



Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu stosowania produktu leczniczego Spinraza® (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni, związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5

ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA



Wersja 1.2

Kraków, lipiec 2017

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU	4
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY	5
PODSTAWOWE WYNIKI ANALIZY	6
STRESZCZENIE	7
1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	10
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	10
2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA	12
2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY	13
2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY	14
2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY	15
2.5. CHARAKTERYSTYKA I WIELKOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI	17
2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE	31
2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU	31
2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM	32
2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	33
3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	37
3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO	37
3.2. WARIANT NAJBARDZIEJ PRAWDOPODOBNY	37
3.3. WARIANT MINIMALNY	40
3.4. WARIANT MAKSYMALNY	41
3.5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	43
4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW	47
5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE	47
6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH	48
7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE	48
8. OGRANICZENIA ANALIZY	50
9. DYSKUSJA	50
10. WNIOSKI KOŃCOWE	51
11. OCENA ZAPOTRZEBOWANIA NA ANALIZĘ RACJONALIZACYJNĄ	52
12. BIBLIOGRAFIA	53
13. SPIS TABEL I RYSUNKÓW	57
14. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY	58

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ; Analiza wpływu na budżet
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
HR	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Względny hazard
LCI	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia)
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
RSS	ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> Porozumienie podziału ryzyka
SMA	ang. <i>Spinal muscular atrophy</i> ; Rdzeniowy zanik mięśni
UCI	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

- I. Przeprowadzona analiza pozwoliła ocenić wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Spinraza® w leczeniu rdzeniowego zaniku (SMA) mięśni 5q. Oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego wpisania wnioskowanej technologii do części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- II. W ramach analizy wpływu na budżet ustalono, że wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone tylko na refundację produktu leczniczego Spinraza® wyniosą (w nawiasach podano wyniki skrajnych wariantów liczebności populacji docelowej):
- i. [REDACTED]
- [REDACTED]
- III. Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych wymagać będzie dodatkowych nakładów finansowych z perspektywy płatnika publicznego na poziomie (w nawiasach podano wyniki skrajnych wariantów liczebności populacji docelowej):
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- IV. Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy.
- V. Wykazano, że za finansowaniem produktu leczniczego Spinraza® ze środków publicznych przemawiają aspekty społeczne i etyczne, oparte przede wszystkim na podjęciu działań zapewniających poprawę wyników zdrowotnych pacjentów z SMA w Polsce.

PODSTAWOWE WYNIKI ANALIZY

Tabela. Podstawowe wyniki analizy.

	Całkowita liczba chorych, <i>status quo</i>	Całkowita liczba chorych, nowy scenariusz	Liczba chorych leczona nusinersenem	Dodatkowe nakłady finansowe, wariant bez RSS	Dodatkowe nakłady finansowe, wariant z RSS
Wszystkie typy rdzeniowego zaniku mięśni 5q łącznie					
Rok 1.	■	■	■	■	■
Rok 2.	■	■	■	■	■
Rok 3.	■	■	■	■	■
Typ I rdzeniowego zaniku mięśni 5q*					
Rok 1.	■	■	■	■	■
Rok 2.	■	■	■	■	■
Rok 3.	■	■	■	■	■
Typ II rdzeniowego zaniku mięśni 5q*					
Rok 1.	■	■	■	■	■
Rok 2.	■	■	■	■	■
Rok 3.	■	■	■	■	■
Typ III lub IV rdzeniowego zaniku mięśni 5q*					
Rok 1.	■	■	■	■	■
Rok 2.	■	■	■	■	■
Rok 3.	■	■	■	■	■

Akronimy: RSS, ang. *Risk Sharing Scheme* (porozumienie podziału ryzyka);

* określono na podstawie modelu dołączonego do opracowania (model umożliwia przedstawienie wyników wśród wszystkich pacjentów oraz w grupach pacjentów z poszczególnym typem choroby).

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia, podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Spinraza® (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni (ang. *spinal muscular atrophy, SMA*) związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5 (5q).

Oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego wpisania wnioskowanej technologii do części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, umożliwiające stosowanie wnioskowanej technologii w ramach programu lekowego.

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

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

- populację stanowili pacjenci z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q wymagający leczenia zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego [40] (P),
- wnioskowaną technologię stanowiło połączone ze standardową opieką stosowanie produktu leczniczego Spinraza® w zarejestrowanym schemacie dawkowania uwzględniającym 4 dawki na etapie indukcji (w dniu: 0, 14, 28 i 63) i dawkę co 4 miesiące na etapie leczenia podtrzymującego [87] (I),
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem samej standardowej opieki bez uwzględnienia nusinersenu (C),
- w opracowaniu uwzględniono finansowe konsekwencje efektów klinicznych stosowania porównywanych interwencji w analizowanym wskazaniu; na podstawie wartości parametrów, założeń i wyników analizy opisanej w [96] określono średnie roczne koszty bezpośrednie medyczne, uwzględniające efekty kliniczne zastosowania porównywanych interwencji; w opracowaniu wykorzystano następujące punkty końcowe badań klinicznych: względny hazard przeżycia całkowitego chorych z typem I rdzeniowego zaniku mięśni 5q oraz redukcję częstotliwości występowania hospitalizacji i częstotliwości konieczności przeprowadzania wspomaganej wentylacji u chorych z analizowanej populacji (wyniki badania ENDEAR ekstrapolowano na całą populację chorych [96]) (O),
- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: liczebności populacji pacjentów, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji oraz prognozowanych wydatków na 3 lata realizacji proponowanego sposobu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

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

Uwzględniono proponowaną cenę zbytu netto wnioskowanej technologii na poziomie ██████████ za opakowanie (koszt opakowania z perspektywy płatnika publicznego na poziomie ██████████ z VAT i marżą hurtową). Z uwagi na brak

opcjonalnych technologii w Wykazie [37], w opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w ramach nowej, osobnej grupy limitowej. Zgodnie z art. 14 ust. 1 pkt 1 ustawy o refundacji [30] założono, że wnioskowana technologia, stosowana w programie lekowym, będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie. W opracowaniu uwzględniono proponowane porozumienie podziału ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*, RSS) zapewniające sprzedaż wnioskowanej technologii do szpitali po cenie nie wyższej niż [redacted] bez VAT i marży hurtowej).

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

Przeprowadzono ocenę liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy uwzględnieniu: opublikowanych informacji epidemiologicznych na temat rdzeniowego zaniku mięśni 5q [59], [71]-[78], [81]; przekazanych przez firmę Biogen danych dotyczących polskich chorych z analizowanej populacji wpisanych do rejestru TREAT-NMD (informacje z lat 2011 – 2015 uzyskane od dr Hansa Lochmüller'a, koordynatora projektu TREAT-NMD; wstępne wyniki projektu zostały opublikowane przez Bladen i wsp. w 2014 roku [59]); przekazanego przez firmę Biogen oczekiwanego stopnia wykorzystania wnioskowanej technologii wśród pacjentów z analizowanej populacji, które zostało oszacowane na podstawie wyników analizy rynku światowego i europejskiego oraz wyników ograniczonego wywiadu środowiskowego wśród klinicystów z krajów, gdzie stosowanie wnioskowanej technologii jest aktualnie dostępne dla pacjentów (Stany Zjednoczone Ameryki Północnej oraz kraje, w których możliwe jest zastosowanie leku przed rejestracją); opinii ekspertów klinicznych uzyskanych w ramach panelu poprzedzonego etapem indywidualnego wypełniania ankiet (szczegółowe informacje na temat badania wśród ekspertów oraz jego wyników zamieszczono w rozdziale 12.1. Analizy ekonomicznej [96]).

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Uwzględniając istniejące przeciwskazania do stosowania wnioskowanej technologii, preferencje pacjentów oraz ich opiekunów oraz możliwości systemu opieki zdrowotnej w Polsce określono, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej wnioskowana technologia lekowa będzie stosowana u:

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych [41]. Przy ocenie rocznych wydatków z budżetu płatnika publicznego, w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet, wykorzystano założenia i wartości parametrów modelu decyzyjnego, szczegółowo opisane na etapie Analizy ekonomicznej [96]. Przeprowadzona analiza wpływu na system ochrony zdrowia, decyzji dotyczącej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych, zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzania ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

WYNIKI I WNIOSKI

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania produktu leczniczego Spinraza® ze środków publicznych spowoduje wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonego na finansowanie świadczeń gwarantowanych wśród pacjentów z analizowanej populacji. Obserwowany wzrost wynika przede wszystkim z udostępnienia leku sierocemu pacjentom nie mającym w chwili obecnej dostępu do żadnej alternatywnej formy farmakoterapii.

W ramach analizy wpływu na budżet ustalono, że wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na refundację produktu leczniczego Spinraza® wyniosą (w nawiasach podano wyniki scenariuszy skrajnych wielkości analizowanej populacji):

[Redacted]

w przypadku braku realizacji proponowanego porozumienia podziału ryzyka oraz

[Redacted]

w przypadku realizacji proponowanego porozumienia podziału ryzyka.

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych wymagać będzie dodatkowych nakładów finansowych z perspektywy płatnika publicznego (różnica w całkowitych wydatkach z budżetu) na poziomie:

[Redacted]

w przypadku braku realizacji proponowanego porozumienia podziału ryzyka oraz

[Redacted]

w przypadku realizacji proponowanego porozumienia podziału ryzyka.

Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy. Porównując wyniki wariantów uwzględniających najbardziej prawdopodobną wielkość populacji docelowej analizy podstawowej i scenariuszy analizy wrażliwości ustalono, że im więcej pacjentów stosuje wnioskowaną technologię tym wyższe dodatkowe nakłady finansowe towarzyszą jej refundacji.

Wykazano, że za finansowaniem produktu leczniczego Spinraza® ze środków publicznych przemawiają aspekty społeczne i etyczne, oparte przede wszystkim na podjęciu działania zapewniającego poprawę wyników zdrowotnych pacjentów z chorobą ultraradką w Polsce.

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że w horyzoncie czasowym 3 lat stosowanie wnioskowanej technologii w ramach programu lekowego będzie wiązało się z uzyskaniem dodatkowych 30,38 lat życia (zakres: 13,76 – 49,08).

1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia, podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Spinraza® (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni (ang. *spinal muscular atrophy*, SMA) związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5 (5q).

Oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego wpisania wnioskowanej technologii do części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, umożliwiającego stosowanie wnioskowanej technologii w ramach programu lekowego.

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

Przeprowadzona analiza pozwoliła ocenić wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Spinraza® stosowanego w obrębie zarejestrowanych wskazań [87].

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

- populację stanowili pacjenci z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q wymagający leczenia zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego [40] (P),
- wnioskowaną technologię stanowiło połączone ze standardową opieką stosowanie produktu leczniczego Spinraza® w zarejestrowanym schemacie dawkowania uwzględniającym 4 dawki na etapie indukcji (w dniu: 0, 14, 28 i 63) i dawkę co 4 miesiące na etapie leczenia podtrzymującego [87] (I),
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem samej standardowej opieki bez uwzględnienia nusinersenu (C),
- w opracowaniu uwzględniono finansowe konsekwencje efektów klinicznych stosowania porównywanych interwencji w analizowanym wskazaniu; na podstawie wartości parametrów, założeń i wyników analizy opisanej w [96] określono średnie roczne koszty bezpośrednie medyczne, uwzględniające efekty kliniczne zastosowania porównywanych interwencji; w

opracowaniu wykorzystano następujące punkty końcowe badań klinicznych: względny hazard przeżycia całkowitego chorych z typem I rdzeniowego zaniku mięśni 5q oraz redukcję częstotliwości występowania hospitalizacji i częstotliwości konieczności przeprowadzania wspomaganej wentylacji u chorych z analizowanej populacji (wyniki badania ENDEAR ekstrapolowano na całą populację chorych [96]) (O),

- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: liczebności populacji pacjentów, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji oraz prognozowanych wydatków na 3 lata realizacji proponowanego sposobu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

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

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

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

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

Przy ocenie rocznych wydatków z budżetu płatnika publicznego, w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet wykorzystano wartości parametrów, założenia i wyniki modelu decyzyjnego, szczegółowo opisanego na etapie Analizy ekonomicznej [96].

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

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

2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA

Firma Biogen Poland Sp. z o.o. wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Spinraza® w ramach części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, umożliwiającego stosowanie nusinersenu w ramach proponowanego programu lekowego [40].

Zarejestrowane wskazania do stosowania ocenianej technologii dotyczą leczenia rdzeniowego zaniku mięśni 5q [87].

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

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

Ustawowe kryteria kwalifikacji - art. 15 ust. 2 i 3 [30]	Aspekty związane z refundacją Spinraza®
Ta sama nazwa międzynarodowa lub inna nazwa międzynarodowa, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania leków we wspólnej grupie	Niespełnione. Brak w Wykazie opcjonalnych technologii możliwych do stosowania w analizowanym wskazaniu [37]. Wnioskowaną technologię stanowi stosowanie leku sierociego, będącego jedyną opcją terapeutyczną wskazaną do stosowania wśród chorych z analizowanej populacji [87].
Taki sam zakres wskazań objętych refundacją leków we wspólnej grupie	
Podobna skuteczność leków we wspólnej grupie	
Droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny – oddzielna grupa	
Podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny pomimo odmiennych mechanizmów działania leków we wspólnej grupie	

Wnioskowana technologia stanowi pierwszą, przełomową opcję terapeutyczną dla pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q (lek sierocy). Z uwagi na brak opcjonalnych technologii w Wykazie [37], w opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w ramach nowej, osobnej grupy limitowej.

Zgodnie z art. 14 ust. 1 pkt 1 ustawy o refundacji [30] założono, że wnioskowana technologia, stosowana w programie lekowym, będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie.

Podstawowe informacje na temat wnioskowanej technologii i proponowanego sposobu jej finansowania ze środków publicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Oceniana technologia i sugerowany sposób jej finansowania.

Aspekt	Wartość
Wnioskowana technologia	
Nazwa handlowa	Spinraza®
Substancja czynna	Nusinersen
Kod ATC	M09AX07 (tymczasowy kod obowiązujący do 01.09.2017) [33]
Kod EAN	5713219500975
Nr pozwolenia dopuszczenia do obrotu:	EU/1/17/1188/001
Postać farmaceutyczna	roztwór do wstrzykiwań
Zawartość opakowania	1 fiol. a 5ml (12 mg)
Kategoria dostępności	Rpz (wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania)
Podmiot odpowiedzialny	BIOGEN IDEC LTD, WIELKA BRYTANIA
Wytwórca	BIOGEN (DENMARK) MANUFACTURING APS
Sugerowany sposób finansowania	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego (art. 6 ust 1 pkt 2 ustawy [30])
Grupa limitowa	Nowa, osobna grupa
Poziom odpłatności świadczeniobiorcy	0% / bezpłatny (art. 14 ust 1 pkt 1 ustawy [30])

W opracowaniu uwzględniono zarejestrowany schemat podawania wnioskowanej technologii uwzględniający 4 dawki na etapie indukcji (w dniu: 0, 14, 28 i 63) i następnie podanie dawki co 4 miesiące na etapie podtrzymania [87].

