



**OCENA KONSEKWENCJI FINANSOWYCH DLA PŁATNIKA
PUBLICZNEGO I ŚWIADCZENIOBIORCÓW DECYZJI O
FINANSOWANIU ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH STOSOWANIA
PRODUKTU ORFADIN® ZAWIESINA DOUSTNA (NITYZYNON)
PODAWANEGO RÓWNOCZEŚNIE Z DIETĄ OGRANICZAJĄCĄ
SPOŻYCIE TYROZYNINY I FENYLOALANINY W LECZENIU
PACJENTÓW Z POTWIERDZONĄ DIAGNOZĄ DZIEDZICZNEJ
TYROZYNEMII TYPU I W WARUNKACH POLSKICH**

ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA



Kraków, październik 2017 (aktualizacja marzec 2018)

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

Analizę opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
Autorzy analizy	Imię i nazwisko	Stanowisko	Wkład pracy
	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
Analiza została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o. ul. Wiejska 17/5 04-480 Warszawa		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU	4
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY	5
STRESZCZENIE	6
1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	10
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	10
2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA	12
2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY	13
2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY	13
2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY	14
2.5. CHARAKTERYSTYKA I WIELKOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI	17
2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE	22
2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU	22
2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY I PARAMETRY ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	24
2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	27
3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	27
3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO	27
3.2. SCENARIUSZ NAJBARDZIEJ PRAWDOPODOBNY	28
3.3. SCENARIUSZ MINIMALNY	31
3.4. SCENARIUSZ MAKSYMALNY	34
3.5. PODSUMOWANIE WYNIKÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	37
4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW	37
5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE	39
6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH	39
7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE	40
8. OGRANICZENIA I WALIDACJA ANALIZY	41
9. DYSKUSJA	41
10. WNIOSKI KOŃCOWE	43
11. ANALIZA RACJONALIZACYJNA	43
12. PROGNOZA PRZEKROCZENIA BUDŻETU NA REFUNDACJĘ LEKÓW	44
13. BIBLIOGRAFIA	46
14. SPIS TABEL	53
15. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY	54

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Orfadin® zawiesina doustna (nityzynon) podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I w warunkach polskich.



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
HT-1	ang. <i>Hereditary Tyrosinemia type I</i> ; dziedziczna tyrozydemia typu I
LCI	ang. <i>Lower confidence interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
NTBC	Orfadin® (nityzynon; w niniejszej analizie jako leczenie nityzynonem w połączeniu z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny)
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
płatnik publiczny	podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia)
RSS	ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> ; Porozumienie podziału ryzyka
UCI	ang. <i>Upper confidence interval</i> ; Górna granica przedziału ufności
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

- ❖ Przeprowadzona analiza pozwoliła ocenić wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu Orfadin® zawiesina doustna (nityzynon) w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)” w warunkach polskich. Założono wpisanie produktu Orfadin® zawiesina doustna do istniejącej grupy limitowej 1140.0, Nityzynon.
- ❖ W ramach analizy wpływu na budżet porównano nakłady finansowe płatnika publicznego i świadczeniobiorców ponoszone tytułem kontynuacji aktualnego sposobu finansowania wnioskowanej technologii (w ramach programu lekowego finansowany jest wyłącznie nityzynon w postaci kapsułek) z nakładami finansowymi płatnika publicznego i świadczeniobiorców ponoszonymi w przypadku finansowania nityzynonu w postaci zawiesiny obok kapsułek w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)”. Mając na uwadze uwzględnienie wyłącznie realnych scenariuszy dotyczących finansowania nityzynonu ze środków publicznych, w analizie wpływu na budżet nie uwzględniono scenariusza zakładającego brak dostępu pacjentów z analizowanej populacji do nityzynonu. Wnioskowana technologia uwzględni stosowanie leku sierocego w chorobie ultraradkiej wśród pacjentów głównie z populacji pediatrycznej. Nie istnieją opcjonalne schematy terapeutyczne wśród pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I. W chwili obecnej pacjenci, którzy mają problemy z przyjmowaniem kapsułek mają możliwość ich otwarcia i wsypania zawartości do płynu.
- ❖ Wielkość populacji aktualnie (marzec 2018 r.) stosującej nityzynon w analizowanym wskazaniu w Polsce została ustalona na poziomie 15 pacjentów. W ramach scenariusza najbardziej prawdopodobnego uwzględniono wzrost populacji przyjmującej nityzynon o jednego pacjenta raz na 3 lata (dodatkowy pacjent rozpoczynający leczenie nityzynonem w postaci zawiesiny w 2019 roku, drugim roku analizy) [REDAKTOWANE]. W ramach scenariusza minimalnego założono brak zmiany wielkości populacji pacjentów stosujących nityzynon w horyzoncie analizy (15 pacjentów stosujących nityzynon, w tym 4 pacjentów stosujących nityzynon w postaci zawiesiny); w ramach scenariusza maksymalnego uwzględniono coroczne zwiększanie wielkości populacji stosującej nityzynon o jednego pacjenta (nowozdiagnozowani pacjenci rozpoczną terapię preparatem w postaci zawiesiny doustnej).
- ❖ W ramach przeprowadzonej analizy wpływu na budżet ustalono, że wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na finansowanie produktu Orfadin® zawiesina doustna stosowanego w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)” od lipca 2018 roku wyniosą [REDAKTOWANE]. [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] w 2020 roku, w przypadku braku uwzględnienia RSS. Świadczeniobiorcy nie będą ponosili kosztu stosowania wnioskowanej technologii.
- ❖ Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wykazały, że finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych na rozpatrywanych zasadach (program lekowy, istniejąca grupa limitowa 1140.0) pozostanie **bez wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców** bez względu na realizowany scenariusz wielkości populacji (koszty inkrementalne wynikające z realizacji scenariusza nowego w miejsce istniejącego wyniosą 0 zł w kolejnych latach horyzontu analizy), zarówno w przypadku uwzględnienia jak i braku RSS.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Orfadin® zawiesina doustna (nityzynon) podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I w warunkach polskich.



STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)” stosowania produktu leczniczego Orfadin® zawiesina doustna w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I, w latach 2018 - 2020.

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT) sprecyzowano kontekst kliniczny 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 stanowią pacjenci z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (**P**),
- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon; zawiesina doustna) razem z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I wśród pacjentów z analizowanej populacji (**I**),
- do grona opcjonalnych technologii stosowanych w ramach istniejącej praktyki zakwalifikowano nityzynon w postaci kapsułek twardych finansowany w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)”, w grupie limitowej 1140.0, Nityzynon (**C**); w analizie wpływu na budżet nie uwzględniono scenariusza zakładającego brak dostępu pacjentów z analizowanej populacji do wnioskowanej technologii – założono, że wszyscy pacjenci z analizowanej populacji objęci są leczeniem nityzynonem w kapsułkach w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)”,
- w opracowaniu nie uwzględniono efektów zdrowotnych (**O**), ponieważ w ramach porównywanych scenariuszy uwzględniono stosowanie nityzynonu (Orfadin®) w różnych postaciach – kapsułek twardych i zawiesiny doustnej, dla których na etapie analizy klinicznej [41] wykazano biorównoważność, wobec czego nie obserwowano różnic w efektach zdrowotnych,
- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: wielkość populacji pacjentów, o których mowa w §6 ust 1 i 2 rozporządzenia [34], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji (dane estymowane dla 2017 roku) oraz prognozowanych wydatków na lata 2018 – 2020, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [34] (por. rozdział 3.1.).

Obecnie nityzynon refundowany jest w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)”, w grupie limitowej 1140.0, Nityzynon, ale wyłącznie w postaci kapsułek twardych. Produkt Orfadin® zawiesina doustna, 4 mg/ml, opakowanie 90 ml nie jest finansowany ze środków publicznych i nie jest w chwili obecnej stosowany.

Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o. wnioskuje o wpisanie produktu Orfadin® zawiesina doustna do istniejącej grupy limitowej 1140.0 i finansowanie w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)” u pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I. W ramach analizy założono wpisanie wnioskowanej technologii lekowej do Wykazu refundowanych produktów leczniczych stosowanych w programach lekowych 1 lipca 2018 roku.

Założono, że Orfadin® zawiesina doustna będzie finansowany ze środków publicznych w ramach istniejącej grupy limitowej 1140.0, Nityzynon (spełnienie warunków, o których mowa w art. 15 ust. 2. Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku [26]), przy sugerowanej cenie zbytu netto wynoszącej ██████████ za opakowanie 90 ml, 4 mg nityzynonu / ml.

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) oraz z perspektywy świadczeniobiorców ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii („scenariusz istniejący”) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania ze środków publicznych produktu Orfadin® zawiesina doustna w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozydemii typu 1 (HT-1)” („nowy scenariusz”).

Założono, że wszyscy pacjenci z analizowanej populacji leczeni są obecnie nityzynonem w kapsułkach, finansowanym w ramach ww. programu lekowego. Zakładana różnica pomiędzy rozważanymi scenariuszami to udostępnienie pacjentom innej postaci leku – zawiesiny doustnej, która przeznaczona będzie dla tych osób, które mają problemy z połknięciem kapsułki (obecnie pacjenci ci otwierają kapsułkę i przyjmują jej zawartość z płynem).

Przy ocenie kosztów i wielkości populacji wykorzystano opublikowane informacje, a w przypadku ich braku – opinie ekspertów (wyniki badania kwestionariuszowego), informacje uzyskane z Departamentu Gospodarki Lekami Ministerstwa Zdrowia [109] oraz informacje dostarczone przez Zamawiającego.

Przy ocenie kosztów jednostkowych uwzględniono informacje z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [39] i informacje z aktualnych zarządzeń Prezesa NFZ [46], [48]-[52], [54], [71], [117].

W ramach analizy wpływu na budżet wielkość populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny dla produktu leczniczego Orfadin® zawiesina doustna określono na podstawie wyników badania kwestionariuszowego, w którym ekspert podał dokładną liczbę pacjentów z dziedziczną tyrozydemią typu I leczonych obecnie w Polsce (15 chorych w 2017 r.) oraz średnią liczbę nowych rozpoznań w roku (do 1 przypadku rocznie). Uwzględniono również szacunki Zamawiającego dotyczące odsetka pacjentów, którzy zmieniają leczenie z preparatu w postaci kapsułek na zawiesinę doustną, który wyniósł 26,67% w roku 1. oraz 31,25% w roku 2. i 3. Założono również, że nowozdiagnozowani pacjenci w kolejnych latach realizacji programu lekowego będą rozpoczynać leczenie preparatem w postaci zawiesiny doustnej.

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy scenariusze oceny zakresu wpływu refundacji ocenianego produktu na budżet płatnika publicznego i portfel świadczeniobiorców: scenariusz najbardziej prawdopodobny, scenariusz minimalny, scenariusz maksymalny. Przy ocenie skrajnych scenariuszy uwzględniono maksymalny zakres niepewności parametrów wpływających na wielkość populacji docelowej jak i parametrów związanych z pozostałymi aspektami leczenia dziedzicznej tyrozydemii typu I (dawkowanie nityzynonu, zmiana wagi ciała pacjentów w kolejnych latach).

W ramach scenariusza minimalnego założono brak zmiany wielkości populacji pacjentów leczonej nityzynonem w horyzoncie analizy; w ramach scenariusza najbardziej prawdopodobnego uwzględniono wzrost analizowanej populacji o jednego pacjenta raz na 3 lata (dodatkowy pacjent rozpoczynający leczenie nityzynonem w postaci zawiesiny w 2019 roku); w ramach scenariusza maksymalnego uwzględniono coroczne zwiększanie wielkości analizowanej populacji o jednego pacjenta.

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].

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Orfadin® zawiesina doustna (nityzynon) podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I w warunkach polskich.



Przy ocenie rocznych wydatków z budżety płatnika publicznego i portfeli świadczeniobiorców, w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet uwzględniono dane wejściowe modelu decyzyjnego szczegółowo opisanego na etapie Analizy ekonomicznej [107].

Przeprowadzona analiza wpływu na budżet zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [34].

WYNIKI

W ramach przeprowadzonej analizy wpływu na budżet ustalono, że wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na refundację produktu Orfadin® zawiesina doustna stosowanego w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I, przy uwzględnieniu rozpatrywanego sposobu refundacji (finansowanie w ramach programu lekowego od 1 lipca 2018 r., istniejąca grupa limitowa 1140.0, Nityzynon) wyniosą:



w przypadku uwzględnienia RSS,



w przypadku braku uwzględnienia RSS.

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że realizacja scenariusza nowego związana z finansowaniem ocenianej technologii medycznej ze środków publicznych na rozpatrywanych zasadach pozostanie bez wpływu na budżet płatnika publicznego oraz świadczeniobiorców, bez względu na realizowany scenariusz wielkości populacji (koszty inkrementalne wynikające z realizacji scenariusza nowego w miejsce istniejącego wyniosą 0 zł w latach horyzontu analizy), zarówno w przypadku uwzględnienia jak i braku RSS.

