

**Ketokonazol (Ketoconazole HRA®)
w leczeniu endogennego zespołu
Cushinga u dorosłych oraz młodzieży
powyżej 12. roku życia**

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, 2017

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/ fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez [REDACTED].

Zamawiający

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

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	3
Streszczenie	4
1 Cel analizy	6
2 Metodyka	7
2.1 Populacja	8
2.1.1 Pacjenci, u których technologia może być stosowana	8
2.1.2 Populacja docelowa wskazana we wniosku	8
2.1.3 Populacja, w której technologia jest stosowana	8
2.1.4 Populacja leczona ketokonazolem przy pozytywnej decyzji o refundacji	9
2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji	12
2.2 Opis podejścia analitycznego	12
2.3 Perspektywa analizy	13
2.4 Horyzont czasowy analizy	13
2.5 Analizowane koszty	13
2.5.1 Koszt wnioskowanego leku	13
2.5.2 Koszt technologii opcjonalnych	14
2.6 Porównywane scenariusze	14
2.6.1 Scenariusz istniejący	15
2.6.2 Scenariusz nowy	15
2.7 Analiza wrażliwości	15
2.8 Zestawienie parametrów oszacowań	17
3 Wyniki	19
3.1 Aktualne roczne wydatki NFZ	19
3.2 Wariant podstawowy	19
3.3 Wariant minimalny	21
3.4 Wariant maksymalny	23
3.5 Koszty z perspektywy pacjenta	25
4 Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń	27
5 Dyskusja wyników i ograniczeń	28
6 Wnioski	30
7 Aneks 1. Omówienie załączonych plików MS Excel	31
Spis tabel	32
Bibliografia	33

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
DDD	zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>Defined Daily Dose</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
MZ	Minister Zdrowia / Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PLN	polski złoty
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
ZC	zespół Cushinga

Streszczenie

Cel

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego decyzji o objęciu refundacją preparatu Ketoconazole HRA[®] w leczeniu pacjentów powyżej 12 roku życia z endogennym zespołem Cushinga (ZC). Analizę kosztów terapii lekiem Ketoconazole HRA[®] przeprowadzono na tle kosztów najlepszej terapii wspomagającej.

Metodyka

W scenariuszu istniejącym przyjęto brak refundacji ketokonazolu w analizowanym wskazaniu, w scenariuszu nowym założono objęcie preparatu Ketoconazole HRA[®] refundacją w ramach nowo utworzonej grupy limitowej. Porównując oba scenariusze rozpatrywano trzy warianty: podstawowy, minimalny i maksymalny, różniące się oszacowaną wielkością populacji. Analizę przeprowadzono w dwóch wersjach cenowych: z uwzględnieniem mechanizmu dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*) oraz bez uwzględnienia RSS.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), oraz z perspektywy połączonej – płatnika publicznego i pacjenta. Dodatkowo – z uwagi na współpłacenie – przeprowadzono analizę kosztów ponoszonych przez pacjenta.

W modelu obliczenia oparto na historycznych danych NFZ dotyczących liczby pacjentolat terapii preparatem Ketoconazole Hasco[®] w roku. Przyjęto, że identyczna liczba pacjentolat w scenariuszu istniejącym będzie wykorzystywana na leczenie terapią wspomagającą, z uwagi na założenie, że z rynku wycofany zostanie produkt Ketoconazole Hasco[®] (zgodnie z obowiązującą sytuacją prawną). Ponieważ inne preparaty nie są obecnie refundowane i nie można przewidzieć decyzji o ich ew. refundacji, w analizie założono ich niefinansowanie (w scenariuszu istniejącym i nowym).

W scenariuszu nowym przyjęto, że identyczna (jak w scenariuszu istniejącym) liczba pacjentolat będzie wykorzystywana na leczenie preparatem Ketoconazole HRA[®].

W analizie uwzględniono jedynie koszty leków.

Wyniki

Wyniki dla wszystkich wariantów analizy, w wersji z i bez RSS, wskazują, że pozytywna decyzja refundacyjna będzie generowała dodatkowe wydatki zarówno z perspektywy NFZ, jak i pacjenta.

W wersji z RSS, w wariantcie podstawowym z perspektywy płatnika publicznego wzrost wydatków wyniesie ██████ rocznie niezależnie od analizowanego okresu. Z perspektywy wspólnej będzie to zbliżony wzrost. W wersji bez RSS będą to kwoty odpowiednio ██████ z perspektywy NFZ i wspólnej.

W wariantcie minimalnym koszty inkrementalne w wersji z RSS oszacowano na ██████ w pierwszym roku i ██████ w drugim roku analizy, z perspektywy NFZ; z perspektywy wspólnej wyniki były bardzo zbliżone. W wariantcie minimalnym koszty inkrementalne w wersji bez RSS oszacowano na ██████ w pierwszym roku i ██████ w drugim roku analizy, z perspektywy NFZ; z perspektywy wspólnej wyniki były bardzo zbliżone.

W wariantcie maksymalnym koszty inkrementalne w wersji z RSS oszacowano na ██████ w pierwszym roku i ██████ w drugim roku analizy, z perspektywy NFZ; z perspektywy wspólnej na ██████ i ██████ w odpowiednich latach. W wariantcie maksymalnym koszty inkrementalne w wersji bez RSS oszacowano na ██████ w pierwszym roku i ██████ w drugim roku analizy, z perspektywy NFZ; z perspektywy wspólnej na ██████ i ██████ w odpowiednich latach.

Wnioski

Wyniki dla wszystkich wariantów analizy wskazują, że pozytywna decyzja refundacyjna będzie generowała dodatkowe wydatki zarówno z perspektywy NFZ, jak i pacjenta. Wciąż, wprowadzenie refundacji preparatu Ketoconazole HRA® jest klinicznie i etycznie pożądane, gdyż z uwagi na przewidywane zmiany dostępności preparatów na rynku oferuje jedyną refundowaną opcję terapeutyczną pacjentom z endogennym zespołem Cushinga. Z uwagi na niewielką liczbę pacjentów (w przybliżeniu 126), łączne wydatki płatnika publicznego nie są znaczne.

1 Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego objęcia refundacją preparatu Ketoconazole HRA[®] w leczeniu pacjentów powyżej 12 roku życia z endogennym zespołem Cushinga (ZC). Analizę kosztów terapii lekiem Ketoconazole HRA[®] przeprowadzono na tle kosztów najlepszej terapii wspomagającej. Dodatkowym celem analizy było przedstawienie analizy dopłat pacjentów do leku Ketoconazole HRA[®] w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej oraz analiza wpływu na budżet dla perspektywy wspólnej płatników: płatnika publicznego i pacjentów.

2 Metodyka

W niniejszym rozdziale przedstawiono zestawienie wartości i wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań dotyczących:

- rocznej liczebności populacji;
- 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 z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (zwana dalej ustawą refundacyjną), lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy refundacyjnej;
- 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;
- 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 z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, w tym minimalnych i maksymalnych wariantów dla tego oszacowania;
- ilościowej prognozy 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 refundacyjnej;
- ilościowej prognozy 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 refundacyjnej.

W analizie zdefiniowano scenariusz istniejący, nowe oraz warianty analizy: najbardziej prawdopodobny (podstawowy) oraz minimalny i maksymalny (patrz rozdz. 2.6 oraz 2.7).

2.1 Populacja

2.1.1 Pacjenci, u których technologia może być stosowana

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [ChPL Ketoconazole HRA], produkt leczniczy Ketoconazole HRA® (ketokonazol) zarejestrowany jest w jednym wskazaniu: w leczeniu endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat.