Założono, że świadczeniodawca rozliczać będzie z NFZ pełne opakowanie wnioskowanej technologii, niezależnie od stopnia jego wykorzystania (np. zmniejszenie dawki leku u młodszych chorych, czy redukcja dawki z powodu obserwowanych wcześniej działań niepożądanych nie ma wpływu na koszt wnioskowanej technologii).

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40].

2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY

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

Proponowany sposób refundacji nie uwzględnia współpłacenia świadczeniobiorcy za produkt leczniczy [30].

Wyniki Analizy ekonomicznej [96] świadczą, że kategorie kosztu bezpośredniego medycznego z perspektywy świadczeniobiorcy stanowią niewielki udział w całkowitym koszcie leczenia pacjentów z analizowanej populacji (typ I: 0,7% – 0,76%; typ II: 0,91% – 1%; typ III: 1,6% – 1,7%).

Mając powyższe na uwadze, zgodnie z Wytycznymi dla przeprowadzania ocen technologii medycznych, opublikowanymi przez AOTMiT [1], niniejsza analiza wpływu na budżet została przeprowadzona wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, Narodowego Funduszu Zdrowia).

2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY

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

Punkt początkowy niniejszej analizy obejmuje pierwszy rok, w którym będzie możliwe stosowanie refundowanego produktu leczniczego Spinraza® w ramach scenariusza nowego (przy założeniu pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia dotyczącej refundacji i ustalenia urzędowej ceny dla produktu Spinraza® stosowanego w analizowanym wskazaniu). Założono objęcie refundacją wnioskowanej technologii pod koniec 2017 roku (wejście w życie Obwieszczenia Ministra Zdrowia umieszczającego wnioskowaną technologię w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych) i pierwsze wykorzystanie wnioskowanej technologii na początku 2018 roku. Założono, że pierwszy rok analizy będzie obejmował cały 2018 rok.

Ustalono, że ze względu na charakter wnioskowanej technologii (lek sierocy) i charakter choroby (niska liczebność populacji docelowej) moment stabilizacji analizowanego rynku powinien wystąpić szybko i na tej podstawie przyjęto, że będzie to okres pierwszych 3 lat jego realizacji.

Zasadność przyjęcia okresu nie krótszego niż dwuletni potwierdzają informacje w art. 11. ust. 3 pkt. 3 Ustawy o refundacji [30] świadczące, iż pozytywne rozpatrzenie wniosku o objęcie refundacją i

ustalenie urzędowej ceny dla produktu Spinraza® stosowanego w analizowanym wskazaniu będzie obowiązywać przez 2 lata od decyzji Ministra Zdrowia.

Za przyjęciem 3-letniego horyzontu czasowego przemawiają następujące aspekty:

- wysokie ryzyko zgonu pacjentów z typem I rdzeniowego zaniku mięśni 5q, które przekłada się na stosunkowo częstą wymianę chorych poddawanych obserwacji w kolejnych latach analizy;
- możliwość przedłużenia życia pacjentów z typem I rdzeniowego zaniku mięśni 5q po zastosowaniu wnioskowanej technologii (względny hazard przeżycia całkowitego na poziomie około 0,37 [96]), które przełoży się na wzrost liczebności populacji docelowej (mniej pacjentów umiera niż w przypadku braku leczenia nusinersenem – więcej pacjentów żyjących w danym momencie w Polsce);
- pacjenci wymagający leczenia nusinersenem skupieni się w kilkunastu ośrodkach w Polsce, co pozwala sprawnie zaplanować ich leczenie;
- wysoka intensyfikacja leczenia pacjentów z analizowanej populacji – łatwy dostęp do informacji na temat programu lekowego;
- wnioskowaną technologię stanowi stosowanie leku sierocego, jedynej skutecznej opcji terapeutycznej w analizowanym wskazaniu – przy braku alternatywnej farmakoterapii pacjenci, u których zastosowanie wnioskowanej technologii przyniesie korzyści kliniczne, chętnie będą przystępować do terapii;
- wśród pacjentów z łagodniejszą formą rdzeniowego zaniku mięśni (typ III lub IV) leczenie nusinersenem wdrażane będzie przede wszystkim w początkowych stadiach zaawansowania choroby (najprawdopodobniej zaraz po diagnozie w celu efektywnego spowolnienia progresji choroby), co przemawia za przyjęciem dłuższego horyzontu czasowego niż 2 lata.

W ramach analizy wpływu na budżet dotyczącej stosowania produktu leczniczego Spinraza® w analizowanym wskazaniu przeprowadzono symulację wysokości nakładów finansowych z jednorocznego budżetu płatnika publicznego. Przeprowadzono również ocenę konsekwencji finansowych dla kolejnych lat obserwacji w odniesieniu do porównywanych ze sobą możliwych scenariuszy („nowy scenariusz” vs „scenariusz istniejący”) w okresie 3 pierwszych lat obowiązywania pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia, przy corocznej ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego.

2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii (*status quo*, „scenariusz istniejący”; brak

finansowania nusinersenu ze środków publicznych) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji wpisania wnioskowanej technologii do części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych („nowy scenariusz”).

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w ujęciu wszystkich pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni 5 q żyjących w danym roku w Polsce (por. rozdział 2.5.1.). Uwzględniono wszystkie koszty bezpośrednie medyczne leczenia w/w pacjentów, zarówno w okresie podawania porównywanych technologii jak i po ich zakończeniu, do momentu zgonu lub zakończenia horyzontu czasowego analizy.

W opracowaniu uwzględniono stosowanie dwóch schematów terapeutycznych możliwych do stosowania w analizowanym wskazaniu: stosowanie standardowej opieki nad pacjentem z analizowanej populacji oraz stosowanie nusinersenu wraz ze standardową opieką.

Uwzględniono stosowanie wnioskowanej technologii u części pacjentów z analizowanej populacji – przeprowadzono symulację oczekiwanego wykorzystania wnioskowanej technologii mając na uwadze istniejące przeciwwskazania do stosowania nusinersenu (np. operacja skoliozy, część pacjentów poddawanych permanentnej inwazyjnej wentylacji mechanicznej), konieczność wyrażenia zgody na zastosowane leczenie przez pacjenta lub jego opiekuna i stosowanie się do zaleceń lekarza prowadzącego terapię (część pacjentów, np. którzy utracili możliwość chodzenia nie zdecyduje się na wnioskowaną terapię ponieważ nie odwróci ona skutków dotychczasowego przebiegu choroby – nie przywróci zdolności chodzenia, spowolni tylko dalszą progresję choroby) – szczegóły w rozdziale 2.5.2.1.

Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy.

	Scenariusz istniejący (<i>status quo</i>)	Nowy scenariusz
Realizacja proponowanego sposobu finansowania Spinraza®	Nie	Tak
Uwzględnione interwencje	Standardowa opieka*	Standardowa opieka*; Standardowa opieka* + Spinraza®

* uwzględnia m.in. opiekę neurologiczną, pulmonologiczną, gastroenterologiczną, ortopedyczną i/lub rehabilitacyjną, czy paliatywną, w tym przede wszystkim: inwazyjną lub nieinwazyjną wentylację, udrażnianie dróg oddechowych, profilaktykę zakażeń dróg oddechowych, żywienie dojelitowe lub pozajelitowe, leczenie refluksu żołądkowo-przełykowego, specjalnie dostosowana dieta, zabiegi fizjoterapeutyczne i rehabilitacyjne, stosowanie wyrobów medycznych stanowiących pomoce ortopedyczne, operacja skoliozy.

W ramach niniejszej analizy wpływu na system ochrony zdrowia przedstawiono:

- wielkość populacji, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 rozporządzenia [3] (por. rozdział 2.5.),

- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust. 4 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „scenariusz istniejący”, *status quo*),
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust. 5 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „nowy scenariusz”),
- oszacowanie różnicy między w/w prognozami, zgodnie z §6 ust. 6 rozporządzenia [3],
- zgodnie z §6 ust. 7 rozporządzenia [3], przedstawiono również prognozy i różnice w ich wartościach dla dwóch skrajnych scenariuszy wielkości populacji docelowej (warianty opisane jako minimalny i maksymalny).

W ramach niniejszej analizy podjęto również próbę oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje, zgodnie z §6 ust. 3 rozporządzenia [3]. Z uwagi na brak jakichkolwiek informacji na temat wydatków płatnika publicznego na leczenie pacjentów z analizowanej populacji, przy ocenie całkowitych wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na finansowanie opieki nad pacjentami z analizowanej populacji, przeprowadzono modelowanie analogiczne do opisanych wyżej prognoz.

2.5. CHARAKTERYSTYKA I WIELKOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI

2.5.1. CHARAKTERYSTYKA ANALIZOWANEJ POPULACJI

Charakter analizowanej populacji został określony w oparciu o zakres wnioskowanego wskazania, który całkowicie pokrywa się z zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania produktu leczniczego Spinraza® [87].

Zarejestrowane wskazanie do stosowania ocenianego produktu leczniczego obejmuje „leczenie rdzeniowego zaniku mięśni 5q” [87], co jest zgodne z kryteriami włączenia do proponowanego

programu lekowego [40]. Niemniej jednak na uwagę zasługują następujące aspekty: przeciwskazania kliniczne do podawania leku oraz oczekiwane korzyści kliniczne i niedogodności związane z podawaniem wnioskowanej technologii (por. rozdział 2.4.). Aspekty te sugerują, że stopień wykorzystania wnioskowanej technologii nigdy nie osiągnie 100%.

Uwzględniona we Wniosku populacja chorych zbliżona jest do charakterystyk pacjentów włączonych do badań klinicznych, których wyniki zostały wykorzystane w modelu ekonomicznym [96].

W opracowaniu uwzględniono populację otwartą pacjentów – obserwacji poddawano zagregowaną grupę pacjentów leczonych z wykorzystaniem porównywanych interwencji w kolejnych latach horyzontu czasowego.

Nie poddawano obserwacji każdego pacjenta osobno, gdyż brakuje wiarygodnych informacji umożliwiających przeprowadzenie tego typu analizy.

W pierwszej kolejności oceniono rozpowszechnienie stanu klinicznego wskazanego we Wniosku i następnie określono wydatki z budżetu płatnika publicznego przy uwzględnieniu danych wejściowych i wyników modelu Analizy ekonomicznej [96].

2.5.2. WIELKOŚĆ POPULACJI

Przeprowadzono ocenę liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy uwzględnieniu:

- opublikowanych informacji epidemiologicznych na temat rdzeniowego zaniku mięśni 5q [59], [71]-[78], [81];
- przekazanych przez firmę Biogen danych dotyczących polskich chorych z analizowanej populacji wpisanych do rejestru TREAT-NMD (informacje z lat 2011 – 2015 uzyskane od dr Hansa Lochmüller'a, koordynatora projektu TREAT-NMD; wstępne wyniki projektu zostały opublikowane przez Bladen i wsp. w 2014 roku [59]);
- przekazanego przez firmę Biogen oczekiwanego stopnia wykorzystania wnioskowanej technologii wśród pacjentów z analizowanej populacji, które zostało oszacowane na podstawie wyników analizy rynku światowego i europejskiego oraz wyników ograniczonego wywiadu środowiskowego wśród klinicystów z krajów, gdzie stosowanie wnioskowanej technologii jest aktualnie dostępne dla pacjentów (Stany Zjednoczone Ameryki Pn. oraz kraje, w których możliwe jest zastosowanie leku przed rejestracją);
- opinii ekspertów klinicznych uzyskanych w ramach panelu poprzedzonego etapem indywidualnego wypełniania ankiet (szczegółowe informacje na temat badania wśród ekspertów oraz jego wyników zamieszczono w rozdziale 12.1. Analizy ekonomicznej [96]).

Identyfikacji opublikowanych danych dotyczących epidemiologii analizowanej choroby dokonano z uwzględnieniem aktualizacji przeglądu systematycznego [77] (w ramach aktualizacji nie zidentyfikowano żadnych nowych istotnych informacji na temat epidemiologii SMA w Polsce*).

Mając na uwadze różnice w przebiegu choroby, stopniu zapotrzebowania na wnioskowaną technologię, efektach stosowania wnioskowanej technologii (np. przedłużenie życia po zastosowaniu nusinersenu obserwowane wśród chorych z typem I SMA; to zjawisko nie jest oczekiwane wśród chorych z typem III lub IV) oraz oczekiwanego stopnia jej wykorzystania, populację wskazaną we Wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Spinraza® podzielono na: typ I, typ II oraz typ III i typ IV łącznie. Zastosowana klasyfikacja oraz poszczególne typy rdzeniowego zaniku mięśni 5q zostały szczegółowo opisane w Analizie problemu decyzyjnego [40].

Na uwagę zasługuje, że w ramach przedstawionych powyżej 3 subpopulacji pacjentów uwzględniono wszystkich zdiagnozowanych chorych niezależnie od tego czy ich choroba została zdiagnozowana prenatalnie czy dopiero po wystąpieniu objawów klinicznych – wśród pacjentów rozpoznanych prenatalnie lub pacjentów bez możliwości jednoznacznej weryfikacji fenotypu choroby uwzględniono udział poszczególnych typów określony na podstawie charakterystyki pozostałych pacjentów (spełniających kryteria dla typu I, II, III lub IV SMA).

Powyższe zostało osiągnięte poprzez ocenę ogólnego wskaźnika chorobowości rdzeniowego zaniku mięśni 5q i dopiero w kolejnym etapie ocenę udziału i liczebności pacjentów z poszczególnymi typami choroby (szczegóły w kolejnym rozdziale).

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

Mając na uwadze, iż zalecane dawkowanie wnioskowanej technologii uwzględnia etap indukcji i etap leczenia podtrzymującego różniące się częstotliwością podawania nusinersenu i generujące różne zużycie wnioskowanej technologii w pierwszym roku (6 podań) i kolejnych latach terapii (3 podania na rok), w ramach niniejszej analizy uwzględniono modele oceny liczebności populacji docelowej pozwalające na nadzorowanie czasu jak upłynął od rozpoczęcia terapii nusinersenem.

Powyższe zostało osiągnięte poprzez nadzorowanie liczebności populacji pacjentów rozpoczynających leczenie nusinersenem w danym roku oraz kontynuujących leczenie rozpoczęte w latach poprzednich.

* Kwerenda bazy PubMed: "*Muscular Atrophy, Spinal*"[Mesh] OR "*Spinal Muscular Atrophies of Childhood*"[Mesh] OR ("*autosomal recessive proximal spinal muscular*"[tiab] OR "*5q spinal muscular*"[tiab] OR "*Spinal Muscular*"[tiab]) AND (*atrophy* OR *atrophies*) OR "*Werdnig–Hoffmann*"[tiab] OR "*Kugelberg–Welande*"[tiab]; hasło PBL: ZANIK MIĘŚNI RDZENIOWY

Mając na uwadze brak dokładnych informacji epidemiologicznych dotyczących populacji docelowej dla nusinersenu w Polsce, w opracowaniu wykorzystano 4 modele oceny liczebności populacji przyjmujące różne założenia. W ramach analizy podstawowej uwzględniono najbardziej elastyczny model umożliwiający implementację założeń w zakresie opóźnionego włączenia pacjenta do programu oraz braku przekroczenia maksymalnej liczby pacjentów, która może być leczona w polskich ośrodkach medycznych (model 2. w skróście MS Excel dołączonym do niniejszego opracowania).