Brak wpływu rozważanej w opracowaniu decyzji na budżet płatnika publicznego oraz świadczeniobiorców wynika z takiego samego kosztu dla płatnika publicznego i świadczeniobiorcy 1 mg nityzynonu bez względu na postać farmaceutyczną – kapsułki twarde i zawiesina doustna oraz z takiego samego sposobu finansowania – program lekowy „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)”, grupa limitowa 1140.0, Nityzynon.

OGRANICZENIA

Przy braku dokładnych indywidualnych danych poszczególnych pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I leczonych nityzynonem w chwili obecnej w Polsce, zakres wydatków z budżetu płatnika publicznego i portfeli świadczeniobiorców określono z wykorzystaniem wyników zagregowanych określonych w ramach badania kwestionariuszowego lub modeli matematycznych oszacowanych na podstawie dostępnych danych. Stopień przekwalifikowania się pacjentów z nityzynonu w postaci kapsułek twardych na produkt w postaci zawiesiny doustnej określono na podstawie szacunków Zamawiającego.

WNIOSKI

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wykazały, że objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu Orfadin® zawiesina doustna, obok obecnie finansowanego produktu Orfadin® w postaci kapsułek twardych, w ramach programu

lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)”, w istniejącej grupie limitowej 1140.0, Nityzynon, pozostanie bez wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców, zarówno w przypadku uwzględnienia jak i braku RSS. Ustalono, że za finansowaniem ze środków publicznych produktu Orfadin® zawiesina doustna stosowanego w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I wśród pacjentów z analizowanej populacji przemawiają aspekty zdrowotne, etyczne oraz ekonomiczne.

1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Orfadin® zawiesina doustna w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)” począwszy od 1 lipca 2018 roku do końca 2020 roku.

Oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców wpisania wnioskowanej technologii do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiające stosowanie ocenianego produktu w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)” i finansowanie w istniejącej grupie limitowej 1140.0, Nityzynon.

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

Przeprowadzona analiza pozwoli ocenić wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych leczenia dziedzicznej tyrozynemii typu I z wykorzystaniem preparatu leczniczego Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna), w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)”.

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst kliniczny 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 stanowią pacjenci z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (**P**),
- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) razem z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I wśród pacjentów z analizowanej populacji (**I**),
- do grona opcjonalnych technologii stosowanych w ramach istniejącej praktyki zakwalifikowano nityzynon w postaci kapsułek twardych finansowany w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)”, w grupie limitowej 1140.0, Nityzynon (**C**); w analizie wpływu na budżet, nie uwzględniono scenariusza zakładającego brak dostępu pacjentów z analizowanej populacji do wnioskowanej technologii - założono, że wszyscy pacjenci z analizowanej populacji

objęci są leczeniem nityzynomem w kapsułkach w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)”,

- w opracowaniu nie uwzględniono efektów zdrowotnych (**O**), ponieważ w ramach porównywanych scenariuszy uwzględniono stosowanie nityzynomu (Orfadin®) w różnych postaciach - kapsułek twardych i zawiesiny doustnej, dla których na etapie analizy klinicznej [41] wykazano biorównoważność, wobec czego nie obserwowano różnic w efektach zdrowotnych,
- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: wielkość populacji pacjentów, o których mowa w §6 ust 1 i 2 rozporządzenia [34], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji (dane estymowane dla 2017 roku) oraz prognozowanych wydatków na lata 2018 – 2020, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [34] (por. rozdział 3.1.).

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) oraz z perspektywy świadczeniobiorców ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)” („**scenariusz istniejący**”; w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)” finansowany wyłącznie nityzynom w kapsułkach) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Orfadin® zawiesina doustna w ramach ww. programu lekowego („**nowy scenariusz**”; por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy scenariusze oceny zakresu wpływu refundacji ocenianego produktu na budżet płatnika publicznego i portfele świadczeniobiorców: **scenariusz najbardziej prawdopodobny**, **scenariusz minimalny**, **scenariusz maksymalny**. Przy ocenie skrajnych scenariuszy uwzględniono maksymalny zakres niepewności parametrów wpływających na wielkość populacji docelowej jak i parametrów związanych z pozostałymi aspektami leczenia dziedzicznej tyrozynemii typu I (dawka nityzynomu, zmiana wagi ciała pacjentów).

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 i portfeli świadczeniobiorców, w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet wykorzystano dane wejściowe modelu decyzyjnego szczegółowo opisane na etapie Analizy ekonomicznej [107].

W niniejszej analizie wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[22], [106], [117].

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Orfadin® zawiesina doustna (nityzynon) podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I w warunkach polskich.



Przeprowadzona analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji dotyczącej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych zgodna jest z Wytocznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [34].

2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA

Wnioskowaną technologię stanowi stosowanie produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I.

W opracowaniu wykorzystano średnią dawkę nityzynonu określoną na podstawie indywidualnych danych pacjentów aktualnie stosujących nityzynon (0,9914 mg na kg masy ciała). W ramach scenariuszy skrajnych uwzględniono dawkę na poziomie 0,8131 mg na kg masy ciała (średnia dawka w 2011 roku; scenariusz minimalny) i 1,0638 mg na kg masy ciała (średnia dawka wskazana przez eksperta w 2017 roku) [107].

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40] oraz Analizie ekonomicznej [107].

Firma Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o. wnioskuje o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktu leczniczego Orfadin® zawiesina doustna, w dawce 4 mg/ml, opakowanie 90 ml.

Proponowany sposób refundacji obejmuje wpisanie ocenianej interwencji do istniejącej grupy limitowej 1140.0, Nityzynon, w części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (B. Leki dostępne w ramach programu lekowego) oraz refundację w ramach programu lekowego B.76 „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)” [39].

Za wpisaniem ocenianego produktu leczniczego do istniejącej grupy limitowej przemawia przede wszystkim fakt, że nityzynon w innej postaci farmaceutycznej – kapsułek, jest już finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu w ramach grupy limitowej 1140.0 [39] (spełnione kryterium z art. 15, ust 2. ustawy [26]). Dodatkowo, nie wykazano, aby postać farmaceutyczna ocenianej interwencji (zawiesina doustna) w istotny sposób miała wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny w odniesieniu do kapsułek (niespełnione kryterium z art. 15, ust. 3 pkt 1 ustawy [26]).

2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY

Analizowany problem decyzyjny obejmuje wpisanie ocenianej technologii lekowej do części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, do istniejącej grupy limitowej 1140.0, Nityzynon, z zamiarem jego wykorzystania w ramach programu lekowego „Leczenie tyreozynemii typu 1 (HT-1)” (por. rozdział 2.1.).

Przedstawiony sposób finansowania nie uwzględnia współpłacenia świadczeniobiorcy za oceniany produkt, zgodnie z art. 14 ust 1 pkt 1 ustawy o refundacji [26].

Świadczeniobiorca ponosi natomiast koszt środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego sprowadzanych na drodze importu docelowego.

Mając powyższe na uwadze, zgodnie z Wytocznymi dla przeprowadzania ocen technologii medycznych opublikowanymi przez AOTMiT [1], niniejsza analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych: Minister Zdrowia i/albo Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz świadczeniobiorcy.

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 zastosowanie ocenianego produktu w analizowanym wskazaniu wśród pacjentów z analizowanej populacji pierwszego dnia miesiąca obowiązywania decyzji Ministra Zdrowia o finansowaniu ocenianej technologii ze środków publicznych na proponowanych zasadach; punkt początkowy analizy został ustalony na pierwszy dzień lipca 2018 roku.

Mając na uwadze długość okresu oceny wniosku refundacyjnego przez AOTMiT [26] oraz niepewną długość okresu pomiędzy zakończeniem oceny wniosku przez AOTMiT i podjęciem negocjacji cenowych przez Ministerstwo Zdrowia i wnioskodawcę, przyjęte co najmniej półroczne przesunięcie momentu finansowania wnioskowanej technologii lekowej ze środków publicznych (nie zdefiniowano dokładnego momentu podjęcia decyzji refundacyjnej) wydaje się uzasadnione.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Orfadin® zawiesina doustna (nityzynon) podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I w warunkach polskich.



Tym samym w ramach analizy wpływu na budżet dotyczącej stosowania produktu Orfadin® zawiesina doustna w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)” przeprowadzono symulację wysokości nakładów z jednorocznego budżetu płatnika publicznego oraz ocenę konsekwencji finansowych dla kolejnych lat obserwacji w odniesieniu do porównywanych ze sobą możliwych scenariuszy („scenariusz nowy” vs „scenariusz istniejący”) – oceniono wpływ na budżet finansowania ocenianej technologii lekowej w okresie od 1 lipca 2018 roku do końca 2020 roku, prezentując wydatki z budżetu płatnika publicznego lub portfeli świadczeniobiorców w odniesieniu do pełnych lat horyzontu czasowego analizy, tj. od 2018 do 2020 roku.

Mając na uwadze, że różnica pomiędzy porównywanymi scenariuszami polega wyłącznie na uwzględnieniu dodatkowo w scenariuszu nowym nityzynonu w postaci zawiesiny obok dotychczas finansowanego nityzynonu w kapsułkach (takie same warunki finansowania ze środków publicznych obu postaci leku) przyjęty horyzont 2,5 lat jest wystarczający do osiągnięcia stabilizacji rynku. Obecność refundowanego nityzynonu na rynku polskim (preparat w kapsułkach) spowoduje, że wprowadzenie do programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)” kolejnej prezentacji tej samej substancji czynnej – zawiesiny doustnej, będzie skutkowało natychmiastową zmianą postaci leku u pacjentów, którzy mają problemy z połknięciem kapsułki i obecnie przyjmowali lek po otwarciu kapsułki i wymieszaniu jej zawartości z płynem. Wprowadzenie nowej postaci leku (zawiesiny doustnej) nie spowoduje napływu nowych pacjentów do programu, a jedynie ułatwi części z nich przyjmowanie leku, ponieważ wszyscy pacjenci z analizowanej populacji przyjmują obecnie nityzynon w postaci kapsułek, finansowany w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)”.

2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy świadczeniobiorców ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)” („scenariusz istniejący”) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii („nowy scenariusz”).

Obecnie (październik 2017 roku) produkt leczniczy Orfadin® zawiesina doustna nie jest finansowany ze środków publicznych i nie jest stosowany.

W ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)”, w grupie limitowej 1140.0, Nityzynon finansowany jest natomiast nityzynon w postaci kapsułek twardych [39].

Podjęcie rozważanej w opracowaniu decyzji będzie związane z wpisaniem produktu leczniczego Orfadin® zawiesina doustna do Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, do istniejącej grupy limitowej 1140.0, Nityzynon.

W chwili obecnej wszyscy pacjenci z analizowanej populacji objęci są leczeniem nityzynonem w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozyinemii typu 1 (HT-1)” i przyjmują preparat w kapsułkach. W przypadku osób mających problem z połknięciem kapsułki, istnieje możliwość jej otwarcia i wymieszania zawartości z płynem.

W przypadku podjęcia finansowania ze środków publicznych nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej (produkt Orfadin® 4 mg/ml), obok stosowanego obecnie preparatu w kapsułkach, pacjenci mający problem z przyjmowaniem kapsułek zmienią leczenie na wygodniejszą dla nich formę leku.

Mając powyższe aspekty na uwadze, różnice pomiędzy porównywanymi scenariuszami (nowy vs. istniejący) wynikać będą wyłącznie z dostępnych form nityzynonu – w przypadku scenariusza istniejącego dostępna będzie wyłącznie postać w kapsułkach, natomiast w scenariuszu nowym dostępne będą dwie formy nityzynonu – kapsułki i zawiesina doustna. Nie będą obserwowane różnice w sposobie finansowania nityzynonu pomiędzy scenariuszami – w obu scenariuszach założono finansowanie nityzynonu w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozyinemii typu 1 (HT-1)”, w grupie limitowej 1140.0, Nityzynon. Z uwagi na taki sam sposób finansowania, pomiędzy scenariuszami nie będą również obserwowane różnice w sposobie rozliczania świadczeń towarzyszących leczeniu nityzynonem, tj. podanie leku, monitorowanie leczenia/diagnostyka, kwalifikacja do programu, dodatkowe hospitalizacje rozliczane w ramach JGP.

Różnice pomiędzy scenariuszami przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Różnice w pomiędzy scenariuszami analizy - istniejący vs. nowy.

	Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz
Sposób finansowania nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej (oceniana interwencja) w leczeniu dziedzicznej tyrozyinemii typu I	Brak	Program lekowy „Leczenie tyrozyinemii typu 1 (HT-1)”
Sposób finansowania nityzynonu w postaci kapsułek w leczeniu dziedzicznej tyrozyinemii typu I	Program lekowy „Leczenie tyrozyinemii typu 1 (HT-1)”	Program lekowy „Leczenie tyrozyinemii typu 1 (HT-1)”
Produkty finansowane w grupie limitowej 1140.0, dostępne w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozyinemii typu 1 (HT-1)”	Orfadin® 2 mg, 60 kaps. Orfadin® 5 mg, 60 kaps. Orfadin® 10 mg, 60 kaps. Orfadin® 20 mg, 60 kaps.	Orfadin® 2 mg, 60 kaps. Orfadin® 5 mg, 60 kaps. Orfadin® 10 mg, 60 kaps. Orfadin® 20 mg, 60 kaps. Orfadin® 4 mg/ml, 90 ml
Odsetek pacjentów z analizowanej populacji leczonych nityzynonu w	0%	Pacjenci mający problem z przyjmowaniem kapsułek (około

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Orfadin® zawiesina doustna (nityzynon) podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I w warunkach polskich.



postaci zawiesiny doustnej (oceniana interwencja)		31,25% zgodnie z szacunkami Zamawiającego)
Odsetek pacjentów z analizowanej populacji leczonych nityzynonem w postaci kapsułek	100%	100% - pacjenci mający problem z przyjmowaniem kapsułek (=100%-31,25%)

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (pacjenci z dziedziczną tyrozynemią typu I).

W ramach niniejszej analizy wpływu na system ochrony zdrowia przedstawiono:

- wielkość populacji, o której mowa w §6 ust 1 i 2 rozporządzenia [34] (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 [34] (prognoza opisana jako „scenariusz istniejący”),
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust 5 rozporządzenia [34] (prognoza opisana jako „nowy scenariusz”),
- oszacowania różnicy w w/w prognozach, zgodnie z §6 ust 6 rozporządzenia [34],
- zgodnie z §6 ust 7 rozporządzenia [34] przedstawiono również prognozy i różnice w ich wartościach dla dwóch skrajnych scenariuszy wielkości populacji docelowej (scenariusze opisane jako minimalny i maksymalny).

W ramach niniejszej analizy przedstawiono również oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje, zgodnie z §6 ust 3 rozporządzenia [34], ale z ograniczeniami. Przy ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na finansowanie opieki pacjentów z analizowanej populacji w 2017 roku uwzględniono metody pośrednie opisane szczegółowo na etapie Analizy problemu decyzyjnego [40].

2.5. CHARAKTERYSTYKA I WIELKOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI

Charakter analizowanej populacji został określony w oparciu o zarejestrowane wskazania do stosowania produktu leczniczego Orfadin® [108] oraz zakres wnioskowanego wskazania, który w pełni pokrywa się z zarejestrowanym wskazaniem.

Szczegóły dotyczące charakterystyki pacjentów z analizowanej populacji oraz założeń poczynionych przy ocenie tej charakterystyki przedstawiono w rozdziale 2.4. Analizy ekonomicznej [107].

Rozważano populację o charakterze otwartym. Uwzględniono coroczne zwiększanie jej wielkości poprzez włączenie nowych osób.

Na podstawie wyników przeprowadzonego badania kwestionariuszowego (por. rozdział 12.1. Analizy ekonomicznej [107]) oraz przy uwzględnieniu danych uzyskanych z Departamentu Gospodarki Lekami Ministerstwa Zdrowia [109] (por. tabela poniżej) ustalono, iż obecnie w Polsce żyje 14 pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I.

Tabela 2. Wielkość docelowej populacji pacjentów na podstawie wyników badania kwestionariuszowego [107] oraz informacji przedstawionych w [109].

Rok	Wielkość populacji docelowej	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie nityzynonem
2011	13	Brak danych
2012	13	0
2013	14	1
2014	14	0
2015	14	0
2016	Brak danych (założono 15)	Brak danych (założono 1)
2017	15 (dane do końca października 2017 r.)	Brak danych (założono 0)

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego rocznie rozpoznawanych w Polsce jest maksymalnie 2 pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I. Niemniej jednak rzeczywiste dane przedstawione w tabeli powyżej sugerują zapadalność na poziomie 1 pacjenta na 3 lata.

Taki wzrost wielkości analizowanej populacji został uwzględniony w ramach scenariusza najbardziej prawdopodobnego – założono dodatkowego, nowozdiagnozowanego pacjenta w 2019 roku (3 lata od zdiagnozowania poprzedniego, tj. od 2016 r.).

Mając na uwadze niską zapadalność w ramach scenariusza minimalnego nie uwzględniono wzrostu wielkości analizowanej populacji chorych (15 pacjentów przez cały horyzont czasowy); w ramach

scenariusza maksymalnego założono coroczny wzrost wielkości populacji na poziomie 1 pacjenta (16 w 2018, 17 w 2019, 18 pacjentów w 2020 roku).

W ramach niniejszej analizy pominięto śmiertelność pacjentów z analizowanej populacji oraz prawdopodobieństwo przeprowadzenia przeszczepu wątroby zazwyczaj wykluczającego z terapii nityzynonem. Przedstawione założenia uzasadniono: niską liczebnością docelowej populacji (15 pacjentów w chwili obecnej), a także faktem, iż mediana czy średnia wartość okresu do wystąpienia w/w zdarzeń istotnie przekracza długość horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet [107].

Pominięto tym samym możliwość zaprzestania stosowania nityzynonu przez pacjentów aktualnie poddawanych terapii z wykorzystaniem tej substancji czynnej. Niemniej jednak założono zmianę charakterystyki pacjenta z analizowanej kohorty chorych (uwzględniono wzrost wagi w horyzoncie analizy wśród pacjentów przed ukończeniem 18. roku życia).

Na etapie Analizy ekonomicznej [107] określono model zależności wagi ciała pacjenta od wieku na podstawie indywidualnych danych 14 pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu 1 w Polsce (42 punkty wykorzystane do regresji; por. arkusz „Dawka,waga” modelu dołączonego do niniejszego opracowania oraz informacje przedstawione w raporcie [107]).

Na podstawie modelu regresji ustalono, że co roku waga ciała pacjenta przed ukończeniem 18. roku życia wzrasta średnio o 3,3368 kg (95% CI: 3,0744 do 3,5992), przy wadze w momencie urodzenia na poziomie 2,7994 kg (95% CI: 0 do 9,1379).

Przedstawiona zmiana wagi ciała została uwzględniona przy ocenie ewentualnego wzrostu wagi ciała pacjentów z analizowanej populacji.

Uwzględniono dodatkowo wskazane przez eksperta klinicznego (por. arkusz „Badanie kwestionariuszowe” modelu dołączonego do niniejszego opracowania oraz informacje przedstawione w raporcie [107]) aktualne wagi ciała 13 z 15 pacjentów obecnie stosujących nityzynon. Ocenę wagi ciała 14. i 15. pacjenta (pacjenci dorośli) dokonano na podstawie średniej z wagi ciała estymowanej dla pacjentów osiągających dorosły wiek do zakończenia horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet. Założono również, że w przypadku osiągnięcia wieku dorosłego przez pacjenta z analizowanej populacji nie będzie obserwowana zmiana wagi.

Poczynione założenia zostały zweryfikowane na podstawie rzeczywistego zużycia nityzynonu w postaci kapsułek w 2016 roku (0 opakowań Orfadin® 2 mg, 153 opakowania Orfadin® 5 mg, 236 opakowań Orfadin® 10 mg, 0 opakowań Orfadin® 20 mg, tj. 187 390 mg wśród 15 pacjentów) [109].

Uwzględniono przy tym średnią dawkę nityzynonu opisaną w rozdziale 2.1.

Wyniki kalkulacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Informacje na temat wagi ciała pacjentów aktualnie stosujących nityzynon w Polsce. Scenariusz najbardziej prawdopodobny.

Pacjent	Wiek w 2017 roku (lata)	Masa ciała w 2017 r.	Estymowana masa ciała w 2017 r.	Estymowana masa ciała w 2018 r.	Estymowana masa ciała w 2019 r.	Estymowana masa ciała w 2020 r.
1 ¹	23	63	63,30	63,30	63,30	63,30
2 ²	17	51	51,40	54,74	54,74	54,74
3 ³	15	61	60,80	64,14	67,47	70,81
4	7	23	22,70	26,04	29,37	32,71
5 ⁴	19	brak danych	66,20	66,20	66,20	66,20
6	9	33	32,80	36,14	39,47	42,81
7	10	29	29,00	32,34	35,67	39,01
8 ³	15	43	42,90	46,24	49,57	52,91
9	10	28	28,00	31,34	34,67	38,01
10 ¹	20	76	75,80	75,80	75,80	75,80
11	13	46	45,80	49,14	52,47	55,81
12 ¹	20	72	72,30	72,30	72,30	72,30
13	5	20	19,50	22,84	26,17	29,51
14	4	17	16,50	19,84	23,17	26,51
15 ⁵	> 18 lat	brak danych	67,19	67,19	67,19	67,19

¹ założono brak dalszej zmiany wagi u pacjenta w horyzoncie BIA; ² założono brak zmiany wagi po osiągnięciu wieku >18 r.ż. (w 2019 r.); ³ założono brak zmiany wagi po osiągnięciu wieku >18 r.ż. (w 2021 r.); ⁴ założono brak dalszej zmiany wagi u pacjenta w horyzoncie BIA; określono na podstawie modelu1 - brak danych; ⁵ przyjęto średnią z wagi estymowanej dla pacjentów osiągających dorosły wiek do zakończenia horyzontu czasowego BIA.

Sumaryczna waga pacjentów z analizowanej populacji wyniosła: 694,19 kg w 2017 roku, 727,56 kg w 2018 roku, 757,59 kg w 2019 roku i 787,62 kg w 2020 roku.

Uwzględniając średnią dawkę nityzynonu na poziomie około 0,9914 mg na kg masy ciała przez średnio 365,25 dni w roku, na podstawie przeprowadzonych obliczeń ustalono, że w 2016 roku wykorzystano około 235 672 mg analizowanej substancji czynnej (sumaryczna waga pacjentów z 2016 r. wyniosła 650,81 kg), czyli o około 25,8% więcej niż wskazują na to informacji uzyskane z Ministerstwa Zdrowia [109] (szczegółowe obliczenia w arkuszu „Obliczenia BIA” modelu dołączonego do niniejszego opracowania).

Zmiana wartości parametrów związanych z oceną zależności wagi ciała od wieku (zmiana wartości parametrów modelu regresji w zakresie 95% CI rozkładu wieloczynnikowego normalnego dokonana w ramach dekompozycji Cholesky’ego [107]) spowodowała, że względny błąd oszacowań w odniesieniu do rzeczywistych danych wynosił od 3,0% w ramach scenariusza minimalnego do 35,9% w ramach scenariusza maksymalnego.

Uznano, że przy braku dokładnych danych na temat wagi ciała wszystkich pacjentów oraz wysokości dawki nityzynonu, przeprowadzone obliczenia w zadowalający sposób odzwierciedlają rzeczywiste wartości.

W opracowaniu założono, że każdy nowo rozpoznany pacjent z dziedziczną tyrozynemią typu I będzie rozpoczął leczenie nityzynonem na początku roku, w którym nastąpiła inicjalizacja leczenia nityzynonem.

Wiek pacjenta w momencie inicjalizacji leczenia został określony na podstawie wartości parametrów modelowania przeprowadzonego na etapie Analizy ekonomicznej: parametru 26. (średni wiek w latach w momencie rozpoznania) i 27. (średni okres w latach od rozpoznania do inicjalizacji terapii nityzynonem) – por. arkusz „Parametry” modelu dołączonego do opracowania oraz informacje w raporcie z Analizy ekonomicznej [107].

Wagę ciała pacjenta włączanego do obserwacji w ramach analizy określono z wykorzystaniem modelu regresji opisanego powyżej. Obliczenia przeprowadzono przy uwzględnieniu faktu, iż średnia waga w zdefiniowanym okresie (1 rok) jest równa wadze w punkcie środkowym okresu i równa średniej z wagi na początku i końcu okresu, przy założeniu liniowego wzrostu wagi jak wynika z zastosowanego modelu regresji.

Dane dotyczące zużycia nityzynonu w kolejnych latach od rozpoczęcia terapii u pacjentów włączanych do obserwacji w niniejszej analizie przedstawiono w tabeli poniżej.

Uwzględniono średnią dawkę wśród wszystkich pacjentów z analizowanej populacji (por. rozdział 2.1.).

W ramach skrajnych scenariuszy uwzględniono zarówno zmianę parametrów określających wiek pacjenta w momencie rozpoczęcia terapii nityzynonem jak i parametrów dotyczących średniej dawki leku i modelu korelacji wagi ciała od wieku.

Tabela 4. Zużycie mg nityzynonu wśród pacjentów rozpoczynających leczenie w horyzoncie analizy wpływu na budżet.