Według danych Orphanet rozpowszechnienie endogennego zespołu Cushinga wynosi 1/26 000 osób, natomiast zapadalność w Unii Europejskiej znajduje się w przedziale od 1/1 400 000 osób do 1/400 000 osób [Orphanet 2017].

Na podstawie powyższych danych oraz liczebności polskiej populacji > 12 r.ż., która w 2016 r. wyniosła ok. 33,7 mln. osób, oszacowano liczbę pacjentów z zespołem Cushinga w Polsce (por. Tab. 1).

Tab. 1. Parametry szacowania rozmiaru populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana.

Parametr	Wartość	Źródło
Rozpowszechnienie endogennego zespołu Cushinga	1/26 000	Orphanet 2017
Liczebność polskiej populacji > 12 r.ż.	33 721 256	GUS 2016

r.ż. – rok życia.

Oszacowano, że w Polsce w 2016 r. było 1297 pacjentów powyżej 12 r.ż. z endogennym zespołem Cushinga, czyli pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana (por. Tab. 2).

Tab. 2. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana.

Wskazanie	Liczebność populacji	Źródło
endogeny zespół Cushinga	1 297	Orphanet 2017, GUS 2016

2.1.2 Populacja docelowa wskazana we wniosku

Populacja wskazana we wniosku jest identyczna z populacją pacjentów, u których technologia może być stosowana, w 2016 r. było to zatem 1297 pacjentów.

2.1.3 Populacja, w której technologia jest stosowana

Ketokonazol ogólnie jest obecnie stosowany w leczeniu ok. 126 pacjentolat rocznie (por 2.2). Ketoconazole HRA® nie jest obecnie stosowany w Polsce.

2.1.4 Populacja leczona ketokonazolem przy pozytywnej decyzji o refundacji

Liczbę pacjentów leczonych ketokonazolem przy pozytywnej decyzji o refundacji szacowano wykorzystując dwa różne podejścia:

- wykorzystujące dane epidemiologiczne oraz
- wykorzystujące dane NFZ dotyczące sprzedaży leków w leczeniu zespołu Cushinga.

Na podstawie danych NFZ oszacowano liczbę pacjentolat terapii ketokonazolem rocznie, która jest obecnie stosowana w Polsce. Nie jest to zatem całkowita liczba pacjentów leczonych ketokonazolem, lecz liczba pacjentów, uwzględniająca dodatkowo długość stosowania terapii (por. 2.1.4.2). Na podstawie danych epidemiologicznych oszacowano łączną liczbę pacjentów, którzy powinni przyjmować ketokonazol, bez uwzględnienia pacjentów, u których terapia ta była nieskuteczna oraz długości terapii (por. 2.1.4.1). Wydaje się zatem, że po uwzględnieniu tych danych, populacja oszacowana na podstawie NFZ (ok. 126 pacjentolat rocznie) i danych epidemiologicznych (ok. 336 pacjentów leczonych) jest zbliżona. W niniejszej analizie zdecydowano się jednak wykorzystać oszacowania przeprowadzone na podstawie danych NFZ, jako że odzwierciedlają rzeczywiste zapotrzebowanie na lek bez konieczności przeprowadzania skomplikowanych obliczeń.

2.1.4.1 Oszacowania na podstawie danych epidemiologicznych

Na podstawie wytycznych klinicznych oraz polskiej publikacji Juszcak 2013 ustalono, że farmakoterapia w praktyce będzie stosowana w czterech poniższych subpopulacjach pacjentów:

- pacjentów przed operacją,
- pacjentów po zabiegu radioterapii,
- pacjentów, u których nie można przeprowadzić operacji, lub którzy preferują farmakoterapię (pacjenci kwalifikujący się wyłącznie do farmakoterapii).

Węług danych z badania ERCUSYN, ■■■ pacjentów przyjmuje farmakoterapię w leczeniu zespołu Cushinga, w tym ■■■ pacjentów w leczeniu przedoperacyjnym, ■■■ pacjentów w leczeniu pooperacyjnym oraz ■■■ pacjentów – w przypadku wyłącznie farmakoterapii. Zestawienie parametrów, wykorzystanych do oszacowania populacji pacjentów, która w praktyce klinicznej będzie leczona farmakologicznie przedstawiono w Tab. 3.

Tab. 3. Parametry szacowania rozmiaru populacji pacjentów, którzy w praktyce klinicznej będą leczeni farmakologicznie.

Parametr	Wartość	Źródło/oszacowanie
Odsetek pacjentów leczonych farmakologicznie wśród pacjentów z zespołem Cushinga	■	ERCUSYN
Odsetek pacjentów leczonych przedoperacyjnie wśród pacjentów leczonych farmakologicznie	■	
Odsetek pacjentów leczonych pooperacyjnie wśród pacjentów leczonych farmakologicznie	■	
Odsetek pacjentów leczonych wyłącznie farmakologicznie wśród wszystkich pacjentów leczonych farmakologicznie	■	
Odsetek pacjentów, u których ketokonazol będzie nieskuteczny	9%	średnia z badań włączonych do AKL, por: AE Ketoconazole HRA 2017

Pacjenci, u których w praktyce zostanie podjęte leczenie farmakologiczne stanowią ■ całej populacji pacjentów wskazanej we wniosku. Oszacowano zatem, że leczenie farmakologiczne w praktyce zostanie podjęte u ■ (por. Tab. 4). W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji, ketokonazol w sytuacji braku innego leku refundowanego w leczeniu choroby Cushinga (sytuacja obecna) będzie stosowany u wszystkich pacjentów, u których będzie stosowane leczenie farmakologiczne (o ile będzie skuteczny). Po nałożeniu zatem odsetka pacjentów, u których ketokonazol będzie nieskuteczny – 9% (por. Tab. 3) oszacowano populację wszystkich pacjentów, u których, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, ketokonazol będzie stosowany (336 pacjentów) (por. Tab. 4)

Tab. 4. Oszacowane liczebności populacji pacjentów, u których będzie stosowany ketokonazol w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej.

Populacja	Wartość	Oszacowanie
populacja pacjentów, u których w praktyce klinicznej zostanie podjęta próba leczenia farmakologicznego	■	■
populacja pacjentów, u których ketokonazol będzie stosowany	■	■