Do oceny liczebności populacji pacjentów, którzy każdego roku rozpoczynają leczenie z wykorzystaniem wnioskowanej technologii oraz liczebności populacji pacjentów kontynuujących leczenie rozpoczęte w latach poprzednich optymalnie wykorzystuje się informacje na temat śmiertelności ogólnej populacji w danym roku. Niemniej jednak dla zagregowanych grup pacjentów niezbędne byłyby bardzo dokładne informacje na temat ryzyka zgonu; wskaźniki te ulegały by istotnym zmianom w zależności od zmiany struktury obserwowanej populacji. W praktyce wiarygodna analiza tego typu możliwa jest do przeprowadzenia w sytuacji dostępu do indywidualnych charakterystyk wszystkich chorych oraz dokładnych tablic trwania życia chorych z danej populacji.

Mając na uwadze charakter analizowanego schorzenia[†] przedstawione powyżej zapotrzebowanie nie jest możliwe do spełnienia. Z tego powodu obliczenia w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono z uwzględnieniem założeń modelu arytmetycznego zmiany liczebności populacji otwartej.

Model ten, stanowiący podstawę wszystkich dostępnych analitycznych modeli liczebności populacji [26], uwzględnia fakt, iż liczebność populacji w danym punkcie/interwale czasowym stanowi sumę liczebności populacji poprzednio obserwowanej oraz liczby nowych rozpoznań („urodzeń”) pomniejszoną o liczbę wykluczeń z populacji („zgonów”) obserwowanych od momentu ostatniej obserwacji liczebności całej kohorty. Zasadę tą obrazuje równanie:

$$N_{t_1} = N_{t_0} + a_{(t_0|t_1)} - b_{(t_0|t_1)}$$

Gdzie:

N_{t_1} – to liczebność populacji obserwowana w danym momencie t_1 ;

N_{t_0} – to liczebność populacji obserwowana poprzednio, w czasie t_0 (np. rok wcześniej niż obecnie);

$a_{(t_0|t_1)}$ – to liczba nowych włączeń (urodzeń, rozpoznań) do populacji między czasem t_1 a t_0 ;

$b_{(t_0|t_1)}$ – to liczba wykluczeń (zgonów; progresji) z populacji między czasem t_1 a t_0 ;

Dysponując informacjami na temat zmian w chorobowości w czasie oraz wskaźników zapadalności możliwa jest przy uwzględnieniu w/w modelu (i po zastosowaniu pewnych uproszczeń) ocena struktury populacji obserwowanej w kolejnych latach analizy wpływu na budżet.

[†] choroba ultraradką przy kryterium zapadalności <1:50000 osób z populacji generalnej Polski lub nie więcej niż 700 osób w Polsce [1]; por. informacje na temat liczby pacjentów z analizowanej populacji w Polsce przedstawionych w dalszej części opisu

Powyższe podejście zostało zastosowane w ramach niniejszego opracowania. Ogółem uwzględniono 3 modele – w ramach każdego modelu przyjęto skrajne założenia, w tym przede wszystkim:

- w modelu 1. przyjęto, że stały będzie udział pacjentów niekwalifikujących się do stosowania nusinersenu, niezależnie od wskaźników chorobowości; stała będzie również liczba pacjentów rozpoznawanych w danym roku, a ewentualna zmiana chorobowości między kolejnymi latami horyzontu czasowego przebiegać będzie wyłącznie poprzez redukcję ogólnego wskaźnika występowania zgonu w danym roku;
- w modelu 2. przyjęto, że wskaźnik występowania zgonu jest stały dla obserwowanej kohorty i niezależny od roku analizy (taka sama struktura wieku, płci i stopnia zaawansowania choroby w kolejnych latach); założenie to pozwoliło zaimplementować możliwość opóźnionego włączenia części pacjentów do programu oraz braku przekroczenia maksymalnej liczby pacjentów, która może być leczona w polskich ośrodkach medycznych; dodatkowo założono, że ewentualna zmiana chorobowości między kolejnymi latami horyzontu czasowego przebiegać będzie wyłącznie poprzez wzrost liczby rozpoznawanych pacjentów (liczby „urodzeń”) w danym roku;
- model 3. opiera się na podobnych założeniach jak model 2., niemniej jednak nie cechuje go tak wysoka elastyczność – uwzględnia obserwację osobno populacji pacjentów w każdym roku na poziomie chorobowości z oceną struktury tej populacji dokonaną z wykorzystaniem wskaźników zapadalności (model przedstawiony w celu walidacji wyników modelu 2., jednak przy odmiennej implementacji niektórych parametrów wejściowych – stopnia przekwalifikowania się pacjenta bez przeciwwskazań klinicznych na leczenie nusinersenem w kolejnych latach).

W ramach wszystkich w/w modeli uwzględniono wpływ wnioskowanej technologii na ogólny wskaźnik zgonu, tj. przedłużenie życia pacjentów z typem I SMA w trakcie leczenia nusinersenem.

Dodatkowo dla pacjentów z typem I rdzeniowego zaniku mięśni uwzględniono model 4. uwzględniający estymatory przeżycia całkowitego określone na podstawie wyników modelu ekonomicznego (wyniki modelu zgodne z wynikami badania ENDEAR) [96].

Model opiera się na założeniu, że średnie estymatory przeżycia obserwowane w badaniu ENDEAR (i odzwierciedlone w modelu ekonomicznym) odzwierciedlają ogólne wskaźniki przeżycia dla całej obserwowanej kohorty w danym roku. Na uwagę zasługuje, że wykorzystanie tych danych powoduje, że chorobowość typu I SMA istotnie wzrasta w horyzoncie czasowym nawet w scenariuszu istniejącym (o około 11% w drugim roku oraz 25% w roku trzecim). Świadczy to, że uwzględnione informacje z wysokim prawdopodobieństwem nie odzwierciedlają praktyki klinicznej w Polsce – tak wysoka zmiana liczebności populacji pacjentów o najwyższych potrzebach klinicznych z wysokim prawdopodobieństwem została by zauważona przez klinicystów czy płatnika publicznego. Powyższe

spowodowane jest faktem, iż do badania ENDEAR włączano pacjentów przez kilkuletni okres, nie tylko pacjentów żyjących w danym momencie.

W analizie podstawowej uwzględniono model zmiany liczebności analizowanej populacji cechujący się najwyższą wiarygodnością i elastycznością – model 2.

Mając na uwadze, iż dostępne dane epidemiologiczne nie wskazują na istotne zmiany we wskaźnikach chorobowości rdzeniowego zaniku mięśni 5q (np. identyczne wskaźniki obliczone w Hong Kongu w 2003 roku oraz Anglii w 2009 roku [73], [78]) w ramach analizy podstawowej założono stałą chorobowość w horyzoncie czasowym.

Niemniej jednak w przypadku pacjentów z I typem choroby uwzględniono wpływ przedłużenia życia tych pacjentów po zastosowaniu nusinersenu na wzrost chorobowości – uwzględniono wyższą liczebność populacji pacjentów w scenariuszu nowym niż w scenariuszu istniejącym.

W ramach analizy wrażliwości (scenariusze SA19 i SA20) testowano wpływ założenia dotyczącego stałej chorobowości na wyniki analizy przyjmując arbitralne wartości rocznego wzrostu chorobowości z zakresu od 5% do 10%.

Dysponując informacjami na temat chorobowości SMA w Polsce (parametry N_{t_1} i N_{t_0} z równania powyżej) oraz liczby nowych rozpoznań SMA co roku ($a_{(t_0|t_1)}$) możliwe było określenie ostatniego parametru równania opisującego zmiany liczebności populacji otwartej ($b_{(t_0|t_1)}$). Iloraz obliczonej wartości oraz wejściowej liczebności populacji pozwolił następnie określić współczynnik występowania zgonu w przeliczeniu na 1 pacjenta, który został wykorzystany do obliczeń struktury analizowanej populacji w zależności od momentu rozpoczęcia leczenia nusinersenem. Szczegóły obliczeń znajdują się w arkuszu „*BIA calculation*” skoroszytu MS Excel dołączonego do opracowania.

Chorobowość SMA w Polsce

Nie są dostępne pełne informacje na temat chorobowości rdzeniowego zaniku mięśni 5q w Polsce. We wstępnej analizie rejestru TREAT-NMD opublikowanej w 2014 roku [59] 214 pacjentów pochodziło z Polski. Informacje uzyskane od koordynatora projektu TREAT-NMD wskazują na chorobowość wynoszącą 1 przypadek na 113 899 osób z populacji generalnej Polski (około 337 chorych przy uwzględnieniu liczebności populacji generalnej Polski pod koniec 2016 roku [79]). Eksperci kliniczni wskazują, że Polsce może żyć około 700 pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q (por. rozdział 12.1. analizy ekonomicznej [96] oraz arkusze „*BIA calculation*” i „*PL data*” modelu dołączonego do opracowania).

Dostępne informacje na temat szacowanej chorobowości rdzeniowego zaniku mięśni 5q w Polsce przedstawiono w tabeli poniżej.

W obliczeniach uwzględniono wskaźniki chorobowości z innych krajów z pominięciem wyników badania z Egiptu [81], gdzie raportowano wskaźnik chorobowości w przeliczeniu na liczbę pacjentów odbywających wizyty w ośrodku, w którym przeprowadzono badanie (pozostałe źródła raportują wskaźniki w odniesieniu do populacji generalnej danego regionu).

We wszystkich obliczeniach wykorzystano liczebność populacji generalnej Polski (38433 tys. osób) populacji osób poniżej 16 roku życia (5773 tys. osób) oraz liczbę urodzeń żywych (382 tys.) z 2016 roku [79].

Tabela 4. Chorobowość rdzeniowego zaniku mięśni 5q w Polsce.

Źródło	Chorobowość w Polsce (liczba żyjących pacjentów)
Norwood 2009 (Anglia) [78]	719
TREAT-NMD (Dr H. Lochmüller), 2015	337
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] (Hong Kong) [73]	719

W ramach wariantu najbardziej prawdopodobnego oraz scenariusza maksymalnego wielkości populacji uwzględniono dane z badania Norwood 2009 [78], które potwierdziły estymatory chorobowości SMA przedstawione wcześniej dla Hong Kongu [73]. Uwzględniono źródła informacji wskazujące na najwyższą chorobowość. W ramach wariantu minimalnego uwzględniono dane z rejestru TREAT-NMD wskazujące na liczbę pacjentów z SMA w Polsce na poziomie 337 (pacjenci zarejestrowani).

[REDACTED] Pozostałe źródła informacji z tabeli powyżej testowano w ramach analizy wrażliwości (scenariusze SA04 – SA05).

W celu oszacowania chorobowości poszczególnych typów SMA, wykorzystano informacje z badania Norwood 2009 [78] (dystrybucja typów SMA oceniona zgodnie ze standardami diagnostycznymi), które zostały skorygowane o oczekiwany odsetek pacjentów z IV typem SMA w populacji polskiej określony na podstawie opinii ekspertów.

Eksperti wskazali, że w Polsce dotychczas zdiagnozowano 2 pacjentów z SMA typu IV i odsetek pacjentów z tym typem jest niższy od 0,5% wszystkich pacjentów z SMA (por. rozdział 12.1. analizy ekonomicznej [96] oraz arkusze „BIA calculator” i „PL data” modelu dołączonego do opracowania). Na tej podstawie odsetek typu IV został określony na poziomie 0,25%.

Dostępne informacje na temat udziału poszczególnych typów SMA w całej populacji chorych przedstawiono w tabeli poniżej. Opcjonalne źródła informacji uwzględniono w scenariuszach SA21 – SA26 analizy wrażliwości.

Tabela 5. Udział poszczególnych typów SMA w populacji chorych żyjących w danym roku (chorobowość). Wartości zaokrąglone.

Źródło	Typ I	Typ II	Typ III	Typ IV
Norwood 2009 (Anglia) [78] i panel ekspertów (konsensus)	7,7%	43,5%	48,6%	0,3%
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Bładen 2014 (TREAT-NMD) [59]	21,4%	30,7%	47,9%	0,0%
Shawky 2011 (Egipt) [81]	67,5%	27,4%	5,1%	0,0%
Jędrzejowska 2009 (seria przypadków) [75]	35,8%	28,3%	35,4%	0,4%
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Chung 2003 (Hong Kong) [73]	8,0%	35,8%	56,1%	0,0%

[REDACTED]

Zapadalność na SMA w Polsce

W przypadku zapadalności na SMA, przedstawianej jako chorobowość w grupie osób urodzonych w danym roku, dane dotyczące Polski są jednymi z najbardziej wiarygodnych [77]. W badaniach opublikowanych przez dr n. med. Marię Jędrzejowską oszacowano wskaźniki zapadalności, które zostały uwzględnione w ramach niniejszego opracowania.

Wykorzystane w analizie podstawowej dane oraz opcjonalne źródła informacji (uwzględnione w analizie wrażliwości) zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 6. Liczba urodzeń chorych na SMA w Polsce.

Źródło	Liczba urodzeń z SMA
Jędrzejowska 2010 (cała Polska) [76]	41
Jędrzejowska 2010 (Warszawa) [76]	54
Jędrzejowska 2010 (estymacje na podstawie danych nosicieli mutacji) [76]	78
[REDACTED]	[REDACTED]
TREAT-NMD (Dr H. Lochmüller), rok 2015*	51
TREAT-NMD (Dr H. Lochmüller), lata 2011-2015*	46
Jones 2015 – dolna granica wyników przeglądu systematycznego [77]	19
Jones 2015 – górna granica wyników przeglądu systematycznego [77]	63

* informacje przekazane przez Zamawiającego.

W ramach wariantu najbardziej prawdopodobnego analizy podstawowej wykorzystano dane dotyczące potwierdzonych przypadków SMA w całej Polsce – wariant „Jędrzejowska 2010 (cała Polska) [76]”. W ramach wariantu minimalnego i maksymalnego uwzględniono odpowiednio dolną i górną granicę wyników przeglądu systematycznego Jones 2015 [77].

Udział poszczególnych typów SMA wśród wszystkich chorych rozpoznawanych w grupie osób urodzonych w danym roku określono na podstawie badania Jędrzejowska 2010 (dane dotyczące wszystkich przypadków z Polski) [76]. Uwzględnione w analizie podstawowej dane oraz opcjonalne zestawy danych testowane w analizie wrażliwości (scenariusze SA27 – SA29) zostały przedstawione w tabeli poniżej.