Rok terapii nityzynonem	Scenariusz najbardziej prawdopodobny	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny
Pierwszy	2 774,72	563,71	5 343,85
Drugi	3 983,05	1 632,60	6 538,41
Trzeci	5 191,38	2 701,49	7 732,96

Szczegółowe informacje na temat przeprowadzonych obliczeń znajdują się w arkuszu „Obliczenia BIA” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

Na podstawie szacunków Zamawiającego, określono odsetek pacjentów, którzy zmienią terapię z nityzynonu w kapsułkach na nityzynon w postaci zawiesiny doustnej. Będą to osoby, które mają problem z przyjmowaniem kapsułek i obecnie spożywają lek otwierając kapsułkę i przyjmując zawartość wymieszaną z płynem. Założono, że powyższy odsetek będzie zależny od wieku – im młodszy pacjent, tym większa szansa, że zmieni terapię na nityzynon w postaci zawiesiny doustnej.

W poniższej tabeli przedstawiono zależny od wieku odsetek przejść na nityzynon w postaci zawiesiny oraz oszacowaną na jego podstawie liczbę pacjentów zmieniających terapię.

Tabela 5. Odsetek pacjentów, którzy zmieniają terapię na nityzynon w postaci zawiesiny doustnej.

Wiek [lata]		Odsetek przejść na zawiesinę [^]	Liczba pacjentów w danym wieku ^{^^}	Liczba pacjentów - zawiesina
od	do			
0,00	3,00	100,0%	0,00	0,00
4,00	6,00	85,0%	2,00	1,70
7,00	10,00	65,0%	4,00	2,60
11,00	12,00	5,0%	0,00	0,00
Suma				4,00

[^] na podstawie szacunków Zamawiającego; ^{^^} na podstawie informacji o wieku każdego z 15 pacjentów w 2017 roku.

Na podstawie danych dostarczonych przez Zamawiającego oszacowano, że obecnie 4 pacjentów z 15 kwalifikowałoby się do terapii nityzynonem w postaci zawiesiny doustnej. Dodatkowo założono, że każdy nowozdiagnozowany pacjent rozpoczyna terapię nityzynonem w postaci zawiesiny doustnej.

Populację, o której mowa w § 6 ust. 1 pkt 1 a [34] stanowią wszyscy pacjenci z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) w Polsce. Z grupy tej wyłączono pacjentów, którzy zaprzestali stosowania nityzynonu na skutek przeszczepienia wątroby.

Populacja ta pokrywa się z populacją, o której mowa w § 6 ust. 1 pkt 1 b [34] – nie następuje żadne zawężenie wskazań refundacyjnych w odniesieniu do wskazań zarejestrowanych.

Obecnie wszyscy pacjenci z analizowanej populacji leczeni są nityzynonem w postaci kapsułek, w związku z powyższym populacja, o której mowa w § 6 ust. 1 pkt 1 c wynosi 0 pacjentów.

Populacja, o której mowa w § 6 ust. 1 pkt 2 [34] będzie równa liczbie osób zmieniających terapię z nityzynonu w postaci kapsułek na nityzynon w postaci zawiesiny doustnej.

Podsumowanie wyników oceny wielkości analizowanej populacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Orfadin® zawiesina doustna (nityzynon) podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I w warunkach polskich.



Tabela 6. Podsumowanie wielkości populacji zgodnej z §6 ust 1 i 2 rozporządzenia [34] (wyniki zaokrąglone). W nawiasach podano wartości uwzględnione w ramach skrajnych scenariuszy wielkości analizowanej populacji (minimalnego i maksymalnego).

Charakter populacji	Podstawa [34]	Roczna wielkość populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku		
		2018	2019	2020
A. Pacjenci z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu 1 (HT-1; wykluczono pacjentów po przeszczepie wątroby) .	§ 6 ust. 1 pkt 1 a	15 (15 - 16)	16 (15 - 17)	16 (15 - 18)
B. Wszyscy pacjenci z punktu A. (brak zawężenia wskazań refundacyjnych w odniesieniu do zarejestrowanych wskazań)	§ 6 ust. 1 pkt 1 b	15 (15 - 16)	16 (15 - 17)	16 (15 - 18)
C. Wszyscy pacjenci z punktu B. poddawani leczeniu NTBC w zawiesinie (" <u>scenariusz istniejący</u> ")	§ 6 ust. 1 pkt 1 c	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)
D. Wszyscy pacjenci z punktu B. poddawani leczeniu NTBC w zawiesinie (" <u>nowy scenariusz</u> ")	§ 6 ust. 1 pkt 2	4 (4 - 5)	5 (4 - 6)	5 (4 - 7)

Ustalono, że w horyzoncie analizy wpływu na budżet predysponowanych do stosowania nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej będzie:

- 4 pacjentów (zakres: 4 – 5) w 2018 roku,
- 5 pacjentów (zakres: 4 – 6) w 2019 roku oraz
- 5 pacjentów (zakres: 4 – 7) w 2020 roku.

2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE

Ze względu na fakt, iż porównywane scenariusze różni jedynie dostępność postaci farmaceutycznych nityzynonu, pomiędzy którymi wykazano biorównoważność i które finansowane są na identycznych zasadach, nie uwzględniono różnic z skutkach zdrowotnych pomiędzy scenariuszem istniejącym a nowym. Nie przeprowadzono osobnej oceny wpływu podjęcia rozważanej decyzji na skutki zdrowotne w ujęciu populacyjnym.

2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarza prowadzącego terapię pacjenta w stanie klinicznym wskazanym we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej produktu leczniczego Orfadin® 4 mg/ml, zawiesina doustna. Dane kosztowe zebrano w okresie od marca do kwietnia 2015 roku oraz zaktualizowano w październiku 2017 r. (z datą odcięcia 19 października 2017 roku).

Przy ocenie kosztów i wielkości populacji wykorzystano opublikowane informacje, a w przypadku ich braku – opinie ekspertów (wyniki badania kwestionariuszowego), informacje uzyskane z Departamentu Gospodarki Lekami Ministerstwa Zdrowia [109] oraz informacje dostarczone przez Zamawiającego.

W ramach badania kwestionariuszowego przeprowadzonego z udziałem dwóch ekspertów klinicznych, pod których bezpośrednią opieką znajdują się wszyscy pacjenci z analizowanej populacji (wszyscy pacjenci aktualnie są leczeni lub odbywają porady/wizyty sezonowe w strukturach Instytutu „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka”: Poradnia Chorób i Transplantacji Wątroby i Klinika Chorób Metabolicznych) uzyskano informacje na temat aktualnego postępowania z pacjentami z analizowanej populacji.

Szczegółowe informacje na temat respondentów badań kwestionariuszowych, ich metodologii i wyników zamieszczono w rozdziale 12.1. Analizy ekonomicznej [107] oraz w arkuszu „Badanie kwestionariuszowe” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania.

Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ [46], [48]-[52], [54], [71], [117] (październik 2017 roku).

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.) [26] oraz koszt leków zgodny z obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wchodzącym w życie z dniem 1 marca 2018 roku [39].

Zasoby uwzględnione w analizie związane są z kosztami z perspektywy świadczeniobiorcy i/albo płatnika publicznego.

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego:

- finansowanie leków i środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanych w analizowanym wskazaniu,
- finansowanie świadczeń szpitalnych pobytowych oraz świadczeń diagnostycznych,
- koszt związany z przeprowadzeniem przeszczepu wątroby i jego konsekwencjami (kategoria kosztu określona z uwzględnieniem statystycznych proporcji pacjentów, u których jest prawdopodobne jego przeprowadzenie).

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Orfadin® zawiesina doustna (nityzynon) podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I w warunkach polskich.



Z perspektywy pacjenta zidentyfikowano koszt dopłat za środki specjalnego przeznaczenia żywieniowego sprowadzane w trybie importu docelowego, koszt dopłat za leki stosowane w terapii rozpatrywanych zdarzeń klinicznych oraz koszt zapłaty za nierefundowane leki stosowane w terapii rozpatrywanych zdarzeń klinicznych.

Cena producenta netto preparatu Orfadin® zawiesina doustna stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)” została przyjęta na podstawie informacji od Podmiotu odpowiedzialnego i wyniosła [REDACTED] za opakowanie 90 ml.

[REDACTED]

Szczegóły dotyczące oszacowań poszczególnych kosztów jednostkowych uwzględnionych w opracowaniu przedstawiono w przeprowadzonej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa Analizie ekonomicznej (przede wszystkim rozdziałach: 3.7. i 12.1.) [107] oraz w dołączonym do raportu modelu decyzyjnym (arkusze: „Badanie kwestionariuszowe” i „Koszty jednostkowe”).

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

2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY I PARAMETRY ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

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

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

Przedstawiona w rozdziale 2.5. wielkość populacji dotyczy pacjentów aktualnie stosujących nityzynon w warunkach polskich oraz pacjentów, u których stosowanie nityzynonu rozpocznie się w horyzoncie czasowym analizy wpływu na budżet (pacjenci z diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I, u których zainicjowane zostanie leczenie nityzynonem w horyzoncie analizy).

Założono, że każdy pacjent z analizowanej populacji będzie stosował nityzynon przez cały rok.

Wśród pacjentów rozpoczynających leczenie nityzynonem uwzględniono zużycie świadczeń medycznych (częstotliwość pobytów w szpitalu) w 1. roku leczenia jak wśród pacjentów w wieku poniżej 1. roku życia; wśród pozostałych uwzględniono standardowe zużycie zasobów medycznych szczegółowo opisane w raporcie [107].

W obliczeniach wykorzystano dane wejściowe modelu kohortowego Markowa szczegółowo opisanego na etapie Analizy ekonomicznej [107].

Zestawienie wszystkich parametrów analizy wpływu na budżet przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Parametry i założenia analizy wpływu na budżet.

Nr parametru (nr z arkusza „parametry”)	Opis	Wartość		
		Scenariusz najbardziej prawdopodobny	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny
-	Liczba pacjentów stosujących nityzynon w postaci zawiesiny w 2017 roku	0	0	0
-	Liczba pacjentów stosujących nityzynon w postaci zawiesiny w 2018, 2019 i 2020 roku	4, 5, 5	4, 4, 4	5, 6, 7
-	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie nityzynonem w postaci zawiesiny w 2018, 2019 i 2020 roku	0, 1, 0	0, 0, 0	1, 1, 1
-	Aktualna masa ciała pacjentów stosujących nityzynon	Na podstawie indywidualnych danych 13 pacjentów i założeń przedstawionych w rozdziale 2.5.		
22	Średnia dawka nityzynonu [mg/kg m.c./d]	0,9914	0,8131	1,0638
23	Model regresji wagi ciała od dawki – wyraz wolny	2,7994	0,0000	9,1379
24	Model regresji wagi ciała od dawki – współczynnik wagi	3,3368	3,5992	3,0744
26	Średni wiek pacjenta przy rozpoznaniu HT-1 [r.ż.]	0,95	0,00	1,00
27	Średni okres od rozpoznania do rozpoczęcia leczenia NTBC [lata]	0,0123	0,0013	0,0274
-	Sugerowana cena zbytu netto Orfadin® 4 mg/ml zawiesina doustna, program lekowy	6 945,00 PLN	6 945,00 PLN	6 945,00 PLN
44	Częstotliwość miesięczna odbywania planowanych pobytów w szpitalu przez pacjentów z analizowanej populacji w wieku poniżej 1 roku życia (K28. Wrodzone wady metaboliczne)	1	1	1
45	Częstotliwość miesięczna odbywania	0,2857	0,2500	0,3333

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Orfadin® zawiesina doustna (nityzynon) podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I w warunkach polskich.



Nr parametru (nr z arkusza „parametry”)	Opis	Wartość		
		Scenariusz najbardziej prawdopodobny	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny
	planowanych pobytów w szpitalu przez pacjentów z analizowanej populacji w wieku powyżej 1 roku życia (K28. Wrodzone wady metaboliczne)			
46	Odsetek zastępowanych pobytów K28 przez świadczenia programu lekowego (porady ambulatoryjne)	20%	20%	20%
47	Koszt kwalifikacji do programu lekowego (wszyscy pacjenci w momencie włączenia do programu)	338,00 PLN	338,00 PLN	338,00 PLN
48	Liczba dni planowanego pobytu rozliczanego w ramach świadczenia 5.51.01.0010028 (K28. Wrodzone wady metaboliczne)	3 dni	1 dni	5 dni
51	Koszt rocznego ryczałtu za diagnostykę w proponowanym programie lekowym	4 542,72 PLN	4 542,72 PLN	4 542,72 PLN
52	Miesięczny koszt stosowania środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego – płatnik publiczny	1 552,87 PLN	1 552,87 PLN	1 552,87 PLN
53	Miesięczny koszt stosowania środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego – świadczeniobiorca	7,13 PLN	7,13 PLN	7,13 PLN
Koszty jednostkowe (por. arkusz „Koszty jednostkowe”)				
-	5.51.01.0010028, K28F. Wrodzone wady metaboliczne: 1 świadczenie JGP, planowy pobyt ≥ 2 dni	4 279,00 PLN	4 279,00 PLN	4 279,00 PLN
-	5.51.01.0010028, K28F. Wrodzone wady metaboliczne: 1 świadczenie JGP, planowy pobyt do 2 dni	2 325,00 PLN	2 325,00 PLN	2 325,00 PLN
-	5.51.01.0010028, K28F. Wrodzone wady metaboliczne: 1 świadczenie JGP, hospitalizacja nie planowana	4 651,00 PLN	4 651,00 PLN	4 651,00 PLN
-	5.51.01.0010028, K28F. Wrodzone wady metaboliczne: Osobdzień powyżej 12 dni pobytu	216,00 PLN	216,00 PLN	216,00 PLN
-	5.08.07.0000004, przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu: 1 produkt	108,16 PLN	108,16 PLN	108,16 PLN
-	5.08.07.0000007, kwalifikacja i weryfikacja leczenia w chorobach ultrazadkich: 1 produkt	338,00 PLN	338,00 PLN	338,00 PLN
-	5.08.08.0000084 Diagnostyka w programie leczenia tyrozynemii typu 1 (HT-1) ICD-10 E70.2	4 542,72 PLN	4 542,72 PLN	4 542,72 PLN
Dodatkowe założenia				
-	Marża hurtowa na leki sprowadzane w trybie importu docelowego	10%	10%	10%
-	Marża detaliczna na leki sprowadzane w trybie importu docelowego i odpłatność świadczeniobiorcy	Zgodnie z ustawą o refundacji leków [26]		

Wszystkie parametry Analizy wpływu na budżet omówione w niniejszym rozdziale oraz w rozdziałach 2.1.-2.7. zostały szczegółowo opisane w raporcie z Analizy ekonomicznej [107].