2.1.4.2 Oszacowania na podstawie danych NFZ

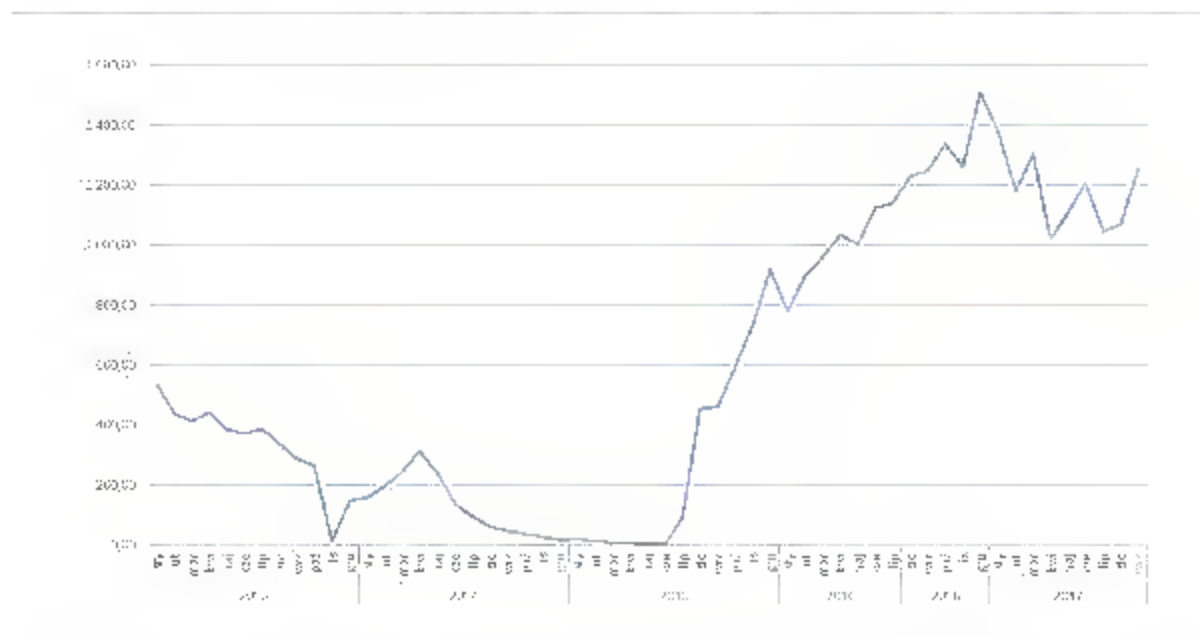
Dodatkowo, oszacowano liczbę pacjentolat terapii ketokonazolem rocznie w oparciu o dane NFZ, publikowane w komunikatach DGL z lat 2016-2017, dotyczące sprzedaży leku Ketoconazole Hasco®. Lek ten obecnie refundowany jest w leczeniu przeciwgrzybicznym oraz we wskazaniach pozarejestacyjnych – chorobie oraz zespole Cushinga (przy czym w rzeczywistości stosowany jest jedynie we wskazaniach pozarejestacyjnych – w 2013 r. Główny Inspektorat Farmaceutyczny wydał decyzję nr 6/D/2013 dopuszczającą lek do obrotu, ale tylko we wskazaniu pozarejestacyjnym, tzn. w leczeniu pacjentów z zespołem Cushinga). Ketokonazol nie powinien być stosowany w egzogennym zespole Cushinga, zatem całkowite zużycie leku dotyczy endogenego ZC. Przyjęto zatem, że całkowita roczna sprzedaż mg produktu Ketoconazole Hasco® wg danych NFZ [dane DGL], podzielona przez średnią ilość

przyjmowanego leku w ciągu roku (średnią dobową dawkę ketokonazolu – por. 2.5.1.3, pomnożoną przez liczbę dni w roku) jest jednocześnie liczbą pacjentolat terapii stosowanych rocznie w endogennym zespole Cushinga.

Całkowitą roczną sprzedaż ketokonazolu oszacowano, wykorzystując średnią miesięczną sprzedaż z okresu: luty 2016 r. - wrzesień 2017 r. Zdecydowano się na ten okres, ze względu na poniższe okoliczności:

- przed publikacją decyzji o wycofaniu interwencji z rynku [EMA 2013] lek prawdopodobnie był stosowany również w celach przeciwgrybiczych – populacja pacjentów byłaby zaburzona;
- po wydaniu decyzji o wycofaniu interwencji z rynku [EMA 2013] stosowanie leku mogło być również zaburzone we wskazaniu zespołu Cushinga (decyzja mówiła o całkowitym wycofaniu preparatu z rynku), aż do roku 2016, w którym również widać znaczne wahania, ale zauważalny jest również trend stabilizacji (por. **BŁĄD! NIE MOŻNA ODNALEŹĆ ŹRÓDŁA ODWOŁANIA.**);
- początkowa granica wynikała z wydania pozytywnej opinii Rady Przejrzystości dla refundacji leku Ketocozazole Hasco® we wskazaniach: choroba Cushinga, zespół Cushinga (decyzja z dnia 25 stycznia 2016 r., opublikowana 29 stycznia 2016 r.) [AOTMiT RP 2016];
- końcowa granica wynikała z dostępności danych NFZ.

Rys. 1. Sprzedaż opakowań leku Ketocozazole Hasco® w latach 2013-2017.



Liczba pacjentolat terapii jest niższa od liczby pacjentów oszacowanych w rozdz. 2.1.4, ponieważ uwzględnia już fakt, że duża część pacjentów będzie stosowała ketokonazol krócej niż cały rok. (w przypadku większości pacjentów stosujących terapię przed zabiegiem chirurgicznym oraz po radioterapii). Jest to zatem oszacowanie rzeczywistego zapotrzebowania

na leki w zespole Cushinga. Dodatkowo nie łączy się z ryzykiem błędu wynikającym z przyjęcia kolejnych założeń koniecznych do szacowania zapotrzebowania na lek – długości przyjmowania terapii.

Na podstawie danych DGL (roczna sprzedaż: w wariancie podstawowym wynosiła 13 984, w wariancie maksymalnym 16 503 w pierwszym roku analizy i 17 665 w drugim roku analizy, natomiast w wariancie minimalnym 11 288 w 1. roku analizy i 8 880 w 2. roku analizy), średniej dawki dobowej oraz liczby dni w roku (=całkowita ilość sprzedanych mg ketokonazolu/610 mg/365,25) oszacowano liczbę pacjentolat terapii rocznie na:

- 125,53 bez względu na rok analizy,
- 148,14 w 1. roku analizy i 158,58 w 2. roku analizy w wariancie maksymalnym oraz
- 101,32 w 1. roku analizy i 79,71 w 2. roku analizy w wariancie minimalnym.

2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji przedstawione w rozdziałach 2.1.1 - 2.1.4 zestawiono w tabeli poniżej (por. Tab. 5).

Tab. 5. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.

Populacja	Liczebność populacji	Oдноśnik do rozdziału i tabeli
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	1297	rozdź. 2.1.2; Tab. 2.
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	rozdź. 2.1.3
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		
Roczna liczba pacjentolat na terapii ketokonazolem	126	2.1.4.2.

Do kalkulacji powyższych liczb na podstawie danych epidemiologicznych konieczne było przyjęcie założeń oraz wykorzystanie wielu różnych źródeł danych. Wydaje się zatem, że do oszacowania właściwego zapotrzebowania na lek oraz dalszych analiz, bardziej właściwe będzie wykorzystanie danych NFZ dotyczących sprzedaży opakowań leku Ketoconazole HRA® w przeliczeniu na pacjentolata terapii.

2.2 Opis podejścia analitycznego

W analizie przeprowadzono szacowania dla dwóch scenariuszy: istniejącego (prezentującego sytuację, w której nie zostanie wydana pozytywna decyzja dotycząca refundacji leku Ketoconazole HRA®) oraz nowego (w którym założono, że zostanie wydana pozytywna decyzja dotycząca refundacji leku Ketoconazole HRA®). Porównując oba scenariusze rozpatrywano trzy warianty: podstawowy, minimalny i maksymalny, różniące się oszacowaną wielkością populacji. Opis metodyki modelu przedstawiono poniżej, szczegółowe informacje na temat kalkulatora opisano w rozdz. 7.

2.3 Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), pacjenta oraz wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta).

2.4 Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto dwuletni horyzont obserwacji. Przyjęty horyzont analizy wynika z okresu obowiązywania decyzji refundacyjnej. Mając na uwadze termin przygotowania analizy i czas konieczny na przeprowadzenie postępowania administracyjnego dotyczącego wniosku o refundację, analizą objęto przełomy lat 2018/2019 – od lipca 2018 r. do czerwca 2019 r. (pierwszy rok analizy) i 2019/2020 – od lipca 2019 r. do czerwca 2020 r. (drugi rok analizy). Należy przy tym zaznaczyć, że konkretne lata zostały przyjęte jedynie na potrzeby wariantów minimalnego i maksymalnego, dla których przyjęto trend zmian w liczebności populacji.