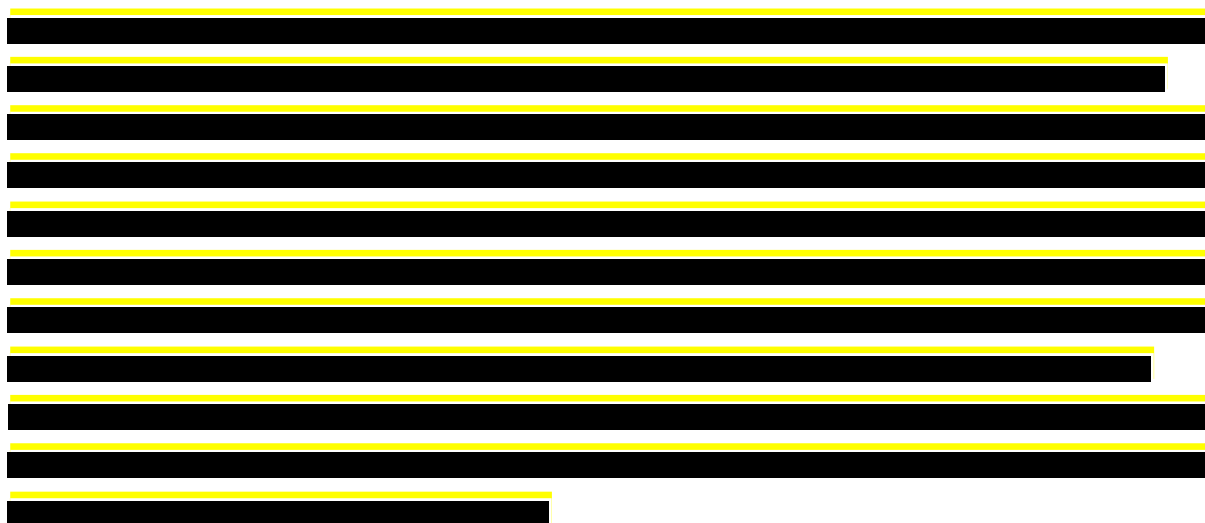
Tabela 7. Udział poszczególnych typów SMA w populacji chorych rozpoznawanych w danej kohorcie urodzeniowej (zapadalność). Wartości zaokrąglone.

Źródło	Typ I	Typ II	Typ III	Typ IV
Arkblad 2009 (Szwecja) [72]	42,4%	24,7%	32,9%	0,0%
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Jędrzejowska 2010 (cała Polska) [76]	68,8%	12,2%	19,1%	0,0%
Jędrzejowska 2010 (Warszawa) [76]	50,0%	16,7%	33,3%	0,0%

Liczebność populacji pacjentów z SMA w Polsce – scenariusz istniejący (*status quo*)

Mając na uwadze, iż proponowany program lekowy nie wprowadza ograniczeń w odniesieniu do zarejestrowanych wskazań do stosowania wnioskowanej technologii [40], [87] uznano, że liczebność populacji zgodna z art. 6 ust. 1 pkt. lit. a rozporządzenia [3] jest identyczna jak liczebność populacji o której mowa w art. 6 ust. 1 pkt. lit. b rozporządzenia [3].

Aktualne wykorzystanie nusinersenu w Polsce



Zastosowane podejście należy traktować jako konserwatywne pod względem wyników inkrementalnych, ponieważ uwzględnienie pacjentów stosujących nusinersen w EAP w ramach scenariusza istniejącego, przy jednoczesnym wpływie nusinersenu na przeżycie całkowite pacjentów z typem I SMA zwiększałoby liczebność populacji pacjentów obserwowanych w ramach scenariusza istniejącego i tym samym zmniejszałoby różnice w wydatkach pomiędzy scenariuszami, ale przy istotnym zwiększeniu stopnia skomplikowania modelu populacyjnego.

W ramach analizy wrażliwości (scenariusz SA03) pominięto redukcję kosztu wynikającą z EAP.

Liczebność populacji pacjentów z SMA w Polsce – scenariusz nowy

Przy ocenie liczebności populacji pacjentów stosujących nusinersen w ramach proponowanego programu lekowego uwzględniono następujące aspekty:

- 1) Istniejące przeciwwskazania kliniczne do podawania wnioskowanej technologii (np. po operacji skoliozy, część pacjentów poddawanych trwale inwazyjnej wentylacji mechanicznej).
- 2) Preferencje pacjentów lub ich opiekunów – konieczność wyrażenia zgody na zastosowane leczenie przez pacjenta lub jego opiekuna i stosowanie się do zaleceń lekarza prowadzącego terapię (część pacjentów, np. którzy utracili możliwość chodzenia nie zdecyduje się na wnioskowaną terapię, ponieważ nie odwróci ona skutków dotychczasowego przebiegu choroby – nie przywróci zdolności chodzenia, spowolni tylko dalszą progresję choroby).
- 3) Brak aktywnej opieki nad niektórymi pacjentami z łagodniejszymi typami SMA – opóźniony lub brak dostępu do informacji na temat proponowanego programu lekowego.
- 4) Maksymalną liczbę pacjentów, którzy mogą zostać objęci leczeniem w specjalistycznych ośrodkach medycznych w Polsce.
- 5) Wzrost liczebności populacji pacjentów z typem I SMA wynikający z przedłużenia ich życia po zastosowaniu nusinersenu.

Mając na uwadze, iż realizacja proponowanego programu lekowego może zmodyfikować sposób postępowania z pacjentem z analizowanej populacji rozpoznanym po inicjacji tego programu (np. brak przeprowadzenia lub opóźnienie przeprowadzenia operacji skoliozy, jeżeli nie pozwala ona na podawanie nusinersenu), w ramach analizy ocenę istniejących przeciwwskazań do stosowania nusinersenu dokonano osobno dla kohorty określonej na podstawie chorobowości oraz kohorty pacjentów rozpoznanych w horyzoncie analizy wpływu na budżet.

Ocenę odsetka braku przeciwwskazań do leczenia nusinersenem dokonano przy uwzględnieniu:

- opinii ekspertów klinicznych z Polski w zakresie odsetka nowo rozpoznanych pacjentów kwalifikujących się do leczenia nusinersenem (typ I: 95%; pozostałe typy – 100%; por. rozdział 12.1. analizy ekonomicznej [96] oraz arkusze „*BIA calculation*” i „*PL data*” modelu dołączonego do opracowania);
- wyników badania Wadman 2017 [71] w zakresie odsetka pacjentów z danym typem SMA żyjących w danym momencie bez operacji skoliozy w wywiadzie (typ II: 42,5%; 95% CI: 32,4% – 53,0%; typ III: 84,8%; 95% CI: 75,3% – 92,4%; typ IV: 100%);
- uzyskanego od firmy Biogen odsetka pacjentów z typem I SMA, którzy kwalifikują się do stosowania wnioskowanej technologii [REDACTED]

Pomijając powyższe aspekty związane z przeciwwskazaniami do stosowania wnioskowanej technologii, istotny wpływ na jej wykorzystanie będą również miały preferencje chorego lub jego opiekuna. Z uwagi na brak innych danych w opracowaniu uwzględniono dane na temat docelowego wykorzystania wnioskowanej technologii wśród pacjentów bez przeciwwskazań klinicznych do jej stosowania przekazane przez firmę Biogen. Dane te zostały oszacowane na podstawie wyników analizy rynku światowego i europejskiego oraz wyników ograniczonego wywiadu środowiskowego wśród klinicystów z krajów, w których stosowanie wnioskowanej technologii jest aktualnie dostępne dla pacjentów (Stany Zjednoczone Ameryki Pn. oraz kraje, w których możliwe jest zastosowanie leku przed rejestracją). Ustalono, że wśród pacjentów kwalifikujących się do stosowania wnioskowanej technologii, leczeniem nusinersenem objętych zostanie:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Dodatkowo założono, że 2/3 w/w pacjentów predysponowanych do leczenia nusinersenem rozpocznie terapię z jego wykorzystaniem w 1. roku realizacji proponowanego programu lekowego.

Zgodnie z informacjami uzyskanymi od Zamawiającego w chwili obecnej w Polsce tylko 15 ośrodków jest przygotowanych do podawania wnioskowanej technologii lekowej. Na podstawie konsultacji z

klinicystami, firma Biogen ustaliła, że w ciągu tygodnia (5 dni roboczych) każdy ośrodek może przeprowadzić od 2 do 3 procedur podania analizowanego leku. Oznacza to, że w ciągu pierwszego miesiąca tylko 120 – 180 pacjentów może zostać objętych leczeniem indukcyjnym wnioskowaną technologią. Niemniej jednak po zakończeniu leczenia indukcyjnego pacjentów z pierwszej grupy objętej leczeniem możliwe jest rozpoczęcie leczenia u kolejnych pacjentów, ale wyłącznie w przypadku realizacji odpowiednio wysokiego kontraktu z NFZ i zgody ze strony świadczeniodawcy i lekarzy prowadzących terapię.

Wnioskowana technologia podawana jest 6-ścierotnie w ciągu pierwszego roku terapii oraz 3rotnie w ciągu kolejnych lat – każdy pacjent leczony przez rok wymaga więc 3 lub 6 podań leku. W ciągu roku kalendarzowego składającego się na około 250 dni roboczych (około 50 tygodni uwzględniających 5 dni roboczych) w 15 ośrodkach medycznych możliwe jest leczenie od 250 (50 tygodni x 15 ośrodków x 2 podania na tydzień / 6 podań u pacjenta) do 750 pacjentów (50 tygodni x 15 ośrodków x 3 podania na tydzień / 3 podań u pacjenta); średnio 417 pacjentów (50 tygodni x 15 ośrodków x 2,5 podania na tydzień / 4,5 podań u pacjenta).

Maksymalna liczba pacjentów, która może zostać objęta leczeniem w Polsce została uwzględniona w analizie. Niemniej jednak oszacowana liczebność populacji pacjentów stosujących nusinersen w Polsce w analizie podstawowej nie przekroczyła poziomu 417 pacjentów, niezależnie od wariantu oceny liczebności populacji docelowej. W ramach analizy wrażliwości testowano skrajne oszacowania dla w/w parametru oraz limit na poziomie 120 pacjentów (wariant zakłada rozpoczęcie leczenia nusinersenem dopiero po zakończeniu leczenia u pacjentów z pierwszej grupy objętych leczeniem).

Wśród pacjentów z typem I SMA, od 2. roku analizy uwzględniono korzystny wpływ wnioskowanej technologii na ryzyko zgonu. Uwzględniono redukcję obserwowanego wskaźnika ogólnego występowania zgonu do poziomu 0,37 wartości przypisanej pacjentom niestosującym nusinersenu (względny hazard, HR = 0,37). Wzrost liczebności populacji pacjentów z SMA po zastosowaniu nusinersenu został określony na poziomie: 8 (zakres: 4 – 14) pacjentów w 2. roku oraz 22. (zakres: 10 – 35) pacjentów w roku 3. Szczegóły obliczeń przedstawiono w arkuszu „*BIA calculation*” modelu dołączonego do opracowania.

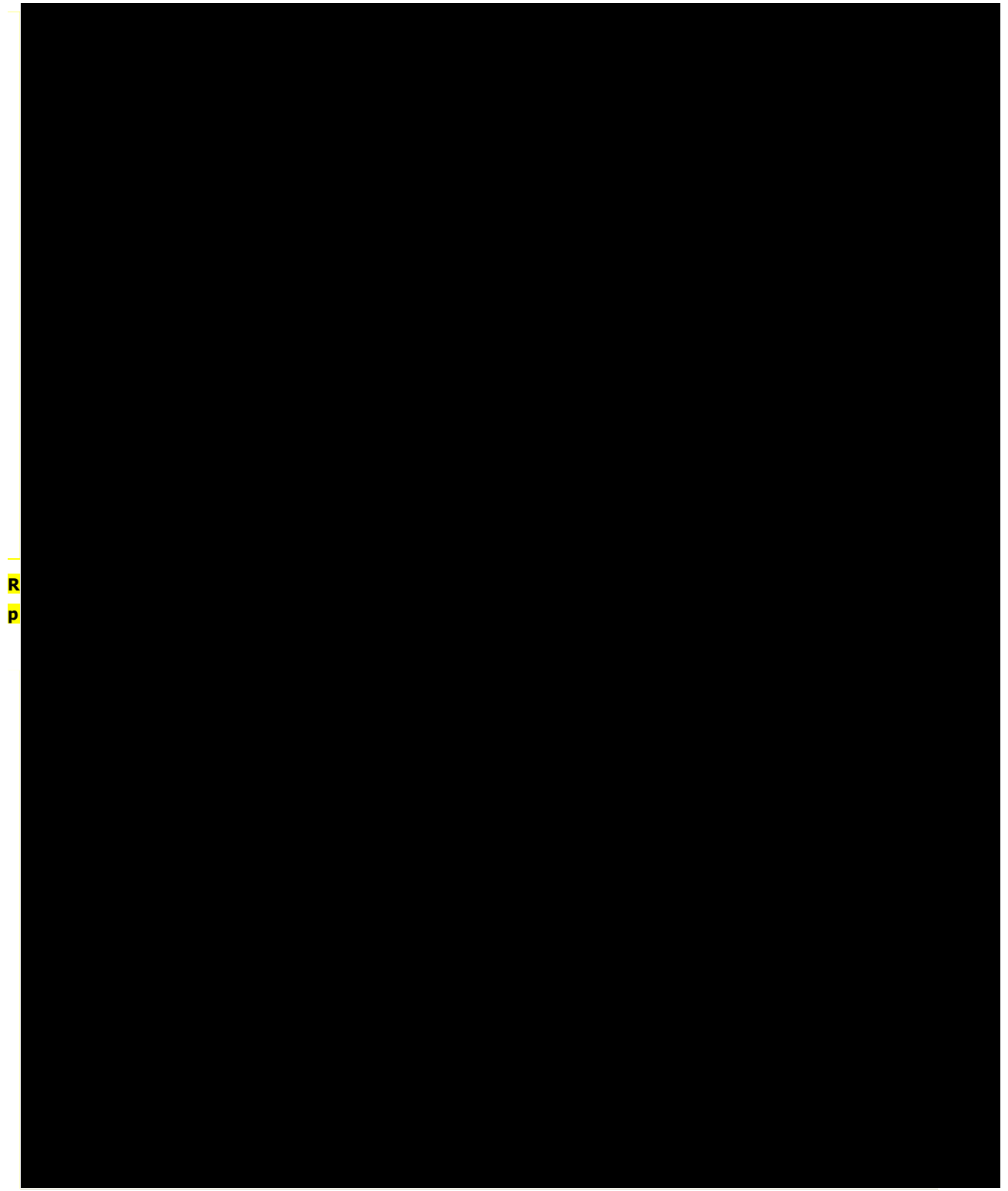
Podsumowując, w analizie wpływu na budżet uwzględniono stosowanie nusinersenu u:

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

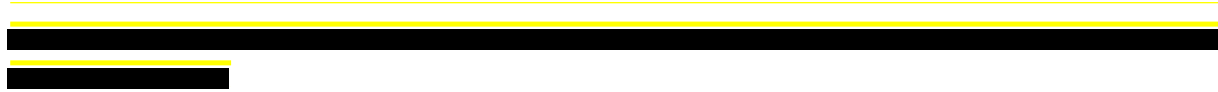
Przedstawiona liczebność dotyczy populacji o której mowa w art. 6 ust. 2 rozporządzenia [3].