2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

W ramach analizy podstawowej uwzględniono trzy scenariusze:

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

Przy ocenie skrajnych scenariuszy uwzględniono maksymalny zakres niepewności (ustalony na poziomie 95% przedziału ufności lub zakresu min.-maks.) parametrów wpływających na wielkość populacji docelowej oraz parametrów wpływających na zużycie nityzynonu (por. opis założeń modelowania i parametrów niepewnych przedstawiony w Analizie ekonomicznej [107]).

Z uwagi na uwzględnienie w scenariuszach skrajnych wszystkich kluczowych parametrów niepewnych, nie przeprowadzono dodatkowej analizy wrażliwości.

3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO

Nie są dostępne precyzyjne oszacowania aktualnych wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na świadczenia zdrowotne pacjentów z analizowanej populacji. Na etapie Analizy problemu decyzyjnego [40], przy wykorzystaniu informacji uzyskanych z Komunikatów NFZ [75] ustalono, że:

- w 2016 roku koszt refundacji nityzynonu (preparat w postaci kapsułek twardych) stosowanego u 15 pacjentów wyniósł 4 320 839 PLN,

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Orfadin® zawieszina doustna (nityzynon) podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I w warunkach polskich.



- w 2017 roku koszt refundacji nityzynonu (preparat w postaci kapsułek twardych) stosowanego u 15 pacjentów wyniesie [REDACTED] (ekstrapolacja danych za okres styczeń-listopad 2017 r.).

Ustalono także, że sumaryczne wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na finansowanie świadczeń wśród 15 pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu 1 poddawanych terapii z wykorzystaniem nityzynonu w 2017 r. mogą wynieść [REDACTED]

3.2. SCENARIUSZ NAJBARDZIEJ PRAWDOPODOBNY

Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniającej najbardziej prawdopodobny scenariusz wielkości analizowanej populacji przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 8. Wyniki analizy wpływu na budżet rozpatrującej najbardziej prawdopodobny scenariusz wielkości analizowanej populacji; wariant z RSS.

Kategoria wyniku analizy wpływu na budżet	Budżet w roku:	Perspektywa płatnika publicznego			Perspektywa świadczeniobiorcy		
		Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Różnica	Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Różnica
[Redacted]	2017	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Orfadin® zawiesina doustna (nityzynon) podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I w warunkach polskich.



Tabela 9. Wyniki analizy wpływu na budżet rozpatrującej najbardziej prawdopodobny scenariusz wielkości analizowanej populacji; wariant bez RSS.

Kategoria wyniku analizy wpływu na budżet	Budżet w roku:	Perspektywa płatnika publicznego			Perspektywa świadczeniobiorcy		
		Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Różnica	Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Różnica
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.2. Scenariusz najbardziej prawdopodobny

3.3. Scenariusz minimalny



--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Ustalono, że finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych na rozpatrywanych zasadach będzie związane z wydatkami z budżetu płatnika publicznego przeznaczonymi na refundację produktu Orfadin[®] zawiesina doustna wynoszącymi, przy najbardziej prawdopodobnej wielkości populacji i realnych wartościach parametrów niepewnych:

Wykazano, że podjęcie rozważanej w opracowaniu decyzji - finansowanie produktu Orfadin[®] zawiesina doustna obok nityzynonu w postaci kapsułek twardych w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)” w istniejącej grupie limitowej 1140.0, Nityzynon, nie wpłynie na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców. Koszty inkrementalne w kolejnych latach horyzontu analizy wyniosą 0 zł z obu rozpatrywanych perspektyw, zarówno w przypadku uwzględnienia jak i braku RSS.

Brak wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców podjęcia rozważanej w opracowaniu decyzji wynika z takiego samego kosztu 1 mg nityzynonu w postaci kapsułek twardych oraz zawiesiny doustnej oraz takich samych zasad finansowania obu postaci farmaceutycznych.

3.3. SCENARIUSZ MINIMALNY

Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniającej scenariusz minimalny wielkości populacji docelowej przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 10. Wyniki analizy wpływu na budżet rozpatrującej scenariusz minimalny wielkości analizowanej populacji; wariant z RSS.

Kategoria wyniku analizy wpływu na budżet	Budżet w roku:	Perspektywa płatnika publicznego			Perspektywa świadczeniobiorcy		
		Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Różnica	Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Różnica
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 11. Wyniki analizy wpływu na budżet rozpatrującej scenariusz minimalny wielkości analizowanej populacji; wariant bez RSS.

Kategoria wyniku analizy wpływu na budżet	Budżet w roku:	Perspektywa płatnika publicznego			Perspektywa świadczeniobiorcy		
		Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Różnica	Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Różnica
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Orfadin® zawiesina doustna (nityzynon) podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I w warunkach polskich.



--	--	--	--	--	--	--	--

Ustalono, że finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych na rozpatrywanych zasadach będzie związane z wydatkami z budżetu płatnika publicznego przeznaczonego na refundację produktu Orfadin® zawiesina doustna wynoszącymi, przy minimalnej wielkości populacji: [REDACTED]

Wyniki rozpatrujące minimalny scenariusz wielkości analizowanej populacji sugerują, że podjęcie rozważanej w opracowaniu decyzji - finansowanie produktu Orfadin® zawiesina doustna obok nityzynonu w postaci kapsułek twardych w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)” w istniejącej grupie limitowej 1140,0, Nityzynon, nie wpłynie na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców, zarówno w przypadku uwzględnienia jak i braku RSS. Koszty inkrementalne w kolejnych latach horyzontu analizy wyniosą 0 zł z obu rozpatrywanych perspektyw.

3.4. SCENARIUSZ MAKSYMALNY

Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniającej scenariusz maksymalny wielkości analizowanej populacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Wyniki analizy wpływu na budżet rozpatrującej scenariusz maksymalny wielkości analizowanej populacji; wariant z RSS.

Kategoria wyniku analizy wpływu na budżet	Budżet w roku:	Perspektywa płatnika publicznego			Perspektywa świadczeniobiorcy		
		Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Różnica	Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Różnica
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

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

Tabela 13. Wyniki analizy wpływu na budżet rozpatrującej scenariusz maksymalny wielkości analizowanej populacji; wariant bez RSS.

Kategoria wyniku analizy wpływu na budżet	Budżet w roku:	Perspektywa płatnika publicznego			Perspektywa świadczeniobiorcy		
		Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Różnica	Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Różnica
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Orfadin® zawiesina doustna (nityzynon) podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I w warunkach polskich.



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

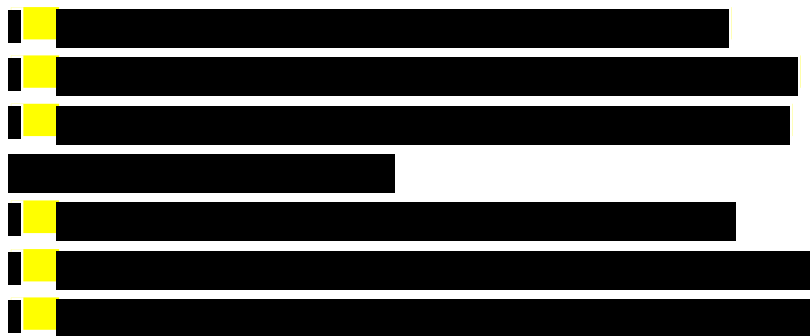
Ustalono, że finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych na rozpatrywanych zasadach będzie związane z wydatkami z budżetu płatnika publicznego przeznaczonego na refundację produktu Orfadin® zawiesina doustna wynoszącymi, przy maksymalnej wielkości populacji:

- [REDACTED]
- [REDACTED]

Wyniki rozpatrujące maksymalny scenariusz wielkości analizowanej populacji sugerują, że podjęcie rozważanej w opracowaniu decyzji - finansowanie produktu Orfadin® zawiesina doustna obok nityzynonu w postaci kapsułek twardych w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)” w istniejącej grupie limitowej 1140.0, Nityzynon, nie wpłynie nie budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców, zarówno w przypadku uwzględnienia jak i braku RSS. Koszty inkrementalne w kolejnych latach horyzontu analizy wyniosą 0 zł z obu rozpatrywanych perspektyw.

3.5. PODSUMOWANIE WYNIKÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

W ramach przeprowadzonej analizy wpływu na budżet ustalono, że wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na refundację produktu Orfadin® zawiesina doustna stosowanego w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I przy uwzględnieniu rozpatrywanego sposobu refundacji (program lekowy „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)”; istniejąca grupa limitowa 1140.0, Nityzynon) wyniosą:



w przypadku braku uwzględnienia RSS.

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że realizacja scenariusza nowego związana z finansowaniem ocenianej technologii medycznej ze środków publicznych na rozpatrywanych zasadach pozostanie bez wpływu na budżet płatnika publicznego oraz świadczeniobiorców, bez względu na realizowany scenariusz wielkości populacji (koszty inkrementalne wynikające z realizacji scenariusza nowego w miejsce istniejącego wyniosą 0 zł w latach horyzontu analizy), zarówno w przypadku uwzględnienia jak i braku RSS.

4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW

Zużycie zasobów medycznych mających najwyższy wpływ na zmianę inkrementalną wydatków z budżetu płatnika publicznego tytułem realizacji porównywanych ze sobą scenariuszy przedstawiono w tabelach poniżej.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Orfadin® zawiesina doustna (nityzynon) podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I w warunkach polskich.



Tabela 14. Zużycie podstawowych zasobów medycznych w ramach porównywanych scenariuszy (istniejący vs nowy). Scenariusz najbardziej prawdopodobny.

Punkt końcowy	Rok	Wartość		
		Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Różnica
Sumaryczne zużycie produktu leczniczego Orfadin® zawiesina doustna (liczba mg nityzynonu)	2017 (aktualne)	-	0,00	-
	2018	17 564,24	0,00	17 564,24
	2019	86 597,90	0,00	86 597,90
	2020	90 373,93	0,00	90 373,93
Sumaryczne zużycie produktu leczniczego Orfadin® kapsułki (liczba mg nityzynonu)	2017 (aktualne)	-	251 380,31	-
	2018	245 899,37	263 463,61	-17 564,24
	2019	190 515,39	277 113,29	-86 597,90
	2020	198 822,66	289 196,59	-90 373,93

Tabela 15. Zużycie podstawowych zasobów medycznych w ramach porównywanych scenariuszy (istniejący vs nowy). Scenariusz minimalny.

Punkt końcowy	Rok	Wartość		
		Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Różnica
Sumaryczne zużycie produktu leczniczego Orfadin® zawiesina doustna (liczba mg nityzynonu)	2017 (aktualne)	-	0,00	-
	2018	14 510,51	0,00	14 510,51
	2019	60 607,38	0,00	60 607,38
	2020	63 172,72	0,00	63 172,72
Sumaryczne zużycie produktu leczniczego Orfadin® kapsułki (liczba mg nityzynonu)	2017 (aktualne)	-	206 968,76	-
	2018	203 147,16	217 657,67	-14 510,51
	2019	166 670,30	227 277,69	-60 607,38
	2020	173 724,98	236 897,71	-63 172,72

Tabela 16. Zużycie podstawowych zasobów medycznych w ramach porównywanych scenariuszy (istniejący vs nowy). Scenariusz maksymalny.