2.5 Analizowane koszty

Dla uproszczenia modelu i tym samym jego większej przejrzystości w niniejszej analizie zdecydowano się uwzględnić wyłącznie koszty leków. Założono, że stosowanie ketokonazolu nie wpłynie na praktykę kliniczną w pozostałym zakresie. Wydaje się, że w praktyce klinicznej możliwa jest zmiana standardów postępowania i, że w przypadku ramienia opieki wspomagającej pacjenci więcej będzie wizyt u lekarza – głównie ze względu na powikłania aktywnej choroby. Rozszerzoną analizę poniesionych kosztów – również kosztów procedur przeprowadzono w AE Ketokonazole HRA 2017.

2.5.1 Koszt wnioskowanego leku

2.5.1.1 Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku

W niniejszej analizie założono wnioskowanie o refundację leku Ketokonazole HRA® w ramach kategorii dostępności refundacyjnej „Lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny dostępny w aptece na receptę” w nowoutworzonej grupie limitowej, we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Szczegółowe uzasadnienie grupy limitowej i kategorii odpłatności przedstawiono w APD Ketokonazol 2017.

2.5.1.2 Opis schematu podziału ryzyka (RSS)

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc na przeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, proponuje się zawarcie umowy podziału ryzyka. Poniższa propozycja umowy jest zgodna z zapisem Art. 11 ust. 5 pkt. 4 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późniejszymi zmianami).

[Redacted content]

2.5.1.3 Koszt leku Ketokonazol HRA®

Koszt leku Ketoconazole HRA® przyjęto w oparciu o dane dostarczone przez wnioskodawcę (por. Tab. 6). Ponieważ w przypadku ketokonazolu dobową dawkę dostosowywana jest indywidualnie dla każdego pacjenta w zależności od skuteczności, przyjęto średnią dobową dawkę z odnalezionych badań, ważoną liczbą pacjentów, równą 610 mg [AE Ketoconazole HRA 2017].

Tab. 6. Koszty stosowania ketokonazolu (z i bez RSS).

LP	Kategoria	Ketoconazole HRA® (bez RSS)	Ketoconazole HRA® (RSS)
1	Cena zbytu netto (PLN)		
2	Urzędowa cena zbytu (PLN)		
3	Cena hurtowa brutto (PLN)		
4	Cena detaliczna (PLN)		
5	Wysokość limitu finansowania (PLN)		
6	Odpłatność		
7	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)		
8	Koszt NFZ (PLN)		
9	Liczba DDD w opakowaniu		
10	Koszt DDD z perspektywy NFZ (PLN)		
11	Koszt DDD z perspektywy wspólnej (PLN)		

Objaśnienia wyliczeń:

$$[2] = [1] + \text{VAT} (8\% * [1])$$

$$[3] = [2] + \text{marża} (5\% \text{ z } [2])$$

[4] = [3] + marża detaliczna (naliczana od ceny hurtowej leku, stanowiącego podstawę limitu w danej grupie limitowej)

[5] - na podstawie podstawy limitu w grupie

[6] - wg wniosku

$$[7] = [4] - [5] + \text{wysokość ryczałtu}$$

$$[8] = [4] - [7]$$

$$[10] = [8] / [9]$$

$$[11] = [4] / [9]$$

2.5.2 Koszt technologii opcjonalnych

W analizie konserwatywnie przyjęto, że koszt stosowania terapii wspomagającej wynosi 0 PLN.

2.6 Porównywane scenariusze

W porównywanych scenariuszach wykorzystano dane populacyjne szacowane na podstawie danych NFZ dotyczące rocznej liczby pacjentolat terapii (por. 2.1.4.2).

2.6.1 Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący odpowiada ilościowej prognozie 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 lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy.

W oszacowaniach przyjęto, że w Polsce terapia wykorzystywana jest w leczeniu ok. 126 pacjentolat w wariantcie podstawowym (por. 2.1.4.2). W scenariuszu istniejącym założono, że brak jest terapii refundowanej w leczeniu pacjentów z zespołem Cushinga. W założeniach uwzględniono fakt, że produkt Ketoconazole Hasco® (jedyne obecnie refundowany lek w leczeniu pacjentów z zespołem Cushinga w zakresie wskazań pozarejestacyjnych) powinien zostać wycofany z rynku. Oparto się przy tym o Decyzję Europejskiej Agencji [EMA 2013], która nakazuje Państwu Członkowskim zawieszenie krajowych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu doustnych produktów leczniczych dla ludzi zawierających substancję czynną ketokonazol zarejestrowanych dla zakażeń grzybiczych (por. Uzasadnienie wyboru komparatorów w APD Ketoconazole HRA 2017). W scenariuszu istniejącym występuje zatem sytuacja braku refundowanego leku we wnioskowanym wskazaniu – endogennym zespole Cushinga. Wszyscy pacjenci z zespołem Cushinga są zatem jedynie pod najlepszą opieką wspomagającą.

W wariantcie podstawowym założono, że zapotrzebowanie na leki w chorobie Cushinga jest stałe, zgodne ze średnią sprzedażą leku Ketoconazole Hasco® na podstawie danych NFZ. W wariantcie podstawowym nie uwzględniono możliwości wzrostu sprzedaży w kolejnych latach. Trendy: wzrostowy i spadkowy uwzględniono odpowiednio w scenariuszu maksymalnym i minimalnym.

2.6.2 Scenariusz nowy

Scenariusz nowy odpowiada ilościowej prognozie 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 lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy.

W scenariuszu nowym przyjęto, że wprowadzenie refundacji leku Ketoconazole HRA® nie zmieni liczebności populacji stosującej ketokonazol. Obecnie, w sytuacji niskiej ceny preparatu Ketoconazole Hasco®, wszyscy pacjenci ze wskazaniami stosują preparat. Zatem w scenariuszu nowym do 100% pacjentolat terapii będzie wykorzystywana terapia lekiem Ketoconazole HRA®.

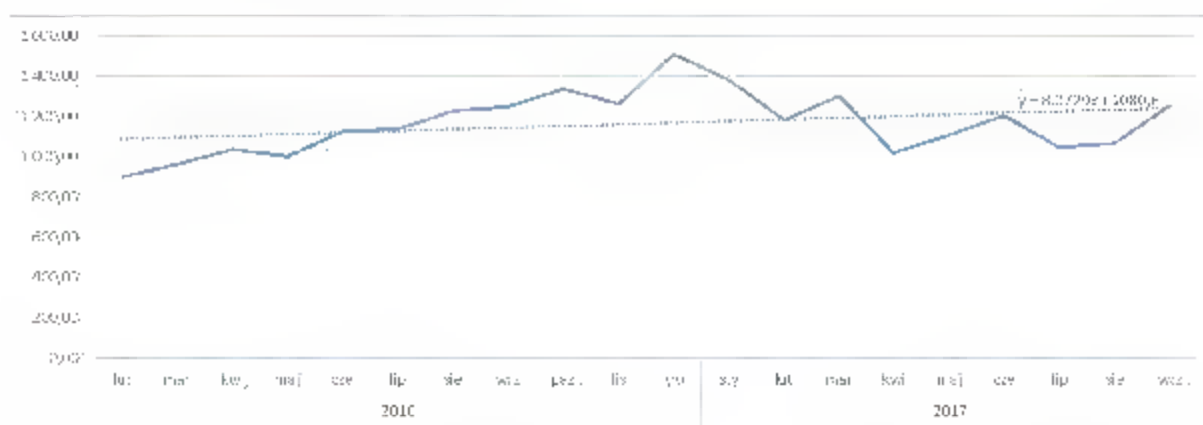
2.7 Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości testowano skrajne wartości wpływające na szacunki kosztów, dotyczące liczby pacjentolat terapii we wskazaniu objętym wnioskiem (por. rozdz. 2.6):

- trend wzrostowy liczby pacjentolat terapii w kolejnych latach – w wariancie maksymalnym oraz
- trend spadkowy liczby pacjentolat terapii w kolejnych latach – w wariancie minimalnym.