[REDACTED]

[REDACTED]



■ Leczeni nusinersenem ■ Nieleczeni nusinersenem ● % leczonych nusinersenem



- 2.5. Charakterystyka i wielkość analizowanej populacji
- 2.6. Analiza wpływu na skutki zdrowotne
- 2.7. Koszty uwzględnione w opracowaniu



2.5.2.2. PODSUMOWANIE INFORMACJI NA TEMAT WIELKOŚCI POPULACJI PACJENTÓW

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

Tabela 8. Podsumowanie wielkości populacji pacjentów, uwzględnionej w ramach analizy podstawowej – dane typu chorobowość. W nawiasach podano wyniki skrajnych scenariuszy: minimalnego i maksymalnego; wartości zaokrąglone.

Populacja wg [3]	Obecnie	Rok 1	Rok 2	Rok 3
art. 6 ust. 1 pkt. lit. a i lit. b (scenariusz istniejący)				
art. 6 ust. 1 pkt. lit. c (Spinraza® w Expanded Access Program)	-			
art. 6 ust. 2 (Spinraza® w programie lekowym i Expanded Access Program)	-			

2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE

Nie przeprowadzono szczegółowej analizy wpływu na skutki zdrowotne – uwzględniono konsekwencje kosztowe efektów zdrowotnych porównywanych interwencji oraz konsekwencje w zakresie liczby pacjentów z SMA żyjących w danym momencie w Polsce.

W ramach oceny wyników zdrowotnych w ujęciu populacyjnym określono wyłącznie dodatkowe lata życia uzyskane po wprowadzeniu nusinersenu do standardowej opieki nad pacjentem z analizowanej populacji (efekt leczenia nusinersenem pacjentów z typem I SMA) [96].

2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie leczenia pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q.

Zasoby uwzględnione w analizie związane są z kosztami z perspektywy płatnika publicznego. Uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne.

Dane kosztowe zebrano w czerwcu - lipcu 2017 roku.

W opracowaniu uwzględniono analogiczne założenia i dane wejściowe dla kosztów jak w przypadku Analizy ekonomicznej [96]. Średnie roczne bezpośrednie medyczne koszty opieki nad pacjentami z analizowanej populacji określono na podstawie opinii ekspertów klinicznych z Polski (por. rozdział 12.1. analizy ekonomicznej [96] oraz arkusz „PL data” modelu dołączonego do opracowania).

2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

W ramach analizy podstawowej uwzględniono trzy warianty:

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


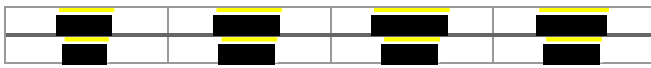




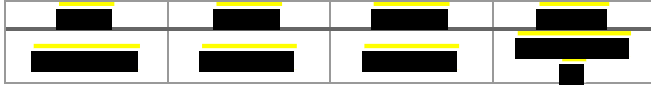
Parametry poszczególnych wariantów zostały przedstawione w tabeli poniżej (szczegóły dotyczące parametrów oceny wielkości populacji zostały przedstawiono w rozdziale 2.5.).

Tabela 10. Charakterystyka wariantów wielkości populacji docelowej uwzględnionych w ramach analizy podstawowej.

	Wariant prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Stopień wykorzystania wnioskowanej technologii wśród pacjentów bez przeciwwskazań klinicznych w roku 1. (kohorta chorobowości)	2/3 wartości z roku 2.			Założenie

Wspólne parametry wszystkich wariantów przedstawiono w tabeli poniżej.


Tabela 11. Wykaz wszystkich parametrów analizy wpływu na budżet – parametry wspólne wariantów oceny wielkości populacji.

Parametr	Wartość	Źródło								
Roczna zmiana chorobowości	0%	założenie								
Udział typów w chorobowości		[78], panel ekspertów z Polski								
Udział typów w zapadalności	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Typ I</th> <th>Typ II</th> <th>Typ III</th> <th>Typ IV</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>68,8%</td> <td>12,2%</td> <td>19,1%</td> <td>0,0%</td> </tr> </tbody> </table>	Typ I	Typ II	Typ III	Typ IV	68,8%	12,2%	19,1%	0,0%	[76]
Typ I	Typ II	Typ III	Typ IV							
68,8%	12,2%	19,1%	0,0%							
Odsetek bez przeciwwskazań klinicznych do stosowania nusinersenu, kohorta zapadalności (nowe rozpoznania)		Panel ekspertów, [71]								
HR przeżycia całkowitego (nusinersen vs placebo)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Typ I</th> <th>Typ II</th> <th>Typ III</th> <th>Typ IV</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0,37</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table>	Typ I	Typ II	Typ III	Typ IV	0,37	1	1	1	Badanie ENDEAR, model [96]
Typ I	Typ II	Typ III	Typ IV							
0,37	1	1	1							
Koszt produktu Spinraza®, bez RSS		Wnioskodawca (wartości z VAT i marżą hurtową)								
Koszt produktu Spinraza®, z RSS										
Liczba podań Spinraza®	6 w 1. roku terapii; 3 rocznie w kolejnych latach	[87]								
Zużycie Spinraza® na podanie	1 opakowanie	Założenie								
Koszt podawania		Opinia ekspertów								
Roczny koszt opieki medycznej z perspektywy NFZ, bez podawania nusinersenu, w PLN		Opinia ekspertów, [45]-[50], [52]-[54]								
Roczny koszt opieki medycznej z perspektywy NFZ, przy stosowaniu nusinersenu, w PLN		Opinia ekspertów, [45]-[50], [52]-[54], badanie ENDEAR (uwzględniono redukcję koszty wentylacji mechanicznej oraz hospitalizacji)								

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano scenariusze opisane w tabeli poniżej.

Tabela 12. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.

Scenariusz	Opis / wartość parametru
SA 00	Analiza podstawowa – wariant najbardziej prawdopodobny liczebności populacji docelowej
SA 01	Analiza podstawowa – wariant minimalny liczebności populacji docelowej

Scenariusz	Opis / wartość parametru	
SA 02	Analiza podstawowa – wariant maksymalny liczebności populacji docelowej	
SA 03	Wykluczenie redukcji kosztu leczenia 30 pacjentów stosujących nusinersen w ramach EAP	
SA 04	Opcjonalne źródła na temat chorobowości SMA w Polsce	TREAT-NMD (Dr H. Lochmüller), 2015
SA 05		Panel ekspertów (konsensus) [96]
SA 06		Blađen 2014 (TREAT-NMD) [59]
SA 07		Arkblad 2009 (Szwecja; < 16 roku życia) [72]
SA 08		Chung 2003 (Hong Kong) [73]
SA 09		Jędrzejowska 2010 (Warszawa) [76]
SA 10		Jędrzejowska 2010 (estymacje na podstawie danych nosicieli mutacji) [76]
SA 11		Panel ekspertów (konsensus) [96]
SA 12	Opcjonalne źródła na temat zapadalności na SMA w Polsce	TREAT-NMD (Dr H. Lochmüller), rok 2015
SA 13		TREAT-NMD (Dr H. Lochmüller), lata 2011-2015
SA 14		Jones 2015 – dolna granica wyników przeglądu systematycznego [77]
SA 15		Jones 2015 – górna granica wyników przeglądu systematycznego [77]
SA 16		Model 1.
SA 17	Model epidemiologiczny	Model 3.
SA 18		Model 4. dla typu I SMA (model 2. Dla pozostałych)
SA 19		Roczna zmiana chorobowości SMA w Polsce
SA 20		5%
SA 21	Udział poszczególnych typów SMA – kohorta chorobowości	Panel ekspertów (konsensus)
SA 22		Blađen 2014 (TREAT-NMD) [59]
SA 23		Shawky 2011 (Egipt) [81]
SA 24		Jędrzejowska 2009 (seria przypadków) [75]
SA 25		Dane Biogen dotyczące 28 krajów Europy – estymacje uzyskane od Zamawiającego
SA 26		Chung 2003 (Hong Kong) [73]
SA 27		Arkblad 2009 (Szwecja) [72]
SA 28		Udział poszczególnych typów SMA – kohorta zapadalności (nowe rozpoznania)
SA 29	Jędrzejowska 2010 (Warszawa) [76]	
SA 30	Wykluczenie z programu lekowego SMA typu:	
SA 31		II
SA 32		III
SA 33		IV
SA 34	Wykluczenie ograniczenia populacji docelowej na podstawie przeciwwskazań klinicznych – kohorta chorobowości	
SA 35	Wykluczenie ograniczenia populacji docelowej na podstawie przeciwwskazań klinicznych – kohorta zapadalności	
SA 36	Wykluczenie wskaźników przekwalifikowania się pacjentów bez przeciwwskazań na stosowanie nusinersenu	
SA 37	Maksymalna liczba pacjentów, która może być objęta leczeniem w Polsce	
SA 38		
SA 39		
SA 40	Pominięcie wpływu nusinersenu na przeżycie całkowite pacjentów z typem I SMA	
SA 41	Uwzględnienie wpływu nusinersenu na przeżycie całkowite pacjentów z typem II SMA (na takim samym poziomie jak dla typu I)	

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu stosowania produktu leczniczego Spinraza® (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni, związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5.



Scenariusz	Opis / wartość parametru	
SA 42	Brak redukcji koszty mechanicznej wentylacji oraz hospitalizacji po zastosowaniu nusinersenu	
SA 43	Opcjonalne źródła danych na temat kosztów opieki	Klug 2016 [67]
SA 44		Bastida 2016 [70]
SA 45	Koszt podania leku	Minimalny (500 PLN)
SA 46		Maksymalny (1400 PLN)
SA 47	Liczba dni pobytu pacjenta w szpitalu przy każdym podaniu leku	2 dni
SA 48		3 dni

HR, ang. *Hazard Ratio* (względny hazard); BIA, *Budget-Impact Analysis* (analiza wpływu na budżet)

3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO

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

Nie są dostępne informacje na temat aktualnych wydatków wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

Przeprowadzając analogiczne obliczenia liczebności populacji jak w ramach scenariusza istniejącego i uwzględniając wyniki badania wśród polskich ekspertów w zakresie rocznego zużycia zasobów medycznych i średnich rocznych kosztów opieki medycznej nad pacjentami z analizowanej populacji (por. rozdział 2.6.) można ustalić, że [REDAKTOWANE] (zakres: 21,2 – 57,8).

Tabela 13. Aktualne wydatki.

Wariant liczebności populacji	Aktualne wydatki	Liczebność populacji SMA
Wariant prawdopodobny	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Wariant minimalny	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Wariant maksymalny	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

3.2. WARIANT NAJBARDZIEJ PRAWDOPODOBNY

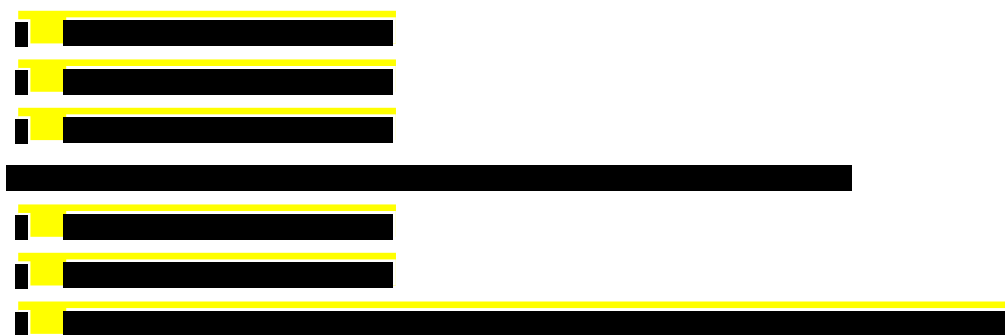
Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniające najbardziej prawdopodobny wariant wielkości populacji przedstawiono poniżej.

Tabela 14. Wyniki wariantu najbardziej prawdopodobnego analizy wpływu na budżet. Wyniki w PLN.

	Nowy scenariusz			Scenariusz istniejący			Różnica		
	Rok 1	Rok 2	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 2
Koszt ██████████	████████	████████	████████	█	█	█	████████	████████	████████
██████████	████████	████████	████████	█	█	█	████████	████████	████████
██████████████	██████	██████	██████	█	█	█	██████	██████	██████
██████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
██████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
██████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████

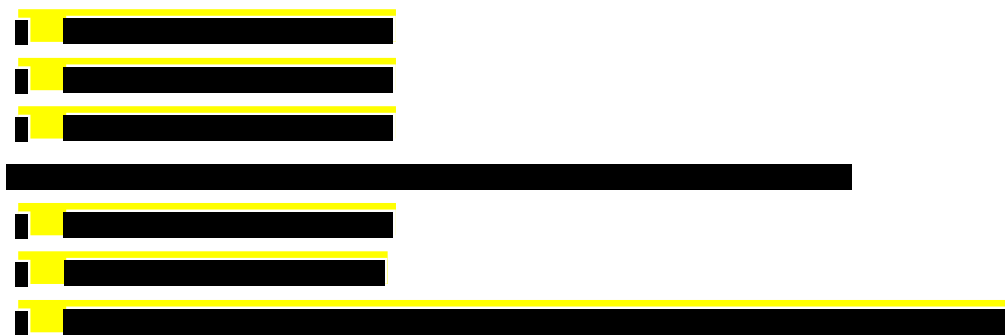
W ramach przeprowadzonej analizy wpływu na budżet ustalono, że podjęcie decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Spinraza® spowoduje, przy najbardziej prawdopodobnej wielkości populacji i realnych wartościach parametrów niepewnych, wzrost całkowitych wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na realizację świadczeń gwarantowanych pacjentom z analizowanej populacji. Mając na uwadze fakt, iż obserwowane dodatkowe nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego wynikają przede wszystkim z wdrożenia leczenia nusinersenem pacjentom, którzy w chwili obecnej nie mają dostępu do żadnej alternatywnej formy farmakoterapii, obserwowane różnice w całkowitych wydatkach na realizację scenariusza nowego w miejsce scenariusza istniejącego z wysokim prawdopodobieństwem będą obserwowane w praktyce klinicznej.

Ustalono, że finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych będzie związane z wydatkami z budżetu płatnika publicznego przeznaczonymi na refundację produktu leczniczego Spinraza® wynoszącymi, przy najbardziej prawdopodobnej wielkości populacji i realnych wartościach parametrów niepewnych:



w przypadku uwzględnienia proponowanego porozumienia podziału ryzyka.

Wyniki rozpatrujące najbardziej prawdopodobny scenariusz wielkości analizowanej populacji świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych będzie wymagało dodatkowych nakładów finansowych z perspektywy płatnika publicznego na poziomie:



w przypadku uwzględnienia proponowanego porozumienia podziału ryzyka.