Punkt końcowy	Rok	Wartość		
		Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Różnica
Sumaryczne zużycie produktu leczniczego Orfadin® zawiesina doustna (liczba mg nityzynonu)	2017 (aktualne)	-	0,00	-
	2018	22 465,67	0,00	22 465,67
	2019	107 594,12	0,00	107 594,12
	2020	125 740,99	0,00	125 740,99
Sumaryczne zużycie produktu leczniczego Orfadin® kapsułki (liczba mg nityzynonu)	2017 (aktualne)	-	270 271,18	-
	2018	265 094,92	287 560,59	-22 465,67
	2019	197 255,88	304 850,00	-107 594,12
	2020	197 592,98	323 333,97	-125 740,99

- 5. Analiza wpływu na efekty zdrowotne
- 6. Analiza wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych



5. ANALIZA WPLYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE

Ze względu na fakt, iż porównywane scenariusze różnią się jedynie dostępnymi postaciami farmaceutycznymi nityzynonu (kapsułki vs kapsułki + zawiesina doustna), dla których wykazano biorównoważność, nie przeprowadzono osobnej oceny wpływu podjęcia rozważanej decyzji na skutki zdrowotne w ujęciu populacyjnym.

6. ANALIZA WPLYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH

Wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet sugerują, że uwzględnienie sugerowanego sposobu finansowania ocenianej technologii ze środków publicznych pozostanie bez wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców (koszty inkrementalne równe 0 zł w kolejnych latach horyzontu analizy).

Stosowanie produktu Orfadin® zawiesina doustna w analizowanym wskazaniu nie nakłada szczególnych wymagań na świadczeniobiorcę czy świadczeniodawcę.

Analizowany produkt leczniczy może być przyjmowany przez pacjenta samodzielnie.

Oceniana technologia obejmuje stosowanie produktu Orfadin® zawiesina doustna – 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.). Co więcej, stosowanie produktu Orfadin® zawiesina doustna nie wiąże się z dodatkowymi kosztami dotyczącymi wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne).

Wszystkie ewentualne wymagania związane z analizowaną technologią medyczną są już spełnione przez placówki medyczne obejmujące opieką medyczną pacjentów z analizowanej populacji ze względu na przepisywanie im nityzynonu w postaci kapsułek. Podjęcie decyzji o finansowaniu ocenianej technologii medycznej ze środków publicznych nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, skutkiem czego nie przeprowadzono oddzielnej analizy w tym zakresie.

7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE

Terapia nityzynonem związana jest z istotnym przedłużeniem przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od konieczności przeprowadzenia przeszczepu wątroby w odniesieniu do schematu placebo [107]. Wnioskowana technologia jest jedyną dostępną opcją terapeutyczną wśród pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I. Obecnie finansowany jest nityzynon w postaci kapsułek; rozszerzenie zakresu dostępnych postaci farmaceutycznych ułatwi przyjmowanie leku pacjentom mającym problem z połknięciem kapsułki. Produkt leczniczy Orfadin® ma status leku sierocego z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania w populacji pacjentów z chorobą ultrarazadką, w tym populacji pediatrycznej [40].

Po szerokim przeanalizowaniu problemu zdecydowano, że decyzja o finansowaniu ocenianej technologii ze środków publicznych nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie stwarza konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach. Nie znaleziono również 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 populacji pacjentów z rozpoznaniem dziedzicznej tyrozynemii typu I, mających problem z przyjmowaniem postaci stałej leku – kapsułek,
- niekwestionowany będzie równy dostęp do świadczenia wśród osób z analizowanej populacji.

Pozytywna decyzja refundacyjna nie będzie powodować istotnych problemów społecznych oraz:

- zwiększy poziom satysfakcji pacjentów z analizowanej populacji z otrzymanej opieki medycznej ze względu na udostępnienie wygodnej 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 Orfadin® w ramach programu lekowego nie przeprowadzono identyfikacji przeciwników czy zwolenników rozważanej decyzji.

8. OGRANICZENIA I WALIDACJA ANALIZY

W ramach niniejszej analizy część parametrów określono na podstawie danych wejściowych modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej [107]. Tym samym ograniczenia przeprowadzonego modelowania [107] dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet.

Przy braku indywidualnych danych poszczególnych pacjentów z dziedziczną tyrozyნიemią typu I leczonych nityzynonem w chwili obecnej w Polsce, zakres wydatków z budżetu płatnika publicznego i portfeli świadczeniobiorców określono z wykorzystaniem wyników zagregowanych określonych w ramach badania kwestionariuszowego. Obliczenia dotyczące aktualnie rozpoznanych pacjentów z dziedziczną tyrozyნიemią typu I w Polsce (z pominięciem pacjentów rozpoznanych w horyzoncie analizy wpływu na budżet, których obserwowano od momentu inicjalizacji terapii nityzynonem; por. rozdział 2.8.) przeprowadzono z uwzględnieniem modelowania dotyczącego standardowego pacjenta (np. korelacja wiek – waga). Stopień przekwalifikowania się pacjentów z nityzynonu w postaci kapsułek twardych na produkt w postaci zawiesiny doustnej określono na podstawie szacunków Zamawiającego.

Przeszukano medyczne bazy danych (Polska Biblioteka Lekarska, MEDLINE, EMBASE®, Google Scholar) w celu odnalezienia analogicznej analizy wpływu na budżet przeprowadzonej w warunkach polskich [107].

Nie odnaleziono żadnej opublikowanej informacji w tym zakresie.

9. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania jest ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców stosowania produktu Orfadin® zawiesina doustna w leczeniu dziedzicznej tyrozyნიemii typu I w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozyნიemii typu 1 (HT-1)” w warunkach polskich.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Orfadin® zawiesina doustna (nityzynon) podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I w warunkach polskich.



W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano opublikowane źródła informacji, a w przypadku ich braku informacje nieopublikowane uzyskane w ramach badania kwestionariuszowego, uzyskanych z Ministerstwa Zdrowia lub na podstawie źródeł dostarczonych przez Podmiot odpowiedzialny.

Na uwagę zasługuje, że w ramach przeprowadzonego badania kwestionariuszowego uzyskano informacje na temat wszystkich pacjentów cierpiących na dziedziczną tyrozynemii typu I w Polsce (por. rozdział 12.1. Analizy ekonomicznej [107]).

Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5. Analizy ekonomicznej [107] oraz w rozdziale 2. niniejszej analizy wpływu na budżet.

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wykazały, że finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)” nie wpłynie na wydatki płatnika publicznego oraz świadczeniobiorców.

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

Tabela 17. Analiza SWOT.

Parametr	Wartość
Rozważana decyzja	Finansowanie produktu Orfadin® zawiesina doustna w ramach istniejącej grupy limitowej 1140,0, Nityzynon, w programie lekowym „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)”
Mocne strony	<ul style="list-style-type: none"> • cechuje ją oparta na wiarygodnych dowodach naukowych skuteczność kliniczna przy akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa [41], • wpływa na poprawę zdrowia chorych na tyrozynemii typu I, • lek sierocy stosowany w chorobie ultraradkiej, • populację docelową dla wnioskowanej technologii stanowią pacjenci pediatryczni, • spełnione kryteria świadczenia gwarantowanego, • taki sam koszt wnioskowanej technologii stosowanej w ramach programu lekowego w odniesieniu do komparatora częściowo zastępowanego w praktyce klinicznej [107] • brak wpływu na budżet płatnika publicznego, • brak wpływu na budżet świadczeniobiorców.
Słabe strony	<ul style="list-style-type: none"> • brak
Szanse	<ul style="list-style-type: none"> • brak sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi, • brak konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach, • finansowanie zgodne z prawem pacjenta do świadczeń gwarantowanych, • zapewnienie równego dostępu do świadczeń, • zwiększenie poziomu satysfakcji świadczeniobiorców z otrzymanej opieki medycznej ze względu na udostępnienie pacjentowi skutecznego i wygodnego w użyciu produktu
Zagrożenia	<ul style="list-style-type: none"> • nie zidentyfikowano

10. WNIOSKI KOŃCOWE

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wykazały, że finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych na rozpatrywanych zasadach (program lekowy „Leczenie tyrozyneimii typu 1 (HT-1)”, istniejąca grupa limitowa 1140.0, Nityzynon) pozostanie bez wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców, zarówno w przypadku uwzględnienia jak i braku RSS.

W ramach przeprowadzonej analizy wpływu na budżet ustalono, że wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na finansowanie produktu Orfadin® zawiesina doustna stosowanego w leczeniu dziedzicznej tyrozyneimii typu I w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozyneimii typu 1 (HT-1)” wyniosą:



w przypadku braku uwzględnienia RSS.

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że realizacja scenariusza nowego związana z finansowaniem ocenianej technologii medycznej ze środków publicznych na rozpatrywanych zasadach pozostanie bez wpływu na budżet płatnika publicznego oraz świadczeniobiorców, bez względu na realizowany scenariusz wielkości populacji (koszty inkrementalne wynikające z realizacji scenariusza nowego w miejsce istniejącego wyniosą 0 zł w latach horyzontu analizy), zarówno w przypadku uwzględnienia jak i braku RSS.

Wykazano, że za finansowaniem ze środków publicznych produktu Orfadin® zawiesina doustna stosowanego w leczeniu dziedzicznej tyrozyneimii typu I wśród pacjentów z analizowanej populacji przemawiają aspekty etyczne oraz społeczne.

11. ANALIZA RACJONALIZACYJNA

Zgodnie z Art. 25. pkt 14 lit. c tiret 4 ustawy o refundacji [26] uzasadnienie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku zawiera analizę racjonalizacyjną jedynie w przypadku,

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Orfadin® zawiesina doustna (nityzynon) podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I w warunkach polskich.



gdy analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Wyniki przeprowadzonej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa Analizy wpływu na budżet świadczą, iż finansowanie ze środków publicznych stosowania wnioskowanej technologii pozostanie bez wpływu na budżet płatnika publicznego (por. rozdział 3.).

Wykazany w analizie wpływu na budżet brak wzrostu wydatków z budżetu płatnika publicznego sugeruje brak zasadności przeprowadzenia analizy racjonalizacyjnej dla problemu decyzyjnego rozpatrującego finansowanie wnioskowanej technologii w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)”. Na tej podstawie nie przeprowadzono obliczeń w tym zakresie.

12. PROGNOZA PRZEKROCZENIA BUDŻETU NA REFUNDACJĘ LEKÓW

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

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

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

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

Informacje z komunikatu DEF NFZ z 5 stycznia 2016 roku świadczą, że do końca listopada 2015 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację wyniósł 87,23%. Ekstrapolując na cały rok, można oszacować, że w 2015 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację nie

przekroczył 95,2% ($87,23\% \times 12/11$). Planowany budżet na refundację w 2015 roku wynosił 11 280 853 000 PLN. Niewykorzystanych środków z budżetu przeznaczanego na refundację w 2015 roku zostało więc około 546 mln PLN.

Na podstawie komunikatu DEF NFZ z 5 stycznia 2017 roku ustalono, że do końca listopada 2016 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację wyniósł 88,26%. Ekstrapolując na cały rok, można oszacować, że w 2016 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację nie przekroczył 96% ($88,26\% \times 12/11$). Planowany budżet na refundację w 2016 roku wynosił 11 821 571 000 PLN. Niewykorzystanych środków z budżetu przeznaczanego na refundację w 2016 roku zostało więc około 473 mln PLN.

Na podstawie przedstawionych powyżej informacji, wysoce prawdopodobne wydaje się zdarzenie, że budżet przeznaczony na refundację leków nie zostanie przekroczony (podobnie jak miało to miejsce w poprzednich latach).

13. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych. Wersja 3.0. sierpień 2016 r. <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/> (dostęp: październik 2017 roku).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Tan-Torres Edejer T et al.: Making Choices in Health: WHO Guide to Cost-Effectiveness Analysis. World Health Organization Publications. Geneva, 2003.
- [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] 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.
- [14] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-b and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [15] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [16] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [21] Łanda K (red.): Pricing. Ceny leków refundowanych, negocjacje i podział ryzyka. CEESTAHC, Kraków / Warszawa, wrzesień 2009 roku.
- [22] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.