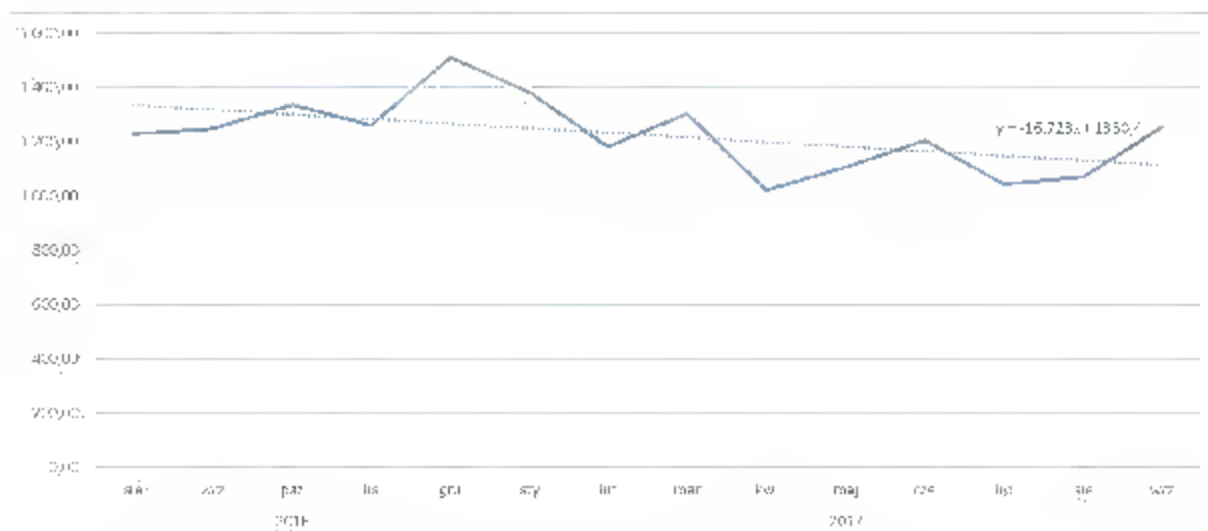
W wariancie maksymalnym założono, że całkowita ilość sprzedanego ketokonażolu przyjmuje trend wzrostu liniowego, oszacowany na podstawie danych sprzedażowych z okresu luty 2016 r. - wrzesień 2017 r. (równanie linii trendu: $y = 8,07x + 1080,58$). Na tej podstawie oszacowano nowe wartości pacjentolat terapii: 148 – w pierwszym roku analizy i 159 – w drugim roku analizy.

Rys. 2. Sprzedaż opakowań leku Ketoconazole Hasco® w okresie 02.2016 r. - 09.2017 r. wraz z linią trendu.



W wariancie minimalnym założono, że całkowita ilość sprzedanego ketokonażolu przyjmuje trend wzrostu liniowego, oszacowany na podstawie danych sprzedażowych z okresu sierpień 2016 r. - wrzesień 2017 r. (równanie linii trendu: $y = -16,72x + 1350,35$). Na tej podstawie oszacowano nowe wartości pacjentolat terapii: 101 – w pierwszym roku analizy i 80 – w drugim roku analizy.

Rys. 3. Sprzedaż opakowań leku Ketoconazole Hasco® w okresie 08.2016 r.- 09.2017 r. wraz z linią trendu.



2.8 Zestawienie parametrów oszacowań

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie wszystkich parametrów wykorzystanych do oszacowań (por. Tab. 7).

Tab. 7. Zestawienie parametrów wykorzystanych do oszacowań niniejszej analizy.

Element	Parametr analizy	Wartość	Źródło	Odwotanie
WARIANT PODSTAWOWY				
pacjentolata terapii	liczba sprzedanych opakowań ketokonazolu rocznie – 1. rok analizy	13 984	dane DGL	2.6
	liczba sprzedanych opakowań ketokonazolu rocznie – 2; rok analizy			
	średnia przyjmowana dawka ketokonazolu	610 mg/dzień	średnia dawka z odnalezionych badań	2.1.4
koszty	dzienny koszt stosowania ketokonazolu (bez RSS)	██████████	informacje Wnioskodawcy, oszacowania własne	0
	dzienny koszt stosowania ketokonazolu (RSS)	██████████	informacje Wnioskodawcy, oszacowania własne	0
	dzienny koszt terapii wspomagającej	0 PLN	założenie	0

Element	Parametr analizy	Wartość	Źródło	Odwolanie
WARIANT MAKSYMALNY				
pacjentolata terapii	liczba sprzedanych opakowań ketokonazolu rocznie – 1. rok analizy	16 503	dane DGL	2.7
	liczba sprzedanych opakowań ketokonazolu rocznie – 2. rok analizy	17 665		
	średnią przyjmowaną dawkę ketokonazolu	610 mg/ dzień	średnią dawkę z odnalezionych badań	2.1.4
koszty	dzienny koszt stosowania ketokonazolu (bez RSS)	██████████	informacje Wnioskodawcy, oszacowania własne	0
	dzienny koszt stosowania ketokonazolu (RSS)	██████████	informacje Wnioskodawcy, oszacowania własne	0
	dzienny koszt terapii wspomagającej	0 PLN	założenie	0
WARIANT MINIMALNY				
pacjentolata terapii	liczba sprzedanych opakowań ketokonazolu rocznie – 1. rok analizy	11 288	dane DGL	2.7
	liczba sprzedanych opakowań ketokonazolu rocznie – 2. rok analizy	8 880		
	średnią przyjmowaną dawkę ketokonazolu	610 mg/ dzień	średnią dawkę z odnalezionych badań	2.1.4
koszty	dzienny koszt stosowania ketokonazolu (bez RSS)	██████████	informacje Wnioskodawcy, oszacowania własne	0
	dzienny koszt stosowania ketokonazolu (RSS)	██████████	informacje Wnioskodawcy, oszacowania własne	0
	dzienny koszt terapii wspomagającej	0 PLN	założenie	0

3 Wyniki

3.1 Aktualne roczne wydatki NFZ

Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ ponoszonych na leczenie całej populacji objętej wnioskiem przeprowadzono z wykorzystaniem oszacowanej liczby pacjentolat objętych wnioskiem w 2016 r. (na podstawie danych NFZ) oraz cen leku Ketoconazole Hasco® – obecnie ten lek jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu.

Oszacowano, że aktualne roczne wydatki NFZ ponoszone na leczenie całej populacji objętej wnioskiem wynoszą 73 885,69 PLN. Ponieważ preparat Ketoconazole HRA® nie jest obecnie finansowany z budżetu płatnika, zatem wydatki NFZ na jego refundację wynoszą 0 PLN.

3.2 Wariant podstawowy

W scenariuszu istniejącym wariantu podstawowego nie będą ponoszone żadne koszty na leczenie pacjentów we wnioskowanym stanie, niezależnie od perspektywy, czy roku analizy (por. Tab. 8).

Tab. 8. Koszty stosowania leków – scenariusz istniejący, analiza podstawowa (wszystkie kwoty podano w PLN).