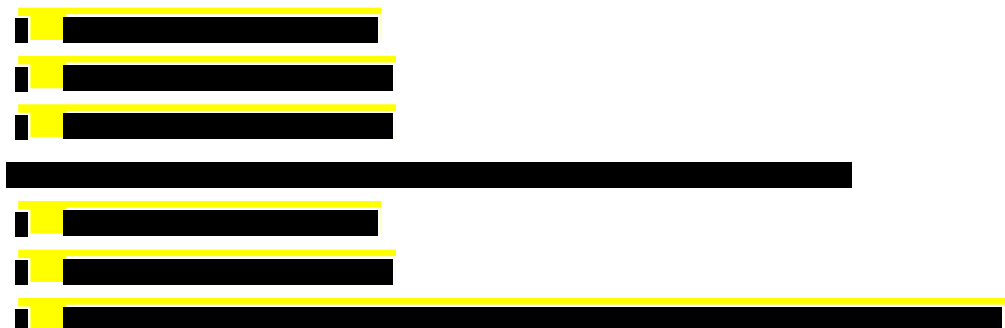
3.3. WARIANT MINIMALNY

Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniające wariant minimalny wielkości analizowanej populacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Wyniki wariantu minimalnego analizy wpływu na budżet. Wyniki w PLN.

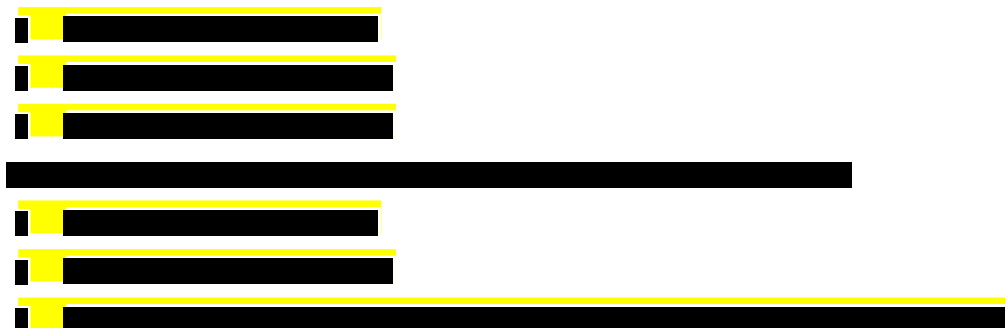
	Nowy scenariusz			Scenariusz istniejący			Różnica		
	Rok 1	Rok 2	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 2
Koszt Spinraza®, bez █████	█████	█████	█████	█	█	█	█████	█████	█████
████████████████████	█████	█████	█████	█	█	█	█████	█████	█████
████████████████████	█████	█████	█████	█	█	█	█████	█████	█████
████████████████████	█████	█████	█████	█████	█████	█████	█████	█████	█████
████████████████████	█████	█████	█████	█████	█████	█████	█████	█████	█████
████████████████████	█████	█████	█████	█████	█████	█████	█████	█████	█████

Ustalono, że finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych będzie związane z wydatkami z budżetu płatnika publicznego przeznaczonymi na refundację produktu leczniczego Spinraza® wynoszącymi, przy minimalnej wielkości populacji:



w przypadku uwzględnienia proponowanego porozumienia podziału ryzyka.

Wyniki rozpatrujące minimalny scenariusz wielkości analizowanej populacji świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych będzie związana ze wzrostem kosztów z perspektywy płatnika publicznego na poziomie:



w przypadku uwzględnienia proponowanego porozumienia podziału ryzyka.

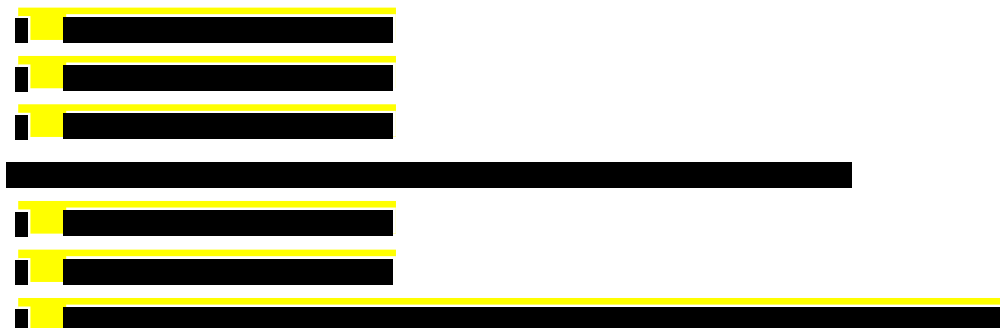
3.4. WARIANT MAKSYMALNY

Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniające wariant maksymalny wielkości analizowanej populacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wyniki wariantu maksymalnego analizy wpływu na budżet. Wyniki w PLN.

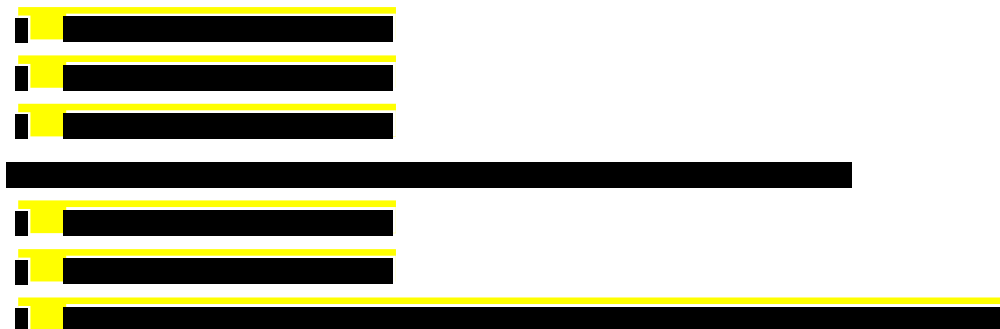
	Nowy scenariusz			Scenariusz istniejący			Różnica		
	Rok 1	Rok 2	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 2
Koszt ██████████	████████	████████	████████	█	█	█	████████	████████	████████
██████████	████████	████████	████████	█	█	█	████████	████████	████████
██████████	████████	████████	████████	█	█	█	████████	████████	████████
██████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
██████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
██████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████

Ustalono, że finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych będzie związane z wydatkami z budżetu płatnika publicznego przeznaczonymi na refundację produktu leczniczego Spinraza® wynoszącymi, przy maksymalnej wielkości populacji:



w przypadku uwzględnienia proponowanego porozumienia podziału ryzyka.

Wyniki rozpatrujące maksymalny scenariusz wielkości analizowanej populacji świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych będzie związana ze wzrostem kosztów z perspektywy płatnika publicznego na poziomie:



w przypadku uwzględnienia proponowanego porozumienia podziału ryzyka.

3.5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

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

Szczegółowe wyniki znajdują się w arkuszu „*DSA BIA*” modelu dołączonego do opracowania.

Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy. Porównując wyniki wariantów uwzględniających najbardziej prawdopodobną wielkość populacji docelowej analizy podstawowej i scenariuszy analizy wrażliwości ustalono, że im więcej pacjentów stosuje wnioskowaną technologię tym wyższe dodatkowe nakłady finansowe towarzyszą jej refundacji.

Ustalono, że najwyższy wpływ na wyniki inkrementalne (więcej niż $\pm 30\%$ wartości obserwowanych w ramach analizy podstawowej) miała realizacja:

- skrajnych wariantów wielkości populacji docelowej generujących zmianę wyników wariantu najbardziej prawdopodobnego w zakresie od -68% do +38%;
- scenariuszy uwzględniających opcjonalne źródła danych chorobowości SMA w Polsce, generująca zmianę wyników wariantu najbardziej prawdopodobnego w zakresie od -74% do 0% (wszystkie opcjonalne źródła testowane w analizie wrażliwości generowały wyniki nie wyższe od tych uzyskanych w ramach analizy podstawowej);
- scenariuszy uwzględniających opcjonalne modele epidemiologiczne, generująca zmianę wyników wariantu najbardziej prawdopodobnego w zakresie od -48% do 55%;
- scenariuszy uwzględniających roczny wzrost chorobowości SMA w Polsce w zakresie od 5% do 10%, generująca zmianę wyników wariantu najbardziej prawdopodobnego analizy podstawowej w zakresie od 0% do 55%;
- scenariuszy uwzględniających opcjonalne źródła danych na temat dystrybucji typów w chorobowości SMA w Polsce, generująca zmianę wyników wariantu najbardziej prawdopodobnego analizy podstawowej w zakresie od -8% do 175% (zmiany głównie w 1. roku analizy);
- scenariuszy zakładających wykluczenie poszczególnych typów SMA z programu lekowego, obniżająca dodatkowe nakłady finansowe w zakresie od -0,1% (typ IV) do -67% (typ II);
- scenariusza zakładającego brak uwzględnienia przeciwwskazań klinicznych do stosowania wnioskowanej technologii w kohorcie pacjentów żyjących w momencie inicjalizacji proponowanego programu (pominięcie tego aspektu spowodowało wzrost dodatkowych nakładów finansowych w o 101% w 1. roku, 72% w 2. roku oraz 29% w 3. roku analizy);
- scenariusza zakładającego brak uwzględnienia preferencji pacjentów i ich opiekunów do podjęcia terapii w kohorcie pacjentów żyjących w momencie inicjalizacji proponowanego programu (pominięcie tego aspektu spowodowało wzrost dodatkowych nakładów finansowych o 224-225% w 1. roku, 56% w 2. roku oraz 21% w 3. roku analizy);
- scenariusza zakładającego maksymalną liczbę pacjentów, którzy mogą być leczeni w Polsce na poziomie 120 (spadek dodatkowych nakładów finansowych o 0% w 1. roku, 59% w 2. roku oraz 63% w 3. roku analizy).

Realizacja pozostałych scenariuszy miała stosunkowo niewielki wpływ na wyniki inkrementalne.

- 3.5. Analiza wrażliwości
- 4. Analiza zużytych zasobów
- 5. Analiza wpływu na efekty zdrowotne



Nie zidentyfikowano przesłanek do zmiany wniosków z analizy podstawowej.

4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW

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

Tabela 18. Zużycie zasobów medycznych mających najwyższy wpływ na inkrementalne wyniki analizy.

	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Wariant najbardziej prawdopodobny			
Liczba podań Spinraza®			
Liczba opakowań Spinraza® finansowanych ze środków publicznych, bez RSS			
Liczba opakowań Spinraza® finansowanych ze środków publicznych, z RSS			
Wariant minimalny			
Liczba podań Spinraza®			
Liczba opakowań Spinraza® finansowanych ze środków publicznych, bez RSS			
Liczba opakowań Spinraza® finansowanych ze środków publicznych, z RSS			
Wariant maksymalny			
Liczba podań Spinraza®			
Liczba opakowań Spinraza® finansowanych ze środków publicznych, bez RSS			
Liczba opakowań Spinraza® finansowanych ze środków publicznych, z RSS			

5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że w horyzoncie czasowym 3 lat stosowanie wnioskowanej technologii w ramach programu lekowego będzie wiązało się z uzyskaniem dodatkowych 30,38 lat życia (zakres: 13,76 – 49,08; tabela poniżej).

Tabela 19. Uzyskane lata życia.

	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Wariant prawdopodobny	0,00	8,46	21,92
Wariant minimalny	0,00	3,75	10,01
Wariant maksymalny	0,00	13,96	35,12

6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH

Wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych będzie się wiązać z dodatkowymi nakładami finansowanymi z perspektywy płatnika publicznego.

Stosowanie produktu leczniczego Spinraza® w analizowanym wskazaniu nie nakłada szczególnych wymogów na pacjenta czy świadczeniodawcę. Leczenie pacjentów z analizowanej populacji nie wymaga dodatkowego wyposażenia placówek medycznych (sprzęt, personel i inne). Niemniej jednak leczenie produktem leczniczym Spinraza® powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza posiadającego doświadczenie w zakresie leczenia rdzeniowego zaniku mięśni. Decyzję o podjęciu leczenia należy oprzeć na indywidualnej ocenie eksperta spodziewanych korzyści z terapii u określonego pacjenta w stosunku do potencjalnego ryzyka zastosowania nusinersenu. Ewentualne wymagania związane z analizowaną technologią medyczną są już spełnione przez niektóre placówki medyczne w Polsce obejmujące opieką medyczną pacjentów z analizowanej populacji.

Oceniana technologia obejmuje stosowanie produktu Spinraza® – uważa się, że decyzja o finansowaniu ze środków publicznych ocenianej technologii nie będzie wiązała się z dodatkowymi nakładami finansowymi ze strony Narodowego Funduszu Zdrowia z tytułu finansowania dodatkowych wymagań związanych z tą technologią medyczną (jak transport pacjenta do wysoko wyspecjalizowanego ośrodka medycznego, na wizyty czy badania związane z podawaniem ocenianego preparatu, finansowania zakupu dodatkowego sprzętu specjalistycznego, szkoleń pracowników służby zdrowia, itp.). Niemniej jednak szerokie wykorzystanie wnioskowanej technologii w przypadku jej finansowania ze środków publicznych może zapewnić jedynie udostępnienie nowej procedury medycznej, umożliwiającej podanie dooportunowe wnioskowanej technologii przez nakłucie lędźwiowe.

7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE

W chwili obecnej pacjent z analizowanej populacji ma możliwość stosowania żadnej skutecznej farmakoterapii. Wnioskowana technologia jest pierwszym lekiem modyfikującym przebieg analizowanej choroby, zarejestrowanym do stosowania w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni 5q. Udostępnienie produktu leczniczego Spinraza® pacjentom z analizowanej populacji może istotnie poprawić wyniki zdrowotne wśród pacjentów cierpiących na ultrarazadką chorobę.

Wykazano, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii będzie wymagało dodatkowych nakładów finansowanych z perspektywy płatnika publicznego.

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

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

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

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

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

W chwili obecnej, rokowania chorych na rdzeniowy zanik mięśni 5q nie są korzystne [40]. Udostępnienie wnioskowanej technologii pacjentom z analizowanej populacji, może istotnie poprawić wskaźniki epidemiologiczne tej choroby w Polsce wpływając na wyniki zdrowotne poszczególnych chorych. Wprowadzenie dodatkowo procedury medycznej, umożliwiającej podanie dooponowe wnioskowanej technologii przez nakłucie lędźwiowe, pozwoli dodatkowo na poprawę opieki nad pacjentami z analizowanej populacji.

Pozytywna decyzja refundacyjna nie będzie powodować istotnych problemów społecznych.

Pozytywna decyzja o finansowaniu ocenianej technologii lekowej:

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

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

8. OGRANICZENIA ANALIZY

Ze względu na brak opublikowanych informacji na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji, w ramach niniejszej analizy dane wejściowe określono na podstawie danych wejściowych modelu opisanego w Analizie ekonomicznej [96]. Tym samym część ograniczeń modelu ekonomicznego dotyczy również niniejszego opracowania.