-
- [23] 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: październik 2017 r.).
- [24] Informacje o zawartych umowach przez Wojewódzkie Oddziały NFZ w 2017 roku, aplikacje.nfz.gov.pl/umowy (ostatnia aktualizacja: październik 2017 r.).
- [25] 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.
- [26] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm., tj. Dz.U. 2012 poz. 95, 742, z 2013 r. poz. 766, 1290, z 2014 r. poz. 1136, 1138.
- [27] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: październik 2017 r.).
- [28] Katalog produktów leczniczych PHARMINDEX, pharmindex.pl (ostatnia aktualizacja: październik 2017 r.).
- [29] Mohammad S, Hormaza L, Neighbors K, Boone P, Tierney M, Azzam RK, Butt Z, Alonso EM. Health status in young adults two decades after pediatric liver transplantation. *Am J Transplant.* 2012 Jun;12(6):1486-95. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04080.x. Epub 2012 May 8.
- [30] Younossi ZM, Singer ME, McHutchison JG, Shermock KM. Cost effectiveness of interferon alpha2b combined with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology.* 1999 Nov;30(5):1318-24.
- [31] McLernon DJ, Dillon J, Donnan PT. Health-state utilities in liver disease: a systematic review. *Med Decis Making.* 2008 Jul-Aug;28(4):582-92. doi: 10.1177/0272989X08315240. Epub 2008 Apr 18.
- [32] Lewis MB, Howdle PD. Cognitive dysfunction and health-related quality of life in long-term liver transplant survivors. *Liver Transpl.* 2003 Nov;9(11):1145-8.
- [33] Sinha M, Das A. Cost effectiveness analysis of different strategies of management of chronic hepatitis C infection in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2000 Jan;19(1):23-30.
- [34] Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyżce urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2012 r. poz. 388).
- [35] Obwieszczenie 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.
- [36] Volinsky CT, Raftery AE. Bayesian information criterion for censored survival models. *Biometrics.* 2000 Mar;56(1):256-62.
- [37] Nowacka-Cieciura Ewa, Durlik Magdalena. Zasady leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu wątroby. *Med. Sci. Rev. Hepatol.* 2007: 7 s.9-17, bibliogr. 37 poz., sum.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu Medycyna Praktyczna, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: październik 2017 r.).
- [39] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2018 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2018.13).
- [40] Przeprowadzona przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa analiza problemu decyzyjnego dla produktu Orfadin® zawiesina doustna, październik 2017 r.
- [41] Przeprowadzona przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa analiza kliniczna dla produktu Orfadin® zawiesina doustna, październik 2017 r.
-

- [42] 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.
- [43] Komunikaty Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. www.aotm.gov.pl (ostatni dostęp: październik 2017).
- [44] Raimann E, Cornejo V, Arias C, Cabello JF, Castro G, Fernández E, de la Parra A. Clinical follow up of Chilean patients with tyrosinemia type 1 treated with 2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-ciclohexanedione (NTBC). *Rev Med Chil.* 2012 Feb;140(2):169-75. doi: 10.1590/S0034-98872012000200004. PMID: 22739945.
- [45] Schiff M, Broue P, Chabrol B, De Laet C, Habes D, Mention K, Sarles J, Spraul A, Valayannopoulos V, Ogier de Baulny H; French-Belgian study group for HT-1. Heterogeneity of follow-up procedures in French and Belgian patients with treated hereditary tyrosinemia type 1: results of a questionnaire and proposed guidelines. *J Inherit Metab Dis.* 2012 Sep;35(5):823-9. doi: 10.1007/s10545-011-9429-y. Epub 2011 Dec 14. PMID: 22167277.
- [46] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 4 do zarządzenia Nr 62/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 lipca 2017 r.
- [47] FDA. Orfadin. Medical Review (N21232). 2001-2002. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2002/21-232_ORFADIN_medr.pdf
- [48] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 74/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- [49] Katalog grup. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 73/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne.
- [50] Katalog świadczeń odrębnych. Załącznik nr 2 do zarządzenia Nr 73/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne.
- [51] Katalog do sumowania. Załącznik nr 3 do zarządzenia Nr 73/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne.
- [52] Trwanie życia w 2016 roku. Główny Urząd Statystyczny. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2016-r-,2,11.html>.
- [53] Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Pol Arch Med Wewn.* 2015 Feb 27;125(1-2):18-26.
- [54] Katalog świadczeń wysokospecjalistycznych. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 61/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne.
- [55] Ling-Hsiang Chuang, and Sarah J. Whitehead. Mapping for economic evaluation. *British Medical Bulletin* 2011; 1–15.
- [56] IMS Health. HE model of treatment of HT-1 with nitisinone. Version 3.3. April 2010 (materiał dostarczony przez Zamawiającego).
- [57] Larochelle J, Alvarez F, Bussi eres JF, Chevalier I, Dallaire L, Dubois J, Faucher F, Fenyves D, Goodyer P, Grenier A, Holme E, Laframboise R, Lambert M, Lindstedt S, Maranda B, Melan on S, Merouani A, Mitchell J, Parizeault G, Pelletier L, Phan V, Rinaldo P, Scott CR, Scriver C, Mitchell GA. Effect of nitisinone (NTBC) treatment on the clinical course of hepatorenal tyrosinemia in Qu bec. *Mol Genet Metab.* 2012 Sep;107(1-2):49-54. doi: 10.1016/j.ymgme.2012.05.022. Epub 2012 Jul 13.

- [58] Poltransplant. Biuletyn Informacyjny 2014. Nr 1(22), maj 2014 roku. http://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn2014/Biuletyn_2014_web.pdf
- [59] Arnon R, Annunziato R, Miloh T, Wasserstein M, Sogawa H, Wilson M, Suchy F, Kerkar N. Liver transplantation for hereditary tyrosinemia type I: analysis of the UNOS database. *Pediatr Transplant.* 2011 Jun;15(4):400-5. doi: 10.1111/j.1399-3046.2011.01497.x. Epub 2011 Apr 19.
- [60] Badanie 1999 010 01 (protokół i wyniki badania udostępnione przez firmę Swedish Orphan Biovitrum International AB; *date on file*).
- [61] Badanie 2001 010 95 (protokół i wyniki badania udostępnione przez firmę Swedish Orphan Biovitrum International AB; *date on file*).
- [62] Masurel-Paulet A, Poggi-Bach J, Rolland MO, Bernard O, Guffon N, Dobbelaere D, Sarles J, de Baulny HO, Touati G. NTBC treatment in tyrosinaemia type I: long-term outcome in French patients. *J Inherit Metab Dis.* 2008 Feb;31(1):81-7. Epub 2008 Jan 25.
- [63] Couce ML, Dalmau J, del Toro M, Pintos-Morell G, Aldámiz-Echevarría L; Spanish Working Group on Tyrosinemia type 1. Tyrosinemia type 1 in Spain: mutational analysis, treatment and long-term outcome. *Pediatr Int.* 2011 Dec;53(6):985-9. doi: 10.1111/j.1442-200X.2011.03427.x.
- [64] Bartlett D.C., Lloyd C., Mirza D., et al. Nitisinone treatment reduces the need for liver transplantation in children with tyrosinaemia type 1 and is associated with improved post-transplant renal tubular function. *Hepatology* 2010; SUPPL. 1: 1030A-1031A.
- [65] Koelink C.J.L., van Hasselt P., van der Ploeg A., et al. Tyrosinemia type I treated by NTBC: How does AFP predict liver cancer? *Molec Genet and Metab* 2006; 89: 310-315.
- [66] El-Karaksy H., Fahmy M., El-Raziky M., et al. Hereditary tyrosinemia type 1 from a single center in Egypt: Clinical study of 22 cases. *World J Pediatr* 2011; 7: 224-231.
- [67] Thimm E., Richter-Werkle R., Kamp G., et al. Neurocognitive outcome in patients with hypertyrosinemia type I after long-term treatment with NTBC. *J Inherit Metab Dis* 2011; 35: 263-268.
- [68] Joshi SN., Venugopalan P. Experience with NTBC therapy in hereditary tyrosinaemia type I: an alternative to liver transplantation. *Ann Trop Paediatr.* 2004; 24: 259-65.
- [69] Gissen P., Preece M.A., Willshaw H.A., McKiernan P.J. Ophthalmic follow-up of patients with tyrosinaemia type I on NTBC. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26: 13-16.
- [70] G.A.Mitchell, J.Larochelle, M.Lambert, et al., Neurologic crises in hereditary tyrosinemia, *N.Engl.J.Med.* 322 (1990) 432–437.
- [71] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 1l do zarządzenia nr 74/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 22 sierpnia 2017 r.
- [72] Średnioważone kursy walut obcych w złotych w 2017 roku wg danych Narodowego Banku Polskiego; http://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/arch_a.html (ostatnia aktualizacja: październik 2017 r.).
- [73] Levy AR, Kowdley KV, Iloeje U, Tafesse E, Mukherjee J, Gish R, Bzowej N, Briggs AH. The impact of chronic hepatitis B on quality of life: a multinational study of utilities from infected and uninfected persons. *Value Health.* 2008 May-Jun;11(3):527-38. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00297.x. Epub 2007 Dec 17.
- [74] Statystyka JGP. Rok 2016, katalog 1b. <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/KatalogJGP.aspx> (ostatnia aktualizacja: październik 2017 r.).
- [75] Komunikaty DGL Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie kwot refundacji i liczby zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych. www.nfz.gov.pl (ostatnia aktualizacja październik 2017 r.).
- [76] Picavet E, Annemans L, Cleemput I, Cassiman D, Simoons S. Market uptake of orphan drugs - a European analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2012 Dec;37(6):664-7. doi: 10.1111/j.1365-2710.2012.01364.x. Epub 2012 Jun 26.

- [77] Executive Agency for Health and Consumers. Final CAVOD study report "Creation of a process for the exchange of knowledge between Member States and European authorities on the scientific assessment of the clinical added value for orphan medicines". Report No.: EAHC/2010/Health/05. October 2011. http://ec.europa.eu/eahc/documents/news/CAVOD_Final%20Report_vf_corrected_281011.pdf.
- [78] Pohorecka M., Biernacka M., Jakubowska-Winecka A., Biernacki M., Kusznierska K., Kowalik A. and Sykut-Cegielska J. Behavioral and intellectual functioning in patients with tyrosinemia type I. *Endokrynologia, Diabetologia i Choroby Przemiany Materii Wieku Rozwojowego* 2012 18:3 (96-100).
- [79] Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych (pot. inflacja). http://www.stat.gov.pl/gus/5840_1638_PLK_HTML.htm (ostatnia aktualizacja: październik 2017 r.).
- [80] Thiel C, Landgrebe K, Knubben E, Nadalin S, Ladurner R, Grasshoff C, Königsrainer A, Schenk M, Thiel K. Contributors to individual quality of life after liver transplantation. *Eur J Clin Invest.* 2013 Jan;43(1):11-9. doi: 10.1111/eci.12007. Epub 2012 Oct 18.
- [81] Morales JM, Varo E, Lázaro P. Immunosuppressant treatment adherence, barriers to adherence and quality of life in renal and liver transplant recipients in Spain. *Clin Transplant.* 2012 Mar-Apr;26(2):369-76. doi: 10.1111/j.1399-0012.2011.01544.x. Epub 2011 Oct 30.
- [82] Kantola T, Mäklin S, Koivusalo AM, Räsänen P, Rissanen A, Roine R, Sintonen H, Höckerstedt K, Isoniemi H. Cost-utility of molecular adsorbent recirculating system treatment in acute liver failure. *World J Gastroenterol.* 2010 May 14;16(18):2227-34.
- [83] Hutton DW, So SK, Brandeau ML. Cost-effectiveness of nationwide hepatitis B catch-up vaccination among children and adolescents in China. *Hepatology.* 2010 Feb;51(2):405-14. doi: 10.1002/hep.23310.
- [84] Åberg F, Mäklin S, Räsänen P, Roine RP, Sintonen H, Koivusalo AM, Höckerstedt K, Isoniemi H. Cost of a quality-adjusted life year in liver transplantation: the influence of the indication and the model for end-stage liver disease score. *Liver Transpl.* 2011 Nov;17(11):1333-43. doi: 10.1002/lt.22388.
- [85] Åberg F, Rissanen AM, Sintonen H, Roine RP, Höckerstedt K, Isoniemi H. Health-related quality of life and employment status of liver transplant patients. *Liver Transpl.* 2009 Jan;15(1):64-72. doi: 10.1002/lt.21651.
- [86] Russell RT, Feurer ID, Wisawatapnimit P, Pinson CW. The validity of EQ-5D US preference weights in liver transplant candidates and recipients. *Liver Transpl.* 2009 Jan;15(1):88-95. doi: 10.1002/lt.21648.
- [87] Fonseca MC, Araújo GT, Araújo DV. Cost effectiveness of peginterferon alfa-2B combined with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2009 Jun;13(3):191-9.
- [88] Levy AR, Kowdley KV, Iloeje U, Tafesse E, Mukherjee J, Gish R, Bzowej N, Briggs AH. The impact of chronic hepatitis B on quality of life: a multinational study of utilities from infected and uninfected persons. *Value Health.* 2008 May-Jun;11(3):527-38. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00297.x. Epub 2007 Dec 17.
- [89] Volk ML, Vijan S, Marrero JA. A novel model measuring the harm of transplanting hepatocellular carcinoma exceeding Milan criteria. *Am J Transplant.* 2008 Apr;8(4):839-46. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.02138.x. Epub 2008 Mar 2.
- [90] Veenstra DL, Sullivan SD, Lai MY, Lee CM, Tsai CM, Patel KK. HBeAg-negative chronic hepatitis B: cost-effectiveness of peginterferon alfa-2a compared to lamivudine in Taiwan. *Value Health.* 2008 Mar-Apr;11(2):131-8. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00221.x.
- [91] Veenstra DL, Sullivan SD, Dusheiko GM, Jacobs M, Aledort JE, Lewis G, Patel KK. Cost-effectiveness of peginterferon alpha-2a compared with lamivudine treatment in patients with HBe-antigen-positive chronic hepatitis B in the United Kingdom. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007 Aug;19(8):631-8.
- [92] Veenstra DL, Sullivan SD, Clarke L, Iloeje UH, Tafesse E, Di Bisceglie A, Kowdley KV, Gish RG. Cost effectiveness of entecavir versus lamivudine with adefovir salvage in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Pharmacoeconomics.* 2007;25(11):963-77.