Terapia	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	1. rok analizy	2. rok analizy	1. rok analizy	2. rok analizy
ketokonazol	0,00	0,00	0,00	0,00
terapia wspomagająca	0,00	0,00	0,00	0,00
ŁĄCZNIE	0,00	0,00	0,00	0,00

W scenariuszu nowym wariantu podstawowego całkowite koszty ponoszone na leczenie pacjentów we wnioskowanym wskazaniu z uwzględnieniem RSS będą zbliżone w obu perspektywach, wyniosą ok. ██████████ zarówno w pierwszym i drugim roku analizy. Wersja bez uwzględnienia RSS wskazuje, że koszty te będą równe ██████████ z perspektywy w przybliżeniu tyle samo z perspektywy wspólnej niezależnie od roku analizy (por. Tab. 9).

Tab. 9. Koszty stosowania leków – scenariusz nowy, analiza podstawowa (wszystkie kwoty podano w PLN).

Terapia	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	1. rok analizy	2. rok analizy	1. rok analizy	2. rok analizy
Wersja z RSS				
ketokonazol	██████████	██████████	██████████	██████████
terapia wspomagająca	0,00	0,00	0,00	0,00
ŁĄCZNIE	██████████	██████████	██████████	██████████
Wersja bez RSS				
ketokonazol	██████████	██████████	██████████	██████████
terapia wspomagająca	0,00	0,00	0,00	0,00

Terapia	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	1. rok analizy	2. rok analizy	1. rok analizy	2. rok analizy
ŁĄCZNIE				

Ponieważ w scenariuszu istniejącym nie występowały żadne koszty, inkrement w analizie podstawowej jest równy kosztom ponoszonym w scenariuszu nowym, a zatem ok. ██████████, w przypadku uwzględnienia RSS, niezależnie od roku analizy czy perspektywy oraz ok. ██████████ z perspektywy NFZ i w przybliżeniu tyle samo z perspektywy wspólnej, w przypadku nieuwzględnienia RSS (por. Tab. 10).

Tab. 10. Koszty inkrementalne – analiza podstawowa (wszystkie kwoty podano w PLN).

Terapia	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	1. rok analizy	2. rok analizy	1. rok analizy	2. rok analizy
Wersja z RSS				
ke tokonazol				
terapia wspomagająca	0,00	0,00	0,00	0,00
ŁĄCZNIE				
Wersja bez RSS				
ke tokonazol				
terapia wspomagająca	0,00	0,00	0,00	0,00
ŁĄCZNIE				

3.3 Wariant minimalny

W scenariuszu istniejącym wariantu minimalnego nie będą ponoszone żadne koszty na leczenie pacjentów we wnioskowanym stanie, niezależnie od perspektywy, czy roku analizy (por. Tab. 11).

Tab. 11. Koszty stosowania leków – scenariusz istniejący, wariant minimalny (wszystkie kwoty podano w PLN).

Terapia	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	1. rok analizy	2. rok analizy	1. rok analizy	2. rok analizy
ketokonazol	0,00	0,00	0,00	0,00
terapia wspomagająca	0,00	0,00	0,00	0,00
ŁĄCZNIE	0,00	0,00	0,00	0,00

W scenariuszu nowym wariantu minimalnego całkowite koszty ponieszone na leczenie pacjentów we wnioskowanym wskazaniu z uwzględnieniem RSS, w pierwszym roku analizy wyniosą ██████████ zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej, natomiast w drugim roku analizy odpowiednio ██████████ zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej. W przypadku nieuwzględnienia RSS, poniesione koszty w pierwszym roku analizy wyniosą ██████████ z perspektywy NFZ oraz ██████████ z perspektywy wspólnej, natomiast w drugim roku ██████████ – niezależnie od perspektywy (por. Tab. 12).

Tab. 12. Koszty stosowania leków – scenariusz nowy, wariant minimalny (wszystkie kwoty podano w PLN).

Terapia	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	1. rok analizy	2. rok analizy	1. rok analizy	2. rok analizy
Wersja z RSS				
ketokonazol	██████████	██████████	██████████	██████████
terapia wspomagająca	0,00	0,00	0,00	0,00
ŁĄCZNIE	██████████	██████████	██████████	██████████
Wersja bez RSS				
ketokonazol	██████████	██████████	██████████	██████████
terapia wspomagająca	0,00	0,00	0,00	0,00
ŁĄCZNIE	██████████	██████████	██████████	██████████

Ponieważ w scenariuszu istniejącym nie występowały żadne koszty, inkrement w wariantcie minimalnym jest równy kosztom ponoszonym w scenariuszu nowym (por. Tab. 13).

Tab. 13. Koszty inkrementalne – wariant minimalny (wszystkie kwoty podano w PLN).

Terapia	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	1. rok analizy	2. rok analizy	1. rok analizy	2. rok analizy
Wersja z RSS				
ke tokonazol	■	■	■	■
terapia wspomagająca	0,00	0,00	0,00	0,00
ŁĄCZNIE	■	■	■	■
Wersja bez RSS				
ke tokonazol	■	■	■	■
terapia wspomagająca	0,00	0,00	0,00	0,00
ŁĄCZNIE	■	■	■	■

3.4 Wariant maksymalny

W scenariuszu istniejącym wariantu maksymalnego nie będą ponoszone żadne koszty na leczenie pacjentów we wnioskowanym stanie, niezależnie od perspektywy, czy roku analizy (por. Tab. 8).

Tab. 14. Koszty stosowania leków – scenariusz istniejący, wariant maksymalny (wszystkie kwoty podano w PLN).

Terapia	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	1. rok analizy	2. rok analizy	1. rok analizy	2. rok analizy
ketokonazol	0,00	0,00	0,00	0,00
terapia wspomagająca	0,00	0,00	0,00	0,00
ŁĄCZNIE	0,00	0,00	0,00	0,00

W scenariuszu nowym wariantu maksymalnego całkowite koszty ponoszone na leczenie pacjentów we wnioskowanym wskazaniu z uwzględnieniem RSS, w pierwszym roku analizy wyniosą ██████████ z perspektywy płatnika publicznego oraz ██████████ z perspektywy wspólnej, natomiast w drugim roku analizy odpowiednio ██████████ i ██████████ z uwzględnieniem poszczególnych perspektyw. W przypadku nieuwzględnienia RSS, poniesione koszty w pierwszym roku analizy wyniosą ██████████ z perspektywy NFZ i ██████████ z perspektywy wspólnej, natomiast w drugim roku ██████████ z perspektywy NFZ i wspólnej (por. Tab. 15).

Tab. 15. Koszty stosowania leków – scenariusz nowy, wariant maksymalny (wszystkie kwoty podano w PLN).

Terapia	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	1. rok analizy	2. rok analizy	1. rok analizy	2. rok analizy
Wersja z RSS				
ketokonazol	██████████	██████████	██████████	██████████
terapia wspomagająca	0,00	0,00	0,00	0,00
ŁĄCZNIE	██████████	██████████	██████████	██████████
Wersja bez RSS				
ketokonazol	██████████	██████████	██████████	██████████
terapia wspomagająca	0,00	0,00	0,00	0,00
ŁĄCZNIE	██████████	██████████	██████████	██████████

Ponieważ w scenariuszu istniejącym nie występowały żadne koszty, inkrement w wariantcie maksymalnym jest równy kosztom ponoszonym w scenariuszu nowym (por. Tab. 16).

Tab. 16. Koszty inkrementalne – wariant maksymalny (wszystkie kwoty podano w PLN).

