
 4. Campos M.A., Alazemi S., Zhang G. i in., *Effects of Disease Management Program in Individuals with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency, COPD*, 2009;6(1):31-40
 5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Prolastin® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 6. Dane dostarczone przez Zamawiającego
 7. Dane dostarczone przez zamawiającego
 8. Estymator, *Wynik badań ankietowych na temat: Waga i nadwaga Polaków*, Badanie przeprowadzone przez firmę Estymator we wrześniu 2006 roku na reprezentatywnej, 800 osobowej próbie mieszkańców Polski w wieku od 18 do 80, http://www.estymator.com.pl/WYNIKI/WAGA_I_NADWAGA_POLAKOW__raport.pdf
 9. Greulich T., Nell C., Herr C. i in., *Results from a large targeted screening program for alpha-1-antitrypsin deficiency: 2003 – 2015*, Orphanet Journal of Rare Diseases (2016) 11:75
 10. Informator o umowach NFZ na rok 2016
 11. ██████████ i in., *Prolastin® (ludzki inhibitor alfa-1-proteinazy) w długotrwałym leczeniu wspomagającym u dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa-1-proteinazy i obturacją dróg oddechowych o umiarkowanym*
-

nasileniu oraz na podstawie klinicznej oceny stanu chorego – analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna

12. Liebermann J., *Augmentation Therapy Reduces Frequency of Lung Infections in Antitrypsin Deficiency: A New Hypothesis With Supporting Data*, CHEST 2000; 118:1480-1485
 13. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 roku
 14. Plan finansowy Narodowego Funduszu Zdrowia na 2014 r., zatwierdzony przez Ministra Zdrowia w porozumieniu z Ministrem Finansów w dniu 30 grudnia 2014 r., stanowiący załącznik do Zarządzenia nr 46/2013/DEF Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2013 r. w sprawie zmiany planu finansowego Narodowego Funduszu Zdrowia na 2014 rok (z późniejszymi zmianami)
 15. Plan finansowy Narodowego Funduszu Zdrowia na 2015 r. zatwierdzony przez Ministra Zdrowia w porozumieniu z Ministrem Finansów w dniu 7 stycznia 2015 r., stanowiący załącznik do Zarządzenia Nr 6/2015/DEF Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 stycznia 2015 r. w sprawie zmiany planu finansowego Narodowego Funduszu Zdrowia na 2015 rok
 16. Portier K., Tolson J.K., Roberts S.M., *Body Weight Distributions for Risk Assessment*, Risk Analysis, Vol.27, No.1, 2007
 17. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. *w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu*, http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf
 18. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696, z poz. zm.)
-

-
19. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. Nr. 210, poz. 2135, z poz. zm.)
 20. Zarządzenie nr 71/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 20 października 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe)
 21. Zarządzenie Nr 73/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 grudnia 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna, z późniejszymi zmianami
 22. *Zarządzenie nr 79/2014/DSOZ prezesa narodowego funduszu zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna79/2014*
 23. *Zarządzenie nr 81/2014/DSOZ prezesa narodowego funduszu zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne81/2014*
 24. Zarządzenie Prezesa NFZ 15/2014/DGL z dnia 7 kwietnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe) (wraz z późniejszymi zmianami)
-