- [93] Moeremans K, Warie H, Annemans L. Assessment of the economic value of the INTERCEPT blood system in Belgium. *Transfus Med.* 2006 Feb;16(1):17-30.
- [94] Kim SY, Billah K, Lieu TA, Weinstein MC. Cost effectiveness of hepatitis B vaccination at HIV counseling and testing sites. *Am J Prev Med.* 2006 Jun;30(6):498-506.
- [95] Lin WA, Tarn YH, Tang SL. Cost-utility analysis of different peg-interferon alpha-2b plus ribavirin treatment strategies as initial therapy for naïve Chinese patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Nov 15;24(10):1483-93.
- [96] Thein HH, Krahn M, Kaldor JM, Dore GJ. Estimation of utilities for chronic hepatitis C from SF-36 scores. *Am J Gastroenterol.* 2005 Mar;100(3):643-51.
- [97] Plunkett BA, Grobman WA. Routine hepatitis C virus screening in pregnancy: a cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Apr;192(4):1153-61.
- [98] Longworth L, Bryan S. An empirical comparison of EQ-5D and SF-6D in liver transplant patients. *Health Econ.* 2003 Dec;12(12):1061-7.
- [99] Chong CA, Gulamhussein A, Heathcote EJ, Lilly L, Sherman M, Naglie G, Krahn M. Health-state utilities and quality of life in hepatitis C patients. *Am J Gastroenterol.* 2003 Mar;98(3):630-8.
- [100] Siebert U, Sroczynski G, Rossol S, Wasem J, Ravens-Sieberer U, Kurth BM, Manns MP, McHutchison JG, Wong JB; German Hepatitis C Model (GEHMO) Group; International Hepatitis Interventional Therapy (IHIT) Group. Cost effectiveness of peginterferon alpha-2b plus ribavirin versus interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. *Gut.* 2003 Mar;52(3):425-32.
- [101] Ratcliffe J, Longworth L, Young T, Bryan S, Burroughs A, Buxton M; Cost-Effectiveness of Liver Transplantation Team. Assessing health-related quality of life pre- and post-liver transplantation: a prospective multicenter study. *Liver Transpl.* 2002 Mar;8(3):263-70.
- [102] Arguedas MR, Heudebert GR, Fallon MB, Stinnett AA. The cost-effectiveness of hepatitis A vaccination in patients with chronic hepatitis C viral infection in the United States. *Am J Gastroenterol.* 2002 Mar;97(3):721-8.
- [103] Sagmeister M, Wong JB, Mullhaupt B, Renner EL. A pragmatic and cost-effective strategy of a combination therapy of interferon alpha-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001 May;13(5):483-8.
- [104] Northrup PG, Abecassis MM, Englesbe MJ, Emond JC, Lee VD, Stukenborg GJ, Tong L, Berg CL; Adult-to-Adult Living Donor Liver Transplantation Cohort Study Group. Addition of adult-to-adult living donation to liver transplant programs improves survival but at an increased cost. *Liver Transpl.* 2009 Feb;15(2):148-62. doi: 10.1002/lt.21671.
- [105] Patel D, Terrault NA, Yao FY, Bass NM, Ladabaum U. Cost-effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005 Jan;3(1):75-84.
- [106] 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.
- [107] Przeprowadzona przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa analiza ekonomiczna dla produktu Orfadin® zawiesina doustna, październik 2017 r.
- [108] Charakterystyka produktu leczniczego Orfadin®. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000555/WC500049195.pdf
- [109] Pismo Z Departamentu Gospodarki Lekami Ministerstwa Zdrowia o sygnaturze PLD.46434.1122.2015.AP z dnia 11 marca 2015 roku.
- [110] GUS. Stan zdrowia ludności Polski w 2014 r. Data publikacji 01.07.2017, z późn. zm. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2014-r-,6,6.html> (ostatnia aktualizacja: październik 2017 r.).

- [111] Waga i nadwaga Polaków. Wrzesień 2006. <http://docplayer.pl/33307644-Wyniki-badan-ankietowych-na-temat-waga-i-nadwaga-polakow-ankieta-z-udzialem-ankieterow-wywiady-bezposrednie.html>.
- [112] Vondráčková A, Tesarová M, Magner M, Docekalová D, Chrastina P, Procházkova D, Zeman J, Honzík T. Klinické projevy a výsledky metabolických a molekulárně genetických analýz u jedenácti dětí s tyrosinemií typu I. *Cas Lek Cesk*. 2010;149(9):411-6.
- [113] Fernández-Lainez C, Ibarra-González I, Belmont-Martínez L, Monroy-Santoyo S, Guillén-López S, Vela-Amieva M. Tyrosinemia type I: clinical and biochemical analysis of patients in Mexico. *Ann Hepatol*. 2014 Mar-Apr;13(2):265-72.
- [114] van Spronsen FJ, Thomasse Y, Smit GP, Leonard JV, Clayton PT, Fidler V, Berger R, Heymans HS. Hereditary tyrosinemia type I: a new clinical classification with difference in prognosis on dietary treatment. *Hepatology*. 1994 Nov;20(5):1187-91.
- [115] van Spronsen FJ, Smit GP, Wijburg FA, Thomasse Y, Visser G, Heymans HS. Tyrosinaemia type I: considerations of treatment strategy and experiences with risk assessment, diet and transplantation. *J Inher Metab Dis*. 1995;18(2):111-4.
- [116] Konidis SV, Hrycko A, Nightingale S, et al. Health-related quality of life in long-term survivors of paediatric liver transplantation. *Paediatr Child Health* Vol 20 No 4 May 2015.
- [117] Zarządzenia 74/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- [118] A study to evaluate the bioequivalence of Orfadin suspension 4 mg/ml compared to Orfadin capsules 10 mg, and the effect of food on the bioavailability of the suspension. An open-label, randomized, cross-over, single-dose study in healthy volunteers. Final Report of the Study. (Materiały udostępnione przez firmę Swedish Orphan Biovitrum).
- [119] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01682538?term=Nitisinone+OR+Orfadin+OR+NTBC&rank=6> (stan na: październik 2017 r.).
- [120] Rudebeck M, Svensson L, Sahlberg M i wsp. Drug development for paediatric patients with inborn errors of metabolism (IEM)-A development program for an oral suspension of nitisinone for hereditary tyrosinemia type 1 (HT-1). *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2015; 38(1) SUPPL. 1: S350-S351.
- [121] Wniosek o objęcie refundacją leku Orfadin (nityzynon) we wskazaniu: Leczenie tyrozynemii typu I (HT-1). Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTMiT-OT-4351-34/2015, Warszawa, 18.09.2015.

14. SPIS TABEL

Tabela 1. Różnice w pomiędzy scenariuszami analizy - istniejący vs. nowy.	15
Tabela 2. Wielkość docelowej populacji pacjentów na podstawie wyników badania kwestionariuszowego [107] oraz informacji przedstawionych w [109].	17
Tabela 3. Informacje na temat wagi ciała pacjentów aktualnie stosujących nityzynon w Polsce. Scenariusz najbardziej prawdopodobny.	19
Tabela 4. Zużycie mg nityzynonu wśród pacjentów rozpoczynających leczenie w horyzoncie analizy wpływu na budżet.	20
Tabela 5. Odsetek pacjentów, którzy zmieniają terapię na nityzynon w postaci zawiesiny doustnej.	21
Tabela 6. Podsumowanie wielkości populacji zgodnej z §6 ust 1 i 2 rozporządzenia [34] (wyniki zaokrąglone). W nawiasach podano wartości uwzględnione w ramach skrajnych scenariuszy wielkości analizowanej populacji (minimalnego i maksymalnego).	22
Tabela 7. Parametry i założenia analizy wpływu na budżet.	25
Tabela 8. Wyniki analizy wpływu na budżet rozpatrującej najbardziej prawdopodobny scenariusz wielkości analizowanej populacji; wariant z RSS.	29
Tabela 9. Wyniki analizy wpływu na budżet rozpatrującej najbardziej prawdopodobny scenariusz wielkości analizowanej populacji; wariant bez RSS.	30
Tabela 10. Wyniki analizy wpływu na budżet rozpatrującej scenariusz minimalny wielkości analizowanej populacji; wariant z RSS.	32
Tabela 11. Wyniki analizy wpływu na budżet rozpatrującej scenariusz minimalny wielkości analizowanej populacji; wariant bez RSS.	33
Tabela 12. Wyniki analizy wpływu na budżet rozpatrującej scenariusz maksymalny wielkości analizowanej populacji; wariant z RSS.	34
Tabela 13. Wyniki analizy wpływu na budżet rozpatrującej scenariusz maksymalny wielkości analizowanej populacji; wariant bez RSS.	35
Tabela 14. Zużycie podstawowych zasobów medycznych w ramach porównywanych scenariuszy (istniejący vs nowy). Scenariusz najbardziej prawdopodobny.	38
Tabela 15. Zużycie podstawowych zasobów medycznych w ramach porównywanych scenariuszy (istniejący vs nowy). Scenariusz minimalny.	38
Tabela 16. Zużycie podstawowych zasobów medycznych w ramach porównywanych scenariuszy (istniejący vs nowy). Scenariusz maksymalny.	38
Tabela 17. Analiza SWOT.	42
Tabela 18. 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.	54

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Orfadin® zawiesina doustna (nityzynon) podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I w warunkach polskich.



15. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 18. 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 ⁱ	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ⁱⁱ	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. – 2.7.	-
	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 mar 2018 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.	-
pkt 1 lit b	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku? 	TAK	Rozdział 2.5.	-
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.	-
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.	-
§ 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	Rozdział 2.5.	-
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 stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje? 	TAK	Rozdział 3.1.	-

Nr ⁱ	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ⁱⁱ	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”
	<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>różnice w wydatkach na refundację ceny wnioskowanej technologii</u>)? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 7	<ul style="list-style-type: none"> <u>minimalny i maksymalny</u> wariant oszacowania, 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</u> wariant oszacowania, 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 7.	Szczegóły dotyczące danych wejściowych w analizie ekonomicznej

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Orfadin® zawiesina doustna (nityzynon) podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I w warunkach polskich.



Nr ⁱ	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ⁱⁱ	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.	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	-	-
§ 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 ⁱ	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ⁱⁱ	Uwagi
pkt 1	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.1.	-
pkt 2	• 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	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 2	• 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	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdziały 3.2. – 3.5.	-
pkt 2	• 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?	Nie dotyczy	Rozdział 2.1.	Kwalifikacja do istniejącej grupy limitowej
§ 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	• dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczególności umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?	TAK	Rozdział 13.	-
pkt 2	• wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	TAK	Rozdział 2.5	Dane od Zamawiającego oraz wyniki badania kwestionariuszowego omówione w ramach analizy ekonomicznej
Część II. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Orfadin® zawiesina doustna (nityzynon) podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I w warunkach polskich.



Nr ⁱ	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ⁱⁱ	Uwagi
AWA	Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 2.5.	-
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.	-
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.	-
AWA	Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Rozdział 2.5.	-
AWA	Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Rozdział 2.5.	-
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 3.3.-3.5.	Analiza wartości skrajnych
AWA	Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Rozdziały 2.7.	Nie pominięto
AWA	Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	Rozdział 12.	-
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.	-

Nr ⁱ	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ⁱⁱ	Uwagi
5.1.1. W.AOTM	Czy w przypadku współpłacenia przedstawiono koszty ponoszone przez pacjenta, ich wartości średnie, a w uzasadnionych przypadkach także zakres?	TAK	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	Rozdziały 3.2-3.5	Analiza wartości skrajnych
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	Rozdział 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	Rozdział 2.5.	-
5.1.5. W.AOTM	Czy skonstruowano alternatywne warianty do oceny liczebności populacji?	TAK	Rozdział 2.5.	-
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?	Nie dotyczy	Rozdział 3.6.	Brak wpływu na budżet płatnika publicznego rozważanej w opracowaniu decyzji

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Orfadin® zawiesina doustna (nityzynon) podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I w warunkach polskich.



Nr ⁱ	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ⁱⁱ	Uwagi
5.1.7. W.AOTM	Czy przedstawiono wyniki oceny zużycia poszczególnych świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie?	TAK	Rozdział 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.	Szczegółowa ocena kosztów przedstawiona w analizie ekonomicznej
- 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 ⁱ	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ⁱⁱ	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?	TAK	Tabela 14.	-
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.	-

ⁱ 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 Wytycznymi AOTMiT z 2016 roku.

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