Terapia	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	1. rok analizy	2. rok analizy	1. rok analizy	2. rok analizy
Wersja z RSS				
ke tokonazol	████████	████████	████████	████████
terapia wspomagająca	0,00	0,00	0,00	0,00
ŁĄCZNIE	████████	████████	████████	████████
Wersja bez RSS				
ke tokonazol	████████	████████	████████	████████
terapia wspomagająca	0,00	0,00	0,00	0,00
ŁĄCZNIE	████████	████████	████████	████████

3.5 Koszty z perspektywy pacjenta

W scenariuszu istniejącym wszystkich wariantów analizy nie będą ponoszone żadne koszty na leczenie pacjentów we wnioskowanym stanie, niezależnie od perspektywy, czy roku analizy (por. Tab. 17).

Tab. 17. Koszty stosowania leków z perspektywy pacjenta – scenariusz istniejący, wszystkie warianty analizy (wszystkie kwoty podano w PLN).

Terapia	1. rok analizy	2. rok analizy
ketokonazol	0,00	0,00
terapia wspomagająca	0,00	0,00
ŁĄCZNIE	0,00	0,00

Poniżej przedstawiono koszty w scenariuszu nowym (por. Tab. 18) oraz koszty inkrementalne (por. Tab. 19) poniesione przez pacjentów, we wszystkich wariantach analizy.

Tab. 18. Koszty stosowania leków z perspektywy pacjenta – scenariusz nowy, wszystkie warianty analizy (wszystkie kwoty podano w PLN).

Terapia	1. rok analizy	2. rok analizy
ANALIZA PODSTAWOWA		
ketokonazol		
terapia wspomagająca	0,00	0,00
ŁĄCZNIE		
WARIANT MINIMALNY		
ketokonazol		
terapia wspomagająca	0,00	0,00
ŁĄCZNIE		
WARIANT MAKSYMALNY		
ketokonazol		
terapia wspomagająca	0,00	0,00
ŁĄCZNIE		

Tab. 19. Koszty inkrementalne stosowania leków z perspektywy pacjenta – wszystkie warianty analizy (wszystkie kwoty podano w PLN).

Terapia	1. rok analizy	2. rok analizy
ANALIZA PODSTAWOWA		
ketokonazol		
terapia wspomagająca	0,00	0,00
ŁĄCZNIE		
WARIANT MINIMALNY		
ketokonazol		
terapia wspomagająca	0,00	0,00

Terapia	1. rok analizy	2. rok analizy
ŁĄCZNIE	■	■
WARIANT MAKSYMALNY		
ketokonazol	■	■
terapia wspomagająca	0,00	0,00
ŁĄCZNIE	■	■

4 Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń

Zespół Cushinga łączy się ze zwiększoną umieralnością, najczęściej związaną z powikłaniami sercowo-naczyniowymi oraz chorobami współistniejącymi oraz ze zmniejszoną jakością życia pacjentów z uwagi na powikłania choroby (zaburzenia metaboliczne i szkieletowe, infekcje oraz zaburzenia neuropsychiatryczne). W przypadku aktywnej choroby, jakość życia wg skali SF-6D wynosi 0,68.

W Polsce obecnie jest refundowany preparat Ketoconazole Hasco[®], który obejmuje wskazania: zespół Cushinga i choroba Cushinga w zakresie wskazań pozarejestacyjnych. Preparat ten powinien być wycofany z refundacji z uwagi na decyzję URPL nr UZ/DZL/001/16 o utrzymaniu w mocy decyzji z dnia 2 listopada 2015 r. (nr ZRR/DZL/001/2105) o zawieszeniu ważności pozwolenia nr 10454 na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Ketoconazole Hasco[®]. Już w tej chwili preparat Ketoconazole Hasco[®] nie powinien być refundowany w Polsce. Bardzo realna jest zatem perspektywa, że wkrótce w Polsce zabraknie jakiegokolwiek leku refundowanego w chorobie Cushinga. Udostępnienie jedynej opcji terapeutycznej jest bardzo etyczne i pożądane.

Wnioskowana jest refundacja ketokonazolu w zakresie wskazań objętych w ChPL, a zatem u pacjentów, którzy powinni najbardziej skorzystać na refundacji leku. Dodatkowo wniosek zakłada refundację apteczną z ryczałtowym współpłaceniem pacjenta. Zakres wskazań oraz niski koszt z perspektywy pacjenta powinny powodować jednakową, powszechną dostępność leku w grupie pacjentów z zespołem Cushinga.

Decyzja dotycząca refundacji nie powinna dodatkowo wpłynąć na organizację udzielania świadczeń – konieczna jest identyczna diagnostyka jak w obecnej sytuacji, gdy pacjenci leczeni są ketokonazolem innej marki.

Stosowanie technologii ponadto nie nakłada szczególnych wymogów, czy też nie oddziałuje z prawami pacjentów lub prawami człowieka. Pozytywna decyzja odnośnie do refundacji nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi oraz nie stwarza konieczności dokonania zmian w prawie lub przepisach.

Decyzja dotycząca refundacji nie powinna też powodować problemów społecznych – obecnie refundowany jest podobny do wnioskowanego preparat Ketoconazole Hasco[®], zatem klinicyści oraz pacjenci zdążyli już zaakceptować dany lek.

Dodatkowo, wniosek zakłada refundację ketokonazolu w zespole Cushinga, a zatem w chorobie sierocej. Koszty inkrementalne poniesione na leczenie pacjentów w tym wskazaniu są niskie ze względu na małą populację objętą wskazaniem. Mimo to, pozbawienie terapii refundowanej małej populacji osób byłoby nieetyczne.

5 Dyskusja wyników i ograniczeń

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z refundacją preparatu Ketoconazole HRA® (ketokonazol) w leczeniu endogennego zespołu Cushinga u dorosłych i młodzieży powyżej 12.r.ż. Analizę kosztów terapii lekiem Ketoconazole HRA® przeprowadzono na tle kosztów najlepszej terapii wspomagającej.

W analizie uwzględniono jedynie koszty leków dla uproszczenia szacunków i założeń: Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący, w którym przyjęto brak refundacji ketokonazolu w analizowanym wskazaniu, oraz scenariusz nowy, w którym założono objęcie refundacją preparatu Ketoconazole HRA® w ramach nowoutworzonej grupy limitowej. Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano trzy warianty: podstawowy, minimalny i maksymalny, różniące się leczoną populacją.

Wyniki wszystkich wariantów przeprowadzonej analizy wskazują, że pozytywna decyzja refundacyjna będzie generowała dodatkowe wydatki z perspektywy NFZ (por. Tab. 20).

Tab. 20. Zestawienie wyników całkowitych kosztów i inkrementalnych wszystkich wariantów niniejszej analizy (wszystkie koszty w PLN).

Wariant analizy	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
Wersja z RSS				
podstawowy	████████	████████	████████	████████
minimalny	████████	████████	████████	████████
maksymalny	████████	████████	████████	████████
Wersja bez RSS				
podstawowy	████████	████████	████████	████████
minimalny	████████	████████	████████	████████
maksymalny	████████	████████	████████	████████

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN – polski złoty.

Podstawowym ograniczeniem niniejszej analizy może być brak uwzględnienia innych kosztów niż koszty leków. Należy jednak zaznaczyć, że byłyby to koszty nieróżnicujące lub wyższe w ramieniu najlepszej opieki wspomagającej. Dodatkowo wszystkie koszty ponoszone w leczeniu choroby Cushinga są uwzględnione w analizie ekonomicznej, która dostarcza dodatkowych informacji nt. skutków ekonomicznych wprowadzenia preparatu Ketoconazole HRA® do refundacji.

Kolejnym ograniczeniem wydawać się może brak uwzględnienia możliwości przejęcia przynajmniej części rynku przez leki: metyrapon i pasyreatyd, dla których do Ministerstwa Zdrowia wpłynął wniosek o objęcie refundacją. Nie jest jednak pewne, czy wniosek zostanie rozpatrzony pozytywnie. Dodatkowo, wprowadzenie refundacji ww. leków jedynie zmniejszy wydatki ponoszone na refundację ketokonazolu, ze względu na przejęcie części udziałów w rynku. Nieuwzględnienie w analizie zatem wymienionych substancji jest podejściem kon-

serwatywnym. Ponadto w wersji xlsx. wprowadzono możliwość uwzględnienia innych udziałów metyraponu i pasyreotydu, a zatem istnieje dodatkowa możliwość kalkulacji wyników w przypadku wprowadzenia leków do refundacji.

6 Wnioski

Mimo wzrostu wydatków, wprowadzenie refundacji preparatu Ketoconazole HRA[®] w ramach zdefiniowanego schematu PICOS jest klinicznie i etycznie pożądane, gdyż oferuje jedyną refundowaną opcję terapeutyczną pacjentom z endogennym zespołem Cushinga. Dzięki precyzyjnie zdefiniowanym kryteriom dotyczącym wskazań pacjentów do leczenia, udało się ograniczyć ryzyko finansowe płatnika. W wariantcie podstawowym dodatkowe wydatki NFZ oszacowano na ok. ██████████ w 1. roku analizy i 2. roku analizy w przypadku uwzględnienia RSS.

7 Aneks 1. Omówienie załączonych plików MS Excel

Wszystkie obliczenia przeprowadzone w analizie zestawiono w skoroszybie MS Excel BIA_Ketoconazole.xlsx. W poszczególnych arkuszach pliku zestawiono:

- w arkuszu „Użytkownik” zestawiono możliwość określenia wariantu analizy tj. podstawowy, minimalny lub maksymalny oraz uzupełnienia parametrów własnymi wartościami; w arkuszu zawarto możliwość modyfikacji założeń dotyczących szacowania populacji, średnich przyjmowanych dawek leków, udziałów poszczególnych leków w rynku oraz ich cen;
- w arkuszu „Wyniki” zawarto kompleksowo zestawione wszystkie wyniki w każdym wariantcie: podstawowym, minimalnym i maksymalnym;
- arkusz „Obliczenia” jest miejscem, w którym szacowane są wszystkie wyniki, przy uwzględnieniu populacji, udziałów poszczególnych leków oraz ich kosztów;
- w arkuszu „Parametry” zestawiono wszystkie wykorzystane parametry w kalkulatorze: średnie dawki dobowe przyjmowanych leków, prognozowane udziały w rynku oraz wykorzystane ceny terapii;
- w arkuszu „Pacjentolata (DGL)” przedstawiono oszacowanie docelowej populacji pacjentów (pacjentolat);
- w arkuszu „Ceny” zestawiono przyjęte ceny leków, kalkulowano również koszty dnia terapii.

Spis tabel

Tab. 1. Parametry szacowania rozmiaru populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana.	8
Tab. 2. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana.	8
Tab. 3. Parametry szacowania rozmiaru populacji pacjentów, którzy w praktyce klinicznej będą leczeni farmakologicznie.	10
Tab. 4. Oszacowane liczebności populacji pacjentów, u których będzie stosowany ketokonazol w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej.	10
Tab. 5. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.	12
Tab. 6. Koszty stosowania ketokonazolu (z i bez RSS).	14
Tab. 7. Zestawienie parametrów wykorzystanych do oszacowań niniejszej analizy.	17
Tab. 8. Koszty stosowania leków – scenariusz istniejący, analiza podstawowa (wszystkie kwoty podano w PLN).	19
Tab. 9. Koszty stosowania leków – scenariusz nowy, analiza podstawowa (wszystkie kwoty podano w PLN).	19
Tab. 10. Koszty inkrementalne – analiza podstawowa (wszystkie kwoty podano w PLN).	20
Tab. 11. Koszty stosowania leków – scenariusz istniejący, wariant minimalny (wszystkie kwoty podano w PLN).	21
Tab. 12. Koszty stosowania leków – scenariusz nowy, wariant minimalny (wszystkie kwoty podano w PLN).	21
Tab. 13. Koszty inkrementalne – wariant minimalny (wszystkie kwoty podano w PLN). ...	22
Tab. 14. Koszty stosowania leków – scenariusz istniejący, wariant maksymalny (wszystkie kwoty podano w PLN).	23
Tab. 15. Koszty stosowania leków – scenariusz nowy, wariant maksymalny (wszystkie kwoty podano w PLN).	23
Tab. 16. Koszty inkrementalne – wariant maksymalny (wszystkie kwoty podano w PLN).	24
Tab. 17. Koszty stosowania leków z perspektywy pacjenta – scenariusz istniejący, wszystkie warianty analizy (wszystkie kwoty podano w PLN).	25
Tab. 18. Koszty stosowania leków z perspektywy pacjenta – scenariusz nowy, wszystkie warianty analizy (wszystkie kwoty podano w PLN).	25
Tab. 19. Koszty inkrementalne stosowania leków z perspektywy pacjenta – wszystkie warianty analizy (wszystkie kwoty podano w PLN).	25
Tab. 20. Zestawienie wyników całkowitych kosztów inkrementalnych wszystkich wariantów niniejszej analizy (wszystkie koszty w PLN).	28

Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *33health technology assessment*). Wersja 3.0. Warszawa, 2016.
- [REDACTED]** [REDACTED]
- [REDACTED]** [REDACTED]
- AWA Metyrapon** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto leku Metopirone (metyraponum) we wskazaniu: endogenny zespół Cushinga. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTMiT-OT-4351-41/2015. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/126/AWA/15_OT_4351_41_METOPIRONE_metyraponum_BIP.pdf, ostatni dostęp: 17.11.2017 r.
- ChPL Ketoconazole HRA** Charakterystyka Produktu Leczniczego, Ketoconazole HRA. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003906/WC500181492.pdf, ostatni dostęp: 15.11.2017 r.
- GIF 2013** Główny Inspektorat Farmaceutyczny. Decyzja Nr 6/D/2013 z dnia 28-11-2013, <https://www.gif.gov.pl/pl/decyzje-i-komunikaty/decyzje/decyzje/318,Decyzja-Nr-6D2013-z-dnia-28-11-2013.html>, ostatni dostęp: 18.12.2017 r.
- GUS 2016** Główny Urząd Statystyczny. Ludność według płci i roku urodzenia. Stan w dniu 31 XII 2016. demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Downloader.aspx?file=pl_lud_2016_00_04.zip&sys=lud, ostatni dostęp: 15.11.2017 r.
- Obwieszczenie MZ** Ministerstwo Zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.87). www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2017/08/zalacznik-do-obwieszczenia-1.xlsx, ostatni dostęp: 29.08.2017 r.
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- Orphanet 2017** The portal for rare diseases and orphan drugs. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=553, ostatni dostęp: 15.11.2017 r.
- EMA 2013** European Medicines Agency. Suspension of marketing authorisations for oral ketoconazole. Benefit of oral ketoconazole does not outweigh risk of liver injury in fungal infections. EMA/584237/2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Ketoconazole-containing_medicines/WC500168458.pdf, ostatni dostęp: 16.11.2017 r.
- AOTMiT RP 2016** Rada Przejrzystości działająca przy Prezesie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Opinia Rady Przejrzystości nr 27/2016 z dnia 25 stycznia 2016 roku w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną ketoconazolum we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/025/ORP/U_3_34_160125_opinia_27_ketoconazolum_off_label.pdf, ostatni dostęp: 16.11.2017 r.

dane DGL

Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie 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.