Ograniczeniem związanym z oceną wielkości populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i poczynione założenia w odniesieniu do ekstrapolacji wielkości analizowanej populacji pacjentów na horyzont analizy wpływu na budżet. Wykorzystano opublikowane informacje maksymalizujące liczbę pacjentów w Polsce, które nie pozwalają jednoznacznie potwierdzić wielkości populacji docelowej dla wnioskowanej technologii.

9. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Spinraza® w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q.

W ramach analizy wykorzystano opublikowane źródła informacji, a w przypadku braku opublikowanych danych – opinie ekspertów klinicznych i informacje uzyskane od Zamawiającego. Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5. Analizy ekonomicznej [96] oraz w rozdziale 2. niniejszej analizy wpływu na budżet.

W chwili obecnej, produkt leczniczy Spinraza® nie jest finansowany ze środków publicznych. Podjęcie decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Spinraza® spowoduje zwiększenie wydatków z budżetu płatnika publicznego.

Finansowanie substancji czynnych w programie lekowym oznacza precyzyjne i jednorodne dla całego kraju kryteria i zasady kwalifikacji pacjentów do leczenia oraz jasne zdefiniowanie kryteriów monitorowania i odpowiedzi pacjenta na leczenie. Pozwala to płatnikowi publicznemu lepiej kontrolować wydatki na leczenie. W przypadku jasno zdefiniowanej populacji chorych taka właściwość zasad funkcjonowania programów lekowych wydaje się mieć duże znaczenie biorąc pod uwagę ograniczony budżet płatnika publicznego.

w przypadku realizacji proponowanego porozumienia podziału ryzyka.

Wykazano, że za finansowaniem produktu leczniczego Spinraza® ze środków publicznych przemawiają aspekty społeczne i etyczne, oparte przede wszystkim na podjęciu działania zapewniającego poprawę wyników zdrowotnych pacjentów z chorobą ultrarazadką w Polsce.

11. OCENA ZAPOTRZEBOWANIA NA ANALIZĘ RACJONALIZACYJNĄ

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

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet świadczą, iż finansowanie ze środków publicznych stosowania Spinraza®, przy uwzględnieniu propozycji Wnioskodawcy, będzie wymagać dodatkowych nakładów finansowych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (por. rozdział 3.) w zakresie budżetu przeznaczanego na refundację leków, a także przy uwzględnieniu łącznych wydatków z budżetu przeznaczanego na realizację świadczeń medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Tym samym uznano, że istnieje konieczność przeprowadzenia analizy racjonalizacyjnej – analizę racjonalizacyjną przeprowadzono w osobnym dokumencie.

12. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT wersja 3.0, sierpień 2016. www.aotm.gov.pl (dostęp: czerwiec 2017).
- [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, Bingefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. Pharmacoeconomics. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. Pharmacoeconomics. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. Population Biology: Concepts and Models. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. BMC Med Res Methodol. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. Pharmacoeconomics. 2013, 31:663-675.
- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. Pharmacoeconomics. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.

- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych – Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 23 sierpnia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2016 poz. 1536.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm. (tekst ujednoczony).
- [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 ujednoczony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: czerwiec 2017).
- [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 2016 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012–2014. M.P.2016.1030.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2017 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.71)
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: czerwiec 2017).
- [39] Katalog leków OSOZ (Bazy Leków i Środków Ochrony Zdrowia KS-BLOZ udostępniona przez firmę Kamssoft), <https://www.osoz.pl/osoz-www/leki/szukaj> (ostatnia aktualizacja: czerwiec 2017)..
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, czerwiec 2017 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, czerwiec 2017 roku.
- [42] Komunikat DGL 23-03-2017. 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 2016 r.; www.nfz.gov.pl.
- [43] Komunikat DGL z 21.06.2014 r. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do grudnia 2015 r.; www.nfz.gov.pl
- [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: czerwiec 2017)
- [45] Informacje o zawartych umowach przez Wojewódzkie Oddziały NFZ w 2017 roku, aplikacje.nfz.gov.pl/umowy (czerwiec 2017).
- [46] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 5a do zarządzenia Nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. www.nfz.gov.pl
- [47] Katalog grup. Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 1/2017/DSOZ Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl
- [48] Statystyki JGP, 2016. <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx>
- [49] Katalog zakresów świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 73/2016/DSOZ Prezesa NFZ, z dnia 30 czerwca 2016 r. www.nfz.gov.pl
- [50] Katalog świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych dla świadczeń gwarantowanych. Załącznik 1 do zarządzenia Prezesa NFZ, z dnia 29 czerwca 2016 r. Nr 60/2016/DSOZ. www.nfz.gov.pl.
- [51] GUS. Trwanie życia w 2015 r. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2015-r-2,10.html>.
- [52] ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 6 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie (Dz.U. Min.Zdr. Poz 1655).
- [53] Katalog Jednorodnych Grup Pacjentów w stacjonarnej rehabilitacji leczniczej. Załącznik nr 1r do zarządzenia Nr 80/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2013 r.
- [54] Katalog zakresów świadczeń. Załącznik nr 1n do zarządzenia Nr 80/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 16 grudnia 2013 r.
- [55] NBP http://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/arch_a.html

- [56] Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for the treatment of recurrent ovarian cancer: A Multiple Technology Appraisal. *Health Technol Assess* 2015;19(7).
- [57] 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.
- [58] Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) 2017. Purchasing Power Parity index for actual individual consumption. Available at: http://stats.oecd.org/Index.aspx?datasetcode=SNA_TABLE4#. Accessed 30 May 2017
- [59] Bladen CL, Thompson R, Jackson JM, Garland C, Wegel C, et al. Mapping the differences in care for 5,000 spinal muscular atrophy patients, a survey of 24 national registries in North America, Australasia and Europe. *J Neurol*. 2014;261:152-63.
- [60] Davis RH, Godshall BJ, Seffrood E, Marcus M, LaSalle BA, Wong B, et al. Nutritional practices at a glance: spinal muscular atrophy type I nutrition survey findings. *J Child Neurol*. 2014 Nov;29(11):1467-72.
- [61] De Sanctis R, Coratti G, Pasternak A, Montes J, Pane M, Mazzone ES, Young SD, et al. Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord*. 2016 Nov;26(11):754-759.
- [62] Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, Darras BT, Chung WK, Sproule DM, et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology*. 2014 Aug 26;83(9):810-7.
- [63] Georgioui T, Bardsley M. Exploring the cost of care at the end of life. London: Nuffield Trust Research Report. 2014 Sep. <https://www.nuffieldtrust.org.uk/files/2017-01/end-of-life-care-web-final.pdf>
- [64] Gregoretti C, Ottonello G, Chiarini Testa MB, Mastella C, Rava L, Bignamini E, et al. Survival of patients with spinal muscular atrophy type 1. *Pediatrics*. 2013 May;131(5):e1509-14.
- [65] Haaker G, Fajak A. Proximal spinal muscular atrophy: current orthopedic perspective. *Appl Clin Genet*. 2013 Nov 14;6(11):113-20. doi: 10.2147/TACG.S53615.
- [66] Khan KA, Petrou S, Rivero-Arias O, Walters J, Boyle SE. Mapping EQ-5D utility scores from the PedsQL™ generic core scales. *Pharmacoeconomics*. 2014;32(7):693-706.
- [67] Klug C, Schreiber-Katz O, Thiele S, Schorling E, Zowe J, Reilich P, et al. Disease burden of spinal muscular atrophy in Germany. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11(1):58
- [68] Zerres K, Rudnik-Schoneborn S. Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications. *Arch Neurol*. 1995 May;52(5):518-23.
- [69] Zerres K, Rudnik-Schoneborn S, Forrest E, Lusakowska A, Borkowska J, Hausmanowa-Petrusewicz I. A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. *J Neurol Sci*. 1997 Feb 27;146(1):67-72.
- [70] Bastida J; Research Team. Social economic costs and health-related quality of life in patients with spinal muscular atrophy in Europe. 2016. Data on File.
- [71] Wadman RI, Stam M, Gijzen M, Lemmink HH, Snoeck IN, Wijngaarde CA, Braun KP, Schoenmakers MA, van den Berg LH, Dooijes D, van der Pol WL. Association of motor milestones, SMN2 copy and outcome in spinal muscular atrophy types 0-4. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Apr;88(4):365-367. doi: 10.1136/jnnp-2016-314292.
- [72] Arkblad E, Tulinius M, Kroksmark AK, Henricsson M, Darin N. A population-based study of genotypic and phenotypic variability in children with spinal muscular atrophy. *Acta Paediatr*. 2009 May;98(5):865-72.
- [73] Chung B, Wong V, Ip P. Prevalence of neuromuscular diseases in Chinese children: a study in southern China. *J Child Neurol*. 2003 Mar;18(3):217-9.
- [74] Szlagatys-Sidorkiewicz A, Popińska K, Toporowska-Kowalska E, Borkowska A, Sibilska M, Gębora-Kowalska B, Kłęk S, Hapyn E, Kierkuś J, Grzybowska-Chlebowczyk U, Więcek S, Daukszewicz A, Jakubczyk M, Lembas-Sznabel M, Wilczyński M, Zagożdżon I, Matras P, Zmarzły A, Książyk J. Home enteral nutrition in children--2010 nationwide survey of the Polish Society for Clinical Nutrition of Children. *Eur J Pediatr*. 2012 Apr;171(4):719-23.
- [75] Jedrzejowska M, Milewski M, Zimowski J, Borkowska J, Kostera-Pruszczyk A, Sielska D, Jurek M, Hausmanowa-Petrusewicz I. Phenotype modifiers of spinal muscular atrophy: the number of SMN2 gene copies, deletion in the NAIP gene and probably gender influence the course of the disease. *Acta Biochim Pol*. 2009;56(1):103-8.
- [76] Jedrzejowska M, Milewski M, Zimowski J, Zagożdżon P, Kostera-Pruszczyk A, Borkowska J, et al. Incidence of spinal muscular atrophy in Poland--more frequent than predicted? *Neuroepidemiology*. 2010;34(3):152-7
- [77] C. Jones.M. Oskoui. D. Zielinski. L. Vinikoor. W. Farwell. PP09.1 – 2352: Systematic review of incidence and prevalence of spinal muscular atrophy (SMA). *European Journal of Paediatric Neurology*. Volume 19, Supplement 1, May 2015, Pages S64-S65. DOI: 10.1016/S1090-3798(15)30213-0. AND Poster presented at the Cure SMA 19th Annual Researcher Meeting; June 18-20, 2015. Kansas City, MO.
- [78] Norwood FL, Harling C, Chinnery PF, Eagle M, Bushby K, Straub V. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain*. 2009 Nov;132(Pt 11):3175-86.
- [79] GUS. Ludność i ruch naturalny w 2016. Warszawa, dnia 23.03.2017 r. www.stat.gov.pl

- [80] Rouault F, Christie-Brown V, Broekgaarden R, Gusset N, Henderson D, Marczuk P, Schwersenz I, Bellis G, Cottet C. Disease impact on general well-being and therapeutic expectations of European Type II and Type III spinal muscular atrophy patients. *Neuromuscul Disord.* 2017 May;27(5):428-438. doi:10.1016/j.nmd.2017.01.018.
- [81] Shawky RM. Clinico-epidemiologic characteristics of spinal muscular atrophy among Egyptians. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics* 2011;12(1):25-30. DOI: 10.1016/j.ejmhg.2011.02.015
- [82] Wytyczne dotyczące stosowania jednolitych wskaźników makroekonomicznych będących podstawą oszacowania skutków finansowych projektowanych ustaw. Aktualizacja: maj 2017. <http://www.mf.gov.pl/documents/764034/1002167/Wytyczne+zapewniaj%C4%85ce+stosowanie+jednolitych+wskazniki+aktualizacja+V+2017>
- [83] Dyrektywa 2004/27/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. zmieniająca dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Dz.U. L 136 z 30.4.2004, str. 34–57.
- [84] EMA. Data exclusivity, market protection and pediatric rewards. Workshop for Micro, Small and Medium Sized Enterprises EMA. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf
- [85] 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> (czerwiec 2017).
- [86] 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.
- [87] Charakterystyka produktu leczniczego Spinraza®. www.ema.europa.eu (czerwiec 2017).
- [88] Central Statistical Office. Statistical Bulletin no 12/2016, 12/2012, 12/2010, 12/2008 i 12/2007. Available at: stat.gov.pl
- [89] Ge X, Bai J, Lu Y, Qu Y, Song F. The natural history of infant spinal muscular atrophy in China: a study of 237 patients. *J Child Neurol.* 2012 Apr;27(4):471-7.
- [90] Oskoui M, Levy G, Garland CJ, Gray JM, O'Hagen J, De Vivo DC, et al. The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1. *Neurology.* 2007 Nov 13;69(20):1931-6.
- [91] Jackson C, Stevens J, Ren S, Latimer N, Bojke L, Manca A, et al. Extrapolating survival from randomized trials using external data: a review of methods. *Med Decis Making.* 2017 May;37(4):377-390.
- [92] Onis M. WHO Motor Development Study: windows of achievement for six gross motor development milestones. *Acta Paediatr.* 2006 Apr 1;95(S450):86-95.
- [93] Mercuri E, Finkel R, Montes J, Mazzone E, Sormani MP, Main M, et al. Patterns of disease progression in type 2 and 3 SMA: implications for clinical trials. *Neuromuscul Disord.* 2016;26:126-31.
- [94] Kaufmann P, McDermott MP, Darras BT, Finkel RS, Sproule DM, Kang PB, et al. Prospective cohort study of spinal muscular atrophy types 2 and 3. *Neurology.* 2012 Oct 30;79(18):1889-97.
- [95] Mazzone E, Bianco F, Main M, Van den Hauwe M, Ash M, De Vries R, Mata JF, Stein S, De Sanctis R, D'Amico A, Palermo C. Six minute walk test in Type III spinal muscular atrophy: a 12month longitudinal study. *Neuromuscular Disorders.* 2013 Aug 31;23(8):624-8.
- [96] Analiza ekonomiczna dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, lipiec 2017 roku.

13. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

Tabela 1. Ocena zasadności kwalifikacji Spinraza® do nowej, osobnej grupy limitowej.	12
Tabela 2. Oceniana technologia i sugerowany sposób jej finansowania.	13
Tabela 3. Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy.	16
Tabela 4. Chorobowość rdzeniowego zaniku mięśni 5q w Polsce.	23
Tabela 5. Udział poszczególnych typów SMA w populacji chorych żyjących w danym roku (chorobowość). Wartości zaokrąglone.	24
Tabela 6. Liczba urodzeń chorych na SMA w Polsce.	24
Tabela 7. Udział poszczególnych typów SMA w populacji chorych rozpoznawanych w danej kohorcie urodzeniowej (zapadalność). Wartości zaokrąglone.	25
Tabela 8. Podsumowanie wielkości populacji pacjentów, uwzględnionej w ramach analizy podstawowej – dane typu chorobowości. W nawiasach podano wyniki skrajnych scenariuszy: minimalnego i maksymalnego; wartości zaokrąglone.	31
Tabela 9. Wartości parametrów dotyczących kosztów uwzględnionych w opracowaniu.	32
Tabela 10. Charakterystyka wariantów wielkości populacji docelowej uwzględnionych w ramach analizy podstawowej.	33
Tabela 11. Wykaz wszystkich parametrów analizy wpływu na budżet – parametry wspólne wariantów oceny wielkości populacji.	34
Tabela 12. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.	34
Tabela 13. Aktualne wydatki.	37
Tabela 14. Wyniki wariantu najbardziej prawdopodobnego analizy wpływu na budżet. Wyniki w PLN.	38
Tabela 15. Wyniki wariantu minimalnego analizy wpływu na budżet. Wyniki w PLN.	40
Tabela 16. Wyniki wariantu maksymalnego analizy wpływu na budżet. Wyniki w PLN.	42
Tabela 17. Wyniki analizy wrażliwości. Różnica w całkowitych wydatkach z budżetu płatnika publicznego na realizację porównywanych scenariuszy.	44
Tabela 18. Zużycie zasobów medycznych mających najwyższy wpływ na inkrementalne wyniki analizy.	47
Tabela 19. Uzyskane lata życia.	47
Tabela 20. Ocena zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTMiT.	58
Rysunek 1. Strukturę obserwowanej populacji w ramach scenariusza nowego. Wariant najbardziej prawdopodobny liczebności populacji docelowej.	29
Rysunek 2. Strukturę obserwowanej populacji w ramach scenariusza nowego. Wariant minimalny liczebności populacji docelowej.	30
Rysunek 3. Strukturę obserwowanej populacji w ramach scenariusza nowego. Wariant maksymalny liczebności populacji docelowej.	30

14. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 20. Ocena zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTMIT.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań				
§ 2.	Czy informacje zawarte w analizie wpływu na budżet są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2.4. – 2.8.	lip 2017; część informacji przedstawiono w Analizie ekonomicznej
	Czy informacje w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2.1. i 2.7.	Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia (na 1 lip 2017 roku)
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.6. i 2.8.	Aktualny przegląd systematyczny
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdział 8.	szczegóły w Analizie ekonomicznej
§ 6. ust 1.	Czy analiza wpływu na budżet zawiera:			
pkt 1 lit a	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana lub komentarz stwierdzający zgodność wskazanej populacji z populacją z pkt 1 lit b? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.2.	-
pkt 1 lit b	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.2.	-
pkt 1 lit c	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.2.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.2.	-
§ 6. ust 1. pkt 1 i 2	<ul style="list-style-type: none"> tabelkę ze wskazaniem rocznej liczebności populacji o której mowa w § 6. ust 1. pkt 1 i 2 rozporządzenia (informacje dla każdego roku horyzontu czasowego w tym zakresie) 	TAK	Tabela 8.	-
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w <u>stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje? 	TAK	Rozdział 3.1.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów <u>w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia <u>nie wyda decyzji o objęciu refundacją</u>, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy? 	TAK	Rozdział 3.2.	Prognoza opisana jako „scenariusz istniejący” lub <i>status quo</i>
	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii ww. prognozy? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 5	<ul style="list-style-type: none"> ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia <u>wyda decyzję o objęciu refundacją</u>, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy? 	TAK	Rozdział 3.2.	Prognoza opisana jako „nowy scenariusz”; założono pozytywną decyzję w ramach tego scenariusza
	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii ww. prognozy? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 6	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 (<u>różnica w całkowitych wydatkach na pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>)? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych związanych z refundacją ceny wnioskowanej technologii (<u>różnicę w wydatkach na refundację ceny wnioskowanej technologii</u>)? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 7	<ul style="list-style-type: none"> <u>minimalny i maksymalny wariant oszacowania</u>, o którym mowa w pkt 6 – różnica pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 (<u>różnicy w całkowitych wydatkach na pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>)? 	TAK	Rozdziały 3.3. i 3.4.	-
	<ul style="list-style-type: none"> <u>minimalny i maksymalny wariant oszacowania</u>, o którym mowa w pkt 6 – różnica pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 w zakresie wydatków dotyczących refundacji ceny wnioskowanej technologii (<u>różnicy w wydatkach na refundację ceny wnioskowanej technologii</u>)? 	TAK	Rozdziały 3.3. i 3.4.	-
pkt 8	<ul style="list-style-type: none"> zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5; 	TAK	Rozdziały 2. i 3., podsumowanie w tabeli 10. i 11.	Szczegóły dotyczące danych wejściowych w analizie ekonomicznej

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
pkt 9	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5? 	TAK	Rozdział 2., podsumowanie w rozdziale 2.9.	Część informacji przedstawiona w analizie ekonomicznej (nie duplikowano przedstawionych informacji)
	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu? 	TAK	Rozdział 2.1.	-
pkt 10	<ul style="list-style-type: none"> dokument elektroniczny, umożliwiający <u>powtórzenie</u> wszystkich kalkulacji, w wyniku, których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt 4 i 5. oraz komentarz w raporcie stwierdzający obecność takiego dokumentu? 	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 2.5.	-
§ 6. ust 2.	Czy przeprowadzone oszacowania przeprowadzono w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 3. pkt 4.	Czy przeprowadzone oszacowania obejmują przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku od zajścia zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 3. pkt 4.	Czy przeprowadzone oszacowania obejmują przewidywany przedział czasu nie krótszy niż 2 lata?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 6. ust 3.	Czy szacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonano na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
	Czy jeżeli nie było możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet zawiera <u>dotatkowy wariant</u> , w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane?	Nie dotyczy	Rozdział 2.5.	-
§ 6. ust 1.	Czy opisano metody analizy w zakresie: rodzaju parametrów epidemiologicznych określających wielkość populacji (zapadalność vs. rozpowszechnienie), okresu generowania wyników zdrowotnych i kosztów (np. przesunięcie w czasie wynikające z takiego samego prawdopodobieństwa włączenia do obserwacji pacjentów), estymacji wyników BIA z uwzględnieniem wyników analizy ekonomicznej (wyniki w ujęciu populacyjnym na podstawie wyników modelowania kohortowego), jeżeli dotyczy?	TAK	Rozdziały 2.5., 2.6. i 2.8.	-
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-2 (wielkość populacji), przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka? 	TAK	Rozdział 2.5.	
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka? 	TAK	Rozdział 2.5.	-
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 3 (aktualne wydatki), przedstawiono w następujących wariantach:			

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka? 	TAK	Rozdział 3.1.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka? 	TAK	Rozdział 3.1.	-
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5 (całkowite wydatki dla porównywanych prognoz) przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 6 i 7 (różnice w całkowitych wydatkach, różnice w wydatkach na refundację wnioskowanej technologii – wariant średni, minimalny, maksymalny) przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka? 	TAK	Rozdziały 3.2. – 3.5.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka? 	TAK	Rozdziały 3.2. – 3.5.	-
§ 6. ust 5.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy?	TAK	Rozdział 2.1.	-
§ 6. ust 6.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	TAK	Rozdział 2.1.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy obliczenia przedstawione w analizie wpływu na budżet uwzględniają procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.4.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy obliczenia przedstawione w analizie wpływu na budżet uwzględniają refundowane na terenie Polski procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.4.	-
§ 8.	Czy analiza zawiera:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji? 	TAK	Rozdział 12.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii? 	TAK	Rozdział 2.; arkusz „PL data” modelu; rozdział 12.1 analizy ekonomicznej [96]	Szczegóły na temat badania ankietowego w analizie ekonomicznej

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
Część II. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
AWA	Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-
AWA	Czy uzasadniono wybór horyzontu czasowego?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.7.	Szczegóły przedstawiono w analizie ekonomicznej;
AWA	Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.5.2.	-
AWA	Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.5.2.	-
AWA	Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-
AWA	Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Rozdział 2.5.2.; 4.	-
AWA	Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 2.1.	-
AWA	Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 2.1.	-
AWA	Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Rozdziały 2.9. i 3.3.-3.5.	Analiza wartości skrajnych + analiza wrażliwości
AWA	Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Rozdziały 2.7. i 3.5.	Szczegóły w analizie ekonomicznej
AWA	Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	Rozdział 3.	Por. informacje w Analizie racjonalizacyjnej
AWA	Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	-	Nie stwierdzono
AWA	Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	-	Nie stwierdzono
Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
5.1.1. W.AOTM	Czy zdefiniowano charakter populacji (otwarta/zamknięta) i czy przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia poszczególnych pacjentów z analizy wpływu na budżet (generowania raportowanych kosztów i efektów)?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
5.1.1. W.AOTM	Czy w przypadku współpłacenia przedstawiono koszty ponoszone przez pacjenta, ich wartości średnie, a w uzasadnionych przypadkach także zakres?	Nie dotyczy	Rozdział 2.2.	-
5.1.1. W.AOTM	Czy analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy świadczeniobiorcy lub przedstawiono komentarz argumentujący brak tej perspektywy?	TAK	Rozdział 2.2.	-
5.1.2. W.AOTM	Czy uwzględniono horyzont czasowy wystarczający do ustalenia równowagi na rynku lub obejmujący co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych?	TAK	Rozdział 2.3.	-
5.1.3. W.AOTM	Czy zdefiniowano punkt początkowy analizy wpływu na budżet i czy przedstawiono wyniki oceny wpływu wnioskowanej technologii na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej (podział horyzontu czasowego na okresy związane z planowanym budżetem płatnika publicznego)?	TAK	Rozdział 2.3.	-
5.1.3. W.AOTM	Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Rozdział 2.9.	-
5.1.3. W.AOTM	Czy uwzględniono scenariusz przedstawiający aktualną praktykę („scenariusz istniejący”) oraz scenariusz przewidywany po wprowadzeniu nowej/usunięciu obecnie refundowanej technologii („scenariusz nowy”), koszty ww. scenariuszy oraz wyniki inkrementalne?	TAK	Rozdział 2.4.	-
5.1.4. W.AOTM	Czy uwzględniono źródła danych zgodne z opisem przedstawionym w rozdziale 5.1.4. Wytucznych oraz czy przedstawiono sposób ich wyszukiwania?	TAK	Rozdział 2.	-
5.1.5. W.AOTM	Czy wzięto pod uwagę możliwe zwiększenie liczebności populacji indukowane dostępnością nowej technologii na rynku?	TAK	Rozdziały 2.4., 2.5.	-
5.1.5. W.AOTM	Czy liczebność populacji oceniono poprzez: (1) określenie rozpowszechnienia rozważanego stanu chorobowego, (2) oszacowanie liczby osób, dla których istniałyby wskazania do zastosowania technologii, (3) oszacowanie pozycji rynkowej technologii w poszczególnych wskazaniach na podstawie spodziewanego odsetka populacji, który będzie używać rozważanej technologii, w zestawieniu z częścią populacji, która będzie używać technologii opcjonalnych w danym wskazaniu?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
5.1.5. W.AOTM	Czy skonstruowano alternatywne warianty do oceny liczebności populacji?	TAK	Rozdział 2.5.2.1.	-
5.1.6. W.AOTM	Czy opisano i uzasadniono założenia dotyczące „scenariusza istniejącego” oraz „scenariusza nowego”?	TAK	Rozdział 2.4.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy zostało przeanalizowane stwierdzenie, że skalkulowane wydatki będą zauważalne w rzeczywistej praktyce?	TAK	Rozdział 3.2.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
5.1.7. W.AOTM	Czy przedstawiono wyniki oceny zużycia poszczególnych świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie?	TAK	Rozdział 3. i 4.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy nie uwzględniono dyskontowania wraz z komentarzem uzasadniającym to podejście?	TAK	Rozdział 2.7.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy w ocenie kosztów całkowitych uwzględniono: wydatki związane z ocenianą technologią, koszt dodatkowych nakładów w systemie ochrony zdrowia związanych z wdrożeniem ocenianej technologii, zmniejszenie nakładów związanych ze zmniejszonym stosowaniem dotychczasowych technologii w przypadku przejścia na ocenianą technologię, zmniejszenie kosztów związanych z oszczędnościami w zakresie innych świadczeń (np. redukcją hospitalizacji)?	TAK	Rozdziały 2.6., 2.7.	
- W.AOTM	Czy przedstawiono komentarz związany z opisem warunków wprowadzenia wnioskowanej technologii i związanych z tym kosztów (potrzeba przeszkolenia personelu, opracowania nowych wytycznych klinicznych bądź zmiany zasad diagnostyki)?	TAK	Rozdział 6.	-
- W.AOTM	Czy przedstawiono wpływ rozważanej decyzji na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych (wydatki publiczne w sektorach innych niż ochrona zdrowia)?	TAK	Rozdział 6.	-
Czy przeanalizowano aspekty etyczne i społeczne rozważanej decyzji, w zakresie:				
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> kosztów lub wyników zdrowotnych dotyczących osób innych niż w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (wpływy zewnętrzne)? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> faworyzowania niektórych grup pacjentów na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> równego dostępu do wnioskowanej technologii przy jednakowych potrzebach? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> zakresu korzyści w odniesieniu do wielkości populacji (duża korzyść dla wąskiej grupy osób; korzyść mała, ale powszechna)? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> niezaspokojonych dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedzi dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> generowania problemów społecznych (tj. poziomu satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej, akceptacji postępowania przez poszczególnych chorych, stygmatyzacji, lęku, dylematów moralnych, problemów dotyczących płci, problemów rodzinnych) 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> braku sprzeczności rozważanej decyzji z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi? 	TAK	Rozdział 7.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach w wyniku podjęcia rozważanej decyzji? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> oddziaływania rozważanej decyzji na prawa pacjenta lub prawa człowieka? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> szczególnego podejścia do pacjenta, tj. konieczności szczególnego informowania pacjenta/opiekuna, potrzeby zapewnienia pacjentowi prawa do poszanowania godności i intymności oraz tajemnicy informacji z nim związanych oraz potrzeby uwzględniania indywidualnych preferencji, po przedstawieniu choremu/opiekunowi informacji w zakresie określonym w prawie? 	TAK	Rozdział 6. i 7.	-
5.2. W.AOTM	Czy podsumowanie analizy wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono w oparciu o analizę SWOT?	Nie dotyczy	-	-
5.3. W.AOTM	Czy przedstawiono wnioski odnoszące się do celu analizy i będące bezpośrednio związane z uzyskanymi wynikami?	TAK	Rozdział 10.	
5.1.10. W.AOTM	Czy przedstawiono dyskusję, w tym omówienie ograniczeń analizy?	TAK	Rozdział 8. i 9.	-

^a fragment tekstu Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku (Dz. U. Min. Zdr. 2012, poz. 388) do którego odnoszą się wskazane pytania; AWA – pytania zaczerpnięte z analiz weryfikacyjnych AOTMiT; W.AOTM – dodatkowe pytania zgodności analizy z Wytocznymi AOTMiT z 2016 roku;

^b numer rozdziału, tabeli, wykresu i/albo strony umożliwiający